



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012123386/15, 05.11.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.11.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
06.11.2009 US 61/258,914;
06.11.2009 US 61/258,918

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2013 Бюл. № 35

(45) Опубликовано: 27.06.2014 Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO2007/150011 A2 27.12.2007 Реферат [он-лайн] [найдено 2014-01-10] (Найдено из базы данных PatSearch (DWPI). RU2366655 C2 10.09.2009. US2006/0204502 A1 14.09.2006 . WO01/93841 A2 13.12.2001 . US2008/0161324 A1 03.07.2008 Реферат [он-лайн] [найдено 2014-01-10] (Найдено из базы данных PatSearch (DWPI). WO2005/074513 A2 18.08.2005 . NICOLAS SA et al. (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 06.06.2012

(86) Заявка РСТ:
US 2010/055691 (05.11.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/057112 (12.05.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

**ШАЛВИЦ Роберт (US),
ГАРДНЕР Джозеф Х. (US)**

(73) Патентообладатель(и):

АЭРПИО ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)

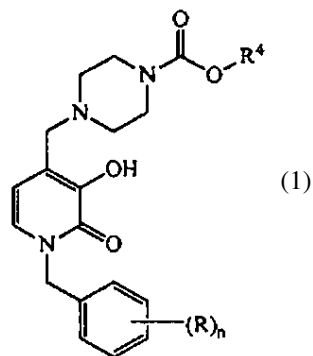
(54) СПОСОБЫ УСИЛЕНИЯ СТАБИЛИЗАЦИИ ИНДУЦИРУЕМОГО ГИПОКСИЕЙ ФАКТОРА-1 АЛЬФА

(57) Реферат:

Предложены: применение соединения формулы (1) или его соли для получения лекарственного средства для усиления HIF-1 α стабилизации в клетке, а также для получения лекарственного средства для усиления иммунной реакции у субъекта, для профилактической

обработки раны, препятствующей заражению, для лечения заражения, вызванного микроорганизмом, для повышения эффективности вакцины, для обработки раны у субъекта. Предложена фармацевтическая композиция, содержащая указанный ингиби-тор

HIF-1 α пролилгидроксилазы и одно или более вспомогательных веществ. Показано достижение заявленных назначений новым соединением формулы (1), ингибитором HIF-1 α пролилгидроксилазы (HIFPH2 (EGLN1)). Это делает его пригодным для лечения заболеваний, состояний и/или синдромов, связанных с активностью HIF-1 альфа. 7 н. и 19 з.п. ф-лы, 20 ил., 8 табл., 13 пр.



(56) (продолжение):

The role of redox-dependent mechanisms in the downregulation of ligand-induced Toll-like receptors 7,8 and 4-mediated HIF-1 alpha prolyl hydroxylation. Immunol. Cell Biol. 2010 feb; 88(2);180-6 Epub 2009 Oct 20 Реферат [он-лайн] [найдено 2014-01-10] (Найдено из базы данных PubMed PMID: 19841637). APPELHOFF R.J. et al. Mechanism of signal transduction: differential function of the prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, and PHD3 in the regulation of hypoxia-inducible factor. J.Biol. Chem. 2004 279:38458-38465[он-лайн] [найдено 2014-01-13] (Найдено из Интернет: URL

R U 2 5 2 1 2 5 1 C 2

R U 2 5 2 1 2 5 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/496 (2006.01)*A61K 31/444* (2006.01)*A61P 43/00* (2006.01)*A61P 37/04* (2006.01)*A61P 31/00* (2006.01)*A61P 17/02* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012123386/15, 05.11.2010**(24) Effective date for property rights:
05.11.2010

Priority:

(30) Convention priority:

06.11.2009 US 61/258,914;**06.11.2009 US 61/258,918**(43) Application published: **20.12.2013** Bull. № **35**(45) Date of publication: **27.06.2014** Bull. № **18**(85) Commencement of national phase: **06.06.2012**

(86) PCT application:

US 2010/055691 (05.11.2010)

(87) PCT publication:

WO 2011/057112 (12.05.2011)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**ShALVITs Robert (US),
GARDNER Dzhozef Kh. (US)**

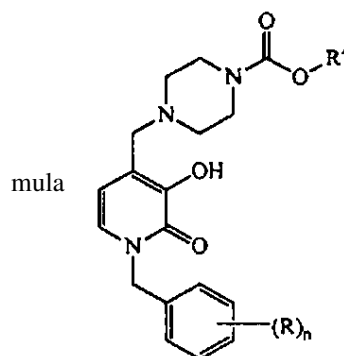
(73) Proprietor(s):

AEhRPIO TERAPJuTIKS INK. (US)(54) **METHODS FOR INCREASING STABILISATION OF HYPOXYA INDUCED FACTOR-1 ALPHA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: there are presented: using a compound of formula (1) or its salt for preparing a drug for increasing HIF-1 α stabilisation in a cell, as well as for preparing a drug enhancing the immune response in an individual, for preventive management of a wound to avoid an infection, for treatment of the microbial infection, for improvement of efficacy of a vaccine for management of the wound in the individual. What is presented is a pharmaceutical composition containing the above HIF-1 α prolyl hydroxylase inhibitor and one or more additives. What is shown is achieving the declared applications by using the new compound of for-



prolyl hydroxylase (HIFPH2 (EGLN1)) inhibitor. It makes it applicable for treating HIF-1 alpha activity related diseases, conditions and/or syndromes.

EFFECT: preparing the drug for increasing HIF-1 α stabilisation in a cell.

26 cl, 20 dwg, 8 tbl, 13 ex

По данной заявке испрашивается приоритет на основании предварительной заявки серийный номер 61/258914 и предварительной заявки серийный номер 61/258918, которые были внесены в реестр 6 ноября 2009 г. и которые включены в настоящее описание во всей полноте в качестве ссылок.

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ НАСТОЯЩЕЕ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В настоящем изобретении описаны ингибиторы пролилгидроксилазы, которые могут стабилизировать индуцируемый гипоксией фактор-1 альфа (HIF-1 α), а также индуцируемый гипоксией фактор-2 альфа (HIF-2 α). В настоящем изобретении также
10 описаны фармацевтические композиции, содержащие одно или более из раскрытых соединений. Кроме того, в настоящем изобретении описаны способы стимулирования клеточной иммунной реакции у млекопитающего, такие как усиление фагоцитоза, например увеличение продолжительности жизни фагоцитов, в том числе кератиноцитов, нейтрофилов. В связи с этим, описанные соединения обеспечивают способы лечения
15 заболеваний, которые взаимосвязаны с иммунной реакцией тела.

СУЩНОСТЬ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Описанные соединения стабилизируют HIF-1 α и HIF-2 α , а также другие факторы, которые присутствуют в поврежденной иммунной системе, или количество которых
20 снижено, или которые чрезмерно нагружены наличием болезненного состояния и проявлениями болезненного состояния, в том числе сепсисом. Описанные соединения можно применять для лечения рака и можно совместно вводить с другими лекарственными средствами для терапии рака. Кроме того, описанные соединения можно применять для усиления иммунной реакции у млекопитающего при совместном введении с вакциной, например вакцинами против гриппа, вакцинами против малярии,
25 вакцинами против желтой лихорадки, вакцинами против рака и подобными.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг. 1 показан нормальный метаболический путь HIF-1 α при нормоксии.

На фиг. 2 показано усиление уничтожения нейтрофилами штамма Ньюмана *S. aureus* при обработке 50 мкМ и 200 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, в сравнении
30 с контролем (ДМСО) через 60 и 90 минут.

На фиг. 3 показано усиление клеточной линии человеческих моноцитов (U937) относительно *S. aureus* (штамм Ньюмана) при обработке 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, в сравнении с необработанными образцами.

На фиг. 4 показан средний процент выживших бактерий в обработанных в сравнении
35 с необработанными U937 клетками после заражения *S. aureus* (штамм Ньюмана) после 1 часовой предварительной обработки (черные) или 2 часовой (заштрихованные) предварительной обработки 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII.

На фиг. 5 показан средний процент выживших бактерий в обработанных в сравнении с необработанными U937 клетками после заражения двумя штаммами *S. aureus*, Ньюмана
40 (черные) или устойчивым к метициллину *S. aureus* (MRSA) (заштрихованные), после 1 часовой предварительной обработки 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII.

На фиг. 6 показан средний процент выживших бактерий в обработанных в сравнении с необработанными U937 клетками после заражения двумя штаммами *S. aureus*, Ньюмана (черные) или MRSA (заштрихованные) и обработки 10 мкМ соединения, описанного в
45 таблице VIII.

На фиг. 7 показан средний процент выживших бактерий в обработанных в сравнении с необработанными U937 клетками после заражения двумя штаммами *S. aureus*, Ньюмана (заштрихованные столбцы) или MRSA (черные столбцы), после обработки 100 мМ

мимозина (А), 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII (В), или 2 мг/мл ванкомицина (С) через 2 часа после заражения.

На фиг. 8 показан средний процент выживших бактерий в обработанных в сравнении с необработанными U937 клетками после заражения *S. aureus* (Ньюман) без предварительной обработки, после 1 часовой предварительной обработки или 2 часовой предварительной обработки 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII.

На фиг. 9 показан средний процент выживших бактерий в обработанных в сравнении с необработанными HaCaT клетками, зараженных двумя штаммами *S. aureus*, Ньюмана (заштрихованные столбцы) или MRSA (черные столбцы) и предварительно обработанных в течение 1 часа или ДМСО (контроль), 800 мкМ мимозина, 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, или 1 мкг/мл ванкомицина. Показанные данные представляют собой 2 часовую последующую обработку.

На фиг. 10 показан средний процент выживших бактерий в обработанных в сравнении с необработанными HaCaT клетках, зараженных двумя штаммами *S. aureus*, штамм Ньюмана (заштрихованные столбцы) или MRSA (черные столбцы), после предварительной обработки 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII.

На фиг. 11 показана стимулирующая регуляция экспрессии фосфоглицераткиназы (PGK) в эмбриональных фибробластах мышей дикого типа как результат обработки соединением, описанным в таблице VIII, при дозах 1 мкМ (Е), 10 мкМ (F) и 50 мкМ (G) в сравнении с контролем дикого типа (H) и отсутствие стимулирующей регуляции PGK экспрессии в HIF-1 нокаут клетках как результат обработки соединением, описанным в таблице VIII, при дозах 1 мкМ (А), 10 мкМ (В) и 50 мкМ (С) и HIF-1 нокаут контроль (D). Оба типа клеток обрабатывали в течение 7 часов.

На фиг. 12 показана стимулирующая регуляция экспрессии фосфоглицераткиназы (PGK) в эмбриональных фибробластах мышей дикого типа как результат обработки соединением, 1-(3-хлорбензил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-оном, при дозах 1 мкМ (Е), 10 мкМ (F), в сравнении с контролем дикого типа (G) и отсутствие стимулирующей регуляции PGK экспрессии в HIF-1 нокаут клетках как результат обработки соединением, описанным в таблице VIII, при дозах 1 мкМ (А), 10 мкМ (В) и 50 мкМ (С) и HIF-1 нокаут контроль (D).

На фиг. 13 показана стимулирующая регуляция экспрессии фосфоглицераткиназы (PGK) в эмбриональных фибробластах мышей дикого типа как результат обработки соединением, описанным в таблице VIII, при дозах 1 мкМ (Е), 10 мкМ (F) и 50 мкМ (G) в сравнении с контролем дикого типа (H) и отсутствие стимулирующей регуляции PGK экспрессии в HIF-1 нокаут клетках как результат обработки соединением, описанным в таблице VIII, при дозах 1 мкМ (А), 10 мкМ (В) и 50 мкМ (С) и HIF-1 нокаут контроль (D).

На фиг. 14 показана стимулирующая регуляция экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в эмбриональных фибробластах мышей дикого типа как результат обработки соединением, описанным в таблице VIII, при дозах 1 мкМ (Е), 10 мкМ (F) и 50 мкМ (G) в сравнении с контролем (H) и отсутствие стимулирующей регуляции VEGF экспрессии в HIF-1 нокаут клетках, обработанных соединением, описанным в таблице VIII, при дозах 1 мкМ (А), 10 мкМ (В) и 50 мкМ (С), и HIF-1 нокаут контроль (D). Оба типа клеток обрабатывали в течение 7 часов.

На фиг. 15 показаны результаты примера 11, в котором 3 группы животных обрабатывали чувствительным к антибиотику штаммом Ньюмана *Staphylococcus aureus*. Данные показывают значительное снижение размера повреждений кожи (ран) для животных в группе 1 (закрашенные ромбы (♦)), обработанных 10 мкМ соединения,

описанного в таблице VIII, в сравнении с животным, которому давали болус ДМСО (закрашенные квадраты (■)). Фиг. 15 показывает мышей, зараженных штаммом Ньюмана *S. aureus*, с последующей обработкой 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, или ДМСО (контроль) через 2 часа после заражения. Данные показывают статистически значимое снижение размеров повреждений кожи (ран) для животных, обработанных соединением, описанным в таблице VIII (закрашенные ромбы (◆)) или ДМСО (закрашенные квадраты (■)).

На Фиг. 16 также показаны результаты примера 11, показывающие снижение размера повреждений кожи (ран) для животных в группе 1 (закрашенные ромбы (◆)), обработанных 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, в сравнении с животными, которых не обрабатывали (закрашенные треугольники (▲)). Фиг. 16 показывает мышей, зараженных штаммом Ньюмана *S. Aureus*, с последующей обработкой 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, или без обработки через 2 часа после заражения. Данные показывают снижение размера повреждений кожи (ран) для животных, обработанных соединением, описанным в таблице VIII, (закрашенные ромбы (◆)) или необработанных (закрашенные треугольники (▲)).

На фиг. 17 представлена гистограмма, которая показывает результаты примера 12, в котором 3 группы животных обрабатывали чувствительным к антибиотику штаммом Ньюмана *Staphylococcus aureus* [ATCC #25904]. Данные показывают результаты для необработанной группы, построенные над (A), результаты для группы, обработанной ДМСО, построенные над (B), и результаты для группы, обработанной 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, построенные над (C).

На фиг. 18 показаны результаты примера 12, в котором число колониеобразующих единиц в почке откладывают на графике для различных групп: необработанную группу откладывают над (A), группу, обработанную ДМСО, откладывают над (B), и группу, обработанную 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, откладывают над (C).

На фиг. 19 показаны результаты примера 13, в котором 2 группы животных обрабатывают *Streptococcus pyogenes* NZ131 [M49 штамм]. Данные показывают снижение размера повреждений кожи (ран) для животных в группе 1 (закрашенные треугольники (▲)), обработанных 0,5 мг/кг соединения, описанного в таблице VIII, в сравнении с животным, обработанным контрольной средой (циклодекстран) (закрашенные квадраты (■)).

На фиг. 20 представлена гистограмма, которая также показывает результаты примера 12, в котором число колониеобразующих единиц для наблюдаемых повреждений кожи у животных, обработанных контрольной средой (циклодекстран), откладывают над (A), и результаты для группы, обработанной 0,5 мг/кг соединения, описанного в таблице VIII, откладывают над (B).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В данном описании и в формуле изобретения, следующей за ним, ссылаются на ряд терминов, которые, как будет определено, имеют следующие значения.

Во всем данном описании, если контекст не требует обратного, слово "включают" или варианты, такие как "включает" или "включая", следует понимать как имеющее значение включения указанного целого или стадии или группы целых или стадий, но не исключая любое другое целое или стадию или группу целых или стадий.

Надо отметить, что, как применяют в описании и прилагаемой формуле изобретения, единственное число включает множественное число, если контекст определенно не диктует обратного. Таким образом, например, ссылка на "носитель" включает смесь двух или более данных носителей и подобные.

"Необязательный" или "необязательно" обозначает то, что впоследствии описанное событие или обстоятельство может возникать или может не возникать и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство возникает, и случаи, когда оно не возникает.

5 Под "фармацевтически приемлемым" подразумевают вещество, которое не является биологически или иным образом нежелательным, т.е. вещество можно вводить индивиду вместе с соответствующим активным соединением, не вызывая клинически неприемлемые биологические эффекты, или оно не взаимодействует неблагоприятным образом с другими компонентами фармацевтической композиции, в которой оно
10 содержится. Диапазоны можно выражать в настоящем изобретении в виде от "приблизительно" одной конкретной величины и/или до "приблизительно" другой конкретной величины. При выражении данного диапазона, другой аспект включает от одной конкретной величины и/или до другой конкретной величины. Аналогично, при выражении величин в виде приближенных величин, применяя термин
15 "приблизительно", ясно, что конкретная величина образует другой аспект. Кроме того, ясно, что крайние величины каждого из диапазонов являются существенными и относительно другой крайней величины и независимо от другой крайней величины.

Весовые проценты компонента, если специально не указано иное, основываются на суммарном весе состава или композиции, в которой содержится компонент.

20 Под "эффективным количеством", как применяют в настоящем изобретении, подразумевают "количество одного или более из описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы, эффективное при дозах и в течение периода времени, необходимого для достижения требуемого или терапевтического результата". Эффективное количество может изменяться в зависимости от факторов, известных в
25 данной области техники, таких как стадия заболевания, возраст, пол и вес человека или животного, которого лечат. Хотя конкретные режимы дозирования могут быть описаны в примерах в настоящем изобретении, специалистам в данной области техники ясно, что режим дозирования можно изменять так, чтобы обеспечивать оптимальный терапевтический ответ. Например, несколько отдельных доз можно вводить ежедневно
30 или дозу можно пропорционально снижать, как требуется для нужд терапевтической ситуации. Кроме того, композиции настоящего описания можно вводить с такой частотой, которая необходима для получения терапевтического количества.

"Смесь", обычно применяемая в настоящем изобретении, обозначает физическую комбинацию двух или более отличных компонентов.

35 "Вспомогательное вещество" применяют в настоящем изобретении для включения любого другого соединения, которое может содержаться в или быть смешано с одним или более описанных ингибиторов, которое не является терапевтически или биологически активным соединением. В этой связи, вспомогательное вещество должно быть фармацевтически или биологически приемлемым или подходящим (например,
40 вспомогательное вещество должно обычно быть нетоксичным для субъекта). "Вспомогательное вещество" включает данное единичное соединение и также подразумевается, что оно включает несколько вспомогательных веществ.

Как применяют в настоящем изобретении, под "субъектом" подразумевают индивиду. Таким образом, "субъект" может включать домашних животных (например, кошек,
45 собак и т.д.), сельскохозяйственных животных (например, крупный рогатый скот, лошадей, свиней, овец, коз и т.д.), лабораторных животных (например, мышь, кролика, крысу, морскую свинку и т.д.) и птиц. "Субъект" может также включать млекопитающее, такое как примат или человек.

Под "предотвращением" или другими формами слова, такими как "предотвращая" или "предотвращение", подразумевается остановка конкретного нарушения или состояния, стабилизация или замедление развития или прогрессирующего конкретного нарушения или состояния или снижение до минимума возможности того, что конкретное нарушение или состояние возникнет. Предотвращение не требует сравнения с контролем, поскольку оно обычно более абсолютно, чем, например, снижение. Как применяют в настоящем изобретении, нарушение или состояние могут ослабляться, но не предотвращаться, но нарушение или состояние, которые ослабляются, могут также предотвращаться. Аналогично, нарушение или состояние могут предотвращаться, но не ослабляться, но нарушение или состояние, которые предотвращаются, могут также ослабляться. Ясно, что при применении ослабления или предотвращения, если специально не указано иное, применение другого слова также описано в явной форме.

Под "ослаблением" или другими формами слова, такими как "ослабляя" или "ослабление", подразумевают ослабление нарушения или состояния (например, пропотевания жидкости через сосуды). Ясно, что это обычно относится к некоторой стандартной или ожидаемой величине, другими словами, оно относительно, но что не всегда обязательно ссылаться на стандартную или относительную величину.

Термин "лечить" или другие формы слова, такие как "вылечиваемый" или "лечение", применяют в настоящем изобретении для обозначения того, что введение соединения настоящего изобретения облегчает заболевание или расстройство у реципиента и/или облегчает, ингибирует или устраняет конкретное состояние или нарушение, связанное с расстройством (например, инфекцию, вызванную микроорганизмом). Таким образом, термин "лечение" включает предотвращение возникновения расстройства у реципиента, в частности, когда реципиент предрасположен к приобретению заболевания, но которому еще не поставлен диагноз наличия данного заболевания; ингибирование расстройства; и/или облегчение или реверсию расстройства. Поскольку способы настоящего изобретения направлены на предотвращение расстройств, ясно, что термин "предотвращает" не требует, чтобы болезненное состояние полностью сводилось на нет. Скорее, как применяют в настоящем изобретении, термин предотвращение относится к способности специалиста в данной области техники обнаружить популяцию, которая является склонной к расстройствам, так, чтобы введение соединений настоящего изобретения могло осуществляться до возникновения заболевания. Термин не подразумевает, что болезненное состояние полностью сводится на нет.

Диапазоны можно выражать в настоящем изобретении в виде от "приблизительно" одной конкретной величины и/или до "приблизительно" другой конкретной величины. При выражении данного диапазона, другой аспект включает от одной конкретной величины и/или до другой конкретной величины. Аналогично, когда величины выражают в виде приблизительных величин, применяя термин "приблизительно", ясно, что конкретная величина образует другой аспект. Кроме того, ясно, что предельные значения каждого из диапазонов являются важными и относительно другого предельного значения и независимо от другого предельного значения. Также ясно, что существует ряд величин, описанных в настоящем изобретении, и что каждую величину также описывают в настоящем изобретении в виде "приблизительно" данная конкретная величина в добавление к самой величине. Например, если описывают величину "10", то также описывают "приблизительно 10". Также ясно, что когда описывают какую-либо величину, то также описывают "меньше чем или равно" данной величине, "больше чем или равно" данной величине" и возможные диапазоны между величинами, как соответственно ясно специалисту в данной области техники. Например, если описывают

величину "10", то также описывают "меньше чем или равно 10", а также "больше чем или равно 10". Также ясно, что во всей заявке данные приводятся в ряде различных форматов и что эти данные представляют предельные значения и исходные значения и диапазоны для любой комбинации частных значений. Например, если описывают конкретное частное значение "10" и конкретное частное значение "15", ясно, что больше чем, больше чем или равно, меньше чем, меньше чем или равно и равно 10 и 15 считаются описанными, равно как и интервал между 10 и 15. Также ясно, что также описывают каждую целую величину между двумя конкретными целыми величинами. Например, если описывают 10 и 15, то также описывают 11, 12, 13 и 14.

Под "антимикробным" подразумевают способность лечить или контролировать (например, ослаблять, предотвращать, ингибировать, сокращать или устранять) рост и жизнеспособность микроорганизмов при некоторой концентрации. Аналогично, термины "антибактериальный", "противовирусный" и "противогрибковый", соответственно, обозначают способность лечить или контролировать (например, ослаблять, предотвращать, ингибировать, сокращать или устранять) рост и жизнеспособность бактерии, вируса или грибка при некоторой концентрации.

Термин "анион" представляет собой тип иона и включен в значение термина "ион". "Анион" представляет собой любую молекулу, часть молекулы (например, цвиттерион), кластер молекул, молекулярный комплекс, фрагмент или атом, который содержит суммарный отрицательный заряд или который можно получить содержащим суммарный отрицательный заряд. Термин "анионный предшественник" применяют в настоящем изобретении для специальной ссылки на молекулу, которую можно превратить в анион посредством химической реакции (например, депротонирования).

Термин "катион" представляет собой тип иона и включен в значение термина "ион". "Катион" представляет собой любую молекулу, часть молекулы (например, цвиттерион), кластер молекул, молекулярный комплекс, фрагмент или атом, который содержит суммарный положительный заряд или который можно получить содержащим суммарный положительный заряд. Термин "катионный предшественник" применяют в настоящем изобретении для специальной ссылки на молекулу, которую можно превратить в катион посредством химической реакции (например, протонирования и алкилирования).

"Химиотерапевтическое средство" применяют в настоящем изобретении для включения любого другого фармацевтически активного соединения, которое можно применять в сочетании с описанными ингибиторами HIF-1 α пролилгидроксилазы, например цитотоксическими лекарственными средствами, такими как 6-гидроксиметилацилфульвен, циклофосфамид, дакарбазин, кармустин, доксорубицин и метотрексат. Другие химиотерапевтические средства также включают противовоспалительные лекарственные средства, т.е. нестероидные противовоспалительные соединения, такие как аспирин.

Если не утверждается обратное, формула с химическими связями, показанными только сплошными линиями и не клиньями или пунктирными линиями, предполагает каждый возможный изомер, например каждый энантиомер, диастереомер и мезосоединение и смесь изомеров, такую как рацемическая или скалемическая смесь.

Индукцируемый гипоксией транскрипционный фактор 1 (HIF-1) представляет собой один из ключевых регуляторов гомеостаза кислорода. Он регулирует физиологическую реакцию на низкую концентрацию кислорода (гипоксию) и патофизиологию инфаркта миокарда, рака, инсульта и хронического заболевания легкого. HIF-1 представляет собой гетеродимерный белок, который состоит из двух субъединиц, HIF-1 α и HIF-1 β . Тогда как HIF-1 β конститутивно экспрессируется, экспрессия HIF-1 α вызывается

концентрацией кислорода ниже 6%. HIF-1 гетеродимеры связываются с чувствительным к гипоксии элементом (HRE), 5-RCGTG-3 консенсусная последовательность. Обнаружено уже несколько дюжин генов, регулирующих HIF-1, включая гены, кодирующие белки, вовлеченные в ангиогенез, энергетический метаболизм, эритропоэз, клеточную пролиферацию и жизнеспособность, ремоделирование сосудов и вазомоторные реакции. Следовательно, модулирование HIF активности в клетках имеет решающее значение для предотвращения, контролирования, лечения или, другими словами, воздействия на широкий спектр заболеваний, болезненных состояний и состояний.

Индукцируемый гипоксией транскрипционный фактор 1-альфа (HIF-1 α) играет главную роль в клеточной адаптации к пониженному наличию кислорода. При гипоксическом стрессе активированный HIF-1 α стремится к кислородному гомеостазу не только за счет поддержания внутриклеточного энергообразования посредством индукции ангиогенеза и гликолизиса, но также ограничивая потребление энергии посредством ингибирования клеточной пролиферации и ДНК репарации. В общем, HIF-1 α активирует свои гены-мишени, в том числе *EPO*, *VEGF* и *PGK1* посредством связывания с чувствительным к гипоксии элементом в геномном промоторе (Wang, G.L. et al., J Biol Chem (1993); 268: 21513-21518).

HIF-1 α при нормальном здоровом состоянии, в котором клетки обладают достаточным снабжением кислородом, легко превращается в разрушенную форму посредством одного из нескольких 4-пролилгидроксилазных ферментов, в том числе EGLN1 (в настоящем изобретении называют HIFPH2). Как указано выше, когда клетки подвергаются гипоксии, данное ферментное превращение является медленным или полностью остановленным и HIF-1 α начинает накапливаться в клетке. При протекании накопления HIF-1 α данный белок объединяется с HIF-1 β , образуя активный транскрипционный факторный комплекс HIF-1. Затем данный транскрипционный фактор активирует несколько биологических путей, которые присутствуют в виде ответной реакции и средства облегчения состояния тела при гипоксии. Данные реакции включают, в том числе, ангиогенез, эритропоэз (EPO), метаболизм глюкозы (PGK), изменение гиалоплазмы и повышенную способность фагоцитов отвечать на патогенез.

Фиг. 1 обобщает метаболизм HIF-1 α при нормальном здоровом состоянии. HIF α -субъединицы являются нестабильными в условиях с нормальным содержанием кислорода; клетки непрерывно синтезируют и разрушают свои белки. Короткий период полураспада HIF-1 α является побочным продуктом семейства, зависящим от O₂- и железа пролилгидроксилаз (PH1-3), чья активность направлена на HIF α -субъединицы для разрушения посредством убиквитин-протеосомального пути в процессе, зависящем от взаимодействия с белком-супрессором опухолевого роста фон Гиппеля-Линдау (vHL). На фиг. 1 PDH представляют собой пролилгидроксилазы, которые действуют в присутствии аспарагинилгидроксилазы для гидроксилирования пролинов 402 и 564, а также аспарагинов 804. С этого момента, поскольку другие факторы препятствуют связыванию гидроксилированного HIF-1 α с p300-CPB, убиквитин-лигаза начинает метаболизировать гидроксилированный HIF-1 α посредством vHL пути.

У пациентов, когда необходима стимуляция данной реакции, например у пациентов, нуждающихся в увеличении кислорода в ткани в результате заболевания периферических сосудов (БПС), ингибирование HIF1 ферментов, например, Egl девять гомолога 1 (HIFPH2), будет стимулировать собственную ангиогенную реакцию тела без последствий кислородной недостаточности. Кроме того, при заболеваниях ишемии, в том числе ИБС и анемии, стимулирование ангиогенной, эритропоэтической и метаболической адаптации будет приносить терапевтическую пользу. Стимулирующая регуляция HIF-

1 α также обеспечивает способ усиления иммунитета, например увеличением емкости фагоцитов.

Следовательно, существует давно испытываемая потребность в способах контролирования активности HIF-1 α , которая может эффективно достигаться соединениями, которые ингибируют 4-пролилгидроксилазные ферменты, разрушающие HIF-1 α . Таким образом, данное ингибирование 4-пролилгидроксилазных ферментов, в том числе HIFPH2 (также называемого в настоящем изобретении EGL1 или PHD2) и HIFPH3 (также называемого в настоящем изобретении EGLN3 или PHD-3), обеспечивает способ увеличения концентрации HIF-1 α в клетках и, таким образом, обеспечивает способы лечения ряда заболеваний или болезненных состояний.

В настоящем изобретении описывают способы лечения одного или более заболеваний, состояний, синдромов и подобных, на которые воздействует концентрация индуцируемых гипоксией транскрипционных факторов. Регуляция данных факторов и при гипоксии, и при нормоксии может обеспечивать способы восстановления баланса или регулирования одного или более биологических путей, связанных с аномальными состояниями, в том числе внедрение в организм патогенов, в том числе бактерий, грибков, вирусов и паразитов, нарушенной клеточной регуляцией, т.е. раком, ишемией и побочными эффектами, вызванными вакцинацией.

Направленная HIF1 стабилизация в клетках

HIF-1 α является мишенью для разрушения посредством пролилгидроксилирования, зависящей от кислорода модификации, которая сигнализирует узнавание E3 убиквитинлигазным комплексом, содержащим онкосупрессор фон Гиппеля-Линдау (VHL). Три пролилгидроксилазы, раньше называемые в литературе EGLN1, EGLN2 и EGLN3, были обнаружены у млекопитающих, среди которых EGLN1 (также известная как HIFPH2 или PHD2) и EGLN3 (также известная как HIFPH3 или PHD3), являются индуцируемыми гипоксией при их мРНК концентрациях HIF-1 α зависимым способом. HIF-1 α концентрация контролируется данными пролил-4-гидроксилазами гидроксилированием HIF-1 α пролиновых остатков Pro-402 и Pro-564 у людей (Ivan, M. et al., (2001) "HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing." Science 292, 464-468; Jaakkola, P. et al., (2001) "Targeting of HIF-1 α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation." Science 292, 468-472; and Masson, N. et al., (2001) "Independent function of two destruction domains in hypoxia-inducible factor- α chains activated by prolyl hydroxylation." EMBO J. 20, 5197-5206). В условиях гипоксии EGLN1 и EGLN3 активность подавляется.

Синтез фосфолипидкиназы (PGK) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) стимулируется увеличением клеточной концентрации HIF-1 α . Было показано, что стимулирование VEGF вызывает образование функциональных неососудов в роговице мышей и усиливает кровообращение у модели собак с болезнью коронарных артерий. Ингибиторы HIF-1 α пролилгидроксилазы настоящего изобретения обеспечивают увеличением экспрессии ряда индуцируемых гипоксией генов, включая VEGF, GAPDH и эритропоэтин (EPO). Кроме того, ингибиторы HIF-1 α пролилгидроксилазы настоящего изобретения обеспечивают усилением накопления HIF-1 α в цитоплазме и ядре. Трансгенные мыши, экспрессирующие конститутивно активный HIF-1 α в коже, увеличивают кожную васкуляризацию и обладают 13-кратным увеличением VEGF концентрации.

Раны

Застарелые неизлечимые раны являются основной причиной длительной заболеваемости в популяции пожилых людей. Это, в частности, является случаем

прикованных к постели и диабетических пациентов, у которых развиваются тяжелые, неизлечимые кожные язвы. Во многих из данных случаев отсрочка лечения является результатом недостаточного кровоснабжения или как результат непрерывного давления или блокады сосудов. Плохое капиллярное кровообращение в результате атеросклероза
5 маленьких артерий или венозного стаза вносит вклад в неспособность восстанавливать поврежденную ткань. Данные ткани часто заражены микроорганизмами, которые пролиферируют без помех со стороны врожденных защитных систем организма, которые требуют хорошо васкуляризированной ткани для эффективного устранения патогенных организмов. Как результат, большинство из терапевтических воздействий основываются
10 на восстановлении кровообращения ишемических тканей, обеспечивая посредством этого доступ питательных веществ и иммунологических факторов в область раны.

Настоящее изобретение относится к способам лечения ран и стимулирования заживления ран у субъекта, включающим введение нуждающемуся в лечении субъекту эффективного количества одного или более из описанных соединений.

15 Настоящее изобретение относится к применению одного или более из описанных соединений для применения в получении лекарственного средства для лечения ран и стимулирования заживления ран.

Противомикробный препарат

Чувствительный к гипоксии транскрипционный фактор HIF-1 α является важным для
20 регуляции воспаления *in vivo*. В связи с этим, было обнаружено (Peyssonaux C. et al., "HIF-1 α expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes" J. Clinical Investigation 115(7), pp 1808-1815 (2005)), что бактериальная инфекция вызывает HIF-1 α экспрессию в миелоидных клетках даже в условиях с нормальным содержанием кислорода и что HIF-1 α регулирует синтез важных молекулярных эффекторов иммунной защиты, включая
25 гранулированные протеазы, антимикробные пептиды, оксид азота и TNF- α . Бактериальная инфекция активирует подкласс HIF-1 α генов-мишеней, специфически связанных с уничтожением микробов, демонстрируя посредством этого, что HIF-1 α обладает жизненно важной функцией во врожденном иммунитете, отличной от гипоксической реакции. Следовательно, HIF-1 α функция является важной для
30 бактерицидной активности миелоидных клеток и способности субъекта ограничивать системное распространение инфекции из первоначального средоточия в ткани. Повышенная активность HIF-1 α пути посредством vHL делеции содействует синтезу миелоидными клетками защитных факторов и увеличивает бактерицидную активность. Описанные соединения вызывают HIF-1 α активность и могут также способствовать
35 уничтожению бактерий и NO-синтезу HIF-1 α -специфическим способом. Данные находки обеспечивают способы усиления врожденных иммунных реакций на микробную, например бактериальную, инфекцию.

Не желая быть связанными теорией, описанные соединения могут увеличивать стабилизацию HIF-1 белка, действуя непосредственно или опосредованно на один или
40 более из клеточных процессов, которые действуют дестабилизирующе или которые подвергают метаболизму клеточные компоненты, которые стабилизируют наличие HIF-1 белка, защищают его от ингибирования или увеличивают активность белка. Альтернативно, описанные соединения могут увеличивать активность HIF-1 белка ингибированием или, иначе, блокированием активности соединений, которые
45 ингибируют активность HIF-1 белка. В связи с этим, в настоящем изобретении описывают способ улучшения лечения микробной инфекции введением вещества, которое увеличивает активность или концентрацию по меньшей мере одного HIF-1 белка у субъекта, страдающего от микробной инфекции или подвергаемого большой опасности

микробной инфекции.

В одном аспекте настоящего изобретения описывают способы модулирования активности по меньшей мере одного HIF-1 белка. В связи с этим, описанные способы включают контакт по меньшей мере одного HIF-1 белка или белка, взаимодействующего с HIF-1, с одним или более из описанных соединений, которые модулируют активность HIF-1 белка, или контакт белка с веществом. В одном варианте осуществления контакт осуществляется *in vitro*. В другом варианте осуществления контакт осуществляется *in vivo*. В следующем варианте осуществления контакт осуществляется *ex vivo*.

В другом аспекте описанным в настоящем изобретении является способ лечения субъекта, зараженного или находящегося под угрозой заражения микробным агентом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества одного или более из описанных соединений. В одном варианте осуществления соединение увеличивает количество или активирует HIF-1. В другом варианте осуществления микробный агент представляет собой патоген. Варианты данного варианта осуществления, относящиеся к патогенами, включают бактерии, грибки, простейшие, вирусы, дрожжи и подобные. Еще следующий вариант данного аспекта относится к способу лечения субъекта, зараженного или находящегося под угрозой заражения микробным агентом, включающему увеличение активности, уничтожающей микробный патоген, иммунных клеток субъекта.

Один способ усиления стабилизации HIF-1 заключается в ингибировании активности 4-пролилгидроксилазных ферментов, которые начинают клеточное разрушение HIF-1 α , препятствуя посредством этого связыванию HIF-1 α с HIF-1 β для образования HIF-1. В связи с этим, описанными в настоящем изобретении являются способы усиления клеточной реакции на болезненное состояние, такое как инфекция, т.е. на наличие патогена, такого как бактерия, вирус, паразит, дрожжи, грибок и подобные, усилением фагоцитоза. В настоящем изобретении также описывают способы лечения рака усилением клеточной иммунной реакции, например, путем стабилизации HIF-1, усиливая посредством этого способность организма снижать размер опухоли. Кроме того, в настоящем изобретении описывают способы лечения заболеваний, в которых иммунная реакция может стимулироваться вакцинацией.

Следующие химические структуры применяют во всем изобретении для описания и обеспечения объема настоящего изобретения и для конкретного указания и ясного заявления фрагментов, которые включают соединения настоящего изобретения, однако, если специально не определено иначе, термины, применяемые в настоящем изобретении, являются такими же, как термины, известные специалистам в данной области техники. Термин "гидрокарбил" обозначает любой фрагмент на основе атомов углерода (органическая молекула), причем упомянутые фрагменты необязательно содержат одну или более органических функциональных групп, включая соли, содержащие неорганические атомы, в том числе карбоксилатные соли, соли четвертичного аммония. В широком значении термин "гидрокарбил" включает классы "ациклических гидрокарбиллов" и "циклических гидрокарбиллов", где термины применяют для различения гидрокарбилльных фрагментов на циклический и нециклический классы.

Как это относится к следующим определениям, "циклические гидрокарбилльные" фрагменты могут содержать только атомы углерода в кольце (карбоциклические и арильные кольца) или могут содержать один или более гетероатомов в кольце (гетероциклический и гетероарильный). Что касается "карбоциклических" колец, наименьшее количество атомов углерода в кольце составляет 3 атома углерода; циклопропил. Что касается "арильных" колец, наименьшее количество атомов углерода

в кольце составляет 6 атомов углерода; фенил. Что касается "гетероциклических" колец, наименьшее количество атомов углерода в кольце составляет 1 атом углерода; диазиририл. Этиленоксид содержит 2 атома углерода и представляет собой C₂ гетероцикл. Что касается "гетероарильных колец", наименьшее число атомов углерода

5 в кольце составляет 1 атом углерода; 1,2,3,4-тетразолил. Далее представлено неограничивающее описание терминов "ациклический гидрокарбил" и "циклический гидрокарбил", как применяют в настоящем изобретении.

А. Замещенный и незамещенный ациклический гидрокарбил:

Для целей настоящего изобретения термин "замещенный и незамещенный ациклический гидрокарбил" включает 3 категории фрагментов:

1) линейный или разветвленный алкил, неограничивающие примеры которого включают метил (C₁), этил (C₂), н-пропил (C₃), изопропил (C₃), н-бутил (C₄), втор-бутил (C₄), изобутил (C₄), трет-бутил (C₄), и подобные; замещенный линейный или

15 разветвленный алкил, неограничивающие примеры которого включают гидроксиметил (C₁), хлорметил (C₁), трифторметил (C₁), аминометил (C₁), 1-хлорэтил (C₂), 2-гидроксиэтил (C₂), 1,2-дифторэтил (C₂), 3-карбоксивпропил (C₃) и подобные;

2) линейный или разветвленный алкенил, неограничивающие примеры которого включают этенил (C₂), 3-пропенил (C₃), 1-пропенил (также 2-метилэтенил) (C₃),

20 изопропенил (также 2-метилэтен-2-ил) (C₃), бутен-4-ил (C₄) и подобные; замещенный линейный или разветвленный алкенил, неограничивающие примеры которого включают 2-хлорэтенил (также 2-хлорвинил) (C₂), 4-гидроксибутен-1-ил (C₄), 7-гидрокси-7-метилокт-4-ен-2-ил (C₉), 7-гидрокси-7-метилокт-3,5-диен-2-ил (C₉) и подобные;

3) линейный или разветвленный алкинил, неограничивающие примеры которого включают этинил (C₂), проп-2-инил (также пропаргил) (C₃), пропин-1-ил (C₃) и 2-метилгекс-4-ин-1-ил (C₇); замещенный линейный или разветвленный алкинил, неограничивающие примеры которого включают 5-гидрокси-5-метилгекс-3-инил (C₇),

30 6-гидрокси-6-метилгепт-3-ин-2-ил (C₈), 5-гидрокси-5-этилгепт-3-инил (C₉) и подобные.

В. Замещенный и незамещенный циклический гидрокарбил:

Для целей настоящего изобретения термин "замещенный и незамещенный циклический гидрокарбил" включает 5 категорий фрагментов.

1) Термин "карбоциклический" определяют в настоящем изобретении как

35 "включающий кольца, содержащие от 3 до 20 атомов углерода, в которых атомы, которые образуют упомянутые кольца, ограничены атомами углерода и, кроме того, данное кольцо может быть независимо замещенным одним или более фрагментов, способных замещать один или более атомов водорода". Далее представлены неограничивающие примеры "замещенных и незамещенных карбоциклических колец",

40 которые включают следующие категории фрагментов:

i) карбоциклические кольца, содержащие одно замещенное или незамещенное углеводородное кольцо, неограничивающие примеры которых включают циклопропил (C₃), 2-метилциклопропил (C₃), циклопропенил (C₃), циклобутил (C₄), 2,3-дигидроксициклобутил (C₄), циклобутенил (C₄), циклопентил (C₅), циклопентенил (C₅),

45 циклопентадиенил (C₅), циклогексил (C₆), циклогексенил (C₆), циклогептил (C₇), циклооктанил (C₈), 2,5-диметилциклопентил (C₅), 3,5-дихлорциклогексил (C₆), 4-гидроксициклогексил (C₆) и 3,3,5-триметилциклогекс-1-ил (C₆);

ii) карбоциклические кольца, содержащие два или более замещенных или незамещенных конденсированных углеводородных колец, неограничивающие примеры которых включают октагидропенталенил (C₈), октагидро-1H-инденил (C₉), 3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-инден-4-ил (C₉), декалинил (C₁₀), декагидроазуленил (C₁₀);

iii) карбоциклические кольца, которые являются замещенными или незамещенными бициклическими углеводородными кольцами, неограничивающие примеры которых включают бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, 1,3-диметил[2.2.1]гептан-2-ил, бицикло[2.2.2]октанил и бицикло[3.3.3]ундеканил.

