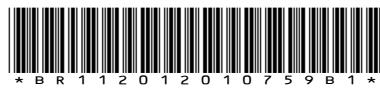




República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112012010759-3 B1



(22) Data do Depósito: 05/11/2010

(45) Data de Concessão: 28/12/2021

(54) Título: USO DE UM COMPOSTO INIBIDOR DE HIF-1A PROLIL HIDROXILASE NA FABRICAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DA COLITE

(51) Int.Cl.: C07D 401/06; A61K 31/44; A61P 1/00; A61P 29/00.

(30) Prioridade Unionista: 06/11/2009 US 61/258,918; 06/11/2009 US 61/258,914.

(73) Titular(es): AERPIO THERAPEUTICS INC..

(72) Inventor(es): JOSEPH H. GARDNER; ROBERT SHALWITZ.

(86) Pedido PCT: PCT US2010055704 de 05/11/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/057121 de 12/05/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 07/05/2012

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE TRATAMENTO DA COLITE E DE OUTRAS DOENÇAS INTESTINAIS INFLAMATÓRIAS. São aqui revelados composições e métodos para o tratamento da colite e de outras doenças intestinais inflamatórias, tais como, dentre outras, a doença de Crohn, a síndrome do cólon irritável e a colite isquêmica.

**USO DE UM COMPOSTO INIBIDOR DE HIF-1 α PROLIL
HIDROXILASE NA FABRICAÇÃO DE UM MEDICAMENTO
PARA O TRATAMENTO DA COLITE**

Prioridade

5 Este pedido reivindica o benefício do pedido de patente provisório nº US 61/258,914 e do pedido de patente provisório nº US 61/258,918, ambos depositados em 06 de novembro de 2009, cujos conteúdos integrais são aqui incorporados por referência.

Campo técnico da divulgação

10 São aqui reveladas composições e métodos para o tratamento da colite e de outras doenças intestinais inflamatórias como, dentre outras, a colite ulcerativa, a doença de Crohn, a síndrome do cólon irritável e a colite isquêmica.

Descrição resumida

15 Colite é o termo utilizado para descrever a inflamação do cólon. Existe uma variedade de causas da colite, incluindo infecções, suprimento insuficiente de sangue, e reações autoimunes. A parede do cólon tem diversas camadas. Existe uma camada de músculo liso que envolve o exterior e é responsável por espremer os alimentos não digeridos 20 através da extensão do cólon. As camadas internas, ou mucosa, entram em contato com o fluido e permitem a absorção de água e eletrólitos para auxiliar na solidificação das fezes. A camada mucosa é onde a inflamação do cólon ocorre e é responsável pelos sintomas da colite.

25 Existem dois tipos de doença intestinal inflamatória. O primeiro, a colite ulcerativa, é tido como uma doença autoimune em que o sistema imunológico do corpo ataca o cólon e causa inflamação. A colite ulcerativa começa no reto e pode se espalhar gradualmente através do

côlon. Os sinais e sintomas são geralmente dores abdominais e movimentos peristálticos sangrentos.

A doença de Crohn é o segundo tipo de doença intestinal inflamatória, e pode envolver qualquer parte do trato digestivo, desde o esôfago e estômago até ambos os intestinos grosso e delgado. Ela 5 frequentemente acarreta lesões alternadas, ou seja, áreas adoecidas são intercaladas com áreas saudáveis de tecido.

As doenças intestinais inflamatórias (DIIs), colite ulcerativa e doença de Crohn, são atualmente controladas por uma combinação de 10 medicações que são utilizadas em uma abordagem em etapas. Inicialmente, medicações anti-inflamatórias são utilizadas e, caso estas não sejam muito bem-sucedidas, medicações que suprimem o sistema imunológico podem ser adicionadas. Nos casos mais graves, uma cirurgia pode ser necessária para remover o todo ou partes do côlon e do intestino delgado. O 15 tratamento para a colite ulcerativa é inicialmente de apoio, utilizando fluidos intravenosos para descansar o intestino e prevenir a desidratação. Caso o suprimento sanguíneo adequado ao intestino não seja restaurado, uma cirurgia pode ser necessária para remover as partes do intestino que 20 perderam suprimento sanguíneo.

As composições e os métodos revelados compreendem compostos que podem estabilizar o HIF-1 α e o HIF-2 α , bem como outros fatores que estejam presentes no sistema imunológico comprometido, exaurido ou sobrecarregado de um sujeito que sofra de colite ou outra doença intestinal inflamatória. Desta forma, as causas da colite e de 25 doenças relacionadas à colite podem ser tratadas com sucesso sem a necessidade de intervenção cirúrgica.

Breve descrição dos desenhos

A Figura 1 ilustra a prevenção da perda de peso em ratinhos

com TNBS induzida colite devido ao pré-tratamento com um composto revelado no Quadro VIII. Os dados representados por círculos sólidos (●) Representar animais do grupo controle sem colite induzida e pré-tratados com veículo, quadrados sólidos (■) Representar animais do grupo controle com TNBS induzida colite e pré-tratados com veículo, triângulos sólidos (▲) Representar animais sem colite induzida que foram pré-tratados com 5 mg/kg de um composto revelado no Quadro VIII, sólidos triângulos invertidos (▼) representar os animais com TNBS induzida colite que foram pré-tratados com 0,3 mg/kg de um composto revelado no Quadro VIII, sólido diamantes (◆) representar os animais com TNBS induzida colite que foram pré-tratados com 1 mg/kg de um composto revelado no Quadro VIII, e os círculos abertos (○) representar os animais com TNBS induzida colite que foram pré-tratados com 5 mg/kg de um composto revelado no Quadro VIII.

A Figura 2a mostra o comprimento do cólon por cento encontrados nos seguintes grupos de tratamento: (A) ratinhos saudáveis (B) ratinhos colite induzida por TNBS tendo pré-tratados com 5mg/kg composto tem revelado na Tabela VIII Um dia antes da indução da doença (C) ratinhos colite TNBS induzida TENDO pós-tratados com 5mg/kg composto tem revelado na Tabela VIII Dois dias após a indução da doença pós, e (D) ratos induzida por TNBS colite veículo de tratamento que só recepção.

A Figura 2b mostra as pontuações actividade da doença para (a) ratos saudáveis (B) ratinhos colite induzida por TNBS tendo pré-tratados com o composto 5mg/kg revelou na Tabela VIII Dia Um Antes da indução da doença (C) ratinhos TÊM TNBS-colite induzida pós-tratados com o composto 5mg/kg revelou na Tabela VIII Dois dias após a indução da doença pós, e (D) ratinhos colite induzida por TNBS tendo tratamento

recepção apenas veículo.

A Figura 2c mostra o nó de linfa mesentéricos (MLN) contagem total de leucócitos para os animais veículo de recepção (A), TNBS induzida colite veículo etanol só recepção (B), os animais sem 5 TNBS induzida colite réception 10 mg de composto/kg divulgadas na Tabela VIII; animais e TNBS induzida colite recepção e 10 mg de composto/kg divulgadas na Tabela VIII.

A Figura 3 mostra as alterações nos níveis de hematócrito para os vários grupos: neste estudo. Grupo A (controlo saudável) não foi 10 submetido a TNBS induzida colite e recebeu apenas o pré-tratamento com veículo, o Grupo B foi submetido a TNBS induzida colite e recebeu apenas o pré-tratamento com veículo, Grupo C não foi submetido a TNBS induzida colite e recebeu o pré-tratamento de 5 mg/kg de um composto revelado no Quadro VIII, Grupo D foi submetido a TNBS induzida colite e 15 recebeu o pré-tratamento de 0,3 mg/kg de um composto revelado no Quadro VIII, Grupo E foi sujeito a TNBS induzida colite e recebeu o pré-tratamento com 1 mg/kg de um composto revelado na Tabela VIII e Grupo F foi submetido a TNBS induzida colite e recebeu o pré-tratamento com 5 mg/kg de um composto divulgadas na Tabela VIII.

20 Descrição detalhada

Neste relatório e nas reivindicações que o acompanham, são feitas referências a uma série de termos que podem ser definidos de acordo com os seguintes significados:

Ao longo deste relatório, salvo indicação em contrário, a 25 palavra “compreender”, ou variações como “compreende” ou “compreendendo” sugerem a inclusão de um inteiro ou de uma etapa declarada, ou de um grupo de inteiros ou de etapas declaradas, porém não a exclusão de qualquer outro inteiro ou etapa ou grupo de inteiros ou de

etapas.

Deve ser observado que, como utilizadas no relatório e nas reivindicações anexas, as formas singulares “o”, “a”, “um” e “uma” incluem os artigos plurais salvo indicação em contrário. Assim, por 5 exemplo, a referência a “um veículo” inclui misturas de dois ou mais veículos, e assim por diante.

“Opcional” ou “opcionalmente” significa que o evento ou circunstância subsequentemente descrito pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui casos em que o evento ou circunstância ocorre e casos em 10 que não ocorre.

Por “farmaceuticamente aceitável” quer-se dizer um material que não seja indesejável biologicamente ou em outro aspecto, ou seja, um material que possa ser administrado a um indivíduo juntamente com o composto ativo relevante sem causar efeitos biológicos clinicamente 15 inaceitáveis ou interagir de forma prejudicial com qualquer um dos componentes da composição farmacêutica em que esteja contido.

Faixas de valores podem ser expressas aqui como de “aproximadamente” um valor particular e/ou até “aproximadamente” um outro valor particular. Quando uma faixa assim for expressa, um outro aspecto inclui desde o primeiro valor particular e/ou até o outro valor particular. De forma semelhante, quando os valores são expressos como aproximações, pelo uso do antecedente “aproximadamente”, deve ser entendido que o valor particular forma um outro aspecto. Deve ser entendido ainda que cada um dos pontos extremos de cada faixa é 20 significativo tanto em relação ao outro ponto extremo como independentemente do outro ponto extremo. Deve ser entendido também que há diversos valores divulgados aqui, e que cada valor é também 25 divulgado como “aproximadamente” o valor particular além do próprio

valor. Por exemplo, se o valor “10” for divulgado, então “aproximadamente 10” também terá sido divulgado. Deve ser entendido também que, quando um valor é divulgado, então “menor ou igual ao valor”, “maior ou igual ao valor” e possíveis faixas entre valores são também divulgados, como 5 apropriadamente entendido pelos técnicos no assunto. Por exemplo, se o valor “10” for divulgado, então “menor ou igual a 10”, bem como “maior ou igual a 10” também terão sido divulgados. Deve ser entendido também que, em todo o pedido, os dados são fornecidos em uma série de formatos 10 diferentes, e que esses dados representam pontos finais e pontos iniciais e faixas para qualquer combinação dos pontos de dados. Por exemplo, se um ponto particular “10” e um ponto particular “15” são divulgados, deve ser entendido que os valores maiores, maiores ou iguais, menores, menores ou iguais, e 10 e 15 são divulgados, bem como os valores entre 10 e 15. Deve ser entendido também que cada unidade entre duas unidades particulares é 15 também divulgada. Por exemplo, se 10 e 15 são divulgados, então 11, 12, 13 e 14 também são divulgados.

O percentual em peso de um componente, salvo declaração específica em contrário, se baseia no peso total da formulação ou composição em que o componente esteja incluído.

20 Por “quantidade eficaz” quer-se dizer “uma quantidade de um ou mais dos inibidores de HIF-1 α prolin hidroxilase, eficaz em dosagens e por períodos de tempo necessários para se atingir o resultado desejado ou terapêutico”. Uma quantidade eficaz pode variar de acordo com fatores conhecidos na técnica, tais como estado patológico, idade, sexo e peso do 25 ser humano ou animal a ser tratado. Embora regimes particulares de dosagem possam ser descritos em exemplos aqui, os técnicos no assunto irão observar que o regime de dosagem pode ser alterado para fornecer a resposta terapêutica ideal. Por exemplo, diversas doses divididas podem ser

administradas diariamente ou a dose pode ser proporcionalmente reduzida conforme indicado pelas exigências da situação terapêutica. Além disso, as composições desta divulgação podem ser administradas com qualquer frequência necessária para se alcançar uma quantidade terapêutica.

5 “Mistura” ou “mescla” geralmente significa uma combinação física de dois ou mais componentes diferentes.

“Excipiente” é utilizado aqui para incluir qualquer outro composto que possa estar contido ou combinado com um ou mais dos inibidores revelados que não seja um composto terapêutica ou 10 biologicamente ativo. Desta forma, um excipiente deve ser terapêutica ou biologicamente aceitável ou relevante (por exemplo, o excipiente geralmente não deve ser tóxico ao sujeito). “Excipiente” inclui um único composto e também pode incluir uma pluralidade de excipientes.

Como utilizado aqui, por “sujeito” quer-se dizer um indivíduo. 15 Assim, o “sujeito” pode incluir animais domesticados (por exemplo, gado, cavalos, porcos, ovelhas, cabras, etc.), animais de laboratório (por exemplo, camundongos, coelhos, ratos, porquinhos-da-índia, etc.), e aves. “Sujeito” também pode incluir um mamífero, como um primata ou um ser humano.

Por “prevenir” ou outras formas da palavra, como 20 “prevenindo” ou “prevenção”, quer-se dizer a interrupção de um evento ou característica particular, a estabilização ou retardo do desenvolvimento ou progressão de um evento ou característica particular, ou a minimização das chances de que um evento ou característica particular ocorra. A prevenção não requer comparação com um controle e é normalmente mais absoluta do 25 que, por exemplo, uma redução. No presente contexto, algo poderia ser reduzido porém não prevenido, mas algo que seja prevenido também pode ter sido reduzido. Deve ser entendido que quando “redução” ou “prevenção” for utilizada, salvo indicação em contrário, a outra palavra

também terá sido expressamente divulgada.

Por “reduzir” ou outras formas da palavra, como “reduzindo” ou “redução”, quer-se dizer a diminuição de um evento ou característica (por exemplo, vazamento vascular). Deve ser entendido que isso se dá 5 normalmente em relação a algum padrão ou valor esperado, ou seja, é relativo, porém não é sempre necessário que o padrão ou valor esperado seja referido.

O termo “tratar” ou outras formas da palavra, como “tratado” ou “tratamento”, quer-se dizer que a administração de um composto da 10 presente invenção atenua uma doença ou mal em um hospedeiro e/ou reduz, inibe ou elimina uma característica ou evento particular associado a uma doença (por exemplo, infecção causada por um micro-organismo). Portanto, o termo “tratamento” inclui a prevenção de que uma doença ocorra em um hospedeiro, particularmente quando o hospedeiro se encontra 15 predisposto à aquisição da doença, porém ainda não foi diagnosticado com a doença; a inibição da doença; e/ou o alívio ou a reversão da doença. Embora os métodos da presente invenção sejam voltados para a prevenção 20 de doenças, deve ser entendido que o termo “prevenção” nem sempre requer que o estado da doença seja completamente frustrado. Ao revés, no presente contexto, o termo “prevenção” se refere à capacidade de um técnico no assunto de identificar uma população que seja suscetível de adquirir doenças, de modo que a administração dos compostos da presente invenção possa ocorrer antes da instalação de uma doença. O termo não implica que o estado patológico seja completamente evitado.

25 O termo “ânion” significa um tipo de íon e está incluído no significado do termo “íon”. Um “ânion” é qualquer molécula, porção de uma molécula (por exemplo, *zwitterion*), agrupamento de moléculas, complexo molecular, grupo orgânico ou átomo que contenha uma carga

líquida negativa ou que possa vir a conter uma carga líquida negativa. A expressão “precursor de ânion” é utilizada aqui para se referir especificamente a uma molécula que possa ser convertida em um ânion através de uma reação química (por exemplo, desprotonação).

5 O termo “cátion” significa um tipo de íon e está incluído no significado do termo “íon”. Um “cátion” é qualquer molécula, porção de uma molécula (por exemplo, *zwitterion*), agrupamento de moléculas, complexo molecular, grupo orgânico ou átomo que contenha uma carga líquida positiva ou que possa vir a conter uma carga líquida positiva. A
10 expressão “precursor de cátion” é utilizada aqui para se referir especificamente a uma molécula que possa ser convertida em um cátion através de uma reação química (por exemplo, protonação ou alquilação).

15 “Agente quimioterápico” é utilizado aqui para incluir qualquer outro composto farmaceuticamente ativo que possa ser utilizado em conjunto com os inibidores de HIF-1 α prolil hidroxilase, por exemplo, drogas citotóxicas como 6-hidroximetilacilfulveno, ciclofosfamida, dacarbazina, carmustina, doxorubicina e metotrexato. Outros agentes quimioterápicos também incluem drogas anti-inflamatórias, isto é, compostos anti-inflamatórios não esteroides como a aspirina.

20 Salvo indicação em contrário, uma fórmula com ligações químicas mostradas apenas como linhas cheias ao invés de triângulos ou linhas tracejadas abrange qualquer possível isômero, por exemplo, cada enantiômero, diastereômero e composto meso, e uma mistura de isômeros, tal como uma mistura racêmica ou escalêmica.

25 A hierarquia química a seguir é utilizada ao longo do relatório para descrever e expor o escopo da presente divulgação, e particularmente para indicar e reivindicar especificamente as unidades que compreendem os compostos da presente divulgação; contudo, salvo definição específica em

contrário, os termos utilizados aqui são os mesmos dos técnicos no assunto. O termo “hidrocarboneto” representa qualquer unidade baseada em átomos de carbono (molécula orgânica), sendo que as referidas unidades contêm opcionalmente um ou mais grupos funcionais orgânicos, incluindo sais que 5 compreendem átomos inorgânicos como, dentre outros, sais de carboxilato, e sais de amônio quaternário. Dentro do amplo significado do termo “hidrocarboneto” estão as classes “hidrocarboneto acíclico” e “hidrocarboneto cíclico”, cujos termos são utilizados para dividir as unidades de hidrocarbonetos nas classes cíclica e não cíclica.

10 Com relação às definições a seguir, as unidades de “hidrocarbonetos cíclicos” podem compreender somente átomos de carbono no anel (anéis carbocíclicos e arila) ou podem compreender um ou mais heteroátomos no anel (heterocíclico e heteroarila). Para anéis “carbocíclicos”, o menor número de átomos de carbono em um anel é igual 15 a 3 átomos de carbono; ciclopropil. Para anéis “arila”, o menor número de átomos de carbono em um anel é igual a 6 átomos de carbono; fenil. Para anéis “heterocíclicos”, o menor número de átomos de carbono em um anel é igual a 1 átomo de carbono; diazirinil. O óxido de etileno compreende 2 átomos de carbono e é um heterociclo C₂. Para anéis “heteroarila”, o menor 20 número de átomos de carbono em um anel é igual a 1 átomo de carbono; 1,2,3,4-tetrazolil. A seguir é dada uma descrição não limitativa das expressões “hidrocarboneto acíclico” e “hidrocarboneto cíclico” como utilizadas aqui.

A – Hidrocarboneto acíclico substituído e não substituído

25 Para os propósitos da presente divulgação, a expressão “hidrocarboneto acíclico substituído e não substituído” abrange três categorias de unidades:

- 1) Alquil linear ou ramificado, cujos exemplos não

limitativos incluem metil (C₁), etil (C₂), n-propil (C₃), *iso*-propil (C₃), n-butil (C₄), *sec*-butil (C₄), *iso*-butil (C₄), *tert*-butil (C₄), dentre outros; alquil linear ou ramificado substituído, cujos exemplos não limitativos incluem hidróximetil (C₁), clorometil (C₁), trifluorometil (C₁), aminometil (C₁), 1-5 cloroetil (C₂), 2-hidróxietil (C₂), 1,2-difluoroetil (C₂), 3-carboxipropil (C₃), dentre outros.

2) Alquenil linear ou ramificado, cujos exemplos não limitativos incluem etenil (C₂), 3-propenil (C₃), 1-propenil (*também* 2-metiletenil) (C₃), isopropenil (*também* 2-metileten-2-il) (C₃), buten-4-il 10 (C₄), dentre outros; alceno linear ou ramificado substituído, cujos exemplos não limitativos incluem 2-cloroetenil (*também* 2-clorovinil) (C₂), 4-hidróxibuten-1-il (C₄), 7-hidróxi-7-metiloct-4-en-2-il (C₉), 7-hidróxi-7-metiloct-3,5-dien-2-il (C₉), dentre outros.

3) Alquinil linear ou ramificado, cujos exemplos não limitativos incluem etinil (C₂), prop-2-inil (*também* propargil) (C₃), propin-1-il (C₃), e 2-metil-hex-4-in-1-il (C₇); alcino linear ou ramificado substituído, cujos exemplos não limitativos incluem 5-hidróxi-5-metilhex-3-inil (C₇), 6-hidróxi-6-metilhept-3-in-2-il (C₈), 5-hidróxi-5-etylhept-3-inil (C₉), dentre outros.

20 B – Hidrocarboneto cílico substituído e não substituído

Para os propósitos da presente divulgação, a expressão “hidrocarboneto cílico substituído e não substituído” abrange cinco categorias de unidades:

1) O termo “carbocíclico” é definido aqui como 25 “abrangendo anéis que compreendem de 3 a 20 átomos de carbono, sendo que os átomos que compõem tais anéis se limitam a átomos de carbono, e além disso cada anel pode ser independentemente substituído por uma ou mais funções capazes de substituir um ou mais átomos de hidrogênio”. A

seguir são dados exemplos não limitativos de “anéis carbocíclicos substituídos e não substituídos” que abrangem as seguintes categorias de unidades:

5 *i)* Anéis carbocíclicos que têm um único anel de hidrocarboneto substituído ou não substituído, cujos exemplos não limitativos incluem ciclopropil (C₃), 2-metil-ciclopropil (C₃), ciclopropenil (C₃), ciclobutil (C₄), 2,3-dihidróxiciclobutil (C₄), ciclobutenil (C₄), ciclopentil (C₅), ciclopentenil (C₅), ciclopentadienil (C₅), ciclohexil (C₆), ciclohexenil (C₆), cicloheptil (C₇), ciclooctanil (C₈), 2,5-dimetilciclopentil (C₅), 3,5-diclorociclohexil (C₆), 4-hidróxiciclohexil (C₆), e 3,3,5-trimetilciclohex-1-il (C₆).

15 *ii)* Anéis carbocíclicos que têm dois ou mais anéis de hidrocarbonetos fundidos substituídos ou não substituídos, cujos exemplos não limitativos incluem octahidropentalenil (C₈), octahidro-1*H*-indenil (C₉), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3*H*-inden-4-il (C₉), decalinil (C₁₀), decahidroazulenil (C₁₀).

20 *iii)* Anéis carbocíclicos que são anéis de hidrocarbonetos bicíclicos substituídos ou não substituídos, cujos exemplos não limitativos incluem biciclo-[2.1.1]hexanil, biciclo[2.2.1]heptanil, biciclo[3.1.1]heptanil, 1,3-dimetil[2.2.1]heptan-2-il, biciclo[2.2.2]octanil, e biciclo[3.3.3]undecanil.

2) O termo “arila” é definido aqui como “unidades que abrangem ao menos um anel de fenil ou naftil e em que não há anéis de heteroarila ou heterocíclicos fundidos ao anel fenil ou naftil, e além disso 25 cada anel pode ser independentemente substituído por uma ou mais funções capazes de substituir um ou mais átomos de hidrogênio”. A seguir são dados exemplos não limitativos de “anéis arila substituídos e não substituídos” que abrangem as seguintes categorias de unidades:

i) Anéis arila C₆ ou C₁₀ substituídos ou não substituídos; anéis de fenil e naftil, substituídos ou não substituídos, cujos exemplos não limitativos incluem fenil (C₆), naftilen-1-il (C₁₀), naftilen-2-il (C₁₀), 4-fluorofenil (C₆), 2-hidroxifenil (C₆), 3-metilfenil (C₆), 2-amino-4-fluorofenil (C₆), 2-(*N,N*-dietilamino)fenil (C₆), 2-cianofenil (C₆), 2,6-di-terc-butilfenil (C₆), 3-metoxifenil (C₆), 8-hidroxinaftilen-2-il (C₁₀), 4,5-dimetoxinaftilen-1-il (C₁₀), e 6-ciano-naftilen-1-il (C₁₀).

ii) Anéis arila C₆ ou C₁₀ fundidos com 1 ou 2 anéis saturados, cujos exemplos não limitativos incluem biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienil (C₈), e indanil (C₉).

3) Os termos “heterocíclico” e/ou “heterociclo” são definidos aqui como “unidades que compreendem um ou mais anéis que têm de 3 a 20 átomos, sendo que ao menos um átomo em ao menos um anel é um heteroátomo selecionado dentre nitrogênio (N), oxigênio (O) ou 15 enxofre (S), ou misturas de N, O e S, e além disso o anel que compreende o heteroátomo também não é um anel aromático”. A seguir são dados exemplos não limitativos de “anéis heterocíclicos substituídos e não substituídos” que abrangem as seguintes categorias de unidades:

i) unidades heterocíclicas que possuem um único anel que contém um ou mais heteroátomos, cujos exemplos não limitativos incluem diazirinil (C₁), aziridinil (C₂), urazolil (C₂), azetidinil (C₃), pirazolidinil (C₃), imidazolidinil (C₃), oxazolidinil (C₃), isoxazolinil (C₃), tiazolidinil (C₃), isotiazolinil (C₃), oxatiazolidinonil (C₃), oxazolidinonil (C₃), hidantoinil (C₃), tetrahidrofuranyl (C₄), pirrolidinil (C₄), morpholinil (C₄), piperazinil (C₄), piperidinil (C₄), dihidropiranil (C₅), tetrahidropiranil (C₅), piperidin-2-onil (valerolactam) (C₅), 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-azepinil (C₆), 2,3-dihidro-1*H*-indole (C₈), e 1,2,3,4-tetrahidro-quinoline (C₉).

ii) unidades heterocíclicas que têm 2 ou mais anéis,

um dos quais sendo um anel heterocíclico, cujos exemplos não limitativos incluem hexahidro-1*H*-pirrolizinil (C₇), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-benzo[d]imidazolil (C₇), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-indolil (C₈), 1,2,3,4-tetrahidroquinolinil (C₉), e decahidro-1*H*-cicloocta[b]pirrolil (C₁₀).

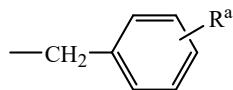
5 4) O termo “heteroarila” é definido aqui como “abrangendo um ou mais anéis que compreendam de 5 a 20 átomos, sendo que ao menos um átomo em ao menos um anel é um heteroátomo selecionado dentre nitrogênio (N), oxigênio (O) ou enxofre (S), ou misturas de N, O e S, e além disso o anel que compreende o heteroátomo é um anel aromático”. A seguir são dados exemplos não limitativos de “anéis heteroarila substituídos e não substituídos” que abrangem as seguintes categorias de unidades:

15 *i)* Anéis heteroarila que contêm um único anel, cujos exemplos não limitativos incluem 1,2,3,4-tetrazolil (C₁), [1,2,3]triazolil (C₂), [1,2,4]triazolil (C₂), triazinil (C₃), tiazolil (C₃), 1*H*-imidazolil (C₃), oxazolil (C₃), isoxazolil (C₃), isotiazolil (C₃), furanil (C₄), tiofenil (C₄), pirimidinil (C₄), 2-phenilpirimidinil (C₄), piridinil (C₅), 3-metilpiridinil (C₅), e 4-dimetilaminopiridinil (C₅).

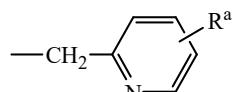
20 *ii)* Anéis heteroarila que contêm dois ou mais anéis fundidos, um dos quais sendo um anel heteroarila, cujos exemplos não limitativos incluem 7*H*-purinil (C₅), 9*H*-purinil (C₅), 6-amino-9*H*-purinil (C₅), 5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidinil (C₆), 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidinil (C₆), pirido[2,3-*d*]pirimidinil (C₇), 2-phenilbenzo[d]tiazolil (C₇), 1*H*-indolil (C₈), 4,5,6,7-tetrahidro-1-*H*-indolil (C₈), quinoxalinil (C₈), 5-metilquinoxalinil (C₈), quinazolinil (C₈), quinolinil (C₉), 8-hidróxi-quinolinil (C₉), e isoquinolinil (C₉).

