

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 922 078**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81 (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2007 E 18158907 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2022 EP 3357911**

54 Título: **Inhibidores de prolil hidroxilasa y métodos de uso**

30 Prioridad:

26.06.2006 US 816522 P

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

07.09.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KAWAMOTO, RICHARD MASARU;
WARSHAKOON, NAMAL, CHITHRANGA;
WU, SHENGDE;
BOYER, ANGELIQUE, SUN y
GREIS, KENNETH, DONALD**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 922 078 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de prolil hidroxilasa y métodos de uso

Campo

5 La presente invención se refiere, en algunos aspectos, a compuestos inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a composiciones que comprenden los compuestos inhibidores de la HIF-1 α prolil hidroxilasa y a los compuestos inhibidores de la HIF-1 α prolil hidroxilasa para su uso en métodos para el tratamiento de o prevenir, entre otros, la anemia o el cáncer.

Antecedentes

10 El HIF-1 α en condiciones normales de salud en donde las células tienen un suministro suficiente de oxígeno se convierte fácilmente en una forma degradada por una de varias enzimas prolil hidroxilasa, entre otras, EGLINA. Cuando las células se someten a hipoxia, esta transformación enzimática se ralentiza o se detiene por completo y el HIF-1 α comienza a acumularse en la célula. Cuando se produce esta acumulación de HIF-1 α , esta proteína se combina con otro factor, HIF-1 β que juntos forman un complejo de factor de transcripción activo. Este factor de transcripción activa a continuación varias rutas biológicas que están presentes como una respuesta y un medio para aliviar el estado de hipoxia del organismo. Estas respuestas incluyen, entre otras, respuestas angiogénicas, eritropoyéticas (EPO), metabolismo de la glucosa y de alteración de la matriz.

15 En pacientes donde existe la necesidad de estimular una o más de estas respuestas, por ejemplo, en pacientes que necesitan un aumento de oxígeno en los tejidos debido a enfermedad vascular periférica (EVP), la inhibición de la enzima EGLINA estimulará la respuesta angiogénica del propio organismo sin las consecuencias de la deficiencia de oxígeno. Además, en las enfermedades de isquemia, entre otras, EAC y anemia se esperaría que la estimulación de la adaptación angiogénica, eritropoyética y metabólica proporcionara beneficios terapéuticos.

20 Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad desde hace mucho tiempo de compuestos que inhiban las enzimas prolil hidroxilasa y, por lo tanto, regulen la concentración de HIF-1 α en las células para inducir respuestas angiogénicas o eritropoyéticas y, por lo tanto, traten enfermedades relacionadas con la hipoxia o la anemia.

Compendio de la invención

25 Los compuestos de aril- o heteroaril-amida sustituidos de la presente divulgación son una nueva clase de compuestos que pueden inhibir la HIF-1 α prolil hidroxilasa, lo que da como resultado de ese modo una mejora en el flujo sanguíneo, el suministro de oxígeno y la utilización de energía en tejidos isquémicos, o la regulación al alza de la producción de eritropoyetina con el fin de tratar la anemia.

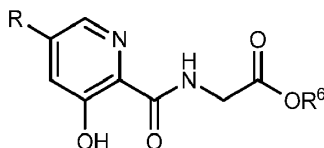
30 En la presente memoria se divulgan compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y/o composiciones farmacéuticas de los mismos que comprenden:

- a) una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la presente divulgación; y
- b) un excipiente.

35 Las presentes divulgaciones también se refieren a tales compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en métodos para el control, entre otros, de la Enfermedad Vascular Periférica (EVP), la Enfermedad Arterial Coronaria (EAC), la insuficiencia cardíaca, la isquemia y/o la anemia.

40 Las presentes divulgaciones también se refieren a uno o más compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos divulgados en la presente memoria para su uso en métodos para la regulación del flujo sanguíneo, el suministro de oxígeno y/o la utilización de energía en tejidos isquémicos, en donde los métodos comprenden administrar a un ser humano una cantidad eficaz de los uno o más compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I):



en donde

45 R se selecciona de 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo; 2-cianofenilo, 3-cianofenilo y 4-cianofenilo; y

R⁶ se selecciona de hidrógeno, metilo y etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Para evitar dudas, cualquier compuesto de la siguiente descripción que no se encuentre dentro de la fórmula anterior no es según la invención y es solo como referencia.

5 En determinadas realizaciones, R es 3-clorofenilo. En determinadas realizaciones R⁶ es H. En determinadas realizaciones, R es 3-clorofenilo; y R⁶ es H

En una realización preferida, el compuesto es ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]-amino}acético.

La presente invención también proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la invención para su uso como medicamento.

10 En determinadas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la invención se proporciona para su uso en un método para el tratamiento de o prevenir la anemia. En determinadas realizaciones, la anemia se asocia con insuficiencia renal. En determinadas realizaciones, la anemia se asocia con quimioterapia. En determinadas realizaciones, la anemia se produce como consecuencia del SIDA o debido a la prematuridad y la donación de sangre autóloga.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

15 A) uno o más compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según la invención; y

B) uno o más excipientes o portadores.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]-amino}acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes o portadores.

20 En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]-amino}acético; y uno o más excipientes o portadores.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la invención para su uso en un método para

25 (a) tratar un trastorno elegido de retinopatía diabética, degeneración macular, cáncer, anemia de células falciformes, sarcoide, sífilis, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis/vitritis crónica, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía del prematuro, enfermedad de Eales, enfermedad de Behcet, infecciones que provocan retinitis o coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, enfermedad de Best, miopía, fosas ópticas, enfermedad de Stargardt, pars planitis, desprendimiento crónico de retina, síndrome de hiperviscosidad, toxoplasmosis, complicaciones traumáticas y posteriores al láser, enfermedades asociadas con rubeosis, vitreoretinopatía proliferativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis, artritis reumatoide, hemangiomas, enfermedad de Osier-Weber-Rendu, telangiectasia hemorrágica hereditaria, tumores sólidos o transmitidos por la sangre, y síndrome de inmunodeficiencia adquirida;

(b) aumentar el flujo sanguíneo, el suministro de oxígeno y la utilización de energía en tejidos isquémicos;

35 (c) controlar la proliferación y la diferenciación de células progenitoras eritroides en glóbulos rojos;

(d) aliviar las consecuencias adversas de la hipertensión o la diabetes;

(e) aliviar las consecuencias adversas de claudicación, úlceras isquémicas, hipertensión acelerada e insuficiencia renal; o

40 (f) aumentar el estímulo de vasodilatación, permeabilidad vascular, y migración y proliferación de células endoteliales.

Estos y otros objetos, características y ventajas serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la lectura de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas. La cita de cualquier documento no debe interpretarse como una admisión de que es técnica anterior con respecto a la presente divulgación.

Breve descripción de las figuras

45 Figura 1. Análisis de inmunotransferencia de extractos nucleares que demuestran la estabilización de HIF-1 α en hígado de ratón por ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético

Figura 2. Un ejemplo de cómo se eleva el nivel de eritropoyetina en comparación con el vehículo en suero de ratón después de la administración oral de ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]-amino}-acético.

Descripción detallada

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

5 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende un material que no es deseable desde el punto de vista biológico o desde otro punto de vista, es decir, el material se puede administrar a un individuo junto con el compuesto activo relevante sin causar efectos biológicos clínicamente inaceptables o interactuar de forma perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición farmacéutica en la que está contenido.

10 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, la palabra "comprenden" y otras formas de la palabra, tales como "que comprende" y "comprende", significa que incluye pero no se limita a, y no pretende excluir, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros, o etapas.

Como se emplea en la descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "una composición" incluye mezclas de dos o más de tales composiciones.

15 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describen posteriormente se pueden producir o no, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia se producen y casos en los que no.

20 Los intervalos se pueden expresar en la presente memoria como de "aproximadamente" un valor concreto, y/o a "aproximadamente" otro valor concreto. Cuando se expresa tal intervalo, otro aspecto incluye desde el valor concreto y/o hasta el otro valor concreto. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor concreto forma otro aspecto. Se comprenderá adicionalmente que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro punto final como independientemente del otro punto final. También se entiende que hay una serie de valores descritos en la presente memoria, y que cada valor también se describe en la presente memoria como "aproximadamente" ese valor concreto además del propio valor. Por ejemplo, si se describe el valor "10", también se describe "aproximadamente 10". También se entiende que cuando se describe un valor, también se describen "menor o igual que el valor", "mayor que o igual al valor", y los posibles intervalos entre los valores, como entiende aproximadamente un experto en la técnica. Por ejemplo, si se describe el valor "10", también se describen "menor que o igual a 10", así como "mayor que o igual a 10". También se entiende que a lo largo de la solicitud se proporcionan datos en varios formatos diferentes y que estos datos representan puntos finales y puntos de inicio e intervalos para cualquier combinación de los puntos de datos. Por ejemplo, si se describen un punto de datos concreto "10" y un punto de datos concreto "15", se entiende que mayor que, mayor o igual que, menor que, menor o igual que, e igual a 10 y 15 se consideran descritos, así como entre 10 y 15, También se entiende que también se describe cada unidad entre dos unidades concretas. Por ejemplo, si se describen 10 y 15, también se describen 11, 12, 13 y 14.

35 El término "unidad orgánica", como se emplea en la presente memoria, se refiere a grupos o radicales que comprenden uno o más átomos de carbono y que forman una porción de uno de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, muchas de las unidades sustituyentes mencionadas en cualquier lugar de la presente memoria son unidades orgánicas. Con el fin de funcionar eficazmente en el contexto de su presencia en los compuestos y/o sales divulgadas en la presente memoria, las unidades orgánicas a menudo deben tener intervalos variables de tamaño y/o peso molecular restringidos, con el fin de proporcionar la unión deseada a las enzimas diana, solubilidad, características bioabsorción. Por ejemplo, la unidad orgánica puede tener, por ejemplo, 1-26 átomos de carbono, 1-18 átomos de carbono, 1-12 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono o 1-4 átomos de carbono. Las unidades orgánicas a menudo tienen hidrógeno unido a al menos algunos de los átomos de carbono de las unidades orgánicas y, opcionalmente, pueden contener los heteroátomos comunes que se encuentran en compuestos orgánicos sustituidos, tales como oxígeno, nitrógeno, azufre y similares, o átomos inorgánicos tales como halógenos, fósforo y similares. Un ejemplo de un radical orgánico que no comprende átomos inorgánicos es un radical 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo. Un radical orgánico puede contener 1-10 heteroátomos inorgánicos unidos a él o en él, incluyendo halógenos, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo y similares. Los ejemplos de radicales orgánicos incluyen, pero no se limitan a, radicales alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino monosustituido, amino disustituido, aciloxi, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamido, alquilcarboxamido sustituido, dialquilcarboxamido, dialquilcarboxamido sustituido, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde los términos se definen en otra parte en la presente memoria. Algunos ejemplos no limitantes de radicales orgánicos que incluyen heteroátomos incluyen radicales alcoxi, radicales trifluorometoxi, radicales acetoxi, radicales dimetilamino y similares.

55 Las unidades alquílicas lineales, ramificadas o cíclicas sustituidas y no sustituidas incluyen los siguientes ejemplos no limitantes: metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), ciclopropilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), ciclobutilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclohexilo (C₆), y similares; mientras que alquilo lineal, ramificado o cíclico sustituido, cuyos ejemplos no limitantes incluyen, hidroximetilo (C₁), clorometilo (C₁), trifluorometilo (C₁), aminometilo (C₁), 1-cloroetilo (C₂), 2-hidroxi etilo (C₂), 1,2-difluoroetilo (C₂), 2,2,2-trifluoroetilo (C₃), 3-carboxipropilo (C₃), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C₄), y similares.

El alqueno lineal, ramificado o cíclico sustituido y no sustituido incluye, etenilo (C₂), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C₃), isopropenilo (también 2-metilen-2-ilo) (C₃), buten-4-ilo (C₄), y similares; alqueno lineal o ramificado sustituido, cuyos ejemplos no limitantes incluyen 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C₂), 4-hidroxibuten-1-ilo (C₄), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C₉), 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C₉), y similares.

5 Alquino lineal o ramificado sustituido y no sustituido incluye, etinilo (C₂), prop-2-ino (también propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃), y 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C₇); alquino lineal o ramificado sustituido, cuyos ejemplos no limitantes incluyen, 5-hidroxi-5-metilhex-3-ino (C₇), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C₈), 5-hidroxi-5-etilhept-3-ino (C₉), y similares.

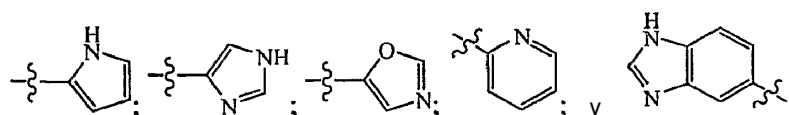
10 El "alcoxi" sustituido y no sustituido utilizado en la presente memoria denota una unidad que tiene la fórmula general -OR¹⁰⁰ en donde R¹⁰⁰ es una unidad de alquilo, alquilenilo o alquinilo como se define en la presente memoria anteriormente, por ejemplo, metoxi, metoximetilo, metoximetilo.

"Haloalquilo" sustituido y no sustituido utilizado en la presente memoria denota una unidad de alquilo que tiene un átomo de hidrógeno sustituido con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, trifluorometilo, 1,2-dicloroetil y 3,3,3-trifluoropropilo.

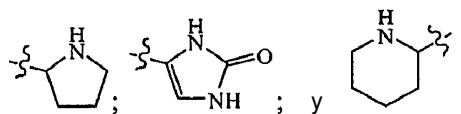
15 El término "arilo" como se emplea en la presente memoria denota unidades orgánicas cíclicas que comprenden al menos un anillo de benceno que tiene un anillo de seis miembros conjugado y aromático, cuyos ejemplos no limitantes incluyen fenilo (C₆), naftileno-1-ilo (C₁₀), naftileno-2-ilo (C₁₀). Los anillos de arilo pueden tener uno o más átomos de hidrógeno sustituidos con otro radical orgánico o inorgánico. Los ejemplos no limitantes de anillos de arilo sustituidos incluyen: 4-fluorofenilo (C₆), 2-hidroxifenilo (C₆), 3-metilfenilo (C₆), 2-amino-4-fluorofenilo (C₆), 2-(N,N-dietilamino)fenilo (C₆), 2-cianofenilo (C₆), 2,6-di-*terc*-butilfenilo (C₆), 3-metoxifenilo (C₆), 8-hidroxinaftileno-2-ilo (C₁₀), 4,5-dimetoxinaftileno-1-ilo (C₁₀), y 6-cianonaftileno-1-ilo (C₁₀).

20 El término "heteroarilo" denota una unidad orgánica que comprende un anillo aromático y conjugado de cinco o seis miembros en donde al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los anillos de heteroarilo pueden comprender un solo anillo, por ejemplo, un anillo que tiene 5 o 6 átomos en donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo no limitado a nitrógeno, oxígeno o azufre, tal como un anillo de piridina, un anillo de furano o un anillo de tiofurano. Un "heteroarilo" también puede ser un sistema anular multicíclico y heteroaromático fusionado en donde al menos uno de los anillos es un anillo aromático y al menos un átomo del anillo aromático es un heteroátomo que incluye nitrógeno, oxígeno o azufre

Los siguientes son ejemplos no limitantes de anillos de heteroarilo:

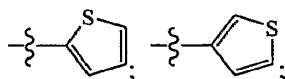


30 El término "heterocíclico" denota un sistema anular que tiene de 3 a 10 átomos en donde al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo no limitado a nitrógeno, oxígeno o azufre. Los anillos pueden ser anillos simples, anillos fusionados o anillos bicíclicos. Los ejemplos no limitantes de anillos heterocíclicos incluyen:



35 Todos los anillos de heteroarilo o heterocíclicos mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes para el hidrógeno como se describe adicionalmente en la presente memoria.

A lo largo de la descripción, los términos que tienen la ortografía "tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo" se utilizan para describir las unidades de heteroarilo que tienen las fórmulas respectivas:



40 mientras que al nombrar los compuestos, la nomenclatura química para estos radicales se escribe típicamente "tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo" respectivamente. En la presente memoria, los términos "tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo" se utilizan cuando se describen estos anillos como unidades o radicales que forman los compuestos únicamente para hacer inequívoco al experto en la técnica, a qué anillos se hace referencia en la presente memoria.

Los siguientes son ejemplos no limitantes de unidades que pueden sustituir a los átomos de hidrógeno en un hidrocarbilo u otra unidad:

- i) alquilo, alqueno y alquino lineales, ramificados o cíclicos; por ejemplo, metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), ciclopropilo (C₃), propilen-2-ilo (C₃), propargilo (C₃), n-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), ciclobutilo (C₄), n-pentilo (C₅), ciclopentilo (C₅), n-hexilo (C₆), y ciclohexilo (C₆);
- 5 ii) arilo sustituido o no sustituido; por ejemplo, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-metilfenilo, 2-aminofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-trifluorometilfenilo y bifenil-4-ilo;
- iii) heterocíclico sustituido o no sustituido; cuyos ejemplos se proporcionan en la presente memoria a continuación;
- iv) heteroarilo sustituido o no sustituido; cuyos ejemplos se proporcionan en la presente memoria a continuación;
- 10 v) $-(CR^{12a}R^{12b})_qOR^{11}$; por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃ y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;
- vi) $-(CR^{12a}R^{12b})_qC(O)R^{11}$; por ejemplo, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃ y -CH₂COCH₂CH₂CH₃;
- vii) $-(CR^{12a}R^{12b})_qC(O)OR^{11}$; por ejemplo, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃ y -CH₂CO₂CH₂CH₂CH₃;
- 15 viii) $-(CR^{12a}R^{12b})_qC(O)N(R^{11})_2$; por ejemplo, -CONH₂, -CH₂CONH₂CONHCH₃, -CH₂CONHCH₃, -CON(CH₃)₂ y -CH₂CON(CH₃)₂;
- ix) $-(CR^{12a}R^{12b})_qOC(O)N(R^{11})_2$; por ejemplo, -OC(O)NH₂, -CH₂OC(O)NH₂, -OC(O)NHCH₃, -CH₂OC(O)NHCH₃, -OC(O)N(CH₃)₂ y -CH₂OC(O)N(CH₃)₂;
- 20 x) $-(CR^{12a}R^{12b})_qN(R^{11})_2$; por ejemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂ y -CH₂NH(CH₂CH₃);
- xi) halógeno: -F, -Cl, -Br e -I;
- xii) -CH_mX_n; en donde X es halógeno, m es de 0 a 2, m + n = 3; por ejemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃, o -CBr₃;
- xiii) $-(CR^{12a}R^{12b})_qCN$; por ejemplo; -CN, -CH₂CN, y -CH₂CH₂CN;
- 25 xiv) $-(CR^{12a}R^{12b})_qNO_2$; por ejemplo; -NO₂, -CH₂NO₂ y -CH₂CH₂NO₂;
- xv) $-(CR^{12a}R^{12b})_qSO_2R^{11}$; por ejemplo, -SO₂H, -CH₂SO₂H, -SO₂CH₃, CH₂SO₂CH₃, -SO₂C₆H₅ y -CH₂SO₂C₆H₅; y
- xvi) $-(CR^{12a}R^{12b})_qSO_3R^{11}$; por ejemplo, -SO₃H, -CH₂SO₃H, -SO₃CH₃, CH₂SO₃CH₃, -SO₃C₆H₅ y -CH₂SO₃C₆H₅;
- xvii) grupos hidroxilo o grupos tiol,
- xviii) grupos amino, amino monosustituido o amino disustituido,

30 en donde cada R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido; o dos unidades R¹¹ se pueden tomar juntas para formar un anillo que comprende de 3-7 átomos; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; el índice q es de 0 a 4.

Los compuestos y composiciones citados en la presente memoria pueden tener varias utilidades y abordar varias necesidades médicas no satisfechas, entre otras;

- 35 1) Proporcionar composiciones eficaces como inhibidores de la proteína prolil hidroxilasa humana, estimulando de ese modo una respuesta angiogénica en el tejido humano, proporcionando de ese modo un método para aumentar el flujo sanguíneo, el suministro de oxígeno y la utilización de energía en tejidos isquémicos;
- 2) Proporcionar composiciones eficaces como inhibidores de la proteína HIF-1 α prolil hidroxilasa humana y, de ese modo, aumentar la concentración de HIF-1 α que conduce a una mayor activación y mantenimiento de varias vías biológicas que son la respuesta normal a la hipoxia celular;
- 40 3) Proporcionar composiciones eficaces para estimular una respuesta eritropoyética (EPO) en las células y, de ese modo, mejorar el mantenimiento de los glóbulos rojos mediante el control de la proliferación y diferenciación de las células progenitoras eritroides a glóbulos rojos;
- 4) Proporcionar composiciones eficaces para estimular una respuesta angiogénica y, de ese modo, aumentar el número y la densidad de vasos sanguíneos y así aliviar las consecuencias adversas de la hipertensión y la diabetes, entre otras, claudicación, úlceras isquémicas, hipertensión acelerada e insuficiencia renal;
- 45

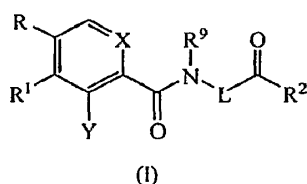
- 5) Proporcionar composiciones que activan la transcripción del gen del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en células hipóxicas, aumentando de ese modo el estímulo de importantes respuestas biológicas, entre otras, vasodilatación, permeabilidad vascular y migración y proliferación de células endoteliales.

5 Por lo tanto, estas y otras necesidades médicas no satisfechas se resuelven con los inhibidores de la HIF-1 α prolil hidroxilasa de la presente divulgación, que son capaces de regular el flujo sanguíneo, el suministro de oxígeno y la utilización de la energía en los tejidos isquémicos que están causados por una regulación insuficiente de la HIF-1 α prolil hidroxilasa. Los expertos en la técnica también reconocerán que la inhibición de las enzimas HIF-1 α prolil hidroxilasa tendrá otros efectos médicos positivos en el tejido humano y el alivio de los síntomas y estados de enfermedad distintos de esos síntomas o estados de enfermedad que se señalan específicamente en la presente memoria. Sin embargo, a medida que surjan mayores detalles sobre los estados de enfermedad y las afecciones relacionados con el proceso angiogénico, estas afecciones aún no descritas o aún desconocidas se verán afectadas positivamente por las composiciones que estimulan la respuesta propia del organismo a la hipoxia y otras afecciones de bajo contenido de oxígeno en la sangre.

15 Los términos "compuesto", "análogo" y "composición de materia" son igualmente adecuados para los inhibidores de la enzima HIF-1 α prolil hidroxilasa, incluidas todas las formas enantioméricas, formas diastereoméricas, sales y similares, y los términos "compuesto" "análogo" y "composición de materia" se utilizan indistintamente a lo largo de toda la presente memoria descriptiva.

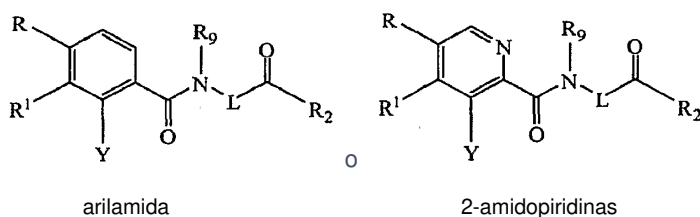
20 De acuerdo con la invención, los compuestos incluyen todas las formas de sal, por ejemplo, tanto sales de grupos alcalinos, entre otros, aminas, como sales de grupos ácidos, entre otros, ácidos carboxílicos. Los siguientes son ejemplos no limitantes de aniones que pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con grupos alcalinos: cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formiato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, citrato y similares. Los siguientes son ejemplos no limitantes de cationes que pueden formar sales farmacéuticamente aceptables de la forma aniónica de grupos sustituyentes ácidos en los compuestos: sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, cinc, bismuto y similares.

25 Los compuestos inhibidores de la HIF-1 α prolil hidroxilasa descritos en la presente memoria son aril o heteroaril amidas sustituidas, que tienen la estructura central mostrada en la Fórmula (I) a continuación.



en donde X puede ser N o CH; L es una unidad conectora orgánica como se describe adicionalmente a continuación, e Y, R, R¹ y R² pueden ser cualquiera de las unidades descritas adicionalmente a continuación.

30 Cuando X es un átomo de nitrógeno, los compuestos de la presente descripción son 2-amidopiridinas y cuando X es CH, los compuestos de la presente descripción son arilamidas, como se muestra a continuación:



35 R y R¹ son grupos sustituyentes opcionales que se pueden elegir independientemente entre una amplia variedad de unidades sustituyentes inorgánicas (hidrógeno, hidroxilo, amino, halógeno o similares) u orgánicas, tales como alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, heteroarilo y similares, en donde tales unidades sustituyentes pueden tener opcionalmente de 1 a 12 átomos de carbono, o de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a seis átomos de carbono. Por ejemplo, R y R¹ se pueden seleccionar cada uno independientemente entre:

- 40 i) hidrógeno;
- ii) fenilo sustituido o no sustituido; y
- iii) heteroarilo sustituido o no sustituido.

en donde las unidades sustituyentes opcionales para los anillos de fenilo y heteroarilo se pueden seleccionar entre una amplia variedad de radicales inorgánicos y orgánicos C₁-C₄, y típicamente hay cero, uno, dos o tres de tales

grupos sustituyentes. Por ejemplo, uno, dos o tres sustituyentes para los anillos de fenilo y heteroarilo mencionados anteriormente se pueden seleccionar independientemente de:

- i) alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico;
- ii) alcoxi C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico;
- 5 iii) haloalquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico;
- iv) halógeno;
- v) -CN;
- vi) -NHC(O)R⁴
- vii) -C(O)NR^{5a}R^{5b};
- 10 viii) heteroarilo; o
- ix) se pueden tomar dos sustituciones juntas para formar un anillo fusionado que tiene de 5 a 7 átomos;

en donde la unidad R⁴ mencionada anteriormente puede ser hidrógeno o un alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico; y en donde las unidades R^{5a} y R^{5b} se pueden seleccionar independientemente entre:

- i) hidrógeno;
- 15 ii) alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico; o
- iii) R^{5a} y R^{5b} se pueden tomar juntos para formar un anillo que tiene de 3 a 7 átomos.

En algunos aspectos de los compuestos de Fórmula (I), las unidades R se pueden seleccionar entre fenilo sustituido o no sustituido; o heteroarilos sustituidos o no sustituidos; y las unidades R¹ son hidrógeno.