2) Термин "арил" определяют в настоящем изобретении как "фрагменты, содержащие по меньшей мере одно фенильное или нафтильное кольцо и в которых отсутствуют гетероарильные или гетероциклические кольца, конденсированные с фенильным или нафтильным кольцом, и, кроме того, каждое кольцо может быть независимо замещенным одним или более фрагментами, способными замещать одни или более атомов водорода." Далее представлены неограничивающие примеры "замещенных и незамещенных арильных колец", которые включают следующие категории фрагментов:

i) C₆ или C₁₀ замещенные или незамещенные арильные кольца; фенильные и нафтильные кольца, замещенные или незамещенные, неограничивающие примеры которых включают фенил (C₆), нафтилен-1-ил (C₁₀), нафтилен-2-ил (C₁₀), 4-фторфенил (C₆), 2-гидроксифенил (C₆), 3-метилфенил (C₆), 2-амино-4-фторфенил (C₆), 2-(N,N-диэтиламино)фенил (C₆), 2-цианофенил (C₆), 2,6-ди-трет-бутилфенил (C₆), 3-метоксифенил (C₆), 8-гидроксинафтилен-2-ил (C₁₀), 4,5-диметоксинафтилен-1-ил (C₁₀) и 6-цианоафтилен-1-ил (C₁₀);

ii) C₆ или C₁₀ арильные кольца, конденсированные с 1 или 2 насыщенными кольцами, неограничивающие примеры которых включают бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триенил (C₈) и инданил (C₉).

3) Термины "гетероциклический" и/или "гетероцикл" определяют в настоящем изобретении как "фрагменты, содержащие одно или более колец, содержащих от 3 до 20 атомов, в которых по меньшей мере один атом по меньшей мере в одном кольце представляет собой гетероатом, выбранный из азота (N), кислорода (O) или серы (S), или смеси N, O и S, и в которых, кроме того, кольцо, которое содержит гетероатом, также не является ароматическим кольцом". Далее представлены неограничивающие примеры "замещенных и незамещенных гетероциклических колец", которые включают следующие категории фрагментов:

i) гетероциклические фрагменты, содержащие одно кольцо, содержащее один или более гетероатомов, неограничивающие примеры которых включают диазиринил (C₁), азиридирил (C₂), уразолил (C₂), азетидинил (C₃), пиразолидинил (C₃), имидазолидинил (C₃), оксазолидинил (C₃), изоксазолинил (C₃), тиазолидинил (C₃), изотиазолинил (C₃), оксатиазолидинонил (C₃), оксазолидинонил (C₃), гидантоинил (C₃), тетрагидрофуранил (C₄), пирролидинил (C₄), морфолинил (C₄), пиперазинил (C₄), пиперидинил (C₄), дигидропиранил (C₅), тетрагидропиранил (C₅), пиперидин-2-онил (валеролактамы) (C₅), 2,3,4,5-тетрагидро-1H-азепинил (C₆), 2,3-дигидро-1H-индол (C₈) и 1,2,3,4-тетрагидрохинолин (C₉);

ii) гетероциклические фрагменты, содержащие 2 или более колец, одно из которых представляет собой гетероциклическое кольцо, неограничивающие примеры которых

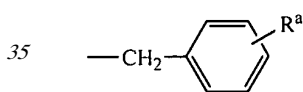
включают гексагидро-1Н-пирролизинил (C₇), 3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-бензо[d]имидазолил (C₇), 3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-индолил (C₈), 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил (C₉) и декагидро-1Н-циклоокта[b]пирролил (C₁₀).

4) Термин "гетероарил" определяют в настоящем изобретении как "включающий одно или более колец, содержащих от 5 до 20 атомов, в котором по меньшей мере один атом по меньшей мере в одном кольце представляет собой гетероатом, выбранный из азота (N), кислорода (O) или серы (S), или смеси N, O и S и, кроме того, в котором по меньшей мере одно из колец, которое содержит гетероатом, является ароматическим кольцом". Далее представлены неограничивающие примеры "замещенных и незамещенных гетероциклических колец", которые включают следующие категории фрагментов:

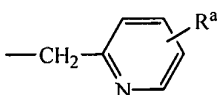
i) гетероарильные кольца, содержащие одно кольцо, неограничивающие примеры которых включают 1,2,3,4-тетразолил (C₁), [1,2,3]триазолил (C₂), [1,2,4]триазолил (C₂), триазинил (C₃), тиазолил (C₃), 1Н-имидазолил (C₃), оксазолил (C₃), изоксазолил (C₃), изотиазолил (C₃), фуранил (C₄), тиофенеил (C₄), пиримидинил (C₄), 2-фенилпиримидинил (C₄), пиридинил (C₅), 3-метилпиридинил (C₅) и 4-диметиламинопиридинил (C₅);

ii) гетероарильные кольца, содержащие 2 или более конденсированных колец, одно из которых представляет собой гетероарильное кольцо, неограничивающие примеры которых включают: 7Н-пуринил (C₅), 9Н-пуринил (C₅), 6-амино-9Н-пуринил (C₅), 5Н-пирроло[3,2-d]пиримидинил (C₆), 7Н-пирроло[2,3-d]пиримидинил (C₆), пиридо[2,3-d]пиримидинил (C₇), 2-фенилбензо[d]тиазолил (C₇), 1Н-индолил (C₈), 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индолил (C₈), хиноксалинил (C₈), 5-метилхиноксалинил (C₈), хиназолинил (C₈), хинолинил (C₉), 8-гидроксихинолинил (C₉) и изохинолинил (C₉).

5) C₁-C₆ соединенные циклические гидрокарбильные фрагменты (карбоциклические фрагменты, C₆ или C₁₀ арильные фрагменты, гетероциклические фрагменты или гетероарильные фрагменты), которые соединены с другим фрагментом, блоком или остовом молекулы посредством C₁-C₆ алкиленового фрагмента. Неограничивающие примеры соединенных циклических гидрокарбильных фрагментов включают бензил C₁-(C₆) формулы:



в которой R^a представляет собой необязательно один или более независимо выбранных заместителей водорода. Дополнительные примеры включают другие арильные фрагменты, в том числе (2-гидроксифенил)гексил C₆-(C₆); нафтален-2-илметил C₁-(C₁₀), 4-фторбензил C₁-(C₆), 2-(3-гидроксифенил)этил C₂-(C₆), а также замещенные и незамещенные C₃-C₁₀ алкиленкарбоциклические фрагменты, например циклопропилметил C₁-(C₃), циклопентилэтил C₂-(C₅), циклогексилметил C₁-(C₆). Включенными в данную категорию являются замещенные и незамещенные C₁-C₁₀ алкиленгетероарильные фрагменты, например 2-пиколильный C₁-(C₆) фрагмент, имеющий формулу:

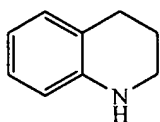


5 в которой R^a является таким же, как определено выше. Кроме того, C_1 - C_{12} соединенные циклические гидрокарбильные фрагменты включают C_1 - C_{10} алкиленгетероциклические фрагменты и алкиленгетероарильные фрагменты, неограничивающие примеры которых включают азиридирилметил C_1 -(C_2) и оксазол-2-илметил C_1 -(C_3).

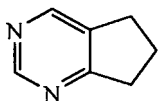
10 Для целей настоящего изобретения карбоциклические кольца представляют собой от C_3 до C_{20} ; арильные кольца представляют собой C_6 или C_{10} ; гетероциклические кольца представляют собой от C_1 до C_9 ; и гетероарильные кольца представляют собой от C_1 до C_9 .

15 Для целей настоящего изобретения и для обеспечения постоянства определений настоящее изобретение конденсированные кольцевые фрагменты, а также спироциклические кольца, бициклические кольца и подобные, которые содержат один гетероатом, будут характеризоваться и называться в настоящем изобретении включенными в циклическое семейство, соответствующее содержащему гетероатому

20 кольцу, хотя специалист в данной области техники может иметь альтернативные определения. Например, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин формулы:

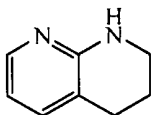


25 считают, для целей настоящего изобретения, гетероциклическим фрагментом. 6,7-Дигидро-5H-циклопентапиридин формулы:



30 считают, для целей настоящего изобретения, гетероарильным фрагментом. Когда конденсированный кольцевой фрагмент содержит гетероатомы и в насыщенном кольце (гетероциклическое кольцо) и в арильном кольце (гетероарильное кольцо), арильное кольцо будет играть главную роль и определять тип категории, к которой в настоящем изобретении приписывают данное кольцо для целей описания настоящего изобретения.

35 Например, 1,2,3,4-тетрагидро[1,8]нафтиридин формулы:



40 считают, для целей настоящего изобретения, гетероарильным фрагментом.

Термин "замещенный" применяют во всем описании. Термин "замещенный" применяют для фрагментов, описанных в настоящем изобретении как "замещенный блок или фрагмент представляет собой гидрокарбильный блок или фрагмент,

45 ациклический или циклический, который содержит один или более атомов водорода, замещенных заместителем или несколькими заместителями, как определено в настоящем изобретении ниже". Фрагменты, при замещении атомов водорода, способны замещать один атом водорода, два атома водорода или три атома водорода гидрокарбильного

фрагмента за один раз. Кроме того, данные заместители могут замещать два атома водорода при двух соседних атомах углерода, образуя упомянутый заместитель, новый фрагмент или блок. Например, замещенный фрагмент, который требует замещение одного атома водорода, содержит галоген, гидроксил и подобные. Замещение двух атомов водорода включает карбонил, оксимино и подобные. Замещение двух атомов водорода у соседних атомов углерода включает эпокси и подобные. Замещение трех атомов водорода включает циано и подобные. Термин замещенный применяют во всем настоящем описании для обозначения того, что гидрокарбильный фрагмент, в том числе ароматическое кольцо, алкильная цепь, может содержать один или более заместителей вместо атомов водорода. Когда фрагмент описывают как "замещенный", в нем может замещаться любое количество атомов водорода. Например, 4-гидроксифенил представляет собой "замещенное ароматическое карбоциклическое кольцо (арильное кольцо)", (N,N-диметил-5-амино)октанил представляет собой "замещенный C₈ линейный алкильный фрагмент, 3-гуанидинопропил представляет собой "замещенный C₃ линейный алкильный фрагмент" и 2-карбоксопиридинил представляет собой "замещенный гетероарильный фрагмент".

Далее представлены неограничивающие примеры фрагментов, которыми можно замещать атомы водорода в карбоциклическом, арильном, гетероциклическом или гетероарильном фрагменте:

i) замещенный или незамещенный C₁-C₁₂ линейный, C₃-C₁₂ разветвленный или C₃-C₁₂ циклический алкил; например метил (C₁), хлорметил (C₁), трифторметил (C₁), аминметил (C₁), этил (C₂), гидроксиметил 1-хлорэтил (C₂), 2-гидроксиэтил (C₂), 1,2-дифторэтил (C₂), н-пропил (C₃), изопропил (C₃), 3-карбоксопропил (C₃), циклопропил (C₃), 2-метилциклопропил (C₃), н-бутил (C₄), втор-бутил (C₄), изобутил (C₄), трет-бутил (C₄), циклобутил (C₄), 2,3-дигидроксициклобутил (C₄), пентил (C₅), циклопентил (C₅), гексил (C₆) и циклогексил (C₆) и подобные;

ii) замещенный или незамещенный C₂-C₁₂ линейный, C₃-C₁₂ разветвленный или C₃-C₁₂ циклический алкенил; например этенил (C₂), 2-хлорэтенил (также 2-хлорвинил) (C₂), 3-пропенил (C₃), 1-пропенил (также 2-метилэтенил) (C₃), изопропенил (также 2-метилэтен-2-ил) (C₃), бутен-4-ил (C₄), 4-гидроксибутен-1-ил (C₄), циклобутенил (C₄), циклопентенил (C₅), циклопентадиенил (C₅), циклогексенил (C₆), 7-гидрокси-7-метилокт-4-ен-2-ил (C₉) и 7-гидрокси-7-метилокт-3,5-диен-2-ил (C₉) и подобные;

iii) замещенный или незамещенный C₂-C₁₂ линейный или C₃-C₁₂ разветвленный алкинил; например этинил (C₂), проп-2-инил (также пропаргил) (C₃), пропин-1-ил (C₃), 2-метил-гекс-4-ин-1-ил (C₇); 5-гидрокси-5-метилгекс-3-инил (C₇), 6-гидрокси-6-метилгепт-3-ин-2-ил (C₈), 5-гидрокси-5-этилгепт-3-инил (C₉) и подобные;

iv) замещенный или незамещенный C₆ или C₁₀ арил; например фенил, 2-хлорфенил, 3-гидроксифенил, 4-нитрофенил, 2-фтор-4-метилфенил, 3,5-динитрофенил, 8-гидроксинафт-1-ил, 6-сульфонилнафт-2-ил и подобные;

v) замещенный или незамещенный C₁-C₉ гетероцикл; например, как определено далее в настоящем изобретении;

vi) замещенный или незамещенный C₁-C₁₁ гетероарил; например, как определено далее в настоящем изобретении;

vii) галоген; например фтор, хлор, бром и йод;

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

R^{10} выбран из:

5 a) -H;

b) замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} линейного, C_3 - C_{12} разветвленного или C_3 - C_{12} циклического алкила;

c) C_6 или C_{10} замещенного или незамещенного арила или алкиленарила;

10 d) C_1 - C_9 замещенного или незамещенного гетероцикла;

e) C_1 - C_{11} замещенного или незамещенного гетероарила;

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

каждый $\text{R}^{11\text{a}}$ и $\text{R}^{11\text{b}}$ независимо выбран из:

15 a) -H;

b) $-\text{OR}^{12}$;

R^{12} представляет собой водород или C_1 - C_4 линейный алкил;

c) замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} линейного, C_3 - C_{12} разветвленного или C_3 - C_{12} циклического алкила;

20 d) C_6 или C_{10} замещенного или незамещенного арила;

e) C_1 - C_9 замещенного или незамещенного гетероцикла;

f) C_1 - C_{11} замещенного или незамещенного гетероарила; или

25 g) $\text{R}^{11\text{a}}$ и $\text{R}^{11\text{b}}$, взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода и от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

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

30 R^{13} представляет собой:

a) замещенный или незамещенный C_1 - C_{12} линейный, C_3 - C_{12} разветвленный или C_3 - C_{12} циклический алкил;

b) $-\text{OR}^{14}$;

35 R^{14} представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_4 линейный алкил, C_6 или C_{10} замещенный или незамещенный арил, C_1 - C_9 замещенный или незамещенный гетероцикл, C_1 - C_{11} замещенный или незамещенный гетероарил;

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

40 каждый $\text{R}^{15\text{a}}$ и $\text{R}^{15\text{b}}$ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_{12} линейный, C_3 - C_{12} разветвленный или C_3 - C_{12} циклический алкил; C_6 или C_{10} замещенный или незамещенный арил; C_1 - C_9 замещенный или незамещенный гетероцикл; C_1 - C_{11} замещенный или незамещенный гетероарил; или $\text{R}^{15\text{a}}$ и $\text{R}^{15\text{b}}$, взятые

45 вместе, могут образовать замещенное или незамещенное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода и от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

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

R^{16} представляет собой:

а) замещенный или незамещенный C_1-C_{12} линейный, C_3-C_{12} разветвленный или C_3-C_{12} циклический алкил;

5 б) $-N(R^{17a})(R^{17b})$;

каждый R^{17a} и R^{17b} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_{12} линейный, C_3-C_{12} разветвленный или C_3-C_{12} циклический алкил; C_6 или C_{10} замещенный или незамещенный арил; C_1-C_9 замещенный или незамещенный гетероцикл; C_1-C_{11} замещенный или незамещенный гетероарил; или R^{17a} и R^{17b} , взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода и от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

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

15 R^{18} представляет собой:

а) -H; или

б) замещенный или незамещенный C_1-C_4 линейный, C_3-C_4 разветвленный или C_3-C_4 циклический алкил;

20 R^{19} представляет собой:

а) замещенный или незамещенный C_1-C_{12} линейный, C_3-C_{12} разветвленный или C_3-C_{12} циклический алкил;

б) $-N(R^{20a})(R^{20b})$;

25 каждый R^{20a} и R^{20b} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_{12} линейный, C_3-C_{12} разветвленный или C_3-C_{12} циклический алкил; C_6 или C_{10} замещенный или незамещенный арил; C_1-C_9 замещенный или незамещенный гетероцикл; C_1-C_{11} замещенный или незамещенный гетероарил; или R^{20a} и R^{20b} , взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода и от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

30 xiii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xCN$;

xiv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNO_2$;

35 xv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xR^{21}$;

R^{21} представляет собой C_1-C_{10} линейный, C_3-C_{10} разветвленный или C_3-C_{10} циклический алкил, замещенный от 1 до 21 атомами галогена, выбранными из -F, -Cl, -Br или -I;

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

R^{22} представляет собой водород, гидроксил, замещенный или незамещенный C_1-C_4 линейный или C_3-C_4 разветвленный алкил; замещенный или незамещенный C_6 , C_{10} или C_{14} арил; C_7-C_{15} алкиленарил; C_1-C_9 замещенный или незамещенный гетероцикл; или C_1-C_{11} замещенный или незамещенный гетероарил;

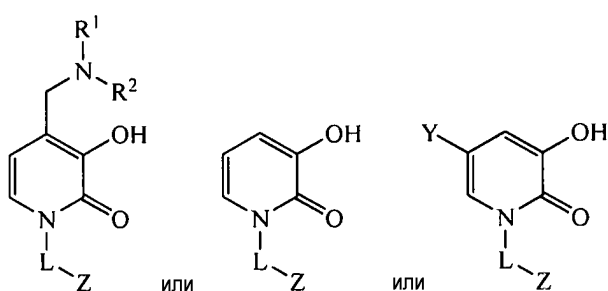
каждый R^{23a} и R^{23b} независимо представляет собой водород или C_1-C_4 алкил; и индекс x представляет собой целое число от 0 до 5.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, включают все солевые формы, например соли основных групп, в том числе аминов, а также соли кислотных групп, в том числе карбоновых кислот. Далее представлены неограничивающие примеры анионов, которые могут образовывать соли с основными группами: хлорид, бромид, йодид, сульфат, бисульфат, карбонат, бикарбонат, фосфат, формиат, ацетат, пропионат, бутират, пируват, лактат, оксалат, малонат, малеат, сукцинат, тартрат, фумарат, цитрат и подобные. Далее представлены неограничивающие примеры катионов, которые могут образовывать соли кислотных групп: натрий, литий, калий, кальций, магний, висмут и подобные.

Для целей настоящего изобретения термины "соединение", "аналог" и "химическое соединение" одинаково хорошо замещают друг друга и включают все энантиомерные формы, диастереомерные формы, соли и подобные, и термины "соединение", "аналог" и "химическое соединение".

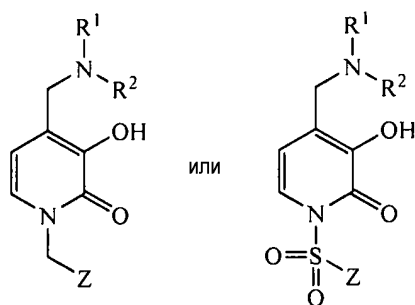
Ингибиторы HIF-1 α пролилгидроксилазы

Описанные соединения имеют следующие формулы:



в которых L выбран из CH₂ или SO₂, обеспечивая посредством этого N-замещенные бензил- или N-замещенные сульфониларил-3-гидроксипиридин-2-(1H)-оны. Y, R¹ и R² дополнительно определяют в настоящем изобретении ниже.

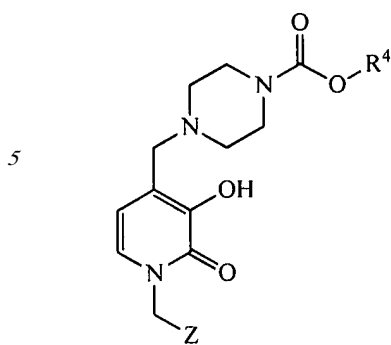
В настоящем изобретении описывают N-замещенные бензил- и N-замещенные сульфониларил-4-аминометил-3-гидроксипиридин-2-(1H)-оны, которые являются ингибиторами HIF-1 α пролилгидроксилазы, имеющие формулу:



в которых R¹ и R² дополнительно определяют в настоящем изобретении ниже.

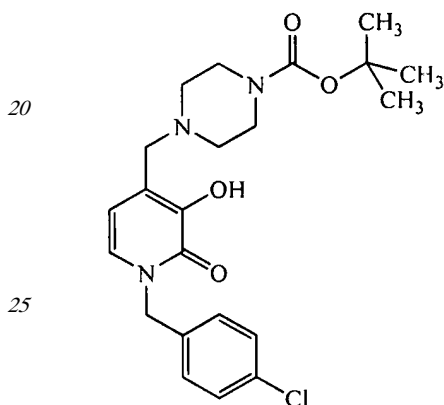
Алкил пиперазин-1-карбоксилаты

Одна категория данных соединений относится к C₁-C₄ линейным или разветвленным алкил 4-[[[(1-N-(хлор- или фтор-замещенным)бензил]-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метил]пиперазин-1-карбоксилатам формулы:



в которой Z представляет собой фенильную группу, которая замещена от 1 до 5 атомами галогена, которые выбраны из хлора и фтора, и R¹ и R², взятые вместе, могут образовать пиперазиновое кольцо, которое замещено алкилкарбоксии фрагментом, в котором R⁴ выбран из C₁-C₄ линейного или C₃-C₄ разветвленного алкила, например трет-бутил 4-{[1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил} пиперазин-1-карбоксилат формулы:

15



Один аспект R⁴ фрагментов относится к соединениям, в которых R⁴ представляет собой трет-бутил (C₄). Другой аспект R⁴ фрагментов относится к соединениям, в которых R⁴ представляет собой метил (C₁). Следующий аспект R⁴ фрагментов относится к соединениям, в которых R⁴ представляет собой этил (C₂). Еще следующий аспект R⁴ фрагментов относится к соединениям, в которых R⁴ выбран из н-пропила (C₃),

30

изопропила (C₃), н-бутила (C₄), втор-бутила (C₄) и изобутила (C₄). R⁴ не является водородом, следовательно, карбоксилатный фрагмент, имеющий формулу -CO₂H, однозначно исключается из данной категории, но может быть включен в другие

35

категории, как описано в настоящем изобретении ниже.

40

Z представляет собой фенил, замещенный от 1 до 5 галогенами, выбранными из фтора и хлора. Один аспект Z фрагментов относится к соединениям, в которых Z представляет собой 4-хлорфенил. Другой аспект Z фрагментов относится к соединениям, в которых Z выбран из 2-хлорфенила, 3-хлорфенила, 2-фторфенила, 3-фторфенила или

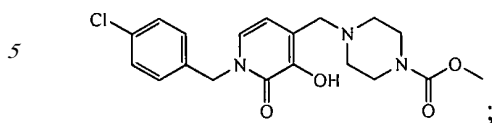
45

4-фторфенила. Следующий аспект Z фрагментов относится к соединениям, в которых Z выбран из 2,3-дифторфенила, 2,4-дифторфенила, 2,5-дифторфенила, 2,6-дифторфенила, 2,3-дихлорфенила, 2,4-дихлорфенила, 2,5-дихлорфенила и 2,6-дихлорфенила.

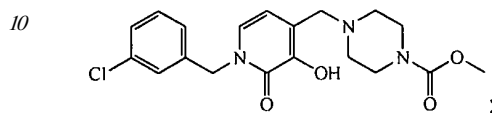
Далее представлены неограничивающие примеры соединений согласно данной

категории:

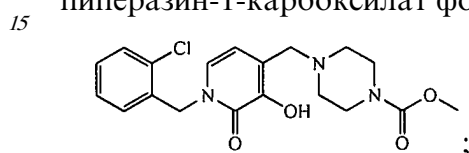
метил 4-{{[1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
пиперазин-1-карбоксилат формулы:

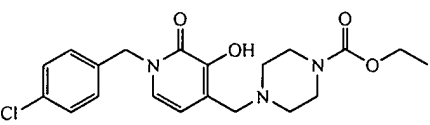


метил 4-{{[1-(3-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
пиперазин-1-карбоксилат формулы:

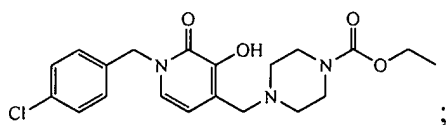


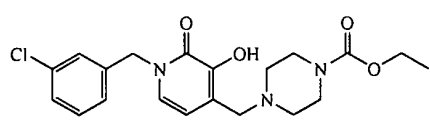
метил 4-{{[1-(2-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
пиперазин-1-карбоксилат формулы:



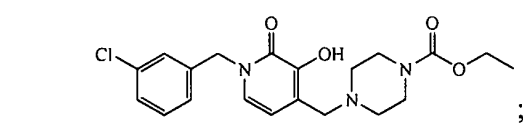
20 

этил 4-{{[1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
пиперазин-1-карбоксилат формулы:

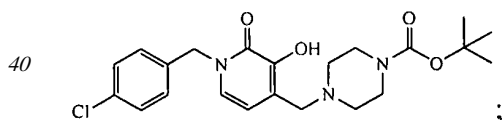


30 

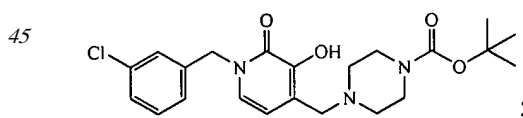
этил 4-{{[1-(2-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
пиперазин-1-карбоксилат формулы:



трет-бутил 4-{{[1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
пиперазин-1-карбоксилат формулы:

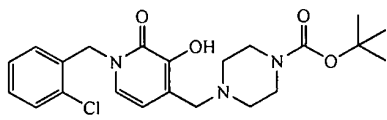


трет-бутил 4-{{[1-(3-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
пиперазин-1-карбоксилат формулы:

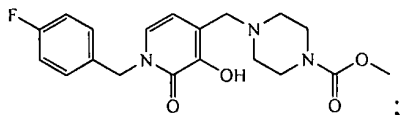


трет-бутил 4-{{[1-(2-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}

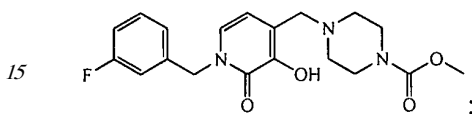
пиперазин-1-карбоксилат формулы:



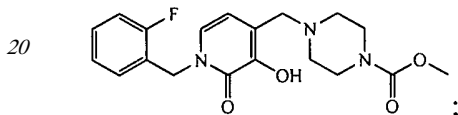
метил 4-{{[1-(4-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил} пиперазин-1-карбоксилат формулы:



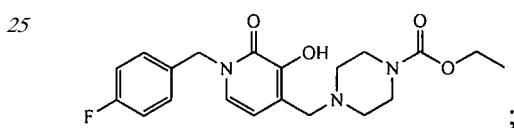
метил 4-{{[1-(3-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил} пиперазин-1-карбоксилат формулы:



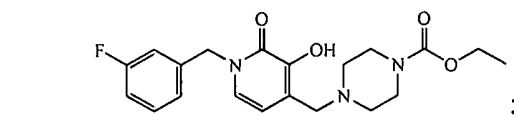
метил 4-{{[1-(2-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил} пиперазин-1-карбоксилат формулы:



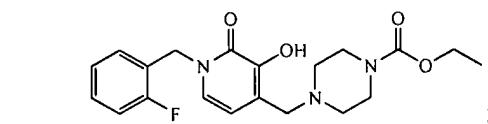
этил 4-{{[1-(4-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил} пиперазин-1-карбоксилат формулы:



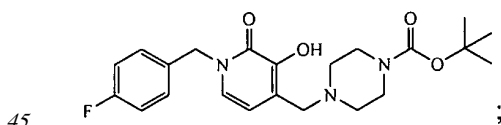
этил 4-{{[1-(3-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил} пиперазин-1-карбоксилат формулы:



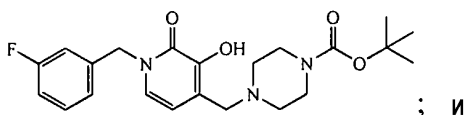
этил 4-{{[1-(2-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил} пиперазин-1-карбоксилат формулы:



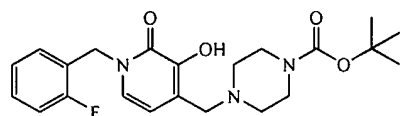
трет-бутил 4-{{[1-(4-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил} пиперазин-1-карбоксилат формулы:



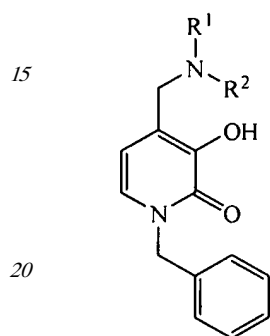
трет-бутил 4-{{[1-(3-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил} пиперазин-1-карбоксилат формулы:



5 трет-бутил 4-{[1-(2-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил} пиперазин-1-карбоксилат формулы:

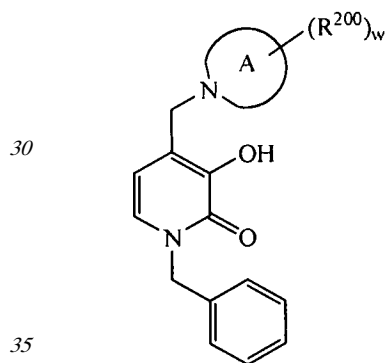


10 Другая категория соединений относится к N-незамещенным бензил-4-аминометил-3-гидрокси-2-(1H)-онам, в которых Z представляет собой незамещенную фенильную группу формулы:



15 в которой R¹ и R², взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное гетероциклическое или гетероарильное кольцо.

25 Первый аспект данной категории относится к соединениям, имеющим формулу:



30 в которой R¹ и R², взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, представленное кольцом А, содержащим от 2 до 20 атомов углерода и от 1 до 7 гетероатомов, и R²⁰⁰ представляет собой от 0 до 40 заместителей водорода. Индекс w представляет собой целое число от 0 до 40.

40 Неограничивающие примеры колец включают диазиринил (C₁), 1,2,3,4-тетразолил (C₁), азиридилил (C₂), уразолил (C₂), [1,2,3]триазолил (C₂), [1,2,4]триазолил (C₂), азетидинил (C₃), пиразолидинил (C₃), имидазолидинил (C₃), оксазолидинил (C₃), изоксазолинил (C₃), изоксазолил (C₃), триазолидинил (C₃), изотиазолил (C₃), изотиазолинил (C₃), оксатиазолидинонил (C₃), оксазолидинонил (C₃), гидантоинил (C₃), 1H-имидазолил (C₃), пирролидинил (C₄), морфолинил (C₄), пиперазинил (C₄), пиперидинил (C₄), пиперидин-2-онил (валеролактам) (C₅), 7H-пуринил (C₅), 9H-пуринил (C₅), 6-амино-9H-пуринил

(C₅), 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-азепинил (C₆), 5Н-пирроло[3,2-d]пиримидинил (C₆), 7Н-пирроло[2,3-d]пиримидинил (C₆) и 1,2,3,4-тетрагидрохинолин (C₉).

Каждый R²⁰⁰ фрагмент независимо выбран из:

5 i) замещенного или незамещенного C₁-C₁₂ линейного, C₃-C₁₂ разветвленного или C₃-C₁₂ циклического алкила; например метила (C₁), хлорметила (C₁), трифторметила (C₁), аминометила (C₁), этила (C₂), гидроксиметил-1-хлорэтила (C₂), 2-гидроксиэтила (C₂), 1,2-дифторэтила (C₂), н-пропила (C₃), изопропила (C₃), 3-карбокситпропила (C₃), циклопропила (C₃), 2-метилциклопропила (C₃), н-бутила (C₄), втор-бутила (C₄), изобутила (C₄), трет-бутила (C₄), циклобутила (C₄), 2,3-дигидроксициклобутила (C₄), пентила (C₅), циклопентила (C₅), гексила (C₆) и циклогексила (C₆) и подобных;

15 ii) замещенного или незамещенного C₂-C₁₂ линейного, C₃-C₁₂ разветвленного или C₃-C₁₂ циклического алкенила; например этенила (C₂), 2-хлорэтенила (также 2-хлорвинил) (C₂), 3-пропенила (C₃), 1-пропенила (также 2-метилэтенил) (C₃), изопропенила (также 2-метилэтен-2-ил) (C₃), бутен-4-ила (C₄), 4-гидроксипутен-1-ила (C₄), циклобутенила (C₄), циклопентенила (C₅), циклопентадиенила (C₅), циклогексенила (C₆), 7-гидрокси-7-метилокт-4-ен-2-ила (C₉) и 7-гидрокси-7-метилокт-3,5-диен-2-ила (C₉) и подобных;

20 iii) замещенного или незамещенного C₁-C₁₂ линейного или C₃-C₁₂ разветвленного алкинила; например этинила (C₂), проп-2-инила (также пропаргил) (C₃), пропин-1-ила (C₃), 2-метил-гекс-4-ин-1-ила (C₇); 5-гидрокси-5-метилгекс-3-инила (C₇), 6-гидрокси-6-метилгепт-3-ин-2-ила (C₈), 5-гидрокси-5-этилгепт-3-инила (C₉) и подобных;

25 iv) замещенного или незамещенного C₆ или C₁₀ арила; например фенила (C₆), нафтилен-1-ила (C₁₀), нафтилен-2-ила (C₁₀), 4-фторфенила (C₆), 2-гидроксифенила (C₆), 3-метилфенила (C₆), 2-амино-4-фторфенила (C₆), 2-(N,N-диэтиламино)фенила (C₆), 2-цианофенила (C₆), 2,6-ди-трет-бутилфенила (C₆), 3-метоксифенила (C₆), 8-гидроксиафтилен-2-ила (C₁₀), 4,5-диметоксинафтилен-1-ила (C₁₀), 6-цианонафтилен-1-ила (C₁₀) и подобных;

30 v) замещенного или незамещенного C₁-C₉ гетероцикла; например диазирина (C₁), азиридиныла (C₂), уразолила (C₂), азетидинила (C₃), пирозолидинила (C₃), имидазолидинила (C₃), оксазолидинила (C₃), изоксазолинила (C₃), изоксазолила (C₃), тиазолидинила (C₃), изотиазолила (C₃), изотиазолинила (C₃), оксатиазолидинонила (C₃), оксазолидинонила (C₃), гидантоинила (C₃), тетрагидрофуранила (C₄), пирролидинила (C₄), морфолинила (C₄), пиперазинила (C₄), пиперидинила (C₄), дигидропиранила (C₅), тетрагидропиранила (C₅), пиперидин-2-онила (валеролактам) (C₅) и подобных;

35 vi) замещенного или незамещенного C₁-C₁₁ гетероарила; например 1,2,3,4-тетразолила (C₁), [1,2,3]триазолила (C₂), [1,2,4]триазолила (C₂), триазинила (C₃), триазолила (C₃), 1Н-имидазолила (C₃), оксазолила (C₃), фуранила (C₄), тиофенеила (C₄), пиримидинила (C₄), пиридинила (C₅) и подобных;

40 vii) галогена; например -F, -Cl, -Br или -I;

viii) $-\text{[C}(\text{R}^{37\text{a}})(\text{R}^{37\text{b}})]_y\text{OR}^{24}$;

R^{24} выбран из:

a) -H;

5 b) замещенного или незамещенного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ линейного, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ разветвленного или $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклического алкила;

c) замещенного или незамещенного C_6 или C_{10} арила или C_7 или C_{10} алкиленарила; например фенила или бензила;

10 d) замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_9$ гетероцикла;

e) замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ гетероарила;

например -OH, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

15 ix) $-\text{[C}(\text{R}^{37\text{a}})(\text{R}^{37\text{b}})]_y\text{N}(\text{R}^{25\text{a}})(\text{R}^{25\text{b}})$;

каждый $\text{R}^{25\text{a}}$ и $\text{R}^{25\text{b}}$ независимо выбран из:

a) -H;

b) $-\text{OR}^{26}$;

20 R^{26} представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_4$ линейный алкил;

c) замещенного или незамещенного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ линейного, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ разветвленного или $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклического алкила;

d) замещенного или незамещенного C_6 или C_{10} арила;

25 e) замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_9$ гетероцикла;

f) замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ гетероарила; или

g) $\text{R}^{25\text{a}}$ и $\text{R}^{25\text{b}}$, взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода и от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из

30 кислорода, азота и серы; например $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHOH}$, $-\text{NHOCCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ и подобных;

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

35 R^{27} представляет собой:

a) замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ линейный, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ разветвленный или $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклический алкил;

b) $-\text{OR}^{28}$;

40 R^{28} представляет собой водород, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_4$ линейный алкил, замещенный или незамещенный C_6 или C_{10} арил, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_9$ гетероцикл, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ гетероарил;

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

45 каждый $\text{R}^{29\text{a}}$ и $\text{R}^{29\text{b}}$ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ линейный, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ разветвленный или $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклический алкил; замещенный или незамещенный C_6 или C_{10} арил, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_9$

гетероцикл, замещенный или незамещенный C₁-C₁₁ гетероарил; или R^{29a} и R^{29b}, взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода и от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы; например -COCH₃, -CH₂COCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃,
 5 -CH₂COCH₂CH₂CH₃ и подобных;

xi) -[C(R^{37a})(R^{37b})_yOC(O)R³⁰;

R³⁰ представляет собой:

10 а) C₁-C₁₂ замещенный или незамещенный линейный, разветвленный или циклический алкил;

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

каждый R^{31a} и R^{31b} независимо представляет собой водород, замещенный или
 15 незамещенный C₂-C₁₂ линейный, C₃-C₁₂ разветвленный или C₃-C₁₂ циклический алкил; замещенный или незамещенный C₆ или C₁₀ арил, замещенный или незамещенный C₁-C₉

гетероцикл, замещенный или незамещенный C₁-C₁₁ гетероарил; или R^{31a} и R^{31b}, взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное кольцо, содержащее от 3 до
 20 10 атомов углерода и от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы; например -OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)CH₃, -OC(O)NH₂, -CH₂OC(O)NH₂, -OC(O)NHCH₃, -CH₂OC(O)NHCH₃, -OC(O)N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)N(CH₃)₂ и подобных;

xii) -[C(R^{37a})(R^{37b})_yNR³²C(O)R³³;

25 R³² представляет собой:

a) -H; или

b) замещенный или незамещенный C₁-C₄ линейный, C₃-C₄ разветвленный или C₃-C₄
 циклический алкил;

30 R³³ представляет собой:

a) замещенный или незамещенный C₂-C₁₂ линейный, C₃-C₁₂ разветвленный или C₃-C₁₂
 циклический алкил;

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

каждый R^{34a} и R^{34b} независимо представляет собой водород, замещенный или
 35 незамещенный C₂-C₁₂ линейный, C₃-C₁₂ разветвленный или C₃-C₁₂ циклический алкил; замещенный или незамещенный C₆ или C₁₀ арил, замещенный или незамещенный C₁-C₉
 гетероцикл, замещенный или незамещенный C₁-C₁₁ гетероарил; C₁-C₁₁ замещенный

или незамещенный гетероарил; или R^{34a} и R^{34b}, взятые вместе, могут образовать
 40 замещенное или незамещенное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода и от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

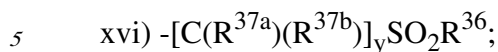
например -NHC(O)CH₃, -CH₂NHC(O)CH₃, -NHC(O)NH₂, -CH₂NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHCH₃, -CH₂NHC(O)NHCH₃, -OC(O)N(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)N(CH₃)₂ и подобные;

45 xiii) -[C(R^{37a})(R^{37b})_yCN; например -CN, -CH₂CN и -CH₂CH₂CN;

xiv) -[C(R^{37a})(R^{37b})_yNO₂; например -NO₂, -CH₂NO₂ и -CH₂CH₂NO₂;

xv) -[C(R^{37a})(R^{37b})_yR³⁵; например -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃ или -CBr₃;

R^{35} представляет собой C_1 - C_{10} линейный, C_3 - C_{10} разветвленный или C_3 - C_{10} циклический алкил, замещенный от 1 до 21 атомами галогена, выбранными из -F, -Cl, -Br или -I;



R^{36} представляет собой водород, гидроксил, замещенный или незамещенный C_1 - C_4 линейный или C_3 - C_4 разветвленный алкил; замещенный или незамещенный C_6 , C_{10} или C_{14} арил; C_7 - C_{15} алкиленарил; замещенный или незамещенный C_1 - C_9 гетероцикл; или
10 замещенный или незамещенный C_1 - C_{11} гетероарил;

например $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$ и $CH_2SO_2C_6H_5$; и

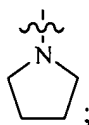
xv) два атома водорода при кольцевом атоме углерода можно заместить для получения $=O$, $=S$ или $=NH$ фрагмента;

15 каждый R^{37a} и R^{37b} независимо представляет собой водород или C_1 - C_4 алкил; и индекс y представляет собой целое число от 0 до 5.