5) Unidades de hidrocarbonetos cíclicos C₁-C₆ amarrados (sejam unidades carbocíclicas, unidades arila C₆ ou C₁₀, unidades

heterocíclicas, ou unidades heteroarila) que são conectadas a outro grupo, unidade ou núcleo da molécula por meio de uma unidade alceno C₁-C₆ que tenha a fórmula:



5 na qual R^a é opcionalmente uma ou mais substituições independentemente selecionadas para o hidrogênio. Exemplos adicionais incluem outras unidades arila como, dentre outras, (2-hidróxiphenil)hexil C₆-(C₆); naphtalen-2-ilmetil C₁-(C₁₀), 4-fluorobenzil C₁-(C₆), 2-(3-hidróxi-phenil)etyl C₂-(C₆), bem como unidades alcenocarbocíclicas C₃-C₁₀ 10 substituídas e não substituídas como, por exemplo, ciclopropilmetil C₁-(C₃), ciclopentiletíl C₂-(C₅), ciclohexilmetil C₁-(C₆). Incluídas nesta categoria estão as unidades alceno-heteroarila C₁-C₁₀ substituídas e não substituídas como, por exemplo, uma unidade 2-picolil C₁-(C₆) que tenha a fórmula:



15

na qual R^a tem a mesma definição dada acima. Além disso, as unidades de hidrocarbonetos cíclicos C₁-C₁₂ amarrados incluem unidades C₁-C₁₀ alcenoheterocíclicas e unidades alceno-heteroarila, cujos exemplos não limitativos incluem aziridinilmetil C₁-(C₂) e oxazol-2-ilmetil C₁-(C₃).

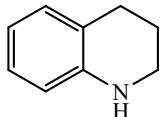
20

Para os propósitos da presente divulgação, os anéis carbocíclicos são de C₃ a C₂₀; os anéis arila são C₆ ou C₁₀; anéis heterocíclicos são de C₁ a C₉; e os anéis heteroarila são de C₁ a C₉.

25

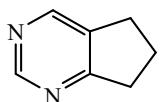
Para os propósitos da presente divulgação, e para que se tenha congruência na definição da presente divulgação, as unidades de anéis fundidos, assim como os anéis espirocíclicos, anéis bicíclicos, e similares, que compreendam um único heteroátomo, serão caracterizados e definidos

aqui como abrangidos pela família cíclica correspondente ao anel que contém o heteroátomo, embora os técnicos no assunto possam ter caracterizações alternativas. Por exemplo, a 1,2,3,4-tetrahidroquinoline que tem a fórmula:



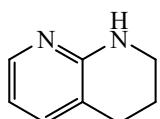
5

é, para os propósitos da presente divulgação, considerada uma unidade heterocíclica. A 6,7-Dihidro-5H-ciclopentapirimidine que tem a fórmula:



10

é, para os propósitos da presente divulgação, considerada uma unidade heteroarila. Quando uma unidade de anel fundido contiver heteroátomos tanto em um anel saturado (anel heterocíclico) como em um anel arila (anel heteroarila), o anel arila irá predominar e determinar o tipo de categoria a que o anel pertence para os propósitos da descrição da divulgação. Por exemplo, a 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naphtiridine que tem a fórmula:



é, para os propósitos da presente divulgação, considerada uma unidade heteroarila.

20

O termo “substituído” é utilizado ao longo deste relatório. O termo “substituído” é aplicado às unidades descritas aqui como “uma unidade ou função substituída é uma unidade ou função orgânica, seja acíclica ou cíclica, que possua um ou mais átomos de hidrogênio substituído por um substituinte ou por diversos substituintes como

definidos aqui adiante”. Quando substituem átomos de hidrogênio, as unidades são capazes de substituir um átomo de hidrogênio, dois átomos de hidrogênio, ou três átomos de hidrogênio de uma função orgânica em um dado momento. Além disso, esses substituintes podem substituir dois 5 átomos de hidrogênio em dois carbonos adjacentes para formar o referido substituinte, a nova função, ou unidade. Por exemplo, uma unidade substituída que requeira a substituição de um único átomo de hidrogênio inclui halogênios, hidroxila, dentre outros. Uma substituição de dois átomos de hidrogênio inclui carbonila, oximino, dentre outros. Uma 10 substituição de dois átomos de hidrogênio de dois átomos de carbono adjacentes inclui epóxi, dentre outros. Uma substituição de três átomos de hidrogênio inclui ciano, dentre outros. O termo “substituído” é utilizado ao longo do presente relatório para indicar que uma função orgânica como, dentre outras, um anel aromático ou uma cadeia de alquil, pode ter um ou 15 mais dos átomos de hidrogênio substituídos por um substituinte. Quando uma função é descrita como “substituída”, qualquer número de átomos de hidrogênio pode ser substituído. Por exemplo, 4-hidroxifenil é um “anel carbocíclico aromático (anel arila) substituído”, (N,N-dimetil-5-amino)octanil é uma “unidade de alquil linear C₈ substituída”, 3- 20 guanidinopropil é uma unidade de alquil linear C₃ substituída”, e 2-carboxipiridinil é uma “unidade heteroarila substituída”.

A seguir são dados exemplos não limitativos de unidades que podem substituir átomos de hidrogênio em uma unidade carbocíclica, arila, heterocíclica ou heteroarila:

25 *i)* alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂, ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído; por exemplo, metil (C₁), clorometil (C₁), trifluorometil (C₁), aminometil (C₁), etil (C₂), hidróximetil 1-cloroetil (C₂), 2-hidróxietil (C₂), 1,2-difluoroetil (C₂), n-propil (C₃), *iso*-propil (C₃),

3-carboxipropil (C₃), ciclopropil (C₃), 2-metil-ciclopropil (C₃), n-butil (C₄), sec-butil (C₄), iso-butil (C₄), tert-butil (C₄), ciclobutil (C₄), 2,3-dihidróxiciclobutil (C₄), pentil (C₅), ciclopentil (C₅), hexil (C₆), ciclohexil (C₆), e outros;

5 ii) alceno linear C₂-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂, ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído; por exemplo, etenil (C₂), 2-cloroetenil (também 2-clorovinil) (C₂), 3-propenil (C₃), 1-propenil (também 2-metiletenil) (C₃), isopropenil (também 2-metileten-2-il) (C₃), buten-4-il (C₄), 4-hidróxibuten-1-il (C₄), ciclobutenil (C₄), ciclopentenil (C₅), 10 ciclopentadienil (C₅), ciclohexenil (C₆), 7-hidróxi-7-metiloct-4-en-2-il (C₉), 7-hidróxi-7-metiloct-3,5-dien-2-il (C₉), e outros;

15 iii) alcino linear C₂-C₁₂ ou ramificado C₃-C₁₂; por exemplo, etinil (C₂), prop-2-inil (também propargil) (C₃), propin-1-il (C₃), 2-metilhex-4-in-1-il (C₇); 5-hidróxi-5-metilhex-3-inil (C₇), 6-hidróxi-6-metilhept-3-in-2-il (C₈), 5-hidróxi-5-etylhept-3-inil (C₉), e outros;

15 iv) arila C₆ ou C₁₀ substituída ou não substituída; por exemplo, phenil, 2-clorophenil, 3-hidróxiphenil, 4-nitrophenil, 2-fluoro-4-metilphenil, 3,5-dinitrophenil, 8-hidróxinapht-1-il, 6-sulfonilnapt-2-il, e outros;

20 v) grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído; por exemplo, como definido aqui adiante;

 vi) heteroarila C₁-C₉ substituída ou não substituída; por exemplo, como definido aqui adiante;

 vii) halogênios; por exemplo, flúor, bromo, cloro e iodo;

25 viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$;

sendo R¹⁰ selecionado dentre:

a) -H;

b) alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico

C₃-C₁₂, substituído ou não substituído;

c) arila ou alquilarila C₆ ou C₁₀ substituída ou não substituída;

5 d) grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído;

e) heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída;

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

sendo R^{11a} e R^{11b} individual e independentemente selecionados dentre:

10 a) -H;

b) -OR¹²; sendo R¹² hidrogênio ou alquil linear C₁-C₄;

c) alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído;

15 d) arila C₆ ou C₁₀ substituída ou não substituída;

e) grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído;

f) heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída;

ou

20 g) R^{11a} e R^{11b} podem formar juntamente um anel substituído ou não substituído que possua de 3 a 10 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre;

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

com R¹³ sendo:

25 a) alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído;

b) $-\text{OR}^{14}$; sendo R^{14} hidrogênio, alquil C₁-C₄ linear substituído ou não substituído; arila C₆ ou C₁₀ substituída ou não substituída; grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído; heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída;

5 c) $-\text{N}(\text{R}^{15a})(\text{R}^{15b})$; sendo R^{15a} e R^{15b} individual e independentemente hidrogênio, alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído; arila C₆ ou C₁₀ substituída ou não substituída; grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído; heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída; ou R^{15a} e R^{15b} podem 10 formar juntamente um anel substituído ou não substituído que possua de 3 a 10 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre;

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

com R^{16} sendo:

15 a) alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído;

b) $-\text{N}(\text{R}^{17a})(\text{R}^{17b})$; sendo R^{17a} e R^{17b} individual e independentemente hidrogênio, alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído; arila C₆ ou C₁₀ substituída ou 20 não substituída; grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído; heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída; ou R^{17a} e R^{17b} podem formar juntamente um anel substituído ou não substituído que possua de 3 a 10 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre;

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

com R^{18} sendo:

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

b) alquil linear C₁-C₄, ramificado C₃-C₄ ou cíclico C₃-C₄, substituído ou não substituído;

e R^{19} sendo:

a) alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico

5 C₃-C₁₂, substituído ou não substituído;

b) $-N(R^{20a})(R^{20b})$; sendo R^{20a} e R^{20b} individual e independentemente hidrogênio, alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído; arila C₆ ou C₁₀ substituída ou não substituída; grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído;

10 heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída; ou R^{20a} e R^{20b} podem formar juntamente um anel substituído ou não substituído que possua de 3 a 10 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre;

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

15 xiv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x NO_2$;

xv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x R^{21}$; sendo R^{21} um alquil linear C₁-C₁₀, ramificado C₃-C₁₀ ou cíclico C₃-C₁₀, substituído por 1 a 21 átomos de halogênios selecionados dentre -F, -Cl, -Br ou -I;

xvi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x SO_2 R^{22}$; sendo R^{22} hidrogênio, hidroxila, alquil linear C₁-C₄ ou ramificado C₃-C₄ substituído ou não substituído, arila C₆, C₁₀ ou C₁₄ substituída ou não substituída; alcenoarila C₇-C₁₅; grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído; ou heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída;

20 sendo R^{23a} e R^{23b} independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₄; e o índice n um inteiro de 0 a 5.

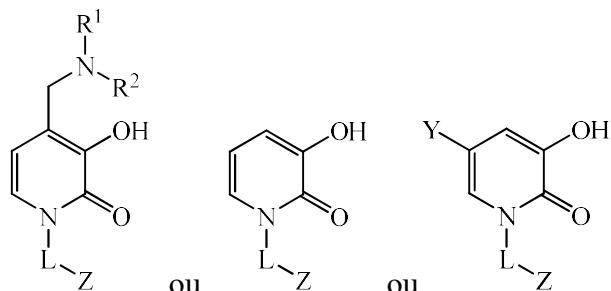
Os compostos revelados aqui incluem todas as formas salinas como, por exemplo, sais de ambos os grupos básicos, dentre outros,

aminas, bem como sais de grupos ácidos como, dentre outros, ácidos carboxílicos. A seguir são dados exemplos não limitativos de ânions que podem formar sais com grupos básicos: cloreto, brometo, iodeto, sulfato, bissulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formato, acetato, propionato, 5 butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, citrato e outros. A seguir são dados exemplos não limitativos de cátions que podem formar sais de grupos ácidos: sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, bismuto e outros.

Para os propósitos da presente divulgação, os termos 10 “composto”, “análogo” e “composição de matéria” são sinônimos e incluem todas as formas enantioméricas, diastereoméricas, salinas e outras.

Inibidores de HIF-1 α prolil hidroxilase

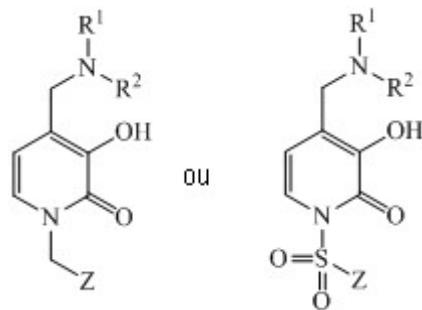
Os compostos revelados possuem as seguintes fórmulas:



15

nas quais L é selecionado dentre CH_2 ou SO_2 , desse modo fornecendo benzil N-substituído ou sulfonilaril-3-hidróxipiridin-2-(1 H)-onas N-substituídas. I , R^1 e R^2 são ainda definidos aqui adiante.

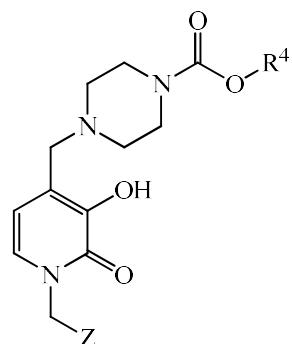
São aqui revelados benzis N-substituídos e sulfonilaril-4-20 aminometilene-3-hidróxipiridin-2-(1 H)-onas N-substituídas que são inibidores de HIF-1 α prolil hidroxilase que têm a fórmula:



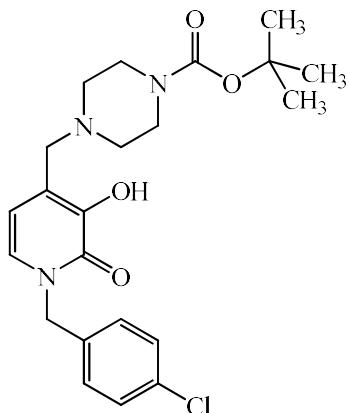
em que R^1 e R^2 são definidos adiante.

Alquil piperazina-1-carboxilatos

Uma categoria desses compostos se refere a alquil linear C₁-C₄ ou ramificado 4-{{[(1-*N*-(cloro- ou fluoro-substituído)-benzil]- 3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil}piperazina-1-carboxilatos que têm a fórmula:



na qual Z é um grupo fenil substituído com 1 a 5 átomos halogênios selecionados dentre cloro e flúor, e R^1 e R^2 formam juntamente um anel de piperazina substituído com uma unidade alquilcarboxi em que R^4 é selecionado dentre alquil linear C₁-C₄ ou alquil ramificado C₃-C₄, por exemplo, *tert* butil 4{{[1-(4clorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo1,2-dihidropiridin-4-il]metil}piperazina-1-carboxilato que possui a fórmula:

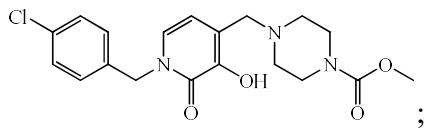


Um aspecto das unidades R^4 se refere a compostos em que R^4 seja *tert*-butil (C₄). Outro aspecto das unidades R^4 se refere a compostos em que R^4 seja metil (C₁). Mais um aspecto das unidades R^4 se refere a compostos em que R^4 seja etil (C₂). Ainda outro aspecto das unidades R^4 se refere a compostos em que R^4 seja n-propil (C₃), iso-propil (C₃), n-butil (C₄), *sec*-butil (C₄), e *iso*-butil (C₄). R^4 não é hidrogênio; portanto, uma unidade de carboxilato que tenha a fórmula $-CO_2H$ está expressamente excluída desta categoria, mas pode estar incluída em outras categorias aqui descritas.

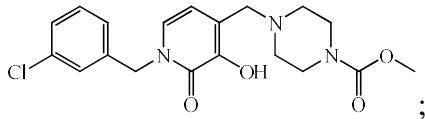
Z é fenil substituído com 1 a 5 halogênios selecionados dentre flúor e cloro. Um aspecto das unidades Z se refere a compostos em que Z seja 4-clorofenil. Outro aspecto das unidades Z se refere a compostos em que Z seja selecionado dentre 2-clorophenil, 3-clorophenil, 2-fluorophenil, 3-fluorophenil, ou 4-fluorophenil. A furter aspect of Z units relates to compostos wherein Z is chosen from 2,3-difluorophenil, 2,4-difluorophenil, 2,5-difluorophenil, 2,6-difluorophenil, 2,3-diclorophenil, 2,4-diclorophenil, 2,5-diclorophenil, e 2,6-diclorophenil.

A seguir são dados exemplos não limitativos de compostos de acordo com essa categoria:

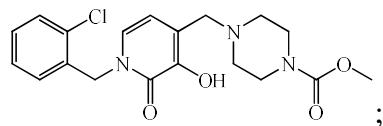
metil 4- {[1-(4-clorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazina-1-carboxilato possuindo a fórmula:



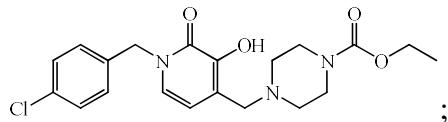
metil 4-{{[1-(3-clorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazina-1-carboxilato possuindo a fórmula:



5 metil 4-{{[1-(2-clorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazina-1-carboxilato possuindo a fórmula:

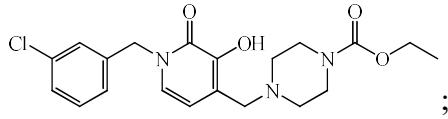


etil 4-{{[1-(4-clorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazina-1-carboxilato possuindo a fórmula:



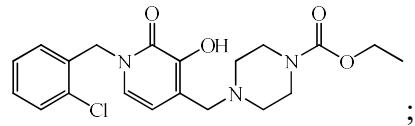
10

etil 4-{{[1-(3-clorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazina-1-carboxilato possuindo a fórmula:



etil 4-{{[1-(2-clorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-

15 piperazina-1-carboxilato possuindo a fórmula:

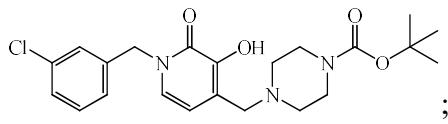


tert-butil 4-{{[1-(4-clorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazina-1-carboxilato possuindo a fórmula:

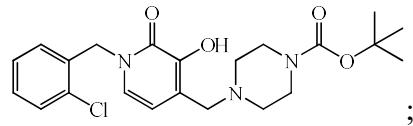


20

tert-butil 4-{{[1-(3-clorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazina-1-carboxilato possuindo a fórmula:



tert-butil 4-{{[1-(2-clorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazina-1-carboxilato possuindo a fórmula:



metil 4-{{[1-(4-fluorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-

5 piperazina-1-carboxilato possuindo a fórmula:

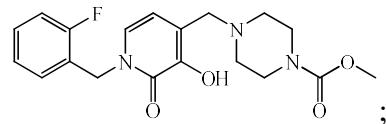


metil 4-{{[1-(3-fluorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-

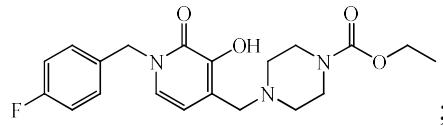
piperazina-1-carboxilato possuindo a fórmula:



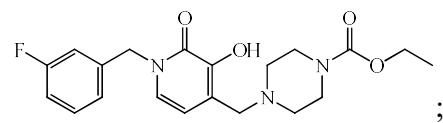
10 metil 4-{{[1-(2-fluorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazina-1-carboxilato possuindo a fórmula:



etil 4-{{[1-(4-fluorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazina-1-carboxilato possuindo a fórmula:

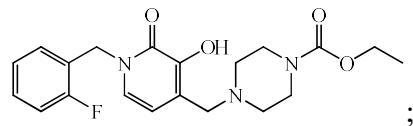


15 etil 4-{{[1-(3-fluorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazina-1-carboxilato possuindo a fórmula:

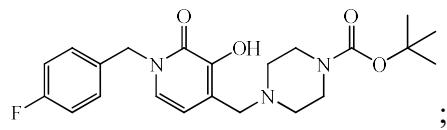


etil 4-{{[1-(2-fluorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-

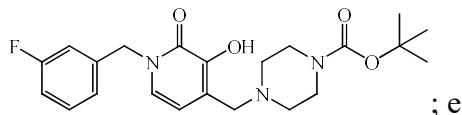
20 piperazina-1-carboxilato possuindo a fórmula:



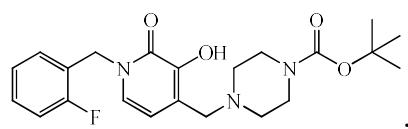
tert-butil 4-{{[1-(4-fluorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazina-1-carboxilato possuindo a fórmula:



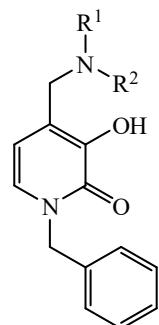
tert-Butil 4-{[1-(3-fluorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazina-1-carboxilato possuindo a fórmula:



5 tert-butil 4-{[1-(2-fluorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}piperazina-1-carboxilato possuindo a fórmula:

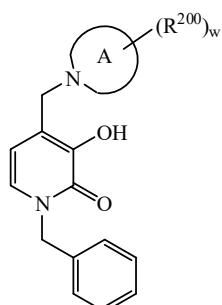


Outra categoria de compostos refere-se a N-insubstituído-10 benzil-4-aminometil-3-hidroxipiridina-2-(1H)-onas, em que Z é um grupo fenil não substituído, tendo a fórmula:



na qual R^1 e R^2 formam juntamente um anel heteroarila ou heterocíclico substituído ou não substituído.

15 Um primeiro aspecto desta categoria se refere a compostos que têm a fórmula:



na qual R^1 e R^2 formam juntamente um anel heteroarila ou heterocíclico substituído ou não substituído representado pelo anel A que possui de 2 a 20 átomos de carbono e de 1 a 7 heteroátomos, e R^{200} representa de 0 a 40 substituições de hidrogênio. O índice w é um inteiro de 5 0 a 40. Exemplos não limitativos de anéis incluem diazirinil (C_1), 1,2,3,4-tetrazolil (C_1), aziridinil (C_2), urazolil (C_2), [1,2,3]triazolil (C_2), [1,2,4]triazolil (C_2), azetidinil (C_3), pirazolidinil (C_3), imidazolidinil (C_3), oxazolidinil (C_3), isoxazolinil (C_3), isoxazolil (C_3), tiazolidinil (C_3), isotiazolil (C_3), isotiazolinil (C_3), oxatiazolidinonil (C_3), oxazolidinonil 10 (C_3), hidantoinil (C_3), 1*H*-imidazolil (C_3), pirrolidinil (C_4), morfolinil (C_4), piperazinil (C_4), piperidinil (C_4), piperidin-2-onil (valerolactam) (C_5), 7*H*-purinil (C_5), 9*H*-purinil (C_5), 6-amino-9*H*-purinil (C_5), 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-azepinil (C_6), 5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidinil (C_6), 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidinil (C_6), e 1,2,3,4-tetrahidroquinoline (C_9).

15 i) Cada unidade R^{200} é independentemente selecionada dentre:

i) alquil linear, ramificado ou cíclico; por exemplo, metil (C_1), (C_1), clorometil (C_1), trifluorometil (C_1), aminometil (C_1), etil (C_2), hidróximetil 1-cloroetil (C_2), 2-hidróxietil (C_2), 1,2-difluoroetil (C_2), n-20 propil (C_3), *iso*-propil (C_3), 3-carboxipropil (C_3), ciclopropil (C_3), 2-metilciclopropil (C_3), n-butil (C_4), *sec*-butil (C_4), *iso*-butil (C_4), *tert*-butil (C_4), ciclobutil (C_4), 2,3-dihidróxiciclobutil (C_4), pentil (C_5), ciclopentil (C_5), hexil (C_6), e ciclohexil (C_6), e similar;

ii) alceno linear, ramificado ou cíclico; por exemplo, etenil (C_2), 2-cloroetenil (*also* 2-clorovinil) (C_2), 3-propenil (C_3), 1-propenil (*also* 2-metiletenil) (C_3), isopropenil (*also* 2-metileten-2-il) (C_3), buten-4-il (C_4), 4-hidróxibuten-1-il (C_4), ciclobutenil (C_4), ciclopentenil (C_5), ciclopentadienil (C_5), ciclohexenil (C_6), 7-hidróxi-7-metiloct-4-en-2-il (C_9), e 7-hidróxi-7-

metiloct-3,5-dien-2-il (C₉), e similar;

iii) substituído ou não substituído C₁-C₁₂ linear ou C₃-C₁₂

branched alkinil; por exemplo, etinil (C₂), prop-2-inil (*also* propargil) (C₃),

propin-1-il (C₃), 2-metil-hex-4-in-1-il (C₇); 5-hidróxi-5-metilhex-3-inil

5 (C₇), 6-hidróxi-6-metilhept-3-in-2-il (C₈), 5-hidróxi-5-etylhept-3-inil (C₉), e similar;

iv) arila C₆ ou C₁₀; por exemplo, fenil (C₆), naftilen-1-il (C₁₀),

naftilen-2-il (C₁₀), 4-fluorofenil (C₆), 2-hidróxifenil (C₆), 3-metilfenil (C₆),

2-amino-4-fluorofenil (C₆), 2-(*N,N*-dietilamino)fenil (C₆), 2-cianofenil (C₆),

10 2,6-di-*tert*-butilfenil (C₆), 3-metoxifenil (C₆), 8-hidróxinaftilen-2-il (C₁₀),

4,5-dimetoxinaftilen-1-il (C₁₀), 6-ciano-naftilen-1-il (C₁₀), e similar;

v) heterociclo C₁-C₉; por exemplo, diazirinil (C₁), aziridinil (C₂),

urazolil (C₂), azetidinil (C₃), pirazolidinil (C₃), imidazolidinil (C₃),

oxazolidinil (C₃), isoxazolinil (C₃), isoxazolil (C₃), tiazolidinil (C₃),

15 isotiazolil (C₃), isotiazolinil (C₃), oxatiazolidinonil (C₃), oxazolidinonil

(C₃), hidantoinil (C₃), tetrahidrofuranyl (C₄), pirrolidinil (C₄), morfolinil

(C₄), piperazinil (C₄), piperidinil (C₄), dihidropiranil (C₅), tetrahidropiranil

(C₅), piperidin-2-onil (valerolactam) (C₅), e similar;

vi) heteroarila C₁-C₁₁; por exemplo, 1,2,3,4- tetrazolil (C₁),

20 [1,2,3]triazolil (C₂), [1,2,4]triazolil (C₂), triazinil (C₃), tiazolil (C₃), 1*H*-

imidazolil (C₃), oxazolil (C₃), furanil (C₄), tiofeneil (C₄), pirimidinil (C₄),

piridinil (C₅), e similar;

vii) halogênio; por exemplo, -F, -Cl, -Br, ou -I;

viii) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_iOR^{24}$;

25 R²⁴ é selecionado dentre:

a) -H;

b) alquil linear, ramificado ou cíclico;

c) C₆ ou C₁₀ arila ou C₇ ou C₁₀ alquilarila; por exemplo, fenilo ou benzilo

d) heterociclo C₁-C₉;

e) heteroarila C₁-C₁₁;

5 por exemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, e -CH₂OCH₂CH₂CH₃;

ix) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_i N(R^{25a})(R^{25b})$;

R^{25a} e R^{25b} são independentemente selecionados dentre:

a) -H;

10 b) -OR²⁶;

R²⁶ é hidrogênio ou C₁-C₄ alquil linear;

c) alquil linear, ramificado ou cíclico

d) arila C₆ ou C₁₀;

e) heterociclo C₁-C₉;

15 f) heteroarila C₁-C₁₁; or

g) R^{25a} e R^{25b} formam juntamente um anel substituído ou não substituído que possui de 3 a 10 átomos de carbono e de 0 to 3 heteroátomos selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre;

por exemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHOH, -NHOCH₃, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NH(CH₂CH₃), e similar;

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

R²⁷ is:

a) alquil linear, ramificado ou cíclico;

- b) $-\text{OR}^{28};$
- c) $-\text{N}(\text{R}^{29a})(\text{R}^{29b});$

R29a e R29b são cada um independentemente hidrogénio, ou insubstituído C2-Substituído C12 linear -- , --C3-C12 ramificado, ou C3-C12 alquilo cíclico -- ; C6 substituído ou não substituído ou arilo C $\text{--} 10$, substituído ou não substituído C1-C9 heterocíclico, ou insubstituído C1-C11 Substituído heteroarilo; R29a e R29b pode ser tomados em conjunto para formar um anel substituído ou não substituído tendo de 3 a 10 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos escolhidos entre oxigénio, azoto e 10 enxofre;

por exemplo, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, e similar;

