



(12) PATENT

(11) 343732

(13) B1

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/4738 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/63 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
m.fl.

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20042804	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.12.06 PCT/us2002/39163
(22)	Inng.dag	2004.07.02	(85)	Videreføringsdag	2004.07.02
(24)	Løpedag	2002.12.06	(30)	Prioritet	2001.12.06, US, 337082 2002.01.16, US, 349659 2002.02.25, US, 359683 2002.06.05, US, 386488
(41)	Alm.tilgj	2004.09.06			
(45)	Meddelt	2019.05.27			
(73)	Innehaver	FibroGen Inc, 225 Gateway Boulevard, CA94080 SOUTH SAN FRANCISCO,, USA Lee Allen Flippin, 17659 Skyline Boulevard, CA94062 WOODSIDE, USA Thomas B Neff, 190 Glenwood Avenue, CA94027 ATHERTON, USA Stephen J Klaus, 1255 California Street #702, CA94109 SAN FRANCISCO, USA Al Y Lin, 7884 Pineville Circle, CA94552 CASTRO VALLEY, USA Qingjian Wang, 2115 Everglades Place, CA95616 DAVIS, USA Volkmar Guenzler-Pukall, 1408 Regent Drive, CA94577 SAN LEANDRO, USA Michael P Arend, 36 East 40th Avenue, Apt #E, CA94403 SAN MATEO, USA			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Forbindelse til bruk ved forebyggelse eller behandling av anemi.			
(56)	Anførte publikasjoner	WANNER ROGER M. ET AL., "Epolones induce erythropoietin expression via hypoxia-inducible factor-1alpha activation", Blood, august 2000, vol. 96, nr. 4, s. 1558-1565 Vaux Emma C. et al., "Regulation of hypoxia-inducible factor is preserved in the absence of a functioning mitochondrial respiratory chain", Blood, July 2001, vol. 98, nr. 2, s. 296-302 REN XIAOHUI ET AL., "Effects of desferrioxamine on serum erythropoietin and ventilatory sensitivity to hypoxia in humans" Journal of Applied Physiology, vol. 89, 2000, s. 680-686 HUR EUNSEON ET AL., "Mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor PD98059 blocks the trans-activation but not the stabilization or DNA binding ability of hypoxia-inducible factor-1alpha", Molecular Pharmacology, vol. 59, nr. 5, 2001, s. 1216-1224 DE 10010423 A1 DE 10010426 A1			
(57)	Sammendrag				

Den foreliggende oppfinnelsen er relatert til fremgangsmåter for å behandle erythropoietin-assosierte tilstander ved å øke endøgent erythropoietin in vitro og in vivo. Fremgangsmåter for å behandle, forbehandle eller forebygge erythropoietin-assosierte tilstander er også inkludert. Forbindelser for anvendelse i disse fremgangsmåtene er tilveiebrakt, i tillegg til fremgangsmåter for å identifisere slike forbindelser.

Oppfinnelsens fagområde

Den foreliggende oppfinnelsen er relatert til forbindelser som kan bli benyttet til forebyggelse eller behandling av anemi.

Bakgrunn for oppfinnelsen

5 Erythropoietin (EPO), et naturlig forekommende hormon, stimulerer produksjonen av røde blodceller (erytrocytter), som bærer oksygen gjennom kroppen. EPO er normalt utskilt fra nyrene, og endogent EPO er økt under forhold av redusert oksygen (hypoksi). Alle typer av anemi er karakterisert ved blodets reduserte evne til å bære oksygen, og er
10 på denne måten assosiert med lignende tegn og symptomer, som inkluderer blekhet i huden og slimhinnene, svakhet, svimmelhet, lett utmattelse og søvnighet, som fører til en redusert livskvalitet. Individuer med alvorlige tilfeller av anemi viser vanskeligheter med å puste og abnormiteter i hjertet. Anemi er vanligvis assosiert med en tilstand hvor blodet har utilstrekkelige røde blodceller eller hemoglobin.

15 Alminnelige årsaker til anemi inkluderer mangel på jern, vitamin B₁₂ og folsyre. Anemi kan også utvikle seg i assosiasjon med kroniske sykdommer, for eksempel i inflammatoriske forstyrrelser, som inkluderer forstyrrelser med konsekvent inflammatorisk undertrykkelse av marg. Anemi kan være forårsaket av blodtap, for
20 eksempel på grunn av ulykker, kirurgi eller gastrointestinale blødninger forårsaket av medisiner slik som aspirin og ibuprofen. Overdrevent blodtap kan også ses hos kvinner med kraftige menstruasjonsperioder, og hos mennesker med magesår, sår på tolvfingertarmen, hemorroider eller kreft i magesekken eller tykktarmen.

25 Ulike forhold kan forårsake destruksjonen av erytrocytter (hemolyse), som dermed fører til anemi. For eksempel kan reaksjoner av allergisk type mot bakterietoksiner og ulike kjemiske midler slik som sulfonamider og benzen forårsake hemolyse. Hemolytisk anemi er ofte forårsaket av kjemisk forgiftning, parasitter, infeksjon eller sigdcelleanemi. I tillegg er det uvanlige situasjoner hvor kroppen produserer antistoffer
30 mot sine egne erytrocytter, som resulterer i hemolyse. Enhver sykdom eller skade av benmargen kan forårsake anemi, siden dette vevet er stedet for erythropoiese, det vil si erytrocyt syntese. Stråling, sykdom eller ulike kjemiske midler kan også forårsake destruksjon av benmarg, som produserer aplastisk anemi, kreftpasienter som gjennomgår kjemoterapi har ofte aplastisk anemi, anemi er også assosiert med
35 dysfunksjon av nyre, alvorligheten av anemien korrelerer sterkt med omfanget av

dysfunksjonen. Mange pasienter med nyresvikt som gjennomgår dialyse lider av kronisk anemi.

I tillegg til å bli produsert i nyrene produseres erythropoietin av astrocytter og nevroner i sentralnervesystemet (CNS), og EPO og EPO-reseptorer er uttrykt på kapillærer i hjerne-periferigrenseflaten. Videre krysser systemisk administrert EPO blod-hjernebarrieren og reduserer neuronalt celletap i respons til cerebral og ryggmargsiskemi, mekanisk traume, epilepsi, excitotoksiner og neuroinflammasjon. (Sakanaka (1998) Proc Natl Acad Sci U.S.A. 95:4635-4640; Celik et al. (2002) Proc Natl Acad Sci U.S.A. 99:2258-2263; Brines et al. (2000) Proc Natl Acad Sci U.S.A. 97:10526-10531; Calapi et al. (2000) Eur J. Pharmacol 401:349-356 og Siren et al. (2001) Proc Natl Acad Sci U.S.A. 98:4044-404).

I siste del av 1980-årene introduserte Amgen et genetisk konstruert EPO for behandlingen av anemi hos kronisk nyresviktpasienter. EPO blir også administrert til kreftpasienter som gjennomgår stråling og/eller kjemoterapi, som reduserer behovet for blodtransfusjoner. EPO er benyttet for å behandle anemi assosiert med HIV-infeksjon eller azidotymidin(AZT)terapi. Selv om markedet for EPO-terapi er økende, er videre salg negativt påvirket ved den høye kostnaden av produktet, i tillegg krever rekombinant EPO-terapi intravenøs administrasjon av EPO én til tre ganger per uke i opp til tolv uker, en behandlingskur som begrenser egen administrasjon og er ubekvem for pasienten. Videre viser humant serum-EPO størrelseheterogenitet på grunn av utstrakt og variert glykosylering noe som ikke reprodukeres i noen rekombinante humane EPO.

Wanner Roger M. et al. discloses that epolones induce erythropoietin expression via hypoxia-inducible factor-1alpha activation in Blood, August 2000, vol. 96, no. 4, p. 1558-1565.

Vaux Emma C. et al. discloses that regulation of hypoxia-inducible factor is preserved in the absence of a functioning mitochondrial respiratory chain in Blood, July 2001, vol. 98, no. 2, p. 296-302.

Ren Xiaohui et al. discloses effects of desferrioxamine on serum erythropoietin and ventilator sensitivity to hypoxia in humans on Journal of Applied Physiology, vol. 89, 2000, p. 680-686.

Hur Eunseon et al. discloses that mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor PD98059 blocks the trans-activation but not the stabilization or DNA binding ability of hypoxia-inducible factor-1alpha in Molecular Pharmacology, vol. 59, no. 5, 2001, p.
 5 1216-1224

DE 10010423 A1 and DE 10010426 A1 discloses related compounds different from the compounds according to the present invention.

10 På grunn av mangler i nåværende produksjon og anvendelse av rekombinant EPO, forblir det et behov for fremgangsmåter og forbindelser effektive i behandlingen av erythropoietin-assosierte tilstander slik som anemi, som inkluderer anemi assosiert med diabetes, magesår, nyresvikt, kreft, infeksjon, dialyse, kirurgi og kjemoterapi. Spesifikt er det et behov i fagfeltet for fremgangsmåter og sammensetninger som øker endogent
 15 erythropoietin.

Sammendrag av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelsen er generelt relatert forbindelser ifølge Formel (I) som definert heri til bruk ved forebygging og behandling av anemi.

20 Den foreliggende beskrivelse er generelt relatert til fremgangsmåter for å øke endogent erythropoietin. Videre beskrives en fremgangsmåte for å øke endogent erythropoietin (EPO) hos et individ, fremgangsmåten omfatter å stabilisere alfa-subenheten av hypoksiinduserbar faktor (HIF α). Videre beskrives en fremgangsmåte for å øke endogent EPO hos et individ. Fremgangsmåten omfatter å inhibere hydroksylering av
 25 HIF α . Videre beskrives en fremgangsmåte for å øke endogent EPO hos et individ. Fremgangsmåten omfatter å inhibere 2-oksoglutarat dioksygenase enzymaktivitet. Videre beskrives en fremgangsmåte for å øke endogene EPO-nivåer hos et individ. Fremgangsmåten omfatter å inhibere HIF-prolyl hydroksylase enzymaktivitet.

30 Individet kan i ulike utførelsesformer være et dyr, et pattedyr, et menneske, en celle, et vev, et organ.

Videre beskrives en fremgangsmåte for å øke endogent EPO. Fremgangsmåten omfatter å stabilisere HIF α , hvor stabiliseringen foregår *in vivo*.

I bestemte utførelsesformer hvor stabilisering av endogen HIF α er betraktet, er HIF α valgt fra gruppen bestående av HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α og ethvert fragment av disse. Ved en utførelsesform er HIF α endogent for individet.

- 5 Videre beskrives inhibering av 2-oksoglutarat dioksygenase enzymaktivitet, der ulike utførelsesformer er tilveiebragt hvor 2-oksoglutarat dioksygenaseenzymet er valgt fra gruppen bestående av EGLN1, EGLN2, EGLN3, prokollagen prolyl 4-hydroksylase, prokollagen prolyl 3-hydroksylase, prokollagen lysyl hydroksylase, PHD4, FIH-1 og enhver subenhet eller fragment av disse. Med hensyn til fremgangsmåter for å øke
10 endogent EPO som omfatter å inhibere HIF-prolylhydroksylase enzymaktivitet, er utførelsesformer hvor HIF-propylhydroksylaseenzymet er valgt fra gruppen bestående av EGLN1, EGLN2, EGLN3 og enhver subenhet eller fragment av disse betraktet.

- En foretrukket utførelsesform for å øke endogent EPO beskrevet heri omfatter å
15 administrere til individet en forbindelse som øker endogent EPO. I et aspekt stabiliseres forbindelsen HIF α . I et annet aspekt inhiberes forbindelsen hydroksylering av HIF α . I et ytterligere aspekt inhiberer forbindelsen 2-oksoglutarat dioksygenase enzymaktivitet. I et bestemt aspekt inhiberer forbindelsen HIF prolyl hydroksylase enzymaktivitet.

- 20 Videre beskrives en fremgangsmåte for å øke endogent EPO hos et individ, fremgangsmåten omfatter å administrere til individet en forbindelse valgt fra gruppen som består av heterosykliske karboksamider, fenantroliner, hydroksamater og fysiologiske aktive salter derav. I en bestemt utførelsesform er forbindelsen et heterosyklisk karboksamid valgt fra gruppen som består av pyridinkarboksamider,
25 kinolinkarboksamider, isokinolinkarboksamider, cinnolinkarboksamider og beta-karbolinkarboksamider. I en foretrukket utførelsesform er forbindelsen levert til individet i formen av en oral formulering. I en annen foretrukket utførelsesform er forbindelsen levert i en transdermal formulering.

- 30 Ulike fremgangsmåter for å behandle, forebygge eller forbehandle en EPO-assosiert forstyrrelse hos et individ er beskrevet. I et aspekt beskrives en fremgangsmåte for å behandle, forebygge eller forbehandle en EPO-assosiert forstyrrelse. Fremgangsmåten omfatter å øke endogent EPO. I et annet aspekt beskrives en fremgangsmåte for å behandle, forebygge eller forbehandle en EPO-assosiert forstyrrelse hos et individ, hvor
35 fremgangsmåten omfatter å stabilisere HIF α . Videre beskrives en fremgangsmåte for å behandle, forebygge eller forbehandle en EPO-assosiert forstyrrelse hos et individ som

omfatter å inhibere hydroksylering av HIF α . I et annet aspekt beskrives en fremgangsmåte for å behandle, forebygge eller forbehandle en EPO-assosiert forstyrrelse hos et individ. Fremgangsmåten omfatter å inhibere 2-oksoglutarat dioksygenase enzymaktivitet. Videre beskrives en fremgangsmåte for å behandle, 5 forebygge eller forbehandle en EPO-assosiert forstyrrelse hos et individ, fremgangsmåten omfatter å inhibere HIF prolyl hydroksylase enzymaktivitet.

Den foreliggende oppfinnelsen er relatert til forbindelser ifølge Formel (I) til bruk for å behandle eller forebygge anemi hos et individ. I en utførelsesform beskrives en 10 fremgangsmåten å øke endogent EPO, som inkluderer i ulike utførelsesformer å stabilisere HIF α , inhibere 2-oksoglutarat dioksygenase enzymaktivitet, inhibere HIF prolyl hydroksylase enzymaktivitet.

Anemien kan være assosiert med unormalt hemoglobin eller unormale erytrocytter. 15 Videre kan anemien være assosiert med en tilstand valgt fra gruppen som består av diabetes, kreft, magesår, nyresykdom, immunundertrykkende sykdom, infeksjon og inflammasjon. Anemien kan også være assosiert med en prosedyre eller behandling valgt fra gruppen bestående av stråleterapi, kjemoterapi, dialyse og kirurgi. Anemien kan også være assosiert med blodtap for eksempel blodtap assosiert med 20 blødersykdommer, traume, skade, kirurgi. Anemien kan være assosiert med defekter i jerntransport, prosessering eller utnyttelse. Forebyggelse eller behandling av anemi ved å øke endogent EPO, og ytterligere å administrere til individet en forbindelse valgt fra gruppen bestående av for eksempel et jernsupplement, vitamin B₁₂, folsyre, eksogent erythropoietin og granulocyt-koloni stimulerende faktorer også betraktet.

25

Fremgangsmåter for å identifisere forbindelser som øker endogent EPO hos et individ er også beskrevet. Det beskrives også en fremgangsmåte for å identifisere en forbindelse som øker endogent EPO, fremgangsmåten omfatter å administrere en forbindelse til et 30 individ; å måle EPO hos individet eller i en prøve fra individet; og å sammenligne EPO hos individet eller i prøven med en standard, hvor en økning i EPO hos individet eller i prøven relativt til standarden er indikativ for en forbindelse som øker endogent EPO.

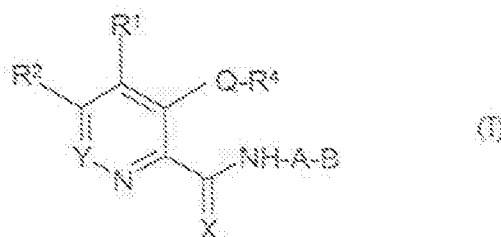
Oppfinnelsen kan anvendes på dyr. Fortrinnsvis er dyret et pattedyr, for eksempel en 35 katt eller hund, og mer foretrukket er dyret et menneske. I enkelte utførelsesformer øker syntesen av endogent erythropoietin i vevene som inkluderer, men er ikke begrenset til,

nyre, hepatiske, hematopoietiske og/eller nervevev. Erytropoieti-assosierte tilstander assosiert med anemi inkluderer polysystemisk nyresykdom, kronisk nyresvikt, diabetes, kreft, magesår og immunsuppressive tilstander slik som AIDS. Anemi kan være assosiert med prosedyrer eller behandlinger som inkluderer stråleterapi, kjemoterapi, nyredialyse eller kirurgi. I spesifikke utførelsesformer er forbindelsene ifølge oppfinnelsen benyttet for å øke endogene erytropoietinnivåer hos et HIV-infisert anemisk individ som blir behandlet med zidovudin eller andre reverstranskriptaseinhibitorer. I andre utførelsesformer er forbindelsene benyttet for å øke endogene erytropoietinnivåer hos en anemisk kreftpasient som mottar syklisk cisplatin- eller ikke-cisplatininnholdende kjemoterapi. I videre utførelsesformer er forbindelsene benyttet for å øke endogene erytropoietinnivåer hos en anemisk pasient planlagt å gjennomgå valgfri ikke-cardial, ikke-vaskulær kirurgi, som derved reduserer behovet for allogeniske blodtransfusjoner eller fremmer lagring av blod før kirurgi. I en spesifikk utførelsesform er forbindelsene benyttet for å øke endogene erytropoietinnivåer hos et individ før prosedyrene slik som for eksempel kirurgi som krever avklemming av aortafastklemming slik som thorakoabdominal aortakirurgi. I et aspekt beskrives forbindelser som øker endogene erytropoietin plasmanivåer. Det beskrives også at en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, alene eller i kombinasjon med et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel, administreres til et individ som har en erytropoietin-assosiert tilstand. Det beskrives også at en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, alene eller i kombinasjon med et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel, administreres til en pasient som har anemi.

Foretrukne utførelsesformer ifølge oppfinnelsen omfatter orale og transdermale avleveringsmekanismer. Slike mekanismer kan tilveiebringe fordeler utover nåværende terapier, for eksempel øke letthet av administrasjon, egen administrasjon ved pasient, redusert kostnad, færre legevisitter og redusere risiko på grunn av infeksjon og immunogene komplikasjoner, minimalisere de negative reaksjonene noen individer utvikler i respons til dosering med rekombinant EPO. En foretrukket utførelsesform involverer oral administrasjon av en forbindelse som øker endogene erytropoietinnivåer. På denne måten tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen også en oral formulering som omfatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen. I en annen foretrukket utførelsesform, anvendes forbindelsene i fremgangsmåter som involverer transdermal administrasjon av en forbindelse som øker endogene erytropoietinnivåer. På denne måten involverer den

foreliggende oppfinnelsen også et transdermalt plaster eller en transdermal pute som omfatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

- 5 Forbindelser ifølge oppfinnelsen er forbindelser ifølge formelen (I)



hvor

- 10 A er (C₁-C₄)-alkylen,

- B er -CO₂H, -NH₂, -NHSO₂CF₃, tetrazolyl, imidazolyl, 3-hydroksyisoksazolyl, -CONHCOR''', -CONHSOR''', CONHSO₂R''', hvor R''' er aryl, heteroaryl, (C₃-C₇)-cykloalkyl, eller (C₁-C₄)-alkyl, eventuelt monosubstituert ved (C₆-C₁₂)-aryl, heteroaryl, OH, SH, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoksy, (C₁-C₄)-tioalkyl, (C₁-C₄)-sulfinyl, (C₁-C₄)-sulfonyl, CF₃, Cl, Br, F, I, NO₂, -COOH, (C₂-C₅)-alkoksykarbonyl, NH₂, mono-(C₁-C₄-alkyl)-amino, di-(C₁-C₄-alkyl)-amino eller (C₁-C₄)-perfluoralkyl; eller hvor B er en CO₂-G karboksylradikal, hvor G er en radikal av en alkohol G-OH hvor G er valgt fra (C₁-C₂₀) alkylradikal, (C₃-C₈) cykloalkylradikal, (C₂-C₂₀)-alkenylradikal, (C₃-C₈)-cykloalkenylradikal, retinylradikal, (C₂-C₂₀)-alkynylradikal, (C₄-C₂₀)-alkenynylradikal, hvor alkenyl, cykloalkenyl, alkynyl og alkenynylradikalene inneholder en eller flere multiple bindinger; (C₆-C₁₆)-karbocyklisk arylradikal, (C₇-C₁₆)-karbocyklisk aralkylradikal, heteroarylradikal eller heteroaralkylradikal, hvor en heteroarylradikal eller heteroaryldel av en heteroaralkylradikal inneholder 5 eller 6 ringatomer; og hvor radikaler definert for G er substituert med en eller flere hydroksyl, halogen, cyano, trifluormetyl, nitro, karboksyl, (C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl, (C₅-C₈)-cykloalkenyl, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-C₁₆)-aralkyl, (C₂-C₁₂)-alkenyl, (C₂-C₁₂)-alkynyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₆-C₁₂)-aryloksy, (C₇-C₁₆)-aralkyloksy, (C₁-C₈)-hydroksyalkyl, -O-[CH₂]_x-C_fH_(2f+1-g)-F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyl, cinnamoyl, (C₂-C₁₂)-alkenylkarbonyl, (C₂-C₁₂)-

alkynylkarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-
 alkoksykarbonyl, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-
 cykloalkoksykarbonyl, (C₂-C₁₂)-alkenyloksykarbonyl, (C₂-C₁₂)-alkynyloksykarbonyol,
 acyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-
 5 alkoksykarbonyloksy, (C₆-C₁₂)-aryloksykarbonyloksy, (C₇-C₁₆)-
 aralkyloksykarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-
 alkenyloksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkynyloksykarbonyloksy, karbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-
 alkylkarbamoyl, N,N-di(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyl, N-(C₃-C₈)-cykloalkyl-karbamoyl, N-
 (C₆-C₁₆)-arylkarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₆)-
 10 arylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-
 (C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-((C₇-C₁₆)-
 aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-
 alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₆)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl,
 N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, karbamoyloksy,
 15 N-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy, N-(C₃-C₈)-
 cykloalkylkarbamoyloksy, N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyloksy, N-(C₇-C₁₆)-
 aralkylkarbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-
 alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyloksy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-((C₆-
 C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-
 20 karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy,
 N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-
 alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, amino, (C₁-C₁₂)-
 alkylamino, di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylamino, (C₂-C₁₂)-alkenylamino,
 (C₂-C₁₂)-alkynylamino, N-(C₆-C₁₂)-arylamino, N-(C₇-C₁₆)-aralkylamino, N-alkyl-
 25 aralkylamino, N-alkyl-arylamino, (C₁-C₁₂)-alkoksyamino, (C₁-C₁₂)-alkoksy-N-(C₁-C₁₀)-
 alkylamino, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonylamino, (C₆-C₁₂)-
 arylkarbonylamino, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonylamino, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyl-N-(C₁-C₁₀)-
 alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl-
 N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-
 30 alkylkarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-
 C₁₂)-arylkarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl,
 amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-arylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-di-(C₁-C₁₀)-
 alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₁₂)-
 alkylmerkaptol, (C₁-C₁₂)-alkylsulfinyl, (C₁-C₁₂)-alkylsulfonyl, (C₆-C₁₆)-arylmerkaptol,
 35 (C₆-C₁₆)-arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-arylsulfonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylmerkaptol, (C₇-C₁₆)-
 aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonyl, sulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkylsulfamoyl, N,N-

di(C₁-C₁₀)-alkylsulfamoyl, (C₃-C₈)-cykloalkylsulfamoyl, N-(C₆-C₁₂)-alkylsulfamoyl, N-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfamoyl, (C₁-C₁₀)-alkylsulfonamido, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-(C₁-C₁₀)-alkylsulfonamido, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonamid, eller N-((C₁-C₁₀)-alkyl-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfonamido; hvor radikaler som er aryl eller inneholder en aryldel kan være substituert på arylen med en til fem identiske eller ulike hydroksyl, halogen, cyano, trifluormetyl, nitro, karboksyl, (C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-C₁₆)-aralkyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₆-C₁₂)-aryloksy, (C₇-C₁₆)-aralkyloksy, (C₁-C₈)-hydroksyalkyl, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyl, (C₆-C₁₂)-aryloksykarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyl, (C₂-C₁₂)-alkenyloksykarbonyl, (C₂-C₁₂)-alkynyloksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyloksy, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyloksy, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyloksy, cinnamoyloksy, (C₂-C₁₂)-alkenylkarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkynylkarbonyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyloksy, (C₆-C₁₂)-aryloksykarbonyloksy, (C₇-C₁₆)-aralkyloksykarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkenyloksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkynyloksykarbonyloksy, karbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyl, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyl, N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy, N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyloksy, N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyloksy, N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyloksy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, amino, (C₁-C₁₂)-alkylamino, di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylamino, (C₃-C₁₂)-alkenylamino, (C₃-C₁₂)-alkynylamino, N-(C₆-C₁₂)-arylamino, N-(C₇-C₁₁)-aralkylamino, N-

alkylaralkylamino, N-alkyl-arylamino, (C₁-C₁₂)-alkoksyamino, (C₁-C₁₂)-alkoksy-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonylamino, (C₆-C₁₂)-arylkarbonylamino, (C₇-C₁₆)-alkylkarbonylamino, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-
 5 arylkarbonyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₁)-aralkylkarbonyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-arylkarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl, amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-di-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₁₂)-
 10 alkylmerkapt, (C₁-C₁₂)-alkylsulfinyl, (C₁-C₁₂)-alkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-arylmerkapt, (C₆-C₁₂)-arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-arylsulfonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylmerkapt, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfinyl eller (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonyl;