Первый вариант осуществления данного аспекта относится к соединениям, в которых R^1 и R^2 , взятые вместе, могут образовать 5-членное замещенное или незамещенное
20 C_1 - C_4 гетероциклическое или замещенное или незамещенное C_1 - C_4 гетероарильное кольцо, неограничивающие примеры которых включают кольцо, выбранное из:

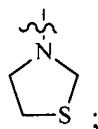
i)

25



ii)

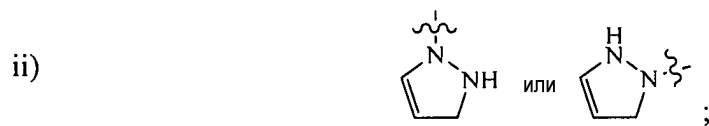
30



35

40

45



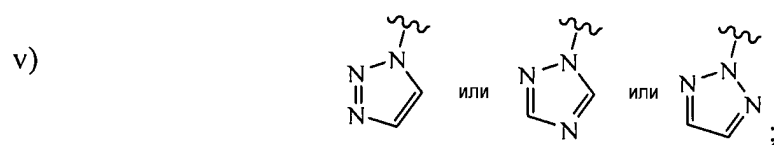
5



10



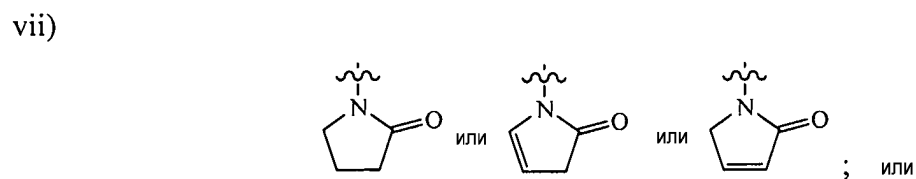
15



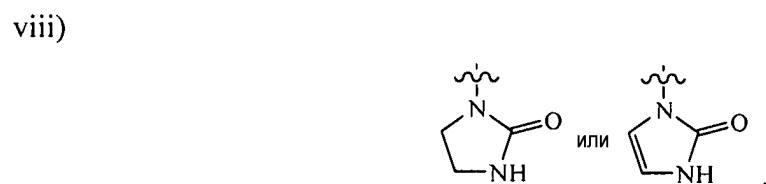
20



25

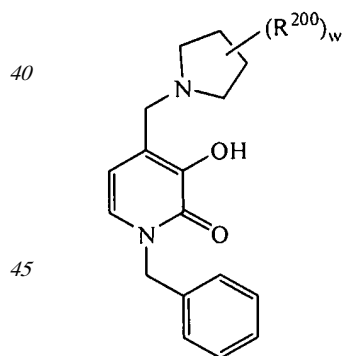


30



35

Первый вариант настоящего варианта осуществления относится к ингибиторам HIF-1 α пролилгидроксилазы формулы:

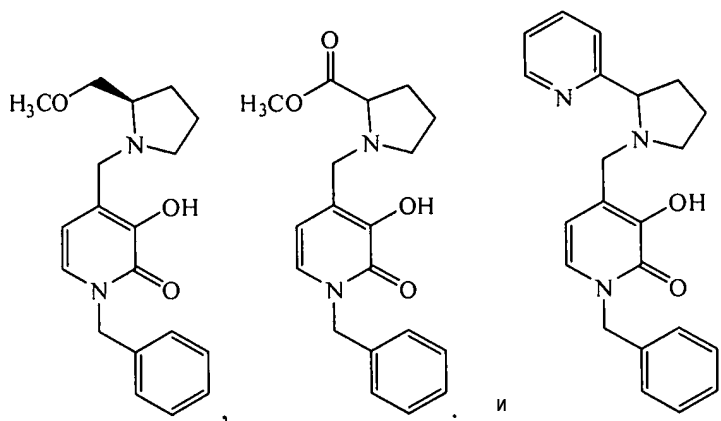
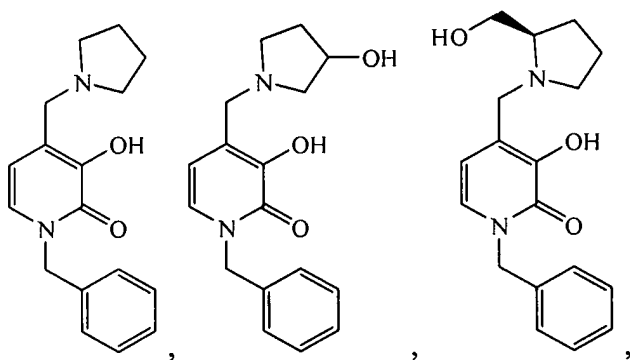


R²⁰⁰ представляет собой от 0 до 2 заместителей для кольцевых водородов, где

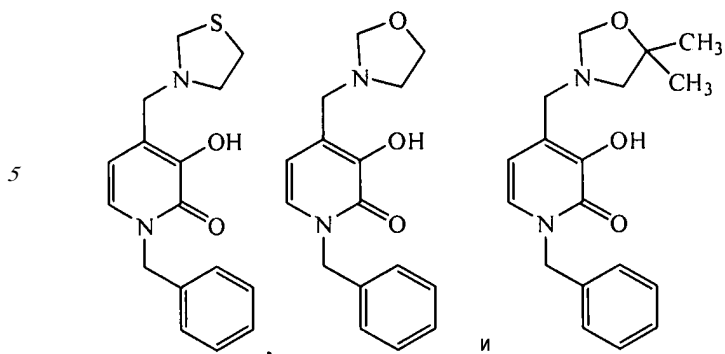
заместители водорода независимо выбраны из:

- i) C₁-C₄ линейного или C₃-C₄ разветвленного алкила;
- ii) C₁-C₄ линейного или C₃-C₄ разветвленного алкокси;
- iii) гидроксила;
- iv) циано;
- v) нитро;
- vi) amino, метиламино или диметиламино;
- vii) карбокси, метилкарбокси или этилкарбокси;
- viii) формила, ацетила или пропионила;
- ix) амидо, метиламидо или диметиламидо;
- x) галогена;
- xi) гетероцикла или
- xii) гетероарила.

Неограничивающие примеры данного варианта включают ингибиторы HIF-1 α пролилгидроксилазы формулы:

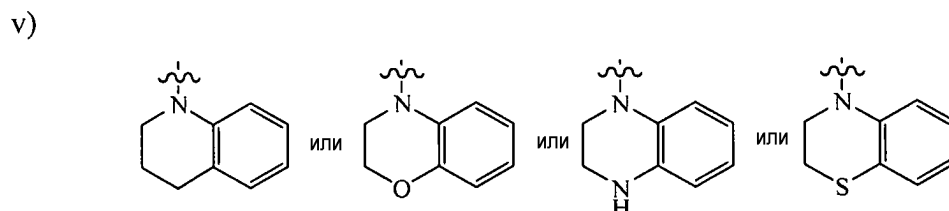
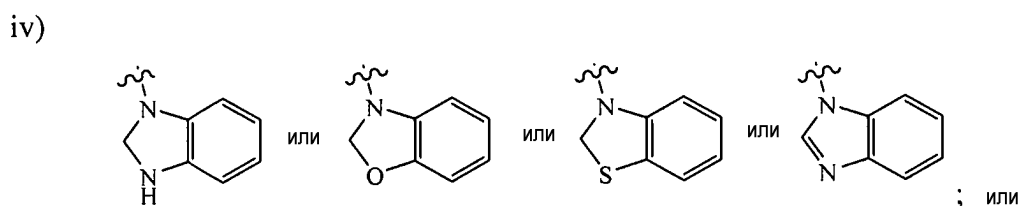
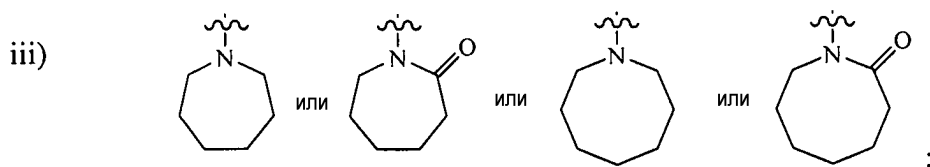
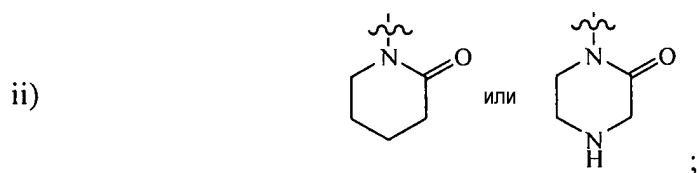
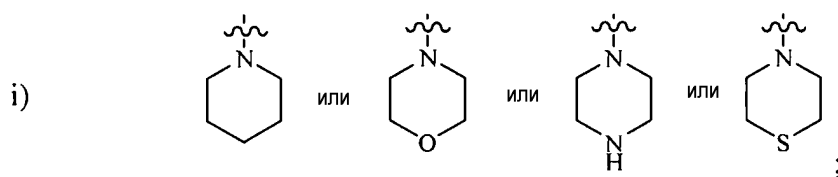


Следующий вариант настоящего осуществления относится к ингибиторам HIF-1 α пролилгидроксилазы, в которых R¹ и R², взятые вместе, могут образовать 5-членное замещенное или незамещенное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее более чем один гетероатом в кольце. Неограничивающие примеры включают:



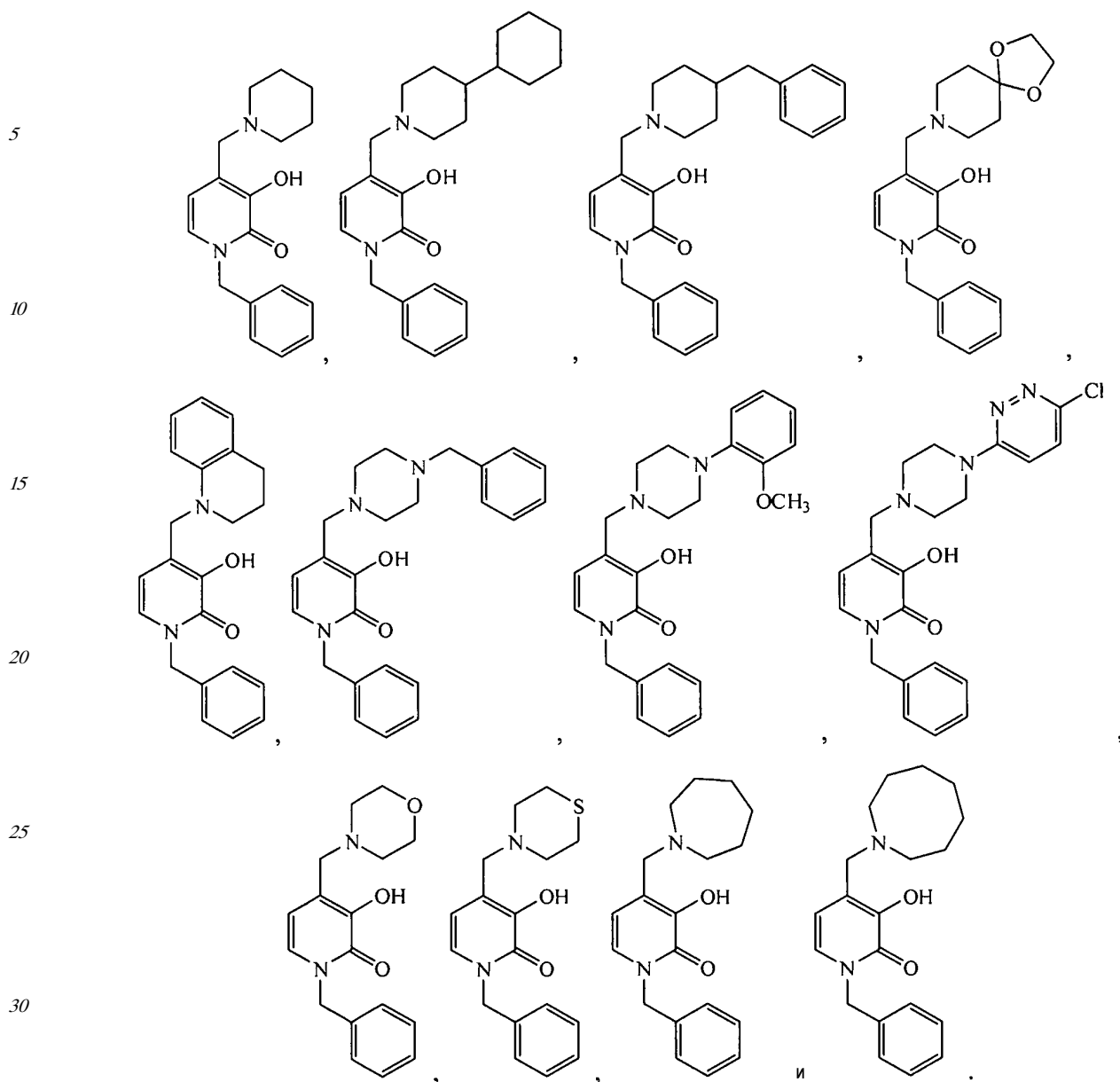
15 Другой вариант осуществления данного аспекта относится к ингибиторам HIF-1 α пролилгидроксилазы, в которых R¹ и R², взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное C₄-C₁₁ гетероциклическое или замещенное или незамещенное C₄-C₁₁ гетероарильное кольцо, неограничивающие примеры которых выбраны из:

15

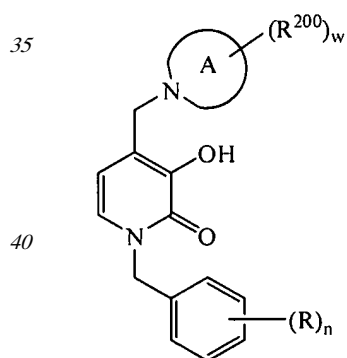


45

Неограничивающие примеры данного варианта осуществления включают:



Другая категория соединений имеет формулу:



45 в которой R^{200} и индекс w являются такими же, как определено в настоящем изобретении выше. R представляет собой от 0 до 5 заместителей водорода, где R независимо выбран из:

i) C_1 - C_{12} замещенного или незамещенного линейного, разветвленного или

циклического алкила; например метила (C₁), хлорметила (C₁), трифторметила (C₁), аминометила (C₁), этила (C₂), гидроксиметил-1-хлорэтила (C₂), 2-гидроксиэтила (C₂), 1,2-дифторэтила (C₂), н-пропила (C₃), изопропила (C₃), 3-карбоксивпропила (C₃), циклопропила (C₃), 2-метилциклопропила (C₃), н-бутила (C₄), втор-бутила (C₄), изобутила (C₄), трет-бутила (C₄), циклобутила (C₄), 2,3-дигидроксициклобутила (C₄), пентила (C₅), циклопентила (C₅), гексила (C₆) и циклогексила (C₆) и подобных;

ii) C₂-C₁₂ замещенного или незамещенного линейного, разветвленного или циклического алкенила; например этенила (C₂), 2-хлорэтенила (также 2-хлорвинил) (C₂), 3-пропенила (C₃), 1-пропенила (также 2-метилэтенил) (C₃), изопропенила (также 2-метилэтен-2-ил) (C₃), бутен-4-ила (C₄), 4-гидроксибутен-1-ила (C₄), циклобутенила (C₄), циклопентенила (C₅), циклопентадиенила (C₅), циклогексенила (C₆), 7-гидрокси-7-метилокт-4-ен-2-ила (C₉) и 7-гидрокси-7-метилокт-3,5-диен-2-ила (C₉) и подобных;

iii) C₂-C₁₂ замещенного или незамещенного линейного или разветвленного алкинила; например этинила (C₂), проп-2-инила (также пропаргил) (C₃), пропин-1-ила (C₃), 2-метилгекс-4-ин-1-ила (C₇); 5-гидрокси-5-метилгекс-3-инила (C₇), 6-гидрокси-6-метилгепт-3-ин-2-ила (C₈), 5-гидрокси-5-этилгепт-3-инила (C₉) и подобных;

iv) C₆ или C₁₀ замещенного или незамещенного арила; например фенила (C₆), нафтилен-1-ила (C₁₀), нафтилен-2-ила (C₁₀), 4-фторфенила (C₆), 2-гидроксифенила (C₆), 3-метилфенила (C₆), 2-амино-4-фторфенила (C₆), 2-(N,N-диэтиламино)фенила (C₆), 2-цианофенила (C₆), 2,6-ди-трет-бутилфенила (C₆), 3-метоксифенила (C₆), 8-гидроксиафтилен-2-ила (C₁₀), 4,5-диметоксинафтилен-1-ила (C₁₀), 6-цианонафтилен-1-ила (C₁₀) и подобных;

v) C₁-C₉ замещенного или незамещенного гетероцикла; например диазирина (C₁), азиридиныла (C₂), уразолила (C₂), азетидинила (C₃), пиразолидинила (C₃), имидазолидинила (C₃), оксазолидинила (C₃), изоксазолинила (C₃), изоксазолила (C₃), тиазолидинила (C₃), изотиазолила (C₃), изотиазолинила (C₃), оксатиазолидинонила (C₃), оксазолидинонила (C₃), гидантоинила (C₃), тетрагидрофуранила (C₄), пирролидинила (C₄), морфолинила (C₄), пиперазинила (C₄), пиперидинила (C₄), дигидропиранила (C₅), тетрагидропиранила (C₅), пиперидин-2-онила (валеролактам) (C₅) и подобных;

vi) C₁-C₁₁ замещенного или незамещенного гетероарила; например 1,2,3,4-тетразолила (C₁), [1,2,3]триазолила (C₂), [1,2,4]триазолила (C₂), триазинила (C₃), триазолила (C₃), 1Н-имидазолила (C₃), оксазолила (C₃), фуранила (C₄), тиофенеила (C₄), пиримидинила (C₄), пиридинила (C₅) и подобных;

vii) галогена; например -F, -Cl, -Br или -I;

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

R¹⁰ выбран из:

a) -H;

b) C₁-C₁₂ замещенного или незамещенного линейного, разветвленного или циклического алкила;

c) C₆ или C₁₀ замещенного или незамещенного арила или алкиленарила;

d) C₁-C₉ замещенного или незамещенного гетероцикла;

e) C₁-C₁₁ замещенного или незамещенного гетероарила;

например -ОН, -CH₂ОН, -ОСН₃, -СН₂ОСН₃, -ОСН₂СН₃, -СН₂ОСН₂СН₃, -ОСН₂СН₂СН₃

и -СН₂ОСН₂СН₂СН₃;

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

каждый R^{11a} и R^{11b} независимо выбран из:

a) -H;

b) -OR¹²;

R¹² представляет собой водород или C₁-C₄ линейный алкил;

c) C₁-C₁₂ замещенного или незамещенного линейного, разветвленного или циклического алкила;

d) C₆ или C₁₀ замещенного или незамещенного арила;

e) C₁-C₉ замещенного или незамещенного гетероцикла;

f) C₁-C₁₁ замещенного или незамещенного гетероарила; или

g) R^{11a} и R^{11b}, взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода и от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

например -NH₂, -СН₂NH₂, -NHСН₃, -N(СН₃)₂, -NНОН, -NНОСН₃, -NH(СН₂СН₃), -СН₂NHСН₃, -СН₂N(СН₃)₂, -СН₂NH(СН₂СН₃) и подобные;

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

R¹³ представляет собой:

a) C₁-C₁₂ замещенный или незамещенный линейный, разветвленный или циклический алкил;

b) -OR¹⁴;

R¹⁴ представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₄ линейный алкил, C₆ или C₁₀ замещенный или незамещенный арил, C₁-C₉ замещенный или незамещенный гетероцикл, C₁-C₁₁ замещенный или незамещенный гетероарил;

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

каждый R^{15a} и R^{15b} независимо представляет собой водород, C₁-C₁₂ замещенный или незамещенный линейный, разветвленный или циклический алкил; C₆ или C₁₀ замещенный или незамещенный арил; C₁-C₉ замещенный или незамещенный гетероцикл; C₁-C₁₁

замещенный или незамещенный гетероарил; или R^{15a} и R^{15b}, взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода и от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы; например -СОСН₃, -СН₂СОСН₃, -ОСН₂СН₃, -СН₂СОСН₂СН₃, -СОСН₂СН₂СН₃, -СН₂СОСН₂СН₂СН₃ и подобные;

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

R¹⁶ представляет собой:

а) C₁-C₁₂ замещенный или незамещенный линейный, разветвленный или циклический алкил;

б) -N(R^{17a})(R^{17b});

каждый R^{17a} и R^{17b} независимо представляет собой водород, C₁-C₁₂ замещенный или незамещенный линейный, разветвленный или циклический алкил; C₆ или C₁₀ замещенный или незамещенный арил; C₁-C₉ замещенный или незамещенный гетероцикл; C₁-C₁₁ замещенный или незамещенный гетероарил; или R^{17a} и R^{17b}, взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода и от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

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

R¹⁸ представляет собой:

а) -H; или

б) C₁-C₄ замещенный или незамещенный линейный, разветвленный или циклический алкил;

R¹⁹ представляет собой:

а) C₁-C₁₂ замещенный или незамещенный линейный, разветвленный или циклический алкил;

б) -N(R^{20a})(R^{20b});

каждый R^{20a} и R^{20b} независимо представляет собой водород, C₁-C₁₂ замещенный или незамещенный линейный, разветвленный или циклический алкил; C₆ или C₁₀ замещенный или незамещенный арил; C₁-C₉ замещенный или незамещенный гетероцикл; C₁-C₁₁ замещенный или незамещенный гетероарил; или R^{20a} и R^{20b}, взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода и от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы; например -NHC(O)CH₃, -CH₂NHC(O)CH₃, -NHC(O)NH₂, -CH₂NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHCH₃, -CH₂NHC(O)NHCH₃, -OC(O)N(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)N(CH₃)₂ и подобные;

xiii) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xCN; например -CN, -CH₂CN и -CH₂CH₂CN;

xiv) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNO₂; например -NO₂, -CH₂NO₂ и -CH₂CH₂NO₂;

xv) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xR²¹; например -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃ или -CBr₃;

R²¹ представляет собой C₁-C₁₀ линейный, разветвленный или циклический алкил, замещенный от 1 до 21 атомами галогена, выбранными из -F, -Cl, -Br или -I;

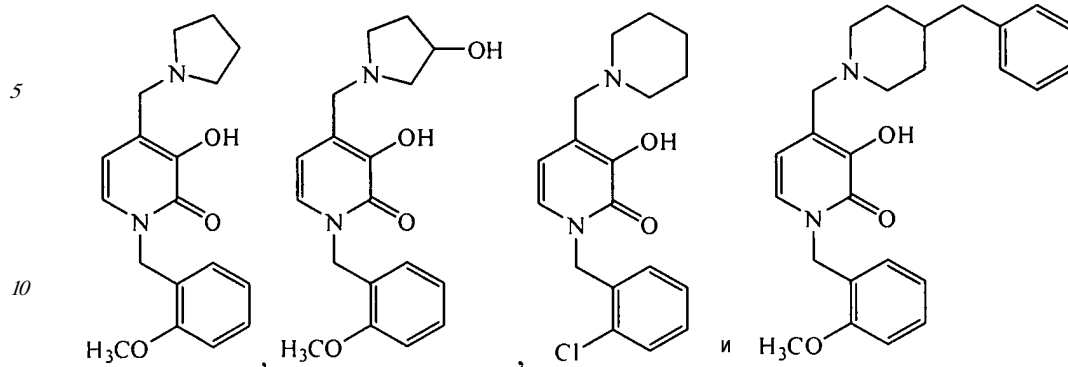
xvi) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xSO₂R²²;

R²² представляет собой водород, гидроксил, замещенный или незамещенный C₁-C₄ линейный или разветвленный алкил; замещенный или незамещенный C₆, C₁₀ или C₁₄ арил; C₇-C₁₅ алкиленарил; C₁-C₉ замещенный или незамещенный гетероцикл; или C₁-C₁₁ замещенный или незамещенный гетероарил; например -SO₂H, -CH₂SO₂H, -SO₂CH₃, -CH₂SO₂CH₃, -SO₂C₆H₅ и -CH₂SO₂C₆H₅;

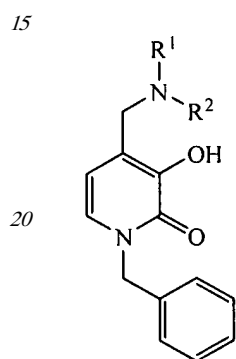
каждый R^{23a} и R^{23b} независимо представляет собой водород или C₁-C₄ алкил; и

индекс x представляет собой целое число от 0 до 5.

Неограничивающие примеры данной категории включают соединения формул:



Следующая категория соединений относится к незамещенным N-бензил-4-аминометил-3-гидрокси-2-(1H)-пиридин-2(1H)-онам формулы:



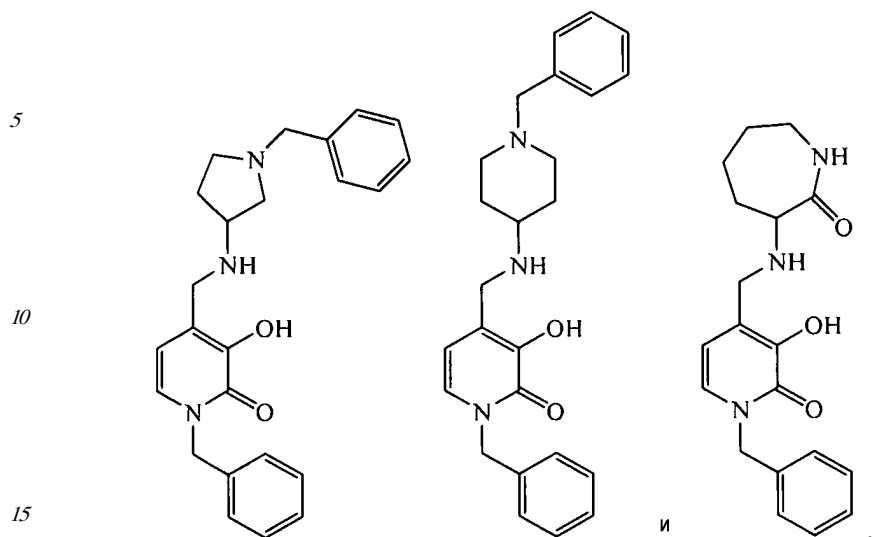
- 25 в которой каждый R^1 и R^2 независимо выбран из:
- i) водорода;
 - ii) замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} линейного, разветвленного или циклического алкила;
 - iii) замещенного или незамещенного C_2 - C_{10} линейного, разветвленного или
 - 30 циклического алкенила;
 - iv) замещенного или незамещенного C_2 - C_{10} линейного или разветвленного алкинила;
 - v) замещенного или незамещенного C_6 или C_{10} арила;
 - vi) замещенного или незамещенного C_1 - C_9 гетероцикла; или
 - 35 vii) замещенного или незамещенного C_1 - C_9 гетероарила.

Первый аспект данной категории относится к ингибиторам HIF-1 α

пролилгидроксилазы, в которых R^2 представляет собой водород и R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_9 гетероцикл или C_1 - C_9 гетероарил. В первом

- 40 варианте осуществления R^1 представляет собой замещенную гетероциклическую группу, неограничивающие примеры которой включают азиридилил (C_2), азетидинирил (C_3), пирролидинирил (C_4), морфолинил (C_4), пиперазинил (C_4), пиперидинил (C_4), пиперидин-2-онил (валеролактамы) (C_5) и азепан-2-онил (капролактамы) (C_6), где R^1 фрагмент может
- 45 быть соединен с атомом азота в любом положении в кольце. Кроме того, C_1 - C_9 гетероциклическое или C_1 - C_9 гетероарильное кольцо можно заместить в любом положении при кольцевом атоме углерода или при кольцевом гетероатоме, например кольцевом азоте. Неограничивающие примеры настоящего варианта осуществления

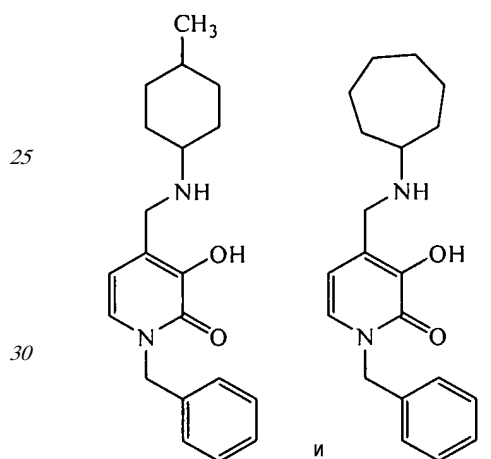
ВКЛЮЧАЮТ:



В другом варианте осуществления R^2 представляет собой водород и R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{12} циклоалкил, в котором циклоалкильное

20

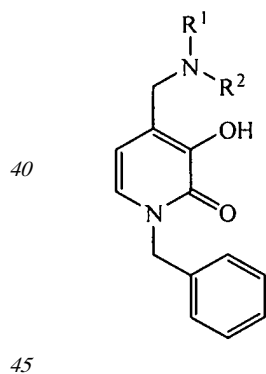
настоящего варианта осуществления включают:



Еще следующая категория соединений относится к незамещенным N-бензил-4-

35

аминометил-3-гидропиридин-2-(1H)-онам, имеющим формулу:



каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород или замещенный или незамещенный C_1 - C_{10} линейный или разветвленный алкил, в котором алкильный фрагмент может быть замещен одним или более фрагментами, независимо выбранными

из:

i) C₁-C₈ линейного, разветвленного или циклического алкокси;

ii) гидрокси;

iii) галогена;

5 iv) циано;

v) amino, C₁-C₈ моноалкиламино, C₁-C₈ диалкиламино;vi) -SR⁴⁰; R⁴⁰ представляет собой водород или C₁-C₄ линейный или разветвленный алкил;10 vii) замещенного или незамещенного C₆ или C₁₀ арила;viii) замещенного или незамещенного C₁-C₉ гетероцикла; илиix) замещенного или незамещенного C₁-C₉ гетероарила.

Неограничивающие примеры данной категории включают:

15

20

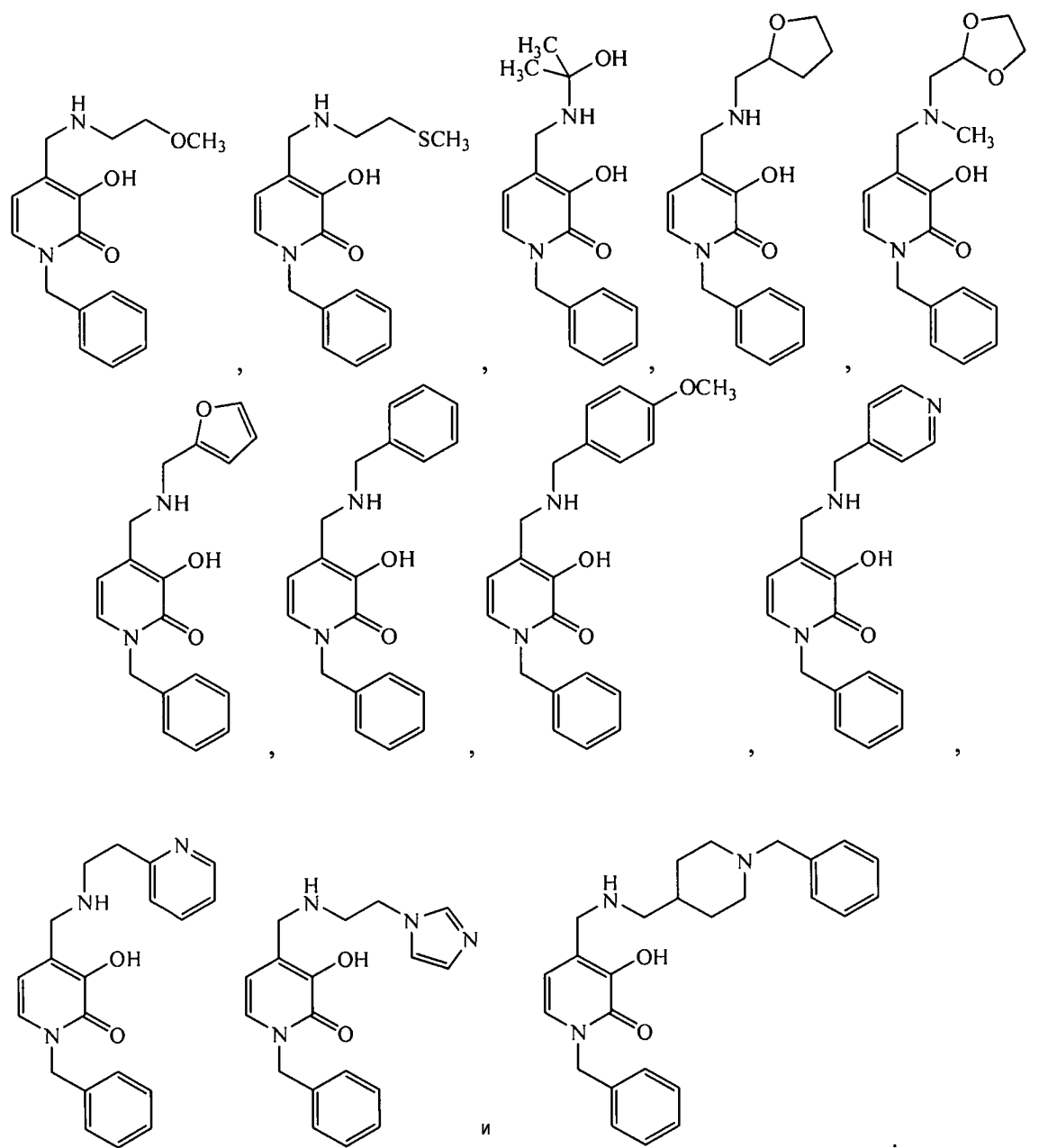
25

30

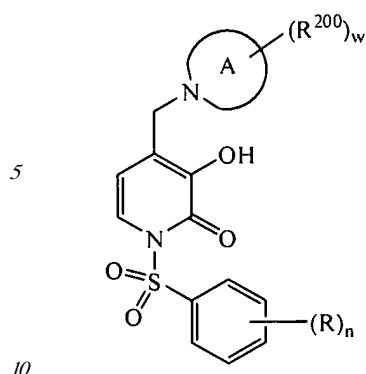
35

40

45



Еще следующая категория описанных соединений имеет формулу:



в которой R^{200} и индекс w являются такими же, как определено в настоящем изобретении выше. R представляет собой от 0 до 5 заместителей водорода, где каждый R независимо выбран из:

i) замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} линейного, C_3 - C_{12} разветвленного или C_3 - C_{12} циклического алкила; например метила (C_1), хлорметила (C_1), трифторметила (C_1), аминометила (C_1), этила (C_2), гидроксиметил-1-хлорэтила (C_2), 2-гидроксиэтила (C_2), 1,2-дифторэтила (C_2), n -пропила (C_3), изопропила (C_3), 3-карбоксипропила (C_3), циклопропила (C_3), 2-метилциклопропила (C_3), n -бутила (C_4), втор-бутила (C_4), изобутила (C_4), трет-бутила (C_4), циклобутила (C_4), 2,3-дигидроксициклобутила (C_4), пентила (C_5), циклопентила (C_5), гексила (C_6) и циклогексила (C_6) и подобных;

ii) замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} линейного, C_3 - C_{12} разветвленного или C_3 - C_{12} циклического алкенила; например этенила (C_2), 2-хлорэтенила (также 2-хлорвинил) (C_2), 3-пропенила (C_3), 1-пропенила (также 2-метилэтенил) (C_3), изопропенила (также 2-метилэтен-2-ил) (C_3), бутен-4-ила (C_4), 4-гидроксибутен-1-ила (C_4), циклобутенила (C_4), циклопентенила (C_5), циклопентадиенила (C_5), циклогексенила (C_6), 7-гидрокси-7-метилокт-4-ен-2-ила (C_9) и 7-гидрокси-7-метилокт-3,5-диен-2-ила (C_9) и подобных;

iii) замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} линейного или C_3 - C_{12} разветвленного алкинила; например этинила (C_2), проп-2-инила (также пропаргил) (C_3), пропин-1-ила (C_3), 2-метилгекс-4-ин-1-ила (C_7); 5-гидрокси-5-метилгекс-3-инила (C_7), 6-гидрокси-6-метилгепт-3-ин-2-ила (C_8), 5-гидрокси-5-этилгепт-3-инила (C_9) и подобных;

iv) замещенного или незамещенного C_6 или C_{10} арила; например фенила (C_6), нафтилен-1-ила (C_{10}), нафтилен-2-ила (C_{10}), 4-фторфенила (C_6), 2-гидроксифенила (C_6), 3-метилфенил (C_6), 2-амино-4-фторфенила (C_6), 2-(N,N -диэтиламино)фенила (C_6), 2-цианофенила (C_6), 2,6-ди-трет-бутилфенила (C_6), 3-метоксифенила (C_6), 8-гидроксинафтилен-2-ила (C_{10}), 4,5-диметоксинафтилен-1-ила (C_{10}), 6-цианоафтилен-1-ила (C_{10}) и подобных;

v) замещенного или незамещенного C_1 - C_9 гетероцикла; например диазирина (C_1), азиридила (C_2), уразолила (C_2), азетидинила (C_3), пирозолидинила (C_3), имидазолидинила (C_3), оксазолидинила (C_3), изоксазолинила (C_3), изоксазолила (C_3), тиазолидинила (C_3), изотиазолила (C_3), изотиазолинила (C_3), оксатиазолидинонила (C_3), оксазолидинонила (C_3), гидантоинила (C_3), тетрагидрофуранила (C_4), пирролидинила

(C₄), морфолинила (C₄), пиперазинила (C₄), пиперидинила (C₄), дигидропиранила (C₅), тетрагидропиранила (C₅), пиперидин-2-онила (валеролактама) (C₅) и подобных;

vi) замещенного или незамещенного C₁-C₁₁ гетероарила; например 1,2,3,4-тетразолила (C₁), [1,2,3]триазолила (C₂), [1,2,4]триазолила (C₂), триазинила (C₃), триазолила (C₃), 1H-имидазолила (C₃), оксазолила (C₃), фуранила (C₄), тиофенеила (C₄), пиримидинила (C₄), пиридинила (C₅) и подобных;

vii) галогена; например -F, -Cl, -Br или -I;

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

R¹⁰ выбран из:

a) -H;

b) замещенного или незамещенного C₁-C₁₂ линейного, C₃-C₁₂ разветвленного или C₃-C₁₂ циклического алкила;

c) замещенного или незамещенного C₆ или C₁₀ арила или C₇ или C₁₀ алкиленарила;

d) замещенного или незамещенного C₁-C₉ гетероцикла;

e) замещенного или незамещенного C₁-C₁₁ гетероарила;

например -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃ и -CH₂OCH₂CH₂CH₃;

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

каждый R^{11a} и R^{11b} независимо выбран:

a) -H;

b) -OR¹²;

R¹² представляет собой водород или C₁-C₄ линейный алкил;

c) замещенного или незамещенного C₁-C₁₂ линейного, C₃-C₁₂ разветвленного или C₃-C₁₂ циклического алкила;

d) замещенного или незамещенного C₆ или C₁₀ арила;

e) замещенного или незамещенного C₁-C₉ гетероцикла;

f) замещенного или незамещенного C₁-C₁₁ гетероарила; или

g) R^{11a} и R^{11b}, взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода и от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

например -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHOH, -NHOCN₃, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NH(CH₂CH₃) и подобных;

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

R¹³ представляет собой:

a) замещенный или незамещенный C₁-C₁₂ линейный, C₃-C₁₂ разветвленный или C₃-C₁₂ циклический алкил;

b) -OR¹⁴;

R¹⁴ представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₄ линейный алкил, замещенный или незамещенный C₆ или C₁₀ арил, замещенный или незамещенный

C₁-C₉ гетероцикл, замещенный или незамещенный C₁-C₁₁ гетероарил;

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

каждый R^{15a} и R^{15b} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₁₂ линейный, C₃-C₁₂ разветвленный или C₃-C₁₂ циклический алкил; замещенный или незамещенный C₆ или C₁₀ арил; замещенный или незамещенный C₁-C₉ гетероцикл; замещенный или незамещенный C₁-C₁₁ гетероарил; или R^{15a} и R^{15b}, взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода и от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы; например -COCH₃, -CH₂COCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₂CH₃ и подобные;

xi) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOC(O)R¹⁶;

R¹⁶ представляет собой:

a) замещенный или незамещенный C₁-C₁₂ линейный, C₃-C₁₂ разветвленный или C₃-C₁₂ циклический алкил;

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

каждый R^{17a} и R^{17b} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₁₂ линейный, C₃-C₁₂ разветвленный или C₃-C₁₂ циклический алкил; замещенный или незамещенный C₆ или C₁₀ арил; замещенный или незамещенный C₁-C₉ гетероцикл; замещенный или незамещенный C₁-C₁₁ гетероарил; или R^{17a} и R^{17b}, взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода и от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

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

R¹⁸ представляет собой:

a) -H; или

b) замещенный или незамещенный C₁-C₄ линейный, C₃-C₄ разветвленный или C₃-C₄ циклический алкил;

R¹⁹ представляет собой:

a) замещенный или незамещенный C₁-C₁₂ линейный, C₃-C₁₂ разветвленный или C₃-C₁₂ циклический алкил;

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

каждый R^{20a} и R^{20b} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₁₂ линейный, C₃-C₁₂ разветвленный или C₃-C₁₂ циклический алкил; замещенный или незамещенный C₆ или C₁₀ арил; замещенный или незамещенный C₁-C₉ гетероцикл; замещенный или незамещенный C₁-C₁₁ гетероарил; или R^{20a} и R^{20b}, взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода и от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы; например -NHC(O)CH₃, -CH₂NHC(O)CH₃, -NHC(O)NH₂, -CH₂NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHCH₃, -CH₂NHC(O)NHCH₃, -OC(O)N(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)N(CH₃)₂ и подобные;

xiii) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xCN; например -CN, -CH₂CN и -CH₂CH₂CN;

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

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

R^{21} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ линейный, разветвленный или циклический алкил, замещенный от 1 до 21 атомами галогена, выбранными из $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ или $-\text{I}$;

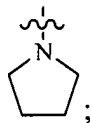
xvi) $-\text{[C(R}^{23a}\text{)(R}^{23b}\text{)]}_x\text{SO}_2\text{R}^{22}$;

R^{22} представляет собой водород, гидроксил, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_4$ линейный или $\text{C}_3\text{-C}_4$ разветвленный алкил; замещенный или незамещенный C_6 , C_{10} или C_{14} арил; $\text{C}_7\text{-C}_{15}$ алкиленарил; замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_9$ гетероцикл; или замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ гетероарил; например $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ и $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$;

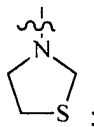
каждый R^{23a} и R^{23b} независимо представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил; и индекс x представляет собой целое число от 0 до 5.