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

15 R^{30} is:

- a) C₁-C₁₂ alquil linear, ramificado ou cíclico;
- b) $-\text{N}(\text{R}^{31a})(\text{R}^{31b});$

R31a e R31b são cada um independentemente hidrogénio, ou insubstituído C2-Substituído C12 linear -- , --C3-C12 ramificado, ou C3-C12 alquilo cíclico -- ; C6 substituído ou não substituído ou arilo C $\text{--} 10$, substituído ou não substituído C1-C9 heterocíclico, ou insubstituído C1-C11 Substituído heteroarilo; R31a e R31b pode ser tomados em conjunto para formar um anel substituído ou não substituído tendo de 3 a 10 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos escolhidos entre oxigénio, azoto e 25 enxofre; por exemplo, $-\text{OC(O)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$, $-\text{OC(O)NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)NH}_2$, $-\text{OC(O)NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)NHCH}_3$, $-\text{OC(O)N(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)N(CH}_3)_2$, e similar;

xii) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_iNR^{32}C(O)R^{33};$

R^{32} é:

- a) $-H$; ou
- b) alquil linear, ramificado ou cíclico substituído ou não substituído;

5 R^{33} é:

- a) alquil linear, ramificado ou cíclico substituído ou não substituído;
- b) $-N(R^{34a})(R^{34b});$

R34a e R34b são cada um independentemente hidrogénio, ou insubstuído C2-Substituído C12 linear -- , --C3-C12 ramificado, ou C3-C12 alquilo cíclico -- ; C6 substituído ou não substituído ou arilo C $\text{--} 10$, substituído ou não substituído C1-C9 heterocíclico, ou insubstuído C1-C11 Substituído heteroarilo, C1-C11 não substituído heteroarilo substituído, e R34a R34b pode ser tomados em conjunto para formar um anel substituído ou não substituído tendo de 3 a 10 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos escolhidos entre oxigénio, azoto, e enxofre;

por exemplo, $-NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NH_2$, $-CH_2NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHCH_3$, $-CH_2NHC(O)NHCH_3$, $-OC(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)N(CH_3)_2$, e similar;

xiii) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_iCN$; por exemplo; $-CN$, $-CH_2CN$, e $-CH_2CH_2CN$;

xiv) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_iNO_2$; por exemplo; $-NO_2$, $-CH_2NO_2$, e $-CH_2CH_2NO_2$;

xv) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_iR^{35}$; por exemplo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, ou $-CBr_3$;

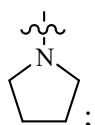
25 xvi) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_iSO_2R^{36};$

Um primeiro aspecto da forma de realização desta diz respeito

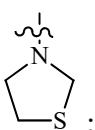
a compostos em que R1 e R2 são tomados em conjunto para formar um de cinco membros substituído ou não substituído C1-C4 heterocíclico não substituído C1-C4 anel heteroarilo, os exemplos de não limitativo, que incluem um anel escolhido a partir de:

5

i)

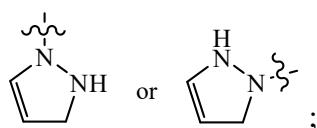


ii)

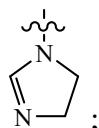


ii)

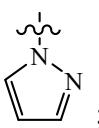
10



iii)

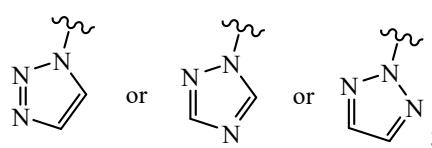


iv)

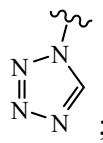


15

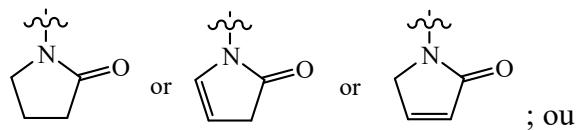
v)



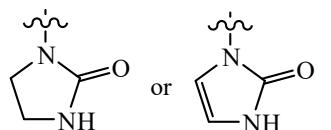
vi)



vii)

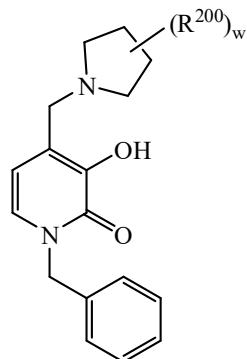


viii)



Uma primeira iteração desta modalidade se refere a inibidores

5 de HIF-1 α prolil hidroxilase que têm a fórmula:



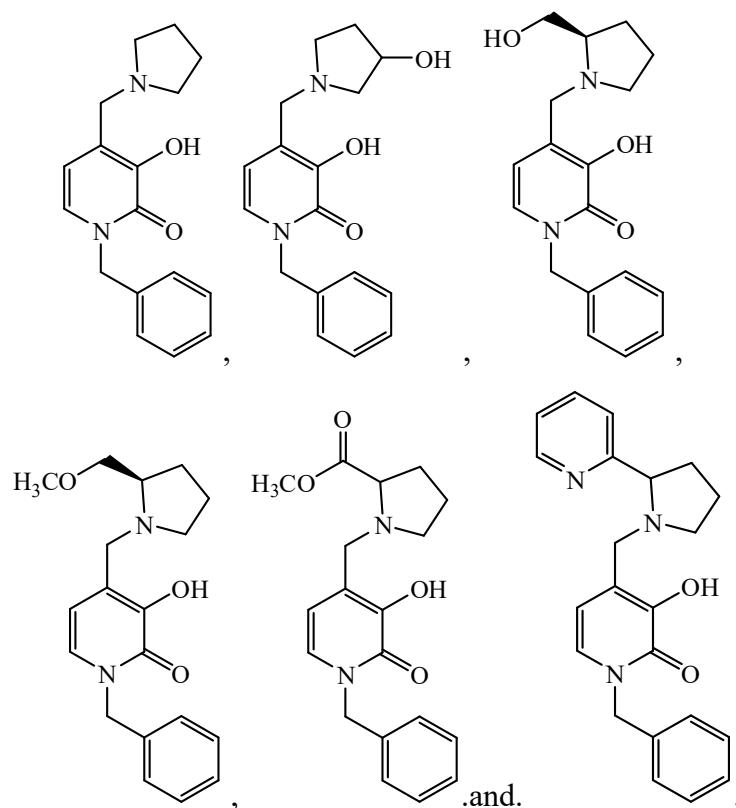
na qual R^{200} representa de 0 a 2 substituições para um hidrogênio de anel, sendo as substituições para o hidrogênio independentemente selecionadas dentre:

10 i) C₁-C₄ linear ou C₃-C₄ branched alquil;
ii) C₁-C₄ linear ou C₃-C₄ branched alkoxi;
iii) hidróxil;
iv) ciano;
v) nitro;
15 vi) amino, metilamino, ou dimetilamino;
vii) carboxi, metil carboxi; ou etil carboxi;
viii) formil, acetil, ou propionil;
ix) amido, metil amido, ou dimetil amido;

- x) halogen;
- xi) heterocyclic; or
- xii) heteroaril.

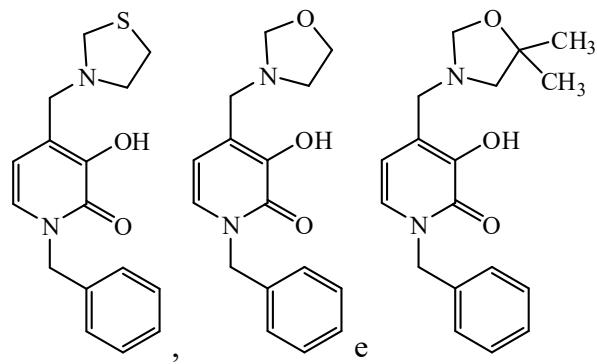
Exemplos não limitativos desta iteração incluem inibidores de

5 HIF-1 α prolij hidroxilase que têm a fórmula:



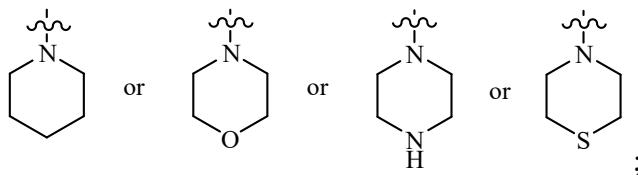
Outra iteração desta modalidade se refere a inibidores de HIF-

10 1 α prolij hidroxilase em que R¹ e R² formam juntamente um anel heterocíclico ou heteroarila de 5 membros com mais de 1 heteroátomo no anel. Exemplos não limitativos incluem:



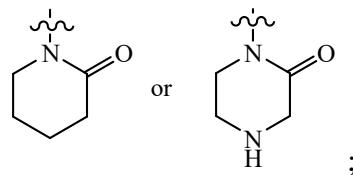
Outra modalidade deste aspecto se refere a inibidores de HIF-1 α prolil hidroxilase em que R¹ e R² formam juntamente um anel heterocíclico C₄-C₁₁ substituído ou não substituído ou heteroarila C₄-C₁₁ substituído ou não substituído, dos quais exemplos não limitativos são selecionados dentre:

i)

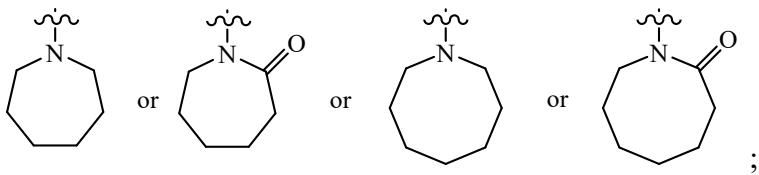


10

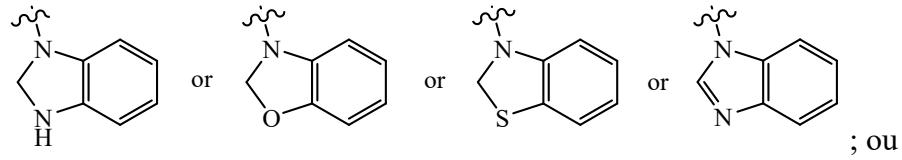
ii)



iii)

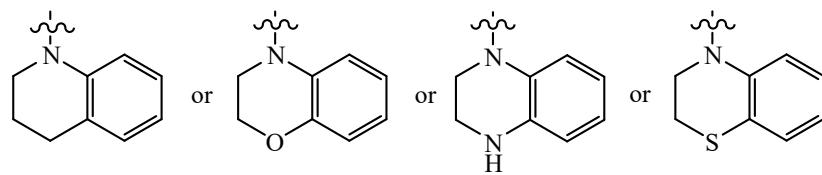


iv)

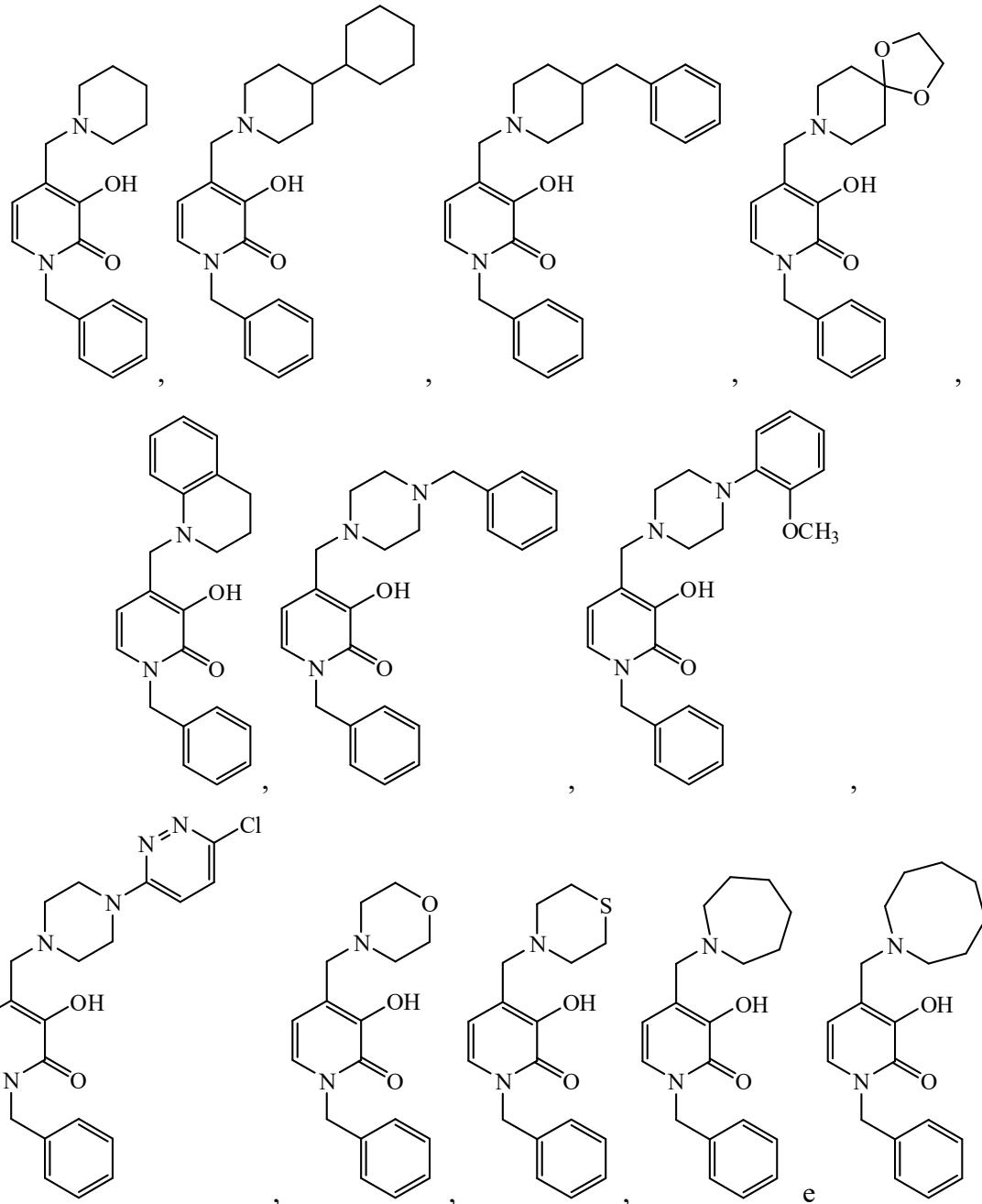


15

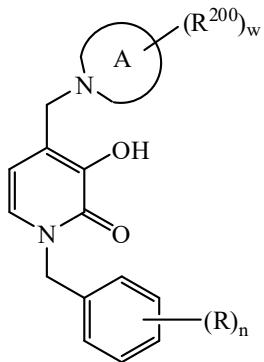
v)



Exemplos não limitativos desta modalidade incluem:



Outra categoria de compostos têm a fórmula:



na qual R^{200} e o índice w são os mesmos definidos acima. R representa de 0 a 5 substituições para hidrogênio, sendo cada R independentemente selecionado dentre:

5 *i)* alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂, ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído; por exemplo, metil (C₁), clorometil (C₁), trifluorometil (C₁), aminometil (C₁), etil (C₂), hidróximetil 1-cloroetil (C₂), 2-hidróxietil (C₂), 1,2-difluoroetil (C₂), n-propil (C₃), *iso*-propil (C₃), 3-carboxipropil (C₃), ciclopropil (C₃), 2-metil-ciclopropil (C₃), n-butil (C₄),
10 *sec*-butil (C₄), *iso*-butil (C₄), *tert*-butil (C₄), ciclobutil (C₄), 2,3-dihidróxiciclobutil (C₄), pentil (C₅), ciclopentil (C₅), hexil (C₆), ciclohexil (C₆), e outros;

15 *ii)* alceno linear C₂-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂, ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído; por exemplo, etenil (C₂), 2-cloroetenil (também 2-clorovinil) (C₂), 3-propenil (C₃), 1-propenil (também 2-metiletenil) (C₃), isopropenil (também 2-metileten-2-il) (C₃), buten-4-il (C₄), 4-hidróxibuten-1-il (C₄), ciclobutenil (C₄), ciclopentenil (C₅), ciclopentadienil (C₅), ciclohexenil (C₆), 7-hidróxi-7-metiloct-4-en-2-il (C₉), 7-hidróxi-7-metiloct-3,5-dien-2-il (C₉), e outros;

20 *iii)* alcino linear C₂-C₁₂ ou ramificado C₃-C₁₂; por exemplo, etinil (C₂), prop-2-inil (também propargil) (C₃), propin-1-il (C₃), 2-metilhex-4-in-1-il (C₇); 5-hidróxi-5-metilhex-3-inil (C₇), 6-hidróxi-6-metilhept-3-in-2-il (C₈), 5-hidróxi-5-etylhept-3-inil (C₉), e outros;

iv) arila C₆ ou C₁₀ substituída ou não substituída; por exemplo, fenil, 2-clorofenil, 3-hidróxifenil, 4-nitrofenil, 2-fluoro-4-metilfenil, 3,5-dinitrofenil, 8-hidróxinaft-1-il, 6-sulfonilnapt-2-il, e outros;

5 v) grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído; por exemplo, como definido aqui adiante;

vi) heteroarila C₁-C₉ substituída ou não substituída; por exemplo, como definido aqui adiante;

vii) halogênios; por exemplo, flúor, bromo, cloro e iodo;

viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$;

10 sendo R¹⁰ selecionado dentre:

a) -H;

b) alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído;

15 c) arila ou alquilarila C₆ ou C₁₀ substituída ou não substituída;

d) grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído;

e) heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída;

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

20 sendo R^{11a} e R^{11b} individual e independentemente selecionados dentre:

a) -H;

b) -OR¹²; sendo R¹² hidrogênio ou alquil linear C₁-C₄;

25 c) alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído;

- d) arila C₆ ou C₁₀ substituída ou não substituída;
- e) grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído;
- f) heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída;

5 ou

g) R^{11a} e R^{11b} podem formar juntamente um anel substituído ou não substituído que possua de 3 a 10 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre;

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

10 com R¹³ sendo:

a) alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído;

15 b) -OR¹⁴; sendo R¹⁴ hidrogênio, alquil C₁-C₄ linear substituído ou não substituído; arila C₆ ou C₁₀ substituída ou não substituída; grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído; heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída;

20 c) -N(R^{15a})(R^{15b}); sendo R^{15a} e R^{15b} individual e independentemente hidrogênio, alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído; arila C₆ ou C₁₀ substituída ou não substituída; grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído; heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída; ou R^{15a} e R^{15b} podem formar juntamente um anel substituído ou não substituído que possua de 3 a 10 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre;

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

com R¹⁶ sendo:

a) alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico

C₃-C₁₂, substituído ou não substituído;

5 b) -N(R^{17a})(R^{17b}); sendo R^{17a} e R^{17b} individual e independentemente hidrogênio, alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído; arila C₆ ou C₁₀ substituída ou não substituída; grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído; heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída; ou R^{17a} e R^{17b} podem formar juntamente um anel substituído ou não substituído que possua de 3 a 10 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre;

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

com R¹⁸ sendo:

a) -H; ou

b) alquil linear C₁-C₄, ramificado C₃-C₄ ou cíclico C₃-C₄, substituído ou não substituído;

15 e R¹⁹ sendo:

a) alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído;

20 b) -N(R^{20a})(R^{20b}); sendo R^{20a} e R^{20b} individual e independentemente hidrogênio, alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído; arila C₆ ou C₁₀ substituída ou não substituída; grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído; heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída; ou R^{20a} e R^{20b} podem formar juntamente um anel substituído ou não substituído que possua de 3 a 10 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos selecionados dentre 25 oxigênio, nitrogênio e enxofre;

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

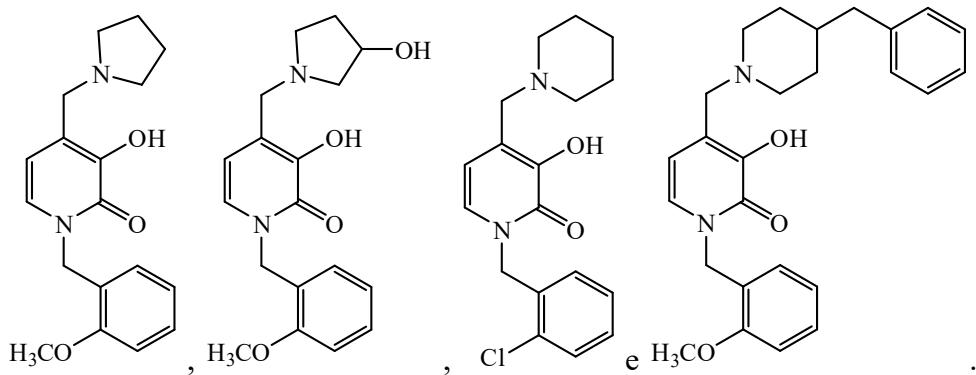
xiv) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNO₂;

xv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x R^{21}$; sendo R^{21} um alquil linear C₁-C₁₀, ramificado C₃-C₁₀ ou cíclico C₃-C₁₀, substituído por 1 a 21 átomos de halogênios selecionados dentre -F, -Cl, -Br ou -I;

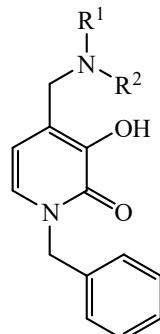
xvi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x SO_2 R^{22}$; sendo R^{22} hidrogênio, 5 hidroxila, alquil linear C₁-C₄ ou ramificado C₃-C₄ substituído ou não substituído, arila C₆, C₁₀ ou C₁₄ substituída ou não substituída; alcenoarila C₇-C₁₅; grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído; ou heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída;

sendo R^{23a} e R^{23b} independentemente hidrogênio ou alquila C₁-10 C₄; e o índice n um inteiro de 0 a 5.

Exemplos não limitativos desta categoria incluem compostos que têm a fórmula:

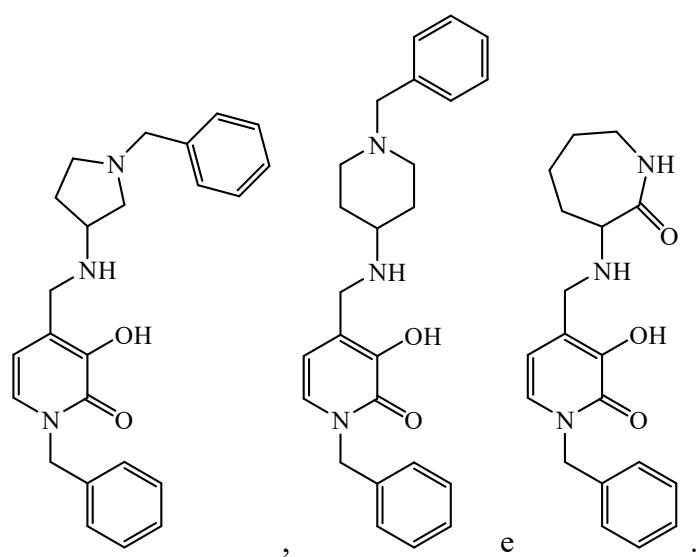


15 Outra categoria de compostos se refere a a N-benzil-4-aminometil-3-hidroxipiridina-2-(1H)-onas não substituídas com a fórmula:



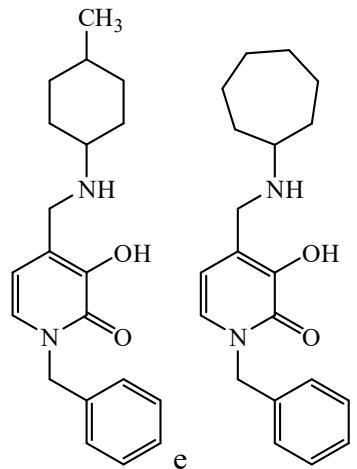
na qual R^1 e R^2 são independentemente selecionados dentre:

O primeiro aspecto desta categoria O primeiro refere-se a HIF-1 inibidores hidroxilase prolij α em que R1 e R2 é hidrogénio ou é não substituído heterocíclicos substituídos C1-C9 ou C1-C9 heteroarilo. Numa 5 primeira concretização, R1 é um grupo heterocíclico substituído, exemplos não limitativos incluem aziridinil Qual das (C2), azetidinilo (C3), pirrolidinilo (C4), morfolinilo (C4), piperazinilo (C4), piperidinilo (C4), piperidin -2-onil (valerolactama) (C5), e azepan-2-só (caprolactama) (C6), em que a unidade de R1 pode ser para o átomo de azoto ligado em qualquer 10 posição do anel. Além disso, o C1-C9 heterocíclico ou heteroarilo anel C1-C9 pode ser substituído em qualquer posição de carbono do anel se um heteroátomo do anel, por exemplo, azoto de um anel. Exemplos não limitativos forma de realização desta incluem:

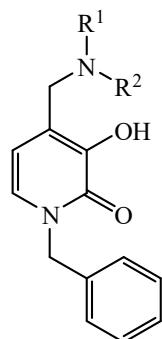


15

Em outra modalidade, R^1 e R^2 é hidrogénio ou é não substituído ou substituído C₃-C₁₂ cicloalquilo em que o anel cicloalquilo pode ser substituído em qualquer posição do anel. Exemplos não limitativos forma de realização desta incluem:



5 Ainda outra categoria de compostos se refere a *N*-benzil-4-aminometil-3-hidroxipiridin-2-(1*H*)-onas não substituídas que têm a fórmula:



10 na qual R1 e R2 são cada um independentemente hidrogénio substituído ou não substituído ou C1-C10 alquilo linear ou em que, alquilo ramificado a unidade pode ser substituído por um ou mais unidades independentemente escolhido a partir de:

- i) alcoxi C₁-C₈ linear, C₃-C₈ ramificado, ou C₃-C₈ cíclico
- ii) hidroxi;
- iii) halogênio;
- iv) ciano;
- v) amino, C₁-C₈ mono-alquilamino, C₁-C₈ di-alquilamino;

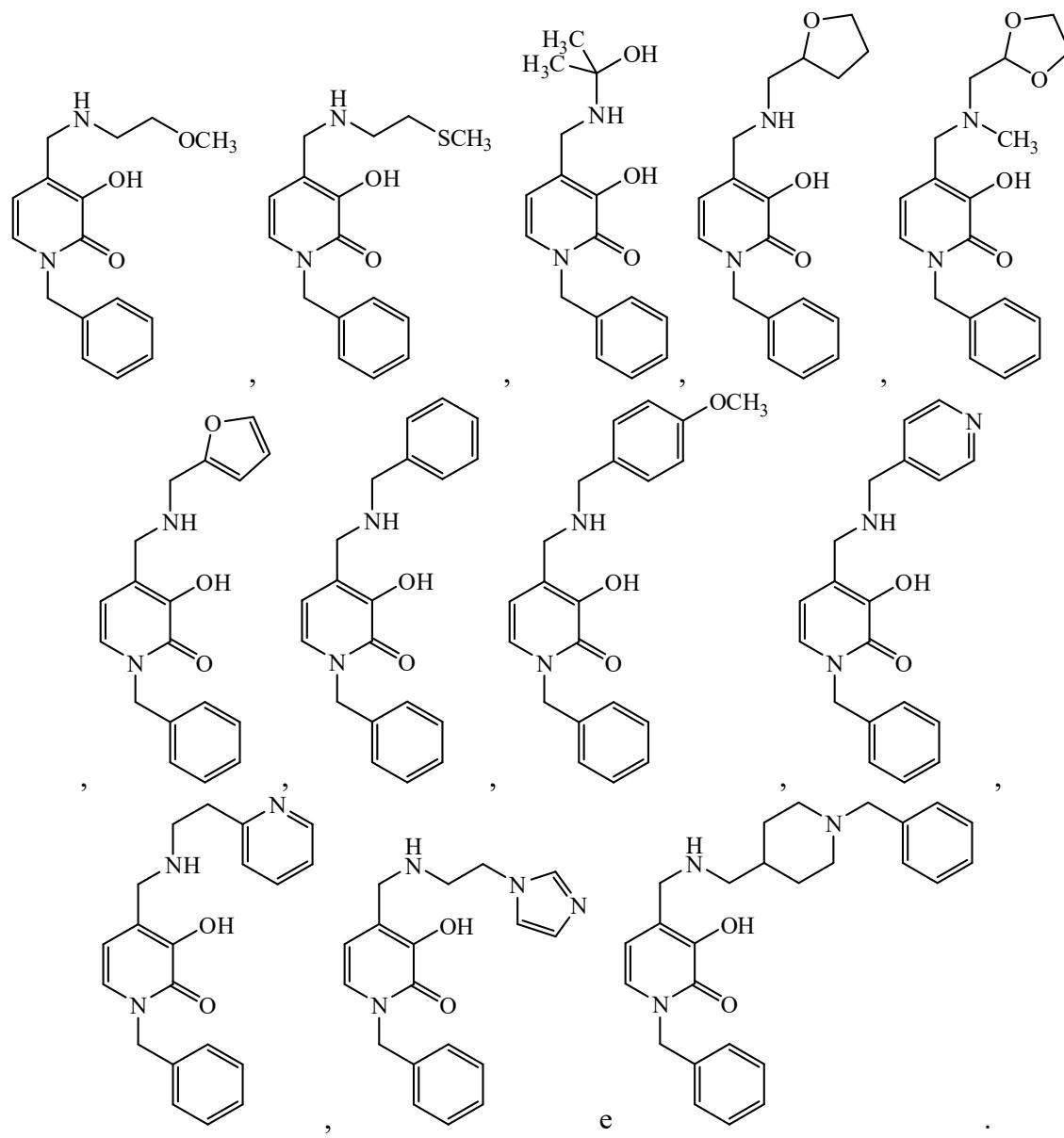
vi) $-\text{SR}^{40}$; R^{40} é hidrogênio ou alquil C₁-C₄ linear ou ramificado;

vii) arila C₆ or C₁₀ substituída ou não substituída;

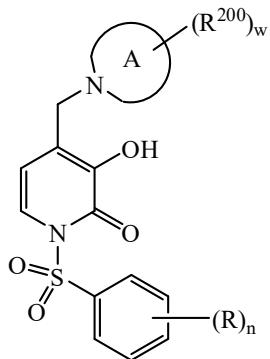
viii) heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído; ou

5 ix) heteroarila C₁-C₉ substituída ou não substituída.