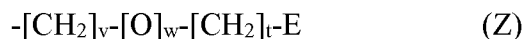
X er O eller S;

15

Q er O, S, NR' eller en binding;

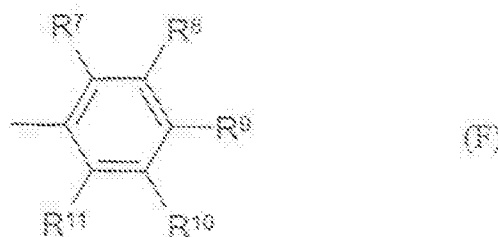
hvor om Q er en binding, er R⁴ halogen, nitril eller trifluormetyl;

20 eller hvor om Q er O, S eller NR', er R⁴ hydrogen, (C₁-C₁₀)-alkylradikal, (C₂-C₁₀)-alkenylradikal, (C₂-C₁₀)-alkynylradikal, hvor alkenyl- eller alkynylradikal inneholder en eller to C-C multiple bindinger; ikke-substituert fluoralkylradikal ifølge formelen – [CH₂]_x-C_fH_(2f+1-g)-F_g, (C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkylradikal, (C₁-C₆)-alkoksy-(C₁-C₄)-alkoksy-(C₁-C₄)-alkylradikal, arylradikal, heteroarylradikal, (C₇-C₁₁)-aralkylradikal
 25 eller en radikal ifølge formelen Z



hvor

E er en heteroarylradikal, en (C₃-C₈)-cykloalkylradikal eller en fenyldradikal ifølge
 30 formelen F



v er 0-6,

w er 0 eller 1,

5 t er 0-3, og

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} og R^{11} er identiske eller ulike, og er hydrogen, halogen, cyano, nitro, trifluormetyl, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl, (C₁-C₆)-alkoksy, -O-[CH₂]_x-C_fH_(2f+1-g)-F_g, -OCF₂-Cl, -O-CF₂-CHFCl, (C₁-C₆)-alkylmerkapt, (C₁-C₆)-hydroksyalkyl, (C₁-C₆)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkoksy, (C₁-C₆)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylsulfinyl, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-alkylkarbonyl, (C₁-C₈)-alkoksykarbonyl, karbamoyl, N-(C₁-C₈)-alkylkarbamoyl, N,N-di-(C₁-C₈)-alkylkarbamoyl, eller (C₇-C₁₁)-aralkylkarbamoyl, eventuelt substiuert ved fluor, klor, brom, trifluormetyl, (C₁-C₆)-alkoksy, N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyl, N-(C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylkarbamoyl, (C₁-C₆)-alkylkarbonyloksy, fenyl, benzyl, fenoksy, benzyloksy, NR^YR^Z hvor R^Y og R^Z er uavhengig valgt fra hydrogen, (C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-aralkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₁₀)-cykloalkyl, (C₃-C₁₂)-alkenyl, (C₃-C₁₂)-alkynyl, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-C₁₁)-aralkyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₇-C₁₂)-aralkoksy, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyl; eller videre hvor R^Y og R^Z sammen er -[CH₂]_h, hvor en CH₂-gruppe kan bli erstattet med O, S, N-(C₁-C₄)-alkylkarbonylamino eller N-(C₁-C₄)-alkoksykarbonylimino; fenylmerkapt, fenylsulfonyl, fenylsulfinyl, sulfamoyl, N-(C₁-C₈)-alkylsulfamoyl eller N, N-di-(C₁-C₈)-alkylsulfamoyl; eller alternativt R⁷ og R⁸, R⁸ og R⁹, R⁹ og R¹⁰ eller R¹⁰ og R¹¹, sammen er en kjede valgt fra
 25 -[CH₂]_n- eller -CH=CH-CH=CH, hvor en CH₂-gruppe i kjeden eventuelt er erstattet med O, S, SO, SO₂ eller NR^Y; og n er 3, 4 eller 5; og om E er en heteroarylradikal, kan nevnte radikal bære 1-3 substituent valgt fra dem definert for R⁷-R¹¹, eller om E er en cykloalkylradikal, kan radikalen bære en substituent valgt fra dem definert for R⁷-R¹¹;
 30 eller hvor om Q er NR', er R⁴ alternativt R'', hvor R' og R'' er identiske eller ulike og er hydrogen, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-C₁₁)-aralkyl, (C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-aralkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-alkylkarbonyl, eventuelt substituert (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyl eller eventuelt substituert (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl; eller R' og R'' sammen er -[CH₂]_h, hvor en CH₂-gruppe kan
 35 være erstattet med O, S, N-acylimino eller N-(C₁-C₁₀)-alkoksykarbonylimino og h er 3 til 7.

Y er N eller CR³;

R¹, R² og R³ er identiske eller ulike, og er hydrogen, hydroksyl, halogen, cyano,
 5 trifluormetyl, nitro, karboksyl, (C₁-C₂₀)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl-
 (C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₃-C₈)-
 cykloalkyloksy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyloksy-(C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₃-C₈)-
 cykloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-(C₁-C₆)-alkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-
 alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyloksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksy-
 10 (C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkoksy, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-C₁₆)-aralkyl, (C₇-C₁₆)-aralkenyl,
 (C₇-C₁₆)-aralkynyl, (C₂-C₂₀)-alkynyl, (C₁-C₂₀)-alkoksy, (C₂-C₂₀)-alkenyloksy, (C₂-C₂₀)-
 alkynyloksy, retinyloksy, (C₁-C₂₀)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-
 alkoksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy, (C₇-C₁₆)-
 aralkyloksy, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₆)-alkoksy, (C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₆)-alkoksy,
 15 (C₁-C₁₆)-hydroksyalkyl, (C₆-C₁₆)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₈)-
 alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₂)-aralkyloksy-(C₁-C₈)-
 alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₂₀)-alkenyloksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₂₀)-alkynyloksy-(C₁-
 C₆)-alkyl, retinyloksy-(C₁-C₆)-alkyl, -O-[CH₂]_xC_fH_(2f+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl,
 (C₁-C₂₀)-alkylkarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl, (C₇-C₁₆)-
 20 aralkylkarbonyl, cinnamoyl, (C₂-C₂₀)-alkenylkarbonyl, (C₂-C₂₀)-alkynylkarbonyl, (C₁-
 C₂₀)-alkoksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyl, (C₆-C₁₂)-
 aryloksykarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyl, (C₂-
 C₂₀)-alkenyloksykarbonyl, retinyloksykarbonyl, (C₂-C₂₀)-alkynyloksykarbonyl, (C₆-
 C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl,
 25 (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksy-(C₁-C₆)-
 alkoksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyloksy, (C₆-
 C₁₂)-arylkarbonyloksy, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyloksy, cinnamoyloksy, (C₂-C₁₂)-
 alkenylkarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkynylkarbonyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyloksy,
 (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyloksy, (C₆-C₁₂)-aryloksykarbonyloksy, (C₇-
 30 C₁₆)-aralkyloksykarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-
 alkenyloksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkynyloksykarbonyloksy, karbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-
 alkylkarbamoyl, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyl, N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyl,
 N,N-dicyklo-(C₃-C₈)-alkylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₃-C₈)-
 cykloalkylkarbamoyl, N-((C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₆)-
 35 alkyl-N-((C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)-karbamoyl, N-(+)-
 dehydroabietylkarbamoyl, N-(C₁-C₆)-alkyl-N-(+)-dehydroabietylkarbamoyl, N-(C₆-

alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyloksy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksyamino, (C₁-C₁₂)-alkylamino, di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylamino, (C₃-C₁₂)-alkenylamino, (C₃-C₁₂)-alkynylamino, N-(C₆-C₁₂)-arylamino, N-(C₇-C₁₁)-aralkylamino, N-alkyl-aralkylamino, N-alkyl-arylamino, (C₁-C₁₂)-alkoksyamino, (C₁-C₁₂)-alkoksy-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-alkanoylamino, (C₃-C₈)-cykloalkanoylamino, (C₆-C₁₂)-aroylamino, (C₇-C₁₆)-aralkanoylamino, (C₁-C₁₂)-alkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-aroyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₁)-aralkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-alkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aroylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-di(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkylamino(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₂₀)-alkylmerkapt, (C₁-C₂₀)-alkylsulfinyl, (C₁-C₂₀)-alkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-arylmerkapt, (C₆-C₁₂)-arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-arylsulfonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylmerkapt, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonyl, (C₁-C₁₂)-alkylmerkapt-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkylsulfinyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-arylmerkapt-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-arylsulfinyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-arylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkylmerkapt-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfinyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl, sulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkylsulfamoyl, N,N-di-(C₁-C₁₀)-alkylsulfamoyl, (C₃-C₈)-cykloalkylsulfamoyl, N-(C₆-C₁₂)-arylsulfamoyl, N-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfamoyl, (C₁-C₁₀)-alkylsulfonamido, N-((C₁-C₁₀)-alkylsulfonamid, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonamido, og N-((C₁-C₁₀)-alkyl-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfonamido; hvor en arylradikal kan bli substituert ved 1 til 5 substituenten valgt fra hydroksyl, halogen, cyano, trifluormetyl, nitro, karboksyl, (C₂-C₁₆)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyloksy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyloksy-(C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-(C₁-C₆)-alkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyl(C₁-C₈)-aloksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyloksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkoksy, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-C₁₆)-aralkyl, (C₂-C₁₆)-alkenyl, (C₂-C₁₂)-alkenyl, (C₁-C₁₆)-alkoksy, (C₁-C₁₆)-alkenyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy, (C₇-C₁₆)-

aralkyloksy, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₆)-alkoksy, (C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₆)-alkoksy,
 (C₁-C₈)-hydroksyalkyl,(C₆-C₁₆)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₈)-
 alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₂)-aralkyloksy-(C₁-C₈)-
 alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, -O-[CH₂]_xC_fH_(2f+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl, (C₁-C₁₂)-
 5 alkylkarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl, (C₇-C₁₆)-
 aralkylkarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyl,
 (C₆-C₁₂)-aryloksykarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyl,
 (C₂-C₁₂)-alkenyloksykaronyl, (C₂-C₁₂)-alkynyloksykarbonyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-
 C₆)-alkoksykarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl-
 10 (C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksy-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-
 alkylkarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyloksy, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyloksy, (C₇-
 C₁₆)-aralkylkarbonyloksy, cinnamoyloksy, (C₂-C₁₂)-alkenylkarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-
 alkynylkarbonyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-
 alkoksykarbonyloksy, (C₆-C₁₂)-aryloksykarbonyloksy, (C₇-C₁₆)-
 15 aralkyloksykarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-
 alkenyloksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkynyloksykarbonyloksy, karbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-
 alkylkarbamoyl, N,N-di(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyl, N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyl,
 N,N-dicyklo-(C₃-C₈)-alkylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₃-C₈)-
 cykloalkylkarbamoyl, N-((C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)karbamoyl, N-(C₁-C₆)-
 20 alkyl-N-((C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)karbamoyl, N-(+)-dehydroabietylkarbamoyl,
 N-(C₁-C₆)-alkyl-N-(+)-dehydroabietylkarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyl, N-(C₇-
 C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₆)-arylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-
 N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-((C₁-C₁₆)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyl, N-((C₆-
 C₁₆)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyl, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-
 25 alkyl)karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyl, N-
 (C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-
 ((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, CON(CH₂)_h, hvori en CH₂-gruppe
 kan bli erstattet av O, S, N-(C₁-C₈)-alkylimino, N-(C₃-C₈)-cykloalkylimino, N-(C₃-C₈)-
 cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-arylimino, N-(C₇-C₁₆)-aralkylamino, N-(C₁-
 30 C₄)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkylimino og h er fra 3 til 7; karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₂)-
 alkylkarbamoyloksy, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy, N-(C₃-C₈)-
 cykloalkylkarbamoyloksy, N-(C₆-C₁₆)-arylkarbamoyloksy, N-(C₇-C₁₆)-
 aralkylkabamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-
 alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyloksy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyloksy, N-((C₆-
 35 C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyloksy, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-
 karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyloksy,

N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-aryl)karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyloksy, amino, (C₁-C₁₂)-alkylamino, di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylamino, (C₃-C₁₂)-alkenylamino, (C₃-C₁₂)-alkynylamino, N-(C₆-C₁₂)-arylamino, N-(C₇-C₁₁)-aralkylamino, N-alkyl-aralkylamino, N-alkyl-arylamino, (C₁-C₁₂)-alkoksyamino, (C₁-C₁₂)-alkoksy-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-alkanoylamino, (C₃-C₈)-cykloalkanoylamino, (C₆-C₁₂)-aroylamino, (C₇-C₁₆)-aralkanoylamino, (C₁-C₁₂)-alkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alylamino, (C₃-C₈)-cykloalkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-aroyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₁)-aralkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-alkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aroylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-di-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkylmerkpto, (C₁-C₁₂)-alkylsulfinyl, (C₁-C₁₂)-alkylsulfonyl, (C₆-C₁₆)-arylmerkpto, (C₆-C₁₆)-arylsulfinyl, (C₆-C₁₆)-arylsulfonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylmerkpto, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfinyl eller (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonyl;

eller hvor R¹ og R², eller R² og R³ danner en kjede [CH₂]_o, som er mettet eller umettet med en C=C dobbeltbinding, hvor 1 eller 2 CH₂-grupper eventuelt er erstattet med O, S, SO, SO₂ eller NR', og NR' og R' er hydrogen, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-aralkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-alkanoyl, eventuelt substituert (C₇-C₁₆)-aralkanoyl, eller eventuelt substituert (C₆-C₁₂)-aroyl; og o er 3, 4 eller 5;

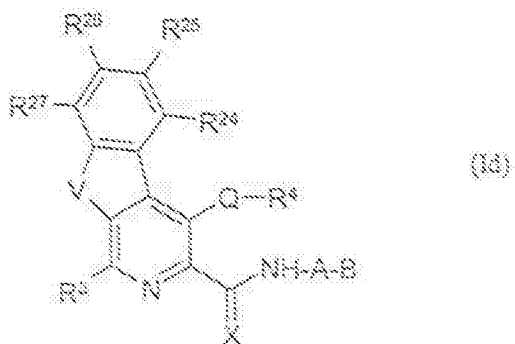
eller hvor radikalene R¹ og R², eller R² og R³, sammen med pyridinet eller pyridasinet som bærer dem danner en 5-, 6-, 7-, 8-tetrahydroisokinolinring, en 5-, 6-, 7-, 8-tetrahydrokinolinring, eller en 5-, 6-, 7-, 8-tetrahydrokinolinring;

eller hvor R¹ og R², eller R² og R³, danner en karbocyklisk eller heterocyklisk 5- eller 6-medlemmers aromatisk ring;

eller hvor R¹ og R², eller R² og R³, sammen med pyridinet eller pyridazinet som bærer dem danner eventuelt substituerte heterocykliske ringsystemer valgt fra tienopyridiner, furanopyridiner, pyridopyridiner, pyrimidinopyridiner, imidazolpyridiner, tiazolpyridiner, oksazolpyridiner, kinolin, isokinolin og cinnolin;

hvor kinolin, isokinolin og cinnolin fortrinnsvis tilfredsstiller formelene 1a, 1b og 1c

eller hvor radikalene R^1 og R^2 , sammen med pyridinet som bærer dem, danner en forbindelse av formel Id:



- 5 hvor V er S, O eller NR^k , og R^k er valgt fra hydrogen, (C_1-C_6) -alkyl, aryl eller benzyl; hvor en arylradikal eventuelt kan være substituert ved 1 til 5 substituenten som definert ovenfor; og

10 R^{24} , R^{25} , R^{26} og R^{27} i hvert tilfelle uavhengig av hverandre har betydningen av R^1 , R^2 og R^3 ;

f er 1 til 8;

g er 0 eller 1 til $(2f+1)$;

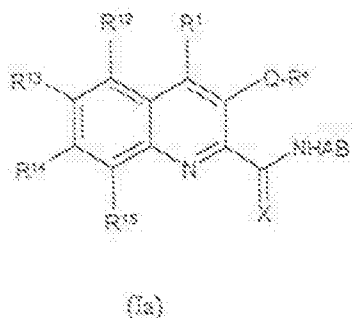
15

x er 0 til 3; og

h er 3 til 7;

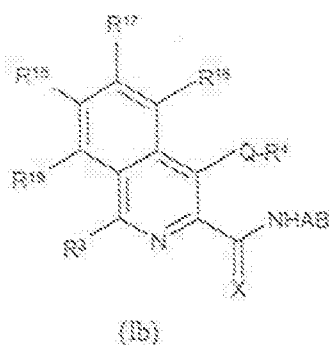
20 inkludert de fysiologisk aktive salter derav.

En utførelsesform ifølge oppfinnelsen omfatter forbindelser der R^2 og R^3 , sammen med pyridinet som bærer dem, eventuelt danner et substituert kinolin ifølge formelen Ia:



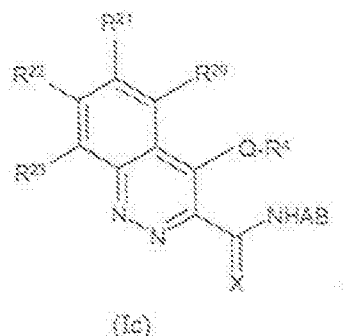
og substituentene R^{12} og R^{15} i hvert tilfelle uavhengig av hverandre, har betydningen til R^1 , R^2 og R^3 .

- 5 En annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen omfatter forbindelse der R^1 og R^2 , sammen med pyridinet som bærer dem, eventuelt danner et substituert isokinolin ifølge formelen Ib:



- 10 og substituentene R^{16} og R^{19} i hvert tilfelle uavhengig av hverandre, har betydningen til R^1 , R^2 og R^3 .

En annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen omfatter forbindelser der R^1 og R^2 , sammen med pyridinet som bærer dem, eventuelt danner et substituert cinnolin ifølge
15 formelen Ic:



og substituentene R^{20} og R^{23} i hvert tilfælde uafhængig af hverandre, har betydningen til R^1 , R^2 og R^3 .

- 5 , Forbindelser ifølge formel (I) som defineret ovenfor inkluderer, men er ikke begrænset til, N-(((6-(1-butyloksy)-3-hydroksykinolin-2-yl)-karbonyl)-glycin; N-(((6-klor-3-hydroksykinolin-2-yl)-karbonyl)-glycin; N-(((3-hydroksy-6-(2-propyloksy)-kinolin-2-yl)-karbonyl)-glycin; og N-(((7-klor-3-hydroksykinolin-2-yl)-karbonyl)-glycin; [(3-metoksypyridin-2-karbonyl)-amino]-edikksyre: 3-metoksypyridin-2-karboksylsyre N-
 10 (((heksadecyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid hydroklorid, 3-metoksypyridin-2-karboksylsyre N-(((1-oktyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-metoksypyridin-2-karboksylsyre N-(((heksyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-metoksypyridin-2-karboksylsyre N-(((butyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-metoksypyridin-2-karboksylsyre N-(((2-nonyloksy)-karbonyl)-metyl)-amidracemat, 3-metoksypyridin-2-
 15 karboksylsyre N-(((heptyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-benzyloksypyridin-2-karboksylsyre N-(((oktyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-benzyloksypyridin-2-karboksylsyre N-(((butyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 5-(((3-(1-butyloksy)-propyl)-amino)-karbonyl)-3-metoksypyridin-2-karboksylsyre N-((benzyloksykarbonyl)-metyl)-amid, 5-(((3-(1-butyloksy)-propyl)-amino)-karbonyl)-3-metoksypyridin-2-
 20 karboksylsyre N-(((1-butyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 5-(((3-lauryloksy)-propyl)amino)-karbonyl)-3-metoksypyridin-2-karboksylsyre N-(((benzyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-hydroksypyridin-2-karboksylsyre N-(((heksadecyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid hydroklorid, 3-hydroksypyridin-2-karboksylsyre N-(((1-oktyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-hydroksypyridin-2-karboksylsyre N-
 25 (((heksyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-hydroksypyridin-2-karboksylsyre N-(((butyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-hydroksypyridin-2-karboksylsyre N-(((2-nonyloksy)-karbonyl)-metyl)-amidracemat, 3-hydroksypyridin-2-karboksylsyre N-(((heptyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-benzyloksypyridin-2-karboksylsyre N-(((oktyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-benzyloksypyridin-2-karboksylsyre N-

- (((butyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 5-(((3-(1-butyloksy)-propyl)-amino)-karbonyl)-3-hydroksypyridin-2-karboksylysyre N-((benzyloksykarbonyl)-metyl)-amid, 5-(((3-(1-butyloksy)-propyl)-amino)-karbonyl)-3-hydroksypyridin-2-karboksylysyre N-(((1-butyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid og 5-(((3-lauryloksy)-propyl)amino)-karbonyl)-3-hydroksypyridin-2-karboksylysyre N-(((benzyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid. I andre utførelsesformer inkluderer forbindelser av formel (Ia) som definert ovenfor, men er ikke begrenset til, N-((6-(1-butyloksy)-3-hydroksykinolin-2-yl)-karbonyl)-glycin, N-((6-klor-3-hydroksykinolin-2-yl)-karbonyl)-glycin, N-(3-hydroksy-6-(2-propyloksy)-kinolin-2-yl)-karbonyl)-glycin, N-((7-klor-3-hydroksykinolin-2-karbonyl)-amino)-edikksyre, [(3-benzyloksy-7-klor-kinolin-2-karbonyl)-amino]-edikksyre, [(3-hydroksy-6-isopropoksy-kinolin-2-karbonyl)-amino]-edikksyre, [(3-hydroksy-6-fenoksy-kinolin-2-karbonyl)-amino]-edikksyre og [(3-hydroksy-6-trifluormetoksy-kinolin-2-karbonyl)-amino]-edikksyre. I andre utførelsesformer inkluderer forbindelser av formel (Ib) som definert ovenfor, men er ikke begrenset til, N-((1-klor-4-hydroksy-7-(2-propyloksy)isokinolin-3-yl)-karbonyl)-glycin, N-((7-brom-4-hydroksy-isokinolin-3-karbonyl)-amino)-edikksyre, N-((1-klor-4-hydroksy-6-(2-propyloksy)-isokinolin-3-yl)-karbonyl)-glycin, N-((1-klor-4-hydroksy-7-metoksyisokinolin-3-yl)-karbonyl)-glycin, N-((1-klor-4-hydroksy-6-metoksyisokinolin-3-yl)-karbonyl)-glycin, [(7-butoksy-1-klor-4-hydroksy-isokinolin-3-karbonyl)-amino]-edikksyre, N-((7-benzyloksy-1-klor-4-hydroksyisokinolin-3-yl)-karbonyl)-glycin, N-((6-benzyloksy-1-klor-4-hydroksyisokinolin-3-yl)-karbonyl)-glycin, [(1-klor-4-hydroksy-isokinolin-3-karbonyl)-amino]-edikksyre, N-((8-klor-4-hydroksyisokinolin-3-yl)-karbonyl)-glycin og [(7-butoksy-4-hydroksy-isokinolin-3-karbonyl)-amino]-edikksyre.
- I et aspekt øker en forbindelse ifølge oppfinnelsen endogene erythropoietin plasmanivåer ved å øke syntese av erythropoietin i vev, slik som nyre, hepatiske, hematopoetiske og/eller neurale vev, *in vivo*. I en utførelsesform øker forbindelsen erythropoietinsyntese ved å inhibere hydroksylering av alfasubenheten av hypoksiinduserbar faktor (HIF α), som derved stabiliserer HIF i en celle. I en spesifikk utførelsesform inhiberer middelet hydroksylering av HIF-1 α P₅₆₄-residuen eller en homolog prolin i en annen HIF α isoform. I en annen spesifikk utførelsesform inhiberer middelet hydroksyleringen av HIF-1 α F₄₀₂-residuen eller en homolog prolin i en annen HIF α isoform. I en annen utførelsesform kan forbindelsen i tillegg inhibere hydroksylering av HIF α asparaginresiduer. En spesifikk utførelsesform inhiberer middelet hydroksylering av HIF-1 α N₈₀₃-residuen eller en homolog asparaginresidue i en annen HIF α isoform.

Til opplysning beskrives også herifremgangsmåter for å identifisere forbindelser som øker endogene erythropoietin plasmanivåer, fremgangsmåtene omfatter å administrere en forbindelse av interesse til for eksempel et dyr eller til dyrkede celler og å måle erythropoietin i henholdsvis blodet eller det kondisjonerte dyrkningsmediumet. En økning i EPO i behandlede dyr eller celler reativ til ubehandlede kontroller er indikativt for en forbindelse som øker endogent EPO. Alternativt identifiserer fremgangsmåtene forbindelser som indirekte øker syntese av erythropoietin ved å stabilisere HIF α i celler.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan bli administrert i kombinasjon med ulike andre terapeutiske metoder. I en utførelsesform er forbindelsen administrert med et jernsupplement, for eksempel jernholdig sulfat, vitamin B₁₂ og/eller folsyre. I en annen utførelsesform er forbindelsen administrert sammen med administrasjon av eksogent erythropoietin, for eksempel rekombinant humant erythropoietin og/eller granulocyt-koloni stimulerende faktor (G-CSF), for eksempel rekombinant G-CSF.

Kort beskrivelse av figurene

Figur 1 viser erythropoietininduksjon *in vitro* i respons til forbindelser ifølge oppfinnelsen. Celler i kultur ble behandlet med forbindelser ved konsentrasjonene indikert. Celletyper vist i figuren er humane leverceller derivert fra en hepatocellulær karcinom (Hep3B).

Figurene 2A, 2B og 2C viser erythropoietininduksjon og påfølgende hematokritøkning i dyr behandlet med en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Figur 2A viser ekspresjon av erythropoietintranskript i leveren og nyrene hos dyr behandlet i tre dager med enten en bindemiddelkontroll (0 mg forbindelse/kg kroppsvekt/dag) eller en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Figur 2B viser erythropoietinivået i plasma, og figur 2C viser blod hematokrit, i blodprøver samlet 4 timer etter siste behandling fra de samme dyrene representert i figur 2A.