Один аспект варианта осуществления данной категории относится к ингибиторам $\text{HIF-1}\alpha$ пролилгидроксилазы, в которых R^1 и R^2 , взятые вместе, могут образовать 5-членное замещенное или незамещенное $\text{C}_1\text{-C}_4$ гетероциклическое или замещенное или незамещенное $\text{C}_1\text{-C}_4$ гетероарильное кольцо, неограничивающие примеры которых включают кольцо, выбранное из:

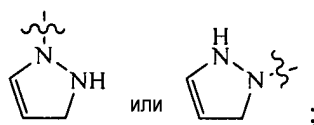
i)



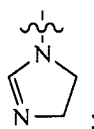
ii)



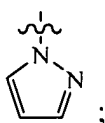
ii)

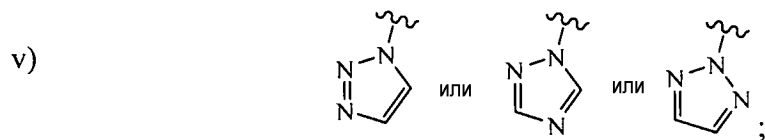


iii)



iv)

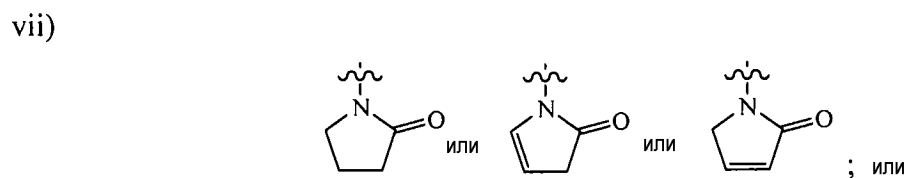




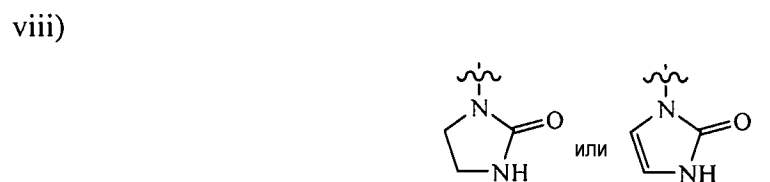
5



10



15

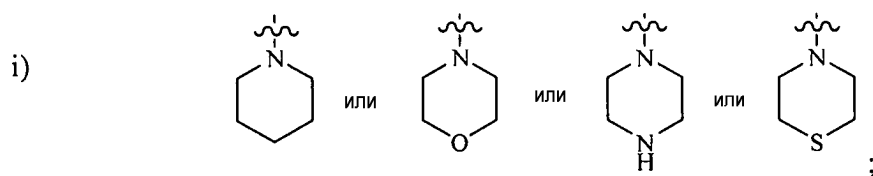


20

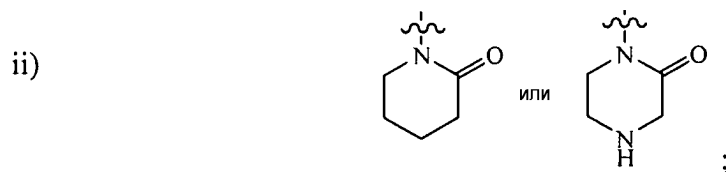
Другой аспект данной категории относится к ингибиторам HIF-1 α

пролилгидроксилазы, в которых R¹ и R², взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное C₄-C₁₁ гетероциклическое или замещенное или незамещенное C₄-C₁₁ гетероарильное кольцо, неограничивающие примеры которых выбраны из:

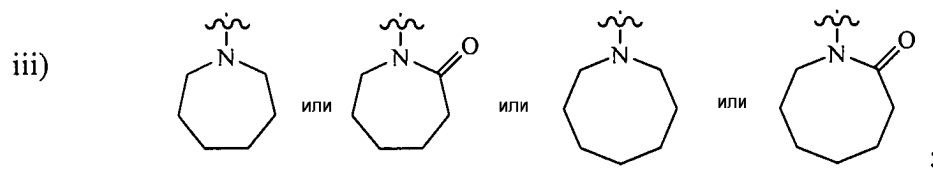
25



30

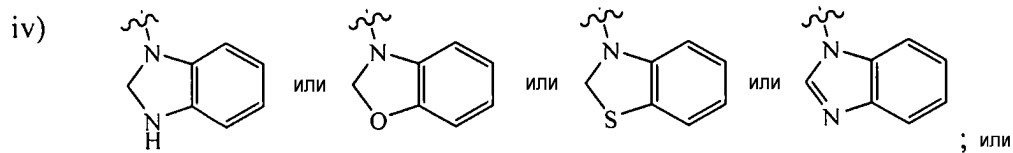


35

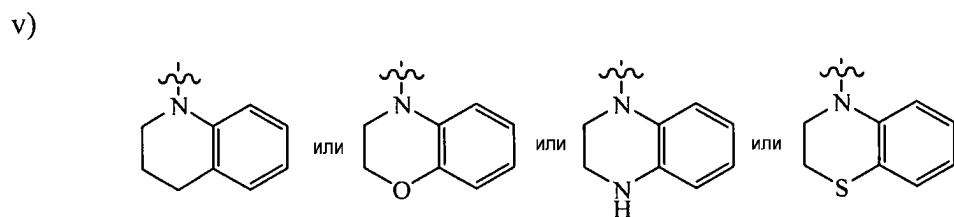


40

45

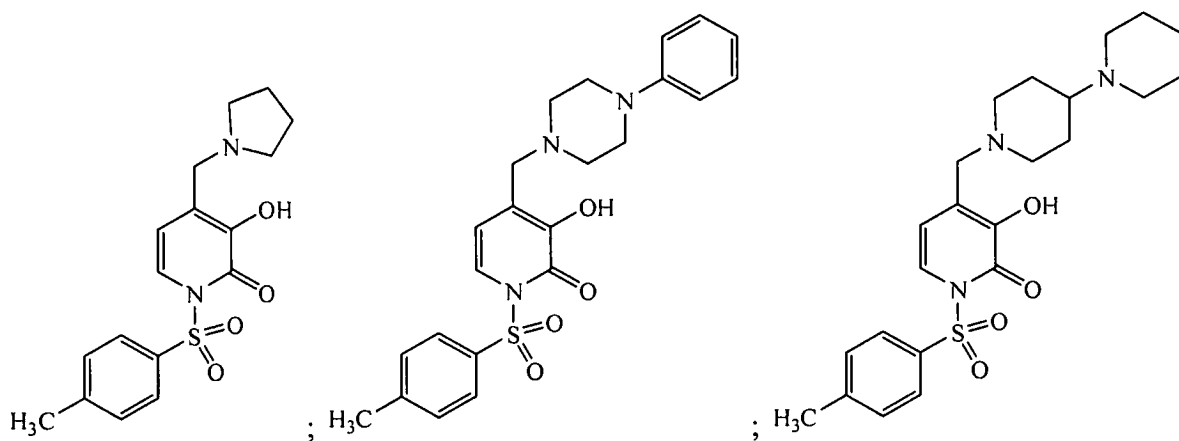


5



10

Неограничивающие примеры данной категории включают соединения формулы:



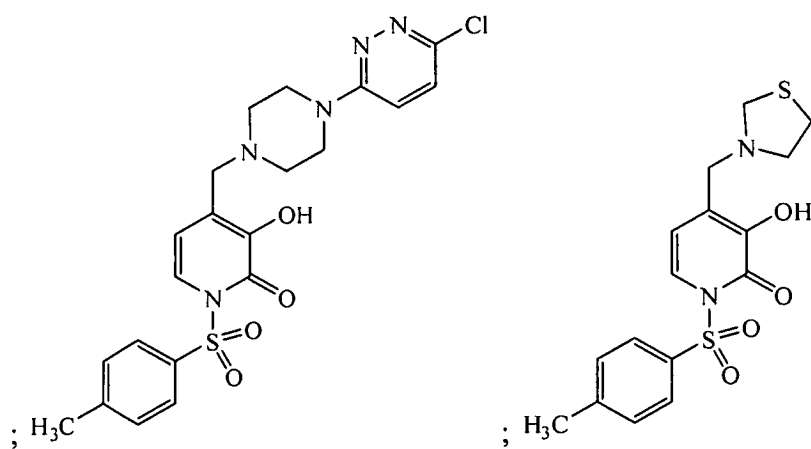
15

20

25

30

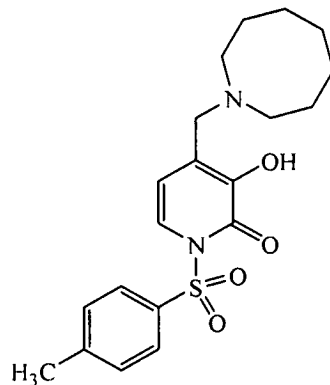
35



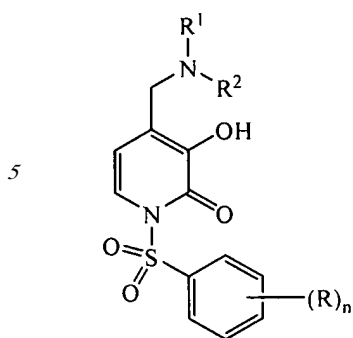
и

40

45



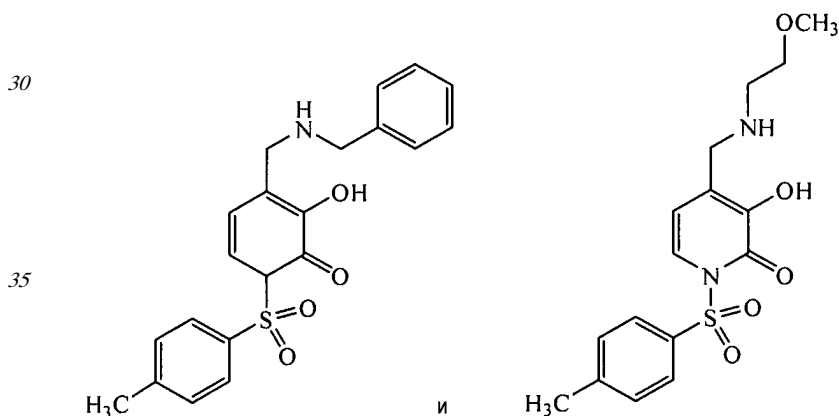
Следующая категория описанных соединений имеет формулу:



10 в которой R представляет собой от 1 до 5 необязательных заместителей для атомов водорода фенильного кольца, каждый R¹ и R² независимо представляет собой водород или замещенный или незамещенный C₁-C₁₀ линейный или разветвленный алкил, в котором алкильный фрагмент можно заместить одним или более фрагментами, независимо выбранными из:

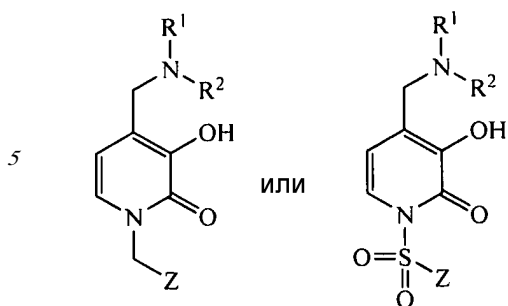
- 15 i) C₁-C₈ линейного, C₃-C₈ разветвленного или C₃-C₈ циклического алкокси;
 ii) гидроксид;
 iii) галогена;
 iv) циано;
 20 v) amino, C₁-C₈ моноалкиламино, C₁-C₈ диалкиламино;
 vi) -SR⁴⁰; R⁴⁰ представляет собой водород или C₁-C₄ линейный или разветвленный алкил;
 vii) замещенного или незамещенного C₆ или C₁₀ арила;
 25 viii) замещенного или незамещенного C₁-C₉ гетероцикла; или
 ix) замещенного или незамещенного C₁-C₉ гетероарила.

Неограничивающие примеры данной категории включают:



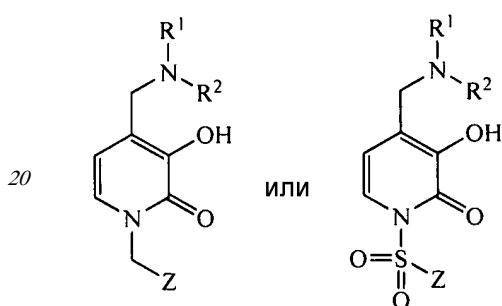
40 Еще следующая категория описанных ингибиторов HIF-1α пролилгидроксилазы относится к соединениям, имеющим формулу:

45



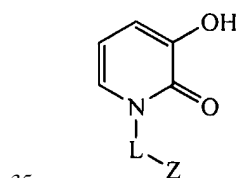
10 в которой R^1 и R^2 , взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное пиперазиновое кольцо, заместители в кольце являются такими, как определено для R^{200} в настоящем изобретении выше.

15 Еще следующая категория описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы имеет формулу:



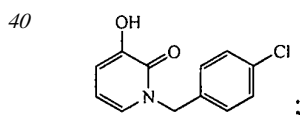
25 в которой R^1 и R^2 , взятые вместе, могут образовать замещенное или незамещенное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее от 2 до 20 атомов углерода и от 1 до 7 гетероатомов, в котором образовавшиеся кольца исключают пиперазиновое кольцо.

30 Также в настоящем изобретении описывают N-замещенные бензил или N-замещенные сульфониларил-3-гидроксипиридин-2-(1H)-оны, имеющие формулу:

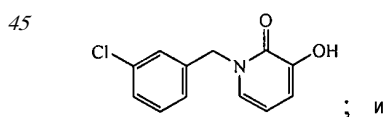


которые можно применять для стимуляции клеточной иммунной реакции у субъекта. Для данных соединений Z и L являются такими же, как описано в настоящем изобретении выше. Неограничивающие примеры данных соединений включают:

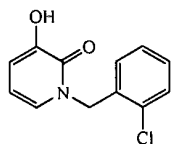
1-(4-хлорбензил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он формулы:



1-(3-хлорбензил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он формулы:



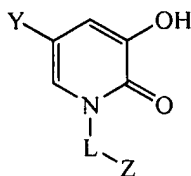
1-(2-хлорбензил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он формулы:



5

Далее в настоящем изобретении описывают N-замещенные бензил- или N-замещенные сульфониларил-5-замещенные-3-гидроксипиридин-2-(1H)-оны, имеющие формулу:

10



в которой Y представляет собой замещенный или незамещенный фенил, Z и L являются такими же, как определено в настоящем изобретении выше.

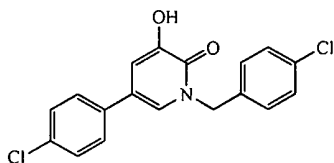
15

Один аспект Y относится к фенильной группе, которая замещена от 1 до 5 атомов галогена, например, Y выбран из 2-хлорфенила, 3-хлорфенила, 2-фторфенила, 3-фторфенила или 4-фторфенила. Следующий аспект Y фрагментов относится к соединениям, в которых Y выбран из 2,3-дифторфенила, 2,4-дифторфенила, 2,5-дифторфенила, 2,6-дифторфенила, 2,3-дихлорфенила, 2,4-дихлорфенила, 2,5-дихлорфенила и 2,6-дихлорфенила.

20

Неограничивающие примеры соединений согласно данной категории включают 1-(4-хлорбензил)-5-(4-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он формулы:

25



Следующие неограничивающие примеры включают:

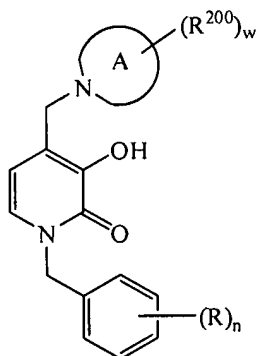
- 1-(2-хлорбензил)-5-(2-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(2-хлорбензил)-5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(2-хлорбензил)-5-(4-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(3-хлорбензил)-5-(2-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(3-хлорбензил)-5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(3-хлорбензил)-5-(4-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(4-хлорбензил)-5-(2-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(4-хлорбензил)-5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(2-фторбензил)-5-(2-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(2-фторбензил)-5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(2-фторбензил)-5-(4-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(3-фторбензил)-5-(2-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(3-фторбензил)-5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(3-фторбензил)-5-(4-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(4-фторбензил)-5-(2-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(4-фторбензил)-5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(4-фторбензил)-5-(4-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(2-хлорбензил)-5-(2-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(2-хлорбензил)-5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(2-хлорбензил)-5-(4-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(3-хлорбензил)-5-(2-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;

45

1-(3-хлорбензил)-5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(3-хлорбензил)-5-(4-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(4-хлорбензил)-5-(2-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(4-хлорбензил)-5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(4-хлорбензил)-5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(2-фторбензил)-5-(2-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(2-фторбензил)-5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(2-фторбензил)-5-(4-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(3-фторбензил)-5-(2-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(3-фторбензил)-5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(3-фторбензил)-5-(4-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(4-фторбензил)-5-(2-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он;
 1-(4-фторбензил)-5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он; и 1-(4-фторбензил)-
 -5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он.

Описанные соединения распределены по нескольким категориям для строго неограничивающих целей описания альтернатив для синтетических методик для получения подгруппы соединений в пределах объема описанных соединений, которые явно не проиллюстрированы примерами в настоящем изобретении. Данная ментальная организация по категориям не подразумевает ничего относительно повышенной или пониженной биологической активности в отношении любого из соединений или композиций, описанных в настоящем изобретении.

Категория I описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы относится к соединениям формулы:



в которой А представляет собой замещенное или незамещенное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее от 2 до 20 атомов углерода и от 1 до 7 гетероатомов, R²⁰⁰ представляет собой от 0 до 40 заместителей водорода, R представляет собой от 1 до 5 заместителей водорода, как определено в настоящем изобретении выше, и индекс n равен от 1 до 5. В таблице I приведены типичные примеры соединений согласно данной категории.

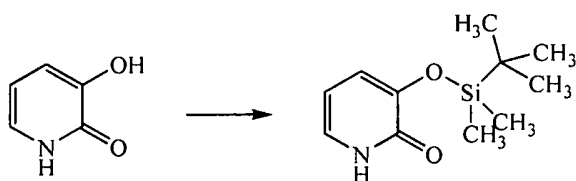
ТАБЛИЦА I		
№	R	кольцо А
A1	3-метокси	пирролидин-1-ил
A2	3-метокси	3-гидрокси-пирролидин-1-ил
A3	3-метокси	2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил
A4	3-метокси	2-метилкарбоксихидрокси-пирролидин-1-ил
A5	3-метокси	2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил
A6	3-метокси	тиазолидин-3-ил
A7	3-метокси	1H-имидазол-1-ил
A8	3-метокси	пиперидин-1-ил

A9	3-метокси	4-бензилпиперидин-1-ил
A10	3-метокси	1,4'-бипиперидинил-1'-ил
A11	3-метокси	пиперазин-1-ил
A12	3-метокси	4-бензилпиперазин-1-ил
A13	3-метокси	4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-илметил
A14	3-метокси	4-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил
A15	3-метокси	1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил
A16	3-метокси	морфолин-4-ил
A17	3-метокси	тиоморфолин-4-ил
A18	3-метокси	азепан-1-ил
A19	3-метокси	азокан-1-ил
A20	3-метокси	3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил
A21	4-хлор	пирролидин-1-ил
A22	4-хлор	3-гидроксипирролидин-1-ил
A23	4-хлор	2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил
A24	4-хлор	2-метилкарбоксихлоридин-1-ил

A25	4-хлор	2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил
A26	4-хлор	тиазолидин-3-ил
A27	4-хлор	1H-имидазол-1-ил
A28	4-хлор	пиперидин-1-ил
A29	4-хлор	4-бензилпиперидин-1-ил
A30	4-хлор	1,4'-бипиперидинил-1'-ил
A31	4-хлор	пиперазин-1-ил
A32	4-хлор	4-бензилпиперазин-1-ил
A33	4-хлор	4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-илметил
A34	4-хлор	4-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил
A35	4-хлор	1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил
A36	4-хлор	морфолин-4-ил
A37	4-хлор	тиоморфолин-4-ил
A38	4-хлор	азепан-1-ил
A39	4-хлор	азокан-1-ил
A40	4-хлор	3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил
A41	4-хлор	4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил

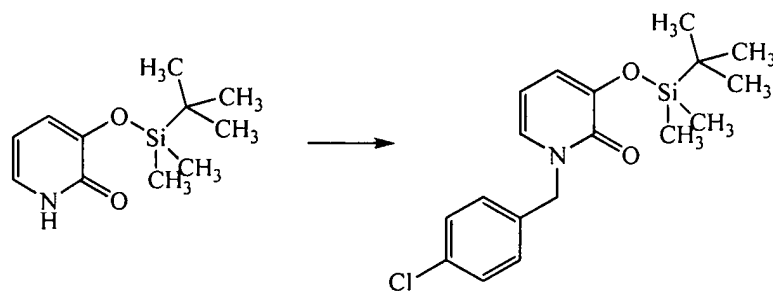
Описанные соединения данной категории можно получить способом, представленным в настоящем изобретении ниже на схеме I и описанным в примере 1.

Схема I



1

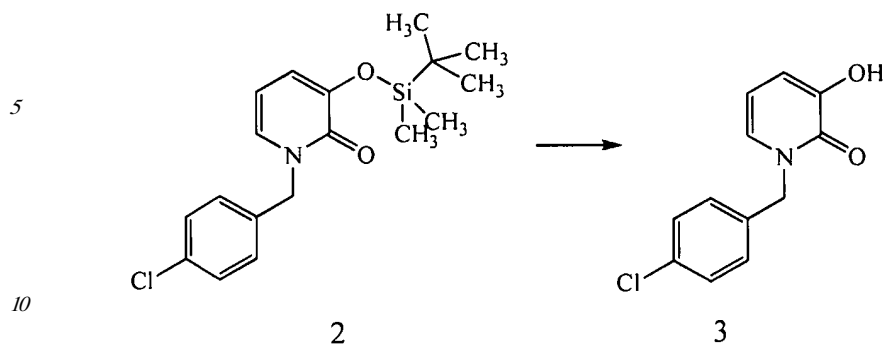
Реагенты и условия: (а) TBDMSCl, имидазол, DMF: комнатная температура, 30 минут.



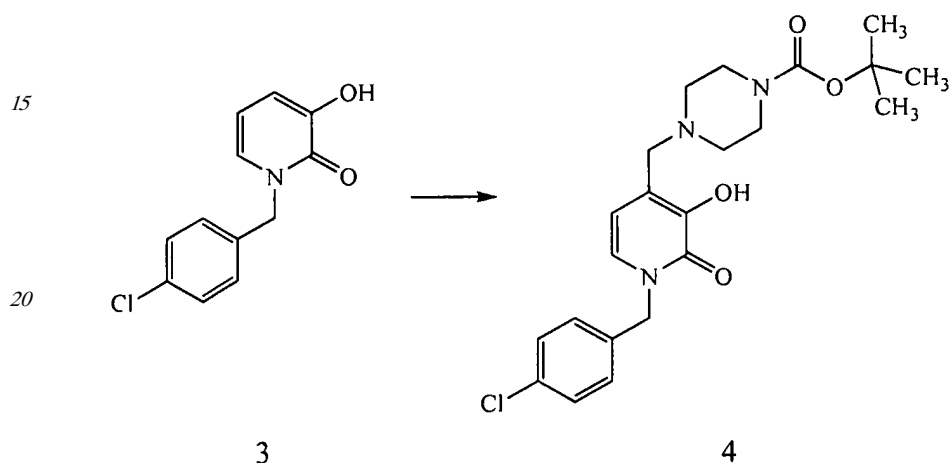
1

2

Реагенты и условия: (b) (4-хлор)бензилхлорид, Cs₂CO₃, THF; комнатная температура.



Реагенты и условия: (c) 5M HCl, EtOH; 30 минут.



Реагенты и условия: (d)(i) H₂CHO, AcOH, трет-Вос-пиперазин, EtOH; 3 дня.

ПРИМЕР 1

трет-Бутил-[[1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил] пиперазин-1-карбоксилат (4)

Получение 3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-1Н-пиридин-2-она (1): 3-Гидроксипиридин-2(1Н)-он (15 г, 135 ммоль) и имидазол (23 г, 338 ммоль) суспендировали в диметилформамиде (200 мл) в инертной атмосфере. Раствор трет-бутилдиметилсилилхлорида (20,5 г, 136 ммоль) в диметилформамиде (200 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакцию смесь перемешивали в течение ночи. Затем полученный в результате раствор выливали в воду (300 мл), и смесь экстрагировали трет-бутилметилэфиром (3×500 мл).

Объединенный органический слой промывали водой (300 мл), соевым раствором (300 мл), затем сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный продукт кристаллизовали из гептана для получения 16,3 г (53% выход) требуемого продукта. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,98 (1H, м); 6,91 (1H, дд, J=1 Гц, J=6,8 Гц); 6,81 (1H, дд, J=1,8 Гц, J=7,2 Гц); 6,02-6,007 (1H, м); 0,90 (9H, с) и 0,17 (6H, с).

Получение 3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиридин-2-она (2): При 0°С в инертной атмосфере раствор 4-хлорбензилхлорида (4,44 ммоль) в THF (10 мл) добавляли по каплям к раствору 3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-1Н-пиридин-2-она, 1, (1 г, 4,44 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,17 г, 6,66 ммоль) в THF (10 мл). Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры, и перемешивание продолжали в течение ночи. Полученный в результате раствор разбавляли водой (40 мл) и затем

экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), затем сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали на силикагеле (EtOAc:гептан 4:1) для

5 Получение 1-(4-хлорбензил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-она (3): К раствору 3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-1-(3-хлорбензил)-1H-пиридин-2-она, 2, (2,36 г, 10 ммоль) в EtOAc (25 мл) добавляли 5 М HCl (25 мл) при интенсивном перемешивании при комнатной температуре. Реакцию контролировали ТСХ на исчезновение исходных

10 веществ, и она завершалась в течение 30 минут. Органический слой декантировали, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, и растворитель удаляли при пониженном давлении.

Неочищенный продукт перекристаллизовывали из дихлорметана. Выход был близок к количественному. ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 5,12 (2H, с); 6,13 (1H, т, J=7,04);

15 6,71 (1H, дд, J=7,04, 1,59); 7,23-7,28 (2H, м); 7,36-7,43 (2H, м); 9,10 (1H, уш.с).

Получение трет-бутил-{[1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилата (4): трет-Бутил пиперазин-1-карбоксилат (97,6 ммоль), формальдегид (8 мл 37% раствор, 97,6 ммоль) и уксусную кислоту (8 мл) растворяли в этаноле (350 мл), и раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной

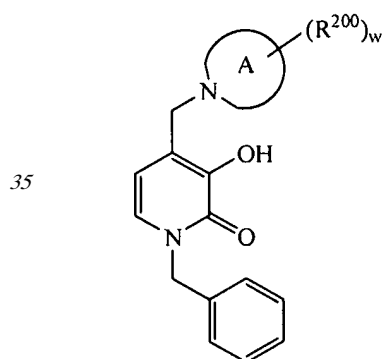
20 температуре. Раствор 1-(4-хлорбензил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-она, 3, (48,8 ммоль) в этаноле (350 мл) добавляли по каплям в течение 30 минут. После 3 дней перемешивания добавляли формальдегид (3 мл), и реакцию нагревали до 50°C, после чего реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении до приблизительно 500 мл.

Требуемый продукт получали кристаллизацией из этанола. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃)

25 δ м.д. 1,46 (с, 9H); 2,38-2,57 (м, 4H); 3,40-3,49 (м, 4H); 3,51 (с, 2H); 5,13 (с, 2H); 6,13 (д, J=7,16 Гц, 1H); 6,79 (д, J=7,16 Гц, 1H); 7,20-7,41 (м, 4H); 8,33-8,85 (м, 1H). Описанные биологические данные относятся к A41.

Категория II описанных ингибиторов пролилгидроксилазы относится к соединениям, имеющим формулу:

30



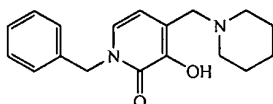
в которой А представляет собой замещенное или незамещенное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее от 2 до 20 атомов углерода и от 1 до 7 гетероатомов, и R²⁰⁰ представляет собой от 0 до 40 заместителей водорода. В таблице II приведены типичные примеры соединений согласно данной категории.

45

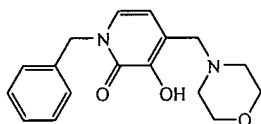
ТАБЛИЦА II

No.	кольцо А
B1	пирролидин-1-ил
B2	3-гидроксипирролидин-1-ил
B3	2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил
B4	2-метил карбоксипирролидин-1-ил
B5	2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил
B6	тиазолидин-3-ил
B7	1H-имидазол-1-ил
B8	пиперидин-1-ил
B9	4-бензилпиперидин-1-ил
B10	1,4'-бипиперидинил-1'-ил
B11	пиперазин-1-ил
B12	4-бензилпиперазин-1-ил
B13	4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-илметил
B14	4-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил
B15	1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил
B16	морфолин-4-ил
B17	тиоморфолин-4-ил
B18	азепан-1-ил
B19	азокан-1-ил
B20	3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил

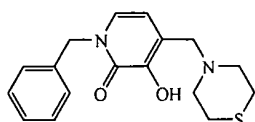
Соединения согласно категории II можно получить согласно методике, показанной на схеме I и описанной в примере 1. Далее представлены дополнительные примеры ингибиторов согласно категории II.



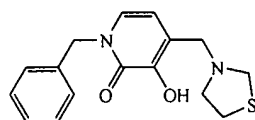
1-Бензил-3-гидрокси-4-(пиперидин-1-илметил)пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 1,81 (м, 6H), 3,07 (м, 2H), 3,51 (м, 2H), 4,23 (с, 2H), 5,24 (с, 2H), 6,31 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,35 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, CD_3OD) δ 85,5; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ 21,3, 22,7, 51,8, 52,5, 53,1, 106,4, 117,4, 127,7, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 147,4, 158,0; ES MS($M+1$) 299,12; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 298,38. Найдено ($M+1$) 299,17.



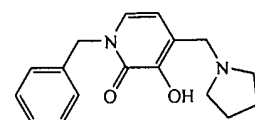
1-Бензил-3-гидрокси-4-(морфолин-4-илметил)пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 3,25 (м, 4H), 3,81 (м, 4H), 4,18 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 6,31 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,35 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 88,5; ^{13}C ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 51,6, 51,8, 53,4, 63,5, 107,9, 119,1, 127,8, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 147,5, 158,3; ES MS($M+1$) 301,12; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 300,35.



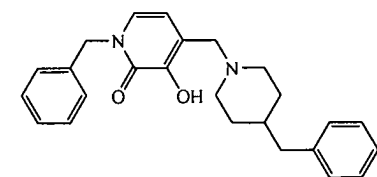
5 **1-Бензил-3-гидрокси-4-(тиоморфолин-4-илметил)пиридин-2(1H)-он:** ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 2,92 (м, 4H), 3,38 (м, 4H), 4,17 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 6,29 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,34 (м, 6H), 9,97 (с, 1H); ^{19}F ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 88,4; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ 24,3, 51,9, 53,4, 53,7, 107,9, 110,9, 127,8, 128,0, 128,2, 128,8, 137,2, 147,6, 157,6; ES MS (M+1) 317,14; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 316,42. Найдено: (M+1) 317,13.



15 **1-Бензил-3-гидрокси-4-(тиазолидин-3-илметил)пиридин-2(1H)-он:** ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 3,09 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,42 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 6,34 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,34 (м, 6H), 10,48 (уш.с, 1H); ^{19}F ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 87,9; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) 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; анал. рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{SF}$, С, 51,92; Н, 4,60; N, 6,73; S, 7,70. Найдено: С, 51,67; Н, 4,48; N, 6,69; S, 7,65.

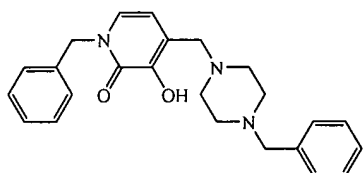


25 **1-Бензил-3-гидрокси-4-(пирролидин-1-илметил)пиридин-2(1H)-он:** ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 1,96 (с, 4H), 3,16 (с, 2H), 3,43 (с, 2H), 4,23 (с, 4H), 5,17 (с, 2H), 6,34 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,34 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,7; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ 22,8, 50,9, 51,8, 53,7, 107,3, 118,0, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 146,7, 157,6; ES MS (M+1) 285,13; анал. рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$, С, 57,28; Н, 5,31; N, 7,03. Найдено: С, 57,10; Н, 5,11, N, 7,02.



35 **1-Бензил-3-гидрокси-4-(4-бензилпиперидин-1-илметил)пиридин-2(1H)-он:** ^1H ЯМР (ДМСО) δ 1,43 (м, 2H), 1,72 (м, 4H), 2,96 (м, 2H), 3,41 (м, 3H), 4,09 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 6,34 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,35 (м, 11H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,8; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ ; ES MS (M+1) 389,21; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$, 388,50. Найдено (M+1) 389,22.

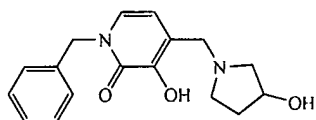
45



5

1-Бензил-3-гидрокси-4-(4-бензилпиперазин-1-илметил)пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 3,11 (уш.с, 4H), 3,81 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 6,24 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,34 (м, 6H), 7,46 (м, 5H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,2; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ ; ES MS(M+1) 390,21; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 389,49. Найдено (M+1) 390,21.

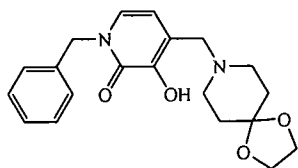
10



15

1-Бензил-3-гидрокси-4-[(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил]пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 1,90 (м, 1H), 3,18 (м, 2H), 3,47 (м, 3H), 4,24 (с, 2H), 4,43 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 6,34 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,34 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 89,0; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) 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. Рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 300,35. Найдено: (M+1) 301,15.

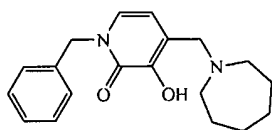
20



25

1-Бензил-3-гидрокси-4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-илметил)пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 1,90 (м, 4H), 3,11 (м, 2H), 3,43 (м, 2H), 3,93 (с, 4H), 4,19 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 6,34 (д, $J=12$ Гц, 1H), 7,34 (м, 6H), 10,01 (уш.с, 1H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,3; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) 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. Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, 356,42. Найдено (M+1) 357,18.

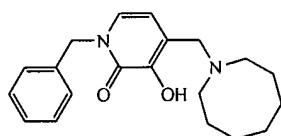
30



35

1-Бензил-3-гидрокси-4-азепан-1-илметилпиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 1,61 (м, 4H), 1,80 (м, 4H), 3,20 (м, 4H), 4,17 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 6,34 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,34 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,9; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) 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. Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$, 312,41. Найдено (M+1) 313,19.

40

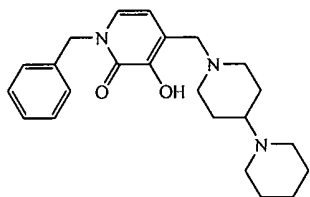


45

1-Бензил-3-гидрокси-4-(азокан-1-илметил)пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО)

δ 1,59 (м, 10H), 3,18 (м, 2H), 3,38 (м, 2H), 4,17 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 6,34 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,34 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,9; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ ; ES MS($M+1$) 327,2; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 326,43. Найдено ($M+1$) 327,20.

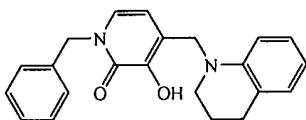
5



10

1-Бензил-3-гидрокси-(1,4'-бипиперидинил-1'-илметил)пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 1,43-1,98 (м, 10H), 2,21 (м, 2H), 3,01 (м, 4H), 3,43 (м, 3H), 4,12 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 6,34 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,34 (м, 6H), 9,85 (уш.с, 1H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,7; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) 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. Рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$ ($M+1$) 383,51. Найдено ($M+1$) 382,25.

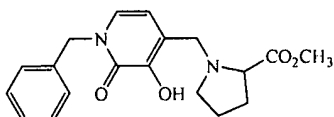
15



20

1-Бензил-3-гидрокси-4-[(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)метил]пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 3,13 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,52 (м, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 5,18 (с, 2H), 6,34 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,23-7,41 (м, 10H), 10,15 (уш.с, 1H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,9; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ 25,4; 49,3, 51,8, 52,7, 52,9, 107,6, 11,6, 116,8, 126,9, 127,0, 127,9, 128,0, 128,1, 128,2, 128,8, 128,9, 131,7, 137,3, 147,3, 157,6; ES MS($M+1$) 347,40; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 346,42. Найдено ($M+1$) 347,17.

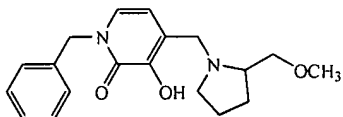
25



30

Метил 1-[(1-бензил-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метил]пирролидин-2-карбоксилат: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 2,01 (м, 3H), 2,45 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 4,30 (м, 3H), 5,17 (с, 2H), 6,27 (д, 6,9 Гц, 1H), 7,35 (м, 6H), ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,3; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ ; ES MS ($M+1$) 343,20; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, 342,39. Найдено ($M+1$).

35

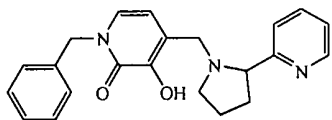


40

1-Бензил-3-гидрокси-4-[[2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]метил]пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 1,71 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,99 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,41 (м, 1H), 3,62 (м, 2H), 3,77 (м, 1H), 4,15 (м, 1H), 4,39 (м, 1H), 5,17 (с, 2H), 6,34 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,34 (м, 6H); 9,60 (уш.с, 1H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ

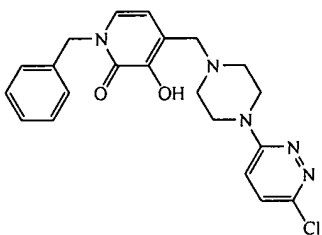
88,3; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ ; ES MS(M+1) 329,2; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, 328,41. Найдено (M+1).

5



1-Бензил-3-гидрокси-4-{[2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил]метил}пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 2,12 (м, 4H), 3,39 (м, 1H), 3,63 (м, 1H), 4,07 (м, 2H), 4,60 (м, 1H), 5,10 (м, 2H), 6,15 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,33 (м, 6H), 7,44 (м, 1H), 8,05 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,59 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,0; ES MS(M+1) 362,22; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$, 361,44. Найдено (M+1).

15

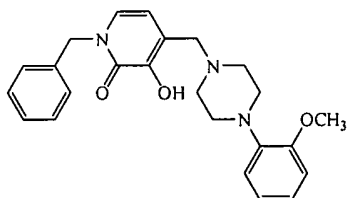


20

1-Бензил-3-гидрокси-4-[4-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиперазин-1-илметил]пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 3,18 (м, 2H), 3,48 (м, 4H), 4,19 (с, 2H), 4,46 (м, 2H), 5,16 (с, 2H), 6,62 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,35 (м, 6H), 7,48 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 11,5 (уш.с, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) 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. Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$, 411,88. Найдено (M+1) 412,76.

25

30



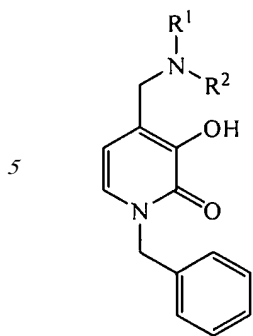
1-Бензил-3-гидрокси-4-[4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-илметил]пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 2,95 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,48 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 4,25 (с, 2H), 5,18 (с, 2H), 6,34 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,93 (м, 2H), 7,01 (м, 2H), 7,34 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,5; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) 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. Рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, 405,49. Найдено (M+1) 406,21.

35

Категория III описанных ингибиторов пролилгидроксилазы относится к соединениям, имеющим формулу:

40

45



10

Каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород или замещенный или незамещенный C_1 - C_{10} линейный или разветвленный алкил, в котором алкильный фрагмент можно заместить одним или более фрагментами, независимо выбранными из:

15

- i) C_1 - C_8 линейного, C_3 - C_8 разветвленного или C_3 - C_8 циклического алкокси;
- ii) гидроксид;
- iii) галогена;
- iv) циано;
- v) amino, C_1 - C_8 моноалкиламино, C_1 - C_8 диалкиламино;

20

vi) $-SR^{40}$; R^{40} представляет собой водород или C_1 - C_4 линейный или C_3 - C_4 разветвленный алкил;

vii) замещенного или незамещенного C_6 или C_{10} арила;

viii) замещенного или незамещенного C_1 - C_9 гетероцикла; или

25

ix) замещенного или незамещенного C_1 - C_9 гетероарила.

В таблице III в настоящем изобретении ниже приведены неограничивающие примеры соединений, включенных в настоящую категорию.

30

35

40

45

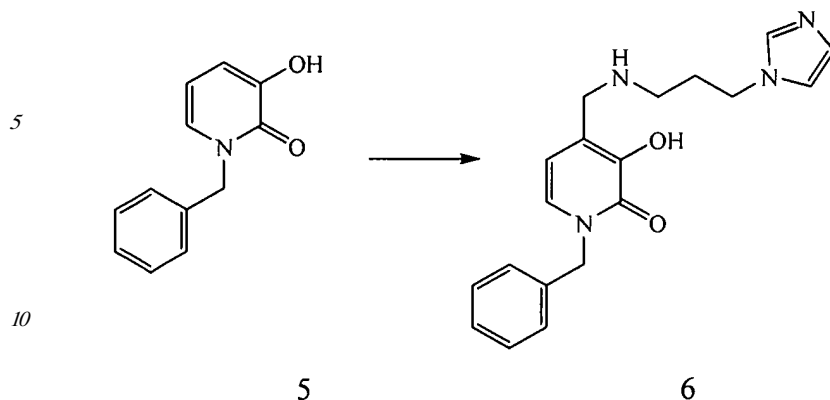
ТАБЛИЦА III

No.	R ¹	R ²
C1	бензил	водород
C2	4-метоксибензил	водород
C3	4-фторбензил	водород
C4	4-хлорбензил	водород
C5	4-метилбензил	водород
C6	2-(пиридин-2-ил)этил	водород
C7	[1,3] диоксолан-2-илметил	водород
C8	тетрагидрофуран-2-илметил	водород
C9	2-метоксиэтил	водород
C10	1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил	водород
C11	пиридин-4-илметил	водород
C12	фуран-2-илметил	водород
C13	2-(метилтио)этил	водород
C14	1-фенилэтил	водород
C15	3-имидазол-1-илпропил	водород

C16	циклогептил	водород
C17	4-метилциклогексил	водород
C18	1-бензилпиперидин-4-ил	водород
C19	азепан-2-он-3-ил	водород
C20	1-бензилпирролидин-3-ил	водород
C21	бензил	метил
C22	4-метоксибензил	метил
C23	4-фторбензил	метил
C24	4-хлорбензил	метил
C25	4-метилбензил	метил
C26	2-(пиридин-2-ил)этил	метил
C27	[1,3]диоксолан-2-илметил	метил
C28	тетрагидрофуран-2-илметил	метил
C29	2-метоксиэтил	метил
C30	1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил	метил
C31	пиридин-4-илметил	метил
C32	фуран-2-илметил	метил
C33	2-(метилтио)этил	метил
C34	1-фенилэтил	метил
C35	3-(1H-имидазол-1-ил)пропил	метил
C36	циклогептил	метил
C37	4-метилциклогексил	метил
C38	1-бензилпиперидин-4-ил	метил
C39	азепан-2-он-3-ил	метил
C40	1-бензилпирролидин-3-ил)	метил

Описанные соединения данной категории можно получить методикой, показанной в настоящем изобретении ниже на схеме II и описанной в примере 2.