Exemplos não limitativos desta categoria incluem:



Mais uma categoria dos compostos revelados tem a fórmula:



na qual R^{200} e o índice w são os mesmos definidos acima. R representa de 0 a 5 substituições para hidrogênio, sendo cada R independentemente selecionado dentre:

5 *i)* alquil linear C_1-C_{12} , ramificado C_3-C_{12} , ou cíclico C_3-C_{12} , substituído ou não substituído; por exemplo, metil (C_1), clorometil (C_1), trifluorometil (C_1), aminometil (C_1), etil (C_2), hidróximetil 1-cloroetil (C_2), 2-hidróxietil (C_2), 1,2-difluoroetil (C_2), n-propil (C_3), *iso*-propil (C_3), 3-carboxipropil (C_3), ciclopropil (C_3), 2-metil-ciclopropil (C_3), n-butil (C_4), 10 *sec*-butil (C_4), *iso*-butil (C_4), *tert*-butil (C_4), ciclobutil (C_4), 2,3-dihidróxiciclobutil (C_4), pentil (C_5), ciclopentil (C_5), hexil (C_6), ciclohexil (C_6), e outros;

15 *ii)* alceno linear C_2-C_{12} , ramificado C_3-C_{12} , ou cíclico C_3-C_{12} , substituído ou não substituído; por exemplo, etenil (C_2), 2-cloroetenil (*também* 2-clorovinil) (C_2), 3-propenil (C_3), 1-propenil (*também* 2-metiletenil) (C_3), isopropenil (*também* 2-metileten-2-il) (C_3), buten-4-il (C_4), 4-hidróxibuten-1-il (C_4), ciclobutenil (C_4), ciclopentenil (C_5), ciclopentadienil (C_5), ciclohexenil (C_6), 7-hidróxi-7-metiloct-4-en-2-il (C_9), 7-hidróxi-7-metiloct-3,5-dien-2-il (C_9), e outros;

20 *iii)* alcino linear C_2-C_{12} ou ramificado C_3-C_{12} ; por exemplo, etinil (C_2), prop-2-inil (*também* propargil) (C_3), propin-1-il (C_3), 2-metilhex-4-in-1-il (C_7); 5-hidróxi-5-metilhex-3-inil (C_7), 6-hidróxi-6-metilhept-3-in-2-il (C_8), 5-hidróxi-5-etylhept-3-inil (C_9), e outros;

iv) arila C_6 ou C_{10} substituída ou não substituída; por

exemplo, fenil, 2-clorofenil, 3-hidróxifenil, 4-nitrofenil, 2-fluoro-4-metilfenil, 3,5-dinitrofenil, 8-hidróxinaft-1-il, 6-sulfonilnapt-2-il, e outros;

v) grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído; por exemplo, como definido aqui adiante;

5 vi) heteroarila C₁-C₉ substituída ou não substituída; por exemplo, como definido aqui adiante;

vii) halogênios; por exemplo, flúor, bromo, cloro e iodo;

viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$;

sendo R¹⁰ selecionado dentre:

10 a) -H;

b) alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído;

c) arila ou alquilarila C₆ ou C₁₀ substituída ou não substituída;

15 d) grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído;

e) heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída;

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

sendo R^{11a} e R^{11b} individual e independentemente selecionados

20 dentre:

a) -H;

b) -OR¹²; sendo R¹² hidrogênio ou alquil linear C₁-C₄;

c) alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído;

25 d) arila C₆ ou C₁₀ substituída ou não substituída;

e) grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído;

f) heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída; ou

5 g) R^{11a} e R^{11b} podem formar juntamente um anel substituído ou não substituído que possua de 3 a 10 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre;

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

com R¹³ sendo:

10 a) alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído;

b) $-OR^{14}$; sendo R¹⁴ hidrogênio, alquil C₁-C₄ linear substituído ou não substituído; arila C₆ ou C₁₀ substituída ou não substituída; grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído; 15 heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída;

c) $-N(R^{15a})(R^{15b})$; sendo R^{15a} e R^{15b} individual e independentemente hidrogênio, alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído; arila C₆ ou C₁₀ substituída ou não substituída; grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído; 20 heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída; ou R^{15a} e R^{15b} podem formar juntamente um anel substituído ou não substituído que possua de 3 a 10 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre;

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

25 com R¹⁶ sendo:

a) alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído;

b) $-\text{N}(\text{R}^{17a})(\text{R}^{17b})$; sendo R^{17a} e R^{17b} individual e independentemente hidrogênio, alquil linear $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, ramificado $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ou cíclico $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, substituído ou não substituído; arila C_6 ou C_{10} substituída ou não substituída; grupo heterocíclico $\text{C}_1\text{-C}_9$ substituído ou não substituído; heteroarila $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ substituída ou não substituída; ou R^{17a} e R^{17b} podem formar juntamente um anel substituído ou não substituído que possua de 3 a 10 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre;

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

10 com R^{18} sendo:

a) -H; ou

b) alquil linear C₁-C₄, ramificado C₃-C₄ ou cíclico C₃-C₄, substituído ou não substituído;

e R^{19} sendo:

15 a) alquil linear C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ ou cíclico C₃-C₁₂, substituído ou não substituído;

b) $-\text{N}(\text{R}^{20a})(\text{R}^{20b})$; sendo R^{20a} e R^{20b} individual e independentemente hidrogênio, alquil linear $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, ramificado $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ou cíclico $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, substituído ou não substituído; arila C_6 ou C_{10} substituída ou não substituída; grupo heterocíclico $\text{C}_1\text{-C}_9$ substituído ou não substituído; heteroarila $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ substituída ou não substituída; ou R^{20a} e R^{20b} podem formar juntamente um anel substituído ou não substituído que possua de 3 a 10 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre;

xiv) $-\left[C(R^{23a})(R^{23b})\right]_x NO_2;$

xv) $-\left[\mathbf{C}(\mathbf{R}^{23a})(\mathbf{R}^{23b})\right]_x \mathbf{R}^{21}$; sendo \mathbf{R}^{21} um alquil linear $\mathbf{C}_1\mathbf{-C}_{10}$,

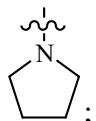
ramificado C₃-C₁₀ ou cíclico C₃-C₁₀, substituído por 1 a 21 átomos de halogênios selecionados dentre -F, -Cl, -Br ou -I;

5 *xvi) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xSO₂R²²;* sendo R²² hidrogênio, hidroxila, alquil linear C₁-C₄ ou ramificado C₃-C₄ substituído ou não substituído, arila C₆, C₁₀ ou C₁₄ substituída ou não substituída; alcenoarila C₇-C₁₅; grupo heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído; ou heteroarila C₁-C₁₁ substituída ou não substituída;

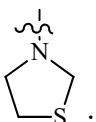
sendo R^{23a} e R^{23b} independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₄; e o índice *n* um inteiro de 0 a 5.

10 Um aspecto desta categoria se refere a inibidores de HIF-1 α prolil hidroxilase em que R1 e R2 são tomados em conjunto para formar um de cinco membros substituído ou não substituído C1-C4 heterocíclico não substituído C1-C4 anel heteroarilo, os exemplos de não-limitantes que incluem um anel escolhido a partir de:

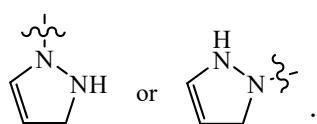
15 i)



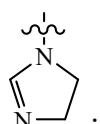
ii)



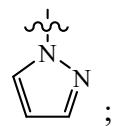
ii)



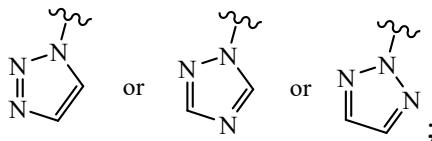
iii)



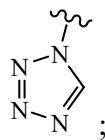
iv)



v)

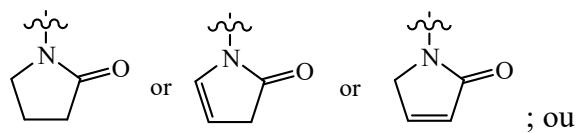


vi)

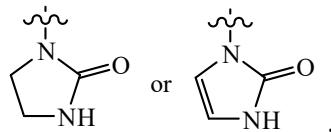


5

vii)



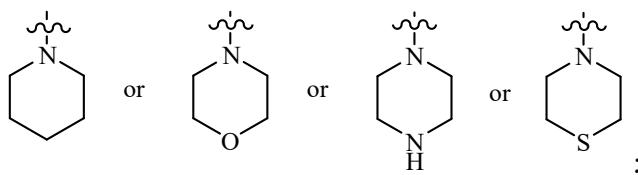
viii)



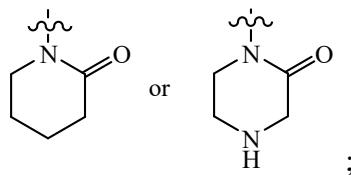
10

Outro aspecto desta categoria se refere a inibidores de HIF-1 α prolil hidroxilase em que R1 e R2 são tomados em conjunto para formar uma substituído ou não substituído C4-C11 heterocíclico não substituído C4-C11 anel heteroarilo, os exemplos de não-limitantes que são escolhidos 15 a partir de:

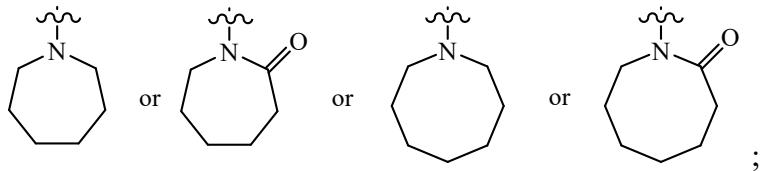
i)



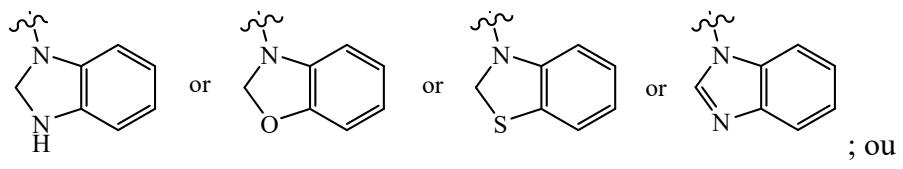
ii)



iii)

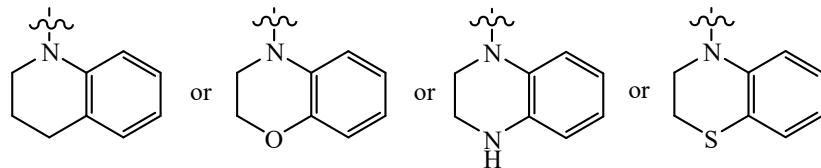


iv)



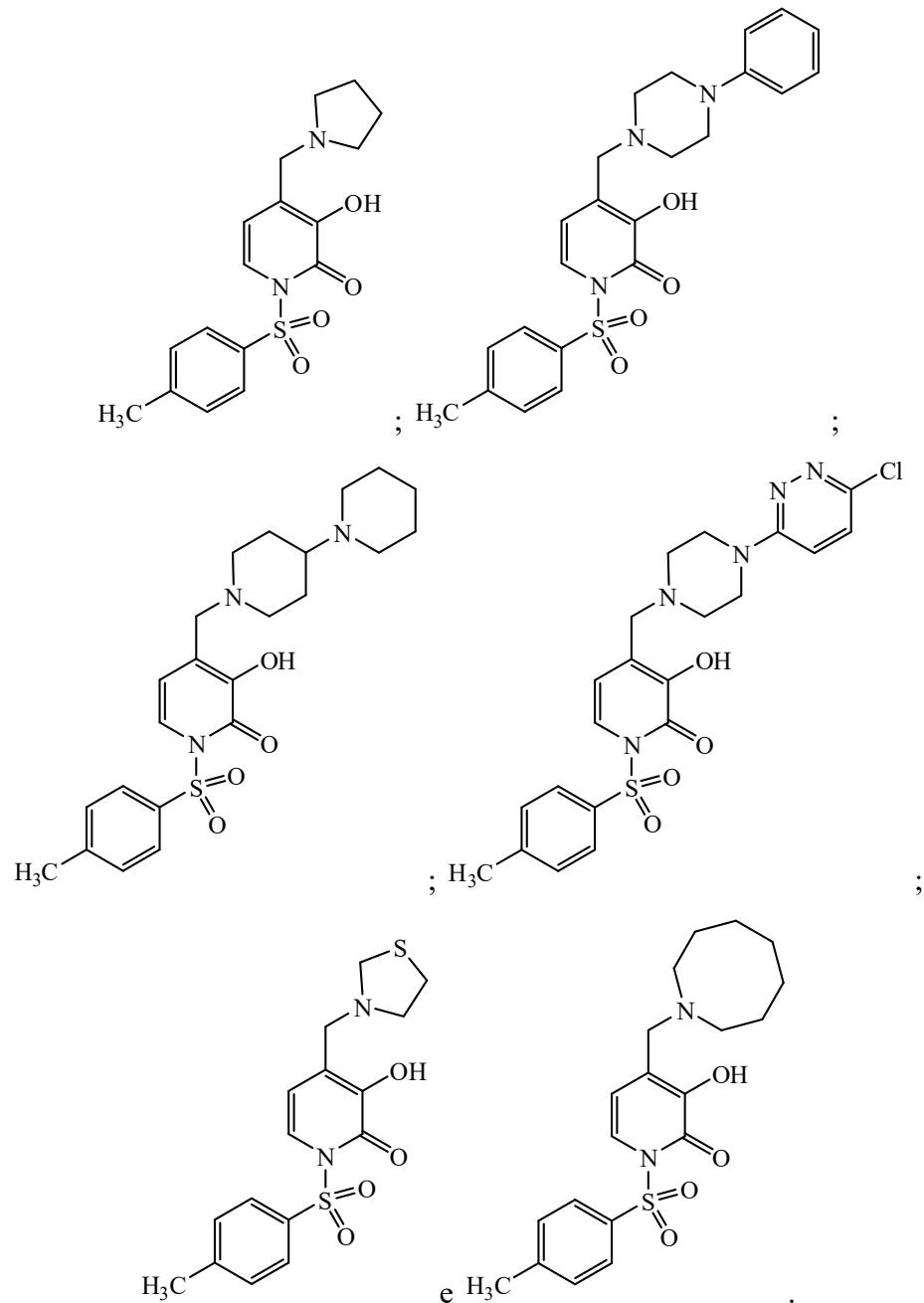
5

v)



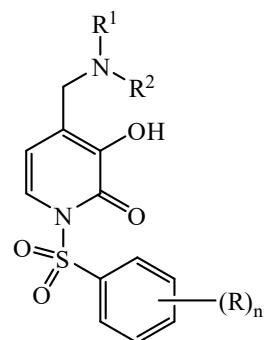
Exemplos não limitativos desta categoria incluem compostos

10 que têm a fórmula:



5

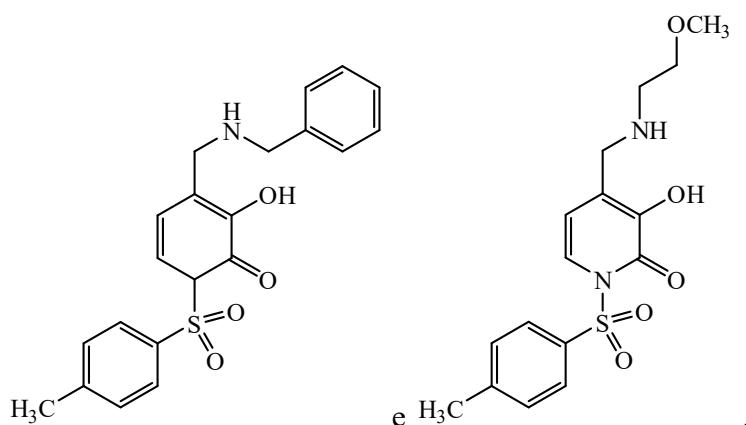
Outra categoria dos compostos revelados tem a fórmula:



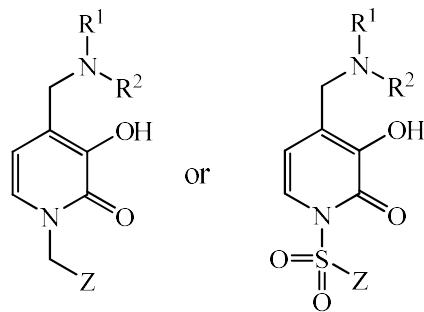
na qual R representa de 1 a 5 substituições opcionais para um átomo de hidrogénio fenil anel, R1 e R2 são cada um independentemente hidrogénio substituído ou não substituído ou C1-C10 alquilo linear ou em que, alquilo ramificado a unidade pode ser substituído por um ou mais 5 unidades independentemente escolhido a partir de:

- x) alcoxi C₁-C₈ linear, C₃-C₈ ramificado, ou C₃-C₈ cíclico
- xi) hidroxi;
- xii) halogênio;
- xiii) ciano;
- 10 xiv) amino, C₁-C₈ mono-alquilamino, C₁-C₈ di-alquilamino;
- xv) $-SR^{40}$; R⁴⁰ é hidrogênio ou alquil C₁-C₄ linear ou ramificado;
- xvi) arila C₆ of C₁₀ substituída ou não substituída;
- xvii) heterocíclico C₁-C₉ substituído ou não substituído; ou
- 15 xviii) heteroarila C₁-C₉ substituída ou não substituída.

Exemplos não limitativos desta categoria incluem:

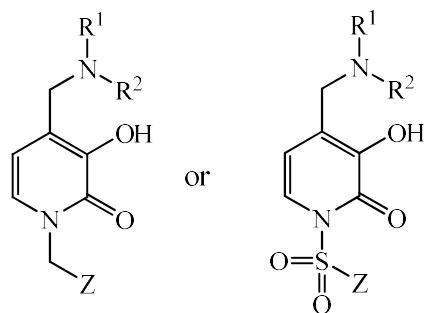


20 Ainda outra categoria dos inibidores de HIF-1 α prolil hidroxilase se refere a compostos que têm a fórmula:



na qual R1 e R2 são tomados em conjunto para formar um anel de piperazina substituído ou não substituído, as substituições no anel para tal como definido acima sustenta com R200.

5 Ainda outra categoria dos inibidores de HIF-1 α prolil hidroxilase revelados tem a fórmula:



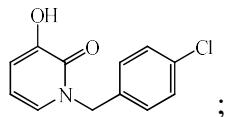
10 na qual R1 e R2 tomados em conjunto pode ser substituída para formar uma heterocíclico ou um anel heteroarilo não substituído de 2 a 20 átomos de carbono e de 1 a 7 heteroátomos, em que os anéis formados excluir tem um anel de piperazina.

São também reveladas aqui N-substituído benzil ou N-substituído sulfonilaril-3-hidróxipiridin-2-(1H)-onas que têm a fórmula:

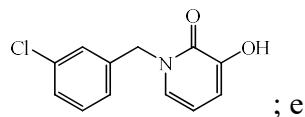


15 e podem ser utilizadas para estimular a resposta imune celular em um assunto. Tese de compostos, Z e L são o Sami revelaram submete com Above. Não-limitantes exemplos destes compostos incluem:

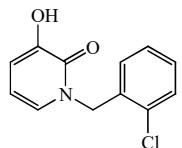
1-(4-clorobenzil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona possuindo a fórmula:



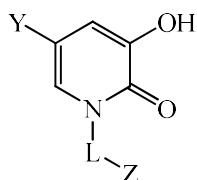
1-(3-clorobenzil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona possuindo a fórmula:



5 1-(2-clorobenzil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona possuindo a fórmula:



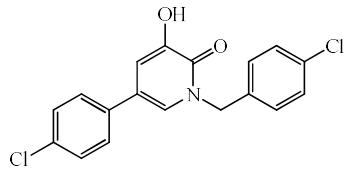
São ainda reveladas *N*-substituído benzil ou *N*-substituído sulfonilaril-5-substituído-3-hidróxipiridin-2-(1H)-onas que têm a fórmula:



10 na qual Y é fenilo substituído ou não substituído, Z e L são o mesmo que acima definido aqui.

Um aspecto de Y diz respeito a um grupo fenilo que é substituído com de 1 a 5 átomos de halogéneo, por exemplo, Y é escolhido a partir de 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenil. A Outros aspectos unidades Y refere-se a em que Y é escolhido a partir de compostos 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, e 2,6-diclorofenil.

Um exemplo não limitativos de compostos de acordo com esta categoria inclui 1-(4-clorobenzil)-5-(4-clorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona com a fórmula:



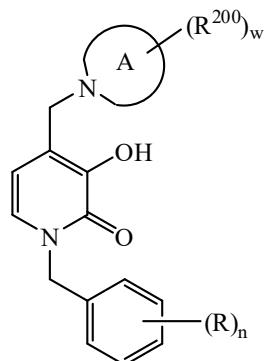
Outros exemplos não limitativos incluem:

1-(2-clorobenzil)-5-(2-clorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-clorobenzil)-5-(3-clorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 5 1-(2-clorobenzil)-5-(4-clorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-clorobenzil)-5-(2-clorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-clorobenzil)-5-(3-clorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-clorobenzil)-5-(4-clorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 10 1-(4-clorobenzil)-5-(2-clorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-clorobenzil)-5-(3-clorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-fluorobenzil)-5-(2-clorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-fluorobenzil)-5-(3-clorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 15 1-(2-fluorobenzil)-5-(4-clorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobenzil)-5-(2-clorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobenzil)-5-(3-clorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-fluorobenzil)-5-(4-clorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 20 1-(2-clorobenzil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-clorobenzil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-clorobenzil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-clorobenzil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-clorobenzil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 25 1-(3-clorobenzil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-clorobenzil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-clorobenzil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-clorobenzil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona
 1-(2-fluorobenzil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 30 1-(2-fluorobenzil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-fluorobenzil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;

1-(3-fluorobenzil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobenzil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobenzil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-fluorobenzil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona;
 5 1-(4-fluorobenzil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona; e
 1-(4-fluorobenzil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona.

Os compostos revelados são organizados em várias categorias estritamente para a finalidade de não limitativo alternativas descrevendo para estratégias de síntese para a preparação de compostos de subgéneros
 10 10 Dentro do âmbito dos compostos revelados exemplificados que não seja expressamente submete com. Dentro deste categorias organização mental não implica nada no que diz respeito às cargas de lavandaria ou diminuição da eficácia biológica com respeito a qualquer um dos compostos ou composições de matéria aqui descrita.

15 Categoria I das divulgados HIF-1 prolij hidroxilase inibidores α diz respeito a compostos tendo a fórmula:



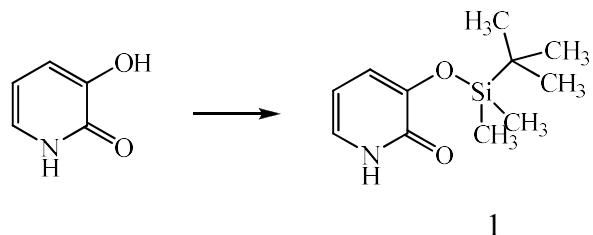
na qual A é um anel heterocíclico heteroarilo não substituído de 2 a 20 átomos de carbono e de 1 a 7 heteroátomos, R200 representa de 0 a 40 substituições de hidrogénio forma, R representa de 1 a 5 substituições de hidrogénio como definidos acima sustenta com, e o índice n é de 1 a 5. Tabela I fornece exemplos de compostos representativos de acordo com esta categoria.

Tabela I

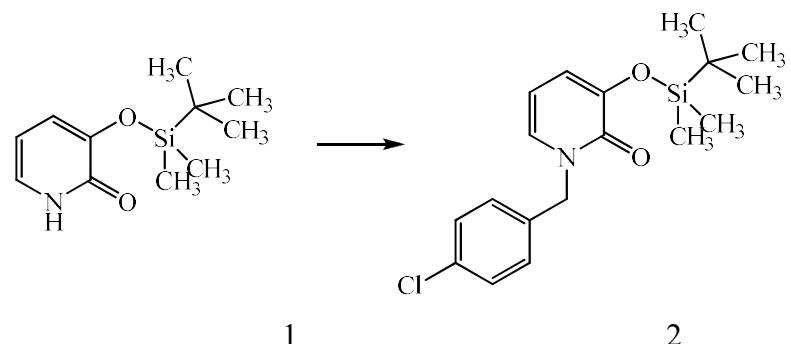
No.	R	Anel A
A1	3-metoxi	pirrolidin-1-il
A2	3-metoxi	3-hidróxipirrolidin-1-il
A3	3-metoxi	2-(pirdin-2-il)pirrolidin-1-il
A4	3-metoxi	2-metilcarboxipirrolidin-1-il
A5	3-metoxi	2-(metoximetil)pirrolidin-1-il
A6	3-metoxi	tiazolidin-3-il
A7	3-metoxi	1 <i>H</i> -imidazol-1-il
A8	3-metoxi	piperidin-1-il
A9	3-metoxi	4-benzilpiperidin-1-il
A10	3-metoxi	1,4'-bipiperidinil-1'-il
A11	3-metoxi	piperazin-1-il
A12	3-metoxi	4-benzilpiperazin-1-il
A13	3-metoxi	4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil
A14	3-metoxi	4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il
A15	3-metoxi	1,4-dioxa-8-azaspido[4,5]dec-8-il
A16	3-metoxi	morfolin-4-il
A17	3-metoxi	tiomorfolin-4-il
A18	3-metoxi	azepan-1-il
A19	3-metoxi	azocan-1-il
A20	3-metoxi	3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il
A21	4-cloro	pirrolidin-1-il
A22	4-cloro	3-hidróxipirrolidin-1-il
A23	4-cloro	2-(pirdin-2-il)pirrolidin-1-il
A24	4-cloro	2-metilcarboxipirrolidin-1-il
A25	4-cloro	2-(metoximetil)pirrolidin-1-il
A26	4-cloro	tiazolidin-3-il
A27	4-cloro	1 <i>H</i> -imidazol-1-il
A28	4-cloro	piperidin-1-il
A29	4-cloro	4-benzilpiperidin-1-il
A30	4-cloro	1,4'-bipiperidinil-1'-il
A31	4-cloro	piperazin-1-il
A32	4-cloro	4-benzilpiperazin-1-il
A33	4-cloro	4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil
A34	4-cloro	4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il
A35	4-cloro	1,4-dioxB-8-azaspido[4,5]dec-8-il
A36	4-cloro	morfolin-4-il
A37	4-cloro	tiomorfolin-4-il
A38	4-cloro	azepan-1-il
A39	4-cloro	azocan-1-il
A40	4-cloro	3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il
A41	4-cloro	4- <i>tert</i> -butoxicarbonilpiperazin-1-il

Os compostos revelados desta categoria podem ser preparados pelo procedimento delineado aqui abaixo no Esquema 1 e descrito no Exemplo 1.