Figurene 3A og 3B viser økning i plasmaerythropoietin og resulterende økning i hematokrit i dyr behandlet med forbindelser ifølge oppfinnelsen. Figur 3A viser en økning i plasmaerythropoietin to dager etter behandling med forbindelse. Figur 3B viser økningen i hematokrit 2 og 7 dager etter behandling med ulike forbindelser ifølge oppfinnelsen.

Figurene 4A, 4B, 4C og 4D viser endringer i henholdsvis serumerytropoietin, sirkulerende blodretikulocytter, blodhemoglobinnivå og hematokrit, i dyr behandlet med ulike doseringskurer av en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

- 5 Figurene 5A og 5B viser endringer i hematokrit og sirkulerende blodretikulocytter i dyr utsatt for en enkelt dose av cisplatin og deretter behandlet med en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

- 10 Figur 6A, 6B og 6C viser ekspresjon av erytropoietin transkripter i henholdsvis hjernen, leveren og nyrene, hos dyr behandlet med en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

Figur 7 viser økninger i endogene erytropoietinnivåer i proformaopererte og bilateralt nefrektomiserte dyr behandlet med en forbindelse ifølge oppfinnelsen relativt til ubehandlede proforma og BN-kontroller.

15 **Beskrivelse av oppfinnelsen**

Før de foreliggende oppfinnelse beskrives må det forstås at oppfinnelsen ikke er begrenset til bestemte metologier, protokoller, cellerlinjer, tester og reagenser som er beskrevet, ettersom disse kan variere.

- 20 Det må noteres at som benyttet her og i de vedlagte kravene inkluderer entallsformene "en", "ei" og "et" flertallsreferanser med mindre enn kontekst tydelig dikterer noe annet. På denne måten inkluderer for eksempel en referanse til et "fragment" et flertall av slike fragmenter, en referanse til et "antistoff" er en referanse til ett eller flere antistoffer og til ekvivalenter av disse kjent for dem øvet i fagfeltet.

- 25 Med mindre enn definert på annen måte har alle tekniske og forskningsmessige betegnelser benyttet her de samme betydningene som alminnelig forstått av en med ordinær dyktighet i fagfeltet som denne oppfinnelsen tilhører. Selv om mange fremgangsmåter og materialer lignende eller ekvivalenter til dem beskrevet her kan bli benyttet i praktiseringen eller testingen av den foreliggende oppfinnelsen, er de foretrukne fremgangsmåtene, anordningene og materialene nå beskrevet. Alle publikasjoner sitert her er nevnt med det formålet av å beskrive og angi metodologiene, reagensene og verktøyene rapportert i publikasjonene som kanskje kan bli benyttet i sammenheng med oppfinnelsen. Praktiseringen av den foreliggende oppfinnelsen vil benytte, med mindre en på annen måte indikert, konvensjonelle fremgangsmåter av
- 30 kjemi, biokjemi, molekylær biologi, cellebiologi, genetikk, immunologi og farmakologi, innenfor dyktigheten av fagfeltet. Slike teknikker er forklart fullstendig i litteraturen.

(Se for eksempel Gennaro, A.R., utg. (1990) Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. utg., Mack Publishing Co.; Colowick, S. et al., utg., Methods In Enzymology, Academic Press, Inc.; Handbook of Experimental Immunology, Vols. I-IV (D.M. Weir og C.C. Blackwell, utg. 1986, Blackwell Scientific Publications); Maniatis, T. et al.,
 5 utg. (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2. utg., Vols. I-III, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, F.M. et al., utg. (1999) Short Protocols in Molecular Biology, 4. utg., John Wiley & Sons; Ream et al., utg. (1998) Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course, Academic Press); PCR (Introduction to Biotechniques Series), 2. utg. (Newton & Graham utg., 1997, Springer Verlag).

10

Definisjoner

Betegnelsen "anemi" som benyttet her refererer til enhver abnormitet i hemoglobin eller erytrocytter som fører til reduserte oksygennivåer i blodet. Anemi kan være assosiert med unormal produksjon, prosessering eller prestasjon av erytrocytter og/eller
 15 hemoglobin. Betegnelsen anemi refererer til enhver produksjon i antallet av røde blodceller og/eller nivået av hemoglobin i blod reativt til normale blodnivåer.

Anemi kan oppstå på grunn av forhold slik som akutt eller kronisk nyresykdom, infeksjoner, inflammasjon, kreft, stråling, toksiner, diabetes og kirurgi. Infeksjoner kan
 20 være på grunn av for eksempel virus, bakterier og/eller parasitter. Informasjon kan være på grunn av infeksjon, autoimmune forstyrrelser slik som rheumatoid artritt. Anemi kan også være assosiert med blodtap på grunn av for eksempel magesår, sår på tolvfingertarmen, hemorider, kreft i magesekken eller tykktarmen, traume, skade, kirurgiske prosedyrer. Anemi er videre assosiert med stråleterapi, kjemoterapi og
 25 nyredialyse. Anemi er også assoert med HIV-infiserte pasienter som gjennomgår behandling med azidothymidin (zidovudin) eller andre revers transkriptaseinhibitorer, og kan utvikle seg hos kreftpasienter som gjennomgår kjemoterapi, for eksempel med sykliske cisplatin- eller ikke-cisplatin inneholdende kjemoterapeutika. Aplastisk anemi og myelodysplastiske syndromer er sykdommer assosiert med benmarkssvikt og
 30 resulterer i redusert produksjon av erytrocytter. Videre kan anemi resultere fra defekt eller unormalt hemoglobin eller erytrocytter, slik som i forstyrrelser som inkluderer mikrocytisk anemi, hypokrom anemi. Anemi kan resultere fra forstyrrelser i hjerntransport, prosessering og utnyttelse, se for eksempel sideroblastisk anemi.

35 Betegnelsene "forstyrrelser", "sykdommer" og "tilstander" er benyttet inklusivt, og refererer til enhver tilstand som avviker fra det normale.

Betegnelsene ”anemiske tilstander” og ”anemiske forstyrrelser” refererer til enhver tilstand, sykdom eller forstyrrelse assosiert med anemi. Slike forstyrrelser inkluderer dem beskrevet ovenfor. Anemiske forstyrrelser inkluderer videre aplastisk anemi, autoimmun hemolytisk anemi, benmargstransplantasjon, Churg-Strauss-syndrom, Diamond Blackfan-anemi, Fanconi’s anemi, Felty syndrom, pøde kontra vertssykdom, hematopoietisk stamcelletransplantasjon, hemolytisk uremisk syndrom, myelodysplastisk syndrom, nattlig paroksysmal hemoglobinuri, osteomyelofibrose, pencytopeni, ren rød celleaplasti, purpur Schoenlein-Henoch, sideroblastisk anemi, refraktorisk anemi med overskudd av blaster, rheumatoid artritt, Shwachman syndrom, sigdcellesykdom, stor thalassemi, liten thalassemi, trombocytopenisk purpura.

Betegnelsen ”erytropoietin-assosierte tilstander” er benyttet inklusivt, og refererer til enhver tilstand assosiert med under normalt, unormalt eller uhensiktsmessig modulering av erytropoietin. Erytropoietin-assosierte tilstander inkluderer enhver tilstand hvor en økning i EPO-nivå vil vilveiebringe terapeutisk fordel, nivåer av erytropoietin assosiert med slike tilstander kan bli bestemt ved enhver måling akseptert og benyttet av dem av dyktighet i fagfeltet. Erytropoietin-assosierte tilstander inkluderer anemiske tilstander slik som dem beskrevet ovenfor.

Erytropoietinassosierte tilstander inkluderer videre neurologiske forstyrrelser og/eller skader, som inkluderer tilfeller av slag, traume, epilepsi, neurodegenererende sykdom og lignende, hvor erytropoietin kan tilveiebringe en neurobeskyttende effekt, neurodegenererende sykdommer betraktet ifølge oppfinnelsen inkluderer Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom.

Betegnelsen ”erytropoietin” refererer til ethvert rekombinant eller naturlig forekommende erytropoietin som inkluderer for eksempel humant erytropoietin (GenBank adgangsnr. AAA52400; Lin et al. (1985) Proc Natl Acad Sci USA 82:7580-7584), EPOETIN human rekombinant erytropoietin (Amgen, Inc., Thousand Oaks CA), ARANESP humant rekombinant erythropoietin (Amgen), PROCRIT humant rekombinant erythropoietin (Ortho Biotech Products, L.P., Raritan NJ).

Betegnelsen “HIF α ” refererer til alfasubenheten av hypoksiinduserbart faktorprotein. HIF α kan være ethvert humant eller annet mammalske protein, eller fragment av dette, som inkluderer humant HIF-1 α (Genbank adg.nr. Q16665), HIF-2 α (Genbank adg.nr.

AAB41495) og HIF-3 α (Genbank adg.nr. AAD22668); murint HIF-1 α (Genbank adgangsnr. Q61221), HIF-2 α (Genbank adgangsnr. BAA20130 og AAB41496) og HIF-3 α (Genbank adg.nr. AAC72734); rotte HIF-1 α (Genbank adg.nr. CAA70701), HIF-2 α (Genbank adg.nr. CAB96612) og HIF-3 α (Genbank adg.nr. CAB96611); og bovin
 5 HIF-1 α (Genbank adg.nr. BAA78675). HIF α kan også være ethvert ikke-mammalsk protein eller fragment av dette, som inkluderer *Xenopus laevis* HIF-1 α (Genbank adgangsnr. CAB96628), *Drosophila melanogaster* HIF-1 α (Genbank adg.nr. JC4851) og kylling HIF-1 α (Genbank adg.nr. BAA34234). HIF α gensekvenser kan også bli oppnådd ved rutinemessige kloningsteknikker, for eksempel ved å benytte hele eller del
 10 av en HIF α gensekvens beskrevet ovenfor som en probe for å utvinne og bestemme sekvensen av et HIF α -gen i en annen art.

Et fragment av HIF α inkluderer ethvert fragment som beholder minst en funksjonell eller strukturell egenskap av HIF α . Fragmenter av HIF α inkluderer for eksempel
 15 regionene definert ved human HIF-1 α fra aminosyrer 401 til 603 (Huang et al., supra), aminosyre 531 til 575 (Jiang et al. (1997) J Biol Chem 272:19253-19260), aminosyre 556 til 575 (Tanimoto et al, supra), aminosyre 557 til 571 (Srinivas et al. (1999) Biochem Biophys Res Commun 260:557.-561), og aminosyre 556 til 575 (Ivan og Kaelin (2201) Science 292:464-468). Videre inkluderer HIF α -fragmenter ethvert
 20 fragment som inneholder minst en forekomst av motivet LXXLAP, for eksempel som forekommer i den humane HIF-1 α naturlige sekvensen ved L₃₉₇TLLAP og L₅₅₉EMLAP. For eksempel kan et HIF-peptid for anvendelse i screeningstesten av eksempel 9 omfatte [metoksy coumarin]-DLDLEALAPYIPADDDFQL-amid (SEQ ID NO:5).

25 Betegnelsene "aminosyresekvens" eller "polypeptid" som benyttet her, for eksempel for å refererer til HIF α og fragmenter av denne, betrakter et oligopeptid, peptid eller proteinsekvens, eller til et fragment av enhver av disse, og til naturlig forekommende eller syntetiske molekyler. "Fragmenter" kan refererer til enhver del av en sekvens som
 30 beholder minst en strukturell eller funksjonell egenskap av proteinet. Immunogene fragmenter eller antigene fragmenter er fragmenter av polypeptider, fortrinnsvis fragmenter omkring 5 til 15 aminosyrer i lengde, og beholder minst en biologisk eller immunologisk aktivitet. Hvor "aminosyresekvens" er benyttet for å refererer til polypeptidsekvensen av et naturlig forekommende proteinmolekyl, er
 35 "aminosyresekvens" og lignende betegnelser ikke ment til å begrense

aminosyresekvensen til den fullstendige naturlige sekvensen assosiert med det nevnte proteinmolekylet.

Betegnelsen ”relaterte proteiner” som benyttet her, for eksempel for å refererer til proteiner relatert til HIF α prolyl hydroksylase, omfatter andre 2-oksoglutarat dioksygenaseenzymer, spesielt de familiemedlemmene som på lignende måte krever Fe²⁺, 2-oksoglutarat og oksygen for å opprettholde hydroksylaseaktivitet. Slike enzymer inkluderer for eksempel procollagen lysylhydroksylase, procollagen prolyl 4-hydroksylase og faktor inhiberende HIF (FIH), en asperaginyl hydroksylase ansvarlig for å regulere transaktivering av HIF α (Genbank adg.nr. AAL27308; Mahon et al. (2001) Genes Dev 15:2675-2686; Lando et al. (2002) Science 295:858-861; og Lano et al (2002) Genes Dev 16:1466-1471. Se også Elkins et al. (2002) J Biol Chem C200644200).

Betegnelsene “HIF prolyl hydroksylase” og “HIF PH” refererer til ethvert enzyme istand til å hydroksylere en prolinresidue i HIF-proteinet. Fortrinnsvis inkluderer prolinresiduen hydroksylert ved HIF PH prolinet funnet i motivet LXXLAP, for eksempel som forekommer i den humane HIF-1 α naturlige sekvensen ved L₃₉₇TLLAP og L₅₅₉EMLAP. HIF PH inkluderer medlemmer av Egl-Nine (EGLN) genfamilien beskrevet ved Taylor (2001, Gene 275:125-132), og karakterisert ved Aravind og Koonin (2001, Genome Biol 2:RESEARCH0007), Epstein et al. (2001, Cell 107:43-54) og Bruick og McKnight (2001, Science 294:1337-1340). Eksempler på HIF PH- enzymer inkluderer humant SM-20 (EGLN1) (Genbank adg.nr. AAG33965; Dupuy et al. (2000) Genomics 69:348-54), EGLN2 isoform 1 (Genbank adg.nr. CAC42510; Taylor, supra), EGLN2 isoform 2 (GenBank adg.nr. NP 060025), og EGLN3 (Genbank adg.nr. CAC42511; Taylor, supra), mus EGLN1 (Genbank adg.nr. CAC42515), EGLN2 (Genbank adg.nr. CAC42511) og EGLN3 (SM-20) (GenBank adg.nr. CAC42517); og rotte SM-20 (Genbank adg.nr. AAA19321). I tillegg kan HIF PH inkludere *Caenorhabditis elegans* EGL-9 (Genbank adg.nr. AAD56365) og *Drosophila melanogaster* CG1114 genprodukt (Genbank adg.nr. AAF52050). HFH PH inkluderer også ethvert fragment av de foregående fullengdeproteinene som beholder minst en strukturell eller funksjonell egenskap.

Betegnelsen ”agonist” refererer til et molekyl som øker eller forlenger varigheten av effekten av et bestemt molekyl. Agonister kan inkludere proteiner, nukleinsyre,

karbohydrater eller hvilke som helst andre molekyler som øker effekten(e) av
mål-molekylet.

Betegnelsen ”antagonist” refererer til et molekyl som reduserer utstrekningen eller
5 varigheten av effekten av den biologiske eller immunologiske aktiviteten av et bestemt
molekyl. Antagonister kan inkludere proteiner, nukleinsyrer, karbohydrater, antistoffer
eller hvilke som helst andre molekyler som reduserer effekten(e) av mål-molekylet.

Betegnelsen ”microarray” refererer til enhver arrangering av nukleinsyrer, aminosyrer,
10 antistoffer på et substrat. Substratet kan være enhver egnet støtte, for eksempel kuler,
glass, papir, nitrocellulose, nylon eller enhver hensiktsmessig membran. Et substrat kan
være enhver rigid eller semi-rigid støtte som inkluderer, men er ikke begrenset til,
membraner, filtre, oblater, chips, slides, fibre, kuler, som inkluderer magnetiske eller
ikke-magnetiske kuler, gelée, rør, plater, polymerer, mikropartikler, kapillærer.
15 Substratet kan tilveiebringe en overflate for belegg og/eller kan ha et utvalg av
overflateformer, slik som brønner, nåler, grøfter, kanaler og porer, som nukleinsyrene,
aminosyrene kan bli bundet til.

Betegnelsen ”tilsetningsstoff” som benyttet her betyr en inert eller ikke aktiv substans
20 benyttet i produksjonen av farmasøytiske produkter eller andre tabletter, som inkluderer
uten begrensning enhver substans benyttet som et bindemiddel, oppløsningsmiddel,
belegg, kompresjons-/innkapslingsmiddel, krem eller lotion, smøremiddel, parenteral,
søtningsstoff eller smakstilsetning, suspensjonsmiddel/geledannende middel eller vått
granuleringsmiddel. Bindemiddel inkluderer for eksempel carboxymellon, povodon,
25 xanthangummi; belegg inkluderer for eksempel celluloseacetatftalat, etylcellulose,
gellangummi, maltodekstrin; kompresjons-/innkapslingsmidler inkluderer for eksempel
kalsiumkarbonat, dekstrose, fruktose dc, honning dc, laktose (anhydrat eller
monohydrat; eventuelt i kombinasjon med aspartam, cellulose eller mikrokrySTALLISK
cellulose), stivelse dc, sukrose; oppløsningsmidler inkluderer for eksempel
30 kroskarmellosenatrium, gellangummi, natrium stivelseglykolat; kremer og lotioner
inkluderer for eksempel maltodekstrin, carragenaner; smøremiddel inkluderer for
eksempel magnesiumstearat, stearinsyre, natriumstearyl fumarat; materialer for tyggbare
tabletter inkluderer for eksempel dekstrose, fruktose dc, laktose (monohydrat, eventuelt
i kombinasjon med aspartam eller cellulose); parenterale inkluderer for eksempel
35 mannitol, povidon; bløtgjøringsmidler inkluderer for eksempel dibutylsebacat,
polyvinylacetatftalat; suspenderingsmidler/geledannende midler inkluderer for

eksempel carragenan, natrium stivelsesglykolat, xantangummi; søtningsmidler inkluderer for eksempel aspartam, dekstrose, fruktose dc, sorbitol, sukrose dc og våte granuleringsmidler inkluderer for eksempel kalsiumkarbonat, maltodekstrin, mikrokrySTALLISK cellulose.

5

Betegnelsen "ladningsdose" som benyttet her refererer til en enkel eller multipel dose administrert til å begynne med for å raskt oppnå det ønskede farmakologiske nivået. For eksempel refererer en ladningsdose i forbindelse med fremgangsmåtene beskrevet heri til en initiell doseringskur som raskt øker for eksempel plasmakonsentrasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen til farmasøytisk aktivt nivå.

10

Betegnelsen "induksjonsdose" som benyttet her refererer til en repetert doseringsstyrke administrert til å begynne med for å raskt oppnå den ønskede fysiologiske responsen. For eksempel refererer en induksjonsdose i forbindelse med fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen til en initiell doseringskur som raskt øker hematokrit eller hemoglobinnivået til innenfor et målområde, som kan være ved eller under normale hematokrit/hemoglobinnivåer.

15

Betegnelsen "oppretholdelsesdose" som benyttet her refererer til det dosenivået administrert etter en ladnings- eller induksjonsdose for å opprettholde en ønsket fysiologisk respons. For eksempel refererer en opprettholdelsesdose i forbindelse med fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen til en doseringskur som opprettholder hematokrit og/eller hemoglobin innenfor et ønsket målområde, som kan være ved eller under normale hematokrit/hemoglobinnivåer.

20

25

Betegnelsen "prøve" er benyttet her i sin bredeste betydning. Prøver kan være derivert fra enhver kilde, for eksempel fra kroppsvæsker, sekresjoner, vev, celler eller celler i kultur, som inkluderer, men er ikke begrenset til, spytt, blod, urin, serum, plasma, glassvæske, synovialvæske, cerebral spinalvæske, amniotisk væske og organvev (for eksempel vevsbiopsi); fra kromosomer, organeller eller andre membraner isolert fra en celle; fra genomisk DNA, cDNA, RNA, mRNA; og fra klarede celler eller vev, eller blott eller avtrykk fra slike celler eller vev. Prøver kan være derivert fra enhver kilde, slik som for eksempel et humant individ, eller et ikke-humant pattedyr. Også betraktet er prøver derivert fra enhver dyremodell av sykdom, en prøve kan være i løsning eller kan for eksempel være fiksert eller bundet til et substrat. En prøve kan referere til

ehvert materiale egnet for testing for tilstedeværelsen av erythropoietin eller HIF α eller

35

til fragmenter av disse, eller egnet for screening for molekyler som øker endogene nivåer av erythropoietin eller HIF α eller til fragmenter av disse. Fremgangsmåter for å oppnå slike prøver er innenfor nivået av dyktighet i fagfeltet.

- 5 Betegnelsen "individ" er benyttet her i sin bredeste betydning. Individer kan inkludere isolerte celler, enten prokaryote eller eukaryote, eller vev dyrket i kultur. I enkelte utførelsesformer er individet et dyr, spesielt er dyret valgt fra pattedyrarter som inkluderer rotter, kanin, kveg, sau, svin, hund, katt, mus, hest og primate, spesielt mennesket.

10

Oppfinnelsen

- Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer forbindelser ifølge Formel (I) som definert heri til bruk ved forebyggelse eller behandling av anemi. Det beskrives heri fremgangsmåter for å øke endogent erythropoietin (EPO). Disse fremgangsmåtene kan
- 15 bli anvendt *in vivo*, for eksempel i blodplasma, eller *in vitro*, for eksempel i cellekulturkondisjonerte medium. Oppfinnelsen tilveiebringer i et aspekt forbindelser til bruk i fremgangsmåter for forebyggelse og behandling av tilstander assosiert med anemi. Tilstander assosiert med anemi inkluderer forstyrrelser slik som akutt eller kronisk nyresykdom, diabetes, kreft, magesår, infeksjoner med virus, for eksempel HIV,
- 20 bakterier eller parasitter; inflammasjon. Anemiske tilstander kan videre inkludere dem assosiert med prosedyrer eller behandlinger som inkluderer for eksempel stråleterapi, kjemoterapi, dialyse og kirurgi. Forstyrrelser assosiert med anemi inkluderer i tillegg unormalt hemoglobin og/eller erytrocytter, slik som funnet i forstyrrelser slik som mikrocytisk anemi, hypokromisk anemi, aplastisk anemi.

25

- Den foreliggende forbindeleser kan bli benyttet for å øke endogent EPO hos et individ som gjennomgår en spesifikk behandling eller prosedyre, profilaktisk eller samtidig, for eksempel en HIV-infisert anemisk pasient behandlet med azidotymidin (zidovudin) eller andre reverstranskriptaseinhibitorer, en anemisk kreftpasient som mottar syklisk
- 30 cisplatin- eller ikke-cisplatin inneholdende kjemoterapeutika, eller en anemisk eller ikke-anemisk pasient planlagt å gjennomgå kirurgi.

- I tillegg kan forbindelsene bli benyttet for å øke endogene EPO-nivåer i en anemisk eller ikke-anemisk pasient planlagt å gjennomgå kirurgi for å redusere behovet for alogeniske blodtransfusjoner eller for å fremme oppdemming av blod før kirurgi. Den
- 35 lille reduksjonen i hematokrit som vanligvis forekommer etter prekururgisk autolog bloddonasjon stimulerer ikke en økning i endogen EPO eller i kompensatorisk

erythropoiese. Imidlertid vil preoperativ stimulering av endogent EPO effektivt øke erytrocytmasse og autologe donasjonsvolumer vil opprettholde høyere hematokritnivåer, og forbindelser for bruk i slike fremgangsmåter er spesielt betraktet her. I noen kirurgiske populasjoner, spesielt de individer som opplever kirurgiske
 5 blodtap på mer enn 2 liter, kan fremgangsmåtene beskrevet heri bli benyttet for å redusere allogenisk blodeksponering. (Crosby (2002) Amer J Therp 9:371-376).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har blitt vist til å øke endogene erythropoietinnivåer i medium fra dyrkede celler behandlet *in vitro* og i blodplasma fra dyr behandlet *in vivo*.
 10 Selv om nyren er den viktigste kilden for erythropoietin i kroppen kan andre organer, som inkluderer hjerne, lever og benmarg, syntetisere erythropoietin ved passende stimulering. Ved å benytte forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan endogen erythropoietinsekresjon bli økt i ulike organer av kroppen, som inkluderer hjerne, nyre og lever. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen øker til og med endogene
 15 erythropoietinnivåer hos dyr som har gjennomgått bilateral nefrektomi.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen demonstrerer at erythropoietinnivåer kan bli økt selv når nyrefunksjon er kompromitert. Selv om oppfinnelsen ikke skal begrense ved mekanismen som erythropoietin er produsert ved, kan reduksjonen i
 20 erythropoietinsekresjon, vanligvis sett under nyresvikt, være på grunn av hyperoksi i nyrevev på grunn av økt gjennomstrømning/reperfusjon. (Priyadarshi et al. (2002) Kidney Int 61:542-546).

Videre øker forbindelsene ifølge oppfinnelsen hematokrit og blodhemoglobinnivået hos dyr behandlet *in vivo*. Økningene i plasma EPO, hematokrit og blodhemoglobin som
 25 respons på forbindelsene ifølge oppfinnelsen dose-sensitive; imidlertid kan doseringskurer bli etablert som produserer et konstant, kontrollert nivå av respons til forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Videre kan behandling med forbindelser ifølge oppfinnelsen korrigere anemi, for eksempel induert ved en toksisk forbindelse slik som
 30 det kjemoterapeutiske middelet cisplatin, eller på grunn av blodtap, for eksempel traume, skade, parasitter eller kirurgi.