Схема II



Реагенты и условия: (a)(i) HCHO, EtOH; 0,5 часа (ii) 3-(1H-имидазол-1-ил)пропан-1-амин; 2 часа.

15 **ПРИМЕР 2**

1-Бензил-3-гидрокси-4-{[3-(1H-имидазол-1-ил)пропиламино]метил}пиридин-2(1H)-он (6)

N-Бензил-3-гидроксипиридин-2(1H)-он (5) можно получить согласно примеру 1 заменой (4-хлор)бензилхлорида бензилбромидом или бензилхлоридом на стадии (b).

20 **1-Бензил-3-гидрокси-4-{[3-(1H-имидазол-1-ил)пропиламино]метил}пиридин-2(1H)-он (6):** N-Бензил-3-гидроксипиридин-2(1H)-он (5) (250 мг, 1,23 ммоль) и формальдегид (200 мг, 273 экв.) смешивали в водном этаноле (10 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли 3-(1H-имидазол-1-ил)пропан-1-амин (340 мг, 2,7 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов. Растворитель удаляли упариванием, и остаток

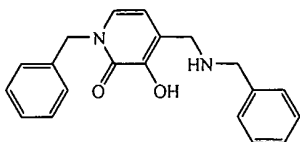
25 растворяли в метаноле (2 мл) и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя смесью вода/ацетонитрил для того, чтобы получить требуемый продукт в виде

трифторацетатной соли. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 2,19 (м, 2H), 2,97 (м, 2H), 4,02 (с, 2H), 4,30 (т, J=6,6 Гц, 2H); 5,17 (с, 2H), 6,30 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,36 (м, 6H), 7,26 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 9,11 (с, 1H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,5; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) 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. Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$, 338,44. Найдено (M+1) 339,18.

30

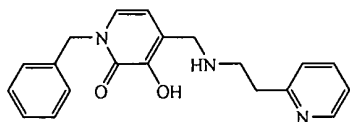
Далее представлены дополнительные неограничивающие примеры данного аспекта описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

35

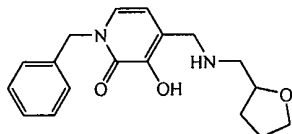


40 **1-Бензил-3-гидрокси-4-(бензиламинометил)пиридин-2(1H)-он:** ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 4,01 (с, 2H), 4,20 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 6,34 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,36 (м, 11H), 9,16 (уш.с, 1H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,6; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ ; ES MS(M+1) 321,16; Анал. Рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$, C, 60,83; H, 4,87; N, 6,45. Найдено: C, 60,75; H, 4,56; N, 6,34.

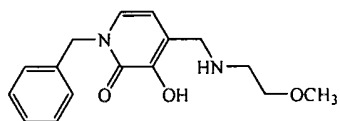
45



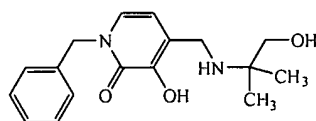
5 **1-Бензил-3-гидрокси-4-[[2-(пиридин-2-ил)этиламино]метил]пиридин-2(1H)-он:** ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 3,26 (м, 2H), 3,37 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 5,17 (с, 2H); 6,34 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,38 (м, 6H), 7,86 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 8,84 (м, 2H), 9,32 (уш.с, 1H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,6; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ 31,5, 44,1, 46,3, 51,8, 106,9, 114,8, 127,1, 128,1,
10 128,8, 137,4, 143,8, 146,1, 155,3, 157,5, 158,4; ES MS (M+1) 336,18; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$, 335,40. Найдено: 336,16.



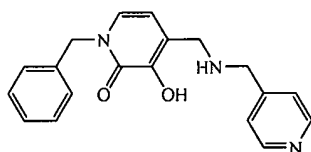
15 **1-Бензил-3-гидрокси-4-[[тетрагидрофуран-2-илметил]амино]метил]пиридин-2(1H)-он:** ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 1,56 (м, 1H), 1,86 (м, 2H), 1,99 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 4,09 (м, 3H), 5,16 (с, 2H), 6,34 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,34 (м, 6H); 8,91 (уш.с,
20 1H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,5; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ ; ES MS(M+1) 315,16; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 314,38. Найдено (M+1) 315,16.



25 **1-Бензил-3-гидрокси-4-[[2-метоксиэтиламино]метил]пиридин-2(1H)-он:** ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 3,13 (уш.с, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,59 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,02 (с, 2H), 5,16 (с, 2H),
30 6,34 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,34 (м, 6H), 8,91 (уш.с, 1H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,4; ^{13}C ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ ; ES MS(M+1) 289,13; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 288,34. Найдено (M+1) 289,15.



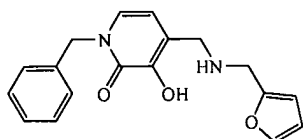
35 **1-Бензил-3-гидрокси-4-[[1-гидрокси-2-метилпропан-2-иламино]метил]пиридин-2(1H)-он:** ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 1,27 (с, 6H), 3,49 (с, 2H), 3,95 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 6,34
40 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,34 (м, 6H), 8,47 (уш.с, 2H), 9,94 (уш.с, 1H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,7; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ ; ES MS(M+1) 303,19; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 302,37. Найдено (M+1) 303,17.



45 **1-Бензил-3-гидрокси-4-[[пиридин-4-илметиламино]метил]пиридин-2(1H)-он:** ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 4,07 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 6,34 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,34 (м,

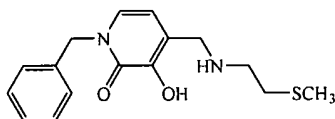
6H); 7,62 (д, J=5,7 Гц, 2H), 8,71 (д, J=4,5 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,0; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ ; ES MS(M+1) 322,17; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$, 321,37. Найдено (M+1) 322,15.

5



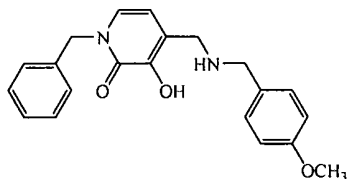
1-Бензил-3-гидрокси-4-[[фурфан-2-илметил]амино]метил}пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 4,00 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 6,27 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,54 (м, 1H), 6,65 (м, 1H), 7,34 (м, 6H), 7,80 (м, 1H), 9,27 (уш.с, 1H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,3; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ ; ES MS(M+1) 323,15; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$, 310,35. Найдено (M+1).

15



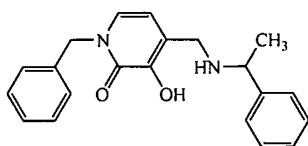
1-Бензил-3-гидрокси-4-[[2-(метилтио)этиламино]метил}пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 2,10 (с, 3H), 2,74 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,16 (т, J=8,1 Гц, 2H), 4,05 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 6,34 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,34 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 89,0; ES MS(M+1) 305,14, HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 304,41. Найдено (M+1).

25



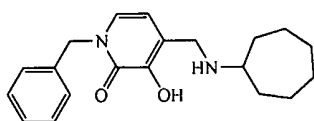
1-Бензил-3-гидрокси-4-[[4-метоксибензиламино]метил]пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 3,70 (с, 3H), 3,98 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 6,28 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J=9,0 Гц, 4H), 7,34 (м, 6H); 9,07 (уш.с, 1H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 89,0; ES MS(M+1) 351,10; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 350,41. Найдено (M+1) 351,17.

35

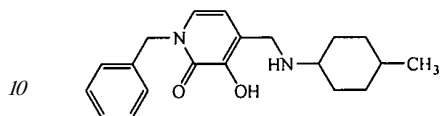


1-Бензил-3-гидрокси-4-[[1-фенилэтиламино]метил]пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 1,59 (д, J=7,2 Гц, 3H), 3,71-3,93 (м, 2H), 4,45 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 6,28 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,34 (м, 11H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,9; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ 19,6, 42,5, 51,7, 58,0, 106,8, 119,3, 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. Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 334,41. Найдено (M+1) 335,17.

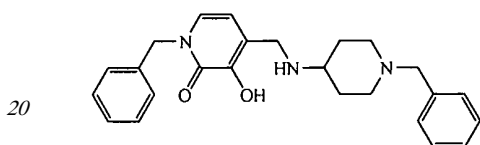
45



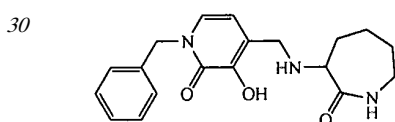
1-Бензил-3-гидрокси-4-(циклогептиламинометил)пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 1,55 (м, 10H), 2,03 (м, 2H), 3,18 (с, 1H), 3,99 (м, 2H), 5,17 (с, 2H), 6,32 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,35 (м, 6H), 8,65 (уш.с, 2H), 9,98 (уш.с, 1H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,6; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ 23,0, 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. Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 326,43. Найдено (M+1) 327,20.



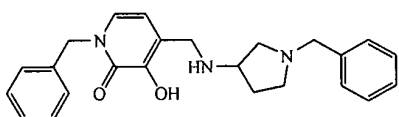
1-Бензил-3-гидрокси-4-[(4-метилциклогексиламино)метил]пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 0,93 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,38 (м, 4H), 1,74 (м, 4H), 2,05 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 6,31 (м, 1H), 7,34 (м, 6H), 8,05 (уш.с, 2H), 9,98 (уш.с, 1H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,9; ES MS(M+1) 327,14; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 326,43. Найдено (M+1) 372,20.



1-Бензил-3-гидрокси-4-[(1-бензилпиперидин-4-иламино)метил]пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 1,77 (м, 2H), 2,31 (м, 2H), 2,98 (м, 2H), 3,30 (м, 3H), 3,46 (м, 2H), 4,03 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 6,30 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,34 (м, 6H), 7,49 (с, 5H), 9,12 (уш.с, 1H), 10,05 (уш.с, 1H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,8; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) 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. Рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$, 403,52. Найдено (M+1) 404,23.



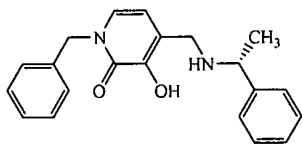
3-[(1-Бензил-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метиламино]азепан-2-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 1,25 (м, 1H), 1,59 (м, 2H), 1,74 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 3,18 (м, 3H), 4,03 (с, 2H), 4,2 (м, 1H), 5,17 (с, 2H), 6,33 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,34 (м, 6H), 8,31 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 9,07 (уш.с, 2H), 9,90 (уш.с, 1H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,4; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) 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. Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$, 341,40. Найдено (M+1) 342,18.



1-Бензил-3-гидрокси-4-[(1-бензилпирролидин-3-иламино)метил]пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 2,22 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 3,39 (м, 3H), 3,68 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 6,33 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,30-7,52 (м, 11H); ^{19}F ЯМР (252 МГц,

ДМСО) δ 88,5; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) 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. Рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 389,49. Найдено (M+1) 390,21.

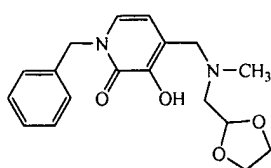
5



10

(R)-1-Бензил-3-гидрокси-4-[(1-фенилэтиламино)метил]пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 1,58 (д, J=6,9 Гц, 3H), 3,74 (м, 2H), 4,44 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 6,23 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,35 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 89,4; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) 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; Анал. Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 334,41. Найдено (M+1) 335,31.

15



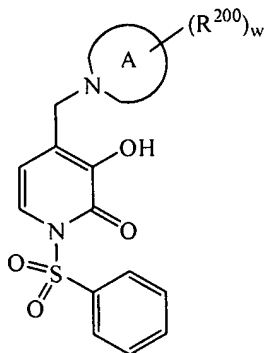
20

1-Бензил-3-гидрокси-4-[[1,3]диоксолан-2-илметилметиламино)метил]пиридин-2(1H)-он: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 2,81 (с, 3H), 3,35 (д, J=3,9 Гц, 2H), 3,89 (м, 2H), 4,01 (м, 2H), 4,21 (м, 2H), 5,17 (с, 2H); 5,27 (т, J=3,9 Гц, 1H), 6,34 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,35 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,5; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ ; ES MS(M+1) 331,18; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, 330,38. Найдено (M+1) 331,16.

25

Категория IV описанных ингибиторов пролилгидроксилазы относится к соединениям формулы:

30



35

в которой А представляет собой кольцо, необязательно замещенное одним или более R^{200} фрагментами. В таблице IV представлены неограничивающие примеры данной категории.

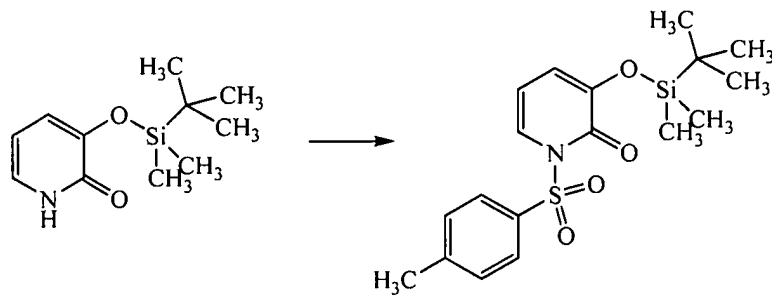
45

ТАБЛИЦА IV

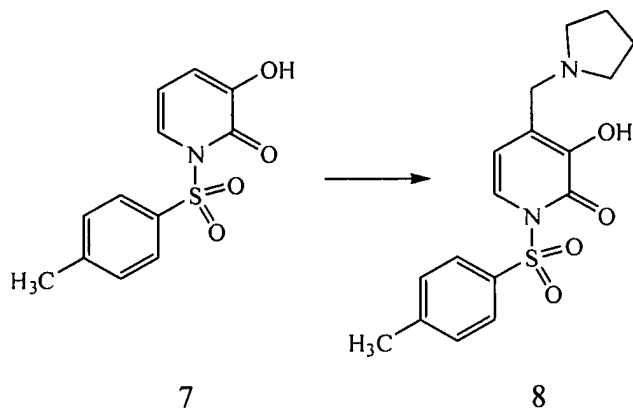
No.	кольцо А
D1	пирролидин-1-ил
D2	3-гидроксипирролидин-1-ил
D3	2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил
D4	2-метилкарбоксихидропиридин-1-ил
D5	2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил
D6	тиазолидин-3-ил
D7	1Н-имидазол-1-ил
D8	пиперидин-1-ил
D9	4-бензилпиперидин-1-ил
D10	1,4'-бипиперидинил-1'-ил
D11	пиперазин-1-ил
D12	4-бензилпиперазин-1-ил
D13	4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-илметил
D14	4-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил
D15	1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил
D16	морфолин-4-ил,
D17	тиоморфолин-4-ил
D18	азепан-1-ил
D19	азокан-1-ил
D20	дигидрохиолин-1(2Н)-ил

Описанные соединения данной категории можно получить методикой, показанной в настоящем изобретении ниже на схеме III и описанной в примере 3.

Схема III



Реагенты и условия: (a) (i) n-BuLi, TsCl, THF; от -78°C до комнатной температуры, 1 час; (ii) HCl, MeOH; комнатная температура, 1 час.



Реагенты и условия: (b) пирролидин, HCHO, H₂O/EtOH; комнатная температура, 12 часов.

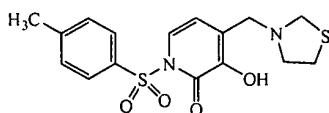
ПРИМЕР 3

1-(4'-Метилбензолсульфонил)-3-гидрокси-4-(пирролидин-1-илметил)пиридин-2(1H)-он (8)

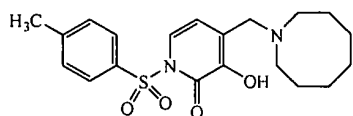
1-(4'-Метилбензолсульфонил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он (7): К перемешиваемому раствору 3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пиридин-2(1H)-она (1) (4,66 г, 20,7 ммоль) в безводном THF (150 мл), поддерживаемому при -78°C в атмосфере сухого азота, добавляли n-бутиллитий (1,6 M раствор в гексане, 21,0 ммоль). Через 20 минут добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (3,95 г, 20,7 ммоль) в виде THF раствора. Раствор нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа, добавляли воду (10 мл) и содержимое реакционного сосуда экстрагировали EtOAc (3x), промывали солевым раствором (1x), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток растворяли в этаноле (10 мл) и обрабатывали концентрированной HCl (2 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа и растворитель удаляли при пониженном давлении для получения требуемого соединения в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 2,43 (с, 3H), 6,14 (т, J=6,9 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=7,65 Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=6,6 Гц, 1,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,98 (д, J=7,9 Гц, 2H).

1-(4'-Метилбензолсульфонил)-3-гидрокси-4-(пирролидин-1-илметил)пиридин-2(1H)-он (8): 1-(4'-метилбензолсульфонил)-3-гидроксипиридин-2(1H)-он (7) (250 мг, 0,94 ммоль) и формальдегид (200 мг, 2,07 ммоль) смешивали в водном этаноле (10 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли пирролидин (149 мг, 2,07 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов. Растворитель удаляли упариванием, и остаток растворяли в метаноле (5 мл) и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя смесью вода/ацетонитрил, для получения требуемого продукта. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 1,87 (м, 2H), 1,99 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 3,09 (м, 2H), 3,40 (м, 2H), 4,19 (с, 2H), 6,51 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,1 Гц, 1H), 9,93 (уш.с, 1H); ¹⁹F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,4; ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) 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. Рассчитано для C₁₇H₂₀N₂O₄S, 348,42. Найдено (M+1) 349,42.

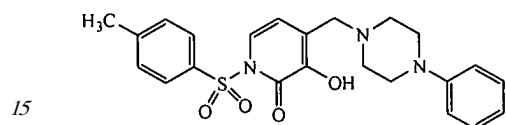
Далее представлены дополнительные неограничивающие примеры ингибиторов пролилгидроксилазы согласно данной категории.



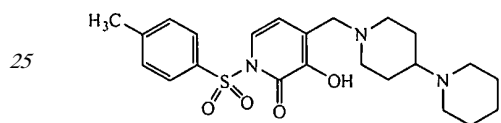
1-(4'-Метилбензолсульфонил)-3-гидрокси-4-тиазолидин-3-илметилпиридин-2(1H)-он: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 2,43 (с, 3H), 2,94 (т, J=6,6 МГц, 2H), 3,18 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 6,51 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,1 Гц, 1H), ¹⁹F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 87,9; ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) 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. Рассчитано для C₁₆H₁₈N₂O₄S₂, 366,46. Найдено (M+1) 367,43.



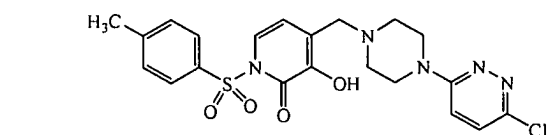
5 **1-(4'-Метилбензолсульфонил)-3-гидрокси-4-азокан-1-илметилпиридин-2(1H)-он:** ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 1,59 (м, 10H), 2,44 (с, 3H), 3,17 (м, 2H), 3,32 (м, 2H), 4,15 (с, 2H), 6,51 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=8,1$ Гц); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,7; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) 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. Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 390,18. Найдено (M+1) 391,23.



15 **1-(4'-Метилбензолсульфонил)-3-гидрокси-4-(4-фенилпиперазин-1-илметил)пиридин-2(1H)-он:** ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 2,43 (с, 3H), 3,13 (м, 8H), 3,43 (с, 2H), 6,47 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,78 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,50 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,67 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=8,4$ Гц, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) 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. Рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, 439,53. Найдено (M+1) 440,16.

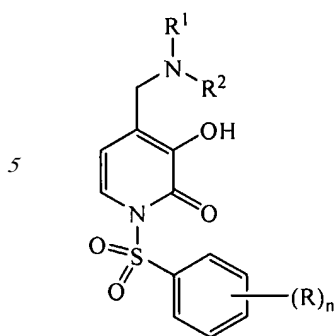


25 **1-(4'-Метилбензолсульфонил)-3-гидрокси-4-[1,4']бипиперидинил-1'-илметилпиридин-2(1H)-он:** ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 1,43 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 1,82 (м, 4H), 2,19 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,94 (м, 4H), 3,39 (м, 2H), 3,54 (м, 3H), 4,06 (с, 2H), 6,47 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,73 (д, 7,8 Гц, 1H), 7,99 (д, $J=8,4$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,7; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ 21,4, 22,9, 23,6, 48,4, 49,5, 59,4, 109,3, 114,8, 117,6, 120,5, 122,7, 129,7, 130,1, 133,1, 146,9, 148,6, 156,2; ES MS(M+1) 446,19; HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 445,58. Найдено (M+1) 446,21.



40 **1-(4'-Метилбензолсульфонил)-3-гидрокси-4-[4-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиперазин-1-илметил]пиридин-2(1H)-он:** ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 2,44 (с, 3H), 3,17 (м, 2H), 3,46 (м, 4H), 4,17 (с, 2H), 4,45 (м, 2H), 6,77 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,04 (м, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,68 (м, 2H), 7,98 (м, 2H), 11,3 (уш.с, 1H), ES MS(M+1) 476,92. HRMS. Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$, 475,95. Найдено (M+1) 476,11.

45 Категория V ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы относится к соединениям формулы:



R представляет собой от 1 до 5 необязательных заместителей для атомов водорода фенильного кольца, каждый R¹ и R² независимо представляет собой водород или замещенный или незамещенный C₁-C₁₀ линейный или разветвленный алкил, в котором алкильный фрагмент можно заместить одним или более фрагментами, независимо

15 выбранными из:

i) C₁-C₈ линейного, C₃-C₈ разветвленного или C₃-C₈ циклического алкокси;

ii) гидроксид;

iii) галогена;

iv) циано;

20 v) amino, C₁-C₈ моноалкиламино, C₁-C₈ диалкиламино;

vi) -SR⁴⁰; R⁴⁰ представляет собой водород или C₁-C₄ линейный или C₃-C₄ разветвленный алкил;

vii) замещенного или незамещенного C₆ или C₁₀ арила;

25 viii) замещенного или незамещенного C₁-C₉ гетероцикла; или

ix) замещенного или незамещенного C₁-C₉ гетероарила.

В таблице V представлены неограничивающие примеры данной категории ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

30

35

40

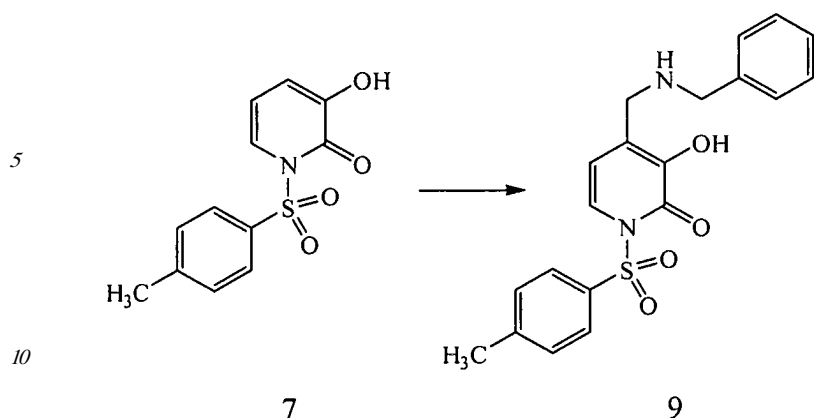
45

ТАБЛИЦА V

No.	R	R ¹	R ²	
5	E1	4-метил	бензил	водород
	E2	4-метил	4-метоксибензил	водород
	E3	4-метил	4-фторбензил	водород
	E4	4-метил	4-хлорбензил	водород
	E5	4-метил	4-метилбензил	водород
10	E6	4-метил	2-(пиридин-2-ил)этил	водород
	E7	4-метил	[1,3]диоксолан-2-илметил	водород
	E8	4-метил	тетрагидрофуран-2-илметил	водород
	E9	4-метил	2-метоксиэтил	водород
	E10	4-метил	1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил	водород
15	E11	4-метил	пиридин-4-илметил	водород
	E12	4-метил	фуран-2-илметил	водород
	E13	4-метил	2-(метилтио)этил	водород
	E14	4-метил	1-фенилэтил	водород
	E15	4-метил	3-имидазол-1-илпропил	водород
	E16	4-метил	циклогептил	водород
20	E17	4-метил	4-метилциклогексил	водород
	E18	4-метил	1-бензилпиперидин-4-ил	водород
	E19	4-метил	азепан-2-он-3-ил	водород
	E20	4-метил	1-бензилпирролидин-3-ил	водород
	E21	4-метил	бензил	метил
25	E22	4-метил	4-метоксибензил	метил
	E23	4-метил	4-фторбензил	метил
	E24	4-метил	4-хлорбензил	метил
	E25	4-метил	4-метилбензил	метил
	E26	4-метил	2-(пиридин-2-ил)этил	метил
30	E27	4-метил	[1,3]диоксолан-2-илметил	метил
	E28	4-метил	тетрагидрофуран-2-илметил	метил
	E29	4-метил	2-метоксиэтил	метил
	E30	4-метил	1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил	метил
	E31	4-метил	пиридин-4-илметил	метил
	E32	4-метил	фуран-2-илметил	метил
35	E33	4-метил	карбоксиметил	метил
	E34	4-метил	2-(метилтио)этил	метил
	E35	4-метил	1-фенилэтил	метил
	E36	4-метил	3-имидазол-1-илпропил	метил
	E37	4-метил	циклогептил	метил
40	E38	4-метил	4-метилциклогексил	метил
	E39	4-метил	1-бензилпиперидин-4-ил	метил
	E40	4-метил	азепан-2-он-3-ил	метил
	E41	4-метил	1-бензилпирролидин-3-ил	метил

Описанные соединения данной категории можно получить по методике, приведенной
 45 в настоящем изобретении ниже на схеме IV и описанной в примере 4.

Схема IV

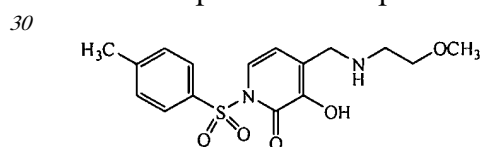


Реагенты и условия: (а) бензилбромид, HCHO, H₂O/EtOH; комнатная температура, 12 часов.

ПРИМЕР 4

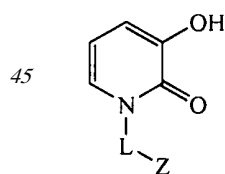
15 1-(4'-Метилбензолсульфонил)-3-гидрокси-4-[(бензиламино)метил]- пиридин-2(1H)-он (9)
 1-(4'-Метилбензолсульфонил)-3-гидрокси-4-(бензиламинометил)пиридин-2(1H)-он (9):
 1-(4'-Метилбензолсульфонил)-3-гидрокси-4-[(бензиламино)метил]- пиридин-2(1H)-он (7) (250 мг, 0,94 ммоль) и
 формальдегид (200 мг, 2,07 ммоль) смешивали в водном этаноле (10 мл) и перемешивали
 20 в течение 30 минут. Затем добавляли бензиламин (229 мг, 2,07 ммоль) и реакционную
 смесь перемешивали в течение 12 часов. Растворитель удаляли упариванием, и остаток
 растворяли в метаноле (5 мл) и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя
 смесью вода/ацетонитрил, для получения требуемого продукта в виде трифторацетатной
 соли. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 2,44 (с, 3H), 3,96 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 6,69 (д, J=8,1 Гц),
 25 7,40 (м, 7H), 7,52 (м, 1H), 7,73 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,1 Гц, 1H), 9,71 (уш.с, 2H), 10,44
 (уш.с, 1H); ES MS(M+1) 396,67; HRMS. Рассчитано для C₂₀H₂₀N₂O₄S, 384,45. Найдено
 (M+1) 385,12.

Далее представлен дополнительный неограничивающий пример данной категории
 ингибиторов HIF-1α пролилгидроксилазы.



35 1-(4'-Метилбензолсульфонил)-3-гидрокси-4-[(2-метоксиэтиламино)метил]пиридин-2(1H)
 -он: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 2,43 (с, 3H), 3,12 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,56 (т, J=5,1 Гц,
 2H), 3,99 (с, 2H), 6,51 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,98 (д,
 J=8,1 Гц); ¹⁹F ЯМР (252 МГц, ДМСО) δ 88,6; ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) 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;
 40 ES MS(M+1) 353,12. HRMS. Рассчитано для C₁₆H₂₀N₂O₅S, 352,41. Найдено (M+1) 353,11.

Категория VI ингибиторов HIF-1α пролилгидроксилазы относится к соединениям
 формулы:



в которой L выбран из CH₂ или SO₂, и Z представляет собой замещенный или

незамещенный фенил. Неограничивающие примеры ингибиторов согласно данной категории описаны в таблице VI ниже.

ТАБЛИЦА VI

No.	L	Z
F1	CH ₂	2-хлорфенил
F2	CH ₂	3-хлорфенил
F3	CH ₂	4-хлорфенил
F4	CH ₂	2-фторфенил
F5	CH ₂	3-фторфенил
F6	CH ₂	4-фторфенил
F7	CH ₂	2,3-дихлорфенил
F8	CH ₂	2,4-дихлорфенил
F9	CH ₂	2,5-дихлорфенил
F10	CH ₂	2,6-дихлорфенил
F11	CH ₂	3,4-дихлорфенил
F12	CH ₂	3,5-дихлорфенил
F13	CH ₂	2,3-дифторфенил
F14	CH ₂	2,4-дифторфенил
F15	CH ₂	2,5-дифторфенил
F16	CH ₂	2,6-дифторфенил
F17	CH ₂	3,4-дифторфенил
F18	CH ₂	3,5-дифторфенил
F19	CH ₂	2-цианофенил
F20	CH ₂	3-цианофенил
F21	CH ₂	4-цианофенил
F22	SO ₂	2-хлорфенил
F23	SO ₂	3-хлорфенил
F24	SO ₂	4-хлорфенил
F25	SO ₂	2-фторфенил
F26	SO ₂	3-фторфенил
F27	SO ₂	4-фторфенил
F28	SO ₂	2,3-дихлорфенил
F29	SO ₂	2,4-дихлорфенил
F30	SO ₂	2,5-дихлорфенил
F31	SO ₂	2,6-дихлорфенил
F32	SO ₂	3,4-дихлорфенил
F33	SO ₂	3,5-дихлорфенил
F34	SO ₂	2,3-дифторфенил
F35	SO ₂	2,4-дифторфенил
F36	SO ₂	2,5-дифторфенил
F37	SO ₂	2,6-дифторфенил
F38	SO ₂	3,4-дифторфенил
F39	SO ₂	3,5-дифторфенил
F40	SO ₂	2-цианофенил
F41	SO ₂	3-цианофенил
F42	SO ₂	4-цианофенил

Соединения, включенные в данную категорию, можно получить согласно схеме I для Z, представляющей собой CH₂, и согласно схеме III для Z, представляющей собой SO₂.

Фармацевтически приемлемые соли

Описанные ингибиторы HIF-1 α пролилгидроксилазы могут быть в форме фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемые соли могут применяться специалистом для получения формы описанного ингибитора, которая более совместима с предполагаемым способом доставки субъекту или для совместимости состава.

Далее представлены примеры способов получения фармацевтически приемлемой соли описанного ингибитора, трет-бутил-{[1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилата.

Суспензию трет-бутил-{[1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилата (242 мг, 0,56 ммоль) в MeOH (15 мл) кипятили с обратным холодильником до получения гомогенного раствора. Нагревание прекращали и добавляли 0,1н. HCl (6,7 мл, 1,2 экв.), пока раствор оставался горячим, и раствор охлаждали до комнатной температуры. Летучие компоненты упаривали при пониженном давлении, и аморфный остаток кристаллизовали в ацетоне (5 мл). Твердый остаток собирали фильтрацией.

Суспензию трет-бутил-{[1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилата (217 мг, 0,5 ммоль) в MeOH (15 мл) кипятили с обратным холодильником до получения гомогенного раствора. Нагревание прекращали и добавляли метансульфо кислоту (115,2 мг, 1,2 экв.), пока раствор оставался горячим, и раствор охлаждали до комнатной температуры. Летучие компоненты упаривали при пониженном давлении, и аморфный остаток кристаллизовали в ацетоне (5 мл). Твердый остаток собирали фильтрацией.

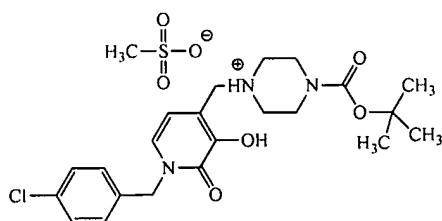
В таблице VII в настоящем изобретении ниже приведены примеры фармацевтически приемлемых солей трет-бутил-{[1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилата, образованных из органических и неорганических кислот.

ТАБЛИЦА VII

Кислота	Выход	Чистота*	М.Р. (°C)	Цвет
Свободное основание	--	99.3%	183-184	розовый
HCl	90%	99.7%	185-186	белый
H ₂ SO ₄	93%	99.7%	175 (dec.)	слегка розовый
п-толуолсульфокислота	74%	99.8%	185-186	белый
метансульфокислота	79%	99.9%	155-157	белый

* ВЭЖХ анализ

¹H ЯМР анализ применяли для определения формы соли, например, мезилатная соль, полученная в настоящем изобретении выше, имеет следующую формулу:



¹H ЯМР анализ применяли для определения, в какой части молекулы имеет место образование соли. Химические сдвиги протонов при метиленовой группе, соединяющей пиперазиновое и пиридиновое кольца, сдвинуты от 3,59 ч./млн в свободном основании к 4,31 ч./млн соли. Кроме того, пиперазиновые метиленовые группы, соседние к третичному амину, сдвинуты от 2,50 ч./млн до приблизительно 3,60 ч./млн. Химические сдвиги оставшихся протонов в основном неизменны. Эти данные показывают, что азот третичного амина пиперазинового кольца протонируется в солевой форме. Кроме того, интегрирование метильных протонов метансульфонильного фрагмента относительно основного соединения показывает наличие одного эквивалента кислоты.

Специалист может определить растворимость фармацевтически приемлемых солей описанных ингибиторов желаемым способом. Далее представлен неограничивающий пример способа увеличения растворимости соли описанного ингибитора. Суспензию метансульфоната трет-бутил-{[1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилата (26,6 мг) в дистиллированной деионизированной воде (3,0 мл) обрабатывали ультразвуком в течение 20 минут в водяной бане при температуре 25°C. Суспензию фильтровали для удаления нерастворимой соли. Прозрачный раствор фильтрата (200 мкл) разбавляли дистиллированной деионизированной водой (800 мкл) и подвергали ВЭЖХ анализу. Далее представлены результаты для фармацевтически приемлемых солей, приведенных в таблице VII выше.

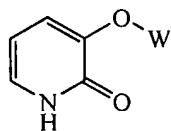
Соль	Растворимость (мг/мл)	Чистота*
Свободное основание	~0.001	99.3%
гидрохлорид	5.9	99.7%
гидросульфат	13.2	99.7%
п-толуолсульфонат	2.3	99.8%
метансульфонат	16.6	99%

* ВЭЖХ анализ

Далее представлены неограничивающие примеры других кислот, которые можно применять для получения фармацевтически приемлемых солей описанных ингибиторов: ацетат, цитрат, малеат, сукцинат, лактат, гликонат и тартрат.

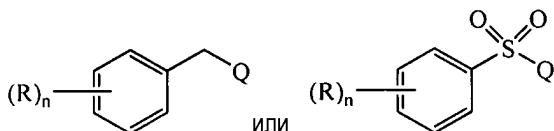
Далее описанным в настоящем изобретении является способ получения описанных ингибиторов НИФ-1α пролилгидроксилазы, включающий:

а) защиту гидроксильного фрагмента гидроксипиридин-2(1H)-она для получения защищенного пиридона формулы:

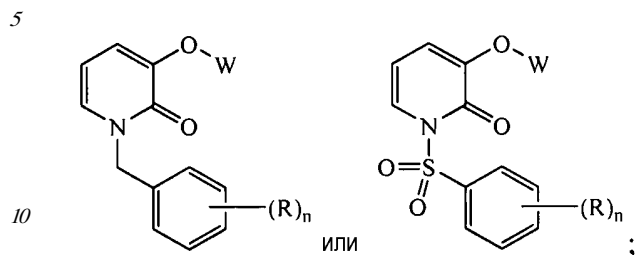


в которой W представляет собой защитную группу;

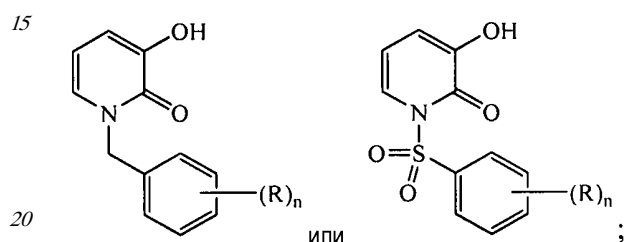
б) реакцию защищенного пиридона с соединением формулы:



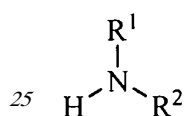
в котором R представляет собой от 1 до 5 заместителей водорода, как определено в настоящем изобретении, индекс n представляет собой целое число от 0 до 5, Q представляет собой уходящую группу, для получения O-защищенного N-бензилпиридона или N-сульфонилфенилпиридона формулы:



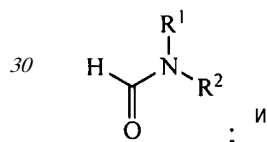
с) удаление защитной группы из O-защищенного N-бензилпиридона или N-сульфонилфенилпиридона для получения N-бензилпиридона или N-сульфонилфенилпиридона формулы:



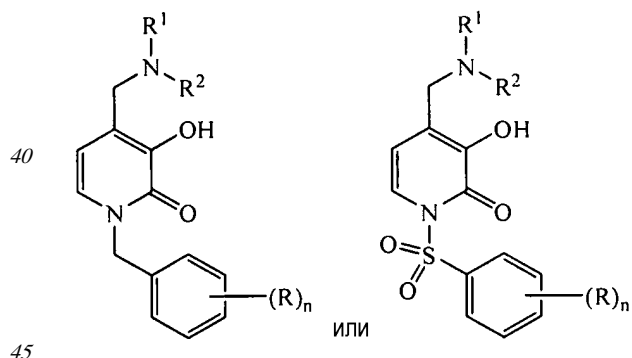
d) реакцию амина формулы:



в которой R¹ и R² являются такими же, как определено в настоящем изобретении, с формальдегидом для получения N-формиламина формулы:

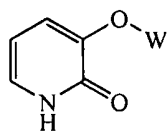


е) реакцию N-формиламина, полученного на стадии (d), с N-бензилпиридоном или N-сульфонилфенилпиридоном, полученным на стадии (с), для получения соединения формулы:



Стадия (а) Получение O-защищенного гидроксипиридин-2(1H)-она

Стадия (а) относится к получению O-защищенного гидроксипиридин-2(1H)-она формулы:



5

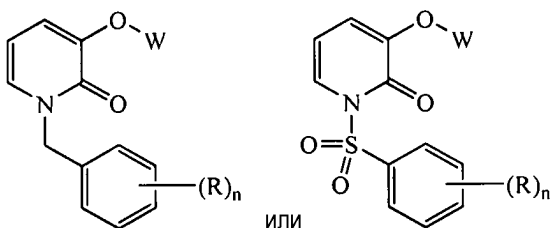
W может представлять собой любую защитную группу. Неограничивающие примеры защитных групп включают карбаматы, например, трет-бутоксикарбонил и метоксикарбонил, алкилсиланы, например, триметилсиллил и трет-бутилдиметилсиллил и подобные.

10

Стадия (b) Получение O-защищенного N-бензилгидроксипиридин-2(1H)-она или O-защищенного N-сульфонилфенилгидроксипиридин-2(1H)-она

Стадия (b) относится к получению O-защищенного N-бензилгидроксипиридин-2(1H)-она или O-защищенного N-сульфонилфенилгидроксипиридин-2(1H)-она формулы

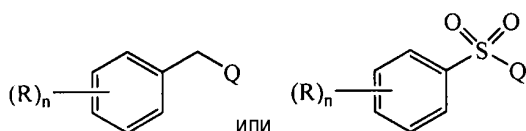
15



20

Защищенный гидроксипиридин-2(1H)-он, полученный на стадии (a), реагирует с соединением формулы:

25



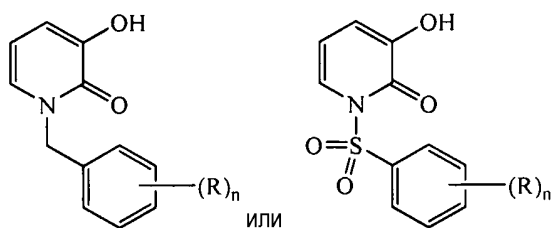
в которой Q представляет собой уходящую группу, способную удаляться кольцевым азотом защищенного гидроксипиридин-2(1H)-она.

Стадия (c) Получение N-бензил-3-гидроксипиридин-2(1H)-она или N-сульфонилфенил-3-гидроксипиридин-2(1H)-она

30

Стадия (c) относится к получению N-бензил-3-гидроксипиридин-2(1H)-она или N-сульфонилфенил-3-гидроксипиридин-2(1H)-она формулы:

35



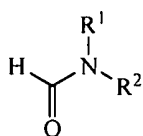
40

в которой O-защищенный N-бензилгидроксипиридин-2(1H)-он или O-защищенный N-сульфонилфенилгидроксипиридин-2(1H)-он, полученный на стадии (b), реагирует с одним или более реагентами, подходящими для удаления защитной группы W способом, совместимым с любым R заместителем водорода в фенильном кольце.

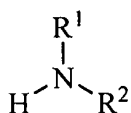
Стадия (d) Получение N-формиламинового синтона

Стадия (d) относится к получению N-формиламинового синтона формулы:

45



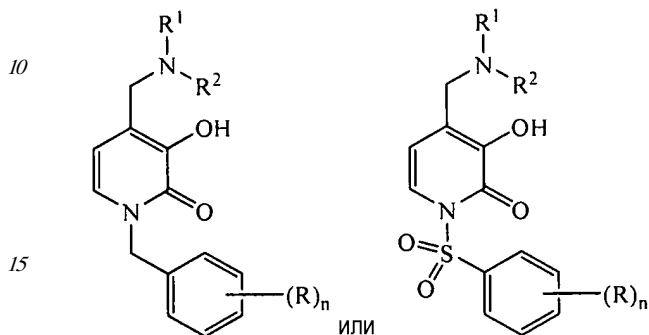
N-формиламин образуется реакцией амина формулы:



с формальдегидом или реагентом, способным генерировать формальдегид *in situ*.