En otros aspectos de los compuestos de Fórmula (I), R puede ser un fenilo sustituido o no sustituido, que tiene uno, dos o tres sustituyentes inorgánicos u orgánicos opcionales, que se eligen entre:

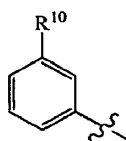
- i) alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico;
- ii) alcoxi C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico;
- iii) haloalquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico;
- iv) halógeno; o
- 25 v) -CN.

Los ejemplos no limitantes de unidades R incluyen 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-*iso*-propilfenilo, 3-*iso*-propilfenilo, 4-*iso*-propilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-*iso*-propoxifenilo, 3-*iso*-propoxifenilo, 4-*iso*-propoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo y 4-trifluorometilfenilo.

En aspectos adicionales de los compuestos de Fórmula (I), las unidades R pueden tener la fórmula -NH(C(O)R⁴) en donde R⁴ es alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico. Los ejemplos no limitantes de tales unidades R incluyen:

- i) -NH(C(O)CH₃);
- 35 ii) -NH(C(O)CH₂CH₃);
- ii) -NH(C(O)CH₂CH₂CH₃);
- ii) -NH(C(O)CH(CH₃)₂);
- ii) -NH(C(O)(ciclopropilo));
- ii) -NH(C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃).

40 En aspectos adicionales de los compuestos de Fórmula (I), las unidades R pueden tener la fórmula:



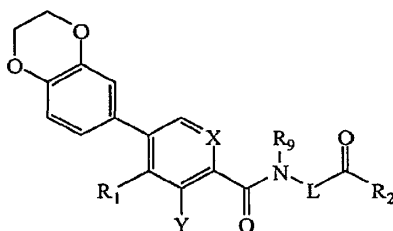
5 en donde R^{10} tiene la fórmula $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$; en donde R^{5a} y R^{5b} se puede seleccionar independientemente entre hidrógeno, alquilos C_1 - C_4 lineales o ramificados, o R^{5a} y R^{5b} se toman juntos para formar un anillo que tiene 5 o 6 átomos. En algunos de tales aspectos, las unidades R^{10} pueden tener la fórmula: $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$ en donde R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, y ciclopropilo. Los ejemplos no limitantes de tales unidades R^{10} incluyen:

- i) $-C(O)NH_2$;
- ii) $-C(O)NHCH_3$;
- iii) $-C(O)N(CH_3)_2$;
- 10 iv) $-C(O)NH(CH_2CH_3)$;
- v) $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$;
- vi) $-C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$.
- vii) $-C(O)NH(CH_2CH_2CH_3)$;
- viii) $-C(O)N(CH_2CH_2CH_3)_2$;
- 15 ix) $-C(O)NH[CH(CH_3)_2]$;
- x) $-C(O)N[CH(CH_3)_2]_2$;
- xi) $-C(O)N(CH_2CH_2CH_3)[CH(CH_3)_2]$; y
- xii) $-C(O)NH(\text{ciclopropilo})$.

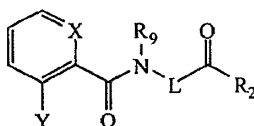
20 En aspectos adicionales de los compuestos de Fórmula (I), R^{5a} y R^{5b} se toman juntos para formar un anillo que tiene 5 o 6 átomos anulares, los ejemplos no limitantes de las unidades R^{10} son unidades heteroarómicas seleccionadas entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo y morfolin-4-ilo.

25 En aspectos adicionales de los compuestos de Fórmula (I), las unidades R^{10} pueden ser unidades heteroarómicas, cuyos ejemplos no limitantes son tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, [1,2,4] triazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo e isoquinolin-4-ilo.

30 En aspectos adicionales de los compuestos de Fórmula (I), las unidades R pueden incluir unidades fenílicas sustituidas en las que se pueden tomar dos sustituciones juntas para formar un anillo fusionado que tiene de 5 a 7 átomos anulares, por ejemplo, un anillo de 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo que proporcionaría un compuesto que tiene la fórmula:



Otros ejemplos de R incluyen unidades en donde R es hidrógeno y R^1 es hidrogeno.



en donde R^2 , X, Y, L y R^9 se pueden seleccionar independientemente de cualquier manera como se ilustra en la presente memoria de otra manera con respecto a los compuestos de Fórmula (I).

5 Como se describió anteriormente, los sustituyentes R^1 para los compuestos de Fórmula (I) se pueden seleccionar de una amplia variedad de unidades inorgánicas y orgánicas. R^1 puede ser un anillo de fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 unidades sustituyentes, seleccionadas independientemente entre unidades C_1 - C_4 inorgánicas u orgánicas. En algunas se seleccionan entre:

- i) alquilo C_1 - C_4 lineal, ramificado o cíclico;
- ii) alcoxi C_1 - C_4 lineal, ramificado o cíclico;
- iii) haloalquilo C_1 - C_4 lineal, ramificado o cíclico;
- 10 iv) halógeno; o
- v) -CN.

15 Los ejemplos no limitantes de R^1 incluyen 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-*iso*-propilfenilo, 3-*iso*-propilfenilo, 4-*iso*-propilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-*iso*-propoxifenilo, 3-*iso*-propoxifenilo, 4-*iso*-propoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo y 4-trifluorometilfenilo.

Otro ejemplo de unidades R^1 incluyen compuestos en donde R es hidrógeno y las unidades R^1 son hidrógeno.

En algunos aspectos de los compuestos de Fórmula (I), R es hidrógeno y R^1 es un fenilo sustituido o no sustituido, en donde las sustituciones se eligen entre:

- 20 i) alquilo C_1 - C_4 lineal, ramificado o cíclico;
- ii) alcoxi C_1 - C_4 lineal, ramificado o cíclico;
- iii) haloalquilo C_1 - C_4 lineal, ramificado o cíclico;
- iv) halógeno; y
- v) -CN.

25 En relación con los compuestos de Fórmula (I), Y es una unidad que se puede seleccionar entre una amplia variedad de unidades inorgánicas, tales como H, -OH, -NH₂, o un halógeno, y unidades orgánicas C_1 - C_4 . Por ejemplo, Y se puede seleccionar entre:

- i) hidrógeno;
- ii) -OR³, en donde R³ es hidrógeno, o un alquilo inferior, tal como metilo o etilo.

30 En relación con los compuestos de Fórmula (I), las unidades R^2 se pueden elegir entre una amplia variedad de unidades inorgánicas, tales como unidades -OH o -NH₂, o una variedad de unidades orgánicas.

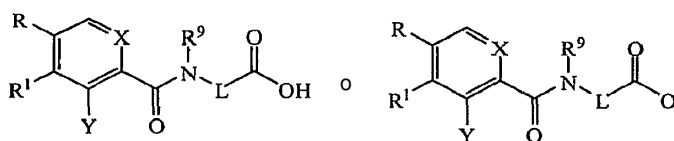
En algunos aspectos de los compuestos, R^2 se selecciona entre:

- i) -OR⁶; o
- ii) -NR^{7a}R^{7b};

35 en donde R⁶ es hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 lineal, ramificado o cíclico; y R^{7a} y R^{7b} se eligen cada uno independientemente entre:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C_1 - C_4 lineal, ramificado o cíclico; o
- iii) R^{7a} y R^{7b} se pueden tomar juntos para formar un anillo que tiene de 3 a 7 átomos.

40 En determinados aspectos las unidades R^2 son hidroxilo (-OH) en donde los compuestos son ácidos carboxílicos, o también pueden estar presentes en forma de una sal como el correspondiente anión hidroxilo/carboxilato, es decir, R² puede ser una unidad -O-, para formar un compuesto que tiene un grupo carboxilato, como se muestra a continuación.



en donde R, R¹, R², X, Y, L y R⁹ se pueden elegir independientemente de cualquier manera como se ilustra en la presente memoria de otra manera con respecto a los compuestos de Fórmula (I).

5 Otro ejemplo de R² incluye compuestos en donde R⁶ es alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico que proporciona unidades R² que son alcoxi en donde los compuestos formados son ésteres orgánicos que tienen grupos alquilo C₁-C₄ lineales, ramificados o cíclicos. Los ejemplos no limitantes de las unidades R² son:

- i) -OCH₃;
- ii) -OCH₂CH₃; y
- iii) -OCH₂CH₂CH₃.

10 Otros ejemplos más de unidades R² incluyen compuestos en donde R² tiene la fórmula -NR^{7a}R^{7b}; y R^{7a} y R^{7b} se eligen cada uno independientemente entre:

- i) hidrógeno; y
- ii) alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico.

Los ejemplos no limitantes de las unidades R² incluyen:

- 15 i) -NH₂;
- ii) -NHCH₃;
- iii) -N(CH₃)₂;
- iv) -NH(CH₂CH₃);
- v) -N(CH₂CH₃)₂;
- 20 vi) -N(CH₃)(CH₂CH₃);
- vii) -NH(CH₂CH₂CH₃);
- viii) -N(CH₂CH₂CH₃)₂;
- ix) -NH[CH(CH₃)₂];
- x) -N[CH(CH₃)₃]₂;
- 25 xi) -N(CH₂CH₂CH₃)[CH(CH₃)₂]; y
- xii) -NH(ciclopropilo).

Otro ejemplo más de unidades R² incluye compuestos en donde R² tiene la fórmula -NR^{7a}R^{7b}; y R^{7a} y R^{7b} se toman juntos para formar un anillo que tiene de 3 a 7 átomos, en donde los ejemplos no limitantes de las unidades R² incluyen aziridin-1-ilo, axetidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo y morfolin-4-ilo.

30 En relación con los compuestos de Fórmula (I), L es una unidad que conecta el átomo de nitrógeno del grupo carboxamida al grupo carbonilo vecino. L es típicamente una unidad conectora orgánica C₁-C₆ o C₁-C₄. L puede comprender una o más unidades de metileno opcionalmente sustituidas que tienen la fórmula:

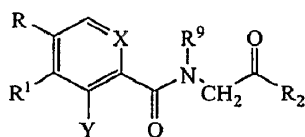


35 en donde R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o fenilo; y el índice y es de 1 a 4,

Un ejemplo de unidades L incluye unidades en donde R^{8a} y R^{8b} ambos son hidrógeno y el índice n es igual a 1, la unidad L tiene la fórmula:

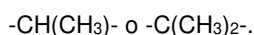


y se mencionan en la presente memoria como unidades conectoras de metileno, para formar compuestos que tienen la estructura que se muestra a continuación:

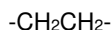


5 en donde R, R¹, R², X, Y y R⁹ se pueden elegir independientemente de cualquier manera como se ilustra en la presente memoria de otra manera con respecto a los compuestos de Fórmula (I).

Otro ejemplo de unidades L incluye unidades en donde R^{8a} y R^{8b} son cada uno hidrógeno o metilo y el índice n es igual a 1, teniendo estas unidades la fórmula:



10 Un ejemplo adicional de unidades L incluye unidades en donde todas las unidades R^{8a} y R^{8b} son hidrógeno y el índice n es igual a 2, teniendo estas unidades la fórmula:

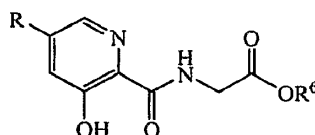


y se mencionan en la presente memoria como unidades conectoras de etileno.

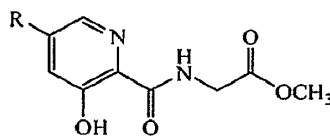
15 En relación con los compuestos de Fórmula I, el sustituyente R⁹ para el átomo de nitrógeno de la amida puede ser hidrógeno o un sustituyente orgánico C₁-C₄, tal como un grupo alquilo C₁-C₄, tal como metilo, o un grupo haloalquilo C₁-C₄, tal como un grupo trifluorometilo.

20 Los compuestos de Fórmula (I) se pueden organizar en varias categorías con el fin estrictamente no limitante de describir alternativas para estrategias de síntesis para la preparación de subgéneros de compuestos dentro del alcance de la Fórmula (I) que no se ilustran expresamente en la presente memoria. Esta organización teórica en categorías no implica nada con respecto al aumento o disminución de la eficacia biológica con respecto a cualquiera de los compuestos o de materia descritos en la presente memoria.

Uno de tales subgéneros de los compuestos de Fórmula (I) se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



que se puede describir más específicamente mediante compuestos éster metílico que tienen la fórmula:



25 en donde las unidades R pueden ser fenilo sustituido o no sustituido, cuyos ejemplos no limitantes se describen en la Tabla I a continuación en la presente memoria.

Tabla I

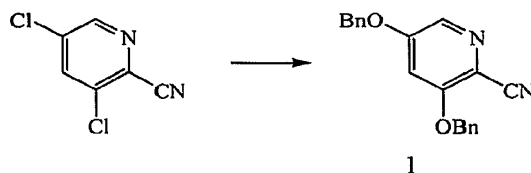
Núm.	R	Núm.	R
1	2-fluorofenilo	25	2-carbamoilfenilo
2	3-fluorofenilo	26	3-carbamoilfenilo
3	4-fluorofenilo	27	4-carbamoilfenilo
4	2-clorofenilo	28	2-(aziridin-1-carbonil)fenilo
5	3-clorofenilo	29	3-(aziridin-1-carbonil)fenilo

6	4-clorofenilo	30	4-(aziridin-1-carbonil)fenilo
7	2-cianofenilo	31	2-(azetidín-1-carbonil)fenilo
8	3-cianofenilo	32	3-(azetidín-1-carbonil)fenilo
9	4-cianofenilo	33	4-(azetidín-1-carbonil)fenilo
10	2-metilfenilo	34	2-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo
11	3-metilfenilo	35	3-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo
12	4-metilfenilo	36	4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo
13	2-etilfenilo	37	2-(piperidin-1-carbonil)fenilo
14	3-etilfenilo	38	3-(piperidin-1-carbonil)fenilo
15	4-etilfenilo	39	4-(piperidin-1-carbonil)fenilo
16	2-metoxifenilo	40	2-(acetilamino)fenilo
17	3-metoxifenilo	41	3-(acetilamino)fenilo
18	4-metoxifenilo	42	4-(acetilamino)fenilo
19	2-etoxifenilo	43	2-(etanocarbonilamino)fenilo
20	3-etoxifenilo	44	3-(etanocarbonilamino)fenilo
21	4-etoxifenilo	45	4-(etanocarbonilamino)fenilo
22	2- <i>iso</i> -propoxifenilo	46	2-(ciclopropanocarbonilamino)fenilo
23	3- <i>iso</i> -propoxifenilo	47	3-(ciclopropanocarbonilamino)fenilo
24	4- <i>iso</i> -propoxifenilo	48	4-(ciclopropanocarbonilamino)fenilo

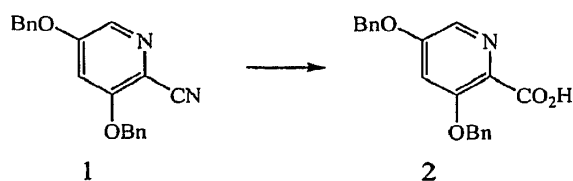
En una realización de la invención, R se selecciona de 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, y 4-cianofenilo. En una realización preferida, R es 3-clorofenilo.

5 Dichos compuestos se pueden preparar mediante el procedimiento esbozado en el Esquema I y se describen más detalladamente en el Ejemplo 1 a continuación en la presente memoria.

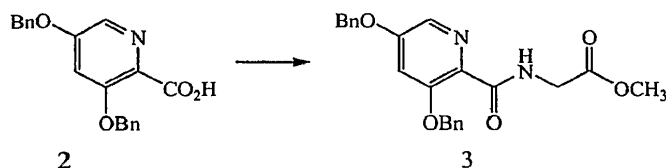
Esquema I



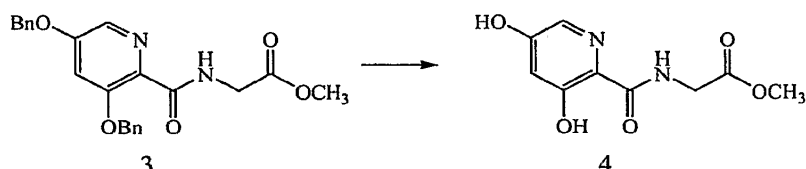
Reactivos y condiciones: (a) C₆H₅OH, NaH, THF; microondas 190°C, 5 h.



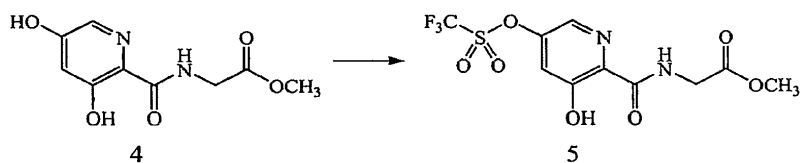
Reactivos y condiciones: (b) NaOH, H₂O, MeOH; reflujo, 16 h.



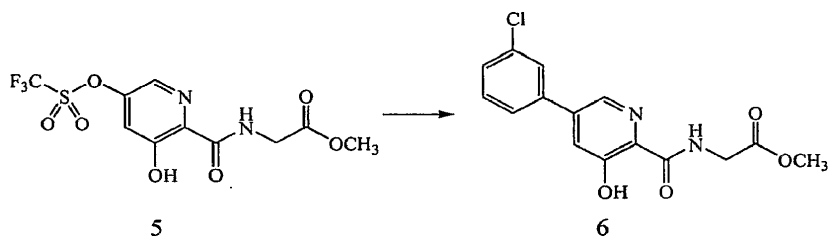
Reactivos y condiciones: (c) GlyOMe.HCl, EDCI, HOBt, DMF; 0°C a temperatura ambiente, 3 días.



5 Reactivos y condiciones: (d) H₂; Pd/C, MeOH, temperatura ambiente, 16 h.



Reactivos y condiciones: (e) (CF₃SO₂)₂Nc₆H₅, MeOH, temperatura ambiente, 16 h.



Reactivos y condiciones: (f) ácido 3-clorofenilborónico, Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄, dioxano; 85°C, 16 h.

10 Ejemplo 1

Éster metílico de ácido {[5-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}acético (6)

Preparación de 3,5-bis-benciloxi-piridin-2-carbonitrilo (1): En un recipiente a presión de microondas de 80 mL se cargan THF seco (30 mL) y alcohol bencilico (6,32 mL, 61,1 mmoles). La solución se enfría a 0°C y se añade hidruro de sodio (2,44 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 61,1 mmoles) en porciones. La mezcla de reacción se deja calentar gradualmente a temperatura ambiente con agitación eficaz hasta que cesa el desprendimiento de gas hidrógeno. La solución se vuelve a enfriar a 0°C y se añade 3,5-dicloro-2-cianopiridina (5,00 g, 29,1 mmoles), y la solución se transfiere a un reactor de microondas Mars 5 CEM no enfocado a 190°C, 300 W y se mantiene durante 5 horas. La mezcla de reacción se sofoca con H₂O, se concentra a presión reducida, se diluye con EtOAc y se lava con Na₂CO₃ 2 M, H₂O y NaCl acuoso saturado. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido bruto se purifica sobre sílice (EtOAc: heptano, gradiente 1:1 a 1:0) para proporcionar 8,6 g (94% de rendimiento) del compuesto deseado en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,96 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,25 - 7,37 (10 H, m), 6,78 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 5,10 (2 H, s), 5,03 (2 H, s). HPLC-MS: m/z 317 [M+H]⁺.

Preparación de ácido 3,5-bis-benciloxi-piridin-2-carboxílico (2): A una solución de 3,5-bis-benciloxi-piridin-2-carbonitrilo, 1, (26,0 g, 82,3 mmoles) en MeOH (217 mL) se le añade hidróxido de sodio al 30% p/v (320 mL) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas. El disolvente se retira a presión reducida y la suspensión resultante se acidula con HCl conc. hasta que el pH está entre 1 y 2. El precipitado resultante se recoge mediante filtración, se lava con H₂O (10 mL) y se seca durante la noche en un horno de vacío para proporcionar 30 g (cuantitativo) del producto deseado como la sal hidrocloreto. RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,02 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,29 - 7,53 (11 H, m), 5,96 (1 H, s ancho), 5,28 (4 H, s). HPLC-MS: m/z 336 [M+H]⁺.

Preparación del éster metílico de ácido [(3,5-bis-benciloxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético (3): A una solución de ácido 3,5-bis-benciloxi-piridin-2-carboxílico HCl, 2, (8,06 g, 21,7 mmoles) en DMF (100 mL) a 0°C bajo N₂ se le añaden diisopropiltilamina (11,35 mL, 65,1 mmoles), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (6,23 g, 32,6 mmoles)

y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,294 g, 2,2 mmoles). La solución se agita durante 5 minutos y se añade hidrocloreto de éster metílico de glicina (4,09 g, 32,6 mmoles). La reacción se deja calentar lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 3 días. El volumen de reacción se concentra parcialmente a presión reducida, a continuación se diluye con EtOAc y se lava con NaHCO₃ acuoso saturado y NaCl acuoso saturado. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo que se purificó sobre sílice (EtOAc: gradiente de heptano 1:1 a 1:0) para proporcionar 3,5 g (40% de rendimiento) del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,12 (1 H, t, *J* = 4,9 Hz), 7,95 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,38 - 7,44 (2 H, m), 7,22 - 7,35 (8 H, m), 6,85 (1 H, d, *J* = 2,6 Hz), 5,14 (2 H, s), 5,03 (2 H, s), 4,18 (2 H, d, *J* = 5,5 Hz), 3,69 (3 H, s). HPLC-MS: *m/z* 407 [M+H]⁺.

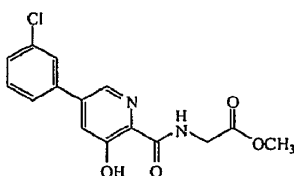
Preparación del éster metílico de ácido [(3,5-dihidroxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético (4): A una solución de éster metílico de ácido [(3,5-bis-benciloxi-piridin-2-carbonil)-amino]acético (3,50 g, 8,62 mmoles) en MeOH (100 mL) se le añade Pd/C al 10% (0,350 g, 0,862 mmoles) y la mezcla de reacción se agita bajo una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión se filtra a través de Celite™ y el producto filtrado se concentra a presión reducida. La sustancia bruta se purifica sobre sílice (gradiente de MeOH:CH₂Cl₂ de 1% a 5%) para proporcionar 1,95 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (250 MHz, MeOD) δ ppm 7,62 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,53 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz), 4,04 (2 H, s), 3,64 (3 H, s). HPLC-MS: *m/z* 227 [M+H]⁺.

Preparación del éster metílico de ácido [(3-hidroxi-5-trifluorometanosulfonyloxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético (5): A una solución de éster metílico de ácido [(3,5-dihidroxi-piridin-2-carbonil)-amino]acético, 4, (1,95 g, 8,62 mmoles) en MeOH (60 mL) se le añade diisopropiletilamina (DIPEA) (1,62 mL, 9,3 mmoles). La mezcla se enfría a 0°C y se añade *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (3,32 g, 9,3 mmoles). La solución resultante se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 16 horas adicionales. El disolvente se retira a presión reducida y la sustancia bruta se purifica sobre sílice (EtOAc:hexano 1:4) para proporcionar 2,27 g (73% de rendimiento) del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,17 (1 H, s), 8,27 (1 H, t, *J* = 5,5 Hz), 8,08 (1 H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,28 (1 H, d, *J* = 2,2 Hz), 4,24 (2 H, d, *J* = 5,5 Hz), 3,82 (3 H, s). HPLC-MS: *m/z* 359 [M+H]⁺.

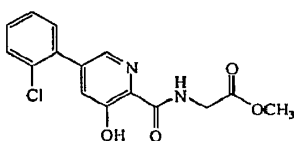
Preparación del éster metílico de ácido {[5-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético (6): A una solución desgasificada de éster metílico de ácido [(3-hidroxi-5-trifluorometano-sulfonyloxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético, 5, (0,30 g, 0,84 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL) a temperatura ambiente bajo N₂ se le añaden ácido 3-clorofenilborónico (0,196 g, 1,26 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (0,068 g, 0,0084 mmoles) y K₃PO₄ (0,195 g, 0,92 mmoles). La suspensión resultante se calienta en un tubo sellado a 85°C durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo se trata a continuación con HCl 1 M (1 mL) y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se separa, se lava con H₂O, NaCl acuoso saturado y se concentra a presión reducida. La sustancia bruta se purifica sobre sílice (EtOAc:heptano 3:7). El sólido resultante se puede cristalizar en EtOAc/heptano para proporcionar 0,143 g (rendimiento de 53%) del compuesto deseado en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,77 (1 H, s), 8,36 (1 H, t, *J* = 5,7 Hz), 8,24 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,50 - 7,53 (1 H, m), 7,39 - 7,42 (2 H, m), 7,34 - 7,37 (2 H, m), 4,20 (2 H, d, *J* = 5,9 Hz), 3,76 (3 H, s). HPLC-MS: *m/z*.

El procedimiento descrito en el Esquema I se puede modificar sustituyendo en la etapa (f) otros reactivos por ácido 3-clorofenilborónico. Los ejemplos no limitantes incluyen ácido 4-clorofenilborónico, ácido 2-clorofenilborónico, ácido 2-fluorofenilborónico, ácido 3-fluorofenilborónico, ácido 4-fluorofenilborónico, ácido 2-metilfenilborónico, ácido 3-metilfenilborónico y ácido 4-metilfenilborónico.

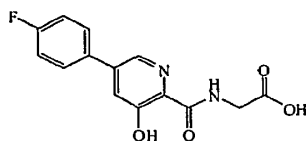
Los siguientes son ejemplos no limitantes adicionales de compuestos incluidos en el primer aspecto de la Categoría I de la presente descripción.



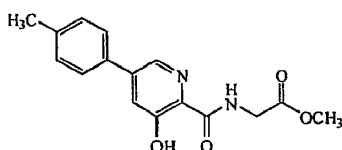
Éster metílico de ácido {[5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,77 (1 H, s), 8,36 (1 H, t, *J* = 5,5 Hz), 8,23 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,44 - 7,49 (2 H, m), 7,38 - 7,42 (3 H, m), 4,20 (2 H, d, *J* = 5,9 Hz), 3,76 (3 H, s). HPLC-MS: *m/z* 321 [M+H]⁺.