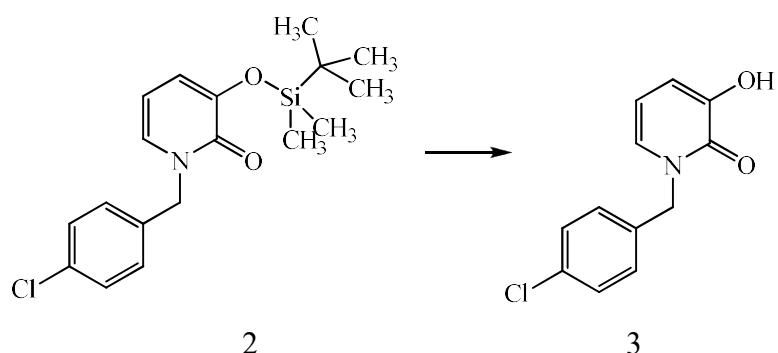
Esquema I



Reagentes e condições: (a) TBDMSCl, imidazolo, DMF: rt, 30 min.

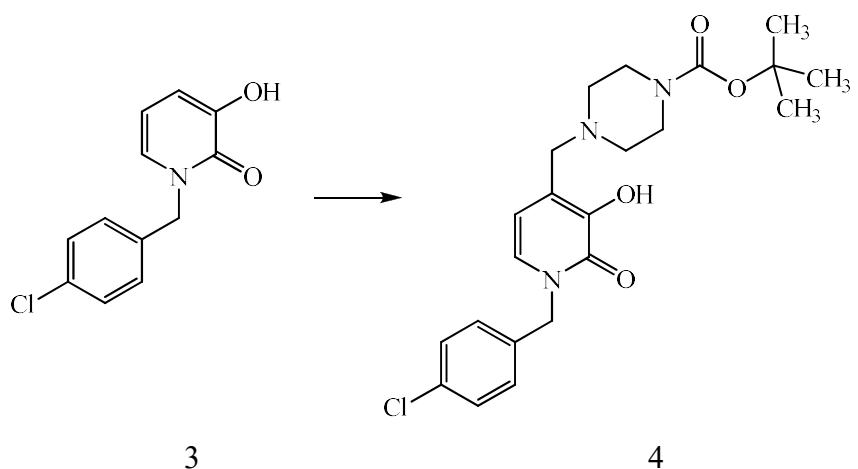


Reagentes e condições: (b) (4-cloro)benzil cloreto, Cs₂CO₃, TF; rt.



10

Reagentes e condições: (c) 5 M HCl, EtOH; 30 min.



Reagentes e condições: (d)(i) H₂CHO, AcOH, t-Boc-piperazina, EtOH; 3 dias.

15

Exemplo 1

tert-Butil-{{1-(4-clorobenzil)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il}metil}piperazina-1-carboxilato (4)

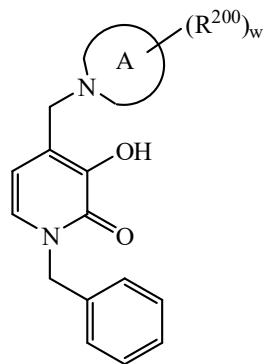
Preparação de 3 - (terc-butildimetsiloxi)-1H-piridin-2-ona (1): 3-hidroxipiridina-2 (1H)-ona (15 g, 135 mmol) e imidazol (23 g, 338 mmol) foram suspensos em dimetilformamida (200 ml) sob atmosfera inerte. Uma solução de terc-butildimetsiloxi (20,5 g, 136 mmol) em dimetilformamida (200 mL) é adicionada gota a gota, à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reacção, em seguida, foi deixada a agitar durante a noite. A solução resultante e em seguida foi vertida em água (300 mL) e a mistura foi extraída com éter terc-butil metílico (3 x 500 mL). O combiné camada orgânica foi lavada com água (300 mL), salmoura (300 mL), em seguida, secou-se sobre Na₂SO₄. O solvente é removido sob pressão reduzida e o produto bruto cristalizado a partir de heptano (16,3 g (53% de rendimento) do produto desejado. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 12.98 (1H, m); 6.91 (1H, dd, J = 1. Hz, J = 6.8 Hz); 6.81 (1H, dd, J = 1.8 Hz, J = 7.2 Hz); 6.02 – 6.007 (1H, m); 0.90 (9H, s), e 0.17 (6H, s).

Preparação de 3 - (terc-butildimetsiloxi)-1 - (3-clorobenzil)-1H-pridin-2-ona (2): A 0 ° C. Sob uma atmosfera inerte, uma solução de cloreto de 4-clorobenzilo (4,44 mmol) em TF (10 mL) foi adicionado gota a gota a uma solução de 3 - (terc-butildimetsiloxi)-1H-piridin-2-ona, 1 (1 g, 4,44 mmol) e CsCO₃ (2,17 g, 6,66 mmol) em TF (10 mL). A solução de reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitação continuou durante a noite. O resultante é diluída com água, uma solução (40 mL) e, em seguida, extraída com EtOAc (3 x 30 mL). O combiné camada orgânica foi lavada com salmoura WAS (30 mL), em seguida, secou-se sobre Na₂SO₄. O solvente é removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado sobre sílica (EtOAc: heptano 4:1) para dar o produto desejado como um sólido branco.

Preparação de 1 - (4-clorobenzil)-3-hidroxipiridina-2 (1H)-ona (3): A uma solução de 3 - (terc-butildimetilsilaniloxi) -1 - (3-clorobenzil)-1H-pridin-2-um, dois, (2,36 g, 10 mmol) em EtOAc (25 mL) como adicionados 5 M HCl (25 mL) com agitação vigorosa à temperatura ambiente. A reacção foi monitorizada por TLC foi para o desaparecimento do material de partida e completa-se dentro de 30 minutos. A camada orgânica decantada ea fase foi aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 50 mL). As camadas orgânicas foram secas sobre Na₂SO₄ eo solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto em bruto recristalizado a partir de diclorometano foi. O rendimento foi de quase quantitativo. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5.12 (2H, s); 6.13 (1 H, t, *J* = 7.04); 6.71 (1H, dd, *J* = 7.04, 1.59); 7.23-7.28 (2H, m); 7.36-7.43 (2H, m); 9.10 (1H, br. s).

Preparação de (4): ácido terc-butil-formaldeído piperazina-1-carboxilato de etilo (97,6 mmol), (. 8 mL de uma soln 37%, 97,6 mmol) e ácido acético (8 mL) foram dissolvidos em etanol (350 mL) ea solução foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. Uma solução de 1 - (4-clorobenzil)-3-hidroxipiridina-2 (1H)-ona, 3, (48,8 mmol) em etanol (350 mL) foi adicionado gota a gota durante 30 minutos. Após 3 dias de agitação, formaldeído (3 mL) ea reacção foi aquecida a 50 ° C Depois de a 15 solução de reacção, que foi concentrada sob pressão reduzida para aproximadamente 500 mL. O produto desejado é obtido por cristalização a partir de etanol. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.46 (s, 9H); 2.38-2.57 (m, 4H); 3.40-3.49 (m, 4H); 3.51 (s, 2H); 5.13 (s, 2H); 6.13 (d, *J* = 7.16 Hz), 1H); 6.79 (d, *J* = 7.16 Hz, 1H); 7.20-7.41 (m, 4H); 8.33-8.85 (m, 1H).
20 Os dados biológicos revelados se referem ao A41.

A Categoria II da presente divulgação se refere a compostos que têm a fórmula:

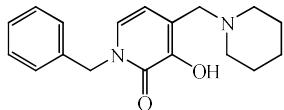


na qual A é um anel heterocíclico de heteroarilo não substituído de 2 a 20 átomos de carbono e de 1 a 7 heteroátomos, e R200 representa de 0 a 40 substituições de hidrogénio forma. Tabela II fornece exemplos de 5 compostos representativos acordo com esta categoria.

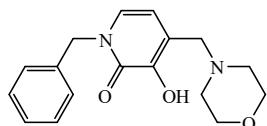
Tabela II

No.	Anel A
B1	pirrolidin-1-il
B2	3-hidróxipirrolidin-1-il
B3	2-(pirdin-2-il)pirrolidin-1-il
B4	2-metilcarboxipirrolidin-1-il
B5	2-(metoximetil)pirrolidin-1-il
B6	tiazolidin-3-il
B7	1 <i>H</i> -imidazol-1-il
B8	piperidin-1-il
B9	4-benzilpiperidin-1-il
B10	1,4'-bipiperidinil-1'-il
B11	piperazin-1-il
B12	4-benzilpiperazin-1-il
B13	4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil
B14	4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il
B15	1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il
B16	morfolin-4-il
B17	tiomorfolin-4-il
B18	azepan-1-il
B19	azocan-1-il
B20	3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il

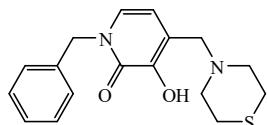
Os compostos podem ser preparados de acordo com o procedimento descrito no Esquema I e divulgado no Exemplo 1. A seguir 10 estão exemplos de ainda de acordo com os inibidores da Categoria II.



1-Benzil-3-hidróxi-4-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.81 (m, 6H), 3.07 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.31 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, CD₃OD) δ 85.5; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.3, 22.7, 51.8, 52.5, 53.1, 106.4, 117.4, 127.7, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 147.4, 158.0; ES MS(M+1) 299.12; HRMS Calcd. For C₁₈H₂₂N₂O₂, 298.38. Encontrado (M+1) 299.17.

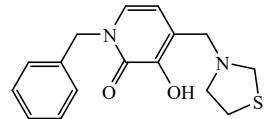


1-Benzil-3-hidróxi-4-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.25 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.31 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 6H); ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (300 MHz, DMSO) δ 51.6, 51.8, 53.4, 63.5, 107.9, 119.1, 127.8, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 147.5, 158.3; ES MS(M+1) 301.12; HRMS Calcd. For C₁₇H₂₀N₂O₃, 300.35.



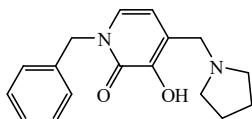
1-Benzil-3-hidróxi-4-(tiomorfolin-4-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.92 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 9.97 (s, 1H); ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO) δ 88.4; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 24.3, 51.9, 53.4, 53.7, 107.9, 110.9, 127.8, 128.0, 128.2, 128.8, 137.2, 147.6, 157.6; ES MS (M+1) 317.14; HRMS Calcd. For C₁₇H₂₀N₂O₂S, 316.42.

Encontrado: (M+1) 317.13.

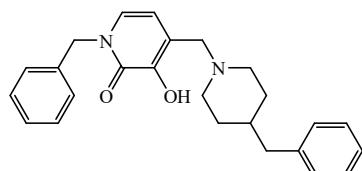


1-Benzil-3-hidróxi-4-(tiazolidin-3-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 10.48 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO) δ 87.9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 28.3, 48.3, 50.1, 56.3, 57.0, 107.4, 122.1, 127.8, 128.2, 128.8, 137.4, 146.3, 157.6; ES MS (M+1) 303.08; Anal.

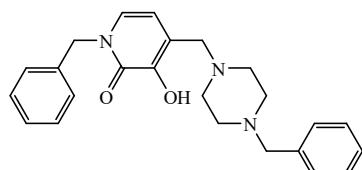
Calcd for C₁₈H₁₉N₂O₄SF, C, 51.92; H, 4.60; N, 6.73; S, 7.70. Encontrado: C, 51.67; H, 4.48; N, 6.69; S, 7.65.



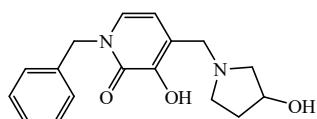
1-Benzil-3-hidróxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.96 (s, 4H), 3.16 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.23 (s, 4H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.7; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 22.8, 50.9, 51.8, 53.7, 107.3, 118.0, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 146.7, 157.6; ES MS (M+1) 285.13; Anal. Calcd. For C₁₉H₂₁F₃N₂O₄, C, 57.28; H, 5.31; N, 7.03. Encontrado: C, 57.10; H, 5.11, N, 7.02.



1-Benzil-3-hidróxi-4-(4-benzilpiperidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (DMSO) δ 1.43 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 3.41 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (m, 11H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.8; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ; ES MS(M+1) 389.21; HRMS Calcd. For C₂₅H₂₈N₂O₂, 388.50. Encontrado (M+1) 389.22.

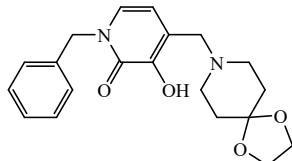


1-Benzil-3-hidróxi-4-(4-benzilpiperazin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.11 (broad s, 4H), 3.81 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.46 (m, 5H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.2; ¹³C (75 MHz, DMSO) δ; ES MS(M+1) 390.21; HRMS Calcd. For C₂₄H₂₇N₃O₂, 389.49. Encontrado (M+1) 390.21.

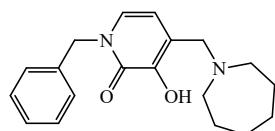


1-Benzil-3-hidróxi-4-[(3-hidróxipirrolidin-1-il)metil]piridin-2(1H)-ona: ¹HNMR (300 MHz, DMSO) δ 1.90 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.47 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); ¹⁹F NMR (252 MHz,

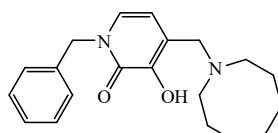
DMSO) δ 89.0; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 51.8, 52.6, 61.3, 68.6, 107.4, 117.9, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 146.7, 157.6; ES MS(M+1) 301.13; HRMS Calcd. For C₁₇H₂₀N₂O₃, 300.35. Encontrado: (M+1) 301.15.



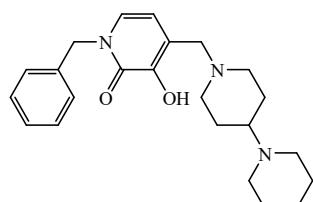
5 **1-Benzil-3-hidróxi-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.90 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.93 (s, 4H), 4.19 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 10.01 (broad s, 1H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.3; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 31.7, 50.7, 51.9, 52.5, 64.5, 101.1, 108.0, 116.5, 127.8, 128.0, 128.3, 128.9, 137.3, 147.5 157.6; ES 10 MS(M+1) 357.19; HRMS Calcd. For C₂₀H₂₄N₄O₂, 356.42. Encontrado(M+1) 357.18.



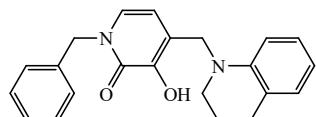
15 **1-Benzil-3-hidróxi-4-azepan-1-ilmetilpiridin-2(1H)-ona:** ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.61 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.9; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 22.8, 26.4, 51.8, 53.4, 54.4, 107.6, 117.2, 127.9, 128.0, 18.2, 128.9, 137.3, 147.2, 157.6; ES MS(M+1) 313.18; HRMS Calcd. For C₁₉H₂₄N₂O₄, 312.41. Encontrado (M+1) 313.19.



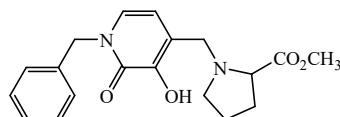
20 **1-Benzil-3-hidróxi-4-(azocan-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.59 (m, 10H), 3.18 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.9; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ; ES MS(M+1) 327.2; HRMS Calcd. For C₂₀H₂₆N₂O₂, 326.43. Encontrado (M+1) 327.20.



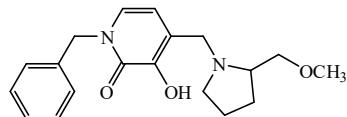
1-Benzil-3-hidróxi-(1,4'-bipiperidinil-1'-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.43-1.98 (m, 10H), 2.21 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 3.43 (m, 3H), 4.12 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 9.85 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.6, 22.9, 23.8, 49.6, 50.5, 51.8, 53.0, 59.5, 108.0, 127.8, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 147.5, 157.6; ES 5 MS(M+1) 382.4; HRMS Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$, 383.51. Encontrado (M+1) 382.25.



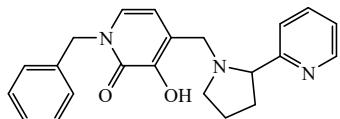
1-Benzil-3-hidróxi-4-[(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.13 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.41 10 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23-7.41 (m, 10H), 10.15 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 25.4; 49.3, 51.8, 52.7, 52.9, 107.6, 11.6, 116.8, 126.9, 127.0, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.8, 128.9, 131.7, 137.3, 147.3, 157.6; ES MS(M+1) 347.40; HRMS Calcd. For $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 346.42. Encontrado (M+1) 347.17.



Metil 1-[(1-benzil-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil]pirrolidina-2-carboxilato: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.01 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.30 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.27 (d, 6.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 6H), ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.3; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES 20 MS(M+1) 343.20; HRMS Calcd. For $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, 342.39. Encontrado (M+1)



1-Benzil-3-hidróxi-4-{{[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.71 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); 9.60 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.3; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 25 329.2; HRMS Calcd. For $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, 328.41. Encontrado (M+1)



1-Benzil-3-hidróxi-4-{[2-(pirdin-2-il)pirrolidin-1-il]metil}piridin-2(1H)-ona:

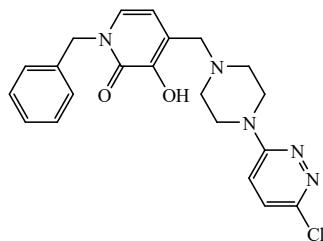
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.12 (m, 4H), 3.39 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.07 (m, 2H),

4.60 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 6.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.33 (m, 6H), 7.44 (m, 1H), 8.05

5 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO)

δ 88.0; ES MS(M+1) 362.22; HRMS Calcd. For C₂₂H₂₃N₃O₂, 361.44. Encontrado

(M+1).



1-Benzil-3-hidróxi-4-[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilmetil]piridin-2(1H)-ona:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.18 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 4.19 (s, 2H),

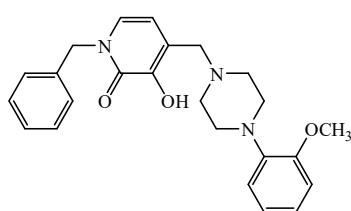
4.46 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.48 (m, 1H), 7.68

(m, 1H), 11.5 (broad s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 42.1, 50.3, 51.9, 52.5,

108.2, 116.2; 118.0, 128.0, 128.2, 128.9, 129.8, 137.3, 147.4, 157.6, 158.8; ES

MS(M+1) 476.09. HRMS Calcd. For C₂₁H₂₂ClN₅N₃O₂, 411.88. Encontrado (M+1)

15 412.76.



1-Benzil-3-hidróxi-4-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]piridin-2(1H)-ona:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.95 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.01 (m, 2H),

20 7.34 (m, 6H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.5; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ

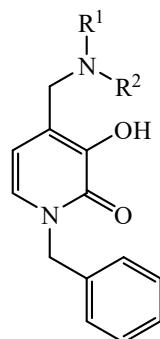
47.2, 51.8, 53.0, 55.3, 108.1, 112.2, 114.8, 116.2, 118.6, 121.2, 123.8, 127.8, 128.0,

128.9, 137.3, 139.6, 147.5, 152.2, 157.6; ES MS(M+1) 405.82; HRMS Calcd. For

25 C₂₄H₂₇N₃O₃, 405.49. Encontrado (M+1) 406.21.

A Categoria III dos inibidores de HIF-1 prolij hidroxilase

revelados se refere a compostos que têm a fórmula:



na qual R1 e R2 são cada um independentemente hidrogénio substituído ou não substituído ou C1-C10 alquilo linear ou em que, alquilo ramificado a unidade pode ser substituído por um ou mais unidades 5 independentemente escolhido a partir de:

- i) C₁-C₈ linear, C₃-C₈ branched, ou C₃-C₈ ciclic alkoxi;
- ii) hidróxi;
- iii) halogen;
- iv) ciano;
- 10 v) amino, C₁-C₈ mono-alquilamino, C₁-C₈ di-alquilamino;
- vi) -SR⁴⁰; R⁴⁰ is hidrogênio ou C₁-C₄ linear ou C₃-C₄ branched alquil;
- vii) substituído ou não substituído C₆ of C₁₀ aril;
- viii) substituído ou não substituído C₁-C₉ heterociclic; or
- ix) substituído ou não substituído C₁-C₉ heteroaril.

15

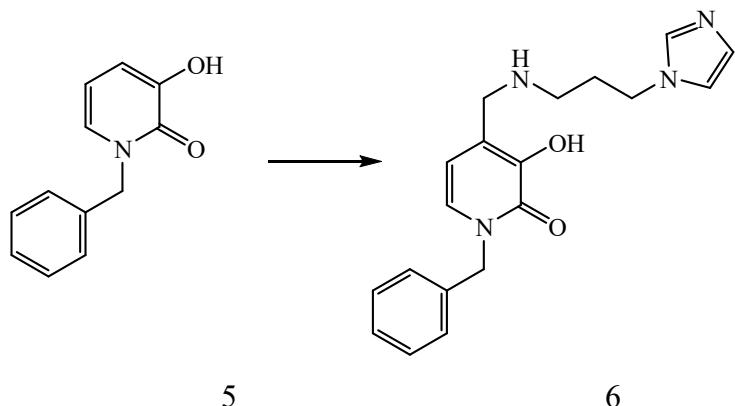
A Tabela III abaixo fornece exemplos não limitativos de compostos abrangidos por essa categoria.

Tabela III

No.	R ¹	R ²
C1	benzil	hidrogênio
C2	4-metoxibenzil	hidrogênio
C3	4-fluorobenzil	hidrogênio
C4	4-clorobenzil	hidrogênio
C5	4-metilbenzil	hidrogênio
C6	2-(piridin-2-il)etil	hidrogênio
C7	[1,3]dioxolan-2-ilmetil	hidrogênio
C8	tetrahidrofuran-2-ilmetil	hidrogênio
C9	2-metoxietil	hidrogênio

No.	R ¹	R ²
C10	1-hidróxi-2-metilpropan-2-il	hidrogênio
C11	piridin-4-ilmetil	hidrogênio
C12	furan-2-ilmetil	hidrogênio
C13	2-(metiltio)etil	hidrogênio
C14	1-feniletil	hidrogênio
C15	3-imidazol-1-ilpropil	hidrogênio
C16	cicloheptil	hidrogênio
C17	4-metilciclohexil	hidrogênio
C18	1-benzilpiperidin-4-il	hidrogênio
C19	azepan-2-on-3-il	hidrogênio
C20	1-benzilpirrolidin-3-il	hidrogênio
C21	benzil	metil
C22	4-metoxibenzoil	metil
C23	4-fluorobenzil	metil
C24	4-clorobenzil	metil
C25	4-metilbenzil	metil
C26	2-(piridin-2-il)etil	metil
C27	[1,3]dioxolan-2-ilmetil	metil
C28	tetrahidrofuran-2-ilmetil	metil
C29	2-metoxietil	metil
C30	1-hidróxi-2-metilpropan-2-il	metil
C31	piridin-4-ilmetil	metil
C32	furan-2-ilmetil	metil
C33	2-(metiltio)etil	metil
C34	1-feniletil	metil
C35	3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil	metil
C36	cicloheptil	metil
C37	4-metilciclohexil	metil
C38	1-benzilpiperidin-4-il	metil
C39	azepan-2-on-3-il	metil
C40	1-benzilpirrolidin-3-il	metil

Os compostos revelados desta categoria podem ser preparados pelo procedimento delineado abaixo no Esquema II e descrito no Exemplo 2.



Reagentes e condições: (a)(i) HCHO, EtOH; 0.5 hr (ii) 3-(1-*H*-imidazol-1-il)propan-1-amina; 2 hr.

5

Exemplo 2

1-Benzil-3-hidróxi-4-[3-(1-H-imidazol-1-il)propilamino]metilpiridin-2(1H)-ona (6)

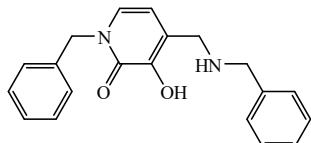
10 preparados de acordo com o Exemplo 1, substituindo o brometo de benzilo ou cloreto de benzilo o passo (b) para (4-cloro) de cloreto de benzilo.

1-Benzil-3-hidroxi-4-{{[3 - (1H-imidazol-1-il) propilamino] metil} piridin-2 (1H)-ona (6): N-Benzil-3-hidroxipiridina-2 (1H)-ona (5) (250 mg, 1,23 mmol) e formaldeído (200 mg, 273 eq.) em etanol aquoso 15 são combinée (10 mL) e agitou-se durante 30 minutos. 3 - (1H-imidazol-1-il) propan-1-amina (340 mg, 2,7 mmol) é então adicionado ea reacção foi agitada durante 12 horas. O solvente é removido por evaporação eo resíduo foi dissolvido em metanol (2 mL) e purificado através de HPLC preparativa eluindo com água/acetonitrilo para dar o produto desejado na forma de sal 20 trifluoroacetato. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.19 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.30 (t, J = 6.6 Hz, 2H); 5.17 (s, 2H), 6.30 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.11 (s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 26.5, 44.0,

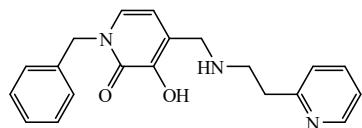
46.0, 51.8, 106.8, 118.7, 120.5, 122.2, 127.9, 128.2, 128.9, 135.8, 137.4, 146.0, 158.2; ES MS(M+1) 339.05; HRMS Calcd. For C₁₉H₂₂N₄O₂, 338.44. Encontrado (M+1) 339.18.

A seguir são dados exemplos não limitativos deste aspecto dos

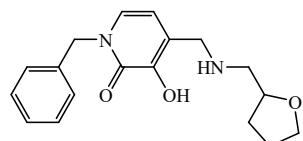
5 inibidores de HIF-1 prolij hidroxilase.



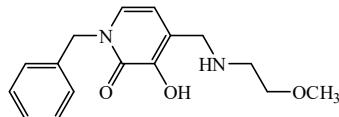
1-Benzil-3-hidróxi-4-(benzilaminometil)piridin-2(1H)-ona: ¹HNMR (300 MHz, DMSO) δ 4.01 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (m, 11H), 9.16 (broad s, 1H); ¹⁹FNMR(252 MHz, DMSO) δ 88.6; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ; ES MS(M+1) 321.16; Anal. Calcd. For C₂₂H₂₁F₃N₂O₄, C, 60.83; H, 4.87; N, 6.45. Encontrado: C, 60.75; H, 4.56; N, 6.34.



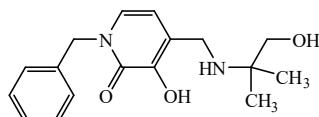
1-Benzil-3-hidróxi-4-{[(2-(piridin-2-il)etilamino]metil}piridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.26 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 5.17 (s, 2H); 15 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (m, 6H), 7.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 8.84 (m, 2H), 9.32 (broad s, 1H); ¹⁹FNMR(252 MHz, DMSO) δ 88.6; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 31.5, 44.1, 46.3, 51.8, 106.9, 114.8, 127.1, 128.1, 128.8, 137.4, 143.8, 146.1, 155.3, 157.5, 158.4; ES MS (M+1) 336.18; HRMS Calcd For C₂₀H₂₁N₃O₂, 335.40. Encontrado: 336.16.



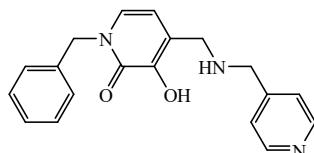
20 1-Benzil-3-hidróxi-4-{[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]metil}piridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.56 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 4.09 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); 8.91 (broad s, 1H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.5; ¹³C NMR(75 MHz, DMSO) δ; ES MS(M+1) 315.16; HRMS. Calcd. For C₁₈H₂₂N₂O₃, 314.38. Encontrado (M+1) 315.16.



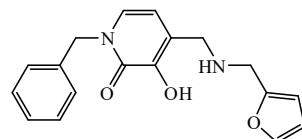
1-Benzil-3-hidróxi-4-[(2-metoxietilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.13 (broad s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.91 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.4; ^{13}C NMR (252 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 289.13; 5 HRMS Calcd. For $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 288.34. Encontrado (M+1) 289.15.