Økningen i hematokrit og blodhemoglobin hos dyr behandlet med forbindelser ifølge oppfinnelsen er innledet ved en økning i prosentandelen av sirkulerende modne, røde
 35 blodceller (retikulocytter) i blodet. Derfor betrakter denne beskrivelsen anvendelsen av forbindelsene til bruk i fremgangsmåter for å øke retikulocyttnivået i blodet hos dyr for

produksjon av celle-frie retikulocyttylysater som beskrevet ved for eksempel Pelham og Jackson. (1976, Eur J Biochem 67:247-256). Sirkulerende reikulocyttnivåer er økt hos dyr, for eksempel kaniner, ved behandling av forbindelser ifølge oppfinnelsen, alene eller i kombinasjon med annen forbindelse slik som for eksempel acetylfenylhydrazin.

5 Blodet er samlet, og retikulocytterne er sentrifugert ned og lysert med destillert vann. Ekstrakter kan videre bli produsert ved å benytte enhver hensiktsmessig metologi kjent for dem øvet i fagfeltet (se for eksempel Jackson og Hunt (1983) Methods Enzymol 96:50-74).

10 Oppfinnelsen betrakter også forbindelser til bruk i fremgangsmåter for forebyggelse og behandling av anemi, der fremgangsmåten involverer økt jerntransport, prosessering og utnyttelse (se for eksempel U.S. patent søknad med tittel "Stabilisering av hypoksi induserbar faktor (HIF) alfa", med samme eier og innlevert samme dag). Spesifikt kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen øke enzymer og proteiner involvert i jernopptak, 15 transport og prosessering. Slike enzymer og proteiner inkluderer transferrin og transferrinreseptor, som sammen fremmer jerntransport til, og opptak ved, for eksempel erytroid vev, og ceruloplasmin, en ferroksidase nødvendig for å oksidere toverdig jern til treverdig jern. Ettersom transferrin bare kan binde og transportere treverdig jern er ceruloplasmin viktig for tilføring av jern til vev. Evnen forbindelsene ifølge 20 oppfinnelsen har til å øke både endogent erytropoietin og transport og utnyttelse av jern i et enkelt forløp av behandling tilveiebringer fordeler ikke er adressert ved nåværende terapeutika for anemi, slik som administrasjon av rekombinant erytropoietin, i behandlingen av anemiske forstyrrelser som inkluderer rheumatoid artritt, sideroblastisk anemi.

25 Selv om oppfinnelsen ikke er begrenset ved fremgangsmåten for hvordan endogent erytropoietin er indusert, er en spesifikk betraktet mekanisme for hvordan forbindelsene øker syntese av endogent erytropoietin ved å inhibere hydroksylering av alfasubenheten av hypoksiinduserbar faktor (HIF α). Mer spesifikt inhiberer forbindelsene 30 hydroksylering av HIF α prolinresiduer, for eksempel P₅₆₄-residuen i HIF-1 α eller en homolog prolin i en annen HIF α -isoform, eller P₄₀₂-residuen i HIF-1 α eller en homolog prolin i en annen HIF α -isoform. I tillegg kan forbindelsene bli benyttet for å inhibere hydroksylering av HIF α asparaginresiduer, for eksempel N₈₀₃-residuen av HIF-1 α eller en homolog asparaginresidue i en annen HIF α -isoform.

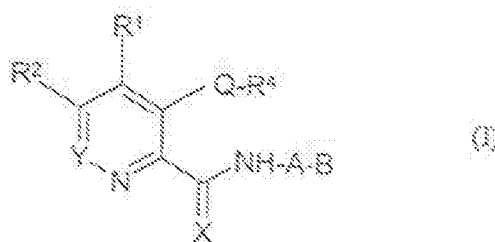
35

Ettersom HIF α er modifisert ved hydroksylering, en reaksjon som krever oksygen og Fe $^{2+}$, betrakter den foreliggende oppfinnelsen i et aspekt at enzymet ansvarlig for HIF α -hydroksylering er et medlem av 2-oksoglutarat dioksygenasefamilien. Slike enzymer inkluderer prokollagen lysylhydroksylase, prokollagen prolyl 3-hydroksylase, prokollagen prolyl 4-hydroksylase α (I) og α (II), tymin 7-hydroksylase, aspartyl (asparaginyll) β -hydroksylase, ϵ -N-trimetyllysin hydroksylase, γ -butyrobetain hydroksylase. Disse enzymene krever oksygen, Fe $^{2+}$, 2-oksoglutarat og askorbinsyre for deres hydroksylaseaktivitet. (Se for eksempel Majamaa et al. (1985) Biochem J 229:127-133; Myllyharju og Kivirikko (1997) EMBO J 16:1173-1180; Thornburg et al. (1993) 32:14023-14033 og Jia et al. (1994) Proc Natl Acad Sci USA 91:7227-7231).

Flere små molekylinhibitorer av prolyl 4-hydroksylase har blitt identifisert (se for eksempel Majamaa et al., supra; Kivirikko og Myllyharju (1998) Matrix Biol Acad Sci USA 97:4736-4741; og Franklin et al. (2001) Biochem J 353:333-338). Den foreliggende oppfinnelsen betrakter anvendelsen av disse forbindelsene med Formel (I) som definert heri.

Forbindelser som kan bli benyttet ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer for eksempel strukturelle etterlignere av 2-oksoglutarat ifølge Formel (I) som definert heri. Slike forbindelser kan inhibere målmedlemmet av familien 2-oksoglutarat dioksygenase på en konkurrerende måte med hensyn på 2-oksoglutarat, og på en ikke-konkurrerende måte med hensyn på jern. (Majamaa et al. (1984) Eur J Biochem 138:239-45; og Majamaa et al., supra.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen er forbindelser definert ved Formel (I)



hvor

A er (C₁-C₄)-alkylen.

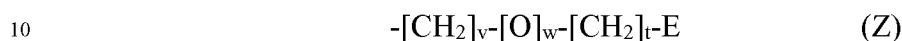
B er $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, tetrazolyl, imidazolyl, 3-hydroksyisoksazolyl, $-\text{CONHCOR}'''$, $-\text{CONHSOR}'''$, $\text{CONHSO}_2\text{R}'''$, hvor R''' er aryl, heteroaryl, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -cykloalkyl, eller $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl, eventuelt monosubstituert ved $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -aryl, heteroaryl, OH, SH, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkoksy, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -tioalkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -sulfinyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -sulfonyl, CF_3 , Cl, Br, F, I, NO_2 , $-\text{COOH}$, $(\text{C}_2\text{-C}_5)$ -alkoksykarbonyl, NH_2 , mono- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl)-amino, di- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -amino eller $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -perfluoralkyl; eller hvor B er en $\text{CO}_2\text{-G}$ karboksylradikal, hvor G er en radikal av en alkohol G-OH hvor G er valgt fra $(\text{C}_1\text{-C}_{20})$ alkylradikal, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cykloalkylradikal $(\text{C}_2\text{-C}_{20})$ -alkenylradikal, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -cykloalkenylradikal, retinylradikal, $(\text{C}_2\text{-C}_{20})$ -alkynylradikal, $(\text{C}_4\text{-C}_{20})$ -alkenynylradikal, hvor alkenyl, cykloalkenyl, alkynyl og alkenynylradikalene inneholder en eller flere multiple bindinger; $(\text{C}_6\text{-C}_{16})$ -karbosyklisk arylradikal, $(\text{C}_7\text{-C}_{16})$ -karbosyklisk aralkylradikal, heteroarylradikal eller heteroaralkylradikal, hvor en heteroarylradikal eller heteroaryldel av en heteroaralkylradikal inneholder 5 eller 6 ringatomer; og hvor radikaler definert for G er substituert ved en eller flere hydroksyl, halogen, cyano, trifluormetyl, nitro, karboksyl, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alkyl, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -cykloalkyl, $(\text{C}_5\text{-C}_8)$ -cykloalkenyl, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -aryl, $(\text{C}_7\text{-C}_{16})$ -aralkyl, $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ -alkenyl, $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ -alkynyl, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alkoksy, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alkoksy- $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alkoksy- $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alkoksy, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -aryloksy, $(\text{C}_7\text{-C}_{16})$ -aralkyloksy, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -hydroksyalkyl, $-\text{O}-[\text{CH}_2]_x-\text{C}_t\text{H}_{(2t+1-g)}-\text{F}_g$, $-\text{OCF}_2\text{Cl}$, $-\text{OCF}_2\text{-CHFCl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alkylkarbonyl, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -cykloalkylkarbonyl, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -arylkarbonyl, $(\text{C}_7\text{-C}_{16})$ -aralkylkarbonyl, cinnamoyl, $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ -alkenylkarbonyl, $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ -alkynylkarbonyl, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alkoksykarbonyl, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alkoksy- $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alkoksykarbonyl, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -arylkarbonyl, $(\text{C}_7\text{-C}_{16})$ -aralkoksykarbonyl, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -cykloalkoksykarbonyl, $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ -alkenylloksykarbonyl, $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ -alkynylloksykarbonyl, acyloksy, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alkoksykarbonyloksy, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alkoksy- $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alkoksykarbonyloksy, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -aryloksykarbonyloksy, $(\text{C}_7\text{-C}_{16})$ -aralkyloksykarbonyloksy, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -cykloalkoksykarbonyloksy, $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ -alkenylloksykarbonyloksy, $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ -alkynylloksykarbonyloksy, karbamoyl, N- $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alkylkarbamoyl, N,N-di- $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alkylkarbamoyl, N- $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -cykloalkyl-karbamoyl, N- $(\text{C}_6\text{-C}_{16})$ -arylkarbamoyl, N- $(\text{C}_7\text{-C}_{16})$ -aralkylkarbamoyl, N- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -alkyl-N- $(\text{C}_6\text{-C}_{16})$ -arylkarbamoyl, N- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -alkyl-N- $(\text{C}_7\text{-C}_{16})$ -aralkylkarbamoyl, N- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -alkoksy- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -alkyl)-karbamoyl, N- $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -aryloksy- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -alkyl)-karbamoyl, N- $(\text{C}_7\text{-C}_{16})$ -aralkyloksy- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -alkyl)-karbamoyl, N- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -alkyl-N- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -alkoksy- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -alkyl)-karbamoyl, N- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -alkyl-N- $(\text{C}_6\text{-C}_{16})$ -aryloksy- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -alkyl)-karbamoyl, N- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -alkyl-N- $(\text{C}_7\text{-C}_{16})$ -aralkyloksy- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -alkyl)-karbamoyl, karbamoyloksy, N- $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alkylkarbamoyloksy, N,N-di- $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alkylkarbamoyloksy, N- $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -cykloalkylkarbamoyloksy, N- $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -arylkarbamoyloksy, N- $(\text{C}_7\text{-C}_{16})$ -

aralkylkarbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-
 alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyloksy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-((C₆-
 C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-
 karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy,
 5 N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-
 alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, amino, (C₁-C₁₂)-
 alkylamino, di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylamino, (C₂-C₁₂)-alkenylamino,
 (C₂-C₁₂)-alkynylamino, N-(C₆-C₁₂)-arylamino, N-(C₁₁)-aralkylamino, N-alkyl-
 aralkylamino, N-alkyl-arylamino, (C₁-C₁₂)-alkoksyamino, (C₁-C₁₂)-alkoksy-N-(C₁-C₁₀)-
 10 alkylamino, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonylamino, (C₆-C₁₂)-
 arylkarbonylamino, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonylamino, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyl-N-(C₁-C₁₀)-
 alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl-
 N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₁)-aralkylkarbonyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-
 alkylkarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-
 15 C₁₂)-arylkarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-aralkylkarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl,
 amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-alylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-di-(C₁-C₁₀)-
 alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₁₂)-
 alkylmerkapt, (C₁-C₁₂)-alkylsulfinyl, (C₁-C₁₂)-alkylsulfonyl, (C₆-C₁₆)-arylmerkapt,
 (C₆-C₁₆)-arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-arylsulfonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylmerkapt, (C₇-C₁₆)-
 20 aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonyl, sulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkylsulfamoyl, N,N-
 di-(C₁-C₁₀)-alkylsulfamoyl, (C₃-C₈)-cykloalkylsulfamoyl, N-(C₆-C₁₂)-alkylsulfamoyl, N-
 (C₇-C₁₆)-aralkylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-
 alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfamoyl, (C₁-C₁₀)-alkylsulfonamido, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-(C₁-
 C₁₀)-alkylsulfonamido, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonamid, eller N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-(C₇-C₁₆)-
 25 aralkylsulfonamido; hvor radikaler som er aryl eller inneholder en aryl del kan være
 substituert på arylen med en til fem identiske eller ulike hydroksyl, halogen, cyano,
 trifluormetyl, nitro, karboksyl, (C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-
 C₁₆)-aralkyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-
 C₁₂)-alkoksy, (C₆-C₁₂)-aryloksy, (C₇-C₁₆)-aralkyloksy, (C₁-C₈)-hydroksyalkyl, (C₁-C₁₂)-
 30 alkylkarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl, (C₇-C₁₆)-
 aralkylkarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyl,
 (C₆-C₁₂)-aryloksykarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyl,
 (C₂-C₁₂)-alkenylloksykarbonyl, (C₂-C₁₂)-alkynylloksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-
 alkylkarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyloksy, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyloksy, (C₇-
 35 C₁₆)-aralkylkarbonyloksy, cinnamoyloksy, (C₂-C₁₂)-alkenylkarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-
 alkynylkarbonyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-

- alkoksykarbonyloksy, (C₆-C₁₂)-aryloksykarbonyloksy, (C₇-C₁₆)-
 aralkyloksykarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-
 alkenyloksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkynyloksykarbonyloksy, karbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-
 alkylkarbamoyl, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyl, N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyl, N-
 5 (C₆-C₁₂)-arylkarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-
 arylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-
 (C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-((C₇-
 C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-
 C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-
 10 karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl,
 karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy,
 N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyloksy, N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyloksy, N-(C₇-C₁₆)-
 aralkylkarbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-
 alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyloksy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-((C₆-
 15 C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-
 karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy,
 N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-
 alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, amino, (C₁-C₁₂)-
 alkylamino, di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylamino, (C₃-C₁₂)-alkenylamino,
 20 (C₃-C₁₂)-alkynylamino, N-(C₆-C₁₂)-arylamino, N-(C₇-C₁₁)-aralkylamino, N-
 alkylaralkylamino, N-alkyl-arylamino, (C₁-C₁₂)-alkoksyamino, (C₁-C₁₂)-alkoksy-N-(C₁-
 C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonylamino, (C₆-
 C₁₂)-arylkarbonylamino, (C₇-C₁₆)-alkylkarbonylamino, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyl-N-(C₁-
 C₁₀)-alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-
 25 arylkarbonyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₁)-aralkylkarbonyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino,
 (C₁-C₁₂)-alkylkarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonylamino-(C₁-C₈)-
 alkyl, (C₆-C₁₂)-arylkarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonylamino-(C₁-
 C₈)-alkyl, amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-di-(C₁-C₁₀)-
 alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₁₂)-
 30 alkylmerkapt, (C₁-C₁₂)-alkylsulfinyl, (C₁-C₁₂)-alkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-arylmerkapt,
 (C₆-C₁₂)-arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-arylsulfonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylmerkapt, (C₇-C₁₆)-
 aralkylsulfinyl eller (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonyl;
 X er O eller S;
 35 Q er O, S, NR' eller en binding;

hvor om Q er en binding, er R⁴ halogen, nitril eller trifluormetyl;

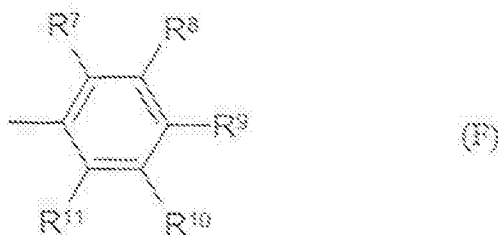
eller hvor om Q er O, S eller NR', er R⁴ hydrogen, (C₁-C₁₀)-alkylradikal, (C₂-C₁₀)-alkenylradikal, (C₂-C₁₀)-alkynylradikal, hvor alkenyl eller alkynylradikal inneholder en eller to C-C multiple bindinger; ikke-substituert fluoralkylradikal ifølge formelen –
 5 [CH₂]_x-C_fH_(2f+1-g)-F_g, (C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkylradikal, (C₁-C₆)-alkoksy-(C₁-C₄)-alkoksy-(C₁-C₄)-alkylradikal, arylradikal, heteroarylradikal, (C₇-C₁₁)-aralkylradikal eller en radikal ifølge formelen Z



hvor

E er en heteroarylradikal, en (C₃-C₈)-cykloalkylradikal eller en fenylradikal ifølge formelen F

15



v er 0-6,

20 w er 0 eller 1,

t er 0-3, og

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ og R¹¹ er identiske eller ulike, og er hydrogen, halogen, cyano, nitro, trifluormetyl, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl, (C₁-C₆)-alkoksy, -O-[CH₂]_x-C_fH_(2f+1-g)-
 25 F_g, -OCF₂-Cl, -O-CF₂-CHFCl, (C₁-C₆)-alkylmerkapt, (C₁-C₆)-hydroksyalkyl, (C₁-C₆)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkoksy, (C₁-C₆)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylsulfinyl, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-alkylkarbonyl, (C₁-C₈)-alkoksykarbonyl, karbamoyl, N-(C₁-C₈)-alkylkarbamoyl, N,N-di-(C₁-C₈)-alkylkarbamoyl, eller (C₇-C₁₁)-aralkylkarbamoyl, eventuelt substiuert ved fluor, klor, brom, trifluormetyl, (C₁-C₆)-alkoksy, N-(C₃-C₈)-
 30 cykloalkylkarbamoyl, N-(C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylkarbamoyl, (C₁-C₆)-alkylkarbonyloksy, fenyl, benzyl, fenoksy, benzyloksy, NR^YR^Z hvor R^Y og R^Z er uavhengig valgt fra hydrogen, (C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-

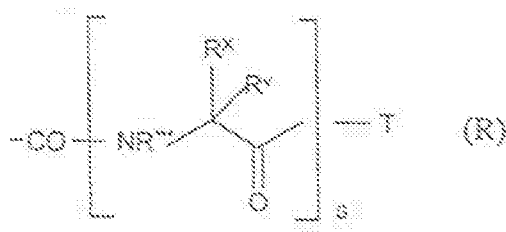
aralkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₁₀)-cykloalkyl, (C₃-C₁₂)-alkenyl, (C₃-C₁₂)-alkynyl, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-C₁₁)-aralkyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₇-C₁₂)-aralkoksy, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyl; eller videre hvor R^y og R^z sammen er -[CH₂]_h, hvor en CH₂-gruppe kan bli erstattet med O, S, N-(C₁-C₄)-alkylkarbonylamino eller N-(C₁-C₄)-alkoksykarbonylimino; fenymerkapt, fenylsulfonyl, fenylsulfinyl, sulfamoyl, N-(C₁-C₈)-alkylsulfamoyl eller N, N-di-(C₁-C₈)-alkylsulfamoyl; eller alternativt R⁷ og R⁸, R⁸ og R⁹, R⁹ og R¹⁰ eller R¹⁰ og R¹¹, sammen er en kjede valgt fra -[CH₂]_n- eller -CH=CH-CH=CH-, hvor en CH₂-gruppe i kjeden eventuelt er erstattet med O, S, SO, SO₂ eller NR^Y; og n er 3, 4 eller 5; og om E er en heteroarylradikal, kan nevnte radikal bære 1-3 substituenten valgt fra dem definert for R⁷-R¹¹, eller om E er en cykloalkylradikal, kan radikalen bære en substituent valgt fra dem definert for R⁷-R¹¹; eller hvor om Q er NR', er R⁴ alternativt R'', hvor R' og R'' er identiske eller ulike og er hydrogen, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-C₁₁)-aralkyl, (C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-aralkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-alkylkarbonyl, eventuelt substituert (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyl eller eventuelt substituert (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl; eller R' og R'' sammen er -[CH₂]_h, hvor en CH₂-gruppe kan være erstattet med O, S, N-acylimino eller N-(C₁-C₁₀)-alkoksykarbonylimino og h er 3 til 7.

20

Y er N eller CR³;

R¹, R² og R³ er identiske eller ulike, og er hydrogen, hydroksyl, halogen, cyano, trifluormetyl, nitro, karboksyl, (C₁-C₂₀)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyloksy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyloksy-(C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-(C₁-C₆)-alkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyloksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkoksy, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-C₁₆)-aralkyl, (C₇-C₁₆)-aralkenyl, (C₇-C₁₆)-aralkynyl, (C₂-C₂₀)-alkynyl, (C₁-C₂₀)-alkoksy, (C₂-C₂₀)-alkenyloksy, (C₂-C₂₀)-alkynyloksy, retinyloksy, (C₁-C₂₀)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy, (C₇-C₁₆)-aralkyloksy, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₆)-alkoksy, (C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₆)-alkoksy, (C₁-C₁₆)-hydroksyalkyl, (C₆-C₁₆)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₂)-aralkyloksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₂₀)-alkenyloksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₂₀)-alkynyloksy-(C₁-C₆)-alkyl, retinyloksy-(C₁-C₆)-alkyl, -O-[CH₂]_xC_fH_(2f+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl,

(C₁-C₂₀)-alkylkarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyl, cinnamoyl, (C₂-C₂₀)-alkenylkarbonyl, (C₂-C₂₀)-alkynylkarbonyl, (C₁-C₂₀)-alkoksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyl, (C₆-C₁₂)-aryloksykarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyl, (C₂-C₂₀)-alkenylloksykarbonyl, retinylloksykarbonyl, (C₂-C₂₀)-alkynylloksykarbonyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksy-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyloksy, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyloksy, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyloksy, cinnamoyloksy, (C₂-C₁₂)-alkenylkarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkynylkarbonyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyloksy, (C₆-C₁₂)-aryloksykarbonyloksy, (C₇-C₁₆)-aralkyloksykarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkenylloksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkynylloksykarbonyloksy, karbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyl, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyl, N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyl, N,N-dicyklo-(C₃-C₈)-alkylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyl, N-((C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₆)-alkyl-N-((C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)-karbamoyl, N-(+)-dehydroabietylkarbamoyl, N-(C₁-C₆)-alkyl-N-(+)-dehydroabietylkarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₆)-arylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-((C₁-C₁₈)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-((C₆-C₁₆)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl; CON(CH₂)_n, hvor en CH₂-gruppe kan ble erstattet med O, S, N-(C₁-C₈)-alkylimino, N-(C₃-C₈)-cykloalkylimino, N-(C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-arylimino, N-(C₇-C₁₆)-aralkylimino, N-(C₁-C₄)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkylimino, og h er fra 3 til 7; en karbamoylradikal av formelen R