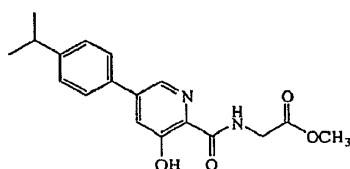
Éster metílico de ácido {[5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético: RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,10 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,46 (1 H, dd, $J = 7,5, 2,4$ Hz), 7,30 - 7,35 (4 H, m), 4,11 (2 H, s), 3,68 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



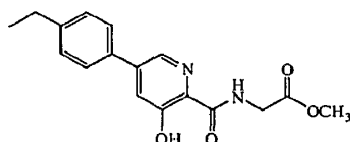
5 Éster metílico de ácido {[5-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético: RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,88 (1 H, s), 8,48 (1 H, t, $J = 5,6$ Hz), 8,33 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,55 - 7,65 (2 H, m), 7,49 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,17 - 7,27 (2 H, m), 4,28 - 4,32 (2 H, m), 3,86 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



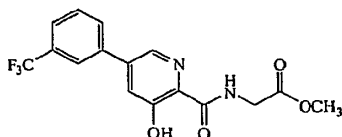
10 Éster metílico de ácido [(3-hidroxi-5-(4-metilfenil)-piridin-2-carbonil)-amino]-acético: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,72 (1 H, s), 8,36 (1 H, t, $J = 5,1$ Hz), 8,26 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,43 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,40 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,23 (2 H, d, $J = 8,1$ Hz), 4,19 (2 H, d, $J = 5,9$ Hz), 3,75 (3 H, s), 2,35 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



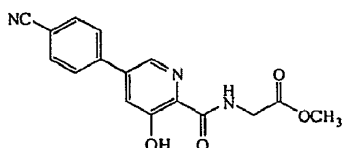
15 Éster metílico de ácido [(3-hidroxi-5-(4-isopropilfenil)-piridin-2-carbonil)-amino]-acético: RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,88 (1 H, s), 8,54 (1 H, t, $J = 5,6$ Hz), 8,38 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,55 - 7,60 (2 H, m), 7,54 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,36 - 7,42 (2 H, m), 4,30 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz), 3,85 (3 H, s), 2,93 - 3,07 (1 H, m), 1,33 (6 H, d, $J = 7,0$ Hz). HPLC-MS: m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



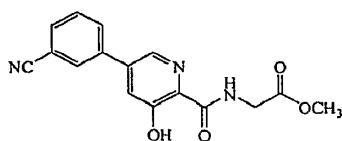
20 Éster metílico de ácido {[5-(4-etilfenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético: RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,86 (1 H, s), 8,51 (1 H, t, $J = 5,8$ Hz), 8,37 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,56 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,53 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,36 (2 H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,30 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz), 3,85 (3 H, s), 2,75 (2 H, q, $J = 7,6$ Hz), 1,31 (3 H, t, $J = 7,6$ Hz). HPLC-MS: m/z 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



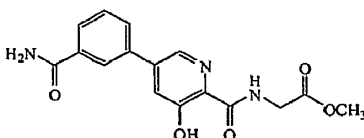
25 Éster metílico de ácido {[3-hidroxi-5-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-acético: RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,91 (1 H, s), 8,48 (1 H, t, $J = 6,1$ Hz), 8,37 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,60 - 7,92 (4 H, m), 7,54 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 4,31 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz), 3,86 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



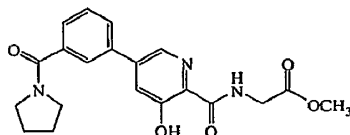
Éster metílico de ácido {[5-(4-cianofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,83 (1 H, s), 8,36 (1 H, t, $J = 5,12$ Hz), 8,26 (1 H, d, $J = 1,83$ Hz), 7,70 - 7,75 (2 H, m), 7,62 - 7,66 (2 H, m), 7,43 (1 H, d, $J = 1,83$ Hz), 4,21 (2 H, d, $J = 5,49$ Hz), 3,76 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



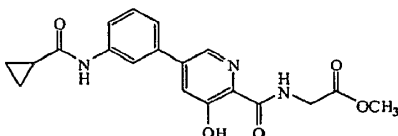
5 Éster metílico de ácido {[5-(3-cianofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético: RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,30 (1 H, s), 9,51 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 8,55 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,32 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,89 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,81 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 7,68 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 4,06 (2 H, d, J = 6,1 Hz), 3,63 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



10 Éster metílico de ácido {[5-(3-carbamoilfenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético: RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,30 (1 H, s), 9,54 (1 H, t, J = 6,0 Hz), 8,61 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,29 (1 H, s), 8,18 (1 H, s ancho), 7,98 (2 H, t, J = 8,1 Hz), 7,84 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 7,62 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,53 (1 H, s ancho), 4,12 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 3,69 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

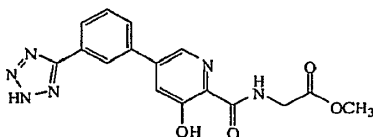


15 Éster metílico de ácido ((3-hidroxi-5-[3-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-piridin-2-carbonil)-amino)-acético: RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,80 (1 H, s), 8,44 (1 H, t, J = 5,3 Hz), 8,35 (1 H, s), 7,77 (1 H, s), 7,47 - 7,70 (4 H, m), 4,28 (2 H, d, J = 5,7 Hz), 3,83 (3 H, s), 3,64 - 3,76 (2 H, m), 3,42 - 3,55 (2 H, m), 1,84 - 2,07 (4 H, m). HPLC-MS: m/z 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



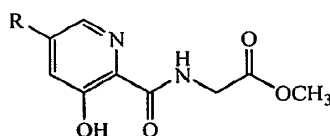
20 Éster metílico de ácido ((5-[3-(ciclopropanocarbonil-amino)-fenil]-3-hidroxi-piridin-2-carbonil)-amino)acético: RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,80 (1 H, s), 8,45 (1 H, s ancho), 8,29 (1 H, s), 7,65 - 7,88 (2 H, m), 7,29 - 7,60 (4 H, m), 4,18 - 4,31 (3 H, m), 3,83 (3 H, s), 1,05 - 1,17 (2 H, m), 0,81 - 0,98 (2 H, m). HPLC-MS: m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El siguiente compuesto fenilo sustituido con heteroarilo se puede preparar a partir de éster metílico de ácido {[5-(3-ciano-fenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}acético mediante tratamiento con trimetilsililazida y óxido de dibutilestaño en DME y calentando la mezcla a 140°C, 150 W, 13,79 bar (200 psi) en un reactor de microondas.



25 Éster metílico de ácido ((3-hidroxi-5-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-piridin-2-carbonil)-amino)-acético: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,33 (1 H, s), 9,55 (1 H, t, J = 6,1 Hz), 8,62 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,43 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,05 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,83 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 7,76 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 4,12 (2 H, d, J = 6,1 Hz), 3,69 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Con el fin de describir métodos sintéticos, otro subgénero teórico de los compuestos de Fórmula (I) tiene la fórmula:



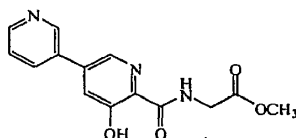
30 en donde las unidades R que son heteroarilo sustituido o no sustituido, cuyos ejemplos no limitantes se describen en la Tabla II a continuación en la presente memoria.

Tabla II

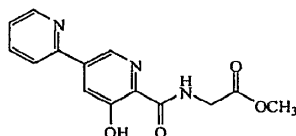
Núm.	R	Núm.	R
49	piridin-2-ilo	58	tiazol-2-ilo
50	piridin-3-ilo	59	tiazol-4-ilo
51	piridin-4-ilo	60	1,2,3,4-tetrazol-5-ilo
52	pirimidin-2-ilo	61	[1,2,4]triazol-5-ilo
53	pirimidin-4-ilo	62	imidazol-2-ilo
54	pirimidin-5-ilo	63	furan-2-ilo
55	isoquinolin-1-ilo	64	furan-3-ilo
56	isoquinolin-3-ilo	65	tiofen-2-ilo
57	isoquinolin-4-ilo	66	tiofen-3-ilo

Los compuestos incluidos en los compuestos descritos inmediatamente arriba se pueden preparar mediante el procedimiento esbozado en el Esquema I y descrito en el Ejemplo 1 anterior de la presente memoria.

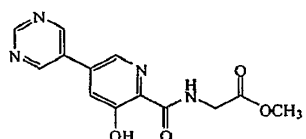
- 5 El procedimiento descrito en el Esquema I se puede modificar sustituyendo en la etapa (f) otros reactivos por ácido 3-clorofenilborónico. Los ejemplos no limitantes de sustitutos incluyen ácido 3-(tiazol-2-il)fenilborónico, ácido 3-(tiazol-4-il)fenilborónico, ácido 4-(tiazol-2-il)fenilborónico, ácido 4-(tiazol-4-il)fenilborónico, ácido 3-(imidazol-2-il)fenilborónico, ácido 4-(imidazol-2-il)fenilborónico, ácido 3-(furan-2-il)fenilborónico, ácido 3-(furan-3-il)fenilborónico y ácido 3-(tiofen-2-il)fenilborónico.
- 10 Los siguientes son ejemplos no limitantes de tales compuestos.



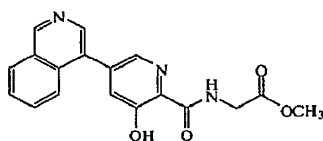
- 15 Éster metílico de ácido [(5-hidroxi[3,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-acético RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,80 (1 H, s), 8,87 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 8,70 (1 H, dd, J = 4,8, 1,6 Hz), 8,45 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 7,91 (1 H, ddd, J = 8,0, 2,3, 1,7 Hz), 7,51 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 7,45 (1 H, ddd, J = 7,9, 4,8, 0,7 Hz), 4,28 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 3,83 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 288 [M+H]⁺.



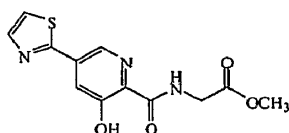
Éster metílico de ácido [(5'-hidroxi-[2,3']bipiridinil-6'-carbonil)-amino]-acético: RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,70 - 8,79 (2 H, m), 8,49 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 7,72 - 7,92 (3 H, m), 7,31 - 7,39 (1 H, m), 4,28 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 3,83 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 288 [M+H]⁺.



- 20 Éster metílico de ácido [(3-hidroxi-5-pirimidin-5-il-piridin-2-carbonil)-amino]-acético: RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,90 (1 H, s), 9,32 (1 H, s), 9,00 (2 H, s), 8,45 (1 H, s ancho), 8,34 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,53 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 4,29 (2 H, d, J = 5,7 Hz), 3,84 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 289 [M+H]⁺.



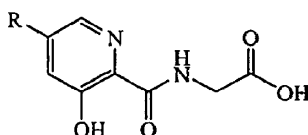
Éster metílico de ácido [(3-hidroxi-5-isoquinolin-4-il-piridin-2-carbonil)-amino]-acético: RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,80 (1 H, s), 9,38 (1 H, s ancho), 8,51 (2 H, t, $J = 5,7$ Hz), 8,27 (1 H, s), 8,13 (1 H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,67 - 7,93 (3 H, m), 7,51 (1 H, s), 4,31 (2 H, d, $J = 5,7$ Hz), 3,85 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



5

Éster metílico de ácido [(3-hidroxi-5-tiazol-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-acético: RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,80 (1 H, s), 8,67 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,39 (1 H, s ancho), 7,93 (1 H, d, $J = 3,3$ Hz), 7,78 (1 H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,43 (1 H, d, $J = 3,2$ Hz), 4,22 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz), 3,78 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Otro subgénero teórico de los compuestos de Fórmula (I) abarca compuestos que tienen la fórmula:



10

en donde las unidades R que son fenilo sustituido o no sustituido, cuyos ejemplos no limitantes se describen en la Tabla III a continuación en la presente memoria.

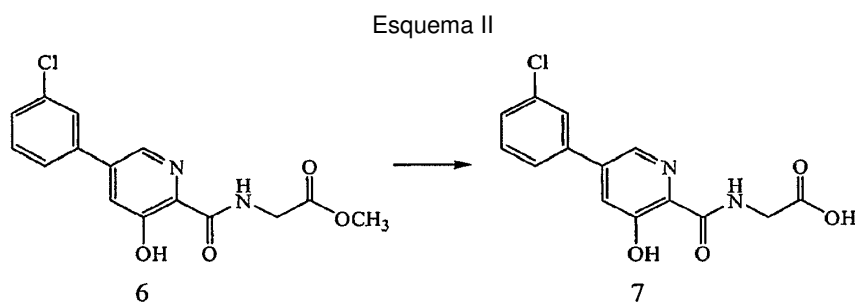
Tabla III

Núm.	R	Núm.	R
67	2-fluorofenilo	91	2-carbamoilfenilo
68	3-fluorofenilo	92	3-carbamoilfenilo
69	4-fluorofenilo	93	4-carbamoilfenilo
70	2-clorofenilo	94	2-(aziridin-1-carbonil)fenilo
71	3-clorofenilo	95	3-(aziridin-1-carbonil)fenilo
72	4-clorofenilo	96	4-(aziridin-1-carbonil)fenilo
73	2-cianofenilo	97	2-(azetidín-1-carbonil)fenilo
74	3-cianofenilo	98	3-(azetidín-1-carbonil)fenilo
75	4-cianofenilo	99	4-(azetidín-1-carbonil)fenilo
76	2-metilfenilo	100	2-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo
77	3-metilfenilo	101	3-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo
78	4-metilfenilo	102	4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo
79	2-etilfenilo	103	2-(piperidin-1-carbonil)fenilo
80	3-etilfenilo	104	3-(piperidin-1-carbonil)fenilo
81	4-etilfenilo	105	4-(piperidin-1-carbonil)fenilo

82	2-metoxifenilo	106	2-(acetilamino)fenilo
83	3-metoxifenilo	107	3-(acetilamino)fenilo
84	4-metoxifenilo	108	4-(acetilamino)fenilo
85	2-etoxifenilo	109	2-(etanocarbonilamino)fenilo
86	3-etoxifenilo	110	3-(etanocarbonilamino)fenilo
87	4-etoxifenilo	111	4-(etanocarbonilamino)fenilo
88	2- <i>iso</i> -propoxifenilo	112	2-(ciclopropanocarbonilamino)fenilo
89	3- <i>iso</i> -propoxifenilo	113	3-(ciclopropanocarbonilamino)fenilo
90	4- <i>iso</i> -propoxifenilo	114	4-(ciclopropanocarbonilamino)fenilo

En una realización de la invención, R es 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo y 4-cianofenilo. En una realización preferida, R es 3-clorofenilo. En una realización más preferida, el compuesto es ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}acético.

- 5 Los compuestos descritos inmediatamente arriba se pueden preparar por el procedimiento esbozado en el Esquema II y descrito en el Ejemplo 2.



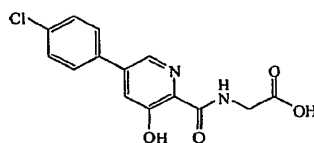
Reactivos y condiciones: (a) NaOH, H₂O/THF; temperatura ambiente, 1 h.

Ejemplo 2

- 10 Ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]amino}-acético (7)

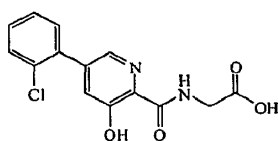
Preparación de ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]amino}-acético (7): en una solución de éster metílico de ácido {[5-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético, 6, (0,163 g, 0,509 mmoles) en THF (5 mL) se le añade NaOH 1M (1,5 mL, 1,27 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se acidula utilizando HCl 1 M (3 mL), el disolvente se retira a presión reducida y el sólido resultante se suspende en CHCl₃:isopropanol (1:1), se filtra el producto filtrado y se seca (MgSO₄), se filtra y se vuelve a concentrar a presión reducida. La sustancia bruta se tritura con una pequeña cantidad de MeOH para proporcionar 0,10 g (rendimiento de 64%) del producto deseado en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,31 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,47 (2 H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,30-7,65 (4H, m), 4,07 (2H, s). HPLC-MS: *m/z* 307 [M+H]⁺.

Los siguientes son ejemplos adicionales no limitantes.

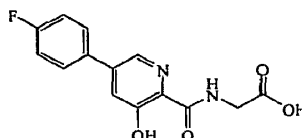


20

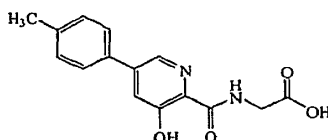
Ácido {[5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]amino}-acético RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,33 (1 H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,61 (2 H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,48 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,42 (2 H, d, *J* = 8,4 Hz), 4,06 (2 H, s). HPLC-MS: *m/z* 307 [M+H]⁺.



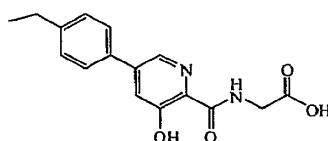
Ácido {[5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-2-piridinil]amino}acético RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,10 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,40-7,56 (1 H, m), 7,09-7,40 (4 H, m), 4,07 (2H s). HPLC-MS: m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



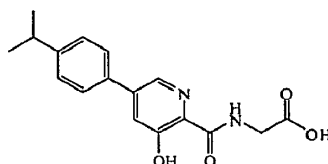
5 Ácido {[5-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-piridinil]amino}acético RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,39 (1 H, s ancho), 9,38 (1 H, t, $J = 6,2$ Hz), 8,53 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,91 (2 H, dd, $J = 8,8, 5,5$ Hz), 7,74 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,38 (2 H, t, $J = 8,8$ Hz), 4,02 (2 H, d, $J = 6,4$ Hz). HPLC-MS: m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



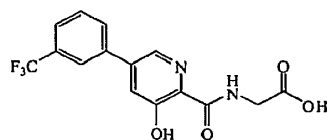
10 Ácido {[3-hidroxi-5-(4-metilfenil)piridin-2-carbonil]amino}acético: RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,40 (1 H, s), 7,68 (1 H, s), 7,53 (2 H, d, $J = 8,42$ Hz), 7,26 (2H, d, $J = 8,05$ Hz), 4,10 (2 H, s), 2,31 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



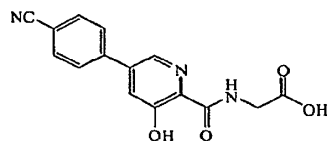
Ácido {[5-(4-etilfenil)-3-hidroxi-2-piridinil]amino}acético: RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,40 (1 H, s), 9,35 (1 H, t, $J = 6,1$ Hz), 8,52 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,76 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,71 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,38 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz), 4,02 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,68 (2 H, q, $J = 7,6$ Hz), 1,22 (3 H, t, $J = 7,5$ Hz). HPLC-MS: m/z 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



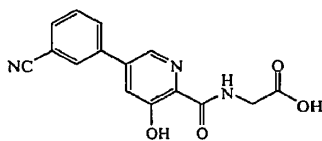
15 Ácido {[3-hidroxi-5-(4-isopropilfenil)piridin-2-carbonil]amino}acético: RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,40 (1 H, s), 9,36 (1 H, t, $J = 6,2$ Hz), 8,52 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,70 (2 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,76 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,41 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz), 4,02 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,97 (1 H, m, $J = 7,0$ Hz), 1,25 (6 H, d, $J = 7,0$ Hz). HPLC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315,



20 Ácido {[3-hidroxi-5-(3-trifluorometilfenil)piridin-2-carbonil]amino}acético: RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,42 (1 H, s ancho), 9,41 (1 H, t, $J = 6,4$ Hz), 8,61 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,10 - 8,22 (2 H, m), 7,88 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,73 - 7,86 (2 H, m), 4,03 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz). HPLC-MS: m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

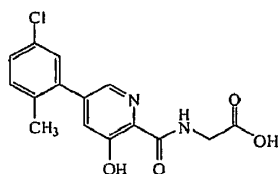


25 Ácido {[5-(4-cianofenil)-3-hidroxi-2-piridinil]amino}acético RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,38 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,75-7,83 (4 H, m), 7,56 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,06 (2 H, s). HPLC-MS: m/z 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



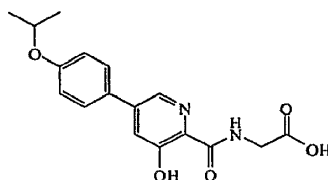
Ácido {[5-(3-cianofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,40 (1 H, s), 9,40 (1 H, t, $J = 6,17$ Hz), 8,59 (1 H, d, $J = 1,71$ Hz), 8,37 (1 H, s), 8,19 (1 H, d, $J = 7,77$ Hz), 7,93 (1 H, d, $J = 7,88$ Hz), 7,86 (1 H, d, $J = 1,94$ Hz), 7,73 (1 H, t, $J = 7,77$ Hz), 4,00 (2 H, d, $J = 6,17$ Hz). HPLC-MS: m/z 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5



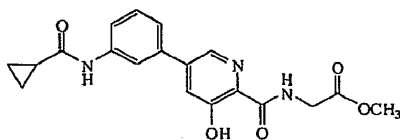
Ácido {[5-(5-cloro-2-metilfenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético: RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,35 (1 H, s ancho), 9,34 (1 H, t, $J = 6,0$ Hz), 8,17 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,47 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,33 - 7,45 (3 H, m), 3,95 (2 H, d, $J = 5,9$ Hz), 2,22 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10



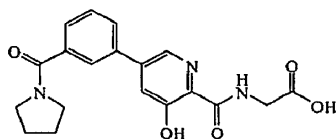
Ácido {[3-hidroxi-5-(4-isopropoxifenil)piridin-2-carbonil]amino}-acético:

RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,36 (1 H, s ancho), 9,35 (1 H, t, $J = 5,9$ Hz), 8,50 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,71 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,27 - 7,46 (3 H, m), 7,02 (1 H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,70 - 4,85 (1 H, m), 4,01 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,29 (6 H, d, $J = 5,9$ Hz). HPLC-MS: m/z 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



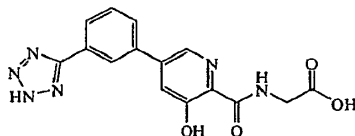
15

Ácido ([5-[3-(ciclopropanecarbonilamino)fenil]-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino)-acético: RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,40 (1 H, s ancho), 10,39 (1 H, s), 9,37 (1 H, t, $J = 6,1$ Hz), 8,43 (1 H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,97 (1 H, s), 7,64 - 7,71 (1 H, m), 7,60 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,41 - 7,49 (2 H, m), 3,99 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,73 - 1,86 (1 H, m), 0,74 - 0,84 (4 H, m). HPLC-MS: m/z 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



20

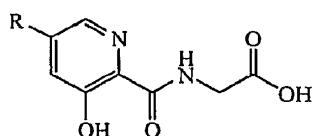
Ácido ([3-hidroxi-5-[3-(pirrolidin-1-carbonil)fenil]piridin-2-carbonil]amino)acético: RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,40 (1 H, s), 9,38 (1 H, t, $J = 6,3$ Hz), 8,55 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,88-7,94 (2H, m), 7,77 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,56-7,63 (2 H, m), 4,01 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz), 3,41-3,54 (4 H, m), 1,76-1,96 (4 H, m). HPLC-MS: m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



25

Ácido ([3-hidroxi-5-[3-(2H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-carbonil]-amino)-acético RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,40 (1 H, s), 9,51 (1 H, s ancho), 8,50 (1 H, s), 8,20 (1 H, s), 7,94 (1 H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,88 - 7,99 (1 H, m), 7,72 (1 H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,34 - 7,53 (1 H, m), 7,48 (2 H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,00 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,38 (1 H, s ancho), 3,54 (2 H, s ancho). HPLC-MS: m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El cuarto aspecto de la Categoría I de la presente descripción abarca compuestos que tienen la fórmula:



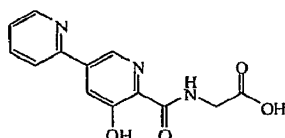
en donde las unidades R son heteroarilo sustituido o no sustituido. Los ejemplos no limitantes de estas unidades R se describen en la Tabla IV a continuación en la presente memoria.

Tabla IV

Núm.	R	Núm.	R
115	piridin-2-ilo	124	tiazol-2-ilo
116	piridin-3-ilo	125	tiazol-4-ilo
117	piridin-4-ilo	126	1,2,3,4-tetrazol-5-ilo
118	pirimidin-2-ilo	127	[1,2,4]triazol-5-ilo
119	pirimidin-4-ilo	128	imidazol-2-ilo
120	pirimidin-5-ilo	129	furan-2-ilo
121	isoquinolin-1-ilo	130	furan-3-ilo
122	isoquinolin-3-ilo	131	tiofen-2-ilo
123	isoquinolin-4-ilo	132	tiofen-3-ilo

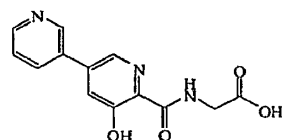
5

Los compuestos que abarcan el cuarto aspecto de la Categoría I de la presente descripción se pueden preparar mediante el procedimiento esbozado en el Esquema II y descrito en el Ejemplo 2 en la presente memoria, comenzando por compuestos que son miembros del primer y segundo aspecto de la Categoría I. Los siguientes son Ejemplos no limitantes de compuestos abarcados por el cuarto aspecto de la Categoría I.