Стадия (е) Получение описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы

Стадия (е) относится к получению конечных описанных соединений формулы:



реакцией N-формиламина, полученного на стадии (d), с N-бензил-3-гидрокси-2(1H)-пиридин-3-илоном или N-сульфонилфенил-3-гидрокси-2(1H)-пиридин-3-илоном, полученным на

СОСТАВЫ

Лекарственные средства и фармацевтические композиции

Кроме того, настоящее изобретение относится к композициям или составам, которые являются пригодными для получения лекарственного средства или фармацевтической композиции. Описанные лекарственные препараты или фармацевтические композиции, содержащие описанные ингибиторы пролилгидроксилазы человеческого белка HIF-1 α , могут содержать:

а) эффективное количество одного или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы согласно настоящему изобретению и

б) одно или более вспомогательных веществ.

Заболевания или состояния, на которые можно влиять увеличением стабильности HIF-1 ингибированием HIF-1 α пролилгидроксилазы, включают БПС, ИБС, сердечную недостаточность, ишемию, анемию, заживление ран, антимикробную активность, повышенный фагоцитоз, противораковую активность и увеличение эффективности вакцинации.

Для целей настоящего изобретения термин "вспомогательное вещество" и "носитель" применяют взаимозаменяемо во всем описании настоящего изобретения, и упомянутые термины определяют в настоящем изобретении как "ингредиенты, которые применяют при получении безопасной и эффективной фармацевтической композиции".

Специалисту ясно, что вспомогательные вещества применяют в основном для того, чтобы они способствовали доставке безопасного, стабильного и функционального лекарственного средства, служащего не только как часть суммарной среды для доставки, но также как средство достижения эффективной абсорбции реципиентом активного ингредиента. Вспомогательное вещество может играть роль просто и непосредственно инертного наполнителя, или вспомогательное вещество, как применяют в настоящем изобретении, может быть частью pH стабилизирующей системы или покрытия для обеспечения доставки ингредиентов безопасно в желудок. Специалист может также использовать тот факт, что соединения настоящего изобретения обладают повышенной

клеточной эффективностью, фармакокинетическими свойствами, а также повышенной пероральной биодоступностью.

Неограничивающие примеры композиций согласно настоящему изобретению включают:

5 а) от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 1000 мг одного или более ингибиторов пролилгидроксилазы человеческого белка HIF-1 α согласно настоящему изобретению и

б) один или более вспомогательных веществ.

10 Другой пример согласно настоящему изобретению относится к следующим композициям:

а) от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 100 мг одного или более ингибиторов пролилгидроксилазы человеческого белка HIF-1 α согласно настоящему изобретению и

б) одно или более вспомогательное вещество.

15 Следующий пример согласно настоящему изобретению относится к следующим композициям:

а) от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 10 мг одного или более ингибиторов пролилгидроксилазы человеческого белка HIF-1 α согласно настоящему изобретению и

20 б) одно или более вспомогательное вещество.

Еще следующий пример композиций согласно настоящему изобретению включает:

а) эффективное количество одного или более ингибиторов пролилгидроксилазы человеческого белка HIF-1 α согласно настоящему изобретению и

25 б) одно или более химиотерапевтических средств или химиотерапевтических соединений, как описано далее в настоящем изобретении.

Еще следующий пример композиций согласно настоящему изобретению включает:

а) эффективное количество одного или более ингибиторов пролилгидроксилазы человеческого белка HIF-1 α согласно настоящему изобретению; и

б) одну или более вакцин для лечения инфекционного заболевания.

30 Кроме того, настоящее изобретение относится к применению одного или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы, описанных в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения анемии.

35 Кроме того, настоящее изобретение относится к применению одного или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы, описанных в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения повышенного клеточного иммунитета.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению одного или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы, описанных в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения рака.

40 Кроме того, настоящее изобретение относится к применению одного или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы, описанных в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для повышения HIF-1 стабилизации.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению одного или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы, описанных в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения анемии.

45 Кроме того, настоящее изобретение относится к применению одного или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы, описанных в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения заболевания периферических сосудов.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению одного или более

ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы, описанных в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения ран.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению одного или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы, описанных в настоящем изобретении, для
5 получения лекарственного средства, который представляет собой антимикробный препарат.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению одного или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы, описанных в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения атеросклеротических повреждений.

10 Кроме того, настоящее изобретение относится к применению одного или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы, описанных в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения диабета.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению одного или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы, описанных в настоящем изобретении, для
15 получения лекарственного средства для лечения гипертензии.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению одного или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы, описанных в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, на которое влияет концентрация фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), глицеральдегид-3-
20 фосфатдегидрогеназы (GAPDH) и эритропоэтина (EPO).

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению одного или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы, описанных в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из болезни Крона и язвенного колита, псориаза, саркоидоза, ревматоидного артрита, гемангиомы,
25 болезни Ослера-Вебера-Ренду или наследственной геморрагической телеангиэктазии, солидных или переносимых с кровью опухолей и синдрома приобретенного иммунодефицита.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению одного или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы, описанных в настоящем изобретении, для
30 получения лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из диабетической ретинопатии, дегенерации мышц, рака, серповидноклеточной анемии, саркоида, сифилиса, эластической псевдоксантомы, болезни Педжета, окклюзии вен, окклюзии артерий, каротидной обструктивной болезни, хронического увеита/витрита, микобактериальной инфекции, болезни Лайма, системной красной волчанки,
35 ретинопатии недоношенных, болезни Илса, болезни Бехчета, инфекции, вызывающей ретинит или хориоидит, вероятного синдрома глазного гистоплазмоза, болезни Беста, миопии, врожденной ямки в диске зрительного нерва, болезни Штаргардта, интермедиарного увеита, хронического отслоения сетчатки, синдрома повышенной вязкости крови, токсоплазмоза, травмы и осложнений после операции с применением
40 лазера, заболеваний, связанных с рубецом радужки, и пролиферативной витреоретинопатии.

Описанные композиции и форма фармацевтических препаратов, содержащих только ингибиторы HIF-1 α пролилгидроксилазы или в комбинации с другим лекарственным средством или другим терапевтическим средством, в том числе, химиотерапевтическим
45 средством или химиотерапевтическим соединением, могут изменяться в зависимости от предполагаемого пути введения.

Перорально вводимые препараты могут быть в форме твердых веществ, жидкостей, эмульсий, суспензий или гелей, или в виде единичной лекарственной формы, например,

таблеток или капсул. Таблетки можно составлять в комбинации с другими обычно применяемыми ингредиентами, такими как тальк, растительные масла, полиолы, камеди, желатин, крахмал и другие носители. Ингибиторы NIF-1 α пролилгидроксилазы можно диспергировать в или смешивать с подходящим жидким носителем для получения

5 растворов, суспензий или эмульсий.

Парентеральные композиции, предназначенные для инъекции, или подкожной, внутримышечной, или внутривенной, можно получить в виде жидкостей или твердых форм для растворения в жидкости перед инъекцией, или в виде эмульсий. Данные препараты являются стерильными, и жидкости, которые будут инъецировать

10 внутривенно, должны быть изотоническими. Подходящими вспомогательными веществами являются, например, вода, декстроза, солевой раствор и глицерин.

Введение фармацевтически приемлемых солей веществ настоящего изобретения включено в объем настоящего изобретения. Данные соли можно получить из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая органические основания

15 и неорганические основания. Соли, полученные из неорганических оснований, включают соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния и подобные. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, основные аминокислоты и подобные. Для полезного разбора солей лекарственных препаратов, см. S.M. Berge et al., Journal

20 of Pharmaceutical Sciences 66: 1-19 (1977), описание которого вводится в настоящее изобретение с помощью ссылки.

Вещества для инъекции можно получить в единичной лекарственной форме в ампулах, или в контейнерах, содержащих несколько доз. Ингибиторы NIF-1 α пролилгидроксилазы или композиции, содержащие один или более ингибиторов NIF-1 α пролилгидроксилазы,

25 которые будут вводиться, могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или предпочтительно водных средах. Альтернативно, соль ингибитора NIF-1 α пролилгидроксилазы может находиться в лиофилизированной форме для разбавления в момент доставки, подходящей средой, такой как стерильная апиrogenная вода. Жидкости, а также лиофилизированные формы, которые будут

30 разбавлять, будут содержать агенты, предпочтительно буферы, в количествах, необходимых для доведения pH инъецируемого раствора до подходящего значения.

Для любого парентерального применения, в частности, если состав будет вводиться внутривенно, суммарная концентрация растворенных веществ должна контролироваться для того, чтобы сделать препарат изотоничным, гипотоничным или слабо

35 гипертоническим. Неионные вещества, такие как сахара, являются предпочтительными для регулирования тоничности, и сахароза является особенно предпочтительной. Любая из данных форм может дополнительно содержать подходящие агенты для формулирования, такие как крахмал или сахар, глицерин или солевой раствор.

Композиция на одну дозу, жидкую или твердую, может содержать от 0,1% до 99%

40 полинуклеотидного вещества.

СПОСОБЫ

Способ, относящийся к стабилизации NIF-1

Уничтожение вторгающихся микроорганизмов зависит первоначально от врожденных иммунных механизмов, которые заранее существуют у всех индивидов и действуют в

45 момент заражения. Типы фагоцитарных клеток, включая макрофаги и нейтрофилы, играют ключевую роль во врожденном иммунитете, поскольку они узнают, поглощают и уничтожают многие патогены без помощи адаптивного иммунного ответа.

Эффективность миелоидных клеток во врожденной защите отражает их способность

функционировать в окружении с низким содержанием кислорода. Тогда как в здоровых тканях давление кислорода составляет обычно 20-70 мм Hg (т.е. 2,5-9% кислорода), более низкие концентрации (<1% кислорода) описаны для ран и очагов некротической ткани (Arnold et al., Br J Exp Pathol 68, 569 (1987); Vogelberg & Konig, Clin Investig 71, 466 (1993); Negus et al., Am J Pathol 150, 1723 (1997)). Также показано (Zinkernagel A. S. et al, "Pharmacologic Augmentation of Hypoxia-Inducible Factor-1 α with Mimosine Boosts the Bactericidal Capacity of Phagocytes" J. Infectious Diseases (2008): 197: 214-217), что HIF-1 α агонист, мимозин, может увеличивать способность человеческих фагоцитов и цельной крови убивать основной патоген *Staphylococcus aureus* зависящим от дозы способом и снижать размер повреждений в мышечной модели кожного заражения *S. aureus*.

Макрофаги представляют собой одну популяцию эффекторных клеток, вовлеченную в иммунный ответ. Их роль в природном иммунитете включает медиацию фагоцитоза, а также высвобождение цитокинов и цитотоксических медиаторов. Они также облегчают развитие приобретенного иммунитета посредством антигенной презентации и высвобождения иммуномодулирующих цитокинов. Хотя макрофаги являются иммунными эффекторами, они также восприимчивы к заражению агентами, такими как бактерии, простейшие, паразиты и вирусы (The Macrophage, C. E. Lewis & J.O'D. McGee. eds., IRL Press at Oxford University Press, New York, N.Y., 1992). Вирусы, способные заражать макрофаги, включают несколько РНК вирусов, такие как вирус кори (MV) (например, Joseph et al, J. Virol. 16, 1638-1649, 1975), респираторный синцитиальный вирус (RSV) (Midulla et al, Am. Rev. Respir. Dis. 140, 771-777, 1989) и вирус иммунодефицита человека 1 типа (HIV-1) (Meltzer and Gendelman, в Macrophage Biology and Activation, S. W. Russell and S. Gordon, eds., Springer-Verlag, New York, N.Y., pp. 239-263(1992; Potts et al, Virology 175, 465-476, 1990).

Описанным в настоящем изобретении является способ повышения HIF-1 стабилизации в клетке, включающий контакт клетки *in vivo*, *in vitro* или *ex vivo* с эффективным количеством одного или более из описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Также в настоящем изобретении описывают способы усиления клеточной иммунной реакции человека или млекопитающего, нуждающегося в повышенном иммунитете, включающие введение нуждающемуся человеку или млекопитающему эффективного количества одного или более из описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Кроме того, в настоящем изобретении описывают способы усиления клеточной иммунной реакции человека или млекопитающего, у которого диагностировано заболевание, вызывающее снижение клеточного иммунитета, включающие введение нуждающемуся человеку или млекопитающему эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Кроме того, в настоящем изобретении описывают способы усиления клеточной иммунной реакции человека или млекопитающего, которому поставлен диагноз заболевания, вызывающего снижение клеточного иммунитета, включающие введение нуждающемуся человеку или млекопитающему эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Кроме того, в настоящем изобретении описывают способы усиления клеточной иммунной реакции человека или млекопитающего, обладающего заболеванием, вызывающим снижение клеточного иммунитета, включающие введение нуждающемуся человеку или млекопитающему эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

В связи с этим, один или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы и любые совместно вводимые соединения можно вводить или приводить в контакт с клеткой

местно, буккально, перорально, внутривожно, подкожно, на слизистую оболочку глаза, влагалища, прямой кишки и носа, внутривенно и внутримышечно.

Способы, относящиеся к лечению рака

5 Как применяют в настоящем изобретении, рак определяют в настоящем изобретении как "нарушенный рост клеток, которые имеют склонность пролиферировать неконтролируемым способом и, в некоторых случаях, метастазируют." В связи с этим, и рак с метастазами, и рак без метастазов можно лечить описанными способами.

10 Описанными являются способы лечения рака у человека или млекопитающего, включающие введение человеку или млекопитающему, страдающего раком, эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

15 Также в настоящем изобретении описывают способы лечения человека или млекопитающего, у которого диагностирован рак, совместным введением человеку или млекопитающему одного или более химиотерапевтических средств или химиотерапевтических соединений вместе с одним или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

20 Далее представлены неограничивающие примеры злокачественного и доброкачественного рака. Острый лимфобластный лейкоз; острая миелоцитарная лейкемия; аденокортикальная карцинома; детская аденокортикальная карцинома; рак аппендикса; базально-клеточная карцинома; внепеченочный рак желчных протоков; рак мочевого пузыря; рак кости; остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома; детская глиома ствола мозга; опухоль мозга у взрослых; опухоль мозга, глиома ствола мозга, детская; опухоль мозга, атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль центральной нервной системы, детская; эмбриональные опухоли центральной 25 нервной системы; астроцитома мозжечка; астроцитома мозжечка/злокачественная глиома; краниофарингиома; эпендимобластома; эпендимома; медуллобластома; медуллоэпителиома; пинеальные паренхимальные опухоли промежуточной дифференциации; супратенториальная примитивная нейроэктодермальная опухоль и пинеобластома; глиома зрительного пути и гипоталамуса; опухоли головного и спинного 30 мозга; рак молочной железы; бронхиальные опухоли; лимфома Беркитта; карциноидная опухоль; карциноидная опухоль, гастроинтестинальная; атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль центральной нервной системы; эмбриональные опухоли центральной нервной системы; лимфома центральной нервной системы; церебральная астроцитома; церебральная астроцитома/детская злокачественная глиома; рак шейки 35 матки; хордома, детская; хронический лимфоцитарный лейкоз; хроническая гранулоцитная лейкемия; хронические миелопролиферативные заболевания; рак толстой кишки; рак ободочной и прямой кишки; краниофарингиома; кожная Т-клеточная лимфома; рак пищевода; семейство опухолей Юинга; внегонадная герминогенная опухоль; внепеченочный рак желчного протока; рак глаза, внутриглазная меланома; 40 рак глаза, ретинобластома; рак желчного пузыря; рак желудка; гастроинтестинальная карциноидная опухоль; гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST); герминогенная опухоль, экстракраниальная; герминогенная опухоль, внегонадная; герминогенная опухоль, яичниковая; гестационная трофобластическая болезнь; глиома; глиома, детская ствола мозга; глиома, детская церебральная астроцитома; глиома, 45 детская зрительного пути и гипоталамуса; волосатоклеточный лейкоз; рак головы и шеи; рак печени; гистиоцитоз, клеток Лангерганса; лимфома Ходжкина; гипофарингеальный рак; глиома гипоталамуса и зрительного пути; внутриглазная меланома; опухоли островков поджелудочной железы; рак почки (клеток почки);

лангергансоклочный гистиоцитоз; рак гортани; острая лимфобластная лейкемия; острая миелоидная лейкемия; хроническая лимфоцитарная лейкемия; хроническая миелогенная лейкемия; волосатых клеток лейкемия; рак губ и ротовой полости; рак печени; немелкоклеточный рак легкого; мелкоклеточный рак легкого; лимфома, связанная со СПИДом; лимфома Беркитта; лимфома, кодная Т-клеточная; ходжкинская лимфома; неходжкинская лимфома; первичная лимфома центральной нервной системы; макроглобулинемия, Вальденстрема; злокачественная фиброзная гистиоцитоксантома кости и остеосаркома; медуллобластома; меланома; меланома, внутриглазная (глаза); карцинома из клеток Меркеля; мезотелиома; метастатический сквамозный рак шеи неизвестного источника; рак полости рта; синдром множественной эндокринной неоплазии, (детская); множественная миелома/неоплазма плазматических клеток; грибовидный микоз; миелодисплазийные синдромы; миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания; хроническая миелогенная лейкемия; острая миелоидная лейкемия у взрослых; детская острая миелоидная лейкемия; миелома, множественная; миелопролиферативные заболевания, хронические; рак полости носа и придаточных пазух носа; носоглоточный рак; нейробластома; немелкоклеточный рак легкого; рак полости рта; рак полости рта; рак ротоглотки; остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитоксантома кости; рак яичников; эпителиальный рак яичников; герминогенная опухоль яичников; пограничная опухоль яичника; рак поджелудочной железы; рак поджелудочной железы, опухоль островков поджелудочной железы; папилломатоз; рак паращитовидной железы; рак полового члена; рак глотки; феохромоцитомы; пинеальные паренхимальные опухоли промежуточной дифференциации; пинеобластома и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли; опухоль гипофиза; опухоль плазматических клеток/множественная миелома; легочная бластома; первичная лимфома центральной нервной системы; рак простаты; рак прямой кишки; рак почки; почечной лоханки и мочеточника, рак «переходных клеток»; карцинома дыхательных путей, включающая NUT ген в хромосоме 15; ретинобластома; рабдомиосаркома; рак слюнной железы; саркома, семейство опухолей Юинга; саркома, Капоши; саркома, мягкой ткани; саркома, матки; синдром Сезари; рак кожи (не меланома); рак кожи (меланома); карцинома кожи, клеток Меркеля; мелкоклеточный рак легкого; рак тонкой кишки; саркома мягкой ткани; плоскоклеточная карцинома, сквамозный рак шеи неизвестного происхождения, метастатический; рак желудка; супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли; лимфома Т-клеток, кожная; рак яичка; рак горла; тимомы и тимусная карцинома; рак щитовидной железы; рак «переходных клеток» почечной лоханки и мочеточника; трофобластическая болезнь, гестационная; уретральный рак; рак матки, внутриматочный; саркома матки; рак влагалища; влагалищный рак; макроглобулинемия Вальденстрема; и опухоль Вильмса.

Кроме того, в настоящем изобретении описывают способы лечения рака у человека или млекопитающего, включающие совместное введение человеку или млекопитающему, вместе с одним или более химиотерапевтическими средствами или химиотерапевтическими соединениями, одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Также в настоящем изобретении описывают способы лечения человека или млекопитающего, у которого диагностирован рак, совместным введением человеку или млекопитающему, вместе с одним или более химиотерапевтическими средствами или химиотерапевтическими соединениями одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

"Химиотерапевтическое средство" или "химиотерапевтическое соединение" представляет собой химическое соединение, пригодное для лечения рака.

Химиотерапевтические средства, которые можно применять в комбинации с описанными ингибиторами HIF-1 α , включают, но не ограничиваются ими, митотические ингибиторы (алкалоид барвинка). Они включают винкрестин, винбластин, виндезин и навельбинTM (винорелбин, 5'-норангидробластин). В еще других вариантах осуществления химиотерапевтические средства включают ингибиторы топоизомеразы I, такие как камптотециновые соединения. Как применяют в настоящем изобретении, "камптотециновые соединения" включают камптозарTM (иринотекан HCl), гикамтинTM (топотекан HCl) и другие соединения, полученные из камптотецина и его аналогов. Другая категория химиотерапевтических средств, которые можно применять в способах и композициях в настоящем изобретении, включает производные подофиллотоксина, такие как этопозид, тенипозид и митопозид. Кроме того, настоящее изобретение включает другие химиотерапевтические средства, известные как алкилирующие средства, которые алкилируют генетический материал в опухолевых клетках. Они включают, без ограничений, цисплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, триметилентиофосфамид, кармустин, бусульфан, хлорамбуцил, белустин, урамустин, хломафазин и дакарбазин. Настоящее изобретение включает антиметаболиты в качестве химиотерапевтических средств. Примеры данных типов средств включают цитозинарабинозид, фторурацил, метотрексат, меркаптопурин, азатиоприм и прокарбазин. Дополнительная категория химиотерапевтических средств, которые можно применять в способах и композициях, описанных в настоящем изобретении, включает антибиотики. Примеры включают, без ограничений, доксорубицин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, митрамицин, митомицин, митомицин С и дауномицин. Существует множество липосомальных составов, имеющих в продаже для данных соединений. Кроме того, настоящее изобретение включает другие химиотерапевтические средства, включая, без ограничений, противоопухолевые антитела, дакарбазин, азацитидин, амсакрин, мельфалан, ифосфамид и митоксантрон.

Описанные в настоящем изобретении ингибиторы HIF-1 α пролилгидроксилазы можно вводить в комбинации с другими противоопухолевыми средствами, включая цитотоксические/antineoplastические средства и антиангиогенные средства. Цитотоксические/antineoplastические средства определяют как средства, которые атакуют и уничтожают раковые клетки. Некоторые цитотоксические/antineoplastические агенты представляют собой алкилирующие агенты, которые алкилируют генетический материал в раковых клетках, например, цисплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, триметилентиофосфамид, кармустин, бусульфан, хлорамбуцил, белустин, урамустин, хломафазин и дакарбазин. Другие цитотоксические/antineoplastические средства представляют собой антиметаболиты для опухолевых клеток, например, цитозинарабинозид, фторурацил, метотрексат, меркаптопурин, азатиоприм и прокарбазин. Другие цитотоксические/antineoplastические агенты представляют собой антибиотики, например, доксорубицин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, митрамицин, митомицин, митомицин С и дауномицин. Существует большое количество липосомальных составов, имеющих в продаже для данных соединений. Еще другие цитотоксические/antineoplastические агенты представляют собой митотические ингибиторы (алкалоиды барвинка). Они включают винкрестин, винбластин и этопозид. Смешанные цитотоксические/antineoplastические агенты включают таксол и его производные, L-аспарагиназу, противоопухолевые антитела, дакарбазин, азацитидин, амсакрин, мельфалан, VM-26, ифосфамид, митоксантрон и виндезин.

Антиангиогенные агенты являются хорошо известными специалистам в данной области техники. Подходящие антиангиогенные средства для применения в описанных способах и композициях включают анти-VEGF антитела, включая гуманизированные и химерные антитела, анти-VEGF аптамеры и антисенс-олигонуклеотиды. Другие известные ингибиторы ангиогенеза включают ангиостатин, эндостатин, интерфероны, интерлейкин 1 (включая α и β) интерлейкин 12, ретиноевую кислоту, и тканевые ингибиторы металлопротеазы-1 и -2 (TIMP-1 и -2). Можно также применять небольшие молекулы, включая ингибиторы топоизомераз, такие как разоксан, ингибитор топоизомеразы II с антиангиогенной активностью.

Другие противораковые средства, которые можно применять в комбинации с описанными ингибиторами HIF-1 α , включают, но не ограничиваются: ацивирин; акларубин; акодазолгидрохлорид; акронин; адозелезин; альдеслейкин; альтретамин; амбомицин; аметантронацетат; аминоклютетимид; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназа; асперлин; азацитидин; азетепа; азотомидин; батимастат; бензодепа; бикалутамид; бисантронгидрохлорид; биснафид димезилат; бизелезин; блеомицинсульфат; бреквинар натрия; бропиримин; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицингидрохлорид; карзелезин; цедефингол; хлорамбуцил; циролемицин; цисплатин; кладрибин; кризнатол мезилат; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; дактиномицин; даунорубингидрохлорид; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанинмезилат; диазиквон; доцетаксел; доксорубин; доксорубингидрохлорид; дролоксифен; дролоксифенцитрат; дромостанолонпропионат; дуазомицин; эдатрексат; эфлорнитингидрохлорид; элсамитруцин; энлоплатин; энпромаг; эпипропидин; эпирубингидрохлорид; эрбулозол; эзрубингидрохлорид; эстрамустин; эстрамустинфосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозидфосфат; этоприн; фадрозолгидрохлорид; фазарабин; фенретенид; флоксуридин; флударабинфосфат; фторурацил; фторцитабин; фосквидон; фостриecin натрия; гемцитабин; гемцитабин гидрохлорид; гидроксимочевина; идарубин гидрохлорид; ифосфамид; илмофозин; интерлейкин II (включая рекомбинантный интерлейкин II, или rIL2), интерферон альфа-2a; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон альфа-n3; интерферон бета-1a; интерферон гамма-1b; ипроплатин; иринотекангидрохлорид; ланреотидацетат; летрозол; лейпролидацетат; лиарозолгидрохлорид; лометрексол натрия; ломустин; лозоксантрон гидрохлорид; мазопрокол; майтанзин; меклоретамингидрохлорид; мегестролацетат; меленгестролацетат; мельфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредеп; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомальцин; митомицин; митоспер; митоган; митоксантронгидрохлорид; микофеноловую кислоту; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксисуран; паклитаксел; пегаспаргаза; пелиомицин; пентамустин; пепломицинсульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат; пироксантронгидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфирин натрия; порфирамицин; преднимустин; прокарабазингидрохлорид; пурамицин; пурамицингидрохлорид; пиразофурин; рибоприн; роглетемид; сафингол; сафинголгидрохлорид; семустин; симтразен; спарфозат натрия; спарсомицин; спирогерманий гидрохлорид; спирумустин; спиروطин; стрептоницин; стрептозоцин; сулофенур; тализомицин; текогалан натрия; тегафур; телоксантронгидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофурин; тирапазамин; торемифенцитрат; трестолоннацетат; трицирибинфосфат; триметрексамин; триметрексамин глюкуронат; триптолерин; тубулозол гидрохлорид; урамустин; уредеп; вапреотид; вартепорфин;

винбластинсульфат; винкристинсульфат; виндезин; виндезинсульфат; винепидинсульфат; винглицинатсульфат; винлейрозинсульфат; винорельбинтартрат; винрозидинсульфат; винзолидинсульфат; ворозол; зениплатин; зиностатин; зорубицингидрохлорид. Другие противораковые средства включают, но не ограничиваются ими, 20-эпи-1,25

5 дигидроксивитамин D3; 5-этилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфульвен; адещипенол; адозелезин; альдеслейкин; ALL-ТК антагонисты; альтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминоклевулиновую кислоту; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; анти-дорзализационный морфогенетический белок-1; антиандроген;

10 антиэстроген; антинеопластон; антисенс олигонуклеотиды; афидиколин глицинат; модуляторы гена апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновую кислоту; ara-CDP-DL-PTVA; аргининдеаминаза; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатиридин; производные баккатина III; баланол; батимастат; BCR/ABL антагонисты; бензохлорины;

15 бензоилстауроспорин; бета-лактамы производные; бета-алетин; бетакламицин В; бетулиновую кислоту; bFGF ингибитор; бикалутамид; бисантрен; бисазиридинилспермин; биснафид; бистратен А; бизелезин; брэфлат; бропиримин; будотитан; бутионин сульфоксимин; кальципотриол; кальфостин С; производные камптотекина; канарипокс IL-2; капецитабин; карбоксамидаминотриазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CAR

20 700; ингибитор из хряща; карзелезин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин В; цетрореликс; хлорины; хлорхиноксалинсульфонамид; цикапрост; циспорфирин; кладрибин; кломифеновые аналоги; клотримазол; коллизмицин А; коллизмицин В; комбретастатин А4; аналоги комбретастатина; конагенин; крамбесцидин 816; кризнатол; криптофицин 8; производные криптофицина А; курацин А;

25 циклопентантрахиноны; циклоплатам; суремидин; цитарабин оксифосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин В; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; декстразоксан; дексверапамил; диазиквон; дидемнин В; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацидин; 9-дигидротаксол; диоксамицин; дифенилспиромустин; доцетаксел; докозанол; долазетрон; доксифлуридин; дролоксифен;

30 дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфозин; эдрекломаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпистерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозидфосфат; эксеместан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; фтордаунорубицингидрохлорид; форфенимекс; форместан;

35 фостриецин; фотемустин; гадолиний тексафирин; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; херегулин; гексаметиленбисацетамид; гиперидин; ибандроновую кислоту; идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; имидазоакридоны; имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора

40 роста-1; агонисты интерферонов; интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; йододоксорубицин; 4-ипомеанол; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомохаликондрин В; итазетрон; джасплакинолид; кахалалид F; ламелларин-N триацетат; ланреотид; леинамицин; ленограстим; лентинансульфат; лептолстатин; летрозол; ингибирующий лейкемию фактор; лейкоцитарный альфа интерферон;

45 лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиаразол; линейный полиаминовый аналог; липофильный дисахаридный пептид; липофильные платиновые соединения; лизоклинамид 7; лобоплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; ловастатин; локсорибин; луртотекан; тексасаферин лютеция; лизофиллин;

литические пептиды; маитанзин; манностагин А; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матриксной металлопротеазы; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназ; метоклопрамид; MIF ингибитор; мифепристон; мильтефозин; миримостим; двухцепочечные РНК с некомплементарными участками; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксиновый фактор роста фибробластов-сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело, хорионический гонадотропный гормон; монофосфорил липид А+скелет стенки микобактерий; мопидамол; ингибитор гена множественной устойчивости к лекарственным препаратам; терапию на основе множественного онкосупрессора 1; ипритное противораковое средство; микапероксид В; экстракт стенок микобактерий; мирапапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновую кислоту; нейтральную эндопептидазу; нилутамид; низамицин; модуляторы оксида азота; нитроксильный антиоксидант; нитруллин; Об-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; орацин; оральный индуктор цитокинов; ормаплатин; озатерон; оксалиплатин; оксауномицин; паклитаксел; аналоги паклитаксела; производные паклитаксела; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновую кислоту; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пегаспаргаза; пелдезин; пентозанполисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; перуллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпингидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; платиновый комплекс; платиновые соединения; платина-триаминовый комплекс; порфимер натрия; порфирамицин; преднизон; пропил бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасомы; иммунный модулятор на основе белка А; ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинкиназы С, микроалгал; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы фосфоорилазы пуринового нуклеозида; пурпурины; пиразолоакридин; пиридокселированный гемоглобиновый полиоксиэтиленовый конъюгат; raf антагонисты; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы ras фарнезилпротеинтрансферазы; ras ингибиторы; ras-GAP ингибитор; ретеллиптин деметилированный; рений Re 186 этидронат; ризоксин; рибозимы; RII ретинамид; роглетимид; рохитукин; ромуртид; роквинимекс; рибигинон В1; рубоксил; сафингол; саинтопин; SarCNU; саркофитол А; сарграмостим; Sdi1 миметики; семустин; ингибитор I, полученный из стареющих клеток; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы сигнальной трансдукции; модуляторы сигнальной трансдукции; одноцепочечный антигенсвязывающий белок; сизофиран; собузоксан; борокапнат натрия; фенилацетат натрия; солверол; соматомедин-связывающий белок; сонермин; спарфозиевую кислоту; спикамицин D; спирумустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; антагонист сверхактивного вазоактивного кишечного пептида; сурадиста; сурамин; сваинзонин; синтетические глюкозаминогликаны; таллимустин; тамоксифен метиодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; темозоломид; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; миметик тромбопоэтина; тималфазин; агонист рецептора тимопоэтина; тимотринан; тиреотропный гормон; этилэтиопурпурин олова; тирапазамин; титаноцен бихлорид; топсентин; торемифен; тотипотентный фактор стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилуридин; трицирибин; триметрексат; трипторелин;

тропизетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; UBC ингибиторы; убенимекс; ингибирующий фактор роста из мочевого синуса; антагонисты рецептора урокиназы; вапреотид; вариолин В; векторная система, эритроцитная генная терапия; веларезол; верамин; вердины; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб; и зиностатин стималамер. В одном варианте осуществления противораковое средство представляет собой 5-фторурацил, таксол или лейковорин.

Способы, относящиеся к лечению состояний, связанных с микроорганизмами

Описанным является способ профилактического лечения человека или млекопитающего от заражения микроорганизмом, включающий введение человеку или млекопитающему эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Кроме того, описанным является способ снижения вирулентности микроорганизма, когда человек или млекопитающее заражается микроорганизмом, включающий введение человеку или млекопитающему эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Кроме того, еще описанным является способ лечения инфекции у человека или млекопитающего, вызванной микроорганизмом, включающий введение человеку или млекопитающему эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Кроме того, еще описанным является способ лечения человека или млекопитающего, у которого диагностирована инфекция, вызванная микроорганизмом, включающий введение человеку или млекопитающему эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Также описанным является способ предотвращения переноса заболевания, вызванного микроорганизмом, от человека или млекопитающего к человеку или млекопитающему, включающий введение человеку или млекопитающему эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Кроме того, еще описанным является способ предотвращения заражения человека или млекопитающего при хирургической операции, включающий введение человеку или млекопитающему эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Микроорганизм может представлять собой любой неопасный или вирулентный микроорганизм, например, бактерии, вирусы, дрожжи, грибки или паразиты. Далее представлены неограничивающие примеры микроорганизмов, на которые можно влиять описанными ингибиторами HIF-1 α пролилгидроксилазы. Под термином "влиять" понимают то, что вирулентность микроорганизма снижается, уменьшается или устраняется. Причиной снижения, уменьшения или устранения вирулентности может быть стабилизация HIF-1 и/или повышенная степень фагоцитоза в результате введения одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Aeromonas hydrophilia, Agrobacterium tumefaciens, Bacillus anthracis, Bacillus halodurans, Bacillus subtilis, Bacteroides distasonis, Bacteroides eggerthii, Bacteroides fragilis, Bacteroides ovalus, Bacteroides 3452A группа гомологии, Bacteroides splanchnicus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus, Bordetella bronchiseptica, Bordetella parapertussis, Bordetella pertussis, Borrelia burgdorferi, Branhamella catarrhalis, Brucella melitensis, Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudomallei, Campylobacter coli, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Caulobacter crescentus, Citrobacter freundii, Clostridium difficile, Clostridium perfringens,

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

Способы, относящиеся к вакцинации или прививке

В настоящем изобретении описывают способы повышения эффективности вакцины,
 25 включающие совместное введение человеку или млекопитающему вакцины в комбинации с одним или более ингибиторами HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Неограничивающими примерами вакцин являются вакцины для стимулирования антител против гепатита, гриппа, кори, краснухи, столбняка, полиомиелита, бешенства и подобных.

30 Неограничивающими примерами вакцин являются вакцины для стимулирования антител против гепатита, гриппа, кори, краснухи, столбняка, полиомиелита, бешенства и подобных.

Следовательно, описанные способы включают введение, или в случае контакта клеток *in vitro*, *in vivo* или *ex vivo*, одного или более ингибиторов HIF-1 α
 35 пролилгидроксилазы и любых совместно вводимых соединений местно, буккально, перорально, внутривенно, подкожно, на слизистую оболочку глаза, влагалища, прямой кишки и носа, внутривенно и внутримышечно.

Далее представлены неограничивающие примеры способов согласно настоящему изобретению.

40 Способ повышения HIF-1 стабилизации в клетке, включающий контакт клетки *in vivo*, *in vitro* или *ex vivo* с эффективным количеством одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ усиления клеточной иммунной реакции субъекта, нуждающегося в повышенном клеточном иммунитете, включающий введение нуждающемуся субъекту
 45 эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ усиления клеточной иммунной реакции субъекта, которому поставлен диагноз заболевания, вызывающего снижение клеточного иммунитета, включающий введение

нуждающемуся субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ усиления клеточной иммунной реакции субъекта, у которого диагностировано заболевание, вызывающее снижение клеточного иммунитета, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных HIF-1 α ингибиторов.

Способ усиления клеточной иммунной реакции субъекта, обладающего заболеванием, вызывающим снижение клеточного иммунитета, причем упомянутый способ включает введение нуждающемуся субъекту эффективного количества одного или более описанных HIF-1 α ингибиторов.

Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту, страдающему раком, эффективного количества одного или более описанных HIF-1 α ингибиторов.

Способ лечения субъекта, у которого диагностирован рак, путем стабилизации концентрации клеточного HIF-1, усиливая посредством этого иммунную реакцию у субъекта, включающий введение субъекту, у которого диагностирован рак, эффективного количества одного или более HIF-1 α ингибиторов.

Способ лечения субъекта, у которого диагностирован рак, путем стабилизации концентрации клеточного HIF-1, усиливая посредством этого иммунную реакцию у субъекта, включающий введение субъекту, у которого диагностирован рак, эффективного количества композиции, содержащей одно или более химиотерапевтических средств или химиотерапевтических соединений и один или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ лечения рака у субъекта путем стабилизации концентрации клеточного HIF-1, усиливая посредством этого иммунную реакцию у субъекта, включающий введение субъекту, страдающему раком, эффективного количества одного или более HIF-1 α ингибиторов.

Способ лечения рака у субъекта путем стабилизации концентрации клеточного HIF-1, усиливая посредством этого иммунную реакцию у субъекта, причем упомянутый способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, содержащей одно или более химиотерапевтических средств или химиотерапевтических соединений и один или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ лечения субъекта, у которого диагностирован рак, включающий введение субъекту, у которого диагностирован рак, эффективного количества одного или более HIF-1 α ингибиторов.

Способ лечения субъекта, у которого диагностирован рак, включающий введение субъекту, у которого диагностирован рак, эффективного количества композиции, содержащей одно или более химиотерапевтических средств или химиотерапевтических соединений и один или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ лечения субъекта, у которого диагностирован рак, совместным введением субъекту одного или более химиотерапевтических средств или химиотерапевтических соединений и одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ лечения субъекта, страдающего раком, совместным введением субъекту одного или более химиотерапевтических средств или химиотерапевтических соединений и одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ профилактического лечения инфекции у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных HIF-1 α ингибиторов.

Способ лечения инфекции у субъекта, вызванной микроорганизмом, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ лечения у субъекта инфекции, вызванной патогеном, выбранным из бактерий, вирусов, дрожжей, грибков или паразитов, включающий введение инфицированному субъекту эффективного количества одного или более HIF-1 α ингибиторов.

5 Способ лечения субъекта, у которого диагностирована инфекция, вызванная микроорганизмом, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ предотвращения передачи заболевания, вызванного микроорганизмом от одного субъекта к другому субъекту, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

10 Способ повышения эффективности вакцины, включающий совместное введение субъекту вакцины в комбинации с одним или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ повышения эффективности вакцины, включающий введение субъекту композиции, содержащей вакцину в комбинации с одним или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

15 Способ ингибирования 4-пролилгидроксилазной активности относительно индуцируемого гипоксией фактора-1 альфа (HIF-1 α) у субъекта, стабилизируя посредством этого концентрацию клеточного HIF-1, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α 4-пролилгидроксилазы.

Способ модулирования клеточной концентрации индуцируемого гипоксией фактора-1 альфа (HIF-1) у субъекта, включающий контактирование субъекта с эффективным количеством одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

25 Способ увеличения клеточной концентрации HIF-1 у субъекта в состоянии нормоксии, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ лечения анемии у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

30 Способ лечения субъекта, у которого диагностирована анемия, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ усиления ангиогенеза у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

35 Способ лечения субъекта, нуждающегося в усиленном ангиогенезе, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ лечения сепсиса у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

40 Способ лечения субъекта, у которого диагностирован сепсис, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ лечения заболевания периферических сосудов у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

45 Способ лечения субъекта, у которого диагностировано заболевание периферических сосудов, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ лечения раны у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ лечения субъекта, имеющего рану, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ предотвращения заражения раны у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ лечения диабета у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ лечения субъекта, у которого диагностирован диабет, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ лечения гипертензии у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Способ лечения субъекта, у которого диагностирована гипертензия, включающий введение субъекту эффективного количество одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы.

Кроме того, описанными являются следующие:

Применение одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы для получения лекарственного средства для лечения раны.

Применение одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы для получения лекарственного средства для лечения рака.

Применение одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы для получения лекарственного средства для усиления клеточного иммунитета у субъекта с пониженным клеточным иммунитетом.

Применение одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы для получения лекарственного средства для усиления иммунной реакции у субъекта с ослабленной иммунной реакцией.

Применение одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы для получения лекарственного средства для лечения инфекции.

Применение одного или более описанных ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы для получения лекарственного средства, которое профилактически предупреждает у субъекта инфекцию, вызванную патогеном.

МЕТОДИКИ

EGLN-1 анализ активности

EGLN-1 (или EGLN-3) ферментную активность определяют, применяя масс-спектрометрию (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация, времяпролетное MS, MALDI-TOF MS).

Рекомбинантный человеческий EGLN-1-179/426 получали, как описано выше в справочных данных. Человеческий рекомбинантный полноразмерный EGLN-3 получали аналогичным способом, однако необходимо применять His-MBP-TVMV-EGLN-3 конъюгат для анализа из-за нестабильности расщепленного белка. Для обоих ферментов HIF-1 α пептид, соответствующий остаткам 556-574, применяют в качестве субстрата. Реакцию проводят в суммарном объеме 50 мкл, содержащем TrisCl (5 мМ, pH 7,5), аскорбат (120 мкМ), 2-оксоглутарат (3,2 мкМ), HIF-1 α (8,6 мкМ) и бычий сывороточный альбумин (0,01%). Количество фермента, которое, как предварительно определено,

гидроксилурует 20% субстрата за 20 минут, добавляли к исходной реакции. При применении ингибиторов соединения получали в диметилсульфоксиде при 10-кратной конечной концентрации для анализа. Через 20 минут при комнатной температуре реакцию прекращали переносом 10 мкл реакционной смеси к 50 мкл раствора матрицы для масс-спектрометрии (α -циано-4-гидроксикоричная кислота, 5 мг/мл в 50% ацетонитрил/0,1% TFA, 5 мМ NH_4PO_4). Два микролитра смеси наносили в виде капли на MALDI-TOF MS пластинку для анализа Applied Biosystems (Foster City, CA) 4700 Proteomics Analyzer MALDI-TOF MS, снабженный Nd:YAG лазером (355 нм, 3 нс ширина импульса, 200 Гц частота повторения). Гидроксированные пептидные продукты обнаруживали из массы субстрата приростом 16 Да. Данные, определенные как процентное превращение субстрата в продукт, анализировали в GraphPad Prism 4 для расчета IC_{50} величин.