R^x og R^v er hver uavhengig valgt fra hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cykloalkyl eller aryl,

s er 1-5,

- 5 T er OH, eller NR^{*}R^{**}, og R^{*}, R^{**} og R^{***} er identiske eller ulike og er valgt fra hydrogen, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-C₁₁)-aralkyl, (C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl, (+)-dehydroabietyl, (C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-aralkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-alkanoyl, eventuelt substituert (C₇-C₁₆)-aralkanoyl, eventuelt substituert (C₆-C₁₂)-aroyl; eller R^{*} og R^{**} sammen er -[CH₂]_h,
- 10 hvor en CH₂-gruppe kan bli erstattet med O, S, SO, SO₂, N-acylamino, N-(C₁-C₁₀)-alkoksykarbonylimino, N-(C₁-C₈)-alkylimino, N-(C₃-C₈)-cykloalkylimino, N-(C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-arylimino, N-(C₇-C₁₆)-aralkylimino, N-(C₁-C₄)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkylimino og h er fra 3 til 7;
- 15 karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy, N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyloksy, N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyloksy, N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyloksy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy-amino, (C₁-C₁₂)-alkylamino, di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylamino, (C₃-C₁₂)-alkenylamino, (C₃-C₁₂)-alkynylamino, N-(C₆-C₁₂)-arylamino, N-(C₇-C₁₁)-aralkylamino, N-alkyl-aralkylamino,
- 25 N-alkyl-arylamino, (C₁-C₁₂)-alkoksyamino, (C₁-C₁₂)-alkoksy-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-alkanoylamino, (C₃-C₈)-cykloalkenoylamino, (C₆-C₁₂)-aroylamino, (C₇-C₁₆)-aralkanoylamino, (C₁-C₁₂)-alkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-aroyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₁)-aralkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-alkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aroylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-di(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkylamino(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₂₀)-alkylmerkpto, (C₁-C₂₀)-alkylsulfinyl, (C₁-C₂₀)-alkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-arylmerkpto, (C₆-C₁₂)-arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-arylsulfonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylmerkpto, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonyl, (C₁-C₁₂)-alkylmerkpto-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkylsulfinyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-
- 35

arylmerkaptto-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-arylsulfinyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-arylsulfonyl-
 (C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkylmerkaptto-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfinyl-(C₁-C₆)-
 alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl, sulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkylsulfamoyl,
 N,N-di-(C₁-C₁₀)-alkylsulfamoyl, (C₃-C₈)-cykloalkylsulfamoyl, N-(C₆-C₁₂)-
 5 arylsulfamoyl, N-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-
 arylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfamoyl, (C₁-C₁₀)-
 alkylsulfonamido, N-((C₁-C₁₀)-alkylsulfonamid, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonamido, og N-
 ((C₁-C₁₀)-alkyl-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfonamido; hvor en arylradikal kan bli substituert ved
 1 til 5 substituenten valgt fra hydroksyl, halogen, cyano, trifluormetyl, nitro, karboksyl,
 10 (C₂-C₁₆)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-
 cykloalkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyloksy-(C₁-C₁₂)-
 alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyloksy-(C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-(C₁-
 C₆)-alkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyl(C₁-C₈)-aloksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyloksy-
 (C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkoksy,
 15 (C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-C₁₆)-aralkyl, (C₂-C₁₆)-alkenyl, (C₂-C₁₂)-alkenyl, (C₁-C₁₆)-alkoksy,
 (C₁-C₁₆)-alkenyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-
 alkoksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy, (C₇-C₁₆)-
 aralkyloksy, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₆)-alkoksy, (C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₆)-alkoksy,
 (C₁-C₈)-hydroksyalkyl, (C₆-C₁₆)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₈)-
 20 alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₂)-aralkyloksy-(C₁-C₈)-
 alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, -O-[CH₂]_xC₆H_(2f+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl, (C₁-C₁₂)-
 alkylkarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl, (C₇-C₁₆)-
 aralkylkarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyl,
 (C₆-C₁₂)-aryloksykarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyl,
 25 (C₂-C₁₂)-alkenyloksykarbonyl, (C₂-C₁₂)-alkynyloksykarbonyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-
 C₆)-alkoksykarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl-
 (C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksy-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-
 alkylkarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyloksy, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyloksy, (C₇-
 C₁₆)-aralkylkarbonyloksy, cinnamoyloksy, (C₂-C₁₂)-alkenyloksy, (C₂-C₁₂)-
 30 alkynyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-
 alkoksykarbonyloksy, (C₆-C₁₂)-aryloksykarbonyloksy, (C₇-C₁₆)-
 aralkyloksykarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-
 alkenyloksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkynyloksykarbonyloksy, karbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-
 alkylkarbamoyl, N,N-di(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyl, N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyl,
 35 N,N-dicyklo-(C₃-C₈)-alkylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₃-C₈)-
 cykloalkylkarbamoyl, N-((C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)karbamoyl, N-(C₁-C₆)-

alkyl-N-((C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)karbamoyl, N-(+)-dehydroabietylkarbamoyl, N-(C₁-C₆)-alkyl-N-(+)-dehydroabietylkarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₆)-arylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-((C₁-C₁₆)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyl, N-((C₆-C₁₆)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyl, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, CON(CH₂)_h, hvori en CH₂-gruppe kan bli erstattet av O, S, N-(C₁-C₈)-alkylimino, N-(C₃-C₈)-cykloalkylimino, N-(C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-arylimino, N-(C₇-C₁₆)-aralkylamino, N-(C₁-C₄)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkylimino og h er fra 3 til 7; karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy, N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyloksy, N-(C₆-C₁₆)-arylkarbamoyloksy, N-(C₇-C₁₆)-aralkylkabamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyloksy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyloksy, N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyloksy, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-aryl)karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyloksy, amino, (C₁-C₁₂)-alkylamino, di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylamino, (C₃-C₁₂)-alkenylamino, (C₃-C₁₂)-alkynylamino, N-(C₆-C₁₂)-arylamino, N-(C₇-C₁₁)-aralkylamino, N-alkyl-aralkylamino, N-alkyl-arylamino, (C₁-C₁₂)-alkoksyamino, (C₁-C₁₂)-alkoksy-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-alkanoylamino, (C₃-C₈)-cykloalkanoylamino, (C₆-C₁₂)-aroylamino, (C₇-C₁₆)-aralkanoylamino, (C₁-C₁₂)-alkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alylamino, (C₃-C₈)-cykloalkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-aroyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₁)-aralkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-alkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aroylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-di-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkylmerkapt, (C₁-C₁₂)-alkylsulfinyl, (C₁-C₁₂)-alkylsulfonyl, (C₆-C₁₆)-arylmerkapt, (C₆-C₁₆)-arylsulfinyl, (C₆-C₁₆)-arylsulfonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylmerkapt, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfinyl eller (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonyl;

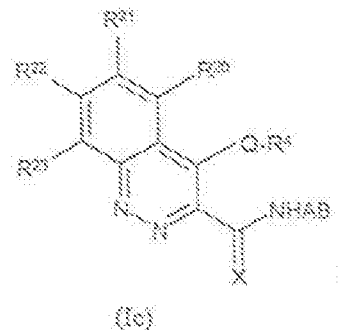
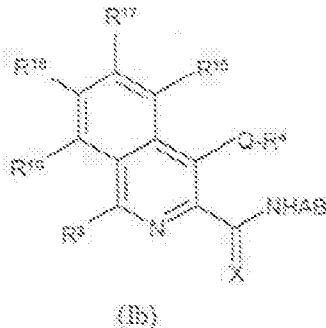
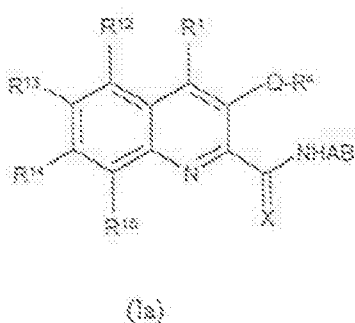
eller hvor R¹ og R², eller R² og R³ danner en kjede [CH₂]_o, som er mettet eller umettet med en C=C dobbeltbinding, hvor 1 eller 2 CH₂-grupper eventuelt er erstattet med O, S, SO, SO₂ eller NR', og NR' og R' er hydrogen, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₈)-

alkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-aralkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-alkanoyl, eventuelt substituert (C₇-C₁₆)-aralkanoyl, eller eventuelt substituert (C₆-C₁₂)-aroyl; og 3, 4 eller 5;

- 5 eller hvor radikalene R¹ og R², eller R² og R³, sammen med pyridinet eller pyridasinet som bærer dem danner en 5-, 6-, 7-, 8-tetrahydroisokinolinring, en 5-, 6-, 7-, 8-tetrahydrokinolinring, eller en 5-, 6-, 7-, 8-tetrahydrokinolinring;

- 10 eller hvor R¹ og R², eller R² og R³, danner en karbosyklisk eller heterosyklisk 5- eller 6-medlemmers aromatisk ring;

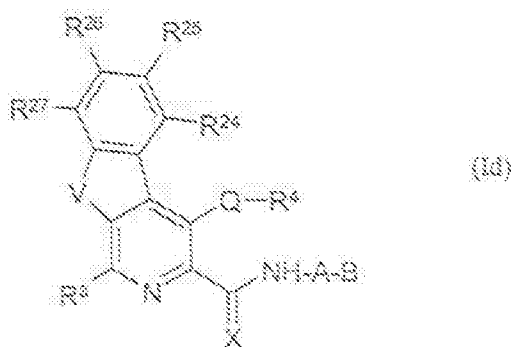
- eller hvor R¹ og R², eller R² og R³, sammen med pyridinet eller pyridazinet som bærer dem danner eventuelt substituerte heterosykliske ringsystemer valgt fra tienopyridiner, furanopyridiner, pyridopyridiner, pyrimidinopyridiner, imidazolpyridiner, 15 tiazolpyridiner, oksazolpyridiner, kinolinm, isokinolin og cinnolin; hvor kinolin, isokinolin eller cinnolin fortrinnsvis tilfredsstiller formelen Ia, Ib og Ic:



- 20 og substituentene R¹² og R²³ i hvert tilfelle uavhengig av hverandre, har betydningen av R¹, R² og R³;

eller hvor radikalene R¹ og R², sammen med pyridinet som bærer dem, danner en forbindelse av formel Id:

43



hvor V er S, O eller NR^k , og R^k er valgt fra hydrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, aryl eller benzyl;
 hvor en arylradikal eventuelt kan være substituert ved 1 til 5 substituenten som definert
 5 ovenfor; og

R^{24} , R^{25} , R^{26} og R^{27} i hvert tilfelle uavhengig av hverandre har betydningen av R^1 , R^2 og
 R^3 ;

10 f er 1 til 8;

g er 0 eller 1 til $(2f+1)$;

x er 0 til 3; og

15 h er 3 til 7;

som inkluderer de fysiologiske aktive saltene derav.

20 Eksempelforbindelser i henhold til Formel (I) er beskrevet i europeiske patent nr.
 EP0650960 og EP0650961. Alle forbindelser ifølge Formel (I) som definert heri nevnt i
 EP0650960 og EP0650961, nærmere bestemt dem nevnt i forbindelseskravene og
 sluttproduktene fra arbeidseksemlene kan anvendes. En eksemplforbindelse derifra er
 [(3-metoksy-pyridin-2-karbonyl)-amino]-edikksyre.

25 I tillegg er eksemplforbindelser i henhold til Formel (I) beskrevet i U.S. patentnr.
 5,658,933. Alle forbindelser ifølge Formel (I) som definert heri listet opp i U.S.
 patentnr. 5,658,933, nærmere bestemt dem listet opp i forbindelseskravene og i
 sluttproduktene fra arbeidseksemlene kan anvendes. Eksemplforbindelser ifølge

- Formel (I) inkluderer 3-metoksypyridin-2-karboksylysyre N-(((heksadecyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid hydroklorid, 3-metoksypyridin-2-karboksylysyre N-(((1-oktyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-metoksypyridin-2-karboksylysyre N-(((heksyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-metoksypyridin-2-karboksylysyre N-(((butyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-metoksypyridin-2-karboksylysyre N-(((2-nonyloksy)-karbonyl)-metyl)-amidracemater, 3-metoksypyridin-2-karboksylysyre N-(((heptyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-enzyløksypyridin-2-karboksylysyre N-(((oktyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-benzyløksypyridin-2-karboksylysyre N-(((butyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 5-(((3-(1-butyløksy)-propyl)-amino)-karbonyl)-3-metoksypyridin-2-karboksylysyre N-(((benzyløksykarbonyl)-metyl)-amid, 5-(((3-(1-butyløksy)-propyl)-amino)-karbonyl)-3-metoksypyridin-2-karboksylysyre N-(((1-butyløksy)-karbonyl)-metyl)-amid og 5-(((3-lauryloksy)-propyl)amino)-karbonyl)-3-metoksypyridin-2-karboksylysyre N-(((benzyløksy)-karbonyl)-metyl)-amid.
- Ytterligere forbindelser i henhold til Formel (I) er substituerte heterosykliske karboksyamider beskrevet i U.S. patentnr. 5,620,995; 3-hydroksypyridin-2-karboksamidoestere beskrevet i U.S. patentnr. 6,020,350; sulfonamidokarbonylpyridin-2-karboksamider beskrevet i U.S. patentnr. 5,607,954; og sulfonamidokarbonyl-pyridin-2-karboksamider og sulfonamidokarbonyl-pyridin-2-karboksesteramider beskrevet i U.S. patentnr. 5,610,172 og 5,620,996. Alle forbindelser ifølge Formel (I) som definert heri listet opp i disse patentene, nærmere bestemt de forbindelsene listet opp i forbindelseskravene og i sluttproduktene fra arbeidseksemplene kan anvendes. Eksempelforbindelser ifølge Formel (I) inkluderer 3-metoksypyridin-2-karboksylysyre N-(((heksadecyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid hydroklorid, 3-metoksypyridin-2-karboksylysyre N-(((1-oktyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-metoksypyridin-2-karboksylysyre N-(((heksyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-metoksypyridin-2-karboksylysyre N-(((butyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-metoksypyridin-2-karboksylysyre N-(((2-nonyloksy)-karbonyl)-metyl)-amidracemat, 3-metoksypyridin-2-karboksylysyre N-(((heptyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-benzyløksypyridin-2-karboksylysyre N-(((oktyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-benzyløksypyridin-2-karboksylysyre N-(((butyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 5-(((3-(1-butyløksy)-propyl)-amino)-karbonyl)-3-metoksypyridin-2-karboksylysyre N-(((benzyløksykarbonyl)-metyl)-amid, 5-(((3-(1-butyløksy)-propyl)-amino)-karbonyl)-3-metoksypyridin-2-karboksylysyre N-(((1-butyløksy)-karbonyl)-metyl)-amid og 5-(((3-lauryloksy)-propyl)-amino)-karbonyl)-3-metoksypyridin-2-karboksylysyre N-(((benzyløksy)-karbonyl)-metyl)-amid.

I tillegg inkluderer eksempelforbindelser ifølge Formel (I) 3-hydroksypyridin-2-karboksylysyre N-(((heksadesyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid hydroklorid, 3-hydroksypyridin-2-karboksylysyre N-(((1-oktyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-hydroksypyridin-2-karboksylysyre N-(((heksyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-hydroksypyridin-2-karboksylysyre N-(((butyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-hydroksypyridin-2-karboksylysyre N-(((2-nonyloksy)-karbonyl)-metyl)-amidracemat, 3-hydroksypyridin-2-karboksylysyre N-(((heptyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-benzyloksypyridin-2-karboksylysyre N-(((oktyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 3-benzyloksypyridin-2-karboksylysyre N-(((butyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid, 5-(((3-(1-butylloksy)-propyl)-amino)-karbonyl)-3-hydroksypyridin-2-karboksylysyre N-(((benzyloksykarbonyl)-metyl)-amid, 5-(((3-(1-butylloksy)-propyl)-amino)-karbonyl)-3-hydroksypyridin-2-karboksylysyre N-(((1-butylloksy)-karbonyl)-metyl)-amid og 5-(((3-lauryloksy)-propyl)amino)-karbonyl)-3-hydroksypyridin-2-karboksylysyre N-(((benzyloksy)-karbonyl)-metyl)-amid.

Eksempelforbindelser i henhold til Formelen (Ia) er beskrevet i U.S. patentnr. 5,719,164 og 5,726,305. Alle forbindelser ifølge Formel (I) som definert heri listet opp i de foregående patentene, nærmere bestemt dem listet opp i forbindelseskravene og sluttproduktene fra arbeidseksemplene kan anvendes. Eksempelforbindelser ifølge formel (Ia) inkluderer N-(((6-(1-butylloksy)-3-hydroksykinolin-2-yl)-karbonyl)-glycin, N-(((6-klor-3-hydroksykinolin-2-yl)-karbonyl)-glycin, N-(((3-hydroksy-6-(2-propyloksy)-kinolin-2-yl)-karbonyl)-glycin, N-(((7-klor-3-hydroksy-kinolin-2-karbonyl)-amino]-edikksyre, [(3-benzyloksy-7-klor-kinolin-2-karbonyl)-amino]-edikksyre (forbindelse D), [(3-hydroksy-6-isopropoksy-kinolin-2-karbonyl)-amino]-edikksyre (forbindelse E), [(3-hydroksy-6-fenoksy-kinolin-2-karbonyl)-amino]-edikksyre (forbindelse F) og [(3-hydroksy-6-trofluormetoksy-kinolin-2-karbonyl)-amino]-edikksyre (forbindelse G).

Eksempel forbindelser i henhold til Formel (Ib) er beskrevet i U.S. patentnr. 6,093,730. Alle forbindelser ifølge Formel (I) som definert heri listet opp i U.S. patentnr. 6,093,730, nærmere bestemt de listet opp i forbindelseskravene og sluttproduktene fra arbeidseksemplene kan anvendes. Eksempelforbindelser ifølge Formel (Ib) inkluderer, men er ikke begrenset til, N-(((1-klor-4-hydroksy-7-(2-propyloksy)isokinolin-3-yl)-karbonyl)-glycin, N-(((7-brom-4-hydroksy-isokinolin-3-karbonyl)-amino)-edikksyre, N-(((1-klor-4-hydroksy-6-(2-propyloksy) isokinolin-3-yl)-karbonyl)-glycin, N-(((1-klor-4-

hydroksy-7-metoksyisokinolin-3-yl)-karbonyl)-glycin (forbindelse J), N-((1-klor-4-hydroksy-6-metoksyisokinolin-3-yl)-karbonyl)-glycin, [(7-butoksy-1-klor-4-hydroksy-isokinolin-3-karbonyl)-amino]-edikksyre, N-((7-benzyloksi-1-klor-4-hydroksyisokinolin-3-yl)-karbonyl)-glycin, N-((6-benzyloksi-1-klor-4-hydroksyisokinolin-3-yl)-karbonyl)-glycin, [(1-klor-4-hydroksy-isokinolin-3-karbonyl)-amino]-edikksyre (forbindelse C), N-((8-klor-4-hydroksyisokinolin-3-yl)-karbonyl)-glycin, [(4-hydroksy-7-isopropoksy-isokinolin-3-karbonyl)-amino]-edikksyre (forbindelse H), [(7-butoksy-4-hydroksy-isokinolin-3-karbonyl)-amino]-edikksyre (forbindelse I), og [(1-klor-4-hydroksy-7-isopropoksy-isokinolin-3-karbonyl)-amino]-edikksyre (forbindelse K).

I tillegg er forbindelser for anvendelse i fremgangsmåtene beskrevet heri forbindelser beskrevet av Majamaa et al. (1984, Eur J Biochem 138:239-245; og 1985, Biochem J 229:127-133), Kivirikko og Myllyharju (1998, Matrix Biol 16:357-368), Bickel et al. (1998, Hepatology 28:404-411), Friedman et al. (2000, Proc Natl Acad Sci USA 97:4736-4741) og Franklin et al. (2001, Biochem J 353:333-338. Videre tilveiebringer oppfinnelsen ytterligere eksempelforbindelser hvor for eksempel posisjon A og B sammen kan være for eksempel heksenolsyre, cyanometyl, 2-aminoetyl, benzosyre, 1H-benzoimidazol-2-ylmetyl.

20

Oppfinnelsen tilveiebringer forbindelser til bruk for å behandle eller forebygge erythropoietin-assosierte tilstander, som er anemiske tilstander. Videre tilveiebringer oppfinnelsen forbindelser for å behandle en pasient som har anemi assosiert med bestemte forløp av behandling slik som for eksempel kjemoterapi eller dialyse.

Fremgangsmåter for å benytte forbindelsene ifølge oppfinnelsen

Den foreliggende beskrivelsebeskriver forbindelser som er i satnd til å øke endogent erythropoietin, som derved øker erytropoiese. Forbindelsene kan bli benyttet for å forebygge eller behandle anemi

En terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, alene eller i kombinasjon med et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel, kan for eksempel bli administrert til en pasient som har eller risikerer å utvikle anemi. Anemien

35

kan være på grunn av en tilstand eller forstyrrelse som inkluderer, akutt eller kronisk nyresykdom, diabetes, kreft, magesår; infeksjon med virus, bakterier eller parasitter; inflammasjon; eller kan være assosiert med en medisinsk prosedyre eller behandling som inkluderer for eksempel stråleterapi, kjemoterapi, nyredialyse, kirurgi.

5

For eksempel kan en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, alene eller i kombinasjon med et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel, bli administrert for å forebygge eller behandle anemi hos en HIV-infisert pasient som blir behandlet med zidovudin eller andre revers transkriptaseinhibitorer. I et annet eksempel kan en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, alene eller i kombinasjon med et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel, bli administrert til en anemisk kreftpasient som mottar sykklisk cisplatin- eller ikke-cisplatin-inneholdende kjemoterapi. I et videre eksempel kan en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, alene eller i kombinasjon med et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel bli administrert til en anemisk eller ikke-anemisk pasient planlagt å gjennomgå kirurgi for å redusere behovet for halogeniske blodtransfusjoner.

10

15

20

Foretrukkede ruter for administrasjon inkluderer orale og transdermale leveringsmekanismer. Slike mekanismer tilveiebringer fordeler utover nåværende EPO-erstatningsterapier ved å tillate for eksempel for enkel administrasjon, egen administrasjon ved pasient, redusert kostnad, færre legevisitter og redusert risiko på grunn av infeksjon og immunogene komplikasjoner, som minimaliserer de uheldige reaksjonene som noen pasienter utvikler i respons til dosering med rekombinant EPO.

25

I et aspekt inhiberer en forbindelse ifølge oppfinnelsen ett eller flere 2-oksoglutarat dioksygenaseenzymer. I en utførelsesform inhiberer forbindelsen minst 2-oksoglutarat dioksygenase familiemedlemmer, for eksempel HIF-prolylhydroksylase og HIF-asparagin-hydroksylase (FIH-1), med enten den samme spesifisiteten eller med ulik spesifisitet. I en annen utførelsesform er forbindelsen spesifikk for en 2-oksoglutarat dioksygenase, for eksempel HIF-prolylhydroksylase, og viser liten eller ingen spesifisitet for andre familiemedlemmer.

30

35

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan bli administrert i kombinasjon med ulike andre terapeutiske metoder. I en utførelsesform er forbindelsen administrert med en annen 2-oksoglutarat dioksygenaseinhibitor, hvor de to forbindelsene har ulik spesifisitet for

individuelle 2-oksoglutarat dioksygenase familiemedlemmer. De to forbindelsene kan bli administrert ved det samme tidspunktet som et forhold av en relativt til den andre. Bestemmelse av forhold hensiktsmessig for et gitt forløp av behandling, eller et bestemt individ er innenfor nivået av dyktighet i fagfeltet. Alternativt kan de to forbindelsene bli

5 administrert etterhverandre iløpet av tidsforløpet av en behandling, for eksempel etter myokardisk infarkt. I en bestemt utførelsesform inhiberer en forbindelse spesifikt HIF-prolyl hydroksylase enzymaktivitet, og en andre forbindelse inhiberer spesifikt prokollagent prolyl 4-hydroksylase enzymaktivitet. I en annen spesifikk utførelsesform inhiberer en forbindelse spesifikt HIF-prolyl hydroksylase enzymaktivitet, og en andre

10 forbindelse inhiberer spesifikt HIF-asparaginyll-hydroksylase enzymaktivitet. I tillegg kan forbindelsen bli administrert med et annet middel slik som et jernsupplement, for eksempel jernsulfat, vitamin B₁₂ og/eller folsyre. Forbindelsen kan også bli administrert i forbindelse med eksogent erythropoietin, for eksempel EPOGEN eller ARANESP rekombinant humant erythropoietin (Amgen, Inc., Thousand Oaks CA), og/eller

15 granulocyt-koloni stimulerende faktor (G-CSF), for eksempel NEUPOGEN eller NEULASTA rekombinant G-CSF (Amgen).

Farmasøytiske formuleringer og ruter for administrasjon

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan bli levert direkte eller i

20 farmasøytiske sammensetninger sammen med egnede bærere eller bindemidler, som er vel kjent i fagfeltet. Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli benyttet i fremgangsmåter for behandling omfattende administrasjon av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen til et individ som har eller risikere å få anemi på grunn av for eksempel kronisk nyresvikt, diabetes, kreft, stråleterapi, kjemoterapi, nyredialyse

25 eller kirurgi. I en foretrukket utførelsesform er individet et pattedyr, og i en mest foretrukket utførelsesform er individet et menneske.

En effektiv mengde av slike midler kan enkelt bli bestemt ved rutinemessig eksperimentering, som også den mest effektive og bekvemme ruten for administrasjon

30 og den mest hensiktsmessige formuleringen. Ulike formuleringer og medikament leveringssystemer er tilgjengelig i fagfeltet. (Se for eksempel Gennaro, A.R., utg. (1995) Remington's Pharmaceutical Sciences, supra.).

Passende ruter for administrasjon kan for eksempel inkludere oral, rektal, transmukosal,

35 nasal eller intestinal administrasjon og parenteral levering, som inkluderer intramuskulære, subkutane, intramedullære injeksjoner, så vel som intratekale, direkte

intraventrikulære, intravenøse, intraperitoneale, intranasale eller intraokkulære injeksjoner. Middelet og sammensetningen av denne kan bli administrert på en lokal snarere enn en systemisk måte. For eksempel kan et egnet middel bli levert via injeksjon eller i et målrettet medikamentleveringssystem, slik som et depot eller opprettholdt frigjøringsformulering.

De farmasøytiske sammensetningene kan bli fremstilt ved enhver av fremgangsmåtene vel kjent i fagfeltet, slik som ved konvensjonell blanding, oppløsning, granulering, tillaging av drops, pulverisering, emulgering, innkapsling eller lyofiliseringsprosesser. Som notert ovenfor, kan sammensetningene inkludere en eller flere fysiologisk akseptable bærere slik som bindemidler og hjelpestoffer som fremmer prosessering av aktive molekyler til preparater for farmasøytisk anvendelse.

Riktig formulering er avhengig av ruten valgt for administrasjon. For injeksjon kan for eksempel sammensetningen bli formulert i vandige løsninger, fortrinnsvis i fysiologisk kompatible buffere slik som Hanks' løsning, Ringer's løsning eller fysiologisk saltbuffer. For transmukosal eller nasal administrasjon er penetranter hensiktsmessig for barrieren som skal gjennomtrenges benyttet i formuleringen. Slike penetranter er generelt kjent i fagfeltet. I en foretrukket utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen er de foreliggende forbindelsene preparert i en formulering ment for oral administrasjon. For oral administrasjon kan forbindelsene bli formulert enkelt ved å kombinere de aktive forbindelsene med farmasøytiske akseptable bærere vel kjent i fagfeltet. Slike bærere muliggjør forbindelsene ifølge oppfinnelsen, og blir formulert som tabletter, piller, drops, kapsler, væsker, gelèer, siruper, vellinger og suspensjoner for oralt inntak av et individ. Forbindelsene kan også bli formulert i rektale sammensetninger slik som stikkpiller eller retensjonsklyster inneholdende konvensjonelle stikkpillebaser slik som kakaosmør og andre glycerider.

Farmasøytiske preparater for oral anvendelse kan bli oppnådd som faste tilsetninger, eventuelt ved å male en resulterende blanding, og prosessere blandingen av granuler, etter å tilsette egnede hjelpestoffer om ønsket, for å oppnå tabletter eller dropskjerper. Egnede tilsetninger er nærmere bestemt fyllstoff slik som sukkere, som inkluderer laktose, sukrose, mannitol eller sorbintol; cellulosepreparater slik som for eksempel maisstivelse, hvetestivelse, risstivelse, potetstivelse, gelatin, gummitragakant, metylcellulose, hydroksypropylmetyl-cellulose, natrium karboksymetylcellulose og/eller polyvinylpyrrolidon (PVP). Om ønsket kan oppløsende midler bli tilsatt, slik

som kryssforbundet polyvinyl pyrrolidon, agar eller algininsyre eller salter av dette slik som natriumalginat. Fuktemidler slik som natriumdodecylsulfat kan også bli inkludert.