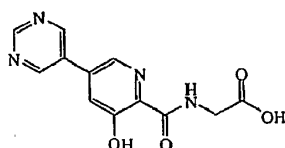
10

Ácido [(5'-hidroxi-[2,3']bipiridinil-6'-carbonil)-amino]-acético: RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,45 (1 H, s), 9,45 (1 H, t, $J = 6,1$ Hz), 8,91 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,73-8,79 (1 H, m), 8,20 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,07 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,01 (1 H, dt, $J = 7,8, 1,8$ Hz), 7,52 (1 H, ddd, $J = 7,5, 4,8, 0,9$ Hz), 4,01 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz). HPLC-MS: m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

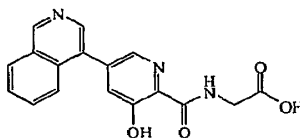


15

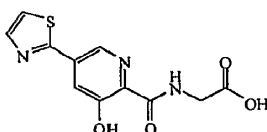
Ácido [(5-hidroxi-[3,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-acético: RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,44 (1 H, s ancho), 9,46 (1 H, t, $J = 6,1$ Hz), 9,30 (1 H, s), 8,86 (1 H, d, $J = 5,3$ Hz), 8,76 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,67 (1 H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,92 - 8,00 (2 H, m), 4,02 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz). HPLC-MS: m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



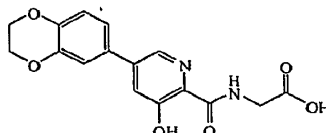
Ácido [(3-hidroxi-5-pirimidin-5-il-piridin-2-carbonil)-amino]-acético: RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,45 (1 H, s ancho), 9,45 (1 H, t, $J = 5,9$ Hz), 9,27 - 9,33 (3 H, m), 8,67 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,97 (1 H, d, $J = 1,9$ Hz), 4,02 (2 H, d, $J = 6,2$ Hz). HPLC-MS: m/z 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



5 Ácido [(3-hidroxi-5-isoquinolin-4-il-piridin-2-carbonil)-amino]-acético: RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,53 (1 H, s ancho), 9,83 (1 H, s), 9,52 (1 H, t, $J = 6,1$ Hz), 8,71 (1 H, s), 8,54 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,38 (1 H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,92 - 8,13 (3 H, m), 7,73 (1 H, d, $J = 1,7$ Hz), 4,04 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz). HPLC-MS: m/z 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

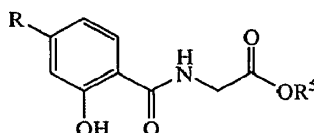


10 Ácido [(3-hidroxi-5-tiazol-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-acético: RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,50 (1 H, s), 9,46 (1 H, t, $J = 6,1$ Hz), 8,76 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,07 (1 H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,00 (1 H, d, $J = 3,2$ Hz), 7,90 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,00 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz). HPLC-MS: m/z 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

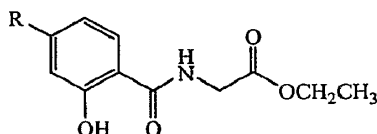


15 Ácido [[5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino]-acético: RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,83 (1 H, s ancho), 12,32 (1 H, s), 9,31 (1 H, t, $J = 6,1$ Hz), 8,46 (1 H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,64 (1 H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,37 (1 H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,28 - 7,34 (1 H, m), 6,98 (1 H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,29 (4 H, s), 3,99 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz). HPLC-MS: m/z 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

La categoría II de la presente descripción se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



en el que el primer aspecto abarca compuestos que tienen la fórmula:



20

Las unidades R son fenilo sustituido o no sustituido. Los ejemplos no limitantes de estas unidades R se describen en la Tabla V a continuación en la presente memoria.

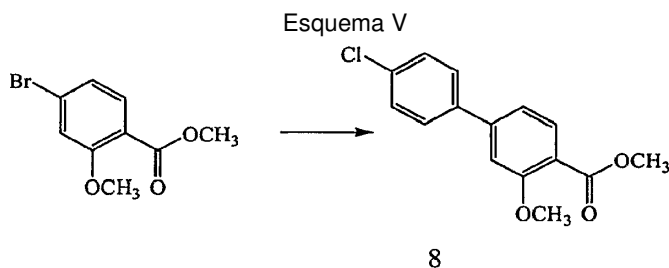
Tabla V

Núm.	R	Núm.	R
133	2-fluorofenilo	157	2-carbamoilfenilo
134	3-fluorofenilo	158	3-carbamoilfenilo
135	4-fluorofenilo	158	4-carbamoilfenilo
136	2-clorofenilo	160	2-(aziridin-1-carbonil)fenilo
137	3-clorofenilo	161	3-(aziridin-1-carbonil)fenilo

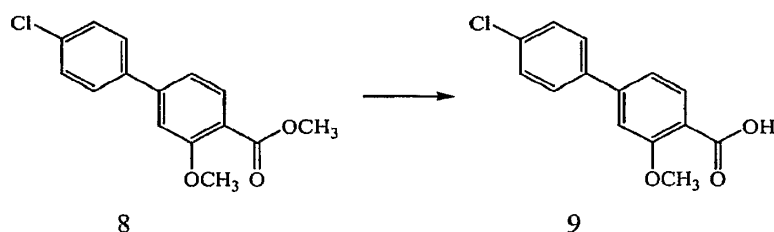
138	4-clorofenilo	162	4-(aziridin-1-carbonil)fenilo
139	2-cianofenilo	163	2-(azetidín-1-carbonil)fenilo
140	3-cianofenilo	164	3-(azetidín-1-carbonil)fenilo
141	4-cianofenilo	165	4-(azetidín-1-carbonil)fenilo
142	2-metilfenilo	166	2-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo
143	3-metilfenilo	167	3-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo
144	4-metilfenilo	168	4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo
145	2-etilfenilo	169	2-(piperidin-1-carbonil)fenilo
146	3-etilfenilo	170	3-(piperidin-1-carbonil)fenilo
147	4-etilfenilo	171	4-(piperidin-1-carbonil)fenilo
148	2-metoxifenilo	172	2-(acetilamino)fenilo
149	3-metoxifenilo	173	3-(acetilamino)fenilo
150	4-metoxifenilo	174	4-(acetilamino)fenilo
151	2-etoxifenilo	175	2-(etanocarbonilamino)fenil
152	3-etoxifenilo	176	3-(etanocarbonilamino)fenilo
153	4-etoxifenilo	177	4-(etanocarbonilamino)fenilo
154	2- <i>iso</i> -propoxifenilo	178	2-(ciclopropanocarbonilamino)fenilo
155	3- <i>iso</i> -propoxifenilo	179	3-(ciclopropanocarbonilamino)fenilo
156	4- <i>iso</i> -propoxifenilo	180	4-(ciclopropanocarbonilamino)fenilo

En una realización de la invención, R se selecciona de 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo y 4-cianofenilo. En una realización preferida, R es 3-clorofenilo.

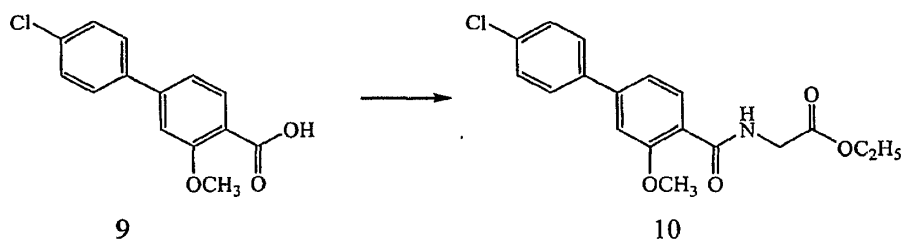
5 Los compuestos que abarcan el primer aspecto de la Categoría II de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento esbozado en el Esquema V y descrito en el Ejemplo 3 a continuación en la presente memoria.



Reactivos y condiciones: (a) ácido 4-clorofenilborónico, Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄, dioxano/MeOH; 80°C, 3 h.



Reactivos y condiciones: (b) ácido 4-clorofenilborónico, Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄,



Reactivos y condiciones: (c) éster etílico de glicina HCl, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF, CH₂Cl₂; temperatura ambiente, 16 h.

5

Ejemplo 3

Éster etílico de ácido [(4'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético (10)

Preparación del éster metílico de ácido 4'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico (8): A una solución desgasificada de 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (0,70 g, 2,86 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL) y MeOH (2,5 mL) a temperatura ambiente bajo una capa de nitrógeno se le añade ácido 4-clorofenilborónico (0,536 g, 3,43 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (0,233 g, 0,286 mmoles) y K₃PO₄ (0,728 g, 3,43 mmoles). La suspensión resultante se calienta a 80°C y se agita durante 3 horas, después de lo cual la reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite™. Los sólidos recogidos se lavan con MeOH adicional y el producto filtrado se concentra a presión reducida. La sustancia bruta se purifica sobre sílice (gradiente de hexanos:EtOAc de 6:1 a 4:1) para proporcionar 0,614 g (78% de rendimiento) del producto deseado en forma de cristales de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,89 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,52 - 7,56 (2 H, m), 7,44 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,17 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,12 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 3,99 (3 H, s), 3,92 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 277 [M+H]⁺.

10

15

Preparación de ácido 4'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico (9): A una solución de éster metílico de ácido 4'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico, 8, (0,615 g, 2,22 mmoles) en THF (20 mL) y H₂O (5 mL) a temperatura ambiente se le añade LiOH (0,932 g, 22,2 mmoles). La suspensión resultante se calienta a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfría y se concentra a presión reducida. El producto bruto se acidula utilizando HCl conc. y el sólido resultante se recoge mediante filtración, se lava con H₂O y se seca para proporcionar 0,532 g (91%) del producto deseado en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,69 (1 H, s ancho), 8,26 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,53 - 7,58 (2 H, m), 7,44 - 7,50 (2 H, m), 7,33 (1 H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,20 (1 H, d, J = 1,3 Hz), 4,17 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 263 [M+H]⁺.

20

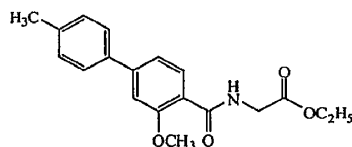
25

Preparación del éster etílico de ácido [(4'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético (10): A una solución de ácido 4'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico, 9, (0,325 g, 1,24 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 mL) y DMF (1,5 mL) a temperatura ambiente bajo N₂ se le añaden hidrocloreto de éster etílico de glicina (0,19 g, 1,36 mmoles), 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,261 g, 1,36 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (0,033 g, 0,248 mmoles) y diisopropiletilamina (DIPEA) (0,432 mL, 2,28 mmoles). La suspensión resultante se agita durante 16 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con HCl 1 M, NaOH 1 M y NaCl acuoso saturado. La fase orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. La sustancia bruta se purifica sobre sílice (hexanos:EtOAc 1:1) para proporcionar 0,364 g (rendimiento de 85%) del producto deseado en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,51 (1 H, s ancho), 8,28 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,53 - 7,57 (2 H, m), 7,42 - 7,46 (2 H, m), 7,27 (1 H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,14 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 4,29 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 4,28 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 4,09 (3 H, s), 1,34 (3 H, t, J = 7,2 Hz). HPLC-MS: m/z 348 [M+H]⁺.

30

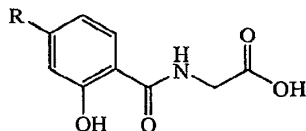
35

Otro ejemplo no limitante incluye lo siguiente.



Éster etílico de ácido [(3-metoxi-4'-metil-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,52 (s ancho, 1 H), 8,26 (d, $J = 8,14$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 8,05$ Hz, 2 H), 7,28 - 7,33 (m, 3 H), 7,17 (d, $J = 1,37$ Hz, 1 H), 4,13 - 4,45 (m, 4 H), 4,08 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 1,33 (t, $J = 7,18$ Hz, 3 H). HPLC-MS: m/z 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los compuestos de Fórmula (I) también incluyen compuestos que tienen la fórmula:



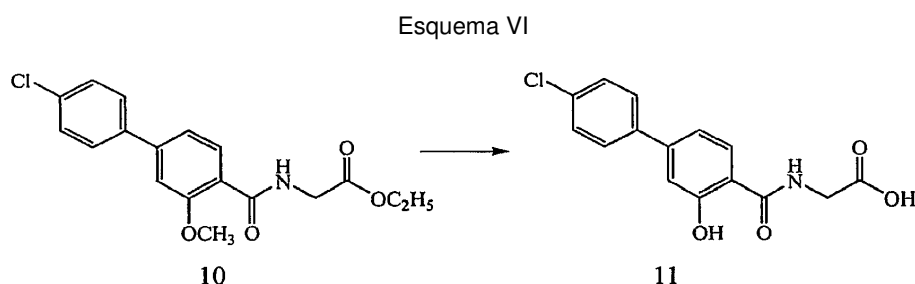
5

en donde las unidades R son fenilo sustituido o no sustituido. Los ejemplos no limitantes de estas unidades R se describen en la Tabla VI a continuación en la presente memoria.

Tabla VI

Núm.	R	Núm.	R
181	2-fluorofenilo	205	2-carbamoilfenilo
182	3-fluorofenilo	206	3-carbamoilfenilo
183	4-fluorofenilo	207	4-carbamoilfenilo
184	2-clorofenilo	208	2-(aziridin-1-carbonil)fenilo
185	3-clorofenilo	209	3-(aziridin-1-carbonil)fenilo
186	4-clorofenilo	210	4-(aziridin-1-carbonil)fenilo
187	2-cianofenilo	211	2-(azetidín-1-carbonil)fenilo
188	3-cianofenilo	212	3-(azetidín-1-carbonil)fenilo
189	4-cianofenilo	213	4-(azetidín-1-carbonil)fenilo
190	2-metilfenilo	214	2-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo
191	3-metilfenilo	215	3-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo
182	4-metilfenilo	216	4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo
193	2-etilfenilo	217	2-(piperidin-1-carbonil)fenilo
194	3-etilfenilo	218	3-(piperidin-1-carbonil)fenilo
195	4-etilfenilo	219	4-(piperidin-1-carbonil)fenilo
196	2-metoxifenilo	220	2-(acetilamino)fenilo
197	3-metoxifenilo	221	3-(acetilamino)fenilo
198	4-metoxifenilo	222	4-(acetilamino)fenilo
199	2-etoxifenilo	223	2-(etanocarbonilamino)fenilo
200	3-etoxifenilo	224	3-(etanocarbonilamino)fenilo
201	4-etoxifenilo	225	4-(etanocarbonilamino)fenilo
202	2- <i>iso</i> -propoxifenilo	226	2-(ciclopropanocarbonilamino)fenilo
203	3- <i>iso</i> -propoxifenilo	227	3-(ciclopropanocarbonilamino)fenilo
204	4- <i>iso</i> -propoxifenilo	228	4-(ciclopropanocarbonilamino)fenilo

Los compuestos divulgados inmediatamente antes se pueden preparar por el procedimiento esbozado en el Esquema VI y descrito en el Ejemplo 4 a continuación en la presente memoria.



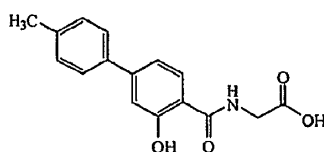
5 Reactivos y condiciones: (a) BBr_3 , CH_2Cl_2 ; temperatura ambiente, 3 días.

Ejemplo 4

Ácido [(4'-cloro-3-hidroxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético (11)

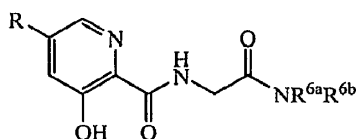
Preparación de ácido [(4'-cloro-3-hidroxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético (11): A una solución de éster etílico de ácido [(4'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético (0,053 g, 0,152 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se le añade BBr_3 (1,52 mL de una solución 1M en CH_2Cl_2 , 1,52 mmoles) gota a gota. La mezcla resultante se agita durante 3 días, después de lo cual la reacción se detiene con H_2O (0,5 mL) a continuación se acidula a pH 1 con HCl conc. La mezcla se extrae con EtOAc (x 2), la fase orgánica se separa, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra a presión reducida. La sustancia bruta se purifica mediante HPLC preparativa para proporcionar 0,019 g (rendimiento de 41%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,41 (1 H, s), 9,19 (1 H, s), 7,96 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,74 (2 H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,54 (2 H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,21 (1 H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,26 (1 H, dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz), 3,99 (2 H, d, $J = 5,5$ Hz). HPLC-MS: m/z 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El siguiente es un ejemplo no limitante del segundo aspecto de la Categoría II de la presente descripción.



20 Ácido [(3-hidroxi-4'-metil-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,37 (1 H, s), 9,17 (1 H, s), 7,94 (1 H, d, $J = 8,32$ Hz), 7,60 (2 H, d, $J = 8,14$ Hz), 7,29 (2 H, d, $J = 7,96$ Hz), 7,22 (1 H, dd, $J = 8,32, 1,83$ Hz), 7,18 (1 H, d, $J = 1,74$ Hz), 4,00 (2 H, d, $J = 5,67$ Hz), 2,35 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

La categoría III de la presente descripción se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



25 en donde los ejemplos no limitantes de R, R^{6a} y R^{6b} se describen adicionalmente en la presente memoria a continuación en la Tabla VII en la presente memoria.

Tabla VII

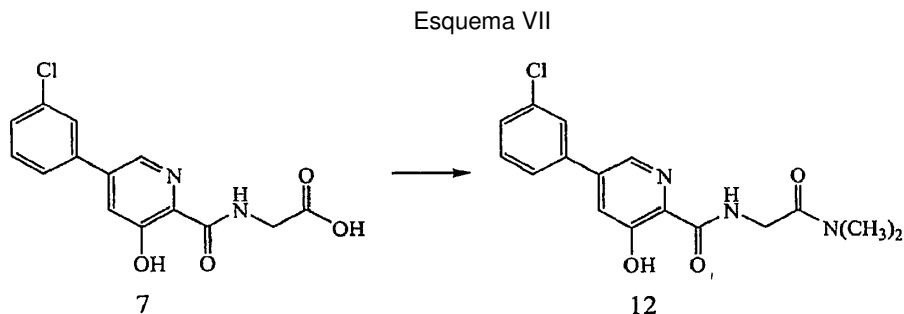
Núm.	R	R^{6a}	R^{6b}
229	2-fluorofenilo	-H	-H
230	3-fluorofenilo	-H	-H
231	4-fluorofenilo	-H	-H
232	2-clorofenilo	-H	-H
233	3-clorofenilo	-H	-H

ES 2 922 078 T3

234	4-clorofenilo	-H	-H
235	2-metilfenilo	-H	-H
236	3-metilfenilo	-H	-H
237	4-metilfenilo	-H	-H
238	2-fluorofenilo	-CH ₃	-H
239	3-fluorofenilo	-CH ₃	-H
240	4-fluorofenilo	-CH ₃	-H
241	2-clorofenilo	-CH ₃	-H
242	3-clorofenilo	-CH ₃	-H
243	4-clorofenilo	-CH ₃	-H
244	2-metilfenilo	-CH ₃	-H
245	3-metilfenilo	-CH ₃	-H
246	4-metilfenilo	-CH ₃	-H
247	2-fluorofenilo	-CH ₃	-CH ₃
248	3-fluorofenilo	-CH ₃	-CH ₃
249	4-fluorofenilo	-CH ₃	-CH ₃
250	2-clorofenilo	-CH ₃	-CH ₃
251	3-clorofenilo	-CH ₃	-CH ₃
252	4-clorofenilo	-CH ₃	-CH ₃
253	2-metilfenilo	-CH ₃	-CH ₃
254	3-metilfenilo	-CH ₃	-CH ₃
255	4-metilfenilo	-CH ₃	-CH ₃
256	2-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
257	3-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
258	4-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
259	2-clorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
260	3-clorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
261	4-clorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
262	2-metilfenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
263	3-metilfenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
264	4-metilfenilo	-CH ₂ CH ₃	-H

Los compuestos que se abarcan en la Categoría III de la presente descripción se pueden preparar mediante los procedimientos esbozados a continuación en la presente memoria en los Esquemas VII y VIII y descritos en los Ejemplos 5 y 6.

5



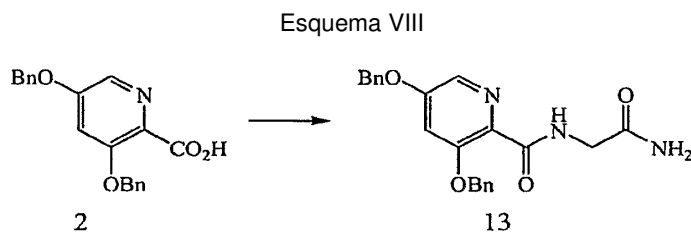
Reactivos y condiciones: (a)

Ejemplo 5

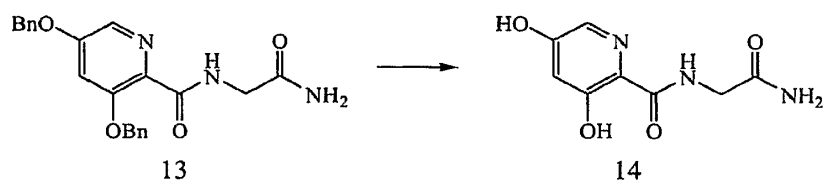
5-(3-clorofenil)-*N*-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-3-hidroxipicolinamida (12)

Preparación de 5-(3-clorofenil)-*N*-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-3-hidroxipicolinamida (12): A una solución de ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético, 7, (0,043 g, 0,139 mmoles) en DMF (2 mL) a 0°C bajo N₂ se le añaden diisopropiletilamina (0,072 mL, 0,42 mmoles), 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,040 g, 0,21 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,002 g, 0,014 mmoles). La mezcla resultante se agita durante 5 minutos antes de añadir dimetilamina (0,10 mL de una solución 2M en THF, 0,21 mmoles). La reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 3 días. La reacción se diluye con EtOAc, se lava con H₂O, y NaCl acuoso saturado. La fase orgánica se seca (MgSO₄), se filtra, se concentra a presión reducida y la sustancia bruta se purifica sobre sílice (EtOAc) para proporcionar 0,20 g (rendimiento de 43%) del producto deseado en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,90 (1 H, s), 8,83 (1 H, t, *J* = 4,6 Hz), 8,25 (1 H, *d*, *j* = 1,8 Hz), 7,51 (1 H, m), 7,31 - 7,44 (4 H, m), 4,19 (2 H, *d*, *J* = 4,6 Hz), 2,99 (3 H, s), 2,98 (3 H, s). HPLC-MS: *m/z* 334 [M+H]⁺.

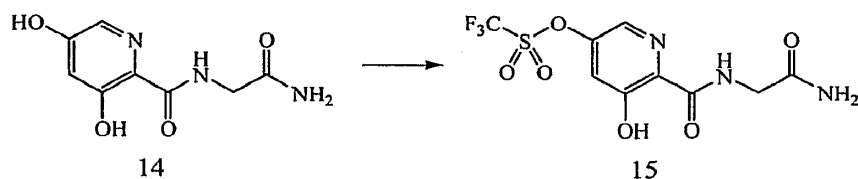
20



Reactivos y condiciones: (a) HCl 2-aminoacetamida, EDCI, HOBt, DMF; 0°C a temperatura ambiente, 3 días.

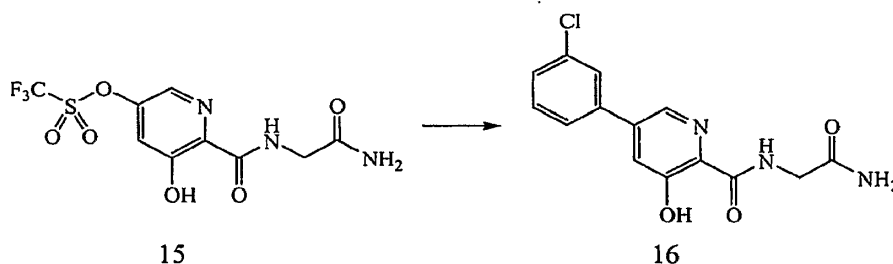


Reactivos y condiciones: (b) H₂: Pd/C, MeOH, temperatura ambiente, 22 h.



Reactivos y condiciones: (c) (CF₃SO₂)₂NC₆H₅, MeOH; temperatura ambiente, 24 h.

25



Reactivos y condiciones: (d) ácido 3-clorofenilborónico, Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄, dioxano; 85°C, 48 h.

Ejemplo 6

Carbamoilmetil-amiduro del ácido 5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carboxílico (16)

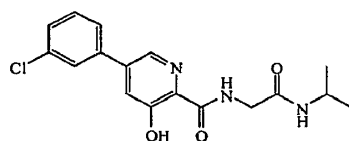
5 Preparación de carbamoilmetil-amiduro del ácido 3,5-bis-benciloxi-piridin-2-carboxílico (13): A una solución de ácido 3,5-bis-benciloxi-piridin-2-carboxílico, 2, (1,00 g, 2,99 mmoles) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente bajo N₂ se le añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,925 g, 5,97 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,806 g, 5,97 mmoles). La solución resultante se agita durante 15 minutos, a continuación se añaden hidrocloreto de 2-aminoacetamida (0,66 g, 5,97 mmoles) y diisopropiletilamina (1,56 mL, 8,96 mmoles). Después de 3 días, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se añade H₂O. El sólido formado se recoge mediante filtración y se lava con agua para proporcionar 0,598 g (51% de rendimiento) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,39 (1 H, t, *J* = 5,6 Hz), 8,01 (1 H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,28 - 7,56 (12 H, m), 7,11 (1 H, s ancho), 5,26 (2 H, s), 5,25 (2 H, s), 3,81 (2 H, d, *J* = 5,6 Hz). HPLC-MS: *m/z* 392 [M+H]⁺.

15 Preparación de carbamoilmetil-amiduro de ácido 3,5-dihidroxi-piridin-2-carboxílico (14): Una solución de carbamoilmetil-amiduro de ácido 3,5-bis-benciloxi-piridin-2-carboxílico, 13, (0,598 g, 1,53 mmoles) en EtOH (100 mL) que contiene Pd/C al 10% (0,120 g) se agita bajo una atmósfera de H₂ durante 22 horas. La solución de reacción se filtra a través de Celite™ y los sólidos recogidos se lavan con MeOH caliente. El producto filtrado y los lavados combinados se concentran a presión reducida para proporcionar 0,32 g (rendimiento de 99%) del sólido de color crema producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,42 (1 H, s), 10,84 (1 H, s ancho), 8,75 (1 H, t, *J* = 5,8 Hz), 7,75 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,47 (1 H, s ancho), 7,13 (1 H, s ancho), 6,67 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 3,85 (2 H, d, *J* = 5,9 Hz). HPLC-MS: *m/z* 212 [M+H]⁺.

25 Preparación de éster 6-(carbamoilmetil-carbamoil)-5-hidroxi-piridin-3-ílico de ácido trifluorometanosulfónico (15): A una solución de carbamoilmetil-amiduro de ácido 3,5-dihidroxipiridin-2-carboxílico, 14, (0,30 g, 1,42 mmoles) en MeOH (10 mL) y DMF (5 mL) a 0°C bajo N₂ se le añade diisopropiletilamina (0,247 mL, 1,42 mmoles) seguida de N-feniltrifluorometanosulfonamida (0,508 g, 1,42 mmoles). La mezcla resultante se calienta lentamente a temperatura ambiente y se continúa agitando durante 24 horas. El disolvente se retira a continuación a presión reducida y la sustancia bruta se purifica sobre sílice (MeOH:CH₂Cl₂ al 2%) para proporcionar 0,404 g (83% de rendimiento) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,85 (1 H, s ancho), 9,28 (1 H, t, *J* = 5,9 Hz), 8,41 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,85 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,52 (1 H, s ancho), 7,18 (1 H, s ancho), 3,88 (2 H, d, *J* = 6,1 Hz). HPLC-MS: *m/z* 344 [M+H]⁺.