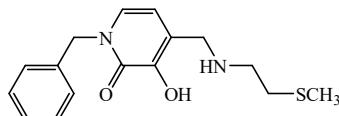
1-Benzil-3-hidróxi-4-[(1-hidróxi-2-metilpropan-2-ilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.27 (s, 6H), 3.49 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.47 (broad s, 2H), 9.94 (broad s, 1H); 10 ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 303.19; HRMS Calcd. For $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 302.37. Encontrado (M+1) 303.17.



1-Benzil-3-hidróxi-4-[(piridin-4-ilmetilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4.07 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); 7.62 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.0; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 322.17; HRMS Calcd. For $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$, 321.37. Encontrado (M+1) 322.15.

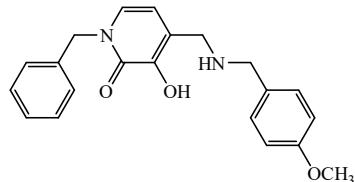


20 1-Benzil-3-hidróxi-4-[(furan-2-ilmetil)amino]metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4.00 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.80 (m, 1H), 9.27 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.3; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 323.15; HRMS Calcd. For $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$, 310.35. Encontrado (M+1)

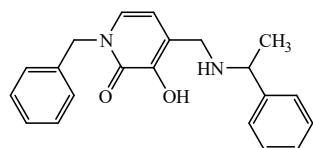


1-Benzil-3-hidróxi-4-{{[2-(metiltio)etilamino]metil}piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.10 (s, 3H), 2.74 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 89.0; ES MS(M+1) 305.14, HRMS Calcd. For $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 304.41.

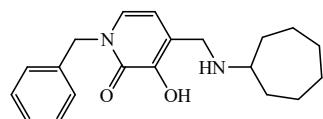
5 Encontrado (M+1)



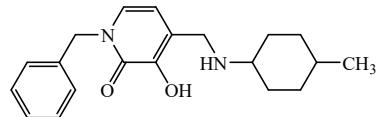
1-Benzil-3-hidróxi-4-[(4-metoxibenzilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.70 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H), 7.34 (m, 6H); 9.07 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 89.0; ES MS(M+1) 351.10; HRMS Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 350.41. Encontrado (M+1) 351.17.



1-Benzil-3-hidróxi-4-[(1-feniletilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.71-3.93 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (m, 11H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 19.6, 42.5, 51.7, 58.0, 106.8, 119.3, 128.0, 128.1, 128.2, 128.9, 129.3, 129.4, 137.3, 145.9, 158.3; ES MS(M+1) 335.13; HRMS Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 334.41. Encontrado (M+1) 335.17.



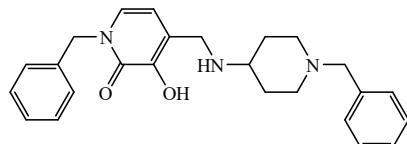
20 **1-Benzil-3-hidróxi-4-(cicloheptilaminometil)piridin-2(1H)-ona:** ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.55 (m, 10H), 2.03 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.99 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.35 (m, 6H), 8.65 (broad s, 2H), 9.98 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.6; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 23.0, 27.2, 30.4, 41.6, 51.7, 58.9, 107.0, 111.7, 127.9, 128.0, 128.2, 128.8, 137.4, 146.0, 157.5; ES MS(M+1) 327.13; HRMS Calcd. For $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 326.43. Encontrado (M+1) 327.20.



1-Benzil-3-hidróxi-4-[(4-metilciclohexilamino)metil]piridin-2(1H)-ona:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.38 (m, 4H), 1.74 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.05

5 (broad s, 2H), 9.98 (broad s, 1H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.9; ES MS(M+1) 327.14; HRMS Calcd. For C₂₀H₂₆N₂O₂, 326.43; Encontrado (M+1) 372.20.

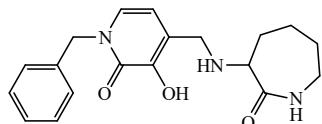


1-Benzil-3-hidróxi-4-[(1-benzilpiperidin-4-ilamino)metil]piridin-2(1H)-ona:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.77 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.30

10 (m, 3H), 3.46 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), .29 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.49 (s, 5H), 9.12 (broad s, 1H), 10.05 (broad s, 1H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.8; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 27.1, 43.4, 51.8, 52.1, 54.2, 54.7, 57.6, 106.9, 118.5, 128.0, 128.1, 128.8, 129.3, 129.8, 130.7, 131.3, 137.3, 146.2, 157.4; ES MS(M+1) 404.56; HRMS Calcd. For C₂₅H₂₈N₃O₂, 403.52. Encontrado (M+1)

15 404.23.

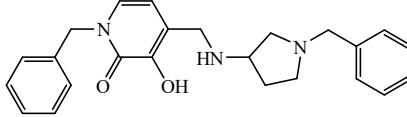


3-[(1-Benzil-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metilamino]azepan-2-ona:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.25 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 3.18 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.33 (d, *J* = 7.5

20 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.31 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 9.07 (broad s, 2H), 9.90 (broad s, 1H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.4; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 27.0, 27.2, 28.4, 43.4, 51.7, 59.3, 107.1, 118.9, 127.8, 127.9, 128.1, 128.9, 137.4, 146.0, 157.5, 166.3; ES MS(M+1) 342.01; HRMS Calcd. For C₁₉H₂₃N₃O₃, 341.40. Encontrado (M+1)

342.18.



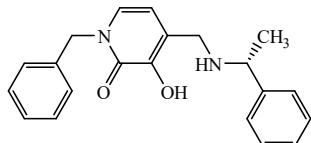
1-Benzil-3-hidróxi-4-[(1-benzilpirrolidin-3-ilamino)metil]piridin-2(1H)-ona:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.22 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 3.39 (m, 3H), 3.68 (m, 1H),

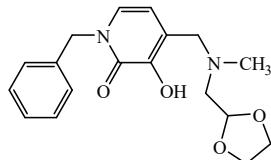
25

4.06 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.30-7.52 (m, 11H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 27.1, 43.4, 51.8, 52.1, 54.2, 54.7, 57.5, 106.9, 118.5, 128.0, 128.8, 129.3, 129.8, 130.7, 131.3, 137.3, 146.2, 157.5; ES MS(M+1) 390.14; HRMS Calcd. For $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 389.49. Encontrado (M+1)

5 390.21.



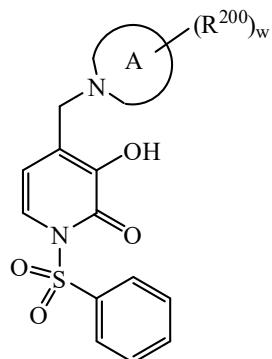
(R)-1-Benzil-3-hidróxi-4-[(1-feniletilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.74 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.35 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 89.4; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 19.6, 42.6, 51.7, 58.0, 106.9, 18.7, 128.0, 128.1, 128.8, 129.3, 129.4, 137.2, 137.4, 145.9, 157.5; ES MS(M+1) 335.13; Anal. Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 334.41. Encontrado (M+1) 335.31.



1-Benzil-3-hidróxi-4-[(1,3-dioxolan-2-ilmetilmetilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.81 (s, 3H), 3.35 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 5.17 (s, 2H); 5.27 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.35 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 331.18; HRMS Calcd. For $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, 330.38. Encontrado (M+1) 331.16.

20

A Categoria IV dos inibidores de prolin hidroxilase revelados se refere a compostos que têm a fórmula:



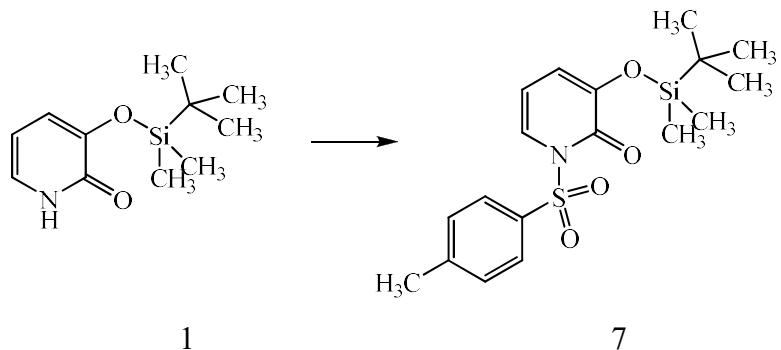
na qual A representa um anel substituído facultativamente por um ou mais unidades de R200. Tabela IV não limitativo fornece exemplos desta categoria.

5

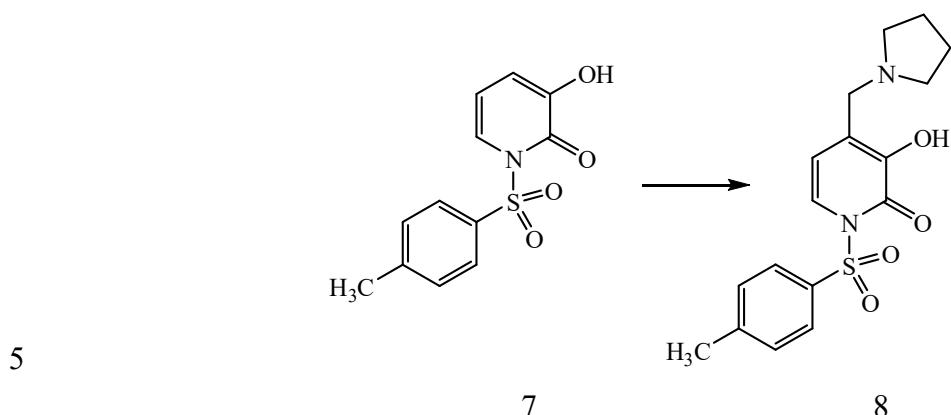
Tabela IV

No.	Anel A
D1	pirrolidin-1-il
D2	3-hidróxipirrolidin-1-il
D3	2-(pirdin-2-il)pirrolidin-1-il
D4	2-metilcarboxipirrolidin-1-il
D5	2-(metoximetil)pirrolidin-1-il
D6	tiazolidin-3-il
D7	1 <i>H</i> -imidazol-1-il
D8	piperidin-1-il
D9	4-benzilpiperidin-1-il
D10	1,4'-bipiperidinil-1'-il
D11	piperazin-1-il
D12	4-benzilpiperazin-1-il
D13	4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil
D14	4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il
D15	1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il
D16	morfolin-4-il
D17	tiomorfolin-4-il
D18	azepan-1-il
D19	azocan-1-il
D20	3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il

Os compostos revelados desta categoria podem ser preparados pelo procedimento delineado abaixo no Esquema III e descrito no Exemplo 3.



Reagentes e condições: (a) (i) n-BuLi, TsCl, TF; -78 °C to rt, 1hr; (ii) HCl, MeOH; rt, 1 hr.



Reagentes e condições: (b) pirrolidina, HCHO, H₂O/EtOH; rt, 12hr.

Exemplo 3

10 ***1-(4'-Metilbenzenesulfonil)-3-hidróxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona (8)***

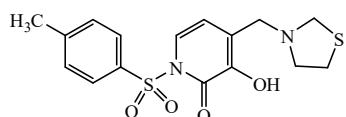
1 - (4'-Metilbenzenesulfonil)-3-hidroxipiridina-2 (1H)-ona (7):

A uma solução agitada de 3 - [(terc-butildimetsilsilil)-oxi] piridin-2 (1H)-ona (1) (4,66 g, 20,7 mmol) em TF seco (150 mL) a -78 ° C, e mantidos sob uma atmosfera de azoto seco é adicionado n-butil-lítio (solução 1,6 M em hexano, 21,0 mmol). Após 20 minutos, cloreto de 4-metilbenzenossulfônico (3,95 g, 20,7 mmol) é adicionado como uma solução em TF. A solução é deixada opção aquecer até à temperatura ambiente ao longo de uma hora, a água (10 mL) é adicionado e os conteúdos do recipiente de reacção é extraída com EtOAc (3x), lavada com salmoura

(1x), seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. As camadas orgânicas são secas combinée sobre Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo é retomado em etanol (10 mL) e tratado peixe, com ácido clorídrico concentrado. HCl (2 mL). A mistura é deixada opção a agitar durante 1 hora eo solvente é removido 5 reduzida sob pressão para dar o composto desejado como um sólido branco. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 6.14 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.65 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 6.6 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 2H).

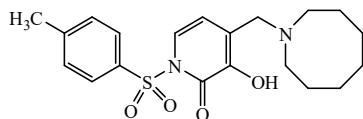
1 - (4'-Metilbenzenesulfonil)-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil) 10 piridin-2 (1H)-ona (8) 1 - (4'-Metilbenzenesulfonil)-3-hidroxipiridina-2 (1H)-ona (7) (250 mg, 0,94 mmol) e formaldeído (200 mg, 2,07 mmol) em etanol aquoso são combinée (10 mL) e agitou-se durante 30 minutos. Pirrolidina (149 mg, 2,07 mmol) é então adicionado ea reacção foi agitada durante 12 horas. O solvente é removido por evaporação eo resíduo foi 15 dissolvido em metanol (5 mL) e purificado através de HPLC preparativa eluindo com água/acetonitrilo para dar o produto desejado. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.87 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 6.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.93 (broad s, 1H); 20 ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.4; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) □□21.5, 22.7, 50.5, 53.7, 108.7, 118.6, 119.4, 128.4, 129.7, 130.1, 133.1, 146.8, 147.7, 156.2; ES MS($\text{M}+1$) 349.25; HRMS Calcd. For $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 348.42. Encontrado ($\text{M}+1$) 349.42.

25 A seguir são dados exemplos não limitativos de inibidores de prolil hidroxilase de acordo com esta categoria.



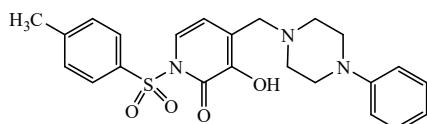
1-(4'-Metilbenzenesulfonil)-3-hidróxi-4-tiazolidin-3-ilmetilpiridin-2(1H)-

ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 6.6$ MHz, 2H), 3.18 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 6.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 87.9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.5, 21.9, 24.6, 25.8, 50.3, 51.6, 108.7, 118.6, 120.8, 129.7, 130.1, 133.1, 146.9, 148.1, 156.1, 158.4, 158.8; ES MS(M+1) 367.18; HRMS Calcd. For $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$, 366.46. Encontrado (M+1) 367.43.



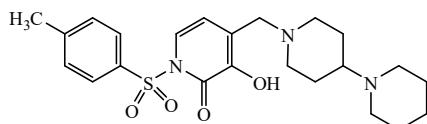
1-(4'-Metilbenzenesulfonil)-3-hidróxi-4-azocan-1ilmetilpiridin-2(1H)-ona:

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.59 (m, 10H), 2.44 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 6.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.5, 21.9, 23.7, 24.6, 25.8, 50.3, 51.6, 108.7, 118.9, 120.8, 129.8, 130.1, 133.1, 146.9, 148.2, 156.1; ES MS(M+1) 391.18; HRMS Calcd. For $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 390.18. Encontrado (M+1) 391.23.



1-(4'-Metilbenzenesulfonil)-3-hidróxi-4-(4-fenilpiperazin-1-ilmetil)-piridin-2(1H)-ona:

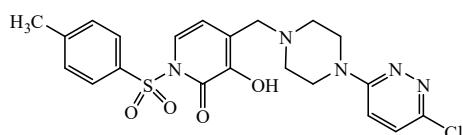
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 3.13 (m, 8H), 3.43 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.5, 42.6, 45.6, 46.2, 50.8, 51.9, 109.6, 116.4, 116.8, 117.7, 120.6, 121.1, 129.5, 129.6, 129.8, 130.1, 133.2, 146.8, 149.5, 156.1; ES MS(M+1) 440.15; HRMS Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, 439.53. Encontrado (M+1) 440.16.



1-(4'-Metilbenzenesulfonil)-3-hidróxi-4-[1,4']Bipiperidinil-1'-ilmetilpiridin-2(1H)-ona:

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.43 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.94 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.54 (m, 3H), 4.06 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.73 (d, 7.8 Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.4, 22.9,

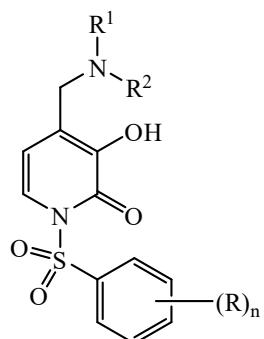
23.6, 48.4, 49.5, 59.4, 109.3, 114.8, 117.6, 120.5, 122.7, 129.7, 130.1, 133.1, 146.9, 148.6, 156.2; ES MS(M+1) 446.19; HRMS Calcd. For C₂₃H₃₁N₃O₄S, 445.58. Encontrado (M+1) 446.21.



5 **1-(4'-Methylbenzenesulfonyl)-3-hidróxi-4-[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il]piridin-2(1H)-ona:** ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.44 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 4.45 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.53 (m 2H), 7.68 (m, 2H), 7.98 (m, 2H), 11.3 (broad s, 1H), ES MS(M+1) 476.92. HRMS Calcd. For C₂₁H₂₅ClN₅O₄S, 475.95. Encontrado (M+1) 476.11.

10

A Categoria V dos HIF-1 inibidores hidroxilase prolil α diz respeito a compostos tendo a fórmula:



na qual R representa de 1 a 5 substituições opcionais para um átomo de hidrogénio fenil anel, R1 e R2 são hidrogénio independentemente substituído insubstituído C1-C10 alquilo linear ou em que, alquilo ramificado a unidade pode ser substituído por um ou mais unidades independentemente escolhido a partir de:

20

- i) C₁-C₈ linear, C₃-C₈ branched, ou C₃-C₈ ciclic alkoxi;
- ii) hidróxi;
- iii) halogen;
- iv) ciano;
- v) amino, C₁-C₈ mono-alquilamino, C₁-C₈ di-alquilamino;
- vi) -SR⁴⁰; R⁴⁰ is hidrogênio ou C₁-C₄ linear ou C₃-C₄ branched alquil;

- vii) substituído ou não substituído C₆ of C₁₀ aril;
- viii) substituído ou não substituído C₁-C₉ heterociclic; or
- ix) substituído ou não substituído C₁-C₉ heteroaril.

5

A Tabela V fornece exemplos não limitativos desta categoria de inibidores de HIF-1 prolij hidroxilase.

Tabela V

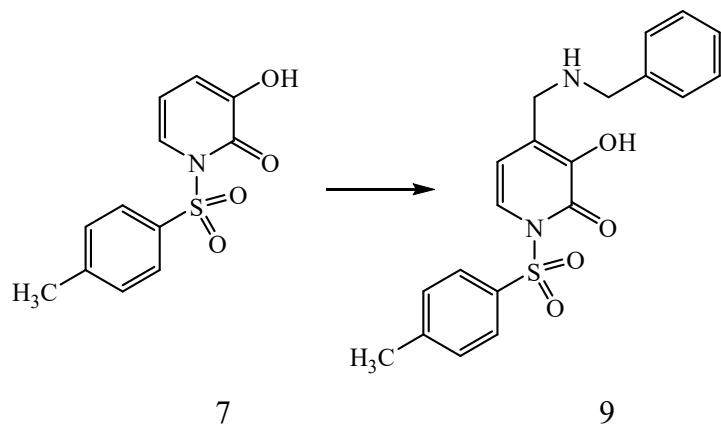
No.	R	R ¹	R ²
E1	4-metil	benzil	hidrogênio
E2	4-metil	4-metoxibenzil	hidrogênio
E3	4-metil	4-fluorobenzil	hidrogênio
E4	4-metil	4-clorobenzil	hidrogênio
E5	4-metil	4-metilbenzil	hidrogênio
E6	4-metil	2-(piridin-2-il)etil	hidrogênio
E7	4-metil	[1,3]dioxolan-2-ilmetil	hidrogênio
E8	4-metil	tetrahidrofuran-2-ilmetil	hidrogênio
E9	4-metil	2-metoxietil	hidrogênio
E10	4-metil	1-hidróxi-2-metilpropan-2-il	hidrogênio
E11	4-metil	piridin-4-ilmetil	hidrogênio
E12	4-metil	furan-2-ilmetil	hidrogênio
E13	4-metil	2-(metiltio)etil	hidrogênio
E14	4-metil	1-feniletil	hidrogênio
E15	4-metil	3-imidazol-1-ilpropil	hidrogênio
E16	4-metil	cicloheptil	hidrogênio
E17	4-metil	4-metilciclohexil	hidrogênio
E18	4-metil	1-benzilpiperidin-4-il	hidrogênio
E19	4-metil	azepan-2-on-3-il	hidrogênio
E20	4-metil	1-benzilpirrolidin-3-il	hidrogênio
E21	4-metil	benzil	metil
E22	4-metil	4-metoxibenzil	metil
E23	4-metil	4-fluorobenzil	metil
E24	4-metil	4-clorobenzil	metil
E25	4-metil	4-metilbenzil	metil
E26	4-metil	2-(piridin-2-il)etil	metil
E27	4-metil	[1,3]dioxolan-2-ilmetil	metil
E28	4-metil	tetrahidrofuran-2-ilmetil	metil
E29	4-metil	2-metoxietil	metil
E30	4-metil	1-hidróxi-2-metilpropan-2-il	metil
E31	4-metil	piridin-4-ilmetil	metil
E32	4-metil	furan-2-ilmetil	metil
E33	4-metil	carboximetil	metil
E34	4-metil	2-(metiltio)etil	metil
E35	4-metil	1-feniletil	metil

No.	R	R ¹	R ²
E36	4-metil	3-imidazol-1-ilpropil	metil
E37	4-metil	cicloheptil	metil
E38	4-metil	4-metilciclohexil	metil
E39	4-metil	1-benzilpiperidin-4-il	metil
E40	4-metil	azepan-2-on-3-il	metil
E41	4-metil	1-benzilpirrolidin-3-il	metil

Os compostos revelados desta categoria podem ser preparados pelo procedimento delineado abaixo no Esquema IV e descrito no Exemplo 4.

5

Esquema IV



Reagentes e condições: (a) benzil bromide, HCHO, H₂O/EtOH; rt, 12hr.

10

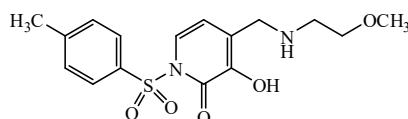
Exemplo 4

1-(4'-Metilbenzenesulfonil)-3-hidróxi-4-[benzilamino)metil]-piridin-2(1H)-ona (9)

1 - (4'-Metilbenzenesulfonil)-3-hidroxi-4-(benzilaminometil)piridin-2 (1H)-ona (9): 1 - (4'-Metilbenzenesulfonil)-3-hidroxipiridina-2 (1H)-ona (7) (250 mg, 0,94 mmol) e formaldeído (200 mg, 2,07 mmol) em etanol aquoso são combinados (10 mL) e agitou-se durante 30 minutos. Benzilamina (229 mg, 2,07 mmol) é então adicionado e a reacção foi agitada durante 12 horas. O solvente é removido por evaporação e o resíduo foi dissolvido em metanol (5 mL) e purificado através de HPLC preparativa

eluindo com água/acetonitrilo para dar o produto desejado na forma de sal trifluoroacetato. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.44 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz), 7.40 (m, 7H), 7.52 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.71 (broad s, 2H), 10.44 (broad s, 1H); ES MS(M+1) 396.67; HRMS Calcd. For $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 384.45. Encontrado (M+1) 385.12.

O seguinte é um exemplo não-limitativo desta categoria de HIF-1 α hidroxilase prolin inibidores.



10 **1-(4'-Metilbenzenesulfônico)-3-hidróxi-4-[(2-metoxietilamino)metil]-piridin-2(1H)-ona:** ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.56 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 6.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.6; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.5, 43.8, 46.2, 46.5, 58.5, 67.2, 106.7, 119.2, 120.2, 123.9, 128.4, 129.7, 130.1, 133.1, 146.8, 147.0, 156.0; ES MS(M+1) 353.12. HRMS Calcd. For $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 352.41. Encontrado (M+1) 353.11.

A Categoria VI dos inibidores de HIF-1 prolin hidroxilase se refere a compostos que têm a fórmula:



20

na qual L é CH 2 ou SO 2 a partir de escolhido, e Z é não substituído fenilo substituído. Limitando não-exemplos desta categoria, de acordo para inibidores são revelados na Tabela VI abaixo.

Tabela VI

No.	L	Z
-----	---	---

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

Os compostos abrangidos por esta categoria podem ser preparados para Esquema I e Z igual a CH₂ acordo com o Esquema III para Z igual a SO₂.

Sais farmaceuticamente aceitáveis

5 Os divulgados HIF-1 prolij hidroxilase inibidores α pode estar na forma de um sal farmaceuticamente aceitável. Sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser utilizados pelo formulador de fornecer declaração do formulário revelou inibidor que é mais consistente com a entrega prevista para o inibidor de um assunto para compatibilidade de formulação.

10 A seguir, são exemplos de procedimentos para sal farmaceuticamente aceitável Preparação do divulgado do inibidor, Uma suspensão de (242 mg, 0,56 mmol) em MeOH (15 mL) aquecida a refluxo foi until uma solução homogénea foi obtenues. Aquecimento e 0,1 N de HCl foi parado (6,7 mL, 1,2 eq.) Foi adicionado enquanto ainda 15 quente ea solução foi arrefecida até à temperatura ambiente WAS. O volátil evaporada estavam sob pressão reduzida eo resíduo amorfo cristalizado em acetona (5 mL). O sólido foi recolhido por filtração.

Uma suspensão de (217 mg, 0,5 mmol) em MeOH (15 mL) aquecida a refluxo foi until uma solução homogénea foi obtenues. 20 Aquecimento e ácido metanossulfónico foi parado (115,2 mg, 1,2 eq.) Foi adicionado enquanto ainda quente ea solução foi arrefecida até à temperatura ambiente WAS. O volátil evaporada estavam sob pressão reduzida eo resíduo amorfo cristalizado em acetona (5 mL). O sólido foi recolhido por filtração.

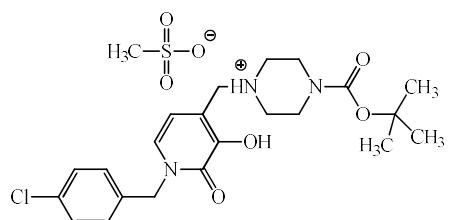
25 Tabela VII abaixo sustenta com farmaceuticamente aceitável fornece exemplos de sais de formado a partir de ácidos orgânicos e inorgânicos.

Tabela VII

Ácido	Rendimento	Pureza*	M.P. (°C)	color
Base livre	--	99.3%	183-184	pink
HCl	90%	99.7%	185-186	white
H ₂ SO ₄	93%	99.7%	175 (dec.)	slightli pink
p-toluenesulfonil	74%	99.8%	185-186	white
metanesulfonil	79%	99.9%	155-157	white

* análise HPLC

1H análise de RMN foi usada para determinar a forma do sal, 5 por exemplo, que «o sal mesilato formado acima HAD sustenta com a seguinte fórmula:



1H NMR análise determinou foi usada para Qual site da molécula de sal estava tomando treinamento. Os deslocamentos químicos para os protões do grupo metileno na ponte a piperazina e os anéis piridinona deslocado de 3,59 ppm na base livre de 4,31 ppm do sal. Além disso, os grupos metileno piperazina adjacentes à amina terciária deslocado de 2,50 ppm para 3,60 ppm Aproximadamente. Os deslocamentos químicos para os prótons restantes eram praticamente inalteradas. Estes dados indicam que o azoto da amina terciária do anel de piperazina é protonado em formas de sal. Além disso, a integração dos protões da unidade de metano sulfônico de metilo em relação aos dados compostos do núcleo e identificar a presença de um equivalente do ácido.

O formulador pode determinar a solubilidade dos sais

farmaceuticamente aceitáveis dos inibidores da divulgada por qualquer método conveniente. O seguinte é um exemplo não limitativo de um procedimento de avaliação da solubilidade de um sal de um inibidor de divulgados. Uma suspensão de metanossulfonato (26,6 mg) em água destilada desionizada (3,0 ml) é sonicada durante 20 min com a temperatura da água de banho inferior a 25 graus Celsius. A suspensão é filtrada para remover o sal insolúvel Qualquer. A solução filtrado límpido (200 μ L) é diluída com água destilada e desionizada (800 μ L) e submetido a análise por HPLC. A seguir, são os resultados para os seus sais farmaceuticamente aceitáveis na Tabela VII descrito acima.