VEGF ELISA анализ

HEK293 клетки высевали в 96-луночных планшетах, покрытых полилизинном, при 20000 клеток на лунку в DMEM (10% FBS, 1% NEAA, 0,1% глутамин). После выдерживания в течение ночи клетки промывали 100 мкл Opti-MEM (Gibco, Carlsbad, CA) для удаления сыворотки. Соединение в ДМСО последовательно разбавляли (начиная с 100 мкМ) в Opti-MEM и добавляли к клеткам. Кондиционированную среду анализировали на VEGF с помощью Quantikine человеческим VEGF набором для иммуноанализа (R&D Systems, Minneapolis, MN). Величины оптической плотности при 450 нм регистрировали, применяя Spectra Max 250 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Данные, определенные как % DFO стимуляции, применяли для расчета EC_{50} величин с помощью GraphPad Prism 4 программного обеспечения (San Diego, CA).

Исследования ишемии задних конечностей у мышей

Все манипуляции с животными проводили согласно руководству по содержанию и использованию лабораторных животных (National Academy of Sciences; Copyright ©1996). Применяемыми в данных экспериментах были 9-10-недельные мужские особи C57B1/6 мышей из Charles River Laboratory (Portage, MI). Мышам перорально дозировали среду (водный карбонатный буфер, 50 мМ; pH 9,0) или соединение, которое испытывают, в среде при 50 мг/кг или 100 мг/кг. Животным вводили дозу три раза: день 1 - в 8 часов и 17 часов и день 2 - в 8 часов. Через один час после первой дозы проводили одностороннее лигирование артерии при анестезии, применяя изофлуран. Бедренную артерию лигировали проксимально к началу подколенной артерии. Контралатеральную конечность подвергали фиктивной хирургической операции. Лигирование проводили чередующимся способом между правой и левой задними конечностями. Через два часа после дозирования в 8 часов на 2 день получали кровь вентрикулярным забором, в то время как мыши были анестезированы изофлураном. Образцы сыворотки для ЕРО анализа получали, применяя пробирки с активатором свертывания для разделения сыворотки. Сердце, печень и икроножную мышцу собирали, быстро замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C до применения.

ЕРО анализ сыворотки мышей

Мышиный сывороточный ЕРО обнаруживали, применяя Quantikine ELISA набор для определения эритропоэтина у мышей от R&D Systems согласно инструкции изготовителя.

НIF вестерн-блот анализ ткани мышей

Ткани мышей, содержащиеся при -80°C , растирали в порошок в ступке с пестиком, охлажденными жидким азотом. Ядерные экстракты получали, применяя NE-PER набор (Pierce Biotechnology). Для иммунопреципитации ядерный экстракт добавляли к

моноклональному антителу к HIF-1 α (Novus, Littleton, CO) в ткани с отношением антитела 200:1. Суспензию выдерживали в конической микроцентрифужной пробирке в течение 4 часов при 4°C. Затем добавляли к пробирке агарозные гранулы, связанные с белками A/G (40 мкл 50% суспензии). После вращения в течение ночи при 4°C гранулы промывали 5 3 раза ледяным физиологическим раствором с фосфатным буфером. Затем гранулы готовили для SDS-PAGE с помощью 40 мкл буфера Лэмли. Белки, отделенные на SDS-PAGE, переносили на нитроцеллюлозные пластинки с XCell-II Blot Module системой (Invitrogen, Carlsbad, CA). Пятна блокировали 5% BSA перед выдерживанием с антителом кролика к HIF-1 α при 1:100 разбавлении (Novus). Затем пятна промывали Tris- 10 забуференным физиологическим раствором /Tween-20 буфером и выдерживали с козьими антикроличьими вторичными антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена (Pierce, Rockford, IL). Пятна проявляли ECL реагентом (Amersham, Piscataway, NJ). Изображения пятен получали с помощью Epson Expression 1600 сканера.

В таблице VIII приведены неограничивающие примеры *in vivo* реакций для соединения 15 согласно настоящему изобретению, например, HIFPH2 (EGLN1) ингибирование и VEGF стимулирование.

20

25

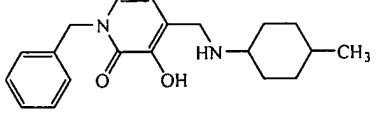
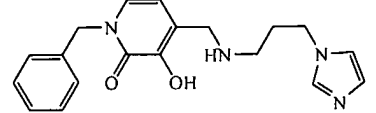
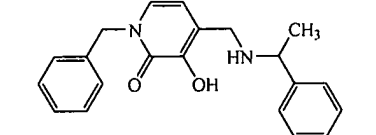
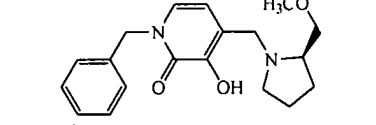
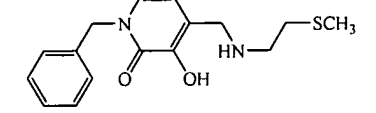
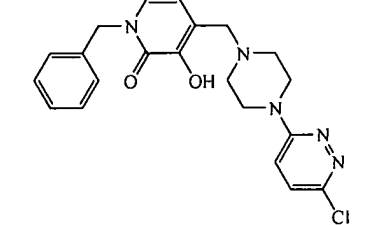
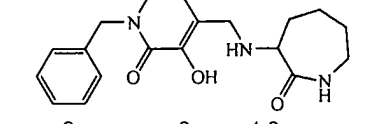
30

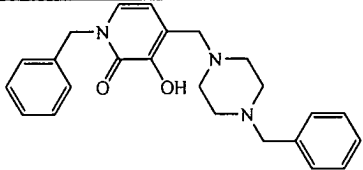
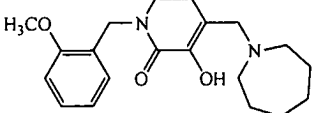
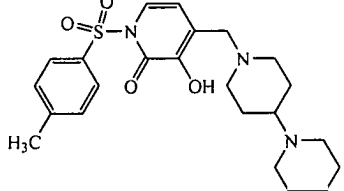
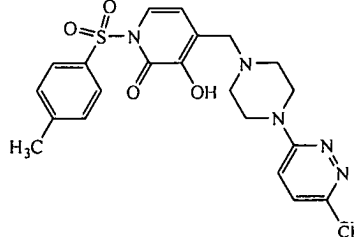
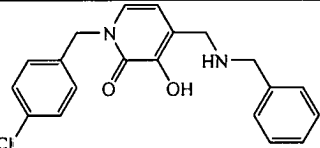
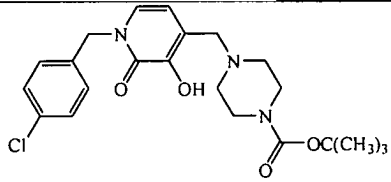
35

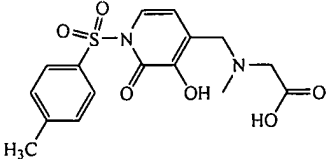
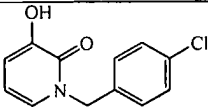
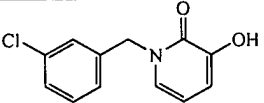
40

45

ТАБЛИЦА VIII

№.	Соединение	HIFPH2 IC ₅₀ (мкМ)	VEGF IC ₅₀ (мкМ)
5 C17	 <p>1-бензил-3-гидрокси-4-[(4-метилциклогексиламино)метил]пиридин-2(1H)-он</p>	11	27.4
10 C35	 <p>1-бензил-3-гидрокси-4-[[3-(1H-имидазол-1-ил)пропиламино]метил]пиридин-2(1H)-он</p>	12	42.5
15 C14	 <p>1-бензил-3-гидрокси-4-[(1-фенилэтиламино)метил]пиридин-2(1H)-он</p>	12	20.6
20 B5	 <p>(R)-1-бензил-3-гидрокси-4-[[2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]метил]пиридин-2(1H)-он</p>	9	53
25 C33	 <p>1-бензил-3-гидрокси-4-[[2-(метилтио)этиламино]метил]пиридин-2(1H)-он</p>	16	53
30 B14	 <p>1-бензил-3-гидрокси-4-[[4-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил]метил]пиридин-2(1H)-он</p>	11	78
35 40 C19	 <p>3-[(1-бензил-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метиламино]азепан-2-он</p>	12	62.9

No.	Соединение	H1FPH2 IC ₅₀ (мкМ)	VEGF IC ₅₀ (мкМ)
5 B9	 <p>1-бензил-3-гидрокси-4-[(4-бензилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2(1H)-он</p>	17	12.6
10 A18	 <p>1-(2-метоксибензил)-3-гидрокси-4-(азепан-1-илметил)пиридин-2(1H)-он</p>	18	29.2
15 D10	 <p>1-[(4-метилфенил)сульфонил]-3-гидрокси-4-(1,4'-бипиперидин-1'-илметил)пиридин-2(1H)-он</p>	4.4	27
20 D14	 <p>1-[(4-метилфенил)сульфонил]-3-гидрокси-4-[[4-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил]метил]пиридин-2(1H)-он</p>	12	19
25 C1	 <p>1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-4-[(4-бензиламино)метил]пиридин-2(1H)-он</p>	12	42
30 A41	 <p>трет-бутил 4-[[1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил]пиперазин-1-карбоксилат</p>	14	16.6

No.	Соединение	HIFPH2 IC ₅₀ (мкМ)	VEGF IC ₅₀ (мкМ)
5 E33	 <p>2-(((3-гидрокси-2-оксо-1-тозил-1,2-дигидропиридин-4-ил)метил)(метил)амино)уксусная кислота</p>	21	2.1
10 F3	 <p>1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2(1H)-пирон</p>	1.2	7.4
15 F2	 <p>1-(3-хлорбензил)-3-гидрокси-2(1H)-пирон</p>	5	>100

20 Соединение F2 дополнительно испытывали в ЕРО анализе мышинной сыворотки, описанном в настоящем изобретении выше, и было найдено, что оно имеет ЕРО EC₅₀=14 мкМ.

Повышенная активность нейтрофилов

25 Один аспект настоящего изобретения относится к повышенной активности нейтрофилов и увеличенной жизни нейтрофилов, которые могут обеспечить описанные соединения. Далее приводятся способы и примеры усиления фагоцитоза описанными соединениями. В примерах ниже клеточный штамм Ньюмана *Staphylococcus aureus* представляет собой ATCC # 25904, и устойчивый к метициллину штамм *Staphylococcus aureus* представляет собой ATCC # 33591, и U937 клеточная линия представляет собой 30 ATCC # CRL-1593.2. HaCaT клетки получали способом Boukamp P et al., "Normal keratinization in a spontaneously immortalized aneuploid human keratinocyte cell line." J Cell Biol. (1988) Mar: 106(3):761-71.

Для бактериальных анализов *S. aureus* (ATCC 33591) можно выращивать в бульоне 35 Тодда-Гевитта (ТНВ) до логарифмической фазы (OD₆₀₀ 0,4 или ~5×10⁷ КОЕ/мл) и затем осаждают центрифугированием, промывают и повторно суспендируют в PBS или RPMI 1640 среде для выращивания ткани до требуемой концентрации. Венозную кровь здоровых добровольцев можно применять для цельной крови и выделения нейтрофилов. Нейтрофилы можно очищать, применяя набор PolyMorphPrep (Axis Shield) согласно 40 инструкции изготовителя. Линию человеческих моноцитарных лейкоцитов U937 можно размножить в RPMI 1640 плюс 10% фетальная телячья сыворотка, 1 ммоль/л NaPyr, 10 ммоль/л HEPES и глюкоза. Цельная кровь или фагоциты можно предварительно выдерживать с мимозином (Sigma-Aldrich) (0-500 мкмоль/л) в течение 2-4 часов, затем активировать *S. Aureus* (или 10⁵ КОЕ в 100 мкл, добавленные к 300 мкл цельной крови 45 или при МОИ 1 бактерия/клетка для выделенных фагоцитов). Затем аликвоты наносили на ТНВ агар после 30 (цельная кровь и нейтрофилы) или 60 (U937 моноциты) минут для подсчета выживаемости *S. Aureus* колониеобразующих единиц.

ПРИМЕР 5

Выделенные человеческие нейтрофилы предварительно выдерживали в течение 1 часа при 37°C с контролем, состоящим из диметилсульфоксида (ДМСО), 50 мкМ и 200 мкМ соединения, описанного в таблице VIII. Затем добавляли *Staphylococcus aureus* (штамм Ньюмана) к нейтрофилам при МОИ приблизительно 0,1 (1 бактерия на каждые 10 нейтрофилов). Образцы отбирали через 60 и 90 минут, в которых нейтрофилы лизировали водой, и суммарный остаток бактерий регистрировали на агаровых пластинках с бульоном Тодда-Гевитта (ТНВ).

Фиг. 2 показывает эффективность соединения, описанного в таблице VIII, по обеспечению усиленного уничтожения *S. aureus* (штамм Ньюмана) при концентрациях 50 мкМ и 200 мкМ относительно контроля. Как можно видеть на фиг. 2, через 90 минут после заражения приблизительно половина колониеобразующих единиц отсутствовала при концентрации 200 мкМ.

ПРИМЕР 6

Клетки из линии человеческих моноцитов U937 предварительно выдерживали в течение 2 часов при 37°C в атмосфере 5% CO₂ с контролем, состоящим из ДМСО и 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII. Затем добавляли *Staphylococcus aureus* (вирулентный штамм Ньюмана) к клеткам при МОИ приблизительно 1 (1 бактерия на каждую 1 клетку). Образцы отбирали через 30, 60, 90 и 120 минут после заражения. U937 клетки лизировали Triton™, и количество оставшихся бактерий регистрировали на ТНВ агаровых пластинках.

Как изображено на фиг. 3, ингибитор 4-пролилгидроксилазы, соединение, описанное в таблице VIII, является эффективным для уничтожения *S. aureus* при сравнении с контролем (ДМСО). Через 120 минут соединение, описанное в таблице VIII, оказывает 84% уничтожение штамма Ньюмана *S. aureus*, когда моноциты обрабатывают 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, показывая посредством этого усиленный фагоцитоз в результате увеличенного срока жизни нейтрофилов.

ПРИМЕР 7

Два образца клеток из линии человеческих моноцитов U937 предварительно обрабатывали 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII. Один образец предварительно выдерживали в течение 1 часа, и другой образец предварительно выдерживали в течение 2 часов, оба при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Затем добавляли к клеткам *S. aureus* (вирулентный штамм Ньюмана) при МОИ приблизительно 1-2 (1-2 бактерии на каждую 1 клетку). Аликвоты клеток отбирали из каждого образца через 30, 60, 90 и 120 минут после заражения, U937 клетки немедленно лизировали Triton™, и суммарное количество оставшихся бактерий регистрировали на ТНВ агаровых пластинках.

Как показано на фиг. 4, U937 моноциты, предварительно обработанные 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, в течение одного часа (черные столбцы) почти не имели колониеобразующих единиц, присутствующих через 120 минут после заражения, тогда как клетки, предварительно обработанные в течение двух часов до заражения, имели приблизительно 15% присутствующих колониеобразующих единиц, по сравнению с клетками, которые были необработаны. Кроме того, фиг. 4 показывает, что в пределах 1 часа после того, как U937 моноциты были подвергнуты *S. aureus* (штамм Ньюмана), число присутствующих колониеобразующих единиц было значительно снижено, относительно клеток, не обработанных HIF-1α ингибитором.

ПРИМЕР 8

Два образца клеток из линии человеческих моноцитов U937 предварительно обрабатывали 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, в течение 1 часа при

37°C в атмосфере 5% CO₂. Добавляли к одному образцу *S. aureus* (штамм Ньюмана) и к другому добавляли устойчивый к метициллину *S. aureus* (MRSA). Обе бактерии добавляли при MOI приблизительно 2-3 (2-3 бактерии на каждую 1 клетку). Аликвоты клеток отбирали из каждого образца через 30, 60, 90 и 120 минут после заражения. U937 клетки немедленно лизировали Triton™, и суммарное количество оставшихся бактерий регистрировали на ТНВ агаровых пластинках.

Как показано на фиг. 5, через 120 минут после заражения зараженные MRSA клетки имели только 25% среднего процента присутствующих колониеобразующих единиц при сравнении с контролем, представленным черными столбцами. Также показано на фиг. 5 через 60 минут после заражения - штамм Ньюмана *S. aureus* имел только приблизительно 12% среднего процента присутствующих колониеобразующих единиц при сравнении с контролем и почти не содержал присутствующих колониеобразующих единиц через 120 минут после заражения, как представлено заштрихованными столбцами.

ПРИМЕР 9

Два образца клеток из линии человеческих моноцитов U937, обработанных 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, заражали или *S. aureus* (штамм Ньюмана), или устойчивым к метициллину *S. aureus* (MRSA). Обе бактерии добавляли при MOI приблизительно 2-3 (2-3 бактерии на каждую 1 клетку). Аликвоты клеток отбирали из каждого образца через 30, 60, 90 и 120 минут после заражения. U937 клетки немедленно лизировали Triton™, и суммарное количество оставшихся бактерий регистрировали на ТНВ агаровых пластинках.

Как показано на фиг. 6, даже без предварительной обработки соединением, описанным в таблице VIII, через 60 минут после заражения, штамм Ньюмана *S. aureus* имел только 25% средний процент присутствующих колониеобразующих единиц при сравнении с контролем, как представлено черными столбцами. MRSA штамм снижался до меньше чем приблизительно 40% среднего процента присутствующих колониеобразующих единиц при сравнении с контролем, как представлено заштрихованными столбцами.

ПРИМЕР 10

Три образца клеток из линии человеческих моноцитов U937 обрабатывали 100 мкМ мимозина, 2 мкг/мл ванкомицина или 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII. Каждый образец заражали или *S. aureus* (штамм Ньюмана), или устойчивым к метициллину *S. aureus* (MRSA). Обе бактерии добавляли при MOI приблизительно 2-3 (2-3 бактерии на каждую 1 клетку). Через 120 минут после заражения отбирали аликвоты из всех шести образцов, и U937 клетки немедленно лизировали Triton™, и суммарное количество оставшихся бактерий регистрировали на ТНВ агаровых пластинках.

Как показано на фиг. 7, 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, усиливали уничтожение обоих бактериальных штаммов, т.е. *S. aureus*, Ньюман (заштрихованные столбцы) или MRSA (черные столбцы), при сравнении с клетками, обработанными мимозином. Ссылаясь на заштрихованные столбцы, представляющие штамм Ньюмана, как дополнительно показано на фиг. 7, образец, обработанный 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, имел меньший средний процент присутствующих колониеобразующих единиц, чем клетки, обработанные ванкомицином. U937 клетки, зараженные MRSA (черные столбцы), имели приблизительно 40% присутствующих колониеобразующих единиц по сравнению с необработанными клетками и меньше чем половина величины для клеток, обработанных мимозином.

Фиг. 8 показывает средний процент присутствующих колониеобразующих единиц (штамм Ньюмана) относительно контроля для человеческих моноцитов (U937) через

30, 60, 90 и 120 минут после инфекции, при обработке 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII. Черные столбцы представляют обработку соединением, описанным в таблице VIII, начавшуюся в момент заражения *S. aureus*, заштрихованные столбцы представляют клетки, предварительно обработанные соединением, описанным в таблице VIII, и белые столбцы представляют клетки, предварительно обработанные за два часа до заражения *S. aureus*.

Фиг. 9 показывает средний процент присутствующих колониеобразующих единиц через 120 минут после заражения относительно ДМСО (контроль), когда NaCaT клетки предварительно обрабатывают в течение 1 часа, согласно примерам выше, 800 мкМ мимозина, 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, или 1 мкг/мл ванкомицина после внедрения *S. aureus* (штамм Ньюмана, заштрихованные столбцы) и устойчивого к метициллину *S. aureus* (MRSA, черные столбцы).

Фиг. 10 показывает средний процент присутствующих колониеобразующих единиц через 30, 60, 90 и 120 минут после заражения для штамма Ньюмана *S. aureus* (заштрихованные столбцы) и MRSA (черные столбцы), когда NaCaT клетки предварительно обрабатывают в течение 1 часа, согласно примерам выше, 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII.

Фиг. 11 показывает стимулирующую регуляцию экспрессии фосфоглицераткиназы (PGK) в эмбриональных фибробластах мышей дикого типа, как результат обработки соединением, описанным в таблице VIII, при дозах 1 мкМ (E), 10 мкМ (F) и 50 мкМ (G) относительно контроля дикого типа (H) и отсутствие стимулирующей регуляции PGK экспрессии в HIF-1 нокаут клетках, как результат обработки соединением, описанным в таблице VIII, при дозах 1 мкМ (A), 10 мкМ (B) и 50 мкМ (C) и HIF-1 нокаут контроль (D). Оба типа клеток обрабатывали в течение 7 часов.

Фиг. 12 показывает стимулирующую регуляцию экспрессии фосфоглицераткиназы (PGK) в эмбриональных фибробластах мышей дикого типа, как результат обработки соединением, описанным в таблице VIII, при дозах 1 мкМ (E), 10 мкМ (F), относительно контроля дикого типа (G), и отсутствие стимулирующей регуляции PGK экспрессии в HIF-1 нокаут клетках, как результат обработки соединением, описанным в таблице VIII, при дозах 1 мкМ (A), 10 мкМ (B) и 50 мкМ (C) и HIF-1 нокаут контроль (D).

Фиг. 13 показывает стимулирующую регуляцию экспрессии фосфоглицераткиназы (PGK) в эмбриональных фибробластах мышей дикого типа, как результат обработки соединением, описанным в таблице VIII, при дозах 1 мкМ (E), 10 мкМ (F) и 50 мкМ (G) относительно контроля дикого типа (H), и отсутствие стимулирующей регуляции PGK экспрессии в HIF-1 нокаут клетках, как результат обработки соединением, описанным в таблице VIII, при дозах 1 мкМ (A), 10 мкМ (B) и 50 мкМ (C) и HIF-1 нокаут контроль (D).

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) зависит от присутствия HIF-1 в клетках.

Фиг. 14 показывает стимулирующую регуляцию экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в эмбриональных фибробластах мышей дикого типа, как результат обработки соединением, описанным в таблице VIII, при дозах 1 мкМ (E), 10 мкМ (F) и 50 мкМ (G) относительно контроля (H), и отсутствие стимулирующей регуляции VEGF экспрессии в HIF-1 нокаут клетках, обработанных соединением, описанным в таблице VIII, при дозах 1 мкМ (A), 10 мкМ (B) и 50 мкМ (C) и HIF-1 нокаут контроль (D). Оба типа клеток обрабатывали в течение 7 часов. Как видно на фиг. 14, VEGF увеличивается при дозах 10 мкМ (F) и 50 мкМ (G). В HIF-1 нокаут клетках отсутствует увеличение PGK стимулирующей регуляции, когда HIF-1 нокаут клетки обрабатывают 1 мкМ (A), 10 мкМ (B) и 50 мкМ (C) при сравнении с контролем дикого типа (H) и HIF-1 нокаут

контролем (D).

Заживление ран

ПРИМЕР 11

Двадцать четыре (24) мыши разделяли на три группы. Животным 2 группы вводили бактериальный инокулят (чувствительный к антибиотику штамм Ньюмана *Staphylococcus aureus* [ATCC #25904]) подкожной инъекцией в день 0 и вводили 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, в течение 6 дней, начиная с 2 часов после заражения (дни 0-5). Группе 1 вводили подкожные инъекции ДМСО. Группа 3 служила в качестве контрольной группы и не подвергалась обработке. Размер повреждения контролировали ежедневно в процессе исследования. Только открытые раны считали повреждениями; опухоли и белые пятна без открытой раны не исследовали на размер повреждения. На 7 день измеряли конечный размер повреждений, и мышей умерщвляли для определения бактериальной обсемененности в коже и почке. На 7 день после заражения мышей умерщвляли после измерения конечного размера повреждения, и собирали поврежденную ткань кожи и обе почки. Кожу и почки гомогенизировали в физиологическом растворе с фосфатным буфером, последовательно разбавляли и помещали на агаровые пластинки Тодда-Гевитта для подсчета колониеобразующих единиц бактерии.

Фиг. 15 показывает значительное снижение размера повреждения кожи (ран) для животных в группе 1 (закрашенные ромбы (◆)), обработанных 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, относительно животного, обработанного ДМСО (закрашенные квадраты (■)). Как показано на фиг. 15, мыши, зараженные штаммом Ньюмана *S. aureus*, с последующей обработкой 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, или ДМСО (контроль) через 2 часа после заражения. Данные показывают статистически значимое снижение размера повреждений кожи (ран) для животных, обработанных соединением, описанным в таблице VIII (закрашенные ромбы (◆)) или ДМСО (закрашенные квадраты (■)).

Фиг. 16 показывает значительное снижение размера повреждений кожи (ран) для животных в группе 1 (закрашенные ромбы (◆)), обработанных 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, относительно необработанных животных (закрашенные треугольники (▲)). Как показано на фиг. 16, мыши, зараженные штаммом Ньюмана *S. aureus*, с последующей обработкой 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, или без обработки через 2 часа после заражения. Данные показывают снижение размера повреждений кожи (ран) для животных, обработанных соединением, описанным в таблице VIII (закрашенные ромбы (◆)), или необработанных (закрашенные треугольники (▲)).

ПРИМЕР 12

Двадцать четыре (24) мыши разделяли на три группы. Животным 1 группы вводили бактериальный инокулят (чувствительный к антибиотику штамм Ньюмана *Staphylococcus aureus* [ATCC #25904]) подкожной инъекцией в день 0 и вводили 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, в течение 6 дней, начиная с 2 часов после заражения (дни 0-5). Группе 2 вводили подкожные инъекции ДМСО. Группа 3 служила в качестве контроля и не подвергалась обработке. Размер повреждения контролировали ежедневно в процессе исследования. Только открытые раны считали повреждениями; опухоли и белые пятна без открытой раны не исследовали на размер повреждения. На 7 день после заражения мышей умерщвляли после измерения конечного размера повреждения, и собирали поврежденную ткань кожи и обе почки. Кожу и почки гомогенизировали в физиологическом растворе с фосфатным буфером, последовательно разбавляли и

помещали на агаровые пластинки Годда-Гевитта для подсчета колониеобразующих единиц бактерии.

Фиг. 17 представляет собой гистограмму, на которой показано число наблюдаемых колониеобразующих единиц на грамм ткани кожи. Прямые линии показывают среднюю величину для каждой группы. Результаты для необработанной группы построены над (А), результаты для группы, обработанной ДМСО, построены над (В), и результаты для группы, обработанной 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, построены над (С).

Фиг. 18 представляет собой график наблюдаемых колониеобразующих единиц бактерий, найденных в почках животных. Результаты для необработанной группы построены над (А), результаты для группы, обработанной ДМСО, построены над (В), и результаты для группы, обработанной 10 мкМ соединения, описанного в таблице VIII, построены над (С). Как можно видеть из этих данных, половина животных, обработанных ингибитором NIF-1 α пролилгидроксилазы, описанным в таблице VIII, не имела бактерий в почке, показывая, что соединение, описанное в таблице VIII, было способно системно предотвращать распространение инфекции из раны в почку.

ПРИМЕР 13

Двадцать (20) мышей разделяли на две группы. Мышам 1 группы вводили бактериальный инокулят (*Streptococcus pyogenes* NZ131 [M49 штамм]) подкожной инъекцией в день 0, и их предварительно обрабатывали соединением, описанным в таблице VIII, один раз в день в течение 4 дней, начиная с 2 часов после заражения (дни 0-3). Соединение, описанное в таблице VIII, формулировали в циклодекстрани и разбавляли в дистиллированной воде перед подкожной инъекцией, при дозе 0,5 мг/кг. Размер повреждения контролировали ежедневно в процессе исследования. Только открытые раны считали повреждениями; опухоли и белые пятна без открытой раны не исследовали на размер повреждения. На 4 день после заражения мышей умерщвляли после измерения конечного размера повреждения и собирали поврежденную ткань кожи и обе почки. Кожу и почки гомогенизировали в физиологическом растворе с фосфатным буфером, последовательно разбавляли и помещали на агаровые пластинки Годда-Гевитта для подсчета колониеобразующих единиц бактерии.

Фиг. 19 показывает результаты примера 13, в котором 2 группы животных обрабатывали *Streptococcus pyogenes* NZ131 [M49 штамм]. Данные показывают снижение размера повреждений кожи (ран) для животных в группе 1 (закрашенные треугольники (\blacktriangle)), обработанных 0,5 мг/кг соединения, описанного в таблице VIII, относительно животного, обработанного контрольной средой (циклодекстран) (закрашенные квадраты (\blacksquare)). Фиг. 20 представляет собой гистограмму, которая также показывает результаты примера 12, на которой число колониеобразующих единиц для наблюдаемых повреждений кожи на животных, обработанных контрольной средой (циклодекстран), откладывают над (А), и результаты для группы, обработанной 0,5 мг/кг соединения, описанного в таблице VIII, откладывают над (В).

НАБОРЫ

Также описанными являются наборы, содержащие ингибиторы NIF-1 α пролилгидроксилазы, которые будут вводиться человеку, млекопитающему или в клетку. Наборы могут содержать одно или более упакованных единичных доз композиции, содержащей один или более ингибиторов NIF-1 α пролилгидроксилазы, которые будут вводиться человеку, млекопитающему или в клетку. Ампулы с единичной дозой или многодозовые контейнеры, в которые перед применением упаковывают ингибиторы NIF-1 α пролилгидроксилазы, которые будут вводить, могут включать

герметично упакованный контейнер, содержащий некоторое количество полинуклеотида или раствор, содержащий вещество, подходящее для его фармацевтически эффективной дозы, или несколько эффективных доз. Ингибитор HIF-1 α пролилгидроксилазы можно упаковывать в виде стерильного состава и создавать герметично упакованный контейнер для сохранения стерильности состава перед применением.

Описанные ингибиторы HIF-1 α пролилгидроксилазы могут также присутствовать в виде жидкостей, эмульсий или суспензий для доставки активных терапевтических средств в аэрозольной форме в полости тела, такие как нос, гортань или бронхиальные пути. Отношение ингибиторов HIF-1 α пролилгидроксилазы к другим компонентам в смеси в данных препаратах будет изменяться в зависимости от требований лекарственной формы.

В зависимости от предполагаемого способа введения, лекарственные композиции могут быть в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы, порошки, жидкости, суспензии, лосьоны, кремы, гели или подобные, предпочтительно в единичной лекарственной форме, подходящей для единичного введения точной дозы. Композиции будут содержать, как отмечалось выше, эффективное количество ингибитора HIF-1 α пролилгидроксилазы в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем и, кроме того, могут содержать другие лекарственные средства, лекарственные препараты, носители, вспомогательные вещества, разбавители и т.д.

Что касается твердых композиций, общепринятые нетоксичные твердые носители включают, например, маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, глюкозу, сахарозу, карбонат магния и подобные фармацевтической категории. Жидкие фармацевтические композиции, которые можно вводить, можно получить, например, растворением, диспергированием и т.д., активного соединения, описанного в настоящем изобретении, и необязательных вспомогательных веществ для лекарственного средства в носителе, таком как, например, вода, водная солевая декстроза, глицерин, этанол и подобные, получая посредством этого раствор или суспензию. При желании, фармацевтическая композиция, которую будут вводить, может также содержать небольшие количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие агенты или эмульгаторы, агенты, регулирующие pH, и подобные, например, ацетат натрия, сорбитанмонолаурат, триэтаноламинацетат натрия, триэтаноламинолеат и т.д. Конкретные способы получения данных лекарственных форм являются известными или очевидными специалистам в данной области техники; например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, на которую ссылаются выше.

Парентеральное введение, если его применяют, обычно характеризуется инъекцией. Инъекции можно получить в виде общепринятых форм, или в виде жидких растворов или суспензий, твердых форм, подходящих для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией, или в виде эмульсий. Совсем недавно пересмотренный способ для парентерального введения включает применение систем с медленным или замедленным высвобождением, так что поддерживается постоянная степень дозирования. См., например, патент США № 3710795, который вводится в настоящее изобретение в качестве ссылки.

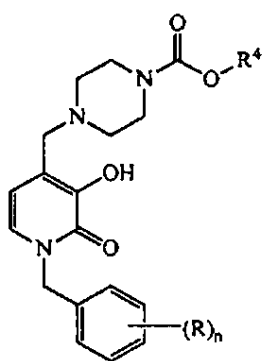
Когда ингибиторы HIF-1 α пролилгидроксилазы будут вводиться млекопитающему, отличному от человека, млекопитающее может представлять собой нечеловеческого примата, лошадь, свинью, кролика, собаку, овцу, козу, корову, кошку, морскую свинку или грызуна. Термины человек и млекопитающее не определяют конкретный возраст или пол. Таким образом, предполагается, что включены взрослые и новорожденные

субъекты, а также эмбрионы, мужского или женского пола. Пациент, субъект, человек или млекопитающее относится к субъекту, страдающему от заболевания или расстройства. Термин "пациент" включает человека и субъектов ветеринарии.

Тогда как конкретные варианты настоящего изобретения проиллюстрированы и описаны, специалистам в данной области техники ясно, что различные другие изменения и модификации можно осуществлять, не выходя за пределы объема и сущности настоящего изобретения. Следовательно, предполагается, что прилагаемая формула изобретения включает все данные изменения и модификации, которые включены в объем и сущность настоящего изобретения.

Формула изобретения

1. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для усиления HIF-1 стабилизации в клетке, где соединение имеет формулу:



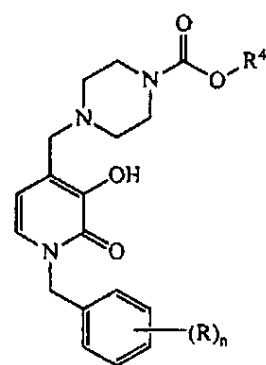
в которой

R представляет собой от 0 до 5 заместителей водорода, где заместители выбраны из хлора и фтора;

R⁴ выбран из C₁-C₄ линейного или C₃-C₄ разветвленного алкила;

индекс n представляет собой целое число от 0 до 5.

2. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для усиления иммунной реакции у субъекта, где соединение имеет формулу:



в которой

R представляет собой от 0 до 5 заместителей водорода, где заместители выбраны из хлора и фтора;

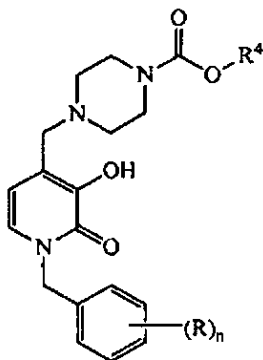
R⁴ выбран из C₁-C₄ линейного или C₃-C₄ разветвленного алкила;

индекс n представляет собой целое число от 0 до 5.

3. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для профилактической обработки раны, препятствующей заражению, где соединение имеет формулу:

5

10



15

в которой

R представляет собой от 0 до 5 заместителей водорода, где заместители выбраны из хлора и фтора;

R⁴ выбран из C₁-C₄ линейного или C₃-C₄ разветвленного алкила;

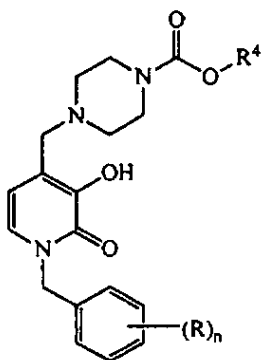
20

индекс n представляет собой целое число от 0 до 5.

4. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заражения, вызванного микроорганизмом, у субъекта, где соединение имеет формулу:

25

30



35

в которой

R представляет собой от 0 до 5 заместителей водорода, где заместители выбраны из хлора и фтора;

R⁴ выбран из C₁-C₄ линейного или C₃-C₄ разветвленного алкила; индекс n

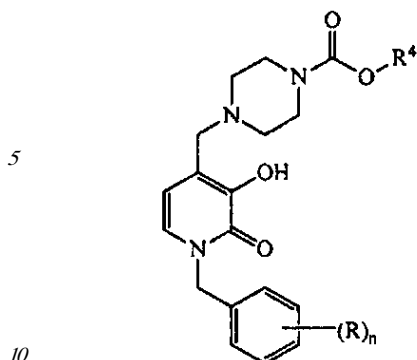
40

представляет собой целое число от 0 до 5.

5. Применение по п.4, где инфекция вызвана патогеном, выбранным из бактерий, вирусов, дрожжей, грибков и паразитов.

6. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для повышения эффективности вакцины, где соединение имеет формулу:

45



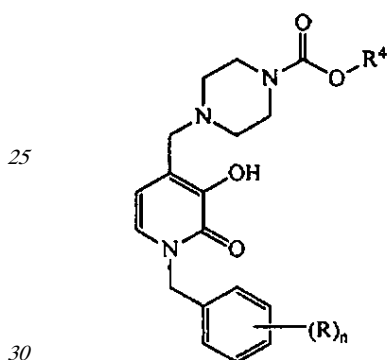
в которой

R представляет собой от 0 до 5 заместителей водорода, где заместители выбраны из хлора и фтора;

15 R⁴ выбран из C₁-C₄ линейного или C₃-C₄ разветвленного алкила; индекс n представляет собой целое число от 0 до 5.

7. Применение по п.6, где вакцина представляет собой вакцину против гепатита, гриппа, кори, краснухи, столбняка, полиомиелита или бешенства.

8. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли для получения 20 лекарственного средства для обработки раны у субъекта, где соединение имеет формулу:



в которой

R представляет собой от 0 до 5 заместителей водорода, где заместители выбраны из хлора и фтора;

35 R⁴ выбран из C₁-C₄ линейного или C₃-C₄ разветвленного алкила; индекс n представляет собой целое число от 0 до 5.

9. Применение по любому из пп.1-8, в котором соединение представляет собой соль, содержащую анионы, выбранные из хлорида, бромида, йодида, сульфата, бисульфата, карбоната, бикарбоната, фосфата, формиата, ацетата, пропионата, бутирата, пирувата, 40 лактата, оксалата, малоната, малеата, сукцината, тартрата, fumarата и цитрата.

10. Применение по любому из пп.1-8, в котором соединение представляет собой соль, содержащую катионы, выбранные из аммония, натрия, лития, калия, кальция, магния и висмута.

11. Применение по любому из пп.1-10, в котором R⁴ представляет собой метил.

12. Применение по любому из пп.1-10, в котором R⁴ представляет собой этил.

13. Применение по любому из пп.1-10, в котором R⁴ представляет собой трет-бутил.

14. Применение по любому из пп.1-10, в котором Z представляет собой 4-хлорфенил.

15. Применение по любому из пп.1-10, в котором Z выбран из 2-хлорфенила, 3-хлорфенила, 2-фторфенила, 3-фторфенила или 4-фторфенила.

16. Применение по любому из пп.1-10, в котором Z выбран из 2,3-дифторфенила, 2,4-дифторфенила, 2,5-дифторфенила, 2,6-дифторфенила, 2,3-дихлорфенила, 2,4-дихлорфенила, 2,5-дихлорфенила и 2,6-дихлорфенила.

17. Применение по любому из пп.1-10, в котором соединение выбрано из трет-бутил 4-{{1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли, выбранной из гидрохлоридной соли, бисульфатной соли, сульфатной соли, п-толуолсульфонатной соли, метансульфонатной соли и их смесей.

18. Применение по любому из пп.1-10, в котором соединение выбрано из следующих соединений:

метил 4-{{1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилат;

метил 4-{{1-(3-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилат;

метил 4-{{1-(2-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилат;

этил 4-{{1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилат;

этил 4-{{1-(3-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилат;

этил 4-{{1-(2-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-{{1-(3-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-{{1-(2-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилат;

метил 4-{{1-(4-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилат;

метил 4-{{1-(3-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилат;

метил 4-{{1-(2-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилат;

этил 4-{{1-(4-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилат;

этил 4-{{1-(3-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилат;

этил 4-{{1-(2-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-{{1-(4-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилат;

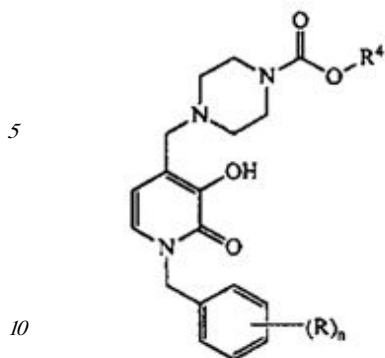
трет-бутил 4-{{1-(3-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилат и

трет-бутил 4-{{1-(2-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилат.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая:

а) ингибитор HIF-1 α пролилгидроксилазы, представляющий собой соединение

формулы



в которой

R представляет собой от 0 до 5 заместителей водорода,

где заместители выбраны из хлора и фтора;

15 индекс n представляет собой целое число от 0 до 5;

R⁴ выбран из C₁-C₄ линейного или C₃-C₄ разветвленного алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль; и

b) одно или более вспомогательных веществ.

20 20. Композиция по п.19, в которой R⁴ представляет собой метил.

21. Композиция по п.19, в которой R⁴ представляет собой этил.

22. Композиция по п.19, в которой R⁴ представляет собой трет-бутил.

23. Композиция по п.19, в которой Z представляет собой 4-хлорфенил.

25 24. Композиция по п.19, в которой Z выбран из 2-хлорфенила, 3-хлорфенила, 2-фторфенила, 3-фторфенила или 4-фторфенила.