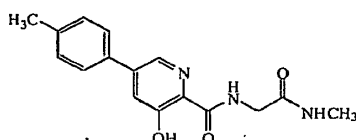
30 Preparación de carbamoilmetil-amiduro de ácido 5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carboxílico (16): A una solución desgasificada de éster 6-(carbamoilmetil-carbamoil)-5-hidroxi-piridin-3-ílico de ácido trifluorometanosulfónico, 15, (0,20 g, 0,58 mmoles) en 1,4-dioxano (3,5 mL) a temperatura ambiente bajo N₂ se le añaden ácido 3-clorofenilborónico (0,109 g, 0,70 mmoles), K₃PO₄ (0,148 g, 0,70 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (0,048 g, 0,06 mmoles). La suspensión resultante se calienta a 90°C en un tubo sellado durante 22 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se añaden ácido 3-clorofenilborónico (0,055 g, 0,35 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (0,048 g, 0,06 mmoles) adicionales y la reacción se recalienta a 90°C durante 22 horas adicionales. Después de enfriar, la solución de reacción se filtra a través de Celite™ y los sólidos recogidos se lavan con MeOH adicional. El producto filtrado y los lavados se concentran a presión reducida y el residuo se disuelve en CH₂Cl₂ y se lava con ácido cítrico al 10%. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. El producto bruto se purifica sobre sílice (MeOH:CH₂Cl₂ al 2%) para proporcionar 0,033 g (rendimiento de 18%) del producto deseado en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,46 (1 H, s), 9,17 (1 H, t, *J* = 5,9 Hz), 8,55 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,93 (1 H, d, *J* = 0,9 Hz), 7,75 - 7,84 (2 H, m), 7,49 - 7,60 (3 H, m), 7,18 (1 H, s), 3,91 (2 H, d, *J* = 5,9 Hz). HPLC-MS: *m/z* 306 [M+H]⁺.

Los siguientes son ejemplos no limitantes de compuestos incluidos en la Categoría III de la presente descripción.



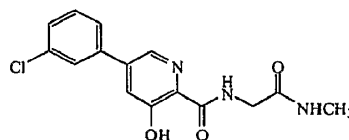
5

(Isopropilcarbamoil-metil)-amiduro de ácido 5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carboxílico: RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,60 (1 H, t, $J = 6,4$ Hz), 8,25 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,50 - 7,53 (1 H, m), 7,44 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,35 - 7,43 (3 H, m), 5,69 (1 H, s ancho), 4,04 (2 H, d, $J = 5,9$ Hz), 3,41 (1 H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,13 (6 H, d, $J = 6,6$ Hz). HPLC-MS: m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



(Metilcarbamoil-metil)-amiduro de ácido 3-hidroxi-5-(4-metilfenil)-piridin-2-carboxílico: RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,90 (1 H, s), 8,47 (1 H, t, $J = 5,9$ Hz), 8,25 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,33 - 7,56 (3 H, m), 7,12 - 7,31 (2 H, m), 6,07 (1 H, s ancho), 3,90 - 4,24 (2 H, m), 2,66 - 2,98 (3 H, m), 2,35 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

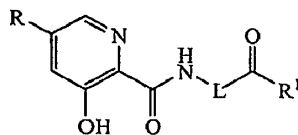
10



(Metilcarbamoil-metil)-amiduro de ácido 5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carboxílico: RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,79 (1 H, s ancho), 8,55 (1 H, s ancho), 8,31 (1 H, s), 7,60 (1 H, s), 7,41 - 7,53 (4 H, m), 6,01 (1 H, s ancho), 4,15 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz), 2,90 (3 H, d, $J = 4,7$ Hz). HPLC-MS: m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

La categoría IV de la presente descripción se refiere a compuestos que tienen la fórmula:

15



en donde el primer aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



los ejemplos no limitantes de R, R^5 y las unidades L se describen adicionalmente en la presente memoria a continuación en la Tabla VIII.

20

Tabla VIII

Núm.	R^5	R	L
265	-H	2-fluorofenilo	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -
266	-H	3-fluorofenilo	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -
267	-H	4-fluorofenilo	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -
268	-H	2-clorofenilo	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -
269	-H	3-clorofenilo	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -
270	-H	4-clorofenilo	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -
271	-H	2-metilfenilo	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -

ES 2 922 078 T3

272	-H	3-metilfenilo	-C(CH ₃) ₂ -
273	-H	4-metilfenilo	-C(CH ₃) ₂ -
274	-CH ₃	2-fluorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
275	-CH ₃	3-fluorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
276	-CH ₃	4-fluorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
277	-CH ₃	2-clorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
278	-CH ₃	3-clorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
279	-CH ₃	4-clorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
280	-CH ₃	2-metilfenilo	-C(CH ₃) ₂ -
281	-CH ₃	3-metilfenilo	-C(CH ₃) ₂ -
282	-CH ₃	4-metilfenilo	-C(CH ₃) ₂ -
283	-CH ₂ CH ₃	2-fluorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
284	-CH ₂ CH ₃	3-fluorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
285	-CH ₂ CH ₃	4-fluorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
286	-CH ₂ CH ₃	2-clorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
287	-CH ₂ CH ₃	3-clorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
288	-CH ₂ CH ₃	4-clorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
289	-CH ₂ CH ₃	2-metilfenilo	-C(CH ₃) ₂ -
290	-CH ₂ CH ₃	3-metilfenilo	-C(CH ₃) ₂ -
291	-CH ₂ CH ₃	4-metilfenilo	-C(CH ₃) ₂ -
292	-H	2-fluorofenilo	-CH(CH ₃)-
293	-H	3-fluorofenilo	-CH(CH ₃)-
294	-H	4-fluorofenilo	-CH(CH ₃)-
295	-H	2-clorofenilo	-CH(CH ₃)-
296	-H	3-clorofenilo	-CH(CH ₃)-
297	-H	4-clorofenilo	-CH(CH ₃)-
298	-H	2-metilfenilo	-CH(CH ₃)-
299	-H	3-metilfenilo	-CH(CH ₃)-
300	-H	4-metilfenilo	-CH(CH ₃)-
301	-CH ₃	2-fluorofenilo	-CH(CH ₃)-
302	-CH ₃	3-fluorofenilo	-CH(CH ₃)-
303	-CH ₃	4-fluorofenilo	-CH(CH ₃)-
304	-CH ₃	2-clorofenilo	-CH(CH ₃)-
305	-CH ₃	3-clorofenilo	-CH(CH ₃)-

ES 2 922 078 T3

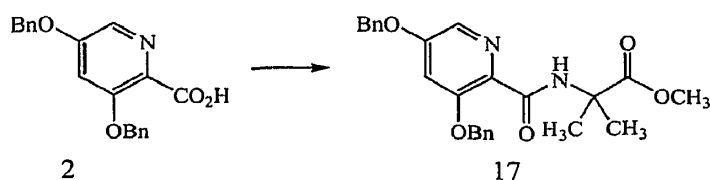
306	-CH ₃	4-clorofenilo	-CH(CH ₃)-
307	-CH ₃	2-metilfenilo	-CH(CH ₃)-
308	-CH ₃	3-metilfenilo	-CH(CH ₃)-
309	-CH ₃	4-metilfenilo	-CH(CH ₃)-
310	-CH ₂ CH ₃	2-fluorofenilo	-CH(CH ₃)-
311	-CH ₂ CH ₃	3-fluorofenilo	-CH(CH ₃)-
312	-CH ₂ CH ₃	4-fluorofenilo	-CH(CH ₃)-
313	-CH ₂ CH ₃	2-clorofenilo	-CH(CH ₃)-
314	-CH ₂ CH ₃	3-clorofenilo	-CH(CH ₃)-
315	-CH ₂ CH ₃	4-clorofenilo	-CH(CH ₃)-
316	-CH ₂ CH ₃	2-metilfenilo	-CH(CH ₃)-
317	-CH ₂ CH ₃	3-metilfenilo	-CH(CH ₃)-
318	-CH ₂ CH ₃	4-metilfenilo	-CH(CH ₃)-
319	-H	2-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -
320	-H	3-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -
321	-H	4-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -
322	-H	2-clorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -
323	-H	3-clorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -
324	-H	4-clorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -
325	-H	2-metilfenilo	-CH ₂ CH ₂ -
326	-H	3-metilfenilo	-CH ₂ CH ₂ -
327	-H	4-metilfenilo	-CH ₂ CH ₂ -
328	-CH ₃	2-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -
329	-CH ₃	3-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -
330	-CH ₃	4-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -
331	-CH ₃	2-clorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -
332	-CH ₃	3-clorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -
333	-CH ₃	4-clorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -
334	-CH ₃	2-metilfenilo	-CH ₂ CH ₂ -
335	-CH ₃	3-metilfenilo	-CH ₂ CH ₂ -
336	-CH ₃	4-metilfenilo	-CH ₂ CH ₂ -
337	-CH ₂ CH ₃	2-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -
338	-CH ₂ CH ₃	3-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -
339	-CH ₂ CH ₃	4-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -

340	-CH ₂ CH ₃	2-clorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -
341	-CH ₂ CH ₃	3-clorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -
342	-CH ₂ CH ₃	4-clorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -
343	-CH ₂ CH ₃	2-metilfenilo	-CH ₂ CH ₂ -
344	-CH ₂ CH ₃	3-metilfenilo	-CH ₂ CH ₂ -
345	-CH ₂ CH ₃	4-metilfenilo	-CH ₂ CH ₂ -

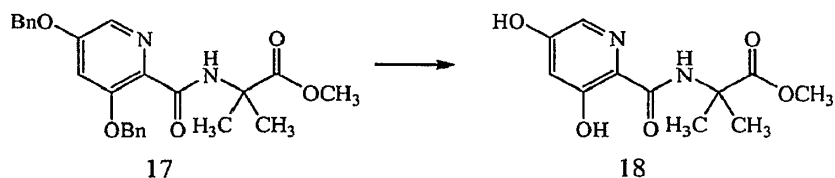
Los compuestos descritos inmediatamente antes en donde R⁵ es alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico se pueden preparar mediante los procedimientos esbozados a continuación en la presente memoria en el Esquema IX y descritos en el Ejemplo 7.

5

Esquema IX

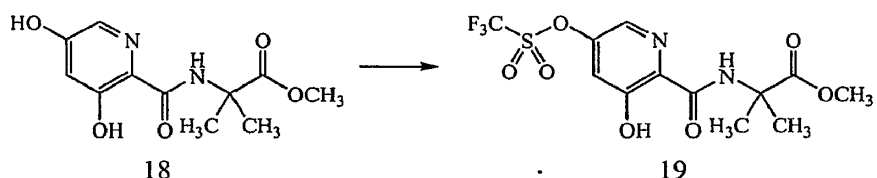


Reactivos y condiciones: (a) éster metílico de ácido 2-amino-2-metilpropiónico, EDCI, HOBT, DMF; 0°C a temperatura ambiente, 3 días.

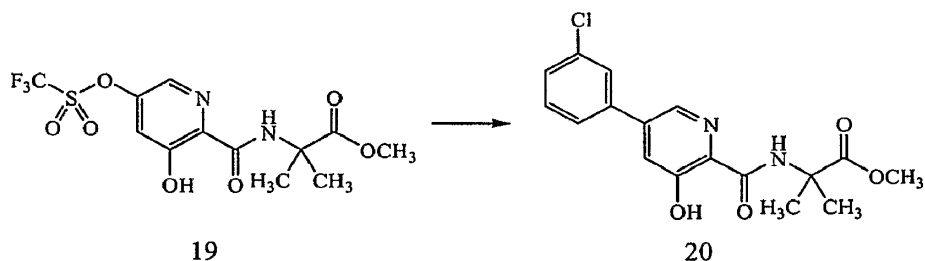


10

Reactivos y condiciones: (b) H₂; Pd/C, MeOH, temperatura ambiente, 22 h.



Reactivos y condiciones: (c) (CF₃SO₂)₂NC₆H₅, MeOH; temperatura ambiente, 24 h.



Reactivos y condiciones: (d) ácido 3-clorofenilborónico, Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄, dioxano; 85°C, 48 h.

15

Ejemplo 7

Éster metílico de ácido 2-[[5-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino]-2-metilpropiónico (20)

Preparación del éster metílico de ácido 2-[(3,5-bis-benciloxi-piridin-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico (17): A una solución de ácido 3,5-bis-benciloxi-piridin-2-carboxílico, 2, (1,0 g, 2,99 mmoles) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente bajo N₂ se le añaden 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,925 g, 5,97 mmoles) y 1-

hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,806 g, 5,97 mmoles). La mezcla se agita durante 15 minutos, después de lo cual se añaden ácido α -aminoisobutírico (0,917 g, 5,97 mmoles) y diisopropiletil-amina (DIPEA) (1,56 mL, 8,96 mmoles). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se concentra a presión reducida. El aceite de color pardo resultante se purifica sobre sílice (EtOAc:heptano 1:1) para proporcionar 0,58 g (45% de rendimiento) del compuesto deseado en forma de un sólido incoloro. RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,13 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,31 - 7,48 (10 H, m), 6,90 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 5,19 (2 H, s), 5,10 (2 H, s), 3,74 (3 H, s), 1,58 (6 H, s). HPLC-MS: m/z 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

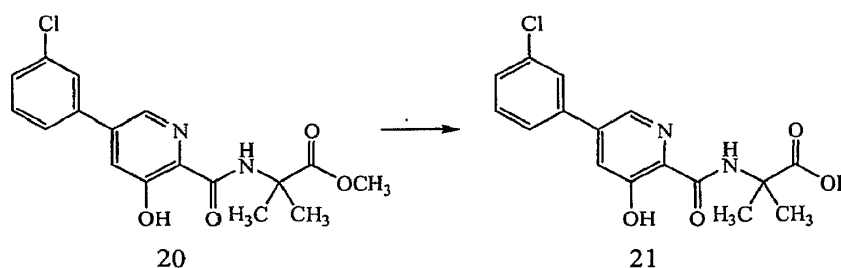
Preparación del éster metílico de ácido 2-[(3,5-dihidroxi-piridin-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico (18): Una solución de éster metílico de ácido 2-[(3,5-bis-benciloxi-piridina)-2-carbonil]-amino]-2-metilpropiónico, 17, (0,58 g, 1,34 mmoles) en MeOH (100 mL) que contiene Pd/C al 10% (0,116 g) se agita bajo una atmósfera de H_2 durante 22 horas. La solución de reacción se filtra a través de CeliteTM y los sólidos recogidos se lavan con MeOH caliente. El producto filtrado y los lavados combinados se concentran a presión reducida para proporcionar 0,321 g (rendimiento de 94%) del compuesto deseado en forma de un sólido de color gris. RMN ^1H (250 MHz, MeOD) δ ppm 7,67 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,58 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 3,69 (3 H, s), 1,56 (6 H, s). HPLC-MS: m/z 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del éster metílico de ácido 2-[(3-hidroxi-5-trifluorometanosulfoniloxi-piridin-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico (19): A una solución en éster metílico de ácido 2-[(3,5-dihidroxipiridin-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico, 18, (0,312 g, 1,23 mmoles) en MeOH (10 mL) que contiene diisopropiletilamina (0,214 mL, 1,23 mmoles) a 0°C bajo N_2 se le añade N-feniltrifluorometanosulfonamida (0,439 g, 1,23 mmoles). La reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 40 horas. El disolvente se retira a presión reducida y el aceite bruto que queda se purifica sobre sílice (EtOAc:heptano 1:9) para proporcionar 0,170 g (36% de rendimiento) del compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (250 MHz, MeOD) δ ppm 8,85 (1 H, s ancho), 8,19 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,46 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,74 (3 H, s), 1,63 (6 H, s). HPLC-MS: m/z 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del éster metílico de ácido 2-[[5-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico (20): A una solución desgasificada de éster metílico de ácido 2-[(3-hidroxi-5-trifluorometanosulfoniloxi-piridin-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico (0,17 g, 0,44 mmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) a temperatura ambiente bajo N_2 se le añade ácido 3-clorofenilborónico (0,082 g, 0,53 mmoles), K_3PO_4 (0,112 g, 0,53 mmoles) y Pd(dppf) Cl_2 (0,036 g, 0,04 mmoles). La suspensión resultante se calienta a 85°C en un tubo sellado durante 20 horas. Después de enfriar, la solución de reacción se filtra a través de CeliteTM y los sólidos recogidos se lavan con MeOH adicional. El producto filtrado y los lavados se concentran a presión reducida y el residuo se disuelve en CH_2Cl_2 y se lava con ácido cítrico al 10%. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra a presión reducida. El producto bruto se purifica sobre sílice (EtOAc:heptano 1:4) para proporcionar 0,112 g (73% de rendimiento) del compuesto deseado en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,83 (1 H, s ancho), 8,29 (1 H, s ancho), 8,10 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,40 (1 H, m), 7,08 - 7,34 (4 H, m), 3,65 (3 H, s), 1,55 (6 H, s). HPLC-MS: m/z 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R^5 es hidrógeno se pueden preparar mediante los procedimientos esbozados a continuación en la presente memoria en el Esquema X y descritos en el Ejemplo 8

Esquema X



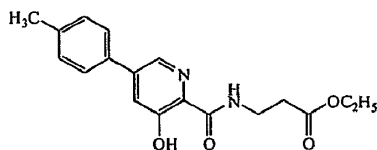
Reactivos y condiciones: (a) LiOH, THF/ H_2O ; temperatura ambiente, 3 días.

Ejemplo 8

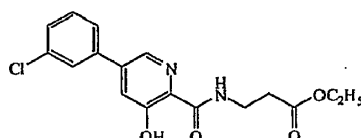
Ácido 2-[[5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico (21)

Preparación de ácido 2-[[5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico (21): A una solución de éster metílico del ácido 2-[[5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico, 20, (0,082 g, 0,24 mmoles) en THF (4 mL) se le añaden LiOH (0,024 g, 0,98 mmoles) y H_2O (1 mL) y la solución resultante se agita durante días a temperatura ambiente. El disolvente se retira a presión reducida y el sólido de color amarillo pálido que queda se acidula a continuación con HCl 1 M hasta que el pH es aproximadamente 1 y la solución se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se combinan, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar 0,064 g (81% de rendimiento) del compuesto deseado en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,99 (1 H, s ancho), 12,25 (1 H, s), 9,05 (1 H, s), 8,53 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,91 (1 H, s), 7,74 - 7,83 (2 H, m), 7,51 - 7,58 (2 H, m), 1,58 (6 H, s). HPLC-MS: m/z 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

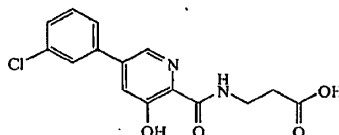
Otros ejemplos no limitantes incluyen los siguientes.



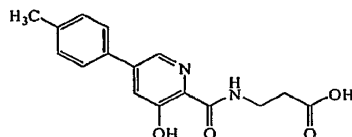
- 5 Éster etílico de ácido 3-[(3-hidroxi-5-(4-metilfenil)piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico: RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,12 (1 H, s), 8,44 (1 H, t, *J* = 5,9 Hz), 8,31 (1 H, d, = 1,8 Hz), 7,44 - 7,55 (3 H, m), 7,30 (2 H, d, *J* = 7,9 Hz), 4,21 (2 H, q, *J* = 7,2 Hz), 3,76 (2 H, q, *J* = 6,4 Hz), 2,68 (2 H, t, *J* = 6,2 Hz), 2,43 (3 H, s), 1,30 (3 H, t, *J* = 7,2 Hz). HPLC-MS: *m/z* 329 [M+H]⁺.



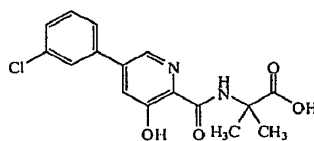
- 10 Éster etílico de ácido 3-[(3-hidroxi-5-(3-clorofenil)-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,16 (1 H, s), 8,45 (1 H, t, *J* = 5,7 Hz), 8,25 (1 H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,55 (1 H, s), 7,37 - 7,47 (4 H, m), 4,20 (2 H, q, *J* = 7,1 Hz), 3,75 (2 H, q, *J* = 6,3 Hz), 2,68 (2 H, t, *J* = 6,2 Hz), 1,28 (3 H, t, *J* = 7,1 Hz). HPLC-MS: *m/z* 349 [M+H]⁺.



Ácido 3-[[5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico: RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,63 (1 H, s ancho), 12,37 (1 H, s ancho), 9,20 (1 H, t, *J* = 5,6 Hz), 8,50 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,91 (1 H, s), 7,72 - 7,84 (2 H, m), 7,54 (2 H, m), 3,54 (2 H, q, *J* = 6,8 Hz), 2,58 (2 H, t, *J* = 6,9 Hz). HPLC-MS: *m/z* 321 [M+H]⁺.

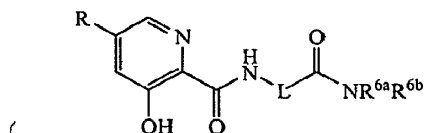


- 15 Ácido 3- [(3-hidroxi-5-(4-metilfenil)-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico: RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,59 (1 H, s ancho), 9,15 (1 H, t, *J* = 5,9 Hz), 8,46 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,70 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,66 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,33 (2 H, d, *J* = 8,1 Hz), 3,54 (2 H, q, *J* = 6,7 Hz), 2,57 (2 H, t, *J* = 7,0 Hz), 2,36 (3 H, s). HPLC-MS: *m/z* 301 [M+H]⁺.



- 20 Ácido 2-[[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]-amino]-2-metilpropiónico: RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,99 (1 H, s ancho), 12,25 (1 H, s), 9,05 (1 H, s), 8,53 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,91 (1 H, s), 7,74 - 7,83 (2 H, m), 7,51 - 7,58 (2 H, m), 1,58 (6 H, s). HPLC-MS: *m/z* 335 [M+H]⁺.

El segundo aspecto de la Categoría IV se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



- 25 en donde los ejemplos no limitantes de R, R^{6a}, R^{6b} y las unidades L se describen adicionalmente a continuación en la presente memoria en la Tabla IX.

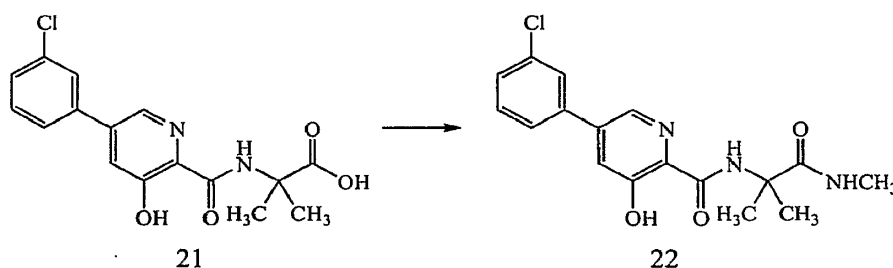
Tabla IX

Núm.	R ^{6a}	R ^{6b}	R	L
346	-H	-H	2-fluorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
347	-H	-H	3-fluorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
348	-H	-H	4-fluorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
349	-H	-H	2-clorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
350	-H	-H	3-clorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
351	-H	-H	4-clorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
352	-H	-H	2-metilfenilo	-C(CH ₃) ₂ -
353	-H	-H	3-metilfenilo	-C(CH ₃) ₂ -
354	-H	-H	4-metilfenilo	-C(CH ₃) ₂ -
355	-CH ₃	-H	2-fluorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
356	-CH ₃	-H	3-fluorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
357	-CH ₃	-H	4-fluorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
358	-CH ₃	-H	2-clorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
359	-CH ₃	-H	3-clorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
360	-CH ₃	-H	4-clorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
361	-CH ₃	-H	2-metilfenilo	-C(CH ₃) ₂ -
362	-CH ₃	-H	3-metilfenilo	-C(CH ₃) ₂ -
363	-CH ₃	-H	4-metilfenilo	-C(CH ₃) ₂ -
364	-CH ₃	-CH ₃	2-fluorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
365	-CH ₃	-CH ₃	3-fluorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
366	-CH ₃	-CH ₃	4-fluorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
367	-CH ₃	-CH ₃	2-clorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
368	-CH ₃	-CH ₃	3-clorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
369	-CH ₃	-CH ₃	4-clorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -
370	-CH ₃	-CH ₃	2-metilfenilo	-C(CH ₃) ₂ -
371	-CH ₃	-CH ₃	3-metilfenilo	-C(CH ₃) ₂ -
372	-CH ₃	-CH ₃	4-metilfenilo	-C(CH ₃) ₂ -
373	-CH ₂ CH ₃	-H	2-fluorofenilo	-CH(CH ₃)-
374	-CH ₂ CH ₃	-H	3-fluorofenilo	-CH(CH ₃)-

375	-CH ₂ CH ₃	-H	4-fluorofenilo	-CH(CH ₃)-
376	-CH ₂ CH ₃	-H	2-clorofenilo	-CH(CH ₃)-
377	-CH ₂ CH ₃	-H	3-clorofenilo	-CH(CH ₃)-
378	-CH ₂ CH ₃	-H	4-clorofenilo	-CH(CH ₃)-
379	-CH ₂ CH ₃	-H	2-metilfenilo	-CH(CH ₃)-
380	-CH ₂ CH ₃	-H	3-metilfenilo	-CH(CH ₃)-
381	-CH ₂ CH ₃	-H	4-metilfenilo	-CH(CH ₃)-
382	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2-fluorofenilo	-CH(CH ₃)-
383	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3-fluorofenilo	-CH(CH ₃)-
384	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4-fluorofenilo	-CH(CH ₃)-
385	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2-clorofenilo	-CH(CH ₃)-
386	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3-clorofenilo	-CH(CH ₃)-
387	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4-clorofenilo	-CH(CH ₃)-
388	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2-metilfenilo	-CH(CH ₃)-
389	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3-metilfenilo	-CH(CH ₃)-
390	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4-metilfenilo	-CH(CH ₃)-

Otro subgénero de los Compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar mediante los procedimientos esbozados a continuación en la presente memoria en el Esquema XI y descritos en el Ejemplo 9.

Esquema XI



5

Reactivos y condiciones: (a) CH₃NH₂ HCl, EDCI, HOBt, DMF; 0°C a temperatura ambiente, 2 días.