5 Dropskjerner er tilveiebragt med egnede belegg. For dette formålet kan konsentrerte sukkerløsninger bli benyttet, som eventuelt kan inneholde gummi arabikum, talkeum, polyvinyl pyrrolidon, karbopolgelè, polyetylenglykol og/eller titandioksyd, lakkeringsløsninger og egnede organiske løsningsmidler eller løsningsmiddelblandinger. Fargestoff eller pigmenter kan bli tilsatt til tablettene eller dropsbeleggene for identifisering, eller for å karakterisere ulike kombinasjoner av aktive forbindelsesdoser.

10 Farmasøytiske preparater for oral administrasjon inkluderer sammentrykkbare kapsler laget av gelatin, så vel som bløte forseglede kapsler laget av gelatin og et bløtgjøringsmiddel, slik som glycerol eller sorbitol. De uttrykkbare kapslene kan inneholde de aktive ingrediensene i blanding med fyllstoffer slik som laktose, bindemidler slik som stivelser og/eller smøremidler slik som talkeum eller magnesiumstearat, og eventuelt stabilisatorer. I bløte kapsler kan de aktive forbindelsene være oppløst eller suspendert i egnede væsker, slik som fettoljer, flytende parafin eller flytende polyetylenglykoler. I tillegg kan stabilisatorer bli tilsatt. Alle 20 formuleringer for oral administrasjon burde være i doseringer egnet for slik administrasjon.

Ved en utførelsesform kan forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen bli administrert transdermalt, slik som gjennom en hudplaster eller topikalt. I et aspekt kan 25 de transdermale eller topikale formuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen i tillegg omfatte en eller flere penetreringsforsterkere eller andre effektorer, som inkluderer midler som forsterker migrering av den leverte forbindelsen. Transdermal eller topisk administrasjon kan være foretrukket for eksempel i situasjoner hvor steds-spesifikk levering er ønskelig.

30 For administrasjon ved inhalering er forbindelsene for anvendelse i henhold til den foreliggende oppfinnelsen bekvemt levert i formen av en aerosolspraypresentasjon fra pakker under trykk eller en forstøver, med anvendelsen av et egnet drivstoff, for eksempel diklordifluormetan, triklorfluormetan, diklortetrafluoretan, karbondioksyd eller enhver annen egnet gass. I tilfelle av aerosol under trykk kan den hensiktsmessige 35 doseringsenheten bli bestemt ved å tilveiebringe en ventil for å levere en målt mengde.

Kapsler og patroner av for eksempel gelatin, for anvendelse i et innåndingsapparat eller pusteanordning kan bli formulert. Disse inneholder vanligvis en pulverblanding av forbindelsen, og en egnet pulverbase slik som laktose eller stivelse.

- 5 Sammensetninger formulert for parenteral administrasjon ved injeksjon, for eksempel ved bolusinjeksjon eller kontinuerlig infusjon kan bli presentert i enhetsdoseringsform, for eksempel i ampuller eller i multi-dosebeholdere, med et tilsatt konserveringsmiddel. Disse sammensetningene kan være i former av suspensjoner, løsninger eller emulsjoner i olje eller vandige befordringsmidler, og kan inneholde formulerende midler slik som
10 suspenderende, stabiliserende og/eller dispergeringsmidler. Formuleringer for parenteral administrasjon inkluderer vandige løsninger eller andre sammensetninger i vannløselig form.

- Suspensjoner av de aktive forbindelsene kan også bli preparert som hensiktsmessige
15 oljeaktige injeksjonssuspensjoner. Egnede lipofile løsningsmidler eller befordringsmidler inkluderer fettoljer slik som sesamolje og syntetiske fettsyreestere, slik som etyloleat, triglycider eller eposomer. Vandige injeksjonssuspensjoner kan inneholde substanser som øker viskositeten av suspensjonen, slik som natriumkarboksymetylcellulose, sorbitol eller dekstran. Eventuelt kan suspensjonen
20 også inneholde egende stabilisatorer eller midler som øker løseligheten av forbindelsene for å tillate for prepareringen av sterkt konsentrerte løsninger. Alternativt kan den aktive ingrediensen være i pulverform for innretning med et egnet middel, for eksempel sterilt pyrogen-fritt vann, før anvendelse.

- 25 Som nevnt ovenfor kan sammensetningene også bli formulert som et depotpreparat. Slike langtidsvirkende formuleringer kan bli administrert ved implantering (for eksempel subkutan eller intramuskulært), eller ved intramuskulær injeksjon. På denne måten kan for eksempel de foreliggende forbindelsene bli formulert med egnede polymere eller hydrofobe materialer (for eksempel som en emulsjon i en akseptabel
30 olje) eller ionebytteresiner, eller som sparsomt løselige derivater, for eksempel som sparsomt løselig salt.

- Egnede bærere for de hydrofobe molekylerne ifølge oppfinnelsen er vel kjent i fagfeltet, og inkluderer hjelpeløsningsmiddelsystemer som omfatter for eksempel benzylalkohol, et
35 ikke-polart overflateaktivt stoff, en vann-blandbar organisk polymer og en vandig fase. Hjelpeløsningsmiddelsystemet kan være VPD hjelpeløsningsmiddelsystemet. VPD er

en løsning av 3% vekt/volum benzylalkohol, 8% vekt/volum av det ikke-polare overflateaktive stoffet polysorbat 80 og 65% vekt/volum polyetylglykol 300, laget opptil volum i absolutt etanol. VPD hjelpeløsningsmiddelsystemet (VPD:5W) består av VPD fortynnet 1:1 med 5% dekstrose i vannløsning. Dette

5 hjelpeløsningsmiddelsystemet er effektivt i å løse opp hydrofobe forbindelser, og produserer lav toksisitet ved systemisk administrasjon. Naturlig kan proporsjonene av et hjelpeløsningsmiddelsystem bli variert betraktelig uten å ødelegge dens løselige og toksiske egenskaper. Videre kan identiteten av forbindelsene av
10 hjelpeløsningsmiddelsystemet bli variert. For eksempel kan andre ikke-polare overflateaktive stoffer med lav toksisitet bli benyttet i stedet for polysorbat 80, fraksjonsstørrelsen av polyetylglykol kan bli variert, andre biokompatible polymere kan erstatte polyetylglykol, for eksempel polyvinylpyrrolidon, og andre sukkere eller polysakkarider kan erstatte dekstrose.

15 Alternativt kan andre leveringssystemer for hydrofobe molekyler bli benyttet. Liposomer og emulsjoner er vel kjente eksempler på leveringsmidler eller bærere for hydrofobe medikamenter. Liposomale leveringssystemer er diskutert ovenfor i konteksten av genleveringssystemer. Enkelte organiske løsningsmidler slik som dimetylsulfoksid kan også bli benyttet, selv om det vanligvis har større toksisitet. I
20 tillegg kan forbindelsene bli levert ved å benytte opprettholdte frigjøringsystemer, slik som semi-permeable matriser for faste hydrofobe polymere som inneholder den effektive mengden av sammensetningen som skal administreres. Ulike materialer for opprettholdt frigjøring er etablert og tilgjengelig for dem av dyktighet i fagfeltet. Kapsler for opprettholdt frigjøring kan avhenge av deres kjemiske natur frigjøre
25 forbindelsene fra noen få uker opptil over 100 dager. Avhengig av den kjemiske naturen og den biologiske aktiviteten av den terapeutiske reagensen kan ytterligere strategier for proteinstabilisering bli benyttet.

For enhver foreliggende sammensetning kan en terapeutisk effektiv dose bli estimert
30 initielt ved å benytte et utvalg av teknikker vel kjent i fagfeltet. I en cellekulturtest kan for eksempel en dose bli formulert i dyremodeller for å oppnå et sirkulerende konsentrasjonsområde som inkluderer IC_{50} som bestemt i cellekultur. Doseringsområder hensiktsmessig for humane individer kan bli bestemt ved for eksempel å benytte data oppnådd fra cellekulturtester og andre dyrestudier.

En terapeutisk effektiv dose av et middel refererer til den mengden av middelet som resulterer i lindring av symptomer, eller en forlenging av overlevelse hos et individ. Toksisitet og terapeutisk effektivitet av slike molekyler kan bli bestemt ved en standard farmasøytiske prosedyrer i cellekulturer eller forsøksdyr, for eksempel ved å bestemme

5 LD₅₀ (dosen dødelig for 50% av populasjonen) og ED₅₀ (dosen terapeutisk effektiv i 50% av populasjonen). Doseringsforholdet og toksisiteten i forhold til de terapeutiske effektene er den terapeutiske indeksen, som kan bli uttrykt som forholdet LD₅₀/ED₅₀. Midler som oppnår høye terapeutiske indekser er foretrukket.

- 10 Doseringer faller fortrinnsvis innenfor et område av sirkulerende konsentrasjoner som inkluderer ED₅₀ med liten eller ingen toksisitet. Doseringer kan variere innenfor dette området avhengig av doseringsformen benyttet, og ruten for administrasjon benyttet. Den eksakte formuleringen, rute for administrasjon og dosering burde bli valgt i henhold til fremgangsmåtene kjent i fagfeltet, i lyset av egenskapene av et individs
- 15 tilstand.

- Doseringsmengde og intervall kan bli justert individuelt for å tilveiebringe plasmanivåer av den aktive halvdelen som er tilstrekkelig for å modulere endogene erythropoietin plasmanivåer som ønsket, det vil si minimal effektiv konsentrasjon (MEC). MEC vil
- 20 variere for hver forbindelse, men kan bli estimert fra for eksempel *in vitro*-data. Doseringer nødvendig for å oppnå MEC vil avhenge av individuelle egenskaper og rute for administrasjon. Midler eller forbindelser av dette burde bli administrert ved å benytte en kur som opprettholder plasmanivåer over MEC for omkring 10-90% av varigheten av behandling, fortrinnsvis omkring 30-90% av varigheten av behandling, og
- 25 mest foretrukket mellom 50-90%. I tilfelle av lokal administrasjon eller selektivt opptak kan den effektive lokale konsentrasjonen av medikamentet ikke bli realtert til plasmakonsentrasjon. Alternativt kan stimulering av endogent erythropoietin bli oppnådd ved 1) administrere en ladningsdose etterfulgt av en opprettholdelsesdose, 2) administrere en induksjonsdose for å raskt oppnå erythropoietinnivåer innenfor et
- 30 målrettet område, etterfulgt av en lavere opprettholdelsesdose for å oppnå hematokrit innenfor et ønsket målområde eller 3) repetert, avbrutt dosering.

- Mengden av middel eller sammensetning administrert vil selvfølgelig være avhengig av et utvalg av faktorer, som inkluderer kjønn, alder og vekt av individet som blir
- 35 behandlet, alvorligheten av lidelsen, måten for administrasjon og bedømmelsen til legen som skriver ut resept.

De foreliggende sammensetningene kan om ønskelig bli presentert i en pakke eller dispenseranordning som inneholder en eller flere enhetsdoseringsformer som inneholder den aktive ingrediensen. En slik pakke eller anordning kan for eksempel omfatte metall
5 eller plastikkfolie, slik som en blysterpakning. Pakken eller dispenseranordningen kan bli fulgt av instruksjoner for administrasjon. Sammensetninger som omfatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen formulert i en kompatibel, farmasøytisk bærer kan også bli preparert, plassert i en hensiktsmessig beholder og merket for behandling av en indikert tilstand. Egnede tilstander indikert på merkelappen kan inkludere behandling av
10 tilstander, forstyrrelser eller sykdommer hvor anemi er en viktig indikasjon.

Screening og identifisering av forbindelse

Beskrevet heri er fremgangsmåter for å screene for og identifisere ytterligere forbindelser som øker endogent erythropoietin. I en bestemt utførelsesform er
15 fremgangsmåter for å identifisere forbindelser som øker endogene EPO plasmanivåer beskrevet. Ulike tester og screeningsteknikker, som inkluderer den beskrevet nedenfor, kan bli benyttet for å identifisere små molekyler som øker nivået av endogent erythropoietin. En test som spesielt er nyttig involverer å behandle dyr med en forbindelse av interesse, og måle erythropoietinnivået i plasma (se for eksempel
20 eksempel 2). Tester vil vanligvis tilveiebringe detekterbare signaler assosiert med forbruket av et reaksjonssubstrat eller produksjon av et reaksjonsprodukt. Deteksjon kan for eksempel involvere fluorforer, radioaktive isotoper, enzymkonjugater og andre detekterbare merker vel kjent i fagfeltet. Resultatene kan være kvalitative eller kvantitative. Isolering av reaksjonsproduktet kan bli fremmet ved et merke slik som
25 biotin eller histitid som tillater for rensing fra andre reaksjonskomponenter via presipitering eller affinitetskromatografi.

Det å øke endogen erythropoietinekspresjon kan involverer stabilisering av HIF α i celler, og tester benyttet for å identifisere små molekyler som modulerer (for eksempel øker
30 eller reduserer) nivået eller aktivitet av HIF α betraktet heri. Tester for HIF α -hydroksylering kan involvere og måle hydroksylerte prolin eller asparaginresiduer i HIF α eller et fragment av dette, å måle dannelsen av sukssinat fra 2-oksoglutarat i tilstedeværelsen av enzym og HIF α eller et fragment av denne. (Se for eksempel Palmerini et al. (1985) J Chromatogr 339:285-292; Cunliffe et al. (1986) Biochem J
35 240:617-619). Eksempler på prosedyrer som måler HIF α -hydroksylering er beskrevet i for eksempel Ivan et al. (supra) og eksempel 9. En eksemplarisk prosedyre som måler

produksjon av sukssinat fra 2-oksoglutarat er beskrevet ved Kaule og Gunzler. (1990, Anal Biochem 184:291-297). Substratmolekyler kan inkludere HIF α eller et fragment av denne, for eksempel HIF(556-575); et eksemplarisk substrat for anvendelse i testen beskrevet i eksempel 7 er for eksempel [metoksykumarin]-

5 DLDLEALAPYYIPADDDFQL-amid (SEQ ID NO: 5).

Enzymer kan for eksempel inkludere HIF α propylhydroksylase (se for eksempel GenBank adgangsnr. AAG33965), oppnådd fra enhver kilde. Enzym kan også bli presentert i et uarbeidet cellelysat eller i en delvis rensset form. Måling og
10 sammenligning av enzymaktivitet i fraværet eller tilstedeværelsen av forbindelsen identifiserer forbindelsen som inhiberer hydroksylering av HIF α .

I tillegg, og i kombinasjon med fremgangsmåtene ovenfor, kan forbindelser bli identifisert ved enhver av et utvalg av screeningsteknikker kjent i fagfeltet. Slike
15 fremgangsmåter for screening kan tillate for målpolypeptider eller forbindelsene trenger å være frie i løsning, testet til en fast støtte, bært på en celleoverflate, lokalisert i en celle. Testforbindelser kan for eksempel bli arrangert på en overflate, og analysert for aktivitet på en måte analog til fremgangsmåter for oppstilling nå tilgjengelig i fagfeltet. (Se for eksempel Shalon et al. (1995) internasjonalt publikasjonsnr. WO 95/35505;
20 Baldeschweiler et al. (1995) internasjonalt publikasjonsnr. WO 95/25116; Brennan et al. (1995) U.S. patentnr. 5,474,796 og Heller et al. 81997) U.S. patentnr. 5,605,662).

EKSEMPLER

Oppfinnelsen vil bli bedre forstått ved referanse til de etterfølgende eksemplene, som er
25 ment til å være eksempler ifølge oppfinnelsen. Oppfinnelsen er ikke begrenset i rekkevidde ved de eksemplifiserte utførelsesformene, som bare er ment som illustrasjoner av enkle aspekter ifølge oppfinnelsen.

Eksempel 1: Økning i endogene erythropoietinnivåer *in vitro*.

Humane celler derivert fra hepatokarcinom (Hep3B) vev (se for eksempel American
30 Type Culture Collection, Manassas VA) ble platet ut i 35 mm dyrkningsskåler og dyrket ved 37°C, 20% O₂, 5% CO₂ i minimalt essensielt medium (MEM), Earle's balanserte saltløsning (Mediatech Inc., Herndon VA), 2 med mer L-glutamin, 0.1 mM ikke-essensielle aminosyrer, 1 mM natriumpyruvat og 10% FBS. Når cellelagene nådde konfluens ble mediumet erstattet med OPTI-MEM-medium (Invitrogen Life
35 Technologies, Carlsbad CA), og cellelagene ble inkubert i omtrentlig 24 timer i 20% O₂, 5% CO₂ ved 37°C. En forbindelse ifølge oppfinnelsen (en av forbindelser A til I)

eller 1% DMSO (negativ kontroll) ble så tilsatt til eksisterende medium og inkubering ble fortsatt over natt.

Etter inkubering ble det kondisjonerte mediumet samlet fra cellekulturer og analysert for erythropoietinekspresjon ved å benytte en QUANTIKINE immunotest (R&D Systems, Inc., Minneapolis MN) i henhold til produsentens instruksjoner. Som sett i figur 1 viste leverderiverte celler (Hep3B) signifikant økning i ekspresjon av erythropoietin når behandlet med forbindelser ifølge oppfinnelsen. På denne måten øker forbindelser ifølge oppfinnelsen erythropoietinekspresjon *in vitro* i celler derivert fra vev som normalt produserer erythropoietin hos dyr.

Eksempel 2: Økning i endogene erythropoietinnivåer *in vivo*

Eksperiment I

Tolv Swiss Webster hannmus (30-32 g) ble oppnådd fra Simonsen, Inc. (Gilroy CA), og behandlet ved å gi oralt to ganger per dag i 2.5 dag (5 doser) med 4 ml/kg volum av enten 0.5% karboksymetylcellulose (CMC; Sigma-Aldrich, St. Louis MO) (0 mg/kg/dag) eller 2.5% forbindelse C (25 mg/ml i 0.5% CMC) (200 mg/kg/dag). Fire timer etter den siste dosen ble dyr anestisert med isofluran og to blodprøver ble samlet fra bukhulevenet. En blodprøve ble samlet i et MICROTAINER serumseparatorrør (Becton-Dickinson, Franklin Lakes NJ), og inkubert ved romtemperatur i 30 minutter, sentrifugert ved 8000 rpm ved 4°C i 10 minutter. Serumfraksjonen ble så prosessert og analysert for erythropoietin (EPO) ekspresjon ved å benytte en QUANTIKINE immunotest (R&D Systems) i henhold til produsentens instruksjoner. Den andre blodprøven ble samlet i et MICROTAINER EDTA-2K-rør (Becton-Dickinson) for hematokritanalyse. Hematokrit ble målt ved å trekke EDTA-blod inn i et 75 mm x 1.1-1.2 I.D. kapillærrør (Chase Scientific Glass, Inc., Rockwood TN) til omtrentlig $\frac{3}{4}$ lengde. En ende av røret ble forseglet med CRITOSEAL tetningsmasse (Sherwood Medical Company) og røret ble sentrifugert i en J-503M MICROHEMATOCRIT-sentrifuge (Jorgensen Laboratories, Inc., Loveland CO) ved 12 000 rpm i 5 minutter. Hematokrit ble lest mot et lesekort. Musen ble så avlivet og omtrentlig 150 mg av lever og hver nyre ble isolert og lagret i RNALATER-løsning (Ambion) ved -20°C.

RNA-isolering ble utført ved å benytte den følgende protokollen. Vevsskive ble kuttet i mindre biter, 1.75 ml av RLT lysisbuffer (RNEASY kit; Qiagen Inc., Valencia CA) ble tilsatt, og bitene ble homogenisert i omkring 20 sekunder ved å benytte en rotor-stator

- POKYTRON homogenisator (Kinematica, Inc., Cincinnati OH). Et 350 µl volum av homogenat ble mikrosentrifugert i 3 minutter for å lage pellet av uløselig materiale, supernatanten ble overført til et nytt rør og RNA ble isolert ved å benytte et RNEASY-kit (Qiagen) i henhold til produsentens instruksjoner. RNA'et ble eluert i 80 µl av vann, og kvantifisert med RIBOGREEN-reagens (Molecular Probes, Eugene OR). Genomisk DNA ble så fjernet fra RNA'et ved å benytte et DNA-FEE kit (Ambion Inc., Austin TX) i henhold til produsentens instruksjoner. Absorbansen ved 260 og 280 nm ble målt for å bestemme RNA-renhet og konsentrasjon.
- cDNA-syntese ble utført ved å benytte 1 µM tilfeldige heksamere primere, 1 µg av total-RNA og OMNISCRIPT reverstranskriptase (Qiagen), i henhold til produsentens instruksjoner. Resulterende cDNA ble fortynnet 5 ganger med vann for å gi 100 µl sluttvolum. Analyse av det reaktive nivået av erythropoietin genekspressjon ble utført ved kvantitativ PCR ved å benytte et FASTSTART DNA MASTER SYBR GREEN I kit (Roche) og genspesifikke primere, ved å benytte et LIGHTCYCLER-system (Roche), i henhold til produsentens instruksjoner. Prøver ble varmet til 94°C i 6 minutter, og så utsatt for sykluser ved 95°C i 15 sekunder, 60°C i 5 sekunder og 72°C i 10 sekunder med en total på 42 sykluser. Erythropoietin-spesifikke primere var som følger:

20	mEPO-R3	TTCTGGCCCCGAGGATGTCA	(SEQ ID NO: 1)
	mEPO-F3	ACGAACCTTGCTCCCCGTCCTG	(SEQ ID NO: 2)

- Det relative nivået av 18S ribosomal RNA genekspressjon ble målt som en kontroll. Kvantitativ PCR ble utført ved å benytte et QUANTITECT SYBR GREEN PCR-kit (Qiagen) og genspesifikke primere, ved å benytte et LIGHTCYCLER-system (Roche), i henhold til produsentens instruksjoner. Prøver ble varmet til 95°C i 15 minutter, og så utsatt for sykluser på 94°C i 15 sekunder, 60°C i 20 sekunder, 72°C i 10 sekunder med en total på 42 sykluser. Ribosomale RNA-spesifikke primere var som følger:

30	18S-rotte-2B	TAGGCACGGCGACTACCATCGA	(SEQ ID NO: 3)
	18S-rotte-2A	CGGCGGCTTTGGTGA CTCTAGAT	(SEQ ID NO: 4)

- Hver PCR-kjøring inkluderte en standardkurve og vann som nullprøve. I tillegg ble en smeltekurve kjørt etter fullføring av hver PCR-kjøring for å fastsette spesifisiteten av amplifiseringen. Erythropoietin genekspressjon ble normalisert relativt til ekspresjonsnivået av 18S ribosomal RNA for den prøven.

Som sett i figur 2A var erythropoietin genekspresjon induisert i både nyren og leveren hos behandlede dyr relativ til ubehandlede kontroller. Leveren viste en omtrentlig 32 ganger økning, og nyren viste en omtrentlig 580 ganger økning i forhold til bakgrunn i EPO transkriptnivå relativt til henholdsvis den ubehandlede leveren og nyren (y-akseenheter er vilkårlige). Som sett i figur 2B viste de samme dyrene en signifikant økning i erythropoietin plasmanivå i den behandlede gruppen relativ til ubehandlede kontroller. Videre som vist i figur 2C økte økningen i endogent erythropoietin induisert ved forbindelsen ifølge oppfinnelsen signifikant hematokrit i de behandlede dyrene relativt til ubehandlede kontroller.

Eksperiment II

Swiss Webster hannmus (29-34 g) ble oppnådd fra Simonson, Inc., og ble behandlet ved å oralt gi en gang per dag i 2.5 dag (5 doser) et 4 ml/kg vollum av enten 0.5% karboksymetylcellulose (CMC; Sigma-Aldrich, St. Louis MO) (0 mg/kg/dag) eller en av forbindelser E eller K ved 100 mg/kg/dag i 3 dager. Blodprøver ble samlet, og vev ble produsert som for eksperiment 1 (supra). Alternativt ble mus behandlet med 0.5% CMC eller en av forbindelsene F eller J ved 60 mg/kg/dag i 5 dager. Førtiåtte timer etter den siste behandlingen ble blodprøve samlet, mus ble avlivet og vev ble høstet som beskrevet ovenfor.

Som sett i figur 3A var plasma erythropoietinnivåer øket i forhold til kontroller etter to dager av behandling med forbindelser ifølge oppfinnelsen. Som sett i figur 3B var også hemtokritt målbart høyere etter to og syv dager hos dyr behandlet med forbindelse relativ til ubehandlede kontroller.

Eksempel 3: Doserrespons *in vivo*

Tolv Sprague Dawley hannrotter (omtrentlig 260 g) ble oppnådd fra Charles River Laboratories, Inc., og behandlet med å oralt gi som følger: (1) fire rotter ble dosert daglig for dagene 1 til 7 med 0.5% karboksymetylcellulose (CMC; Sigma-Aldrich, St. Louis MO) (0 mg/kg), ble ikke behandlet for dagene 8 til 14, og ble så dosert daglig for dagene 15-19 med 0.5% CMC (0 mg/kg); (2) fire dyr ble behandlet på dag 0 og dag 3 med en total på 7 mg/kg/dag av 5.0% forbindelse C (50 mg/ml) i 0.5% CMC (350 mg/kg), ble ikke behandlet dagene 8 til 14, og ble så dosert daglig for dagene 15-19 med 3% forbindelse C (30 mg/ml i 0.5% CMC) (60 mg/kg/dag); og (3) fire dyr ble behandlet daglig for dagene 1 til 7 med et totalt volum på 4 ml/kg/dag av 2.5% forbindelse C (25 mg/ml i 0.5% CMC) (100 mg/kg), ble ikke behandlet i dagene 8 til

14, og ble så dosert daglig for dagene 15-19 med 3% forbindelse C (60 mg/kg/dag). På denne måten mottok grupper (2) og (3) en total på 700 mg forbindelse/kg kroppsvekt over de første 7 dagene, ingen behandling fra dagene 8 til 14, og så 60 mg/kg/dag for ytterligere 5 dager. Dyr ble monitorert for endring i kroppsvekt og tegn på toksisitet.