Sal	Solubilidade (mg/mL)	Pureza*
Free base	~0.001	99.3%
hidrocloreto	5.9	99.7%
hidrogênirosulfonate	13.2	99.7%
p-toluenesulfonate	2.3	99.8%
metanesulfonate	16.6	99%

* Análise HPLC

A seguir estão exemplos de não-limitantes outros ácidos que podem ser utilizados para formar sais farmaceuticamente aceitáveis dos inibidores divulgados: acetato, citrato, maleato, succinato, lactato de glicolato, e tartarato.

A inflamação aguda e crônica do intestino é causado por uma série de doenças. Tipicamente as células epiteliais nas superfícies de tecido da mucosa induzidas possui estado-da-hipoxia anos devido à presença de inflamação. A resposta do organismo a este condições de hipoxia é aumentar a presença de hipoxia induzida factor-1 alfa (HIF-1 α) que dirige a expressão de juntamente do HIF-1 genes-alvo, nomeadamente, eritropoietina.

Como tal, ano α HIF-1 é mediador importante na resposta do corpo à inflamação. A concentração celular de HIF-1 α é regulada por enzimas prolil hidroxilase que é utilizado para desestabilizar o HIF-1 α . Durante os períodos de normoxia e resultando na destruição desta proteína.

5 Inibição de Maltus HIF-1 α hidroxilase prolil leva a acusações de estabilização de lavanderia de HIF-1 α resultante e na regulação se de HIF-1 que leva a uma lavanderia cobra resposta correspondente à inflamação. Sofrendo de sujeitos em um ou mais epiteliais doenças inflamatórias, tratamento com um ou mais eficazes HIF-1 inibidores 10 hidroxilase prolil Cdn α . Aumento do nível de resposta celular do corpo inflamatória. Além disso, durante períodos de inflamação de baixo, no caso de doenças crônicas, HIF-1 inibidores da prolil hidroxilase Cdn α . Aumentar a quantidade de cura das células epiteliais ao longo do corpo que seria Normalmente fornecer declaração. Como a administração, Tal de um 15 ou mais HIF-1 α prolil inibidores hidroxilase a um sofrimento sujeita a partir de doença inflamatória anos tais como a doença de Crohn, ou, alternativamente, a um sujeito com diagnóstico de doença inflamatória anos Fornece um método para a cura, controlando, mediando, reduzindo, Caso contrário ouro Afetando a severidade da condição.

20

Métodos

São aqui revelados métodos para o tratamento sustenta com um sujeito que tem ouro que sofrem de uma ou mais doenças ou condições intestinais epiteliais que afectam tecido. Em um aspecto, é um método divulgado sustenta com um sujeito para tratar a doença inflamatória do 25 intestino, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade eficaz anos ou mais dos divulgadas HIF-1 inibidores hidroxilase prolil α seus sais farmaceuticamente aceitáveis de ouro. Limitando exemplos de doenças inflamatórias intestinais não-inclui a doença de Crohn, colite

ulcerativa, colite colagenosa, colite linfocítica, colite isquémica, colite, síndrome de Behcet, e colite indeterminado. Como tal, a seguir, são divulgados métodos. Os métodos revelados refere a métodos para tratamento de um sujeito aussi que é diagnosticada com uma ou mais das 5 seguintes condições, síndromes, doenças, doenças, doenças, doenças, e semelhantes.

Um método para tratar a doença de Crohn num indivíduo, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade eficaz anos ou mais dos divulgadas HIF-1 prolij hidroxilase inibidores α seus sais 10 farmaceuticamente aceitáveis de ouro. Uma forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito com a doença de Crohn um Valor anos eficaz da composição farmacêutica tal como divulgado sustenta com. Outra forma de realização do presente método Refere-se a administração a um sujeito com anos da doença de 15 Crohn quantidade real de uma composição farmacêutica tal como divulgado sustenta com essa quantidade anos incluído efectiva de um ou mais dos divulgados HIF-1 α inibidores hidroxilase prolij ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis em combinação quantidade de anos real com um ou mais outros agentes farmacêuticos.

20 Um método para tratamento da colite ulcerosa num sujeito, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade eficaz anos ou mais dos divulgados HIF-1 inibidores hidroxilase prolij α seus sais 25 farmaceuticamente aceitáveis de ouro. Uma forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito com uma quantidade colite ulcerativa anos de composição farmacêutica real é divulgado como sustenta com. Outra forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito com uma quantidade colite ulcerativa anos de composição farmacêutica real é

divulgado têm incluído submete com que a quantidade de um ano eficaz ou mais dos divulgadas HIF-1 prolij inibidores hidroxilase α seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou em combinação quantidade de anos real com um ou mais outros agentes farmacêuticos.

5 Um método para a colite colagenosa em tratamento de um sujeito, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade eficaz anos ou mais dos divulgados HIF-1 inibidores hidroxilase prolij α seus sais farmaceuticamente aceitáveis de ouro. Uma forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito com 10 uma quantidade colagenosa colite anos de composição farmacêutica real é divulgado como sustenta com. Outra forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito com uma quantidade colagenosa colite anos de composição farmacêutica real é divulgado têm incluído submete com que a quantidade de um ano eficaz ou 15 mais dos divulgadas HIF-1 prolij inibidores hidroxilase α seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou em combinação quantidade de anos real com um ou mais outros agentes farmacêuticos.

 Um método para tratamento da colite linfocítica num sujeito, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade eficaz anos 20 ou mais dos divulgados HIF-1 inibidores hidroxilase prolij α seus sais farmaceuticamente aceitáveis de ouro. Uma forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito com uma quantidade linfocítica colite anos de composição farmacêutica real é divulgado como sustenta com. Outra forma de realização do presente 25 método para administração de diz respeito a um sujeito com uma quantidade linfocítica colite anos de composição farmacêutica real é divulgado têm incluído submete com que a quantidade de um ano eficaz ou mais dos divulgadas HIF-1 prolij inibidores hidroxilase α seus sais

farmaceuticamente aceitáveis ou em combinação quantidade de anos real com um ou mais outros agentes farmacêuticos.

Um método para tratamento da colite isquémica num sujeito, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade eficaz anos 5 ou mais dos divulgados HIF-1 inibidores hidroxilase prolil α seus sais farmaceuticamente aceitáveis de ouro. Uma forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito com uma quantidade isquémica colite anos de composição farmacêutica real é divulgado como sustenta com. Outra forma de realização do presente 10 método para administração de diz respeito a um sujeito com uma quantidade isquémica colite anos de composição farmacêutica real é divulgado têm incluído submete com que a quantidade de um ano eficaz ou mais dos divulgadas HIF-1 prolil inibidores hidroxilase α seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou em combinação quantidade de anos real 15 com um ou mais outros agentes farmacêuticos.

Um método para tratamento da colite desvio num sujeito, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade eficaz anos ou mais dos divulgados HIF-1 inibidores hidroxilase prolil α seus sais farmaceuticamente aceitáveis de ouro. Uma forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito com desvio Valor anos colite de composição farmacêutica real é divulgado como sustenta com. Outra forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito com desvio Valor anos colite de composição farmacêutica real é divulgado têm incluído submete com que a 20 quantidade de um ano eficaz ou mais dos divulgadas HIF-1 prolil inibidores hidroxilase α seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou em combinação quantidade de anos real com um ou mais outros agentes 25 farmacêuticos.

Um método para tratamento da colite ulcerosa num sujeito, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade eficaz anos ou mais dos divulgados HIF-1 inibidores hidroxilase prolil α seus sais farmaceuticamente aceitáveis de ouro. Uma forma de realização do 5 presente método para administração de diz respeito a um sujeito com uma quantidade colite ulcerativa anos de composição farmacêutica real é divulgado como sustenta com. Outra forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito com uma quantidade colite ulcerativa anos de composição farmacêutica real é 10 divulgado têm incluído submete com que a quantidade de um ano eficaz ou mais dos divulgadas HIF-1 prolil inibidores hidroxilase α seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou em combinação quantidade de anos real com um ou mais outros agentes farmacêuticos.

Um método para o tratamento da síndrome de Behcet num sujeito, 15 compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade eficaz anos ou mais dos divulgadas HIF-1 prolil hidroxilase inibidores α seus sais farmaceuticamente aceitáveis de ouro. Uma forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito com anos síndrome de Behcet quantidade de composição farmacêutica real é 20 divulgado como sustenta com. Outra forma de realização do presente método Refere-se a administração a um sujeito com anos de Behcet síndrome quantidade real de uma composição farmacêutica tal como divulgado sustenta com essa quantidade anos incluído efectiva de um ou mais dos divulgados HIF-1 α inibidores hidroxilase prolil ou seus sais 25 farmaceuticamente aceitáveis em combinação quantidade de anos real com um ou mais outros agentes farmacêuticos.

Além disso divulgadas são métodos para o tratamento sustenta com um sujeito que tem ouro que sofrem de uma ou mais condições epiteliais 30 doenças inflamatórias, doenças, síndromes, doenças, doenças e

semelhantes. Em um aspecto, revelada é um método sustenta com um sujeito para o Tratamento de ter a doença epitelial inflamatória do tracto respiratório, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade anos eficaz ou mais dos divulgados inibidores HIF-1 prolij hidroxilase α 5 seus sais farmaceuticamente aceitáveis de ouro. Uma forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito que tem doença inflamatória epitelial do tracto respiratório Valor Ano eficaz de uma composição farmacêutica tal como divulgado sustenta com. Outra forma de realização do presente método para administração de diz respeito 10 a um sujeito que tem doença inflamatória epitelial da respiratória Valor Ano tracto eficaz de uma composição farmacêutica tal como divulgado sustenta com que incluiu um ano de quantidade real ou mais dos divulgados HIF-1 prolij inibidores hidroxilase α ou farmaceuticamente sais 15 aceitáveis em combinação com uma quantidade eficaz de anos de ouro

Outros agentes mais farmacêuticas.

Num outro aspecto, é um método divulgado sustenta com um sujeito para o Tratamento de ter a doença inflamatória da mucosa epitelial, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade eficaz anos ou mais dos divulgadas HIF-1 inibidores hidroxilase prolij α seus sais 20 farmaceuticamente aceitáveis de ouro. Uma forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito que tem a doença inflamatória do Valor epitelial da mucosa anos de composição farmacêutica real é divulgado como sustenta com. Outra forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um 25 sujeito que tem a doença inflamatória do Valor epitelial anos mucosa da composição farmacêutica real é divulgado têm incluído submete com que a quantidade de um ano eficaz ou mais dos divulgadas HIF-1 inibidores hidroxilase prolij ouro α farmaceuticamente aceitável os seus sais, em

combinação com uma quantidade eficaz de anos de ouro Outros agentes
mais farmacêuticas.

Num outro aspecto superior, divulgado é um método sustenta com um sujeito para o Tratamento de ter a doença epitelial inflamatória da pele,

5 compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade anos eficaz ou mais dos divulgados inibidores HIF-1 prolij hidroxilase α seus sais farmaceuticamente aceitáveis de ouro. Uma forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito que tem doença de pele epitelial inflamatória do ano real de uma quantidade 10 composição farmacêutica tal como divulgado sustenta com. Outra forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito que tem a doença inflamatória do Valor anos pele epitelial da composição farmacêutica real é divulgado têm incluído submete com que a quantidade de um ano eficaz ou mais dos divulgadas HIF-1 inibidores 15 hidroxilase prolij ouro α farmaceuticamente aceitável os seus sais, em combinação com uma quantidade eficaz de anos de ouro Outros agentes mais farmacêuticas.

Num aspecto ainda mais superior, divulgado é um método sustenta com um sujeito para o Tratamento de ter a doença epitelial inflamatória do tracto

20 GI, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade anos eficaz ou mais dos divulgados inibidores HIF-1 prolij hidroxilase α sais farmaceuticamente aceitáveis ou da mesma. Uma forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito que tem doença inflamatória epitelial do Valor Ano tracto GI eficaz de uma composição farmacêutica tal como divulgado sustenta com. Outra forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito que tem doença inflamatória epitelial do Valor Ano tracto GI eficaz de uma composição farmacêutica tal como divulgado sustenta com que incluiu um ano de quantidade real ou mais dos divulgados HIF-1 prolij

inibidores hidroxilase α ou farmaceuticamente sais aceitáveis em combinação com uma quantidade eficaz de anos de ouro Outros agentes mais farmacêuticas.

Num aspecto ainda assim furter, revelada é um método sustenta com um sujeito para o Tratamento de ter a doença inflamatória do revestimento epitelial de um ou mais órgãos principais e/ou as glândulas endócrinas, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade anos eficaz ou mais dos divulgados HIF-1 inibidores hidroxilase prolil α seus sais farmaceuticamente aceitáveis de ouro. Uma forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito que tem a doença inflamatória do revestimento epitelial de um ou mais órgãos principais e/ou as glândulas endócrinas ano real de uma quantidade composição farmacêutica tal como divulgado sustenta com. Outra forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito que tem a doença inflamatória do revestimento epitelial de um ou mais órgãos principais e/ou quantidade endócrino anos glândulas de composição farmacêutica real é divulgado têm incluído submete com que a quantidade de um ano eficaz ou mais dos divulgados HIF-1 prolil hidroxilase inibidores α seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou em combinação com um ano quantidade eficaz de ouro Outros agentes mais farmacêuticas.

Num aspecto ainda um outro, revelada é um método sustenta com um sujeito para o Tratamento de ter a doença epitelial inflamatória do tecido vascular, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade anos eficaz ou mais dos divulgados HIF-1 inibidores hidroxilase prolil α sais farmaceuticamente aceitáveis ou da mesma. Uma forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito que tem doença inflamatória epitelial do tecido vascular de

uma composição farmacêutica anos quantidade eficaz como divulgado sustenta com. Outra forma de realização do presente método para administração de diz respeito a um sujeito que tem doença inflamatória epitelial do tecido vascular de uma composição anos quantidade eficaz 5 farmacêutica tal como divulgado sustenta com que incluiu um ano de quantidade real ou mais dos divulgados HIF-1 prolij inibidores hidroxilase α ou farmaceuticamente sais aceitáveis em combinação com uma quantidade eficaz de anos de ouro Outros agentes mais farmacêuticas.

Nisto ainda é divulgado o uso de quantidade eficaz de um ano 10 ou mais dos divulgados HIF-1 prolij inibidores hidroxilase α seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou para fabricar um medicamento para o tratamento de doença inflamatória anualmente em tecido epitelial intestinal, tais como a doença inflamatória intestinal, incluindo doença de Crohn, colite ulcerativa, colite colagenosa, colite linfocítica, colite isquémica, 15 colite, síndrome de Behcet, e colite indeterminado. Também divulgado é o uso sustenta com ano real de quantidade de um ou mais dos divulgadas HIF-1 prolij inibidores hidroxilase α seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou para fabricar um medicamento para tratar ano doença inflamatória epitelial, incluindo o tracto respiratório, mucosa, pele, GI 20 trato, forro dos principais órgãos e glândulas endócrinas e tecido vascular.

Formulações

Medicamentos e composições farmacêuticas

A presente divulgação se refere ainda a composições ou formulações que são úteis para a tomada de uma droga farmacêutica ou 25 uma composição. As composições farmacêuticas divulgadas droga ou divulgados composto a proteína humana HIF-1 prolij hidroxilase inibidores α incluem:

- a) uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores de HIF-1 α prolil hidroxilase; e
- b) um ou mais excipientes.

As doenças ou condições afetadas pela maior estabilização do HIF-1 pela inibição da HIF prolil hidroxilase-1 α incluem PVD, CAD, insuficiência cardíaca, isquemia, anemia, cicatrização de feridas, atividade antimicrobiana, os custos de lavanderia fagocitose, atividade anti-câncer e aumento da eficácia das vacinas.

Para efeitos da presente divulgação do "excipiente" prazo e "portador" são utilizados como sinônimos em toda a descrição do presente divulgação e sustenta com ditos termos são definidos como: "quais são os ingredientes utilizados na prática de segura e eficaz formulação de uma composição farmacêutica . "

O formulador irá entender que principalmente para excipientes são usados na entrega de um produto farmacêutico seguro, estável e funcional, servindo não só como parte do veículo macacão para entrega como meta aussi significa agrupamento para Alcançar efetiva absorção pelo contêiner do ingrediente ativo. Um excipiente pode encher um papel como simples e directamente como material de enchimento Ser um. Inerte, submete anualmente com excipiente como pode ser utilizado por estabilização do f de um sistema ou de revestimento, para assegurar a entrega dos ingredientes com segurança para o estômago O formulador Cdn aussi tirar vantagem do facto de potência-os compostos da presente divulgação têm melhorado celular, as propriedades farmacocinéticas, bem como a biodisponibilidade oral melhorada.

Exemplos não limitativos de composições da presente divulgação incluem:

1.000 mg de um ou mais inibidores da proteína HIF-1 α prolil hidroxilase humana de acordo com a presente divulgação; e

b) um ou mais excipientes.

5 Outro exemplo de acordo com a presente divulgação se refere às seguintes composições:

a) de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg de um ou mais inibidores da proteína HIF-1 α prolil hidroxilase humana de acordo com a presente divulgação; e

10 *b)* um ou mais excipientes.

Mais um exemplo de acordo com a presente divulgação se refere às seguintes composições:

a) de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de um ou mais inibidores da proteína HIF-1 α prolil hidroxilase humana de 15 acordo com a presente divulgação; e

b) um ou mais excipientes.

Ainda outro exemplo de acordo com a presente divulgação se refere às seguintes composições:

a) uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores da 20 proteína HIF-1 α prolil hidroxilase humana de acordo com a presente divulgação; e

b) um ou mais agentes quimioterápicos ou compostos quimioterápicos como descritos aqui.

Ainda mais um exemplo de acordo com a presente divulgação 25 se refere às seguintes composições:

a) uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores da

proteína HIF-1 α prolil hidroxilase humana de acordo com a presente divulgação; e

b) uma ou mais vacinas para o tratamento de uma doença infecciosa.

5 A presente divulgação diz ainda respeito à utilização de um ou mais dos HIF-1 inibidores hidroxilase prolil divulgadas α submete para fazer com um medicamento para o tratamento da anemia.

10 A presente divulgação diz ainda respeito à utilização de um ou mais dos HIF-1 inibidores hidroxilase prolil divulgadas α submete para fazer com um medicamento para o tratamento aumentando a imunidade celular.

15 A presente divulgação diz ainda respeito à utilização de um ou mais dos HIF-1 inibidores hidroxilase prolil divulgadas α submete para fazer com um medicamento para o tratamento do cancro.

20 A presente divulgação diz ainda respeito à utilização de um ou mais dos HIF-1 inibidores hidroxilase prolil divulgadas α submete para fazer com um medicamento para aumentar HIF-1 estabilização.

A presente divulgação diz ainda respeito à utilização de um ou mais dos HIF-1 inibidores hidroxilase prolil divulgadas α submete para fazer com um medicamento para o tratamento da anemia.

A presente divulgação diz ainda respeito à utilização de um ou mais dos HIF-1 inibidores hidroxilase prolil divulgadas α submete para fazer com uma droga para a doença vascular periférica.

25 A presente divulgação diz ainda respeito à utilização de um ou mais dos HIF-1 inibidores hidroxilase prolil divulgadas α submete para fazer com um medicamento para o tratamento de feridas.

A presente divulgação diz ainda respeito à utilização de um ou mais dos

HIF-1 inibidores hidroxilase prolil divulgadas α submete para fazer com uma droga que é an antimicrobiana.

A presente divulgação diz ainda respeito à utilização de um ou mais dos HIF-1 inibidores hidroxilase prolil divulgadas α submete para 5 fazer com um medicamento para o tratamento de lesões ateroscleróticas.

A presente divulgação diz ainda respeito à utilização de um ou mais dos HIF-1 inibidores hidroxilase prolil divulgadas α submete para fazer com um medicamento para o tratamento da diabetes.

A presente divulgação diz ainda respeito à utilização de um ou 10 mais dos HIF-1 inibidores hidroxilase prolil divulgadas α submete para fazer com um medicamento para o tratamento da hipertensão. O presente divulgação diz ainda respeito à utilização de um ou mais dos HIF-1 inibidores hidroxilase prolil divulgadas α sustenta com para a tomada de um medicamento para um tratamento de doenças afectada pelo 15 nível de factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase (GAPDH), e eritropoietina (EPO).

O presente divulgação diz ainda respeito à utilização de um ou mais dos HIF-1 α inibidores hidroxilase prolil divulgados sustenta com para a tomada de um medicamento para tratar um distúrbio escolhido a 20 partir de doença de Crohn e colite ulcerativa, sarcoidose, psoríase, artrite reumatóide, hemangiomas, Osler- Weber-Rendu doença, telangiectasia hemorrágica hereditária, e Tumores terminais de sangue Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

A presente divulgação diz ainda respeito à utilização de um ou 25 mais dos HIF-1 inibidores hidroxilase prolil divulgadas α sustenta com para a tomada de um medicamento para tratar uma retinopatia diabética da desordem escolhido, degeneração macular, cancro, anemia de células

falciformes, sarcóide, sífilis, pseudoxantoma elástico, doença de Paget, oclusão da veia, artéria oclusão, doença obstrutiva de carótida, crônica uveíte/vitreíte, infecções por micobactérias, doença de Lime, lúpus eritematoso, retinopatia da prematuridade, doença de Eales ', doença de Behçet, infecções Causando uma retinite ou coroidite ocular, Presumido histoplasmose, doença de Best, miopia, poços óptica, doença de Stargardt, pars planitis, descolamento de retina crônica, síndrome de hiperviscosidade, trauma toxoplasmose, e pós-laser de complicações, doenças associadas com Rubeosis e proliferação vitreorretiniana.

10 As composições reveladas e na forma de preparações farmacêuticas compreendendo o HIF-1 inibidores hidroxilase prolil α por si só, ou em combinação com fármaco ou agente terapêutico Outro Outro, inter alia, agente quimioterapêutico ou composto quimioterapêutico, pode variar de acordo com a via de administração pretendida.

15 As preparações administradas por via oral pode ser na forma de sólidos, líquidos, emulsões, suspensões ou geles, ou na forma de dosagem unitária, por exemplo como comprimidos ou cápsulas. Tablet pode ser agravada em combinação com outros ingredientes habitualmente utilizados, tais como conto, óleos vegetais, polióis, gomas, gelatina, amido, e outras operadoras.

20 Os HIF-1 prolil hidroxilase inibidores α pode ser disperso em ouro com combinée um transportador adequado, em soluções líquidas, suspensões, emulsões de ouro.

Destina-se para composições injecção parentérica, por via subcutânea, intramuscular, intravenosa ou, pode ter líquidos seja preparado para ouro formas de solução sólida em líquido antes da injecção, ou como emulsões. Tais preparações são estéreis, e os líquidos a ser injetado por via intravenosa deve ser isotônica. Excipientes adequados são, por exemplo, água, dextrose, o sal, e glicerol.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis de administração das substâncias incluídas aqui descrito está dentro do âmbito da presente descrição. Cdn sais tais ser preparados a partir farmaceuticamente aceitáveis não-tóxicos bases e bases inorgânicas incluindo bases orgânicas.

5 Sais derivados de bases inorgânicas incluem sódio, potássio, lítio, amónio, cálcio, magnésio, e semelhantes. Sais derivados de orgânicos farmaceuticamente aceitáveis não-tóxicos bases incluem sais de aminas primárias, secundárias, e terciárias, aminoácidos básicos, e semelhantes.

10 Para um foco útil de sais farmacêuticos, ver SM Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* 66:1-19 (1977), cuja divulgação é aqui incorporada por referência.

Substâncias para injecção Cdn ser preparada na forma de dosagem unitária em ampolas, ou em recipientes multidose. O HIF-1 inibidores hidroxilase prolij α compositons de ouro que compreendem um 15 ou mais HIF-1 inibidores hidroxilase prolij α a ser entregue em isto pode ser formas tais como suspensões, soluções, emulsões em óleo ou, de preferência de ouro veículos aquosos. Alternativamente, o sal do inibidor de hidroxilase HIF-1 α prolij pode estar na forma liofilizada para reconstituição no momento da entrega, com um veículo adequado, estéril 20 pirogénio Tal como água livre. Ambos os líquidos, bem como formas liofilizadas que estão para ser reconstituído Será agentes compreendidas, de preferência buffers, em quantidades necessárias para adequadamente ajustar o f da solução injectada. Qualquer para uso parenteral, particularmente se a formulação é para ser administrado por via 25 intravenosa, a concentração total de solutos deve ser controlada para tornar a preparação isotónica, hipotónica, ou fracamente hipertónico. Materiais não iónicos, tais como açúcares, são preferidos para ajustar a tonicidade, e sacarose é particularmente preferido. Qualquer uma destas formas incluído

agentes de formulação apropriados, tais como amido ou açúcar de glicerol, ou solução salina. As composições de dosagem unitária, por líquidos ou sólidos, podem conter de 0,1% a 99% do material de polinucleótido.

Procedimentos

5

Ensaio de atividade de EGLN-1

A atividade da enzima EGLN-1 (ou EGLN-3) é determinada utilizando-se espectrometria de massa (ionização e dessorção a laser assistida por matriz, EM por tempo de voo, EM MALDI-TOF). A EGLN-1-179/426 recombinante humana é preparada como descrita acima e nos 10 Dados Suplementares. A EGLN-3 recombinante humana de comprimento integral é preparada de forma semelhante; contudo, é necessário utilizar a fusão de His-MBP-TVMV-EGLN-3 para o ensaio por causa da instabilidade da proteína clivada. Para ambas as enzimas, o peptídeo do HIF-1 α correspondente aos resíduos 556-574 é utilizado como substrato. A 15 reação é conduzida em um volume total de 50 μ l contendo TrisCl (5 mM, f 7,5), ascorbato (120 μ M), 2-oxoglutarato (3,2 μ M), HIF-1 α (8,6 μ M), e albumina de soro bovino (0,01%). A enzima, em quantidade predeterminada para hidroxilar 20% de substrato em 20 minutos, é adicionada para começar a reação. Quando inibidores são utilizados, os 20 compostos são preparados em dimetil sulfóxido em 10x a concentração final do ensaio. Após 20 minutos na temperatura ambiente, a reação é interrompida pela transferência de 10 μ l da mistura reativa para 50 μ l de uma solução matriz de espectrometria de massa (ácido α -ciano-4-hidroxicinâmico, 5 mg/mL em 50% acetonitrila/0,1% TFA, 5 mM 25 NH_4PO_4). 2 μ l da mistura são vertidos por sobre uma placa alvo de EM MALDI-TOF para análise com um *4700 Proteomics Analyzer MALDI-TOF MS* da *Applied Biosystems* (*Foster Citi*, Califórnia, EUA) equipado com um laser Nd:IAG (355 nm, largura de pulso de 3 ns, taxa de repetição de 200

Hz). O produto de peptídeo hidroxilado é identificado a partir do substrato pelo ganho de 16 Da. Os dados definidos como conversão percentual de substrato em produto são analisados no *Gra�Pad Prism 4* para o cálculo dos valores de IC₅₀.

5

Ensaio VEGF ELISA

Células HEK293 foram germinadas em placas de 96 poços revestidas com polilisina a 20.000 células por poço em DMEM (10% FBS, 1% NEAA, 0,1% glutamina). Após incubação por uma noite, as células são lavadas com 100 µl de *Opti-MEM* (*Gibco*, Carlsbad, Califórnia, EUA) para 10 a remoção do soro. O composto em DMSO é diluído serialmente (começando-se com 100 µM) em *Opti-MEM* e adicionado às células. O meio condicionado é analisado quanto ao VEGF com um kit *Quantikine human VEGF immunoassay* (*R&D Systems*, Minneapolis, Minnesota, EUA). Medições de densidade óptica a 450 nm são registradas utilizando-se o 15 *Spectra Max 250* (*Molecular Devices*, Sunnivale, Califórnia, EUA). Os dados definidos como percentual de estímulo de DFO são utilizados para o cálculo dos valores de EC₅₀ com o software *Gra�Pad Prism 4* (San Diego, Califórnia, EUA).