Ejemplo 9

(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amiduro de ácido 5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carboxílico (22)

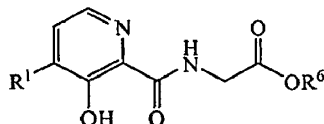
10

Preparación de (1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amiduro de ácido 5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carboxílico (22): A una solución de ácido 2-[[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonyl]-amino]-2-metil-propiónico, 21, (0,030 g, 0,09 mmoles) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente bajo N₂ se le añaden 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,021 g, 0,13 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,012 g, 0,09 mmoles) y diisopropiletilamina (DIPEA) (0,047 mL, 0,27 mmoles). La reacción se agita durante 5 minutos, a continuación se añade hidrocloreto de metilamina (0,09 g, 0,13 mmoles). Después de agitar durante 2 días, el disolvente se retira a presión reducida y el residuo se reparte entre CH₂Cl₂ y H₂O. La capa orgánica se separa, se lava con NaCl sat., se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. El producto bruto se purifica sobre sílice (MeOH: CH₂Cl₂ 1:99) para proporcionar 0,025 g (80% de rendimiento) del compuesto deseado en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm

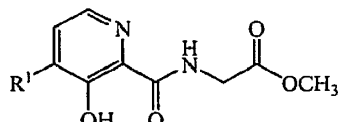
15

11,93 (1 H, s ancho), 8,50 (1 H, s), 8,26 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,56 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,38 - 7,50 (4 H, m), 6,50 (1 H, s), 2,87 (3 H, d, J = 4,7 Hz), 1,71 (6 H, s). HPLC-MS: m/z 348 [M+H]⁺.

Otro subgénero de los compuestos de Fórmula (I) se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



5 que se pueden ilustrar mediante compuestos que tienen la fórmula:



en donde las unidades R¹ son fenilo sustituido o no sustituido. Los ejemplos no limitantes de estas unidades se describen en la Tabla X a continuación en la presente memoria.

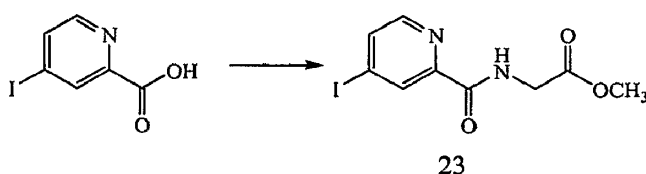
Tabla X

Núm.	R ¹	Núm.	R ¹
391	2-fluorofenilo	415	2-carbamoilfenilo
392	3-fluorofenilo	416	3-carbamoilfenilo
393	4-fluorofenilo	417	4-carbamoilfenilo
394	2-clorofenilo	418	2-(aziridin-1-carbonil)fenilo
395	3-clorofenilo	419	3-(aziridin-1-carbonil)fenilo
396	4-clorofenilo	420	4-(aziridin-1-carbonil)fenilo
397	2-cianofenilo	421	2-(azetidín-1-carbonil)fenilo
398	3-cianofenilo	422	3-(azetidín-1-carbonil)fenilo
399	4-cianofenilo	423	4-(azetidín-1-carbonil)fenilo
400	2-metilfenilo	424	2-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo
401	3-metilfenilo	425	3-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo
402	4-metilfenilo	426	4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo
403	2-etilfenilo	427	2-(piperidin-1-carbonil)fenilo
404	3-etilfenilo	428	3-(piperidin-1-carbonil)fenilo
405	4-etilfenilo	429	4-(piperidin-1-carbonil)fenilo
406	2-metoxifenilo	430	2-(acetilamino)fenilo
407	3-metoxifenilo	431	3-(acetilamino)fenilo
408	4-metoxifenilo	432	4-(acetilamino)fenilo
409	2-etoxifenilo	433	2-(etanocarbonilamino)fenilo
410	3-etoxifenilo	434	3-(etanocarbonilamino)fenilo

411	4-etoxifenilo	435	4-(etanocarbonilamino)fenilo
412	2-iso-propoxifenilo	436	2-(ciclopropanocarbonilamino)fenilo
413	3-iso-propoxifenilo	437	3-(ciclopropanocarbonilamino)fenilo
414	4-iso-propoxifenilo	438	4-(ciclopropanocarbonilamino)fenilo

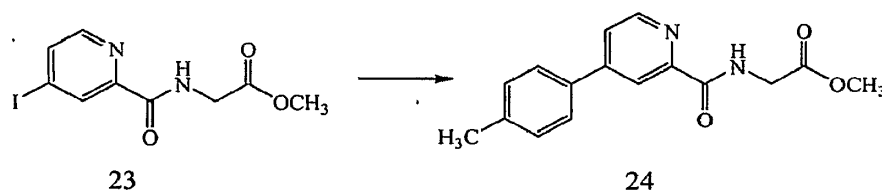
Otro subgénero de los compuestos de Fórmula (I) se puede preparar mediante el procedimiento esbozado en el Esquema XII y descrito en el Ejemplo 10 a continuación en la presente memoria.

Esquema XII



5

Reactivos y condiciones: (a) GlyOMe.HCl, EDCI, HOBT, CH₂Cl₂; temperatura ambiente, 16 h.



Reactivos y condiciones: (b) ácido 4-metilfenilborónico, Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄, dioxano/H₂O; 70°C, 16 h.

Ejemplo 10

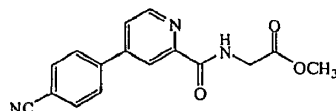
10 Éster metílico de ácido [(4-(4-metilfenil)piridin-2-carbonil)amino]-acético (24)

Preparación del éster metílico de ácido [(4-yodo-piridin-2-carbonil)-amino]-acético (23):

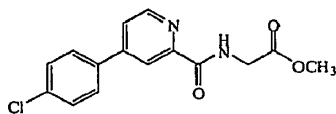
15 A una solución de ácido 4-yodo-picolínico (1,41 g, 5,66 mmoles) en CH₂Cl₂ (35 mL) a temperatura ambiente bajo N₂ se le añaden 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (1,62 g, 8,49 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (0,077 g, 0,57 mmoles). La solución se agita durante 5 minutos y se añade hidrocloreuro de éster metílico de glicina (1,07 g, 8,49 mmoles) y la reacción se agita durante 16 horas. El volumen de reacción se concentra a presión reducida y la sustancia bruta se reparte entre EtOAc y K₂CO₃ 1M. La fase acuosa se retira y la fase orgánica se lava con H₂O, NaCl sat., se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo que se purificó sobre sílice (gradiente de EtOAc:heptano 1:4) para proporcionar 0,805 g (44% de rendimiento) del producto deseado en forma de un sólido incoloro. HPLC-MS: m/z 321 [M+H]⁺.

20 Preparación de éster metílico de ácido [(4-(4-metilfenil)piridin-2-carbonil)amino]acético (24): A una solución desgasificada de éster metílico de ácido [(4-yodo-piridin-2-carbonil)-amino]-acético, 23, (0,150, 0,47 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) y MeOH (2 mL) se le añaden K₃PO₄ (0,109 mg, 0,52 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (0,038 g, 0,047 mmoles) y ácido 4-metilfenilborónico (0,064 g, 0,47 mmoles). La reacción se calienta a 70°C en un tubo sellado bajo N₂ durante 16 horas. Los disolventes se retiran a presión reducida y el sólido que queda se reparte entre CH₂Cl₂ y K₂CO₃ 1M. La fase acuosa se retira y la fase orgánica se lava con H₂O, NaCl sat., se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. La sustancia bruta se purifica sobre sílice (gradiente de EtOAc:heptano 1:4 a 3:7) para proporcionar 0,113 g (rendimiento de 85%) del compuesto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,60 (1 H, dd, J = 5,1, 0,7 Hz), 8,55 (1 H, t, J = 4,8 Hz), 8,43 - 8,44 (1 H, m), 8,43 (1 H, s), 7,66 (1 H, dd, J = 5,1, 1,8 Hz), 7,63 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 4,31 (1 H, d, J = 5,9 Hz), 3,81 (2 H, s), 2,43 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 285 [M+H]⁺.

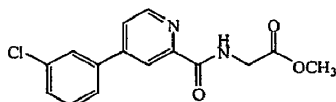
30 Los siguientes son ejemplos no limitantes de compuestos descritos inmediatamente antes.



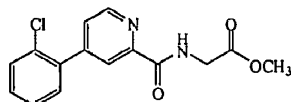
Éster metílico de ácido {[4-(4-cianofenil)piridin-2-carbonil]amino}-acético: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,63 (1 H, d, J = 5,1 Hz), 8,45 (1 H, t, J = 5,3 Hz), 8,36 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,74 (4 H, s), 7,59 (1 H, dd, J = 5,1, 1,8 Hz), 4,24 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,74 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 296 [M+H]⁺.



5 Éster metílico de ácido {[4-(4-clorofenil)piridin-2-carbonil]amino}-acético: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,56 (1 H, dd, J = 4,9, 0,9 Hz), 8,47 (1 H, t, J = 5,1 Hz), 8,33 (1 H, dd, J = 2,0, 0,9 Hz), 7,51 - 7,61 (3 H, m), 7,41 (2 H, m), 4,23 (2 H, d, J = 5,5 Hz), 3,74 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 305 [M+H]⁺.

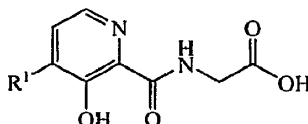


10 Éster metílico de ácido {[4-(3-clorofenil)piridin-2-carbonil]amino}acético: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,57 (1 H, dd, J = 5,1, 0,7 Hz), 8,47 (1 H, t, J = 5,1 Hz), 8,33 (1 H, m), 7,62 (1 H, m), 7,57 (1 H, dd, J = 5,1, 1,8 Hz), 7,47 - 7,54 (1 H, m), 7,31 - 7,42 (2 H, m), 4,24 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,74 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 305 [M+H]⁺.



15 Éster metílico de ácido {[4-(2-clorofenil)piridin-2-carbonil]-amino}-acético: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,57 (1 H, dd, J = 5,1, 0,7 Hz), 8,46 (1 H, t, J = 4,6 Hz), 8,20 (1 H, dd J = 1,8, 0,7 Hz), 7,50 (1 H, dd, J = 5,1, 1,8 Hz), 7,42 - 7,46 (1 H, m), 7,30 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,28 - 7,32 (2 H, m), 4,23 (2 H, d, J = 5,5 Hz), 3,74 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 305 [M+H]⁺.

El segundo aspecto de la Categoría V abarca compuestos que tienen la fórmula:



20 en donde R¹ las unidades son fenilo sustituido o no sustituido, cuyos ejemplos no limitantes se describen en la Tabla XI a continuación en la presente memoria.

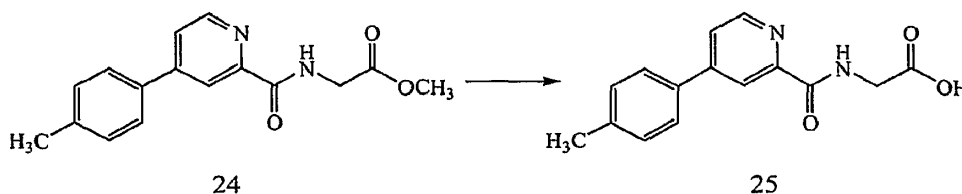
Tabla XI

Núm.	R ¹	Núm.	R ¹
439	2-fluorofenilo	463	2-carbamoilfenilo
440	3-fluorofenilo	464	3-carbamoilfenilo
441	4-fluorofenilo	465	4-carbamoilfenilo
442	2-clorofenilo	466	2-(aziridin-1-carbonil)fenilo
443	3-clorofenilo	467	3-(aziridin-1-carbonil)fenilo
444	4-clorofenilo	468	4-(aziridin-1-carbonil)fenilo
445	2-cianofenilo	469	2-(azetidín-1-carbonil)fenilo
446	3-cianofenilo	470	3-(azetidín-1-carbonil)fenilo
447	4-cianofenilo	471	4-(azetidín-1-carbonil)fenilo
448	2-metilfenilo	472	2-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo

449	3-metilfenilo	473	3-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo
450	4-metilfenilo	474	4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo
451	2-etilfenilo	475	2-(piperidin-1-carbonil)fenilo
452	3-etilfenilo	476	3-(piperidin-1-carbonil)fenilo
453	4-etilfenilo	477	4-(piperidin-1-carbonil)fenilo
454	2-metoxifenilo	478	2-(acetilamino)fenilo
455	3-metoxifenilo	479	3-(acetilamino)fenilo
456	4-metoxifenilo	480	4-(acetilamino)fenilo
457	2-etoxifenilo	481	2-(etanocarbonilamino)fenilo
458	3-etoxifenilo	482	3-(etanocarbonilamino)fenilo
459	4-etoxifenilo	483	4-(etanocarbonilamino)fenilo
460	2- <i>iso</i> -propoxifenilo	484	2-(ciclopropanocarbonilamino)fenilo
461	3- <i>iso</i> -propoxifenilo	485	3-(ciclopropanocarbonilamino)fenilo
462	4- <i>iso</i> -propoxifenilo	486	4-(ciclopropanocarbonilamino)fenilo

Los compuestos del segundo aspecto se pueden preparar mediante el procedimiento esbozado en el Esquema XIII y descrito en el Ejemplo 11 a continuación en la presente memoria.

Esquema XIII



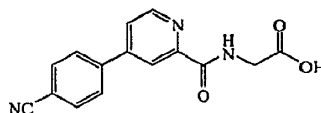
5 Reactivos y condiciones: (a) LiOH, THF, H₂O; temperatura ambiente, 16 h.

Ejemplo 11

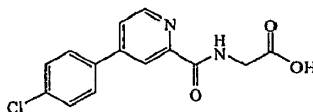
Ácido [(4-(4-metil-fenil)piridin-2-carbonil)-amino]-acético (25)

Preparación de ácido [(4-(4-metil-fenil)piridin-2-carbonil)-amino]-acético (25): A una solución de éster metílico de ácido amino [(4-(4-metil-fenil)piridin-2-carbonil)-acético, 24, (0,092 g, 0,32 mmoles) en THF (2 mL) a la temperatura ambiente se le añaden H₂O (1 mL) y LiOH.H₂O (0,027 g, 0,64 mmoles). La reacción se agita durante 16 horas, después de lo cual la solución se acidula utilizando HCl 1M. Los disolventes se retiran a presión reducida y el sólido que queda se suspende en una mezcla de THF:MeOH y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y el sólido resultante se tritura con MeOH y se recoge mediante filtración para proporcionar 0,012 g (rendimiento de 12%) del compuesto deseado en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (250 MHz, MeOD) δ ppm 8,69 (1 H, d, J = 4,8 Hz), 8,38 (1 H, s), 7,86 (1 H, d, J = 6,2 Hz), 7,72 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,38 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,21 (1 H, s), 2,44 (2 H, s). HPLC-MS: m/z 271 [M+H]⁺.

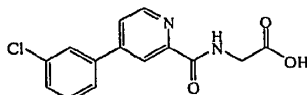
Los siguientes son ejemplos no limitantes de compuestos de Fórmula (I).



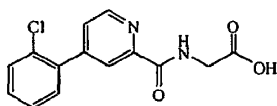
Ácido {[4-(4-cianofenil)piridin-2-carbonil]amino}-acético: RMN ^1H (250 MHz, MeOD) δ ppm 8,69 (1 H, d, J = 6,0 Hz), 8,38 (1 H, s), 7,71 - 8,01 (2 H, m), 4,10 (2 H, s). HPLC-MS: m/z 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



5 Ácido {[4-(4-clorofenil)piridin-2-carbonil]amino}-acético: RMN ^1H (250 MHz, MeOD) δ ppm 8,75 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 7,85 (3 H, m), 7,57 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,23 (2 H s). HPLC-MS: m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

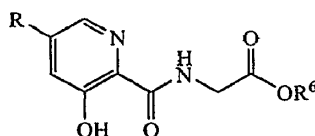


Ácido {[4-(3-clorofenil)piridin-2-carbonil]amino}-acético: RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,63 (1 H, d, J = 5,5 Hz), 8,27 (1 H, s), 7,73 (1 H, s), 7,77 (1 H, d, J = 4,0 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 7,0 Hz), 7,36 - 7,49 (3 H, m), 4,09 (2 H, s). HPLC-MS: m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



10 Ácido {[4-(2-clorofenil)piridin-2-carbonil]amino}-acético: RMN ^1H (250 MHz, MeOD) δ ppm 8,63 (1 H, d, J = 4,9 Hz), 8,05 - 8,10 (1 H, m), 7,55 (1 H, dd, J = 4,9, 1,6 Hz), 7,46 (1 H, dt, J = 3,9, 2,1 Hz), 7,35 (4 H, d, J = 2,7 Hz), 4,08 (2 H, s). HPLC-MS: m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Otro subgénero de los compuestos de Fórmula (I) tiene la fórmula:



15 en donde ejemplos no limitantes de R y R⁶ se describen adicionalmente en la presente memoria a continuación en la presente memoria en la Tabla XII.

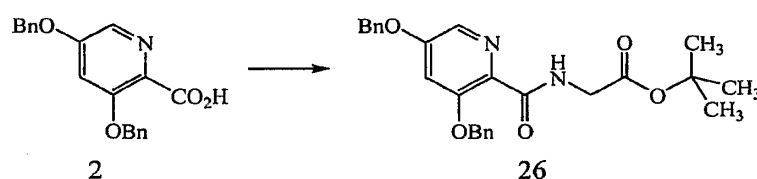
Tabla XII

Núm.	R	R ⁶	Núm.	R	R ⁶
487	-H	-H	502	-OCH ₃	-H
488	-H	-CH ₃	503	-OCH ₃	-CH ₃
489	-H	-CH ₂ CH ₃	504	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃
490	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	505	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
491	-H	-C(CH ₃) ₃	506	-OCH ₃	-C(CH ₃) ₃
492	-OH	-H	507	-CN	-H
493	-OH	-CH ₃	508	-CN	-CH ₃
494	-OH	-CH ₂ CH ₃	509	-CN	-CH ₂ CH ₃
495	-OH	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	510	-CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
496	-OH	-C(CH ₃) ₃	511	-CN	-C(CH ₃) ₃
497	-Cl	-H	512	-F	-H

498	-Cl	-CH ₃	513	-F	-CH ₃
499	-Cl	-CH ₂ CH ₃	514	-F	-CH ₂ CH ₃
500	-Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	515	-F	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
501	-Cl	-C(CH ₃) ₃	516	-F	-C(CH ₃) ₃

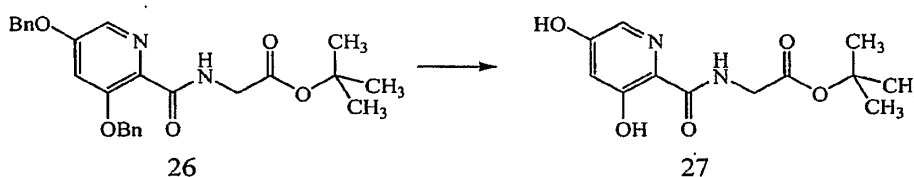
Los compuestos descritos anteriormente se pueden preparar mediante los procedimientos esbozados en los Esquemas XIV-XVI y descritos en los Ejemplos 12-14 a continuación en la presente memoria.

Esquema XIV



5

Reactivos y condiciones: (a) éster *tert*-butílico de glicina HCl, EDCl, HOBT, DIPEA, DMF; temperatura ambiente, 48 h.



Reactivos y condiciones: (b) H₂; Pd/C, EtOH, temperatura ambiente, 22 h.

Ejemplo 12

Éster *tert*-butílico de ácido [(3,5-dihidroxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético (27)

Preparación de éster *tert*-butílico de ácido [(3,5-bis-benciloxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético (26): A una solución de ácido 3,5-bis-benciloxi-piridin-2-carboxílico, 2, (2,36 g, 6,36 mmoles) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente bajo N₂ se le añaden 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (1,83 g, 9,54 mmoles) y 1-hidroxibenzo-triazol (HOBT) (0,086 g, 0,64 mmoles). La mezcla se agita durante 15 minutos, tiempo después del cual se añaden hidrocloreto de éster *tert*-butílico de glicina (1,60 g, 9,54 mmoles) y diisopropiletilamina (DIPEA) (3,32 mL, 19,08 mmoles). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 48 horas y a continuación se concentra a presión reducida. El aceite de color pardo resultante se purifica sobre sílice (EtOAc) para proporcionar 3,04 g (rendimiento de 99%) del compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,19 (1 H, t, J = 5,2 Hz), 8,01 - 8,08 (2 H, m), 7,27-7,54 (9 H, m), 6,97 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 5,24 (2 H, s), 5,13 (2 H, s), 4,17 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 1,51 (9 H, s). HPLC-MS: m/z 449 [M+H]⁺.

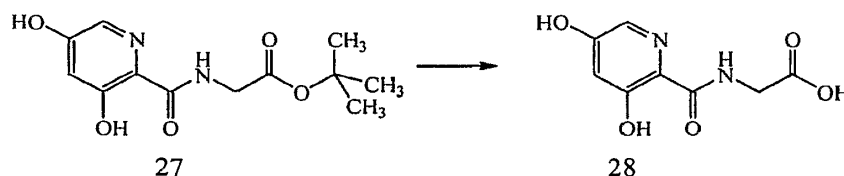
15

20

Preparación de éster *tert*-butílico de ácido [(3,5-dihidroxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético (27): Una solución de éster *tert*-butílico de ácido [(3,5-bis-benciloxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético 26, (3,04 g, 6,79 mmoles) en EtOH (100 mL) que contiene Pd/C al 10% (0,300 g) se agita bajo una atmósfera de H₂ durante 22 horas. La suspensión se filtra a continuación a través de Celite™, se concentra a presión reducida y el producto bruto se purifica sobre sílice (MeOH al 2,5%/CH₂Cl₂) para proporcionar 1,20 g (rendimiento de 66%) del compuesto deseado en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,90 (1 H, s ancho), 8,94 (1 H, s ancho), 8,20 (1 H, t, J = 5,6 Hz), 7,76 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 6,77 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 4,13 (2 H, d, J = 5,5 Hz), 1,53 (9 H, s). HPLC-MS: m/z 269 [M+H]⁺.

25

Esquema XV



30

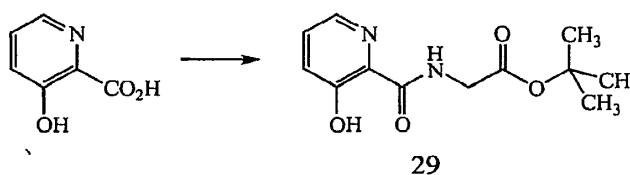
Reactivos y condiciones: (a) TFA, CH₂Cl₂; temperatura ambiente, 16 h.

Ejemplo 13

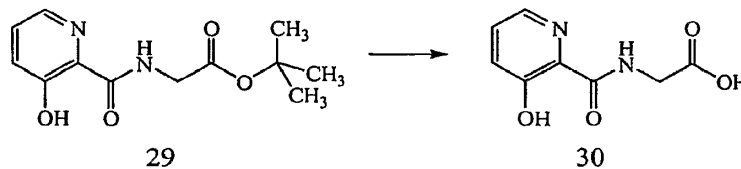
Ácido [(3,5-dihidroxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético (29)

Preparación de ácido [(3,5-dihidroxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético (29): A una solución de éster *tert*-butílico de ácido [(3,5-dihidroxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético, 28, (0,10 g, 0,37 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 mL) a temperatura ambiente se le añade ácido trifluoroacético (1 mL). La reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra a presión reducida. El sólido que queda se recoge mediante filtración, se lava con Et₂O para proporcionar 0,070 g (rendimiento de 89%) del compuesto deseado en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,86 (1 H, s ancho), 9,00 (1 H, t, J = 6,1 Hz), 7,77 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 6,69 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 3,95 (1 H, d, J = 6,2 Hz). HPLC-MS: m/z 213 [M+H]⁺.

Esquema XVI



Reactivos y condiciones: (a) éster *tert*-butílico de glicina HCl, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; temperatura ambiente, 3 días.



Reactivos y condiciones: (b) TFA, CH₂Cl₂; temperatura ambiente, 5 h.

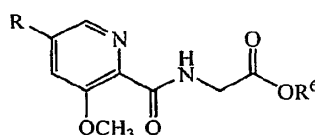
Ejemplo 14

Ácido [(3-hidroxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético (30)

Preparación del éster *tert*-butílico de ácido [(3-hidroxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético (29): A una solución de ácido 3-hidroxipicolínico (0,20 g, 1,44 mmoles) en DMF (5 mL) a 0°C bajo N₂ se le añade diisopropiletilamina (DIPEA) (0,75 mL, 4,3 mmoles), 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,412 g, 2,9 mmoles) y 1-hidroxibenzo-triazol (HOBT) (0,019 g, 0,14 mmoles). La mezcla resultante se agita durante 5 minutos antes de introducir éster *tert*-butílico de glicina HCl (0,36 g, 2,9 mmoles). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 días y a continuación se concentra a presión reducida. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y a continuación se lava con HCl 1 M, NaCl sat., y la capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida hasta obtener un aceite bruto que se purifica sobre sílice (EtOAc/heptano 1:4) para proporcionar 0,078 g (22% de rendimiento) del compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,80 (1 H, s), 8,39 (1 H, s ancho), 8,02 (1 H, dd, J = 4,4, 1,5 Hz), 7,27 (1 H, dd, J = 8,8, 4,4 Hz), 7,25 (1 H, dd, J = 8,4, 1,5 Hz), 4,06 (2 H, d, J = 5,5 Hz), 1,44 (9 H, s). HPLC-MS: m/z 197 [M-tBu]⁺.

Preparación de ácido [(3-hidroxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético (30): A una solución de éster *tert*-butílico de ácido [(3-hidroxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético, 29, (0,070 g, 0,277 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 mL) se le añade TFA (1 mL). La solución resultante se agita durante 5 horas y a continuación se concentra a presión reducida para proporcionar 0,054 g (rendimiento de 99%) del compuesto deseado en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,09 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 7,36 - 7,59 (2 H, m), 4,08 (2 H, s). HPLC-MS: m/z 197 [M+H]⁺.

La categoría VII de la presente descripción se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



en donde ejemplos no limitantes de R y R⁶ se describen adicionalmente en la presente memoria a continuación en la Tabla XIII.