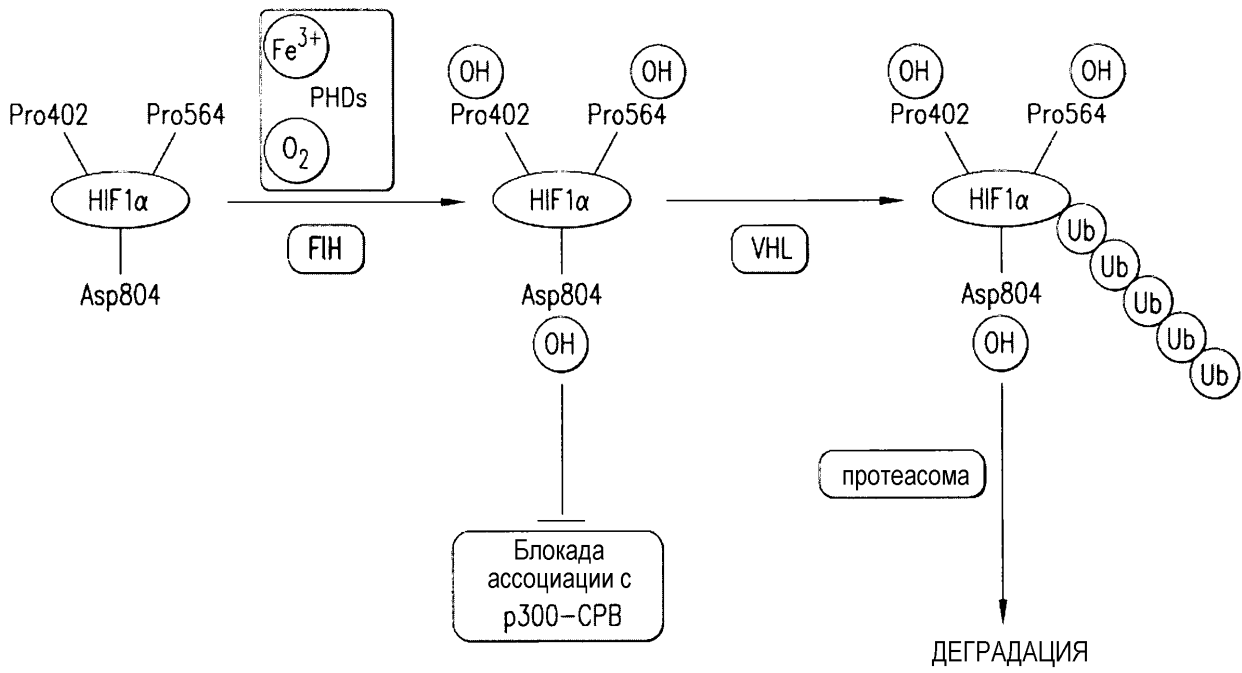
25. Композиция по п.19, в которой Z выбран из 2,3-дифторфенила, 2,4-дифторфенила, 2,5-дифторфенила, 2,6-дифторфенила, 2,3-дихлорфенила, 2,4-дихлорфенила, 2,5-дихлорфенила и 2,6-дихлорфенила.

30 26. Композиция по п.19, в которой соединение выбрано из трет-бутил 4-{{1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}метил}пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли, выбранной из гидрохлоридной соли, бисульфатной соли, сульфатной соли, п-толуолсульфонатной соли, метансульфонатной соли и их смесей.

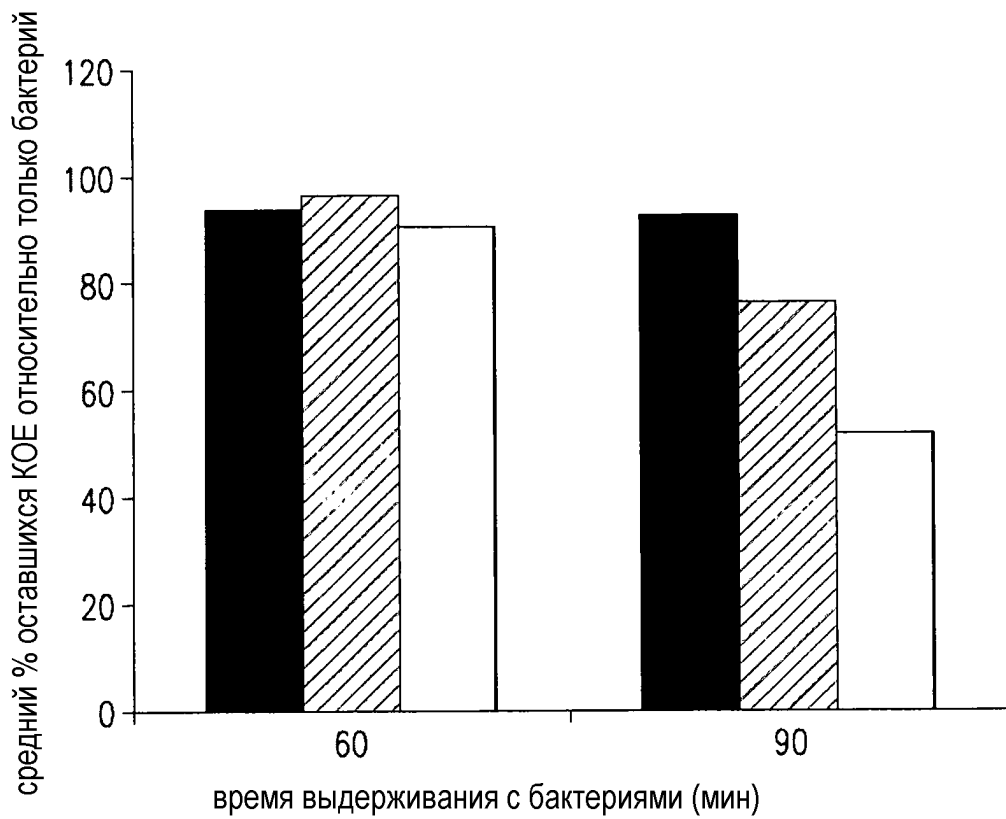
35

40

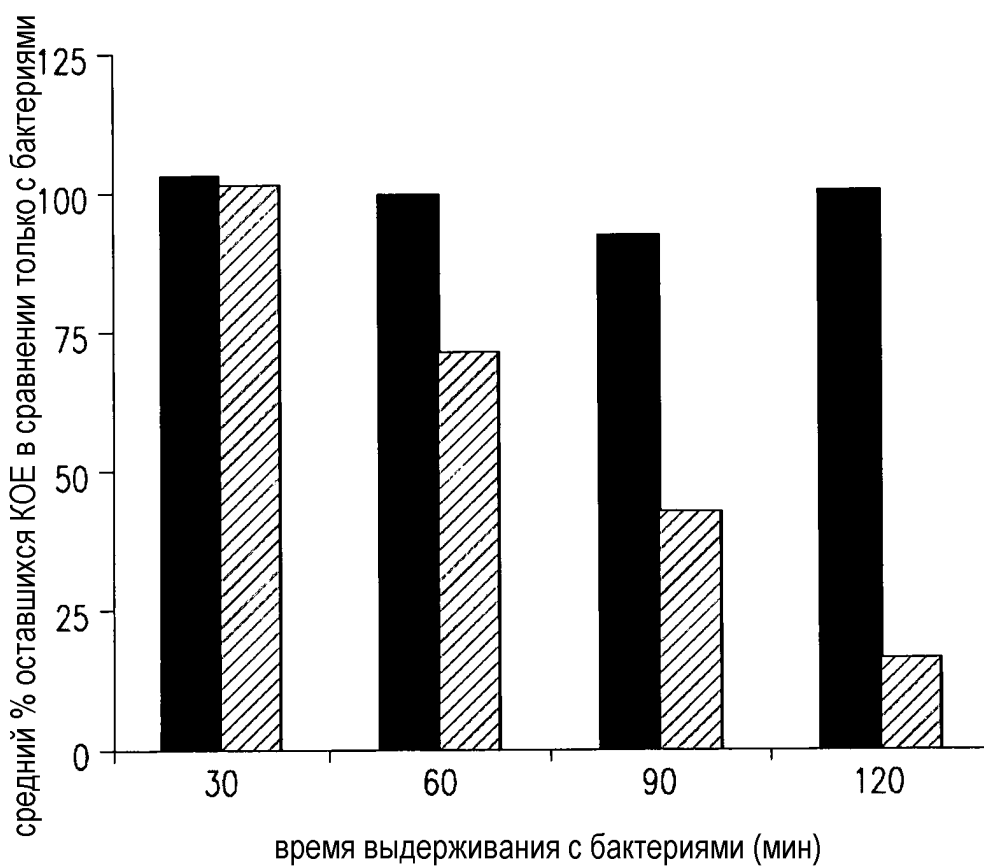
45



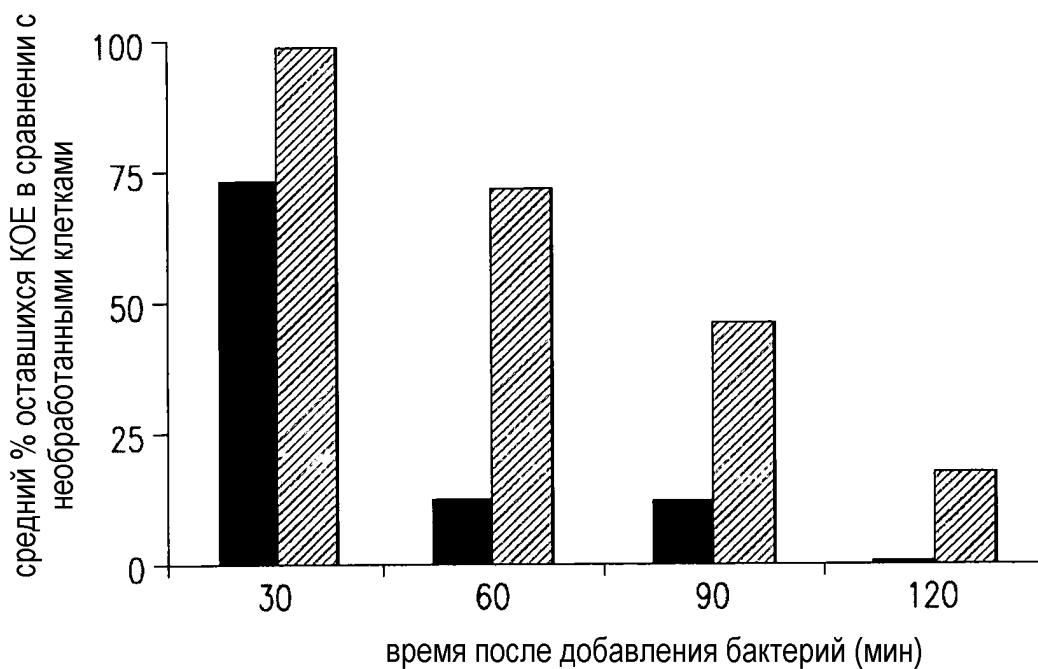
Фиг. 1



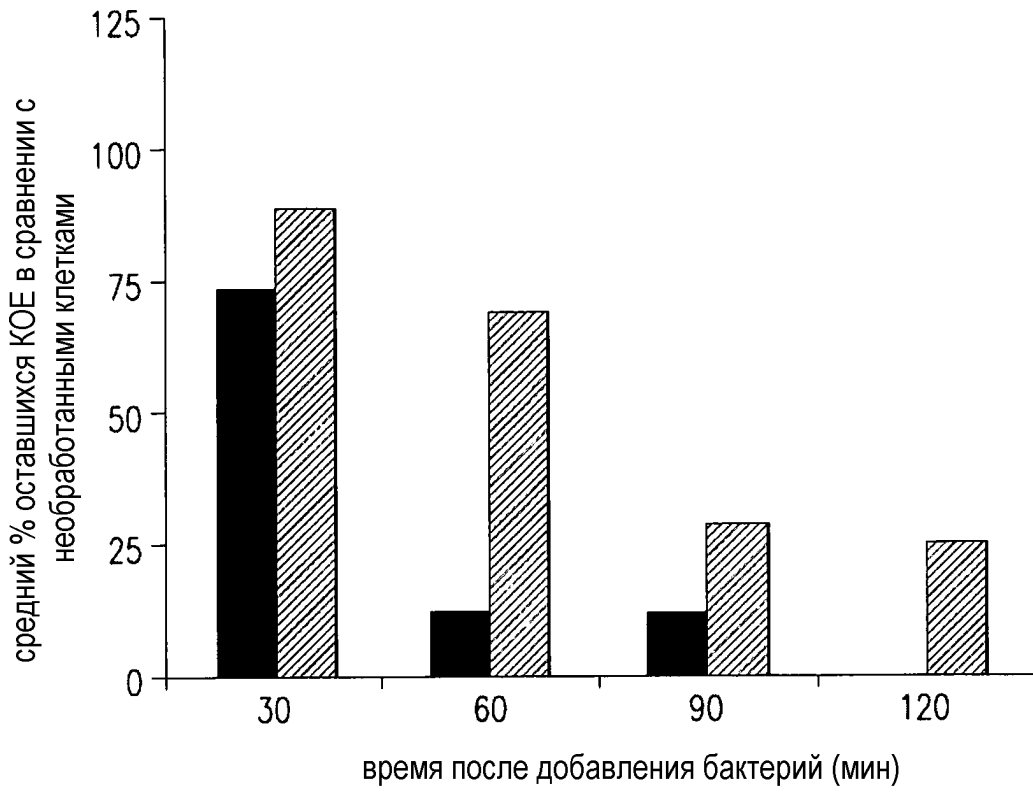
Фиг. 2



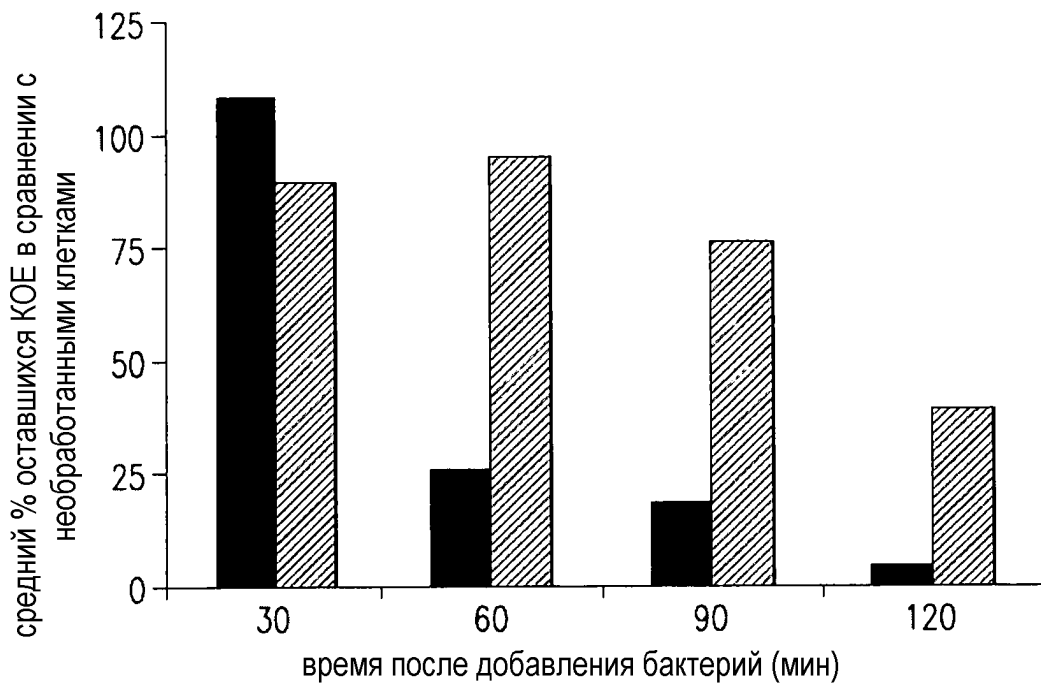
ФИГ. 3



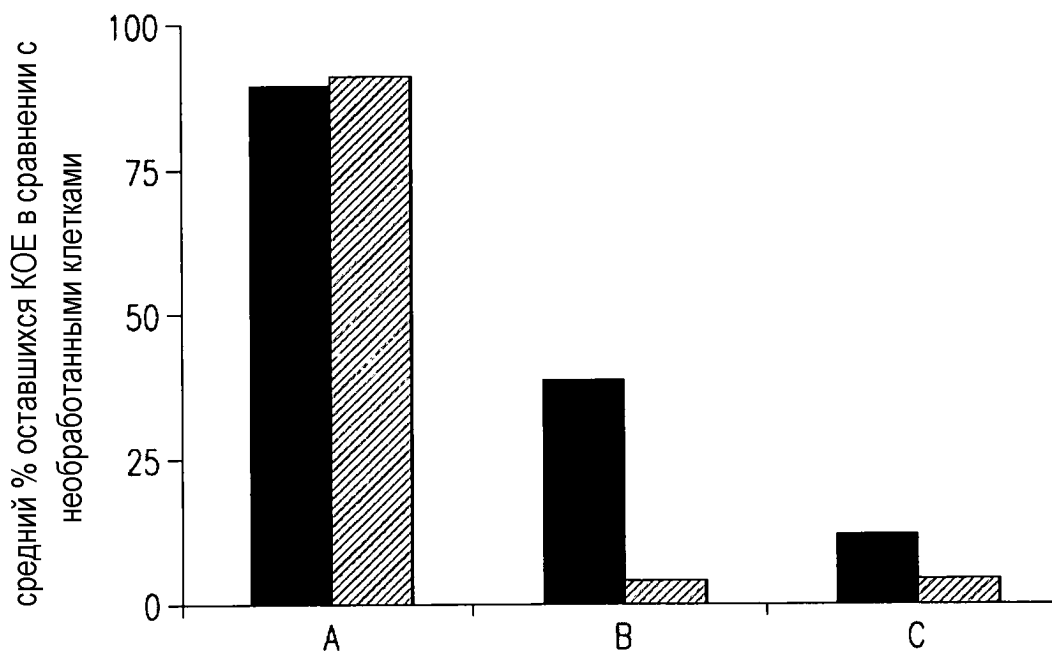
ФИГ. 4



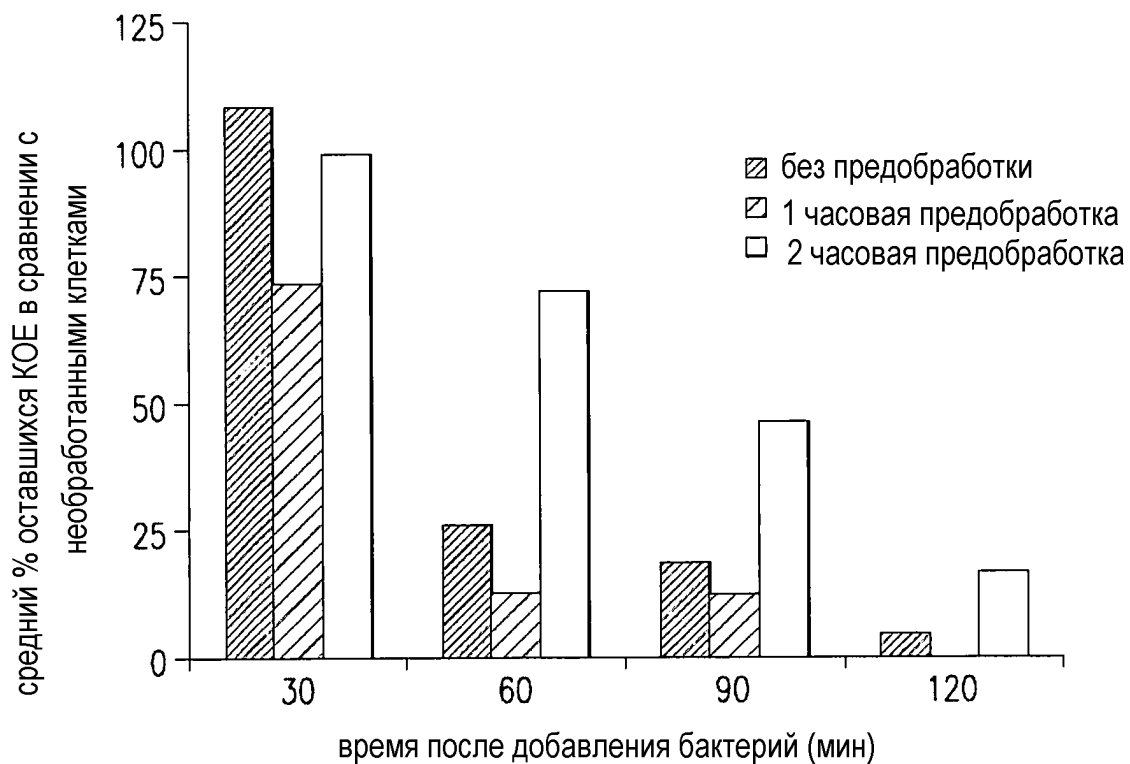
ФИГ. 5



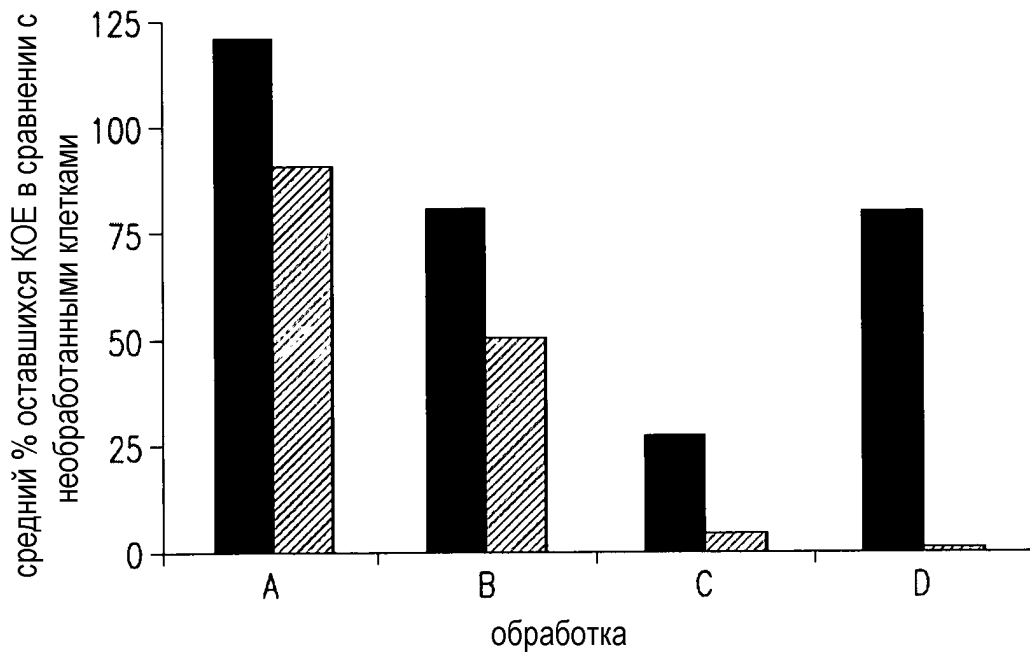
ФИГ. 6



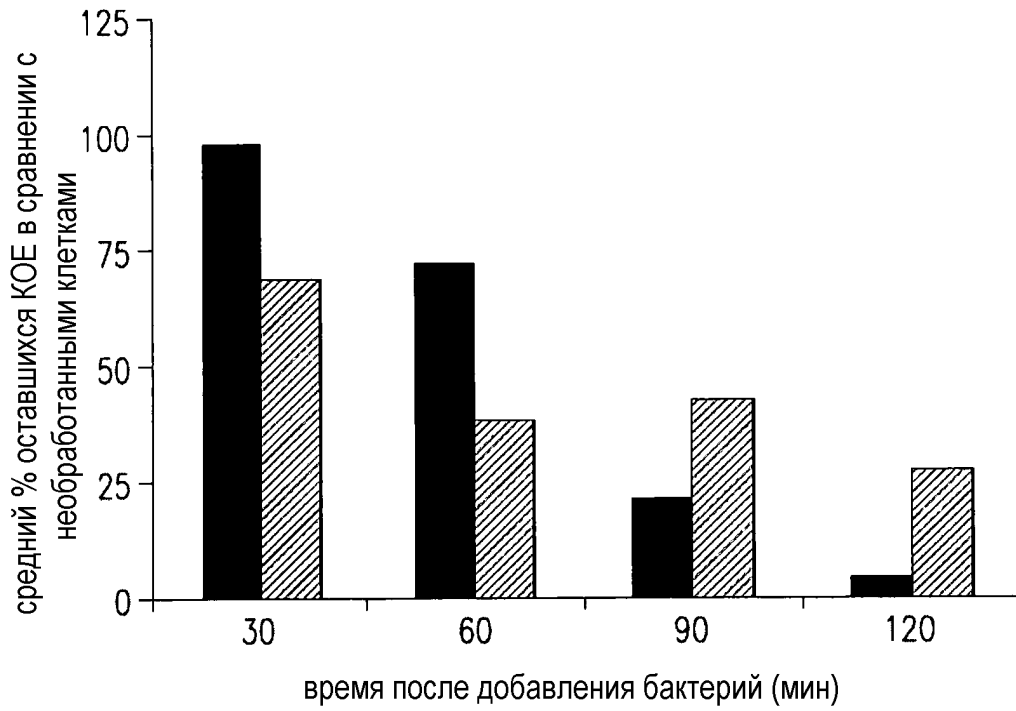
ФИГ. 7



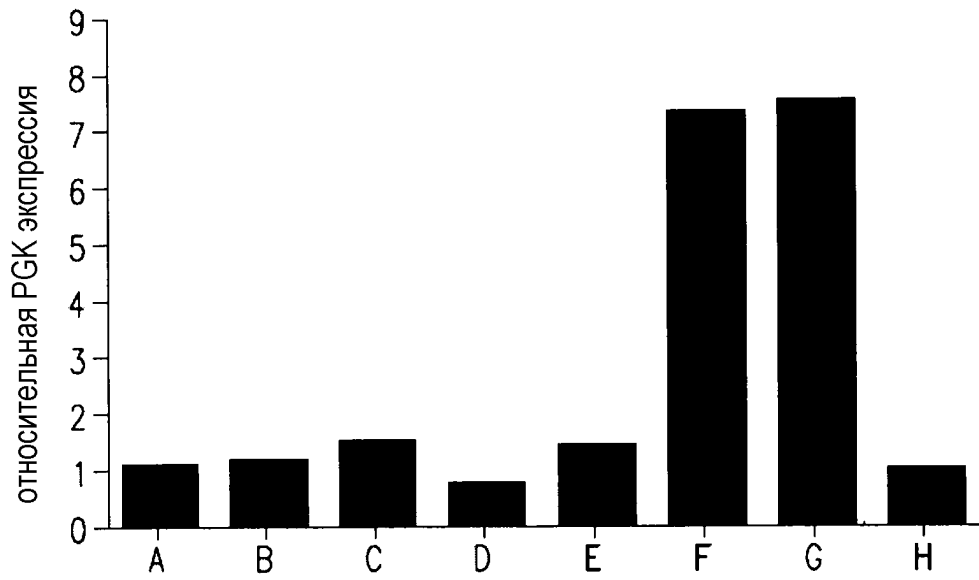
ФИГ. 8



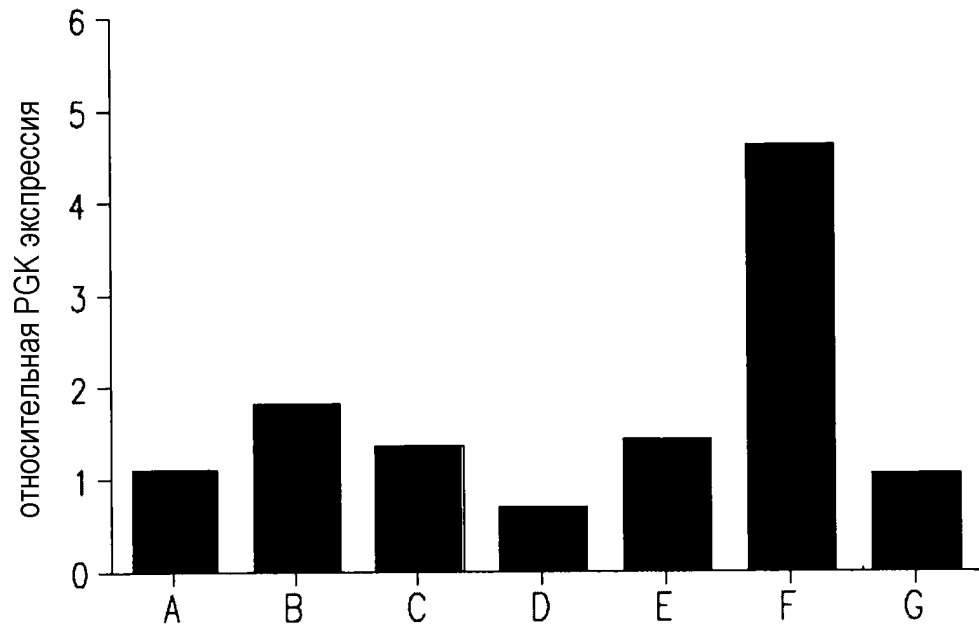
Фиг. 9



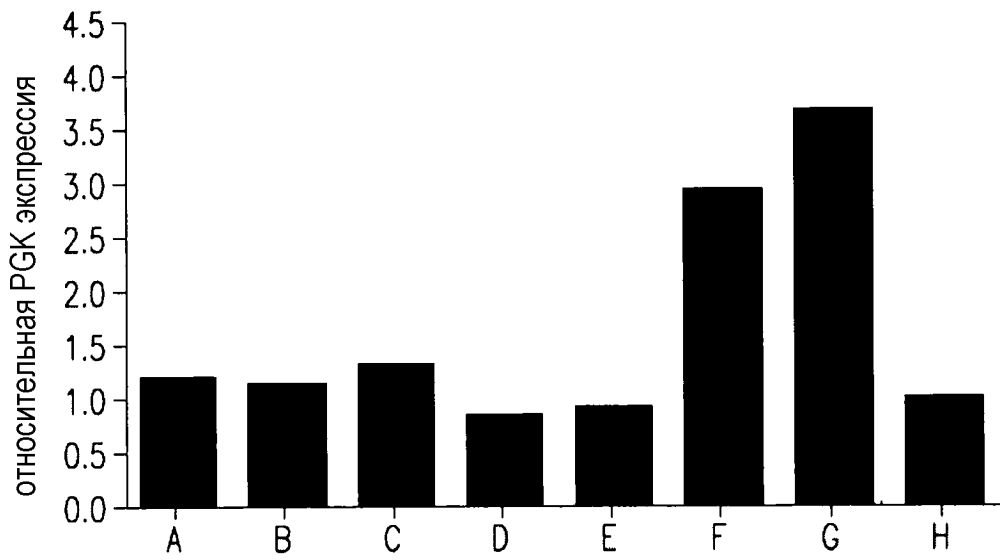
Фиг. 10



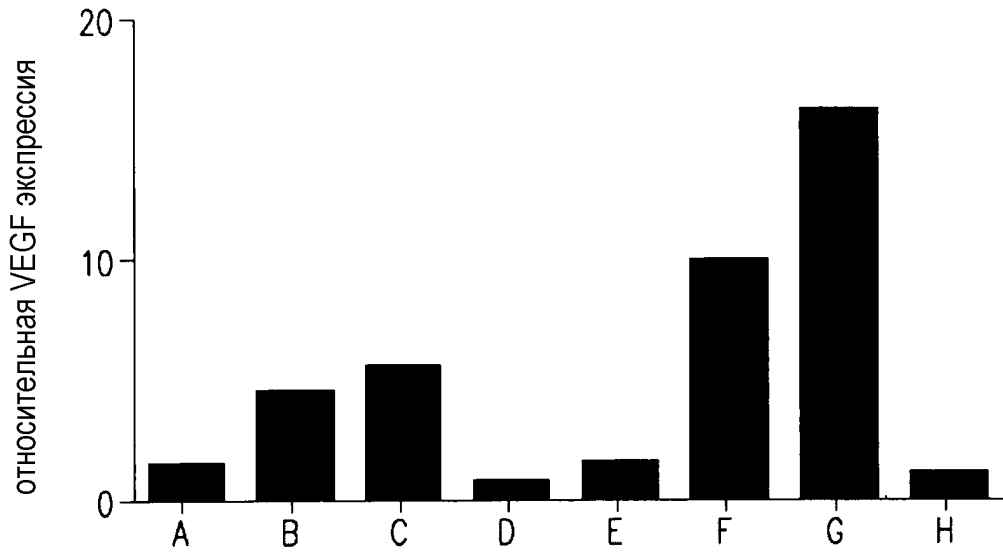
Фиг. 11



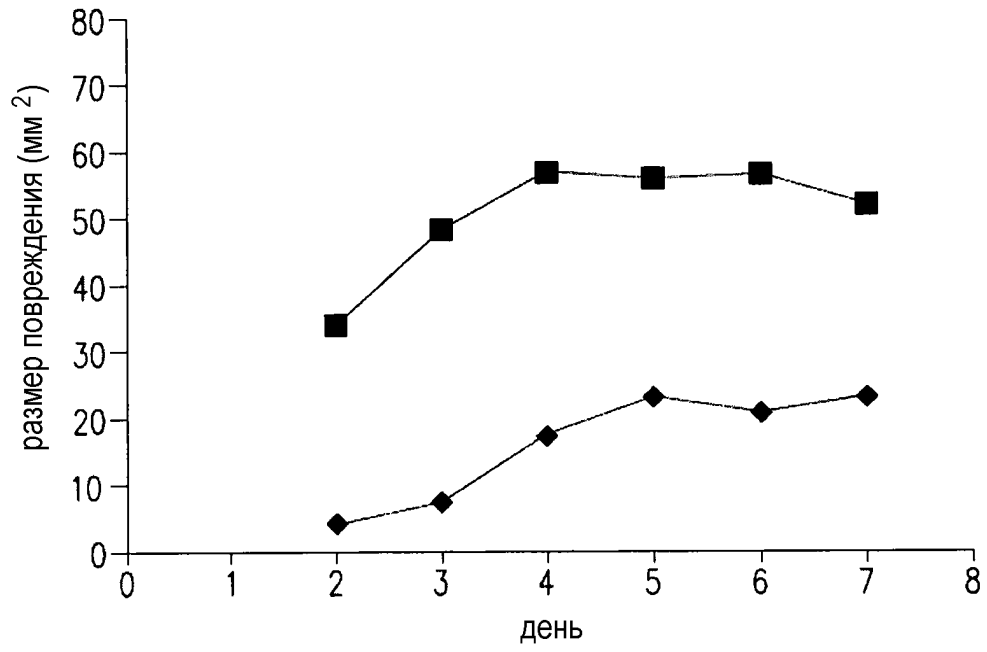
Фиг. 12



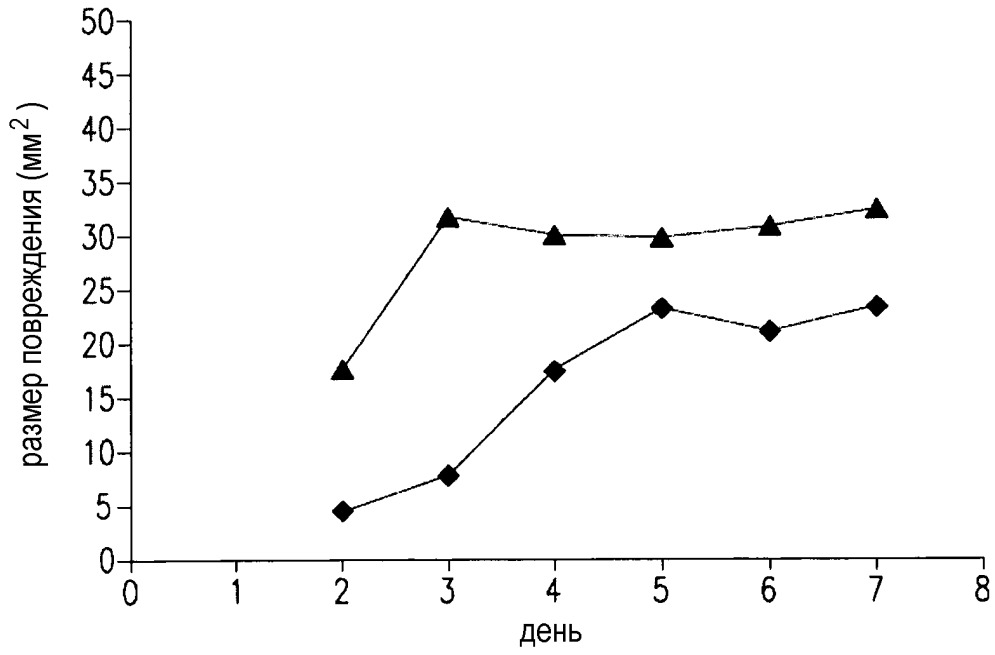
Фиг.13



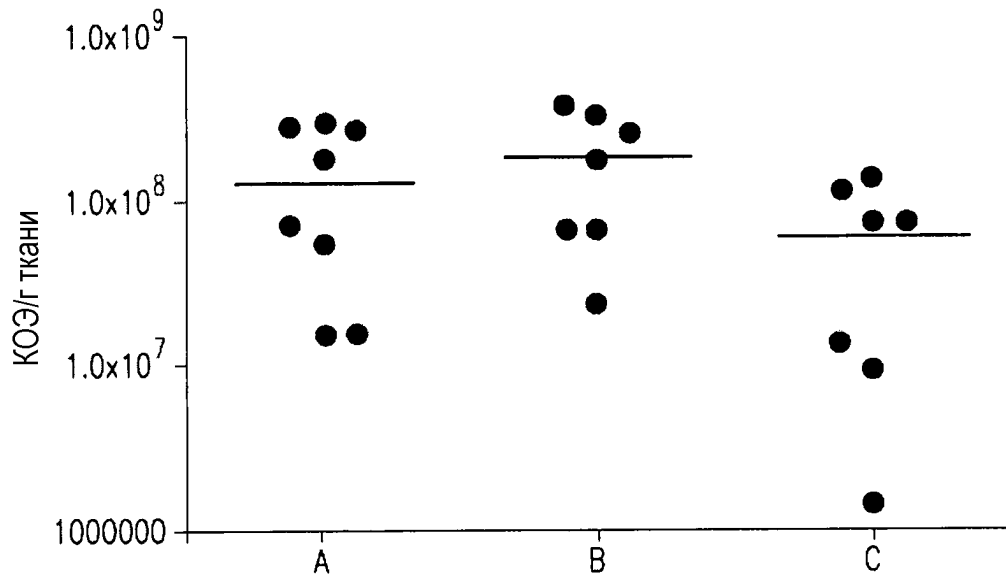
Фиг.14



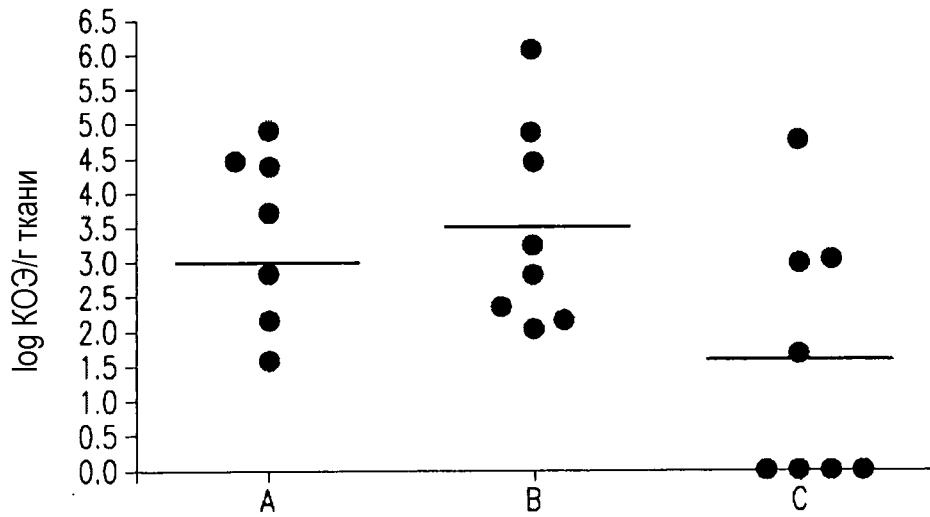
Фиг. 15



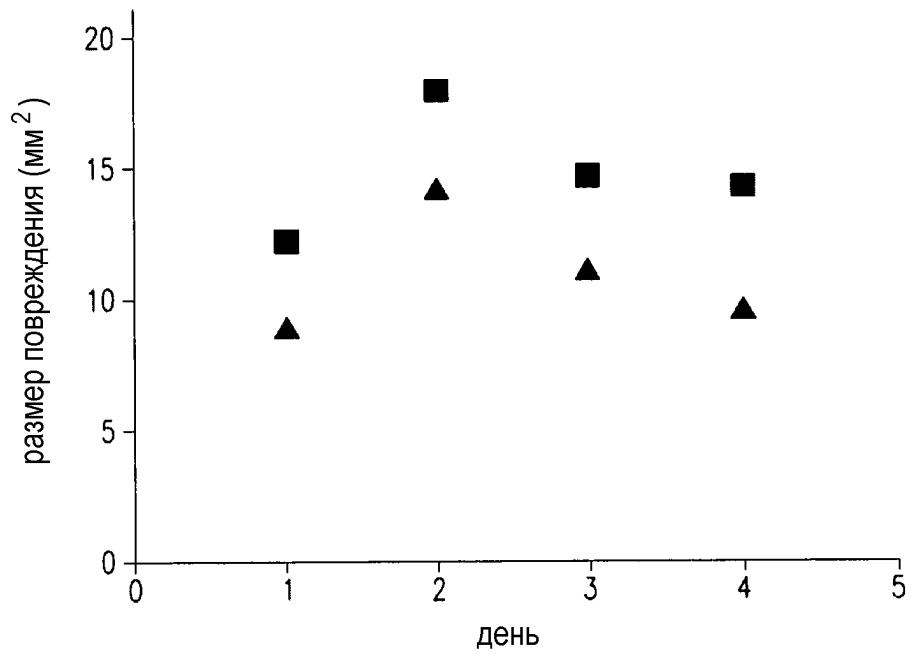
Фиг.16



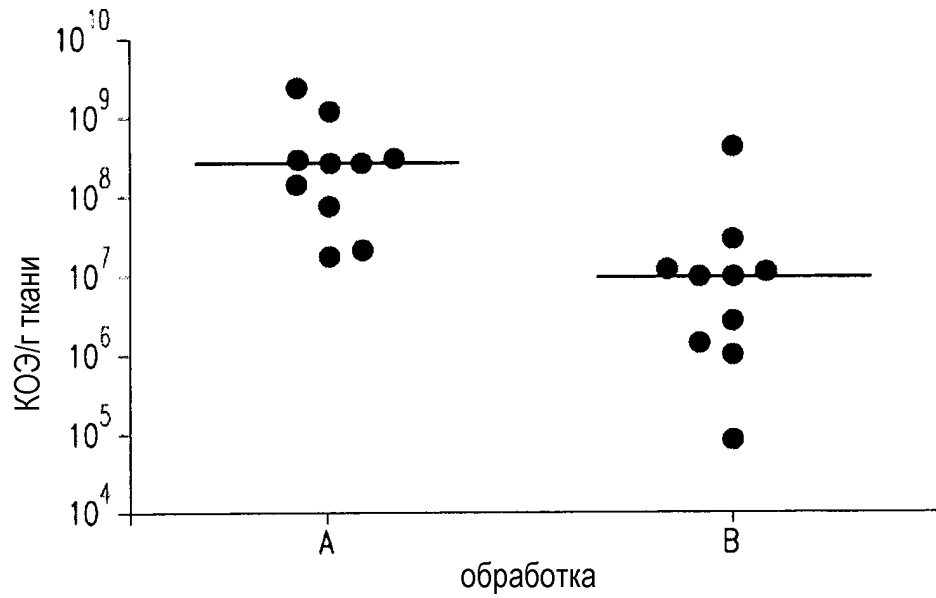
ФИГ. 17



ФИГ. 18



ФИГ. 19



ФИГ. 20