5 Blodprøver (2 x 0.5 ml) ble samlet på dager 1, 3, 7, 10, 17 og 21 som følger. Dyr ble anestisert med isofluran og 0.5 ml av blod ble samlet fra halebenet hos hvert dyr i hver av to MICROTAINER EDTA-2K-rør (Becton-Dickinson). Blodprøver ble produsert for erythropoietinnivåer, hemoglobin og hematofritt som beskrevet ovenfor.

10 Som kan bli sett i figur 4A, økte forbindelsen signifikant serumerythropoietinnivå innen 1 dag av behandling. Som sett i figur 4B førte økningen i serum EPO til en etterfølgende økning i umodne blodceller (retikulocytter), som demonstrerer at forbindelsen stimulerer dannelsen av nye røde blodceller. Som sett i figurene 4C og 4D økte i tillegg forbindelsen henholdsvis hemoglobinnivåer og hematokrit. Videre ble
15 økningen i hemoglobin og hematokrit opprettholdt over en utvidet tidsperiode med lavere doser av forbindelsen. Disse resultatene demonstrerer at en forbindelse ifølge oppfinnelsen kan produsere en kontrollert økning i røde blodceller, og dyrene forblir responsive for forbindelsen over en utvidet tidsperiode.

20 **Eksempel 4: Behandling av anemi induisert ved cisplatin**

Evnen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen til å behandle anemi assosiert med post-iskemisk akutt nyresvikt ble testet ved å benytte en prosedyre beskrevet ved Vaziri et al. (1994, Am J Physiol 266(3 Pt 2):F360-6). Femten Sprague Dawley hannrotter (280-300 g) ble oppnådd fra Charles River Laboratories. På dag 0 ble rotter behandlet ved
25 intraperitoneal injeksjon med en enkel dose av saltoppløsning (kontroll; n=3) ved 8 ml/kg, eller cisplatin (CP; Bedford Laboratories, Bedford OH) ved enten 7 mg/kg (7 ml/kg; n=6) eller 10 mg/kg (10 ml/kg; n=6). Blodprøver (0.2 ml) ble samlet på dagene 5, 9 og 16 som følger. Dyr ble anestisert med isofuran og 0.2 ml av blod ble samlet fra halebenet i et MICROTAINER EDTA-2K-rør (Becton-Dickinson). Blodprøver ble
30 prosessert for hematokrit som beskrevet ovenfor for å bestemme graden av anemi produsert i hvert dyr.

Begynnende på dag 19 ble en halvdel av hver cisplatin-behandlet gruppe (n = 3 x 2) og hele kontrollgruppen behandlet ved å gi en gang per dag i 5 etterfølgende dager et 2
35 ml/kg volum av 0.5% CMC (Sigma-Aldrich). Den andre halvdel av hver cisplatin-behandlet gruppe (n = 3 x 2) ble behandlet ved å oralt gi en gang per dag i 5

etterfølgende dager et 2 ml/kg volum av 2.5% forbindelse C (25 mg/ml i 0.5% CMC). Blodprøver (0.5 ml) ble samlet som beskrevet ovenfor øyeblikkelig før behandling og 4 dager etter behandling startet. Blodprøver ble analysert for CBC og retikulocytall som beskrevet ovenfor. På dag ni etter start av oral behandling ble en blodprøve (0.1 ml)
 5 samlet og prosessert for hematokrit som beskrevet ovenfor.

Figur 5A viser at før behandling med fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen reduserte eksponering for 7 og 10 mg/kg CP hematokrit ved henholdsvis 14 og 22%, relativt til kontroller ved dag 19. Forbindelsen ifølge oppfinnelsen økte imidlertid hematokrit i de
 10 CP-behandlede dyrene 4 dager etter start av behandling med forbindelse, og hematokriter var signifikant høyere enn ikke-behandlede motstykker ved dag 9 etter behandling. Som kan bli sett i figur 5A var hematokritnivåer hos dyr initielt eksponert for 7 mg/kg CP, og deretter behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen ved eller over normale kontrollverdier ved dag 9. Figur 5B viser at økningen i hematokrit var på
 15 grunn av dannelsen av nye røde blodceller, ettersom antallet av sirkulerende reikulocytter også var økt hos dyr behandlet med forbindelsen.

Eksempel 5: Behandling av hemolytisk anemi

Hemolytisk anemi kan være forårsaket ved flertallige faktorer som inkluderer, men er ikke begrenset til, eksponering for toksiner, hemodialyse. Evnen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen til å behandle emolytisk anemi er testet ved å benytte en prosedyre beskrevet ved Rencricca et al. (1970, Blood 36:764-71). I korthet ble mus behandlet ved å oralt gi 2 ganger per dag i 5 dager er 2 ml/kg volum av enten 0.5% CMC (Sigma-Aldrich) (gruppe A) eller en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Begynnende på dag 3 ble
 25 mus behandlet med 3 etterfølgende daglige subkutane doser av enten saltoppløsning eller 60 mg/kg fenylyhydrazin (PHZ). På dag 8 ble blod tatt fra hvert av de eksperimentelle dyrene ved hjertepunktering og hematokrit er målt. Mus som mottok PHZ alene burde vise de laveste hematokritnivåene (omtrentlig 50% av kontroll) 4 dager etter den første PHZ-administrasjonen. Hematokritnivåer vender tilbake til det
 30 normale innen omkring 8 dager. Behandling med forbindelser ifølge oppfinnelsen burde minimalisere fallet i hematokritnivåer hos mus sammenlignet med de befordringsmiddelbehandlede kontrollene.

Alternativt er rotter behandlet ved å benytte en prosedyre beskrevet ved Criswell et al. (2000, J Appl Toxicol 20:25-34). Prosedyren er hovedsaklig som beskrevet ovenfor for mus, med unntak av at rotter er gitt 50 mg/kg PHZ ved intraperitoneal injeksjon i stedet
 35

for subkutan administrasjon. Maksimale reduksjoner (68%) i tallet på røde blodceller er forventet på dag 3 hos PHZ-behandlede dyr.

Eksempel 6: Behandling av anemi assosiert med nyresvikt

5 Evnen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen til å behandle anemi assosiert med post-iskemisk akutt nyresvikt er testet ved å benytte en prosedyre beskrevet ved Tan et al. (1996, *Kidney Int* 50:1958-64). I korthet er rotte utsatt for unilateral fastspenning av den venstre nyrearterien i 1 time. Arterieklemmen er så fjernet, og innsnittet er så lukket. Rotter er behandlet ved å oralt gi 2 ganger per dag et 2-ml/kg volum av enten 0.5% CMC (Sigma-Aldrich) (gruppe A) eller 5% av en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Etter 10 to timer, 24 timer og en uke etter frigjøring av arterieklemmen er blod trukket ut for bestemmelse av hematokrit. Hematokritverdier hos rottene behandlet med befordringsmiddel er forventet til å være omkring 85%, 91% og 93% av proforma kontrollrotter ved de respektive tidspunktene.

15

I tillegg er evnene av en forbindelse ifølge oppfinnelsen til å behandle anemi assosiert med iskemisk akutt nyresvikt testet ved å benytte en prosedyre beskrevet ved Nemoto et al. (2001, *Kidney Int* 59:246-51). I korthet er rotter behandlet ved å oralt gi to ganger per dag et 2 ml/kg volum av enten 0.5% CMC (Sigma-Aldrich) (gruppe A) eller 5% av 20 en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Rotter er utsatt for fastklemming av den høyre nyren med en vaskulær klemme med samtidig effektomi ved den venstre nyre. Etter hver okklusjon er klemmen frigjort ved enten 30 (moderat) eller 45 (streng) minutter, og reperfusjon er observert.

Eksempel 7: Erytropoietinekspresjon *in vivo*

25 Tjuefem Swiss Webster hannmus (35-38 g) ble oppnådd fra Simonson, Inc., og behandlet ved å oralt gi en gang per dag i 2.5 dag (5 doser) med 4 ml/kg volum av enten 0.5% karboksymetylcellulose (CMC; Sigma-Aldrich, St. Louis MO) (0 mg/kg/dag), forbindelse C ved 30 eller 100 mg/kg/dag i 4 dager, eller blod ble samlet daglig fra dyr 30 som beskrevet ovenfor for å indusere anemi. Blodprøver ble samlet, og nyre, lever, hjerne, lunge, hjerte og skjelettmuskelvev ble høstet og prosessert som for eksempel 2, eksperiment I (supra).

RNA-isolering ble utført ved å benytte den følgende protokollen. Et 50 mg stykke av 35 hvert organ ble skjært i biter, 875 µl av RLT-buffer (RNEASY-kit; Qiagen Inc., Valencia CA) ble tilsatt, og bitene ble homogenisert i omkring 20 sekunder ved å

benytte en rotor-stator POLYTRON homogenisator (Kinematica, Inc., Cincinnati OH). Homogenatet ble mikrosentrifugert i 3 minutter for å spinne ned uløselig materiale, supernatanten ble overført til et nytt rør og RNA ble isolert ved å benytte et RNEASY-kit (Qiagen) i henhold til produsentens instruksjoner. RNA'et ble eluert i 80 µl vann og

5 kvantifisert med RIBOGREEN reagens (Molecular Probes, Eugene OR). Genomisk DNA ble så fjernet fra RNA'et ved å benytte et DNA-FREE-kit (Amion Inc., Austin TX) i henhold til produsentens instruksjoner. Absorbansen ved 260 og 280 nm ble målt for å bestemme RNA-renhet og konsentrasjon.

10 RNA ble presipitert i 0.3 M natriumacetat (pH 5.2), 50 ng/ml glykogen og 2.5 volum av etanol i 1 time ved -20°C. Prøver ble sentrifugert og pelleter ble vasket med kald 80% etanol, tørket og resuspendert i vann. Dobbeltrådet cDNA ble syntetisert ved å benytte en T7-(dT)24 første trådprimer (Affymetrix, Inc., Santa Clara CA) og SUPERSCRIP CHOICE-systemet (Invitrogen) i henhold til produsentens instruksjoner. Den endelige

15 cDNA ble ekstrahert med et likt volum av 25:24:1 fenol:kloroform:isoamylalkohol, og ved å benytte et PHASE LOCK GEL-innlegg (Brinkman, Inc., Westbury NY). Den vandige fasen ble samlet, og cDNA ble presipitert ved å benytte 0.5 volum av 7.5 M ammoniumacetat og 2.5 volum av etanol. Alternativt ble cDNA rensset ved å benytte GENECHIP prøveopprensingsmodulen (Affymetrix) i henhold til produsentens

20 instruksjoner.

Biotinmerket cRNA ble syntetisert fra cDNA'et i en *in vitro*-translasjons(IVT)-reaksjon ved å benytte et BIOARRAY HighYield RNA transkriptmerkingskit (EnzoDiagnostics, Inc., Farmingdale NY) i henhold til produsentens instruksjoner. Merkede sluttprodukter

25 ble rensset og fragmentert ved å benytte GENECHIP-prøve opprensingsmodulen (Affymetrix) i henhold til produsentens instruksjoner.

Hybridiseringscocktail ble preparert ved å bringe 5 µg probe til 100 µl i 1 x hybridiseringsbuffer (100 mM MES, 1 M [Na⁺], 20 mM EDTA, 0.01% Tween 20), 100

30 µg/ml sildesperm-DNA, 500 µg/ml acetyleret BSA, 0.03 nM kontroll oligo B2 (Affymetrix), og 1 x GENECHIP eukaryot hybridiseringskontroll (Affymetrix). Cocktailen ble sekvensielt inkubert ved 99°C i 5 minutter, og 45°C i 5 minutter, og så sentrifugert i 5 minutter. Murine genom U74AV2 array (MG-U74Av2; Affymetrix) ble bragt til romtemperatur og så prehybridisert med 1 x hybridiseringsbuffer ved 45°C i 10

35 minutter med en rotering. Bufferen ble så erstattet med 80 µl hybridiseringscocktail, og array ble hybridisert i 16 timer ved 45°C ved 60 rpm med balanseringsmotpart. Etter

hybridisering ble arrayer vasket en gang med 6 x SSPE, 0.1% Tween 20, og så vasket og farget ved å benytte R-fykoerytrinkonjugert straptavidin (Molecular Probes, Eugene OR), geit anti-straptavidin antistoff (Vector Laboratories, Burlingame CA), og et GENECHIP Fluidics Station 400-instrument (Affymetrix) i henhold til produsentens mikro_1v1-protokoll (Affymetrix). Arreyer ble analysert ved å benytte en GENEARRAY-skanner (Affymetrix) og Microarray Suite software (Affymetrix).

Det murine genom U74AV2-arrayet (Affymetrix) representerer alle sekvenser (~6 000) i muse unigene database anlegg 74 (National Center for Biotechnology Information, Bethesda MD) som har blitt funksjonelt karakterisert og omtrentlig 6 000 ikke-noterte uttrykte sekvenstag (EST) klynger.

Som kan bli sett i figurene 6A, 6B og 6C, ble en dose-avhengig økning i erythropoietintranskript sett i henholdsvis hjerne, nyre og levervev. Nivået av ekspresjon var ekvivalent til, eller overskred nivået av transkripsjon, sett med blødningsendusert anemi i det samme vevet. På denne måten kan forbindelsene benytte i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen penetrere og indusere endogen erythropoietinproduksjon i organer som normalt produserer erythropoietin hos dyr.

20 **Eksempel 8: Erythropoietinproduksjon etterfølgende bilateral nefrektomi**

Evnen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen til å indusere endogen erythropoietinproduksjon i fraværet av fungerende nyre ble testet ved å benytte prosedyre beskrevet ved Jacobsen et al. 81957, Nature 179:633-634). I korthet ble rotter anestisert med isofluran, og et innsnitt i bukhlens midtlinje ble gjort under sterile forhold. Nyrekapslene ble skrelt vekk, pediklene ble ligert og begge nyrene ble fjernet. Bukhulen ble så stengt og dyret ble tillatt å komme seg.

Dyr ble behandlet ved å oralt gi en 2 og 20 timer etter kirurgi enten 0.5% karboksymetylcellulose (CMC; Sigma-Aldrich, St. Louis MO) eller forbindelse C ved 100 eller 150 mg/kg. Blodprøver (0.6 ml) ble samlet ved 24 timer som følger. Dyr ble anestisert med isofluran og blodprøver ble samlet fra halevenet i et MICROTAINER EDTA-2K-rør (Becton-Dickinson). Blodprøver ble prosessert for erythropoietinnivåer og hematokrit som beskrevet i eksempel 2. Fullstendig blodtelling (CBC)-analyse som inkluderer blodhemoglobinnivå, retikulocytantall og hematokrit ble utført ved IDEXX veterinærservice (W. Sacramento, CA).

Som kan bli sett i figur 7 økte forbindelsen signifikant serum erythropoietinnivåer i proformaopererte dyr. Videre økte serum erythropoietinnivåer merkbart hos bilateralt nefektomiserte dyr behandlet med forbindelsen relativt til ubehandlede BN og proformakontroll (figur 7).

5

Eksempel 9: Screeningtest

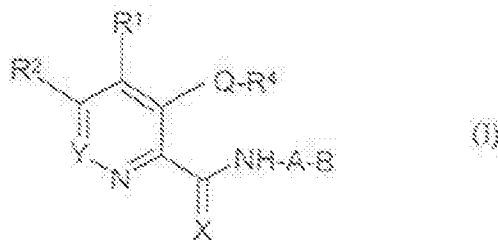
Forbindelser som øker endogene erythropoietinnivåer kan ble identifisert ved å benytte prosedyren beskrevet i eksempel 1. Ytterligere forbindelser som inhiberer HIF-spesifikk prolyl hydroksylaseaktivitet og stabiliserer HIF α , som øker endogent erythropoietin, kan bli identifisert og karakterisert ved å benytte den følgende testen. En 50 μ l alikvot av en reaksjonsblanding som inneholder 4 mg/ml BSA, 0.1 M Tris HCl (pH 7.2), 2 mM askorbat, 80 μ M toverdig jernsulfat, 0.2 mM 2-oksoglutarat, 600 enheter/ml katalase, med eller uten 100 μ M HIF α -peptid, er blandet med 50 μ l HeLa celleekstrakt eller rensset HIF-propyl hydroksylase og inkubert 1.5 time ved 37°C. Etter inkubering er 50 μ l av straptavidinkuler tilsatt, og blandingen er inkubert i 1 time med agitasjon ved 4°C. Blandingen er overført til rør, og sentrifugert til lav hastighet for å samle kulene. Kulene er vasket tre ganger med 0.5-1 ml 20 mM Tris HCl (pH 7.2). Peptidet er så eluert fra kulene med 5 μ l 2 mM biotin i 20 mM Tris HCl (pH 7.2) i 1 time. Rørene er sentrifugert for å samle resinet, 40-50 μ l av supernatant er fjernet, og et likt volum av acetonitril er tilsatt. Alternativt er peptidet festet til metoksy coumarin, en pH ikke-sensitiv fluorofor. Fluoroforen kan tilveiebringe sensitivitet og spesifisitet for å forsterke deteksjon i tester kjørt med ubearbeidet cellelysatsat. Et eksemplarisk HIF-peptid for anvendelse i screeningstesten kan omfatte [metoksy coumarin]-DLDLEALAPYIPADDDFQL-amid (SEQ ID NO: 5). De ikke-hydroksylerte og hydroksylerte peptidene er så separert ved reversfase HPLC på en C18-kolonne ved UV-deteksjon ved 214 nm.

25

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse til bruk ved forebyggelse eller behandling av anemier der forbindelsen er en
5 forbindelse med Formel (I)



hvor

A er (C₁-C₄)-alkylen,

10

B er -CO₂H, -NH₂, -NHSO₂CF₃, tetrazolyl, imidazolyl, 3-hydroksyisoksazolyl, -
CONHCOR''', -CONHSOR''', CONHSO₂R''', hvor R''' er aryl, heteroaryl, (C₃-C₇)-
cykloalkyl, eller (C₁-C₄)-alkyl, eventuelt monosubstituert ved (C₆-C₁₂)-aryl, heteroaryl,
OH, SH, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoksy, (C₁-C₄)-tioalkyl, (C₁-C₄)-sulfinyl, (C₁-C₄)-
15 sulfonyl, CF₃, Cl, Br, F, I, NO₂, -COOH, (C₂-C₅)-alkoksykarbonyl, NH₂, mono-(C₁-C₄-
alkyl)-amino, di-(C₁-C₄-alkyl)-amino eller (C₁-C₄)-perfluoralkyl; eller hvor B er en
CO₂-G karboksylradikal, hvor G er en radikal av en alkohol G-OH hvor G er valgt fra
(C₁-C₂₀) alkylradikal, (C₃-C₈) cykloalkylradikal, (C₂-C₂₀)-alkenylradikal, (C₃-C₈)-
cykloalkenylradikal, retinylradikal, (C₂-C₂₀)-alkynylradikal, (C₄-C₂₀)-alkenynylradikal,
20 hvor alkenyl, cykloalkenyl, alkynyl og alkenynylradikalene inneholder en eller flere
multiple bindinger; (C₆-C₁₆)-karbocyklisk arylradikal, (C₇-C₁₆)-karbocyklisk
aralkylradikal, heteroarylradikal eller heteroaralkylradikal, hvor en heteroarylradikal
eller heteroaryldel av en heteroaralkylradikal inneholder 5 eller 6 ringatomer; og hvor
radikaler definert for G er substituert med en eller flere hydroksyl, halogen, cyano,
25 trifluormetyl, nitro, karboksyl, (C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl, (C₅-C₈)-cykloalkenyl,
(C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-C₁₆)-aralkyl, (C₂-C₁₂)-alkenyl, (C₂-C₁₂)-alkynyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy,
(C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₆-C₁₂)-aryloksy,
(C₇-C₁₆)-aralkyloksy, (C₁-C₈)-hydroksyalkyl, -O-[CH₂]_x-C_fH_(2f+1-g)-F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-
CHFCl, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl,
30 (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyl, cinnamoyl, (C₂-C₁₂)-alkenylkarbonyl, (C₂-C₁₂)-
alkynylkarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-

alkoksykarbonyl, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-
 cykloalkoksykarbonyl, (C₂-C₁₂)-alkenyloksykarbonyl, (C₂-C₁₂)-alkynyloksykarbonyol,
 acyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-
 alkoksykarbonyloksy, (C₆-C₁₂)-aryloksykarbonyloksy, (C₇-C₁₆)-
 5 aralkyloksykarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-
 alkenyloksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkynyloksykarbonyloksy, karbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-
 alkylkarbamoyl, N,N-di(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyl, N-(C₃-C₈)-cykloalkyl-karbamoyl, N-
 (C₆-C₁₆)-arylkarbaomyl, N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₆)-
 arylkarbamoyol, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-
 10 (C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀alkyl)-karbamoyl, N-((C₇-C₁₆)-
 aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-
 alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₆)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl,
 N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, karbamoyloksy,
 N-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy, N-(C₃-C₈)-
 15 cykloalkylkarbamoyloksy, N-(C₆-C₁₂)-arylkarbaoyloksy, N-(C₇-C₁₆)-
 aralkylkarbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyloksy, N(C₁-C₁₀)-
 alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyloksy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-((C₆-
 C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-
 karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy,
 20 N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-
 alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, amino, (C₁-C₁₂)-
 alkylamino, di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylamino, (C₂-C₁₂)-alkenylamino,
 (C₂-C₁₂)-alkynylamino, N-(C₆-C₁₂)-arylamino, N-(C-C₁₁)-aralkylamino, N-alkyl-
 aralkylamino, N-alkyl-arylamino, (C₁-C₁₂)-alkoksyamino, (C₁-C₁₂)-alkoksy-N-(C₁-C₁₀)-
 25 alkylamino, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonylamino, (C₆-C₁₂)-
 arylkarbonylamino, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonylamino, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyl-N-(C₁-C₁₀)-
 alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl-
 N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₁)-aralkylkarbonyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-
 alkylkarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonylamino-(C₁-C₈)alkyl, (C₆-
 30 C₁₂)-arylkarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-aralkylkarbonylamino(C₁-C₈)-alkyl,
 amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-alylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-di-(C₁-C₁₀)-
 alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₁₂)-
 alkylmerkpto, (C₁-C₁₂)-alkylsulfinyl, (C₁-C₁₂)-alkylsulfonyl, (C₆-C₁₆)-arylmerkpto,
 (C₆-C₁₆)-arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-arylsulfonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylmerkpto, (C₇-C₁₆)-
 35 aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonyl, sulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkylsulfamoyl, N,N-
 di(C₁-C₁₀)-alkylsulfamoyl, (C₃-C₈)-cykloalkylsulfamoyl, N-(C₆-C₁₂)-alkylsulfamoyl, N-

(C₇-C₁₆)-aralkylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfamoyl, (C₁-C₁₀)-alkylsulfonamido, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-(C₁-C₁₀)-alkylsulfonamido, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonamid, eller N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfonamido; hvor radikaler som er aryl eller inneholder en aryldel kan være

5 substituert på arylen med en til fem identiske eller ulike hydroksyl, halogen, cyano, trifluormetyl, nitro, karboksyl, (C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-C₁₆)-aralkyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₆-C₁₂)-aryloksy, (C₇-C₁₆)-aralkyloksy, (C₁-C₈)-hydroksyalkyl, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyl, (C₆-C₁₂)-aryloksykarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyl, (C₂-C₁₂)-alkenyloksykarbonyl, (C₂-C₁₂)-alkynyloksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyloksy, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyloksy, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyloksy, cinnamoyloksy, (C₂-C₁₂)-alkenylkarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkynylkarbonyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyloksy, (C₆-C₁₂)-aryloksykarbonyloksy, (C₇-C₁₆)-aralkyloksykarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkenyloksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkynyloksykarbonyloksy, karbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyl, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyl, N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy, N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyloksy, N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyloksy, N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyloksy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, amino, (C₁-C₁₂)-alkylamino, di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylamino, (C₃-C₁₂)-alkenylamino, (C₃-C₁₂)-alkynylamino, N-(C₆-C₁₂)-arylamino, N-(C₇-C₁₁)-aralkylamino, N-alkylaralkylamino, N-alkyl-arylamino, (C₁-C₁₂)-alkoksyamino, (C₁-C₁₂)-alkoksy-N-(C₁-

30

35

C_{10})-alkylamino, (C_1-C_{12}) -alkylkarbonylamino, (C_3-C_8) -cykloalkylkarbonylamino, (C_6-C_{12}) -arylkarbonylamino, (C_7-C_{16}) -alkylkarbonylamino, (C_1-C_{12}) -alkylkarbonyl-N- (C_1-C_{10}) -alkylamino, (C_3-C_8) -cykloalkylkarbonyl-N- (C_1-C_{10}) -alkylamino, (C_6-C_{12}) -arylkarbonyl-N- (C_1-C_{10}) -alkylamino, (C_7-C_{11}) -aralkylkarbonyl-N- (C_1-C_{10}) -alkylamino,
 5 (C_1-C_{12}) -alkylkarbonylamino- (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_8) -cykloalkylkarbonylamino- (C_1-C_8) -alkyl, (C_6-C_{12}) -arylkarbonylamino- (C_1-C_8) -alkyl, (C_7-C_{16}) -aralkylkarbonylamino- (C_1-C_8) -alkyl, amino- (C_1-C_{10}) -alkyl, N- (C_1-C_{10}) -alkylamino- (C_1-C_{10}) -alkyl, N,N-di- (C_1-C_{10}) -alkylamino- (C_1-C_{10}) -alkyl, (C_3-C_8) -cykloalkylamino- (C_1-C_{10}) -alkyl, (C_1-C_{12}) -alkylmerkapt, (C_1-C_{12}) -alkylsulfinyl, (C_1-C_{12}) -alkylsulfonyl, (C_6-C_{12}) -arylmerkapt,
 10 (C_6-C_{12}) -arylsulfinyl, (C_6-C_{12}) -arylsulfonyl, (C_7-C_{16}) -aralkylmerkapt, (C_7-C_{16}) -aralkylsulfinyl eller (C_7-C_{16}) -aralkylsulfonyl;