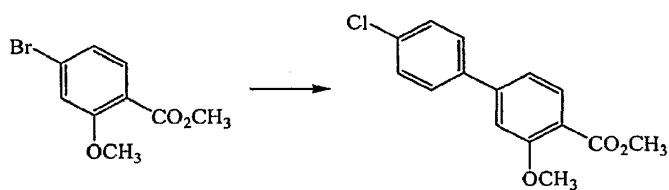
Tabla XIII

Núm.	R	R ⁶	Núm.	R	R ⁶
517	3-fluorofenilo	-H	538	4-metilfenilo	-CH ₃
518	4-fluorofenilo	-H	539	3-etilfenilo	-CH ₃
519	3-clorofenilo	-H	540	4-etilfenilo	-CH ₃
520	4-clorofenilo	-H	541	3-metoxifenilo	-CH ₃
521	3-cianofenilo	-H	542	4-metoxifenilo	-CH ₃
522	4-cianofenilo	-H	543	3-etoxifenilo	-CH ₃
523	3-metilfenilo	-H	544	4-etoxifenilo	-CH ₃
524	4-metilfenilo	-H	545	3-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₃
525	3-etilfenilo	-H	546	4-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₃
526	4-etilfenilo	-H	547	3-clorofenilo	-CH ₂ CH ₃
527	3-metoxifenilo	-H	548	4-clorofenilo	-CH ₂ CH ₃
528	4-metoxifenilo	-H	549	3-cianofenilo	-CH ₂ CH ₃
529	3 -etoxifenilo	-H	550	4-cianofenilo	-CH ₂ CH ₃
530	4-etoxifenilo	-H	551	3-metilfenilo	-CH ₂ CH ₃
531	3-fluorofenilo	-CH ₃	552	4-metilfenilo	-CH ₂ CH ₃
532	4-fluorofenilo	-CH ₃	553	3-etilfenilo	-CH ₂ CH ₃
533	3-clorofenilo	-CH ₃	554	4-etilfenilo	-CH ₂ CH ₃
534	4-clorofenilo	-CH ₃	555	3-metoxifenilo	-CH ₂ CH ₃
535	3-cianofenilo	-CH ₃	556	4-metoxifenilo	-CH ₂ CH ₃
536	4-cianofenilo	-CH ₃	557	3-etoxifenilo	-CH ₂ CH ₃
537	3-metilfenilo	-CH ₃	558	4-etoxifenilo	-CH ₂ CH ₃

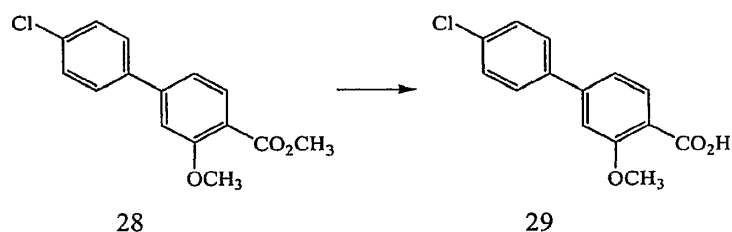
Los compuestos que abarcan la Categoría VII de la presente descripción se pueden preparar mediante los procedimientos esbozados en los Esquemas XVII y XVIII y descritos en los Ejemplos 15 y 16 a continuación en la presente memoria.

5

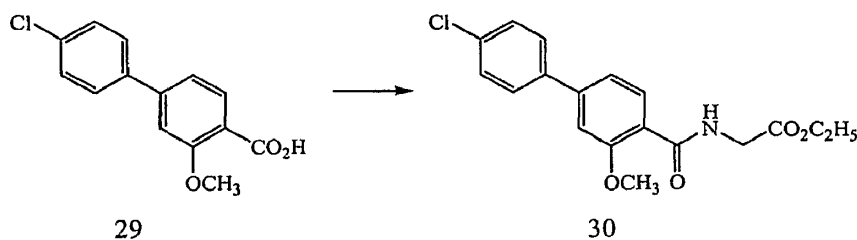
Esquema XVII



Reactivos y condiciones: (a) (4-ClC₆H₄)B(OH)₂, Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄, 1,4-dioxano, MeOH; 80°C, 3 h.



Reactivos y condiciones: (b) LiOH, THF, H₂O; reflujo,



Reactivos y condiciones: (c) GlyOEt.HCl, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF, CH₂Cl₂; temperatura ambiente,

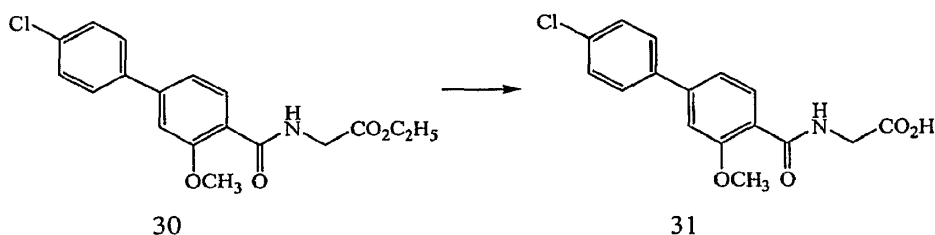
5 Ejemplo 15

Éster metílico de ácido 3-metoxi-4'-metil-bifenil-4-carboxílico (30)

Preparación del éster metílico de ácido 4'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico (28):

10 A una solución desgasificada de 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (0,70 g, 2,86 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL) y MeOH (2,5 mL) se le añaden ácido 4-clorofenilborónico (0,536 g, 3,43 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (0,233 g, 0,286 mmoles) y K₃PO₄ (0,728 g, 3,43 mmoles). La suspensión resultante se calienta a 80°C y se agita durante 3 horas. Después de este tiempo, la reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite™. Los sólidos que se forman se recogen y se lavan con MeOH adicional antes de que el producto filtrado se concentre a presión reducida. La sustancia bruta se purifica sobre sílice (hexanos:EtOAc; 6:1 a 4:1) para proporcionar 0,615 g (78% de rendimiento) del compuesto deseado en forma de cristales de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,89 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,52 - 7,56 (2 H, m), 7,44 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,17 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,12 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 3,99 (3 H, s), 3,92 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 277 [M+H]⁺.

Esquema XVIII



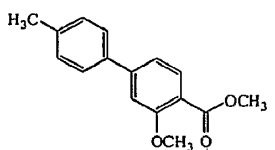
Reactivos y condiciones: (a) LiOH, THF, H₂O; reflujo, 2 h.

Ejemplo 16

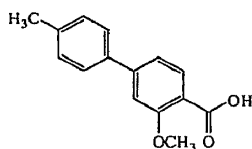
20 Ácido 4'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico

Preparación de ácido 4'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico (31): A una solución de éster metílico de ácido 4'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico, 30, (0,615 g, 2,22 mmoles) en THF (20 mL) y H₂O (5 mL) se le añade LiOH (0,932 g, 22,2 mmoles). La suspensión resultante se calienta a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfría y se concentra a presión reducida. El producto bruto se acidula utilizando HCl conc. El HCl y el sólido resultante se recogen mediante filtración, se lavan con H₂O para proporcionar 0,532 g (rendimiento de 91%) del compuesto deseado en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,69 (1 H, s ancho), 8,26 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,53 - 7,58 (2 H, m), 7,44 - 7,50 (2 H, m), 7,33 (1 H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,20 (1 H, d, J = 1,3 Hz), 4,17 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 263 [M+H]⁺.

Los siguientes son ejemplos no limitantes de compuestos adicionales de Fórmula (I).



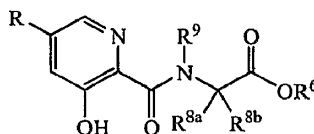
Éster metílico de ácido 3-metoxi-4'-metil-bifenil-4-carboxílico: RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,89 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,52 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,25 - 7,32 (2 H, m), 7,15 - 7,24 (2 H, m), 3,99 (3 H, s), 3,92 (3 H, s), 2,42 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



5

Ácido 3-metoxi-4'-metil-bifenil-4-carboxílico: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,74 (1 H, s ancho), 8,24 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,52 (2 H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,36 (1 H, dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz), 7,30 (2 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,23 (1 H, d, $J = 1,4$ Hz), 4,16 (3 H, s), 2,43 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los compuestos adicionales de Fórmula (I) tienen la fórmula:



10

en donde los ejemplos no limitantes de R^{8a} , R^{8b} , R^9 y R^6 se describen adicionalmente en la presente memoria a continuación en la presente memoria en la Tabla.

Tabla XIV

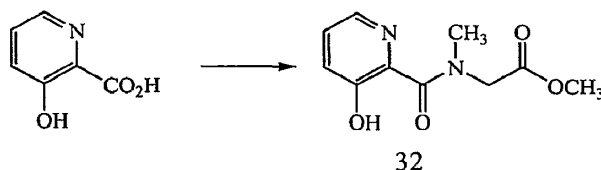
Núm.	R	R^6	R^{8a}	R^{8b}	R^9
559	3-clorofenilo	-H	- CH_3	-H	-H
560	3-clorofenilo	- CH_3	- CH_3	-H	-H
561	3-clorofenilo	-H	- CH_3	- CH_3	-H
562	3-clorofenilo	- CH_3	- CH_3	- CH_3	-H
563	3-clorofenilo	-H	- CH_3	- CH_3	- CH_3
564	3-clorofenilo	- CH_3	- CH_3	- CH_3	- CH_3
565	4-clorofenilo	-H	- CH_3	-H	-H
566	4-clorofenilo	- CH_3	- CH_3	-H	-H
567	4-clorofenilo	-H	- CH_3	- CH_3	-H
568	4-clorofenilo	- CH_3	- CH_3	- CH_3	-H
569	4-clorofenilo	-H	- CH_3	- CH_3	- CH_3
570	4-clorofenilo	- CH_3	- CH_3	- CH_3	- CH_3
571	4-metilfenilo	-H	- CH_3	-H	-H
572	4-metilfenilo	- CH_3	- CH_3	-H	-H
573	4-metilfenilo	-H	- CH_3	- CH_3	-H
574	4-metilfenilo	- CH_3	- CH_3	- CH_3	-H

575	4-metilfenilo	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
576	4-metilfenilo	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃

Los compuestos descritos anteriormente se pueden preparar mediante los procedimientos esbozados a continuación en la presente memoria en los Esquemas XIX y XX y se describen en los Ejemplos 17 y 18 a continuación en la presente memoria.

5

Esquema XIX



Reactivos y condiciones: (a) éster de ácido 2-(*N*-metilamino)acético HCl, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; temperatura ambiente, 32 h.

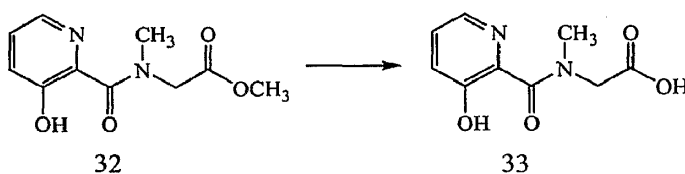
Ejemplo 17

10 Éster etílico de ácido [(3-hidroxi-piridin-2-carbonil)-metil-amino]-acético (32)

Preparación del éster etílico de ácido [(3-hidroxi-piridin-2-carbonil)metilamino]acético (31): A una solución de ácido 3-hidroxi picolínico (0,40 g, 2,88 mmoles) en DMF (5 mL) se le añaden diisopropiletilamina (DIPEA) (1,50 mL, 8,63 mmoles), 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,825 g, 4,31 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (0,039 g, 0,29 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos, a continuación se añade hidrocloreuro de éster de ácido metilaminoacético (0,663 g, 4,31 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 32 horas, después de lo cual el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se reparte entre EtOAc y HCl 1 M y la capa orgánica se separa y se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. La sustancia bruta se purifica sobre sílice (EtOAc:hexanos 1:1) para proporcionar 0,10 g (rendimiento del 15%) del compuesto deseado en forma de un sólido incoloro. HPLC-MS: *m/z* 240 [M+H]⁺.

15

Esquema XX



20

Reactivos y condiciones: (a) NaOH, THF, H₂O; reflujo, 3 h.

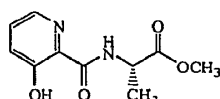
Ejemplo 18

Ácido [(3-hidroxi-piridin-2-carbonil)-metil-amino]-acético (33)

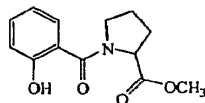
Preparación de ácido [(3-hidroxi-piridin-2-carbonil)-metil-amino]-acético (33): A una solución de éster etílico de ácido [(3-hidroxi-piridin-2-carbonil)metilamino]acético, 32, (0,10 g, 0,42 mmoles) en THF (4 mL) se le añaden H₂O (1 mL) y NaOH (0,90 g, 2,25 mmoles). La reacción se agita durante 3 horas y a continuación se concentra a presión reducida. El aceite restante se acidula a pH ~1 con HCl 1 M y la solución se concentra a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino. El sólido se suspende en CHCl₃:isopropanol (1:1) a continuación se recoge mediante filtración. El sólido se lava con CHCl₃:isopropanol (1:1) adicional, a continuación se transfiere a un matraz y se tritura con Et₂O para proporcionar 0,075 g (rendimiento de 85%) del compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (250 MHz, MeOD) δ ppm (rotámetros) 8,26 (1 H, s), 7,63 - 7,74 (1 H, m), 7,56 - 7,63 (1 H, m), 4,38 (1 H, s) 4,32 (1 H, s), 3,20 (1,5 H, s), 3,12 (1,5 H, s). HPLC-MS: *m/z* 211 [M+H]⁺.

30

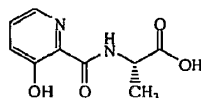
Los siguientes son ejemplos no limitantes de los compuestos descritos anteriormente.



Éster metílico de ácido 2-(S)-[(3-hidroxi-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico: RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,86 (1 H, s), 8,47 (1 H, s ancho), 8,10 (1 H, dd, *J* = 4,1, 1,7 Hz), 7,28 - 7,43 (2 H, m), 4,63 - 4,84 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 1,57 (3 H, d, *J* = 7,3 Hz). HPLC-MS: *m/z* 225 [M+H]⁺.



5 Éster metílico de ácido 1-(3-hidroxi-piridin-2-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico: RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm (rotámeros) 12,86 (0,67 H, s ancho), 12,44 (0,33 H, s ancho), 8,14 (0,33 H, t, *J* = 2,9 Hz), 7,98 (0,67 H, dd, *J* = 3,7, 2,1 Hz), 7,24 - 7,31 (2 H, m), 5,38 (0,67 H, dd, *J* = 8,5, 3,4 Hz), 4,63 - 4,75 (0,33 H, m), 4,37 (0,67 H, t, *J* = 6,7 Hz), 3,80 - 4,01 (1,33 H, m), 3,79 (1 H, s), 3,70 (2 H, s), 1,87 - 2,44 (4 H, m). HPLC-MS: *m/z* 251 [M+H]⁺.



10 Ácido 2S-[(3-hidroxi-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico: RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,87 (1 H, s ancho), 12,28 (1 H, s), 9,19 (1 H, d, *J* = 7,5 Hz), 8,19 (1 H, dd, *J* = 4,3, 1,4 Hz), 7,50 - 7,65 (1 H, m), 7,37 - 7,49 (1 H, m), 3,95 - 4,95 (1 H, m), 1,45 (3 H, d, *J* = 7, Hz). HPLC-MS: *m/z* 211 [M+H]⁺.

15 La administración de uno o más de los compuestos de Fórmula (I), solos en forma de composiciones farmacéuticas, opcionalmente combinados con otros compuestos o composiciones farmacéuticamente activos, puede ser eficaz en el tratamiento de los siguientes estados de enfermedad o afecciones:

i) como inhibidores de la proteína HIF-1α proil hidroxilasa humana; y de ese modo proporcionar un medio para regular el flujo sanguíneo, el suministro de oxígeno y la utilización de energía en tejidos isquémicos;

ii) los compuestos de la presente invención son eficaces para regular el flujo sanguíneo, el suministro de oxígeno y la utilización de energía en tejidos isquémicos; y

20 iii) los compuestos de la presente invención proporcionan HIF-1α estabilizado mediante el bloqueo de una ruta de degradación mediada por la HIF proil hidroxilasa.

25 Cada uno de los estados de enfermedad o afecciones que el formulador desea tratar puede requerir diferentes niveles o cantidades de los compuestos descritos en la presente memoria para obtener un nivel terapéutico. El formulador puede determinar esta cantidad mediante cualquiera de los procedimientos de ensayo conocidos por el profesional o experto en la técnica.

30 Los compuestos de la presente invención pueden ser inhibidores de la HIF-1α proil hidroxilasa cuando se administran en cantidades farmacéuticamente eficaces, y por lo tanto proporcionan un aumento de la respuesta angiogénica o respuestas celulares que se activan por factores de transcripción que están directa o indirectamente afectados por un aumento en la concentración de HIF-1α celular. Los ejemplos no limitantes de estas enfermedades o estados de enfermedad se enumeran a continuación en la presente memoria, entre otros, Enfermedad Vasculat Periférica (EVP), enfermedad arterial coronaria (EAC), insuficiencia cardíaca, isquemia y anemia. Los compuestos de la invención son especialmente eficaces en el tratamiento de la anemia.

Estimulación de la producción de EPO: anemia

35 El HIF-1 es un factor de transcripción que también regula el gen EPO inducible por hipoxia. La unión a HIF-1 es necesaria para la activación transcripcional de la EPO en respuesta a la hipoxia (Semenza, G.L., "Regulation of erythropoietin production: New insights into molecular mechanisms of oxygen homeostasis", *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, Vol. 8, pág. 863-884. En particular, HIF-1α se une al elemento de respuesta a la hipoxia 3' del gen EPO, lo que da como resultado un aumento notable de la transcripción de EPO (Semenza, G. L., et al. "Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1", *J. Biol. Chem.* Vol. 269, pág. 23757-63 (1994)). La EPO, a su vez, es esencial para el mantenimiento de los glóbulos rojos al controlar la proliferación y diferenciación de las células progenitoras eritroides a glóbulos rojos (Krantz, S. B., "Erythropoietin," *Blood*, vol. 77, pág. 419-434 (1991)). Durante el desarrollo fetal, el hígado es la principal fuente de EPO. Poco antes del nacimiento, la producción de EPO en el hígado disminuye y el riñón se convierte en la fuente principal de EPO. Sin embargo, en adultos, otros órganos tales como el hígado y el cerebro producen cantidades pequeñas pero significativas de EPO.

45 Una deficiencia de eritropoyetina se asocia con anemia. En seres humanos, la forma más frecuente de anemia se asocia con insuficiencia renal.

La EPO se ha descrito en el tratamiento de la anemia: asociada con la quimioterapia; que se produce como consecuencia del SIDA; y debido a prematuridad y donación autóloga de sangre. La EPO incluso se ha sugerido como un agente de uso general en la cirugía opcional preoperatoria.

Angiogénesis

La angiogénesis, el brote de nuevos vasos sanguíneos de la vasculatura preexistente, desempeña un papel crucial en una amplia gama de procesos fisiológicos y patológicos (Nguyen, L.L. et al., *Int. Rev. Cytol.*, 204, 1-48, (2001)). La angiogénesis es un proceso complejo, mediado por la comunicación entre las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos y su entorno circundante. En las fases tempranas de la angiogénesis, las células tisulares o tumorales producen y secretan factores de crecimiento proangiogénicos en respuesta a estímulos ambientales tales como la hipoxia. Estos factores se difunden a las células endoteliales cercanas y estimulan los receptores que conducen a la producción y secreción de proteasas que degradan la matriz extracelular circundante. Las células endoteliales activadas comienzan a migrar y proliferar en el tejido circundante hacia la fuente de estos factores de crecimiento (Bussolino, F., *Trends Biochem. Sci.*, 22, 251-256, (1997)). Las células endoteliales dejan de proliferar a continuación y se diferencian a estructuras tubulares, que es la primera etapa en la formación de vasos sanguíneos maduros, estables. Posteriormente, las células periendoteliales, tales como los pericitos y las células de músculo liso, son reclutados hacia el vaso recién formado en una etapa adicional hacia la maduración del vaso.

La angiogénesis está regulada por un equilibrio de factores pro- y anti-angiogénicos de origen natural. El factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento de fibroblastos y la angiopoyetina representan algunos de los muchos posibles factores de crecimiento pro-angiogénicos. Estos ligandos se unen a sus respectivas tirosina quinasa de tipo receptor en la superficie de las células endoteliales y transducen señales que promueven la migración y proliferación celular. Mientras que muchos factores reguladores han sido identificados, los mecanismos moleculares de este proceso aún no se comprenden completamente.

Existen muchos estados patológicos provocados por una angiogénesis persistente, no regulada o inadecuadamente regulada. En tales estados de enfermedad, la angiogénesis no regulada o inadecuadamente regulada puede causar una enfermedad particular o exacerbar un estado patológico existente. Por ejemplo, la neovascularización ocular ha sido implicada como la causa más común de ceguera y subyace a la patología de aproximadamente 20 enfermedades oculares. En ciertas afecciones previamente existentes, tales como la artritis, los vasos sanguíneos capilares recién formados invaden las articulaciones y destruyen el cartílago. En la diabetes, los nuevos capilares formados en la retina invaden el humor vítreo y causan sangrado y ceguera.

Tanto el crecimiento como la metástasis de los tumores sólidos también son dependientes de la angiogénesis (Folkman et al., "Tumor Angiogenesis", Capítulo 10, 206-32, en *The Molecular Basis of Cancer* Mendelsohn et al., Eds., W. B. Saunders, (1995)). Se ha demostrado que los tumores que aumentan más de 2 mm de diámetro deben obtener su propio suministro de sangre y lo hacen induciendo el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos capilares. Después de que estos nuevos vasos sanguíneos se incorporen al tumor, proporcionan nutrientes y factores de crecimiento esenciales para el crecimiento del tumor, así como un medio para que las células tumorales entren en la circulación y desarrollen metástasis en sitios distantes, tales como el hígado, los pulmones o los huesos (Weidner, *New Eng. J. Med.*, 324, 1, 1-8 (1991)). Cuando se utilizan como fármacos en animales portadores de tumores, los inhibidores naturales de la angiogénesis pueden prevenir el crecimiento de tumores pequeños (O'Reilly et al., *Cell*, 79, 315-28 (1994)). En algunos protocolos, la aplicación de tales inhibidores conduce a la regresión del tumor y la latencia incluso después de la interrupción del tratamiento (O'Reilly et al., *Cell*, 88, 277-85 (1997)). Por otra parte, el suministro de inhibidores de la angiogénesis a ciertos tumores puede potenciar su respuesta a otros regímenes terapéuticos (Teischer et al., *Int. J. Cancer*, 57, 920-25 (1994)).

Enfermedad vascular periférica

Enfermedad vascular periférica (EVP) es el término utilizado para describir el síndrome clínico de insuficiencia vascular fuera de la circulación coronaria y que típicamente afecta a la circulación a las extremidades inferiores. Se estima que hay de 8-12 millones de pacientes en los EE.UU. con enfermedad vascular periférica; otros 16,5 millones sin diagnosticar. La aterosclerosis es, con diferencia, la principal causa de enfermedad vascular periférica (EVP), aunque varios procesos de enfermedad discretos pueden contribuir a su desarrollo y progresión (es decir, diabetes, vasculitis inmunitaria y trauma). La EVP aterosclerótica se puede presentar de tres formas:

- 1) *EVP asintomática* diagnosticada sobre la base de pruebas no invasivas (generalmente examen físico);
- 2) *Claudicación intermitente* con síntomas de dolor en las piernas con el ejercicio; y
- 3) *Isquemia crítica de extremidades* con dolor en las piernas en reposo y cambios isquémicos que amenazan las extremidades (generalmente ulceraciones cutáneas no curativas o infectadas).

La prevalencia de EVP ajustada por edad (edad promedio de 66 años) en la población de EE.UU. es de aproximadamente el 12%. De esos pacientes con claudicación, 20-30% tendrá síntomas progresivos y 10% requerirá una amputación para la isquemia crítica de la extremidad. Aunque los pacientes con EVP sintomática sufren disminuciones significativas en la movilidad, la masa muscular, la densidad ósea y la calidad de vida, actualmente no hay terapias médicas eficaces disponibles.

Los compuestos cuando se administran *in vivo* inhiben la HIF-1 α proliil hidroxilasa, lo que conduce a un aumento de la expresión de genes regulados por HIF, *entre otros*, factores angiogénicos, eritropoyetina y enzimas glicolíticas, lo que da como resultado de ese modo una mejora en el flujo sanguíneo, el suministro de oxígeno y la utilización de la energía en los tejidos isquémicos.

- 5 Aunque muchos estados de enfermedad se deben a una angiogénesis persistente no regulada o inadecuadamente regulada, algunos estados de enfermedad podrían tratarse mediante un aumento de la angiogénesis. El crecimiento y la reparación del tejido son eventos biológicos en donde se producen proliferación celular y angiogénesis. Por lo tanto, un aspecto importante de la reparación de la herida es la revascularización del tejido dañado por angiogénesis.

Heridas

- 10 Las heridas crónicas que no se curan son una causa importante de morbilidad prolongada en la población humana de edad avanzada. Este es especialmente el caso en pacientes postrados en la cama o diabéticos que desarrollan úlceras cutáneas graves que no cicatrizan. En muchos de estos casos, el retraso en la curación es el resultado de un suministro inadecuado de sangre, ya sea como resultado de una presión continua o de un bloqueo vascular. La mala circulación capilar debida a la aterosclerosis de las arterias pequeñas o la estasis venosa contribuye a que no se repare el tejido dañado.
- 15 Tales tejidos a menudo se infectan con microorganismos que proliferan sin ser contestados por los sistemas de defensa innatos del organismo que requieren tejido bien vascularizado para eliminar eficazmente los organismos patógenos. Como resultado, la mayoría de las intervenciones terapéuticas se centran en restaurar el flujo sanguíneo a los tejidos isquémicos, permitiendo así que los nutrientes y los factores inmunológicos accedan al sitio de la herida.

Lesiones ateroscleróticas

- 20 Las lesiones ateroscleróticas en los vasos grandes pueden causar isquemia tisular que podría mejorarse modulando el crecimiento de los vasos sanguíneos en el tejido afectado. Por ejemplo, las lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias pueden causar angina e infarto de miocardio que podrían prevenirse si se pudiera restaurar el flujo sanguíneo estimulando el crecimiento de las arterias colaterales. De manera similar, las lesiones ateroscleróticas en las arterias grandes que irrigan las piernas pueden causar isquemia en el músculo esquelético que limita la movilidad y en algunos casos requiere amputación, que también puede prevenirse mejorando el flujo sanguíneo con terapia angiogénica.
- 25

Diabetes/Hipertensión

- 30 Las enfermedades tales como la diabetes y la hipertensión se caracterizan por una disminución en el número y la densidad de los vasos sanguíneos pequeños, tales como arteriolas y capilares. Estos pequeños vasos sanguíneos son importantes para el suministro de oxígeno y nutrientes. Una disminución en el número y la densidad de estos vasos contribuye a las consecuencias adversas de la hipertensión y la diabetes, incluyendo claudicación, úlceras isquémicas, hipertensión acelerada e insuficiencia renal. Estos trastornos comunes y muchas otras dolencias menos comunes, tales como la enfermedad de Burgers, podrían mejorarse aumentando el número y la densidad de los vasos sanguíneos pequeños mediante la terapia angiogénica.