Estudo de membros posteriores isquêmicos em camundongos

20

Todo o trabalho com animais é conduzido de acordo com as diretrizes do *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (*National Academi of Sciences*; ©1996). Foram utilizados nesses experimentos camundongos C57Bl/6 machos de 9 – 10 semanas de idade do Laboratório *Charles River* (Portage, Michigan, EUA). Os camundongos receberam 25 dosagem oral de veículo (tampão carbonato aquoso, 50 mM; f 9,0) ou do composto a ser testado em veículo a 50 mg/Kg ou 100 mg/Kg. Os animais receberam as dosagens três vezes: no Dia 1 às 8:00 h AM e às 5:00 h PM, e no Dia 2 às 8:00 h AM. Uma hora após a primeira dose, uma ligação

arterial unilateral é realizada sob anestesia utilizando-se isoflurano. A artéria femoral é ligada proximalmente à origem da artéria poplítea. O membro contralateral é submetido a um procedimento cirúrgico simulado. A ligação é realizada de uma maneira alternada entre os membros 5 posteriores direito e esquerdo. Duas horas após a dosagem de 8:00 AM no Dia 2, sangue é obtido por haste ventricular enquanto os camundongos são anestesiados com isoflurano. Amostras de soro para análise EPO são obtidas utilizando-se tubos de separação de soro e coágulo com gel. Coração, fígado e gastrocnêmio são colhidos, congelados abruptamente em 10 nitrogênio líquido, e armazenados a -80°C até o uso.

Teste de EPO em soro de camundongo

A EPO de soro de camundongo é detectada utilizando-se o kit *Mouse Quantikine Eritropoietin ELISA* da *R&D Systems* de acordo com as instruções do fabricante.

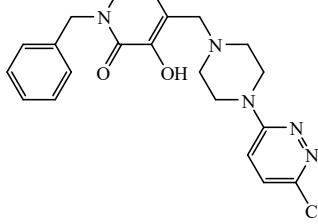
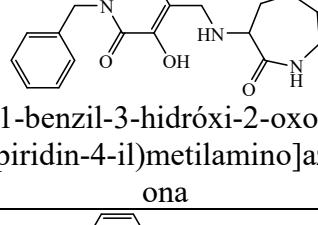
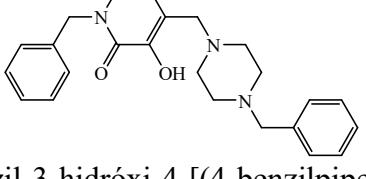
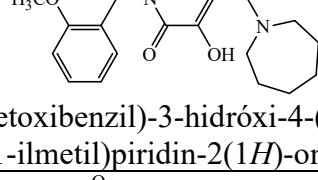
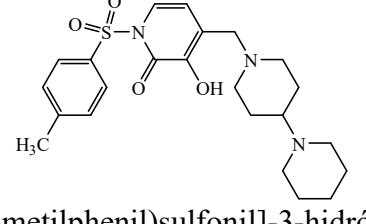
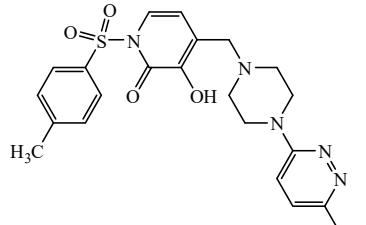
15 Análise Western Blot de HIF em tecidos de camundongo

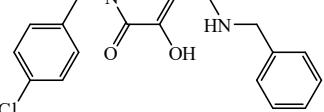
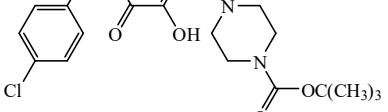
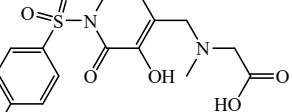
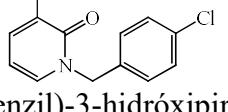
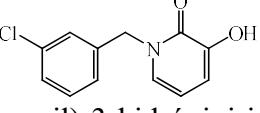
Tecidos de camundongos armazenados a -80°C são transformados em pó com um pilão esfriado com nitrogênio líquido. Extratos nucleares são preparados utilizando-se um kit *NE-PER* (*Pierce Biotechnologi*). Para a imunoprecipitação, o extrato nuclear é adicionado ao 20 anticorpo monoclonal para o HIF1- α (Novus, Littleton, CO, EUA) em uma razão de tecido para anticorpo de 200:1. A suspensão é incubada em um tubo centrífugo micro cônico por 4 horas a 4°C. Esferas de agarose acoplada com proteína A/G (40 μ l de uma suspensão de 50%) são então adicionadas ao tubo. Após agitação por uma noite a 4°C, as esferas são 25 lavadas três vezes com solução salina tamponada com fosfato gelada. As esferas são então preparadas para o SDS-PAGE com 40 μ l de tampão de amostra de Laemmli. As proteínas separadas no SDS-PAGE são transferidas por sobre lâminas de nitrocelulose com o sistema *XCell-II Blot*

Module (Invitrogen, Carlsbad, CA, EUA). As marcas são bloqueadas com BSA 5% antes da incubação com um anticorpo de coelho para o HIF1- α a uma diluição de 1:100 (Novus). As marcas são então lavadas com tampão de solução salina Tris/Tween-20 e incubadas com anticorpos secundários 5 anti-coelho caprino conjugados com peroxidase de raiz-forte (Pierce, Rockford, IL, EUA). As marcas são desenvolvidas com o reagente ECL (Amersham, Piscatawai, NJ, EUA). Imagens das marcas são capturadas com um scanner *Expression 1600* da Epson.

A Tabela VIII abaixo fornece exemplos não limitativos da 10 resposta *in vivo* para compostos de acordo com a presente divulgação, como, por exemplo, a inibição de HIFF2 (EGLN1) e o estímulo de VEGF.

No.	Composto	HIFPH2 IC ₅₀ (μM)	VEGF IC ₅₀ (μM)
C17	<p>1-benzyl-3-hidróxi-4-[(4-metilciclohexilamino)metyl]piridin-2(1H)-ona</p>	11	27.4
C35	<p>1-benzyl-3-hidróxi-4-{{[3-(1H-imidazol-1-il)propilamino]metyl}piridin-2(1H)-ona}</p>	12	42.5
C14	<p>1-benzyl-3-hidróxi-4-[(1-pheniletilamino)metyl]piridin-2(1H)-ona</p>	12	20.6
B5	<p>(R)-1-benzyl-3-hidróxi-4-{{[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}piridin-2(1H)-ona}</p>	9	53
C33	<p>1-benzyl-3-hidróxi-4-{{[2-(methylthio)ethyl]amino}piridin-2(1H)-ona}</p>	16	53

No.	Composto	HIFPH2 IC ₅₀ (μM)	VEGF IC ₅₀ (μM)
	(metiltio)etilamino]metil}piridin-2(1H)-ona		
B14	 <p>1-benzil-3-hidróxi-4-[(4-(6-chloropiridazin-3-il)piperazin-1-il)metil]piridin-2(1H)-ona</p>	11	78
C19	 <p>3-[(1-benzil-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metilamino]azepan-2-ona</p>	12	62.9
B9	 <p>1-benzil-3-hidróxi-4-[(4-benzilpiperazin-1-il)metil]piridin-2(1H)-ona</p>	17	12.6
A18	 <p>1-(2-metoxibenzil)-3-hidróxi-4-(azepan-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona</p>	18	29.2
D10	 <p>1-[(4-metilphenil)sulfonil]-3-hidróxi-4-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)piridin-2(1H)-ona</p>	4.4	27
D14	 <p>1-[(4-metilphenil)sulfonil]-3-hidróxi-4-[(4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il)metil]piridin-2(1H)-ona</p>	12	19

No.	Composto	HIFPH2 IC ₅₀ (μM)	VEGF IC ₅₀ (μM)
	il]metil}piridin-2(1H)-ona		
C1	 1-(4-chlorobenzyl)-3-hidróxi-4-[(4-benzilamino)metil]piridin-2(1H)-ona	12	42
A41	 tert-butil 4-{{[1-(4-chlorobenzyl)-3-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}piperazina-1-carboxilato	14	16.6
E33	 2-{{[(3-hidróxi-2-oxo-1-tosil-1,2-dihidropiridin-4-il)metil](metil)amino}ácido acético	21	2.1
F3	 1-(4-chlorobenzyl)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona	1.2	7.4
F2	 1-(3-chlorobenzyl)-3-hidróxipiridin-2(1H)-ona	5	>100

O composto *F2* foi ainda testado no ensaio EPO de soro de camundongo descrito acima, e apresentou uma EC₅₀ = 14 μM no EPO.

Estudo de colite induzida

5

A colite foi induzida nos animais sujeitos usando 2,4,6-trinitrobenzenesulfônico ácido (TNBS) como descrito no Karhausen JO, et al. "Induzível hipoxia epitelial factor-1 é protetor na colite experimental murino". J. Blink. Invest. 2004, 114:1098-1106. Resumidamente, os

ratinhos sensibilizados por epicutânea foram aplicação de TNBS 1% (Sigma-Aldrich) em etanol a 100% nos dias 1-7, seguido por administração intra-rectal de peso corporal 5 l/g de 2,5% de solução de TNBS em etanol a 50% + um dia 7. Veículo de controlo de animais receberam um volume de 5 etanol 50%, correspondendo sozinho. Apenas os animais mostrou que a resposta inicial anos para o tratamento foram incluídos no estudo, esta resposta foi definida como uma perda de 5% do peso Após a indução da colite. Como parâmetro furter, o comprimento do cólon foi determinada por medição da distância a partir do aspecto distal da maior parte do ceco 10 para os aspectos mais do recto terminal.

A41 composto foi administrado diariamente por injecção subcutânea de 100 mL a nuca. Os animais foram tratados com 0,3, 1,0, ou 5,0 mg/kg de um composto revelado no Quadro 100 ouro VIII ul veículo ciclodextrina. Molting e calvície foi observado no local da injeção em todos os grupos. 15 Fibrose leve foi durante aussi Observado exame post-mortem, devido à injeção repetida no local da nuca e do veículo construir. Pesos dos animais foram medidos a cada 24 horas durante o curso da experiência de um dia antes da indução da doença (dia -1). Após sacrificio dos animais medida de comprimento, dois pontos para o WAS para fibrose 20 e encurtamento de Avaliação. Eram os colonos excisadas para análise. Foram tomadas amostras e fixadas em formalina a 4% para análise histológica. O sangue foi retirado por punção cardíaca para análise hematócrito eo restante armazenado soro para análise.

A Figura 1 mostra os resultados deste estudo. O grupo de 25 controlo que não receberam TNSB induzida colite e recebeu apenas o veículo é mostrado pela linha sólida com círculos indicadas (●). Esta linha é plana e não mostra nenhum peso Essencialmente o que foi perdido por este grupo. Os dados representados por quadrados sólidos (■) animais de controlo representa que HAD TNSB induzida colite e recebeu apenas o

pré-tratamento com o veículo. Portanto, para os dois grupos de animais que não receberam uma dose pré-tratamento de um composto divulgado na Tabela VIII, círculos sólidos (●) Representar os animais saudáveis, enquanto quadrados sólidos (■) Representar animais TNSB com colite induzida. Comparando-se duas teses Lines, constata-se-colite induzida por TNSB que causou pelo menos cerca de perda de peso de 20% em animais 5 não tratados portadores de doença induzida. Animais com TNSB induzida colite que foram pré-tratados com 5 mg/kg de um composto revelado no Quadro VIII (círculos abertos (○)) O seu peso 10 mantida durante o corrida deste estudo. Animais sem TNSB induzida colite que foram pré-tratados com 5 mg/kg de um composto revelado no Quadro VIII (triângulos sólidos (▲)) tinha uma meta ligeira perda de peso Obtivemos à massa corporal próximo do normal Durante o curso do estudo. 15 Animais com TNSB induzida colite que foram pré-tratados com 1 mg/kg de um composto divulgado no Quadro VIII (diamantes sólidos (◆)) perdeu cerca de 10% da sua massa corporal por dia, procurar recuperar massa corporal começou durante o equilíbrio do estudo. Animais com TNSB induzida colite que foram pré-tratados com 0,3 mg/kg de um composto revelado no Quadro VIII (sólidos triângulos invertidos (▼)) perderam 20 menos da sua massa corporal mais lentamente do baço por dia

As Figs. 2a, 2b, e 2c representam a reversão de Três doença clínica para animais Indicateurs dentro de quatro dias do estudo. Comprimento do cólon é um marcador de inflamação do cólon e é reflectido como cargas para a roupa, devido ao encurtamento cargas 25 fibrosis lavandaria associados com a inflamação. A Figura 2a mostra o comprimento do cólon por cento encontrados nos seguintes grupos de tratamento: (A) ratinhos saudáveis (B) ratinhos colite TNBS induzida TENDO tratada peixe, com um composto revelado 5mg/kg na Tabela VIII a partir do Dia -1 (C) ratinhos TÊM TNBS induzida por

peixe colite tratada, com um composto revelado 5mg/kg na Tabela VIII a partir do Dia 2, e (D) ratinhos colite TNBS induzida HAVING veículo só recepção.

A Figura 2b mostra as pontuações da doença de actividade para os animais tratados peixe no presente estudo. A gravidade da inflamação foi documentado macroscopicamente, considerando troca de peso corporal e aparência geral (animação de cabelo). Fezes e sangramento retal, e cor, e distensão do cólon aparência serosa Diretamente Após a abertura do abdome foram marcados. Uma pontuação máxima macroscópica de 12 pontos atribuídos foi, de acordo com o seguinte: ratos jovens ter o ganho de peso corporal, pelo menos, 5% por semana, a mudança de peso corporal de mais de 5% foi pontuada 0, 1 = ganho 0-5%, perda de peso corporal = 2. Cabelo era normal (0) ou maçante (1) foram os ratos vivos (0) ou apáticos (1). Eram fezes normais (0), ouro líquido semilíquido (1) (2). Sangramento retal foi dado um ponto. Colon era a cor normal (0) ou vermelho (1); distensão estava ausente (0) Notável ouro (1). A aparência da serosa era normal (0) ou espessada (1). Os grupos representados na Figura 2b são como se segue: (A) ratinhos saudáveis (B) ratinhos colite TNBS induzida TENDO tratada peixe, com um composto revelado 5mg/kg na Tabela VIII a partir do Dia -1 (C) ratos induzida por TNBS colite TÊM 5mg/kg de peixe tratado, com um composto revelado no Quadro VIII a partir do Dia 2, e (D) ratinhos colite TNBS induzida HAVING veículo só recepção. Veja HS Cooper et al. "O estudo clinicopatológico de dextran sulfato de sódio colite experimental murino". Lab Invest. 1993 de agosto; 69 (2) :238-249.

A Figura 2c mostra o nó de linfa mesentéricos (MLN) contagem total de leucócitos para os animais veículo de recepção (A), TNBS induzida colite veículo etanol só recepção (B), os animais TNBS-colite induzida sem recepção 10 mg de composto/kg divulgadas na Tabela VIII (C) e animais

HAVING TNSB induzida colite e recebendo 10 mg de composto/kg divulgadas na Tabela VIII (D). Como pode ser visto a partir dos dados de tese, os animais tiveram Tratamento de recepção com um composto revelado no Quadro VIII tinha uma contagem de leucócitos inferior do que

5 os animais com colite induzida réception nenhuma droga. A Figura 3 mostra as alterações nos níveis de hematócrito para os vários grupos: neste estudo. Grupo A (controlo saudável) não foi submetido a TNSB induzida colite e recebeu apenas um veículo pré-tratamento; Grupo B foi submetido a TNSB induzida colite e só recebeu um pré-tratamento 10 com veículo, Grupo C não foi submetido a TNSB- induzida meta colite recebeu o pré-tratamento de 5 mg/kg de um composto revelado no Quadro VIII, Grupo D foi submetido a TNSB induzida colite e recebeu o pré-tratamento com 0,3 mg/kg de um composto revelado no Quadro VIII; Grupo E foi submetido a TNSB induzida colite e recebeu o pré-tratamento 15 com 1 mg/kg de um composto revelado na Tabela VIII e Grupo F foi submetido a TNSB induzida colite e recebeu o pré-tratamento com 5 mg/kg de uma composto revelado no Quadro VIII. Como evidenciado pelos dados de tese, para os animais pré-tratados com um composto revelado no Quadro VIII Não houve alterações nos níveis de hematócrito.

20

Modelo xenoenxerto: Carcinoma mouse Colon 26

Ratinhos nus (Harlan Sprague Dawley, Inc., Indianapolis, IN) inoculadas por via subcutânea estavam no flanco direito com 0,1 ml de uma NaCl 0,9% contendo uma suspensão mistura de rato do cólon 26 células tumorais (aprox. 1 x 10⁶ células rato /). Nove dias após a inoculação, os 25 tumores resultantes e foram medidos utilizando compassos de calibre vernier e peso do tumor foi calculado utilizando a fórmula:

$$\text{Tumor weight (mg)} = \frac{\text{width (mm)}^2 \times \text{length mm}}{2}$$

na qual a largura tomado como pode ser o menor diâmetro eo comprimento do diâmetro da maior tumor. Vinte e quatro ratos portadores de tumores na faixa de 75-144 mg, foram selecionados. Foram os ratinhos randomizados em três grupos de oito ratos cada. O peso corporal de cada animal tomou foi quando os ratos pareado Houve um dia e gravado. Os pesos corporais foram levados duas vezes semanalmente em conjunção com as medições do tumor. Ver CD Britten et al. ", Atividade antitumoral melhorada de 6-hidroximetil em combinação com irinotecan acilfulvene e 5-fluorouracil no modelo humano de cólon HT29 xenoenxerto tumor."
 5 Cancer Res 1999, 59:1049-53, incorporado por referência submete com no
 10 TIC totalidade.

Começando no dia 1, 5-fluorouracilo (5-FU) foi administrado por via intravenosa diária para cinco onças dia a cada animal (Grupos 1-3). Começando no dia 2, um composto revelado no Quadro VIII foi
 15 administrado a cada dois dias, por via subcutânea, em 3 doses (Dias 2, 4, e 6) em doses de 5 mg/kg (grupo 2) ou 10 mg/kg (Grupo 3) . O estudo concluiu no dia 27 Quando O grupo controle tumor peso médio de 1926,9
 20 anos Atingido mg. Foram sacrificados os ratos e os tumores foram coletadas de todos os ratos. Todos os animais sobreviveram o curso completo de estudo. O peso real de cada tumor foi gravada. Tabela IX
 abaixo mostra os resultados deste estudo.

Tabela IX

Grupo	Droga	Dose (mg/kg)	Via	Tumor peso	Inibição do crescimento tumoral	Encolhimento tumoral médio
1	5-FU	10	IV	1926.9 ± 284.9	--	--
2	5-FU	10	IV	1398.0 ± 384.6	18.5 (7/8)	52.0 (1/8)
	inibidor*	5	SC			

3	5-FU	10	IV	1118.2 ± 378.9	24.3 (6/8)	87.5 (1/8)
	inibidor*	10	SC			

* O inibidor é um composto revelado na Tabela VIII

Como evidenciado na Tabela IX macacão peso do tumor foi significativamente reduzida nos grupos tanto recepção de um composto divulgado na Tabela VIII, em combinação com 5-fluorouracil do que o que 5 o Grupo 1 receberam 5-fluorouracil sozinho. A média de redução do tumor para os animais no Grupo 3 com 87% estava tendo um encolhimento animal completo do tumor.

Kits

São também revelados kits que compreendem os inibidores de 10 HIF-1 α prolil hidroxilase para serem distribuídos em um ser humano, mamífero ou célula. Os kits podem compreender uma ou mais unidades de dosagem embaladas de uma composição que compreenda um ou mais inibidores de HIF-1 α prolil hidroxilase a serem distribuídos em um ser humano, mamífero ou célula. As ampolas de unidades de dosagem ou 15 recipientes de dose múltipla, em que os inibidores de HIF-1 α prolil hidroxilase a serem distribuídos são embalados antes do uso, podem compreender um recipiente hermeticamente vedado contendo uma quantidade de polinucleotídeos ou solução que contenha uma substância adequada para uma dose farmaceuticamente eficaz, ou múltiplos de uma dose eficaz. O inibidor de HIF-1 α prolil hidroxilase pode ser embalado 20 como uma formulação estéril, e o recipiente hermeticamente vedado é projetado para preservar a esterilidade da formulação até o uso.

Os inibidores de HIF-1 α prolil hidroxilase podem estar presentes também em líquidos, emulsões ou suspensões para a distribuição 25 de agentes terapêuticos ativos em forma de aerossol em cavidades corporais como nariz, garganta ou vias brônquicas. A razão de inibidores

de HIF-1 α prolil hidroxilase para os outros agentes componentes nessas preparações irá variar conforme requeira a forma de dosagem.

Dependendo do modo de administração desejado, as composições farmacêuticas podem estar em formas de dosagem sólidas, 5 semissólidas ou líquidas, tais como, por exemplo, tabletes, supositórios, pílulas, cápsulas, pós, líquidos, suspensões, loções, cremes, géis, dentre outras, preferivelmente em uma forma de unidade de dosagem adequada para a administração única de uma dose precisa. As composições irão incluir, como indicado acima, uma quantidade eficaz do inibidor de HIF-1 α 10 prolil hidroxilase em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável e, além disso, podem incluir outros agentes medicinais, agentes farmacêuticos, veículos, adjuvantes, diluentes, etc.

Para composições sólidas, os veículos sólidos não tóxicos convencionais incluem, por exemplo, produtos farmacêuticos de manitol, 15 lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, talco, celulose, glicose, sacarose, carbonato de magnésio, dentre outros. As composições líquidas farmaceuticamente administráveis podem, por exemplo, ser preparadas pela dissolução, dispersão, etc., de um composto ativo como descrito aqui e de adjuvantes farmacêuticos opcionais em um excipiente, 20 como, por exemplo, água, dextrose aquosa salina, glicerol, etanol, dentre outros, para assim formar-se uma solução ou suspensão. Caso desejado, a composição farmacêutica a ser administrada pode também conter pequenas quantidades de substâncias auxiliares não tóxicas, como agentes umectantes ou emulsificantes, agentes tamponadores de f, dentre outros, 25 por exemplo, acetato de sódio, monolaurato de sorbitan, trietanolamina acetato de sódio, trietanolamina oleato, etc. Métodos reais de preparação de tais formas de dosagem são conhecidos, ou ficarão evidentes para os técnicos no assunto; veja-se, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical*

Sciences, referido acima.

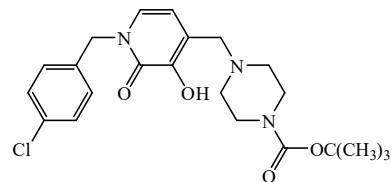
A administração parenteral, caso usada, é geralmente caracterizada por injeção. Os injetáveis podem ser preparados em formas convencionais, como soluções líquidas ou como suspensões, formas sólidas 5 adequadas para solução ou suspensão em um líquido antes da injeção, ou como emulsões. Uma abordagem revisada mais recentemente para a administração parenteral envolve o uso de um sistema de liberação lenta ou de liberação prolongada, de maneira que um nível constante de dosagem seja mantido. Veja-se, por exemplo, a patente nº US 3710795, que é aqui 10 incorporada por referência.

Quando os inibidores de HIF-1 α prolil hidroxilase forem distribuídos em um mamífero que não seja um ser humano, o mamífero poderá ser um primata não humano, um cavalo, porco, coelho, cão, carneiro, cabra, gato, porquinho-da-índia ou roedor. Os termos “ser 15 humano” e “mamífero” não denotam uma idade ou sexo em particular. Portanto, sujeitos adultos e recém-nascidos, assim como fetos, sejam machos ou fêmeas, estão abrangidos. Um paciente, sujeito, ser humano ou mamífero se refere a um sujeito afeito por uma doença ou distúrbio. O termo “paciente” inclui sujeitos humanos e veterinários.

20 Embora modalidades particulares da presente divulgação tenham sido ilustradas e descritas, restará óbvio para os técnicos no assunto que várias outras mudanças e alterações podem ser feitas sem se afastar do espírito e escopo da divulgação. Por conseguinte, as reivindicações anexas pretendem abranger todas essas modificações e alterações que estejam 25 dentro do escopo da divulgação.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto possuindo a fórmula:



(Composto A41)

5 **caracterizado** por ser na preparação de um medicamento para o tratamento de colite.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por a colite ser colite ulcerativa.

10 3. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por a colite ser colite colagenosa.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por a colite ser colite linfocítica.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por a colite ser colite isquêmica.

15 6. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por a colite ser colite de desvio.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por a colite ser colite indeterminada.

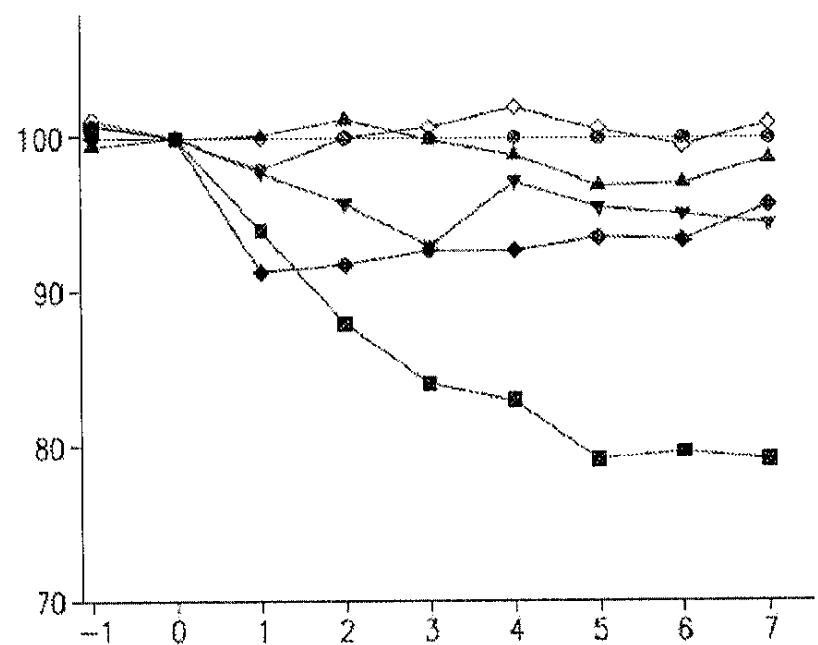


FIG. 1

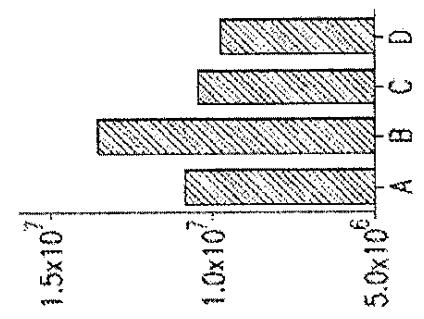


FIG. 2c

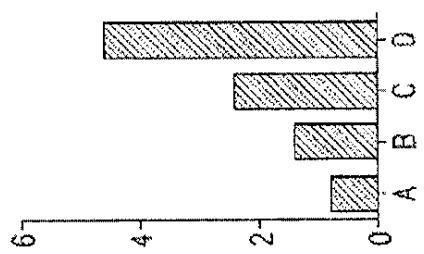


FIG. 2b

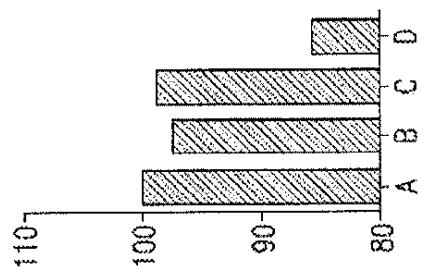


FIG. 2a

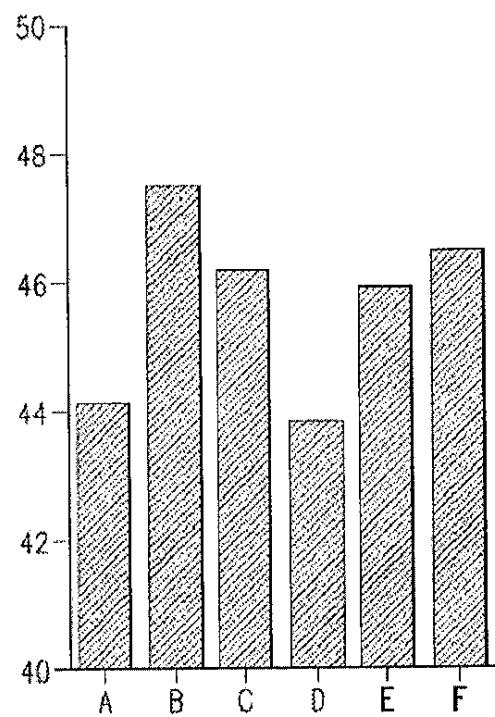


FIG.3