- 35 La presente descripción se refiere adicionalmente a formas de los presentes compuestos, que bajo condiciones fisiológicas normales de seres humanos o mamíferos superiores liberan los compuestos. En una realización de la invención, una iteración de este aspecto incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los análogos descritos en la presente memoria. El formulador, para los fines de compatibilidad con el modo de suministro, excipientes y similares, puede seleccionar una forma de sal de los análogos presentes sobre otra, ya que los compuestos en sí mismos son las especies activas que mitigan los procesos de enfermedad descritos en la presente memoria.
- 40

Formulaciones

La presente divulgación también se refiere a composiciones o formulaciones que comprenden los inhibidores de una proteína HIF-1 α proliil hidroxilasa humana según la presente invención. En general, las composiciones de la presente divulgación comprenden:

- 45
- a) una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de la proteína HIF-1 α proliil hidroxilasa humana según la presente invención que son eficaces para el tratamiento de la EVP, la insuficiencia cardíaca, la isquemia y la anemia; y
 - b) uno o más excipientes.

- 50 Los términos "excipiente" y "portador" se utilizan indistintamente en toda la descripción y dichos términos se definen en la presente memoria como "ingredientes que se utilizan en la práctica de formulación de una composición farmacéutica segura y eficaz".

El formulador entenderá que los excipientes se utilizan principalmente para servir en el suministro de un producto farmacéutico seguro, estable y funcional, que sirve no solo como parte del vehículo general para el suministro sino también como un medio para lograr una absorción eficaz por parte del receptor del ingrediente activo. Un excipiente

puede desempeñar un papel tan simple y directo como ser una carga inerte, o un excipiente como se emplea en la presente memoria puede ser parte de un sistema o recubrimiento estabilizador de pH para asegurar el suministro de los ingredientes de manera segura al estómago. El formulador también puede aprovechar el hecho de que los compuestos tienen una potencia celular mejorada, propiedades farmacocinéticas, así como una biodisponibilidad oral mejorada.

5 Los ejemplos no limitantes de las composiciones según la presente divulgación incluyen:

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

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

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

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

- 15 a) de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de uno o más inhibidores de la proteína HIF-1 α prolil hidroxilasa humana según la presente invención y
- b) uno o más excipientes.

20 El término "cantidad eficaz" como se emplea en la presente memoria significa "una cantidad de uno o más inhibidores de la HIF-1 α prolil hidroxilasa, eficaz a las dosificaciones y durante los períodos de tiempo necesarios para lograr el resultado deseado o terapéutico". Una cantidad eficaz puede variar de acuerdo con factores conocidos en la técnica, tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del ser humano o animal que se esté tratando. Aunque los regímenes de dosificación concretos se pueden describir en los ejemplos en la presente memoria, un experto en la técnica apreciará que el régimen de dosificación se puede alterar para proporcionar una respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar diariamente varias dosis divididas o la dosis se puede reducir proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Además, las composiciones se pueden administrar tan frecuentemente como sea necesario para lograr una cantidad terapéutica.

25 La presente invención se refiere adicionalmente al uso de uno o más de los inhibidores de la HIF-1 α prolil hidroxilasa de la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de la anemia.

30 La presente invención se refiere adicionalmente al uso de uno o más de los inhibidores de la HIF-1 α prolil hidroxilasa de la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de la angiogénesis.

La presente invención se refiere adicionalmente al uso de uno o más de los inhibidores de la HIF-1 α prolil hidroxilasa de la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de la enfermedad vascular periférica.

La presente invención se refiere adicionalmente al uso de uno o más de los inhibidores de la HIF-1 α prolil hidroxilasa de la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de heridas.

35 Se pueden utilizar uno o más de los inhibidores de la HIF-1 α prolil hidroxilasa para preparar un medicamento para el tratamiento de lesiones ateroscleróticas.

La presente invención se refiere adicionalmente al uso de uno o más de los inhibidores de la HIF-1 α prolil hidroxilasa de la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de la diabetes.

40 La presente invención se refiere adicionalmente al uso de uno o más de los inhibidores de la HIF-1 α prolil hidroxilasa de la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de la hipertensión.

Se pueden utilizar uno o más de los inhibidores de la HIF-1 α prolil hidroxilasa para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad afectada por el nivel de VEGF, GAPDH y eritropoyetina.

45 La presente invención se refiere adicionalmente al uso de uno o más de los inhibidores de la HIF-1 α prolil hidroxilasa de la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis, artritis reumatoide, hemangiomas, enfermedad de Osler-Weber-Rendu o telangiectasia hemorrágica hereditaria, tumores sólidos o portados por la sangre y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

50 La presente divulgación se refiere adicionalmente al uso de uno o más de los inhibidores de la HIF-1 α prolil hidroxilasa que pueden usarse para preparar un medicamento para el tratamiento de un trastorno elegido entre retinopatía diabética, degeneración macular, cáncer, anemia de células falciformes, sarcoidosis, sífilis, pseudoxantoma elástico,

enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis/vitritis crónica, infecciones por micobacterias, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía del prematuro, enfermedad de Eales, enfermedad de Behcet, infecciones que causan retinitis o coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, enfermedad de Best, miopía, foveas ópticas, enfermedad de Stargardt, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndrome de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismo y complicaciones post-láser, enfermedades asociadas con rubeosis y vitreoretinopatía proliferativa.

Método de uso

Al aumentar la transcripción de estos genes diana HIF-1, los inhibidores de la HIF-1 α proil hidroxilasa de la presente invención proporcionan un método para aumentar la vascularización del tejido en un sujeto. Como se emplea en la presente memoria, "vascularización del tejido" significa una respuesta pro-angiogénica por medio de la cual los vasos sanguíneos u otros vasos o conductos se desarrollan en, o alrededor de, un tejido afectado. No es necesarios que el tejido afectado sea hipóxico o isquémico *per se*, pero, más bien, los inhibidores de la HIF-1 α proil hidroxilasa ayudan a mantener o estimular adicionalmente la respuesta proangiogénica del organismo a la hipoxia. Un ejemplo no limitante de "vascularización" incluye la proliferación capilar en una herida sin cicatrización o a lo largo del borde del tejido isquémico. Por lo tanto, estos compuestos mejoran la capacidad del organismo para revascularizar tejidos dañados o aumentar la vasculatura (p. ej., para prevenir el daño hipóxico). Los ejemplos no limitantes de "tejido" incluyen: tejido cardíaco, tal como miocardio y ventrículos cardíacos; músculo esquelético; tejido neurológico, tal como de cerebelo; órganos internos, tales como el estómago, intestino, páncreas, hígado, bazo y pulmón; y apéndices distales tales como dedos de manos y pies.

La producción de Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) estimula la acumulación de la concentración celular de HIF-1 α , que es conocida por su capacidad para inducir fugas vasculares. Se ha demostrado que la tensión de oxígeno es un regulador clave de la expresión del gen VEGF, tanto *in vitro* como *in vivo*. Durante la inducción de VEGF, se demuestra que el VEGF induce la formación de neo-vasos funcionales en la córnea del ratón y mejora el flujo sanguíneo en un modelo de perro de enfermedad arterial coronaria. Los inhibidores de la HIF-1 α proil hidroxilasa proporcionan una mejora en la expresión de múltiples genes inducibles por hipoxia, incluidos VEGF, GAPDH y eritropoyetina (EPO). Además, los inhibidores de la HIF-1 α proil hidroxilasa mejoran la acumulación de HIF-1 α en el citoplasma y el núcleo. Los ratones transgénicos que expresaban un HIF-1 α constitutivamente activo en la piel presentaban un aumento de la vascularidad dérmica y tenían un aumento de 13 veces en los niveles de VEGF.

La presente divulgación también se refiere a un método para controlar la proteína HIF-1 α proil hidroxilasa humana. El presente método comprende la etapa de administrar a un ser humano o mamífero superior una cantidad eficaz de una composición que comprende uno o más inhibidores de la proteína HIF-1 α proil hidroxilasa humana.

Los inhibidores de la proteína HIF-1 α proil hidroxilasa humana se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de arritmias auriculares y trastornos relacionados.

La presente divulgación también se refiere a la inhibición del factor HIF-1 α proil hidroxilasa inducible por hipoxia en la remodelación y función del miocardio, proporcionando de ese modo medios para inducir la angiogénesis en un paciente que experimenta isquemia.

La presente invención se refiere a uno o más inhibidores de la proteína HIF-1 α proil hidroxilasa humana según la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de la anemia que comprende administrar a un ser humano o mamífero que necesita tratamiento una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de la proteína HIF-1 α proil hidroxilasa humana según la presente invención.

La presente invención se refiere a uno o más inhibidores de la proteína HIF-1 α proil hidroxilasa humana de acuerdo con la presente invención para su uso en un método para regular la anemia que comprende administrar a un ser humano o mamífero que necesita tratamiento una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de la proteína HIF-1 α proil hidroxilasa humana de acuerdo con la presente invención.

La presente invención se refiere a uno o más inhibidores de la proteína HIF-1 α proil hidroxilasa humana de acuerdo con la presente invención para su uso en un método para prevenir la anemia que comprende administrar a un ser humano o mamífero que necesita tratamiento una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de la proteína HIF-1 α proil hidroxilasa humana de acuerdo con la presente invención.

Procedimientos

Ensayo de actividad EGLN-1

La actividad de la enzima EGLN-1 (o EGLN-3) se determina mediante espectrometría de masas (ionización de desorción con láser asistida por matriz, MS de tiempo de vuelo, MALDI-TOF MS - para detalles del ensayo, consúltese la referencia (Greis et al., 2006). La EGLN-1-179/426 humana recombinante se prepara como se describe anteriormente y en los Datos Complementarios. La EGLN-3 humana recombinante completa se prepara de manera similar, sin embargo, es necesario utilizar la fusión His-MBP-TVMV-EGLN-3 para el ensayo debido a la inestabilidad de la proteína escindida. Para ambas enzimas, el péptido HIF-1 α correspondiente a los residuos 556-574

(DLDLEALAPYIPADDDFQL) se utiliza como sustrato. La reacción se realiza en un volumen total de 50 μ l que contiene TrisCl (5 mM, pH 7,5), ascorbato (120 μ M), 2-oxoglutarato (3,2 μ M), HIF-1 α (8,6 μ M) y albúmina de suero bovino (0,01%). La enzima, cantidad predeterminada para hidroxilato al 20% de sustrato en 20 minutos, se añade para comenzar la reacción. Cuando se utilizan inhibidores, los compuestos se preparan en dimetilsulfóxido a 10 veces la concentración de ensayo final. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene transfiriendo 10 μ l de mezcla de reacción a 50 μ l de una solución matriz de espectrometría de masas (ácido α -ciano-4-hidroxicinámico, 5 mg/mL en acetonitrilo al 50%/TFA al 0,1%, NH_4PO_4 5 mM). Dos microlitros de la mezcla se aplican sobre una placa diana MALDI-TOF MS para el análisis con un Applied Biosystems (Foster City, CA) 4700 Proteomics Analyzer MALDI-TOF MS equipado con un láser Nd:YAG (355 nm, ancho de pulso de 3 ns, tasa de repetición de 200 Hz). El producto peptídico hidroxilado se identifica a partir del sustrato por la ganancia de 16 Da. Los datos definidos como porcentaje de conversión de sustrato a producto se analizan en GraphPad Prism 4 para calcular los valores de Cl_{50} .

Ensayo ELISA de VEGF

Las células HEK293 se siembran en placas recubiertas con polilisina de 96 pocillos a 20.000 células por pocillo en DMEM (FBS al 10%, NEAA al 1%, glutamina al 0,1%). Después de la incubación durante la noche, las células se lavan con 100 μ l de Opti-MEM (Gibco, Carlsbad, CA) para eliminar el suero. El compuesto en DMSO se diluye seriadamente (comenzando con 100 μ M) en Opti-MEM y se añade a las células. El acondicionado se analiza para determinar VEGF con un kit de inmunoensayo de VEGF humano Quantikine (R&D Systems, Minneapolis, MN). Las mediciones de densidad óptica a 450 nm se registran utilizando Spectra Max 250 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los datos definidos como % de estimulación DFO se utilizan para calcular los valores de CE_{50} con el soporte lógico GraphPad Prism 4 (San Diego, CA).

Estudio isquémico de la extremidad posterior del ratón.

Todo el trabajo con animales se realiza de acuerdo con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (Academia Nacional de Ciencias; Copyright© 1996) y las pautas del Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Procter and Gamble Pharmaceuticals. Los autores de la presente invención estudiaron ratones C57B1/6 macho de 9-10 semanas de edad del Laboratorio Charles River (Portage, MI). A los ratones se les administra por vía oral vehículo (tampón de carbonato acuoso, 50 mM; pH 9,0) o compuesto 1 en el vehículo a 50 mg/kg o 100 mg/kg. Los animales reciben dosis tres veces: día 1 a las 8 am y 5 pm, día 2 a las 8 am. Una hora después de la primera dosis, se realiza una ligadura arterial unilateral bajo anestesia con isoflurano. La arteria femoral se liga proximal al origen de la arteria poplítea. La extremidad contralateral se somete a un procedimiento quirúrgico simulado. La ligadura se realiza de forma alterna entre las extremidades posteriores derecha e izquierda. Dos horas después de la dosificación a las 8 am del día 2, los autores de la presente invención obtienen sangre con una barra ventricular mientras los ratones estaban anestesiados con isoflurano. Las muestras de suero para el análisis de EPO se obtienen utilizando tubos de separación de suero de coágulo en gel. Los músculos del corazón, el hígado y el gastrocnemio se recolectan, se congelan instantáneamente en nitrógeno líquido y se almacenan a -80°C hasta su uso.

Ensayo de EPO en suero de ratón

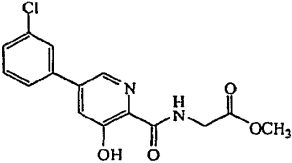
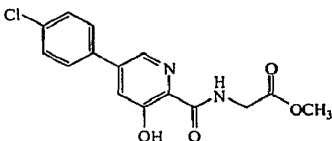
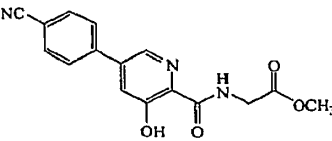
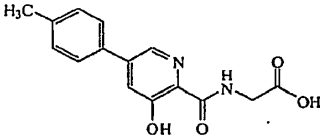
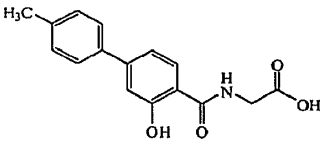
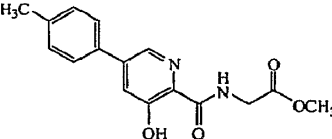
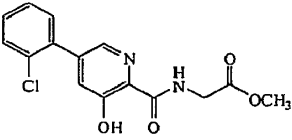
La EPO en suero de ratón se detecta utilizando un kit de ELISA Mouse Quantikine Erythropoyetin de R&D Systems de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

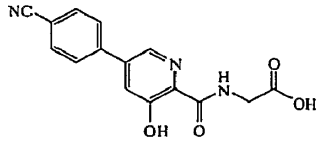
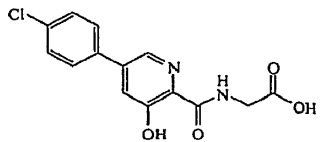
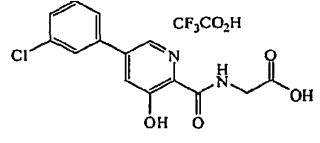
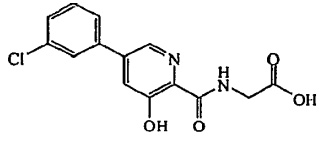
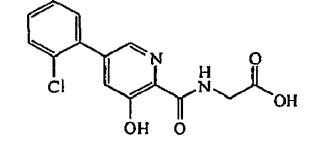
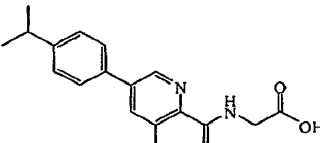
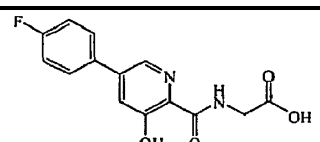
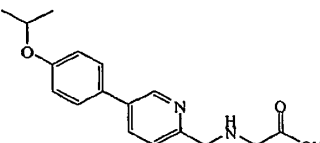
Análisis de transferencia Western para HIF en tejido de ratón

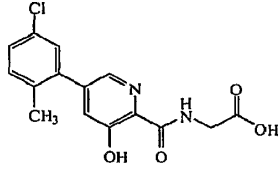
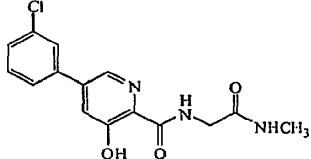
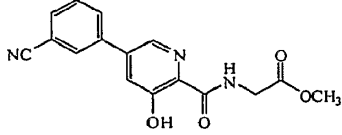
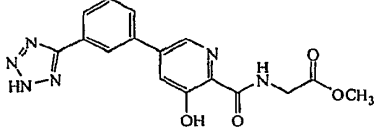
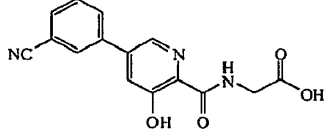
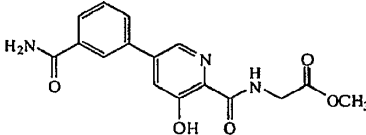
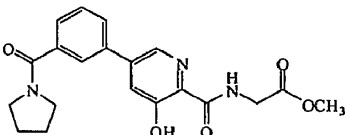
Los tejidos de ratones almacenados a -80°C se pulverizan con mortero y mano de mortero enfriados con nitrógeno líquido. Los extractos nucleares se preparan utilizando un kit NE-PER (Pierce Biotechnology). Para la inmunoprecipitación, el extracto nuclear se añade al anticuerpo monoclonal contra HIF-1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

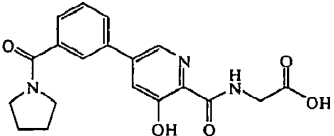
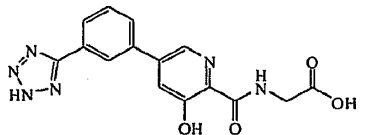
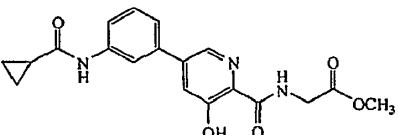
La Tabla XV a continuación proporciona ejemplos no limitantes de la respuesta *in vivo* para los compuestos según la presente divulgación (indicado como *).

Tabla XV

Compuesto	EGLIN1 CI ₅₀ μM	EGLIN3 CI ₅₀ μM	VEGF CE ₅₀ μM	Respuesta de la EPO
 <p>Éster metílico de ácido [[5-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino]-acético*</p>	2,8	21,4	9,9 (39)	sí
 <p>Éster metílico de ácido [[5-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino]-acético*</p>	3,7	-	>100	ND*
 <p>Éster metílico de ácido [[5-(4-ciano-fenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino]-acético*</p>	5,8	-	>100	ND
 <p>Ácido [(3-hidroxi-5-(4-metilfenil)piridin-2-carbonil)amino]-acético</p>	0,65	0,18	42,1	sí
 <p>Ácido [(3-hidroxi-4'-(4-metil-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético</p>	20	-	>100	sí
 <p>Éster metílico de ácido [(3-hidroxi-5-(4-metilfenil)-piridin-2-carbonil)-amino]-acético</p>	4,1	52,3	8,2	ND
 <p>Éster metílico de ácido [[5-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino]-acético*</p>	6,8	37,5	7,7	sí

 <p>Ácido {[5-(4-cianofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético*</p>	0099	0,56	4,3	sí
 <p>Ácido {[5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético*</p>	0,24	0,083	-	sí
 <p>Sal de ácido trifluoroacético de ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético*</p>	0,41	--	7,6	ND
 <p>Ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético*</p>	1,1	0,39	-	sí
 <p>Ácido {[5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético*</p>	1,1	0,39	-	sí
 <p>Ácido {[5-(4-isopropilfenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético</p>	0,44	--	15	--
 <p>Ácido {[5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético</p>	0,3	--	>100	--
 <p>Ácido {[5-(4-isopropoxifenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético</p>	1,6	--	>100	--

 <p>Ácido {[5-(2-metil-5-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético</p>	2,5	--	3,3	--
 <p>5-(3-clorofenil)-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-3-hidroxipicolinamida</p>	1,2	1,3	1,4	sí
 <p>Éster metílico de ácido {[5-(3-ciano-fenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético</p>	5,1	--	>100	ND
 <p>Éster metílico de ácido ({3-hidroxi-5-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-piridin-2-carbonil}-amino)-acético</p>	2,6	--	>100	ND
 <p>Ácido {[5-(3-cianofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético</p>	0,19	--	>100	ND
 <p>Éster metílico de ácido {[5-(3-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético</p>	11,2	--	50,1	ND
 <p>Éster metílico de ácido ({3-hidroxi-5-[3-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-piridin-2-carbonil}-amino)-acético</p>	2,5	--	>100	ND

 <p>Ácido ({3-hidroxi-5-[3-(pirrolidin-1-carbonil)fenil]-piridin-2-carbonil}amino)-acético</p>	0,3	--	>100	ND
 <p>Ácido ({3-hidroxi-5-[3-(2H-tetrazol-5-il)fenil]-piridin-2-carbonil}amino)-acético</p>	0,4	--	>100	ND
 <p>Éster metílico de ácido ({5-[3-(ciclopropanocarbonil-amino)-fenil]-3-hidroxi-piridin-2-carbonil}amino)-acético</p>	9,2	--	--	ND

* ND = no determinado. Se debe entender que las dimensiones y valores divulgados en la presente memoria no están estrictamente limitados a los valores numéricos exactos citados. En cambio, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que cada una de estas dimensiones signifique tanto el valor citado como un intervalo funcionalmente equivalente que rodea ese valor. Por ejemplo, se pretende que una dimensión descrita como "40 mm" signifique "aproximadamente 40 mm".

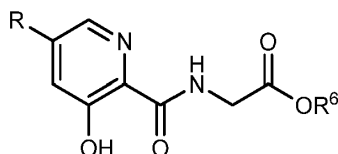
5

No se debe considerar que la referencia de cualquier documento sea una admisión de que se trata de una técnica anterior con respecto a la presente invención. En la medida en que cualquier significado o definición de un término en este documento esté en conflicto con cualquier significado o definición del mismo término en un documento, prevalecerán el significado o la definición asignada al término en este documento.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I):



en donde

- 5 R se selecciona de 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo y 4-cianofenilo; y
 R⁶ se selecciona de hidrógeno, metilo y etilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde R es 3-clorofenilo.
3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde R⁶ es H.
- 10 4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde R es 3-clorofenilo; y R⁶ es H.
5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]-amino}acético.
- 15 6. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]-amino}acético.
7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso como medicamento.
8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en un método para tratar o prevenir la anemia.
- 20 9. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 8, en donde la anemia está asociada con insuficiencia renal.
10. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 8, en donde la anemia está asociada con la quimioterapia.
- 25 11. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 8, en donde la anemia se produce como consecuencia del SIDA o debido a la prematuridad y la donación de sangre autóloga.
12. Una composición farmacéutica que comprende:
- A) uno o más compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y
- B) uno o más excipientes o portadores.
- 30 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 que comprende ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]-amino}acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes o portadores.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 que comprende ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]-amino}acético; y uno o más excipientes o portadores.
- 35 15. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un método para
- 40 (a) tratar un trastorno elegido entre retinopatía diabética, degeneración macular, cáncer, anemia de células falciformes, sarcoide, sífilis, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis/vitritis crónica, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía del prematuro, enfermedad de Eales, enfermedad de Behcet, infecciones que provocan retinitis o coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, enfermedad de Best, miopía, fosas ópticas, enfermedad de Stargardt, pars planitis, desprendimiento crónico de retina, síndrome de hiperviscosidad, toxoplasmosis, complicaciones traumáticas y posteriores al láser, enfermedades asociadas con rubeosis, vitreoretinopatía proliferativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis, artritis reumatoide, hemangiomas, enfermedad de Osier-Weber-Rendu,

telangiectasia hemorrágica hereditaria, tumores sólidos o transmitidos por la sangre y síndrome de inmunodeficiencia adquirida;

(b) aumentar el flujo sanguíneo, el suministro de oxígeno y la utilización de energía en tejidos isquémicos;

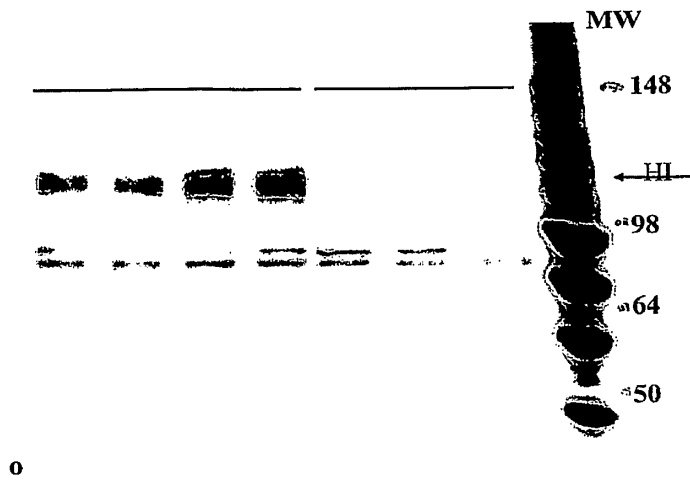
(c) controlar la proliferación y la diferenciación de células progenitoras eritroides en glóbulos rojos;

5 (d) aliviar las consecuencias adversas de la hipertensión o la diabetes;

(e) aliviar las consecuencias adversas de claudicación, úlceras isquémicas, hipertensión acelerada e insuficiencia renal; o

(f) aumentar el estímulo de vasodilatación, permeabilidad vascular y migración y proliferación de células endoteliales.

Figura 1



Análisis de inmunotransferencia de extractos nucleares que demuestra la estabilización de HIF-1 α en hígado de ratón mediante ácido {5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil}amino}acético

Figura 2

Niveles elevados de eritropoyetina en suero de ratón después de la dosificación oral de un compuesto, ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}acético en comparación con un vehículo.