X er O eller S;

15 Q er O, S, NR' eller en binding;

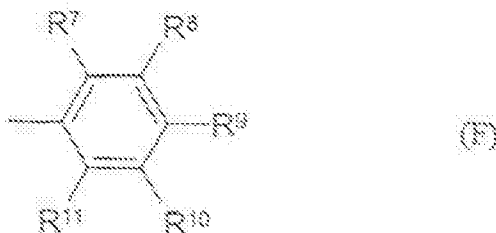
hvor om Q er en binding, er R^4 halogen, nitril eller trifluormetyl;

eller hvor om Q er O, S eller NR', er R^4 hydrogen, (C_1-C_{10}) -alkylradikal, (C_2-C_{10}) -alkenylradikal, (C_2-C_{10}) -alkynylradikal, hvor alkenyl- eller alkynylradikal inneholder en eller to C-C multiple bindinger; ikke-substituert fluoralkylradikal ifølge formelen –
 20 $[CH_2]_x-CF_{(2f+1-g)}-F_g$, (C_1-C_8) -alkoksy- (C_1-C_6) -alkylradikal, (C_1-C_6) -alkoksy- (C_1-C_4) -alkoksy- (C_1-C_4) -alkylradikal, arylradikal, heteroarylradikal, (C_7-C_{11}) -aralkylradikal eller en radikal ifølge formelen Z

25
$$-[CH_2]_v-[O]_w-[CH_2]_t-E \quad (Z)$$

hvor

E er en heteroarylradikal, en (C_3-C_8) -cykloalkylradikal eller en fenyldradikal ifølge formelen F



30

v er 0-6,

w er 0 eller 1,

t er 0-3, og

5

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} og R^{11} er identiske eller ulike, og er hydrogen, halogen, cyano, nitro, trifluormetyl, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl, (C₁-C₆)-alkoksy, -O-[CH₂]_x-C_fH_(2f+1-g)-F_g, -OCF₂-Cl, -O-CF₂-CHFCl, (C₁-C₆)-alkylmerkapt, (C₁-C₆)-hydroksyalkyl, (C₁-C₆)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkoksy, (C₁-C₆)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylsulfinyl, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-alkylkarbonyl, (C₁-C₈)-alkoksykarbonyl, karbamoyl, N-(C₁-C₈)-alkylkarbamoyl, N,N-di-(C₁-C₈)-alkylkarbamoyl, eller (C₇-C₁₁)-aralkylkarbamoyl, eventuelt substiuert ved fluor, klor, brom, trifluormetyl, (C₁-C₆)-alkoksy, N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyl, N-(C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylkarbamoyl, (C₁-C₆)-alkylkarbonyloksy, fenyl, benzyl, fenoksy, benzyloksy, NR^YR^Z hvor R^Y og R^Z er uavhengig valgt fra hydrogen, (C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-aralkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₁₀)-cykloalkyl, (C₃-C₁₂)-alkenyl, (C₃-C₁₂)-alkynyl, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-C₁₁)-aralkyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₇-C₁₂)-aralkoksy, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyl; eller videre hvor R^Y og R^Z sammen er -[CH₂]_h, hvor en CH₂-gruppe kan bli erstattet med O, S, N-(C₁-C₄)-alkylkarbonylamino eller N-(C₁-C₄)-alkoksykarbonylimino; fenylmerkapt, fenylsulfonyl, fenylsulfinyl, sulfamoyl, N-(C₁-C₈)-alkylsulfamoyl eller N, N-di-(C₁-C₈)-alkylsulfamoyl; eller alternativt R^7 og R^8 , R^8 og R^9 , R^9 og R^{10} eller R^{10} og R^{11} , sammen er en kjede valgt fra -[CH₂]_n- eller -CH=CH-CH=CH-, hvor en CH₂-gruppe i kjeden eventuelt er erstattet med O, S, SO, SO₂ eller NR^Y; og n er 3, 4 eller 5; og om E er en heteroarylradikal, kan nevnte radikal bære 1-3 substituenten valgt fra dem definert for R^7 - R^{11} , eller om E er en cykloalkylradikal, kan radikalen bære en substituent valgt fra dem definert for R^7 - R^{11} ;

eller hvor om Q er NR', er R^4 alternativt R'', hvor R' og R'' er identiske eller ulike og er hydrogen, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-C₁₁)-aralkyl, (C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-aralkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-alkylkarbonyl, eventuelt substituert (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyl eller eventuelt substituert (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl; eller R' og R'' sammen er -[CH₂]_h, hvor en CH₂-gruppe kan være erstattet med O, S, N-acylimino eller N-(C₁-C₁₀)-alkoksykarbonylimino og h er 3 til 7.

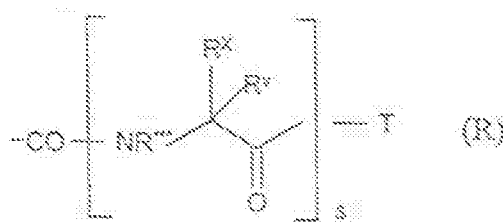
35

Y er N eller CR³;

R¹, R² og R³ er identiske eller ulike, og er hydrogen, hydroksyl, halogen, cyano, trifluormetyl, nitro, karboksyl, (C₁-C₂₀)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl-
 5 (C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₃-C₈)-
 cykloalkyloksy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyloksy-(C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₃-C₈)-
 cykloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-(C₁-C₆)-alkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-
 alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyloksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksy-
 (C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkoksy, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-C₁₆)-aralkyl, (C₇-C₁₆)-aralkenyl,
 10 (C₇-C₁₆)-aralkynyl, (C₂-C₂₀)-alkynyl, (C₁-C₂₀)-alkoksy, (C₂-C₂₀)-alkenyloksy, (C₂-C₂₀)-
 alkynyloksy, retinyloksy, (C₁-C₂₀)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-
 alkoksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy, (C₇-C₁₆)-
 aralkyloksy, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₆)-alkoksy, (C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₆)-alkoksy,
 (C₁-C₁₆)-hydroksyalkyl, (C₆-C₁₆)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₈)-
 15 alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₂)-aralkyloksy-(C₁-C₈)-
 alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₂₀)-alkenyloksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₂₀)-alkynyloksy-(C₁-
 C₆)-alkyl, retinyloksy-(C₁-C₆)-alkyl, -O-[CH₂]_xC_fH_(2f+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl,
 (C₁-C₂₀)-alkylkarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl, (C₇-C₁₆)-
 aralkylkarbonyl, cinnamoyl, (C₂-C₂₀)-alkenylkarbonyl, (C₂-C₂₀)-alkynylkarbonyl, (C₁-
 20 C₂₀)-alkoksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyl, (C₆-C₁₂)-
 aryloksykarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyl, (C₂-
 C₂₀)-alkenyloksykarbonyl, retinyloksykarbonyl, (C₂-C₂₀)-alkynyloksykarbonyl, (C₆-
 C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl,
 (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksy-(C₁-C₆)-
 25 alkoksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyloksy, (C₆-
 C₁₂)-arylkarbonyloksy, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyloksy, cinnamoyloksy, (C₂-C₁₂)-
 alkenylkarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkynylkarbonyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyloksy,
 (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyloksy, (C₆-C₁₂)-aryloksykarbonyloksy, (C₇-
 C₁₆)-aralkyloksykarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-
 30 alkenyloksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkynyloksykarbonyloksy, karbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-
 alkylkarbamoyl, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyl, N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyl,
 N,N-dicyklo-(C₃-C₈)-alkylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₃-C₈)-
 cykloalkylkarbamoyl, N-((C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₆)-
 alkyl-N-((C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)-karbamoyl, N-(+)-
 35 dehydroabietylkarbamoyl, N-(C₁-C₆)-alkyl-N-(+)-dehydroabietylkarbamoyl, N-(C₆-
 C₁₂)-arylkarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₆)-

arylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-((C₁-C₁₈)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-((C₆-C₁₆)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-karbamoyl, N-
 5 (C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl; CON(CH₂)_h, hvor en CH₂-gruppe kan ble erstattet med O, S, N-(C₁-C₈)-alkylimino, N-(C₃-C₈)-cykloalkylimino, N-(C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-arylimino, N-(C₇-C₁₆)-aralkylimino, N-(C₁-C₄)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkylimino, og h er fra 3 til 7; en karbamoylradikal av formelen R

10



hvor

R^x og R^v er hver uavhengig valgt fra hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cykloalkyl eller aryl,

15

s er 1-5,

T er OH, eller NR^{*}R^{**}, og R^{*}, R^{**} og R^{***} er identiske eller ulike og er valgt fra hydrogen, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-C₁₁)-aralkyl, (C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl, (+)-
 20 dehydroabietyl, (C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-aralkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-alkanoyl, eventuelt substituert (C₇-C₁₆)-aralkanoyl, eventuelt substituert (C₆-C₁₂)-aroyl; eller R^{*} og R^{**} sammen er -[CH₂]_h, hvor en CH₂-gruppe kan bli erstattet med O, S, SO, SO₂, N-acylamino, N-(C₁-C₁₀)-alkoksykarbonylimino, N-(C₁-C₈)-alkylimino, N-(C₃-C₈)-cykloalkylimino, N-(C₃-C₈)-
 25 cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-arylimino, N-(C₇-C₁₆)-aralkylimino, N-(C₁-C₄)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkylimino og h er fra 3 til 7;

karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy, N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyloksy, N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyloksy, N-(C₇-C₁₆)-
 30 aralkylkarbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyloksy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-((C₆-

C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-
 karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy,
 N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-
 alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksyamino, (C₁-C₁₂)-alkylamino,
 5 di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylamino, (C₃-C₁₂)-alkenylamino, (C₃-C₁₂)-
 alkynylamino, N-(C₆-C₁₂)-arylamino, N-(C₇-C₁₁)-aralkylamino, N-alkyl-aralkylamino,
 N-alkyl-arylamino, (C₁-C₁₂)-alkoksyamino, (C₁-C₁₂)-alkoksy-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino,
 (C₁-C₁₂)-alkanoylamino, (C₃-C₈)-cykloalkenoylamino, (C₆-C₁₂)-aroylamino, (C₇-C₁₆)-
 aralkanoylamino, (C₁-C₁₂)-alkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkanoyl-N-
 10 (C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-aroyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₁)-aralkanoyl-N-(C₁-
 C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-alkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkanoylamino-
 (C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aroylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkanoylamino-(C₁-C₈)-
 alkyl, amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-di(C₁-C₁₀)-
 alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkylamino(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₂₀)-
 15 alkylmerkpto, (C₁-C₂₀)-alkylsulfinyl, (C₁-C₂₀)-alkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-arylmerkpto,
 (C₆-C₁₂)-arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-arylsulfonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylmerkpto, (C₇-C₁₆)-
 aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonyl, (C₁-C₁₂)-alkylmerkpto-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-
 C₁₂)-alkylsulfinyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-
 arylmerkpto-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-arylsulfinyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-arylsulfonyl-
 20 (C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkylmerkpto-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfinyl-(C₁-C₆)-
 alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl, sulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkylsulfamoyl,
 N,N-di(C₁-C₁₀)-alkylsulfamoyl, (C₃-C₈)-cykloalkylsulfamoyl, N-(C₆-C₁₂)-
 arylsulfamoyl, N-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-
 arylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfamoyl, (C₁-C₁₀)-
 25 alkylsulfonamido, N-((C₁-C₁₀)-alkylsulfonamid, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonamido, og N-
 ((C₁-C₁₀)-alkyl-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfonamido; hvor en arylradikal kan bli substituert ved
 1 til 5 substituenten valgt fra hydroksyl, halogen, cyano, trifluormetyl, nitro, karboksyl,
 (C₂-C₁₆)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-
 cykloalkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyloksy-(C₁-C₁₂)-
 30 alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyloksy-(C₁-C₁₂)-alkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-(C₁-
 C₆)-alkoksy, (C₃-C₈)-cykloalkyl(C₁-C₈)-aloksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyloksy-
 (C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkoksy,
 (C₆-C₁₂)-aryl, (C₇-C₁₆)-aralkyl, (C₂-C₁₆)-alkenyl, (C₂-C₁₂)-alkenyl, (C₁-C₁₆)-alkoksy,
 (C₁-C₁₆)-alkenyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-
 35 alkoksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy, (C₇-C₁₆)-
 aralkyloksy, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₆)-alkoksy, (C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₆)-alkoksy,

(C₁-C₈)-hydroksyalkyl, (C₆-C₁₆)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₂)-aralkyloksy-(C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkyl, -O-[CH₂]_xC_fH_(2f+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksykabonyl, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyl, (C₆-C₁₂)-aryloksykarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyl, (C₂-C₁₂)-alkenyloksykaronyl, (C₂-C₁₂)-alkynyloksykarbonyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, (C₇-C₁₆)-aralkoksy-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, (C₃-C₈)-cykloalkoksy-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyloksy, (C₆-C₁₂)-arylkarbonyloksy, (C₇-C₁₆)-aralkylkarbonyloksy, cinnamoyloksy, (C₂-C₁₂)-alkenylkarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkynylkarbonyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyloksy, (C₁-C₁₂)-alkoksy-(C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyloksy, (C₆-C₁₂)-aryloksykarbonyloksy, (C₇-C₁₆)-aralkyloksykarbonyloksy, (C₃-C₈)-cykloalkoksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkenyloksykarbonyloksy, (C₂-C₁₂)-alkynyloksykarbonyloksy, karbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyl, N,N-di(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyl, N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyl, N,N-dicyklo-(C₃-C₈)-alkylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyl, N-((C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)karbamoyl, N-(C₁-C₆)-alkyl-N-((C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)karbamoyl, N-(+)-dehydroabietylkarbamoyl, N-(C₁-C₆)-alkyl-N-(+)-dehydroabietylkarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₆)-arylkarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyl, N-((C₁-C₁₆)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyl, N-((C₆-C₁₆)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyl, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyl, CON(CH₂)_h, hvori en CH₂-gruppe kan bli erstattet av O, S, N-(C₁-C₈)-alkylimino, N-(C₃-C₈)-cykloalkylimino, N-(C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-arylimino, N-(C₇-C₁₆)-aralkylamino, N-(C₁-C₄)-alkoksy-(C₁-C₆)-alkylimino og h er fra 3 til 7; karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alkylkarbamoyloksy, N-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbamoyloksy, N-(C₆-C₁₆)-arylkarbamoyloksy, N-(C₇-C₁₆)-aralkylkabamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylkarbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylkarbamoyloksy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyloksy, N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyloksy, N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₁₀)-aryl)karbamoyloksy, N-(C₁-C₁₀)-alkyl-

N-((C₇-C₁₆)-aralkyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl)karbamoyloksy, amino, (C₁-C₁₂)-alkylamino, di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-cykloalkylamino, (C₃-C₁₂)-alkenylamino, (C₃-C₁₂)-alkynylamino, N-(C₆-C₁₂)-arylamino, N-(C₇-C₁₁)-aralkylamino, N-alkyl-aralkylamino, N-alkyl-arylamino, (C₁-C₁₂)-alkoksyamino, (C₁-C₁₂)-alkoksy-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-alkanoylamino, (C₃-C₈)-cykloalkanoylamino, (C₆-C₁₂)-aroylamino, (C₇-C₁₆)-aralkanoylamino, (C₁-C₁₂)-alkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alylamino, (C₃-C₈)-cykloalkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-aroyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₁)-aralkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-alkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aroylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-aralkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-di-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₁₂)-alkylmerkpto, (C₁-C₁₂)-alkylsulfinyl, (C₁-C₁₂)-alkylsulfonyl, (C₆-C₁₆)-arylmerkpto, (C₆-C₁₆)-arylsulfinyl, (C₆-C₁₆)-arylsulfonyl, (C₇-C₁₆)-aralkylmerkpto, (C₇-C₁₆)-aralkylsulfinyl eller (C₇-C₁₆)-aralkylsulfonyl;

eller hvor R¹ og R², eller R² og R³ danner en kjede [CH₂]_o, som er mettet eller umettet med en C=C dobbeltbinding, hvor 1 eller 2 CH₂-grupper eventuelt er erstattet med O, S, SO, SO₂ eller NR', og NR' og R' er hydrogen, (C₆-C₁₂)-aryl, (C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₈)-alkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-aralkoksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-aryloksy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-alkanoyl, eventuelt substituert (C₇-C₁₆)-aralkanoyl, eller eventuelt substituert (C₆-C₁₂)-aroyl; og o er 3, 4 eller 5;

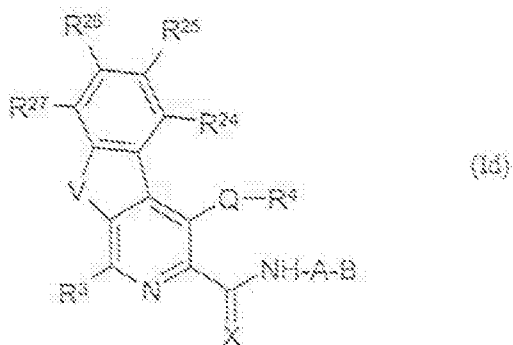
eller hvor radikalene R¹ og R², eller R² og R³, sammen med pyridinet eller pyridasinet som bærer dem danner en 5-, 6-, 7-, 8-tetrahydroisokinolinring, en 5-, 6-, 7-, 8-tetrahydrokinolinring, eller en 5-, 6-, 7-, 8-tetrahydrokinolinring;

eller hvor R¹ og R², eller R² og R³, danner en karbosyklisk eller heterosyklisk 5- eller 6-medlemmers aromatisk ring;

eller hvor R¹ og R², eller R² og R³, sammen med pyridinet eller pyridazinet som bærer dem danner eventuelt substituerte heterosykliske ringsystemer valgt fra tienopyridiner, furanopyridiner, pyridopyridiner, pyrimidinopyridiner, imidazolpyridiner, tiazolpyridiner, oksazolpyridiner, kinolinm, isokinolin og cinnolin;

eller hvor radikalene R¹ og R², sammen med pyridinet som bærer dem, danner en forbindelse av formel Id:

75



hvor V er S, O eller NR^k , og R^k er valgt fra hydrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, aryl eller benzyl;
 hvor en arylradikal eventuelt kan være substituert ved 1 til 5 substituenten som definert
 ovenfor; og

5

R^{24} , R^{25} , R^{26} og R^{27} i hvert tilfelle uavhengig av hverandre har betydningen av R^1 , R^2 og
 R^3 ;

f er 1 til 8;

10

g er 0 eller 1 til $(2f+1)$;

x er 0 til 3; og

15

h er 3 til 7;

inkludert fysiologisk aktive salter derav.

2.

20

Forbindelse ifølge krav 1, der anemien er assosiert med unormalt hemoglobin eller
 unormale erytrocytter.

3.

25

Forbindelse ifølge krav 1, der anemien er assosiert med en tilstand valgt fra gruppen
 bestående av diabetes, kreft, magesår, immunosuppressiv sykdom, infeksjon og
 inflammasjon.

4.

Forbindelse ifølge krav 1, der anemien er assosiert med diabetes, kreft, magesår eller AIDS.

5.

5 Forbindelse ifølge krav 2, der anemien er assosiert med mikrocytisk anemi, hypokrom anemi eller aplastisk anemi.

6.

10 Forbindelse ifølge krav 1, der anemien er assosiert med stråleterapi, kjemoterapi, nyredialyse eller kirurgi.

7.

15 Forbindelse ifølge krav 1, der anemien er assosiert med blodtap.

8.

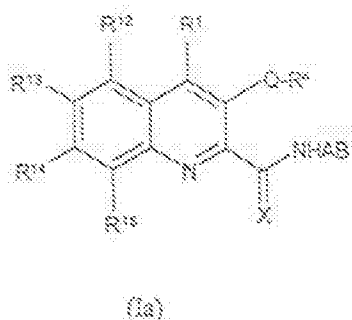
Forbindelse ifølge krav 1, der anemien er assosiert med defekt jerntransport, prosessering eller utnyttelse.

9.

20 Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der forbindelsen er for oral administrering.

10.

25 Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, der R^2 og R^3 , sammen med pyridinet som bærer dem, eventuelt danner et substituert kinolin ifølge formelen Ia:

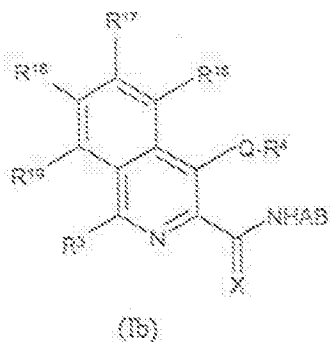


og substituentene R^{12} og R^{15} i hvert tilfelle uavhengig av hverandre, har betydningen til R^1 , R^2 og R^3 .

11.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 9, der R^1 og R^2 , sammen med pyridinet som bærer dem, eventuelt danner et substituert isokinolin ifølge formelen Ib:

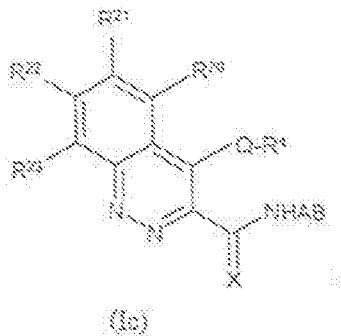
5



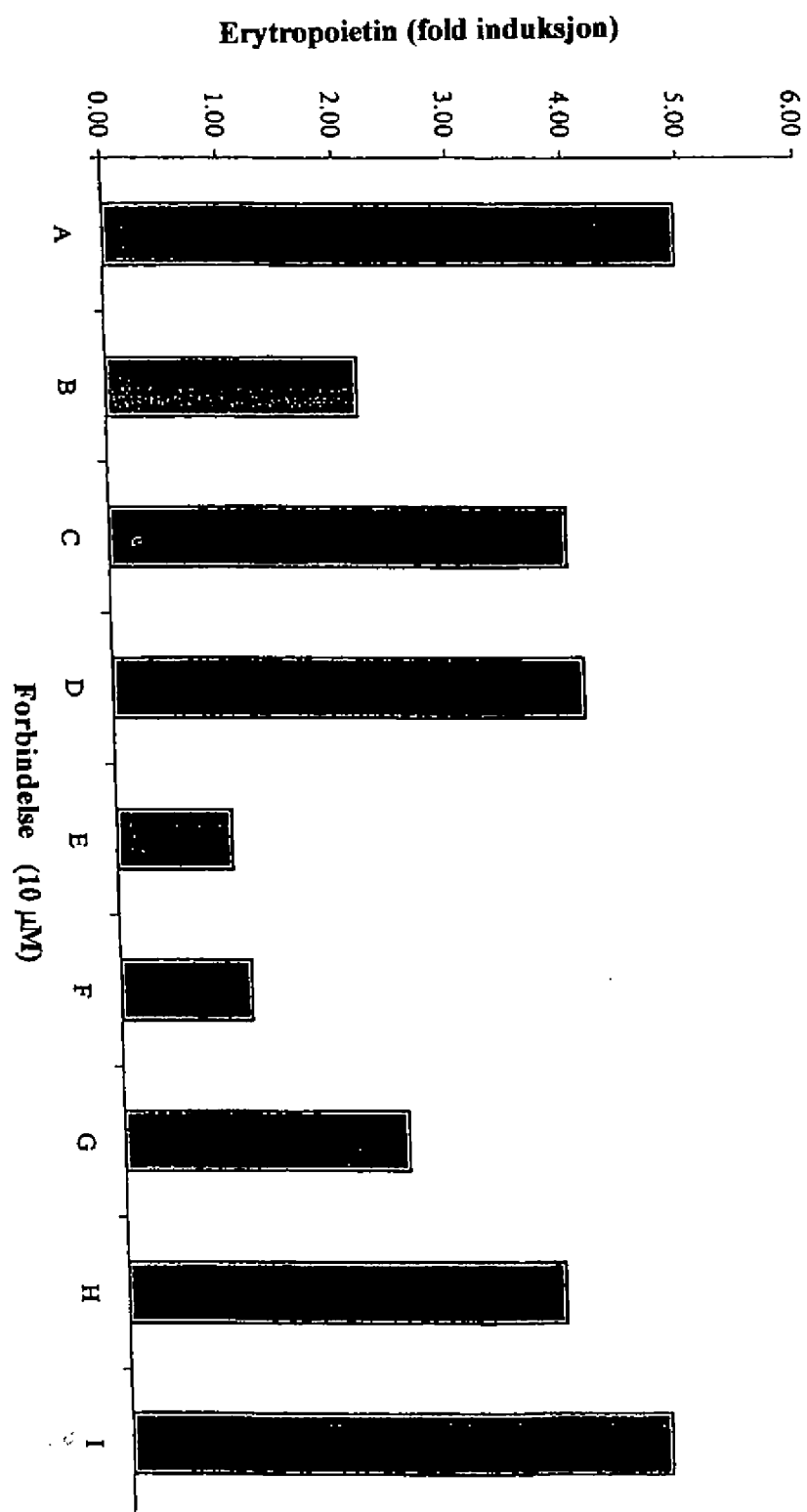
og substituentene R^{16} og R^{19} i hvert tilfelle uavhengig av hverandre, har betydningen til R^1 , R^2 og R^3 .

10 12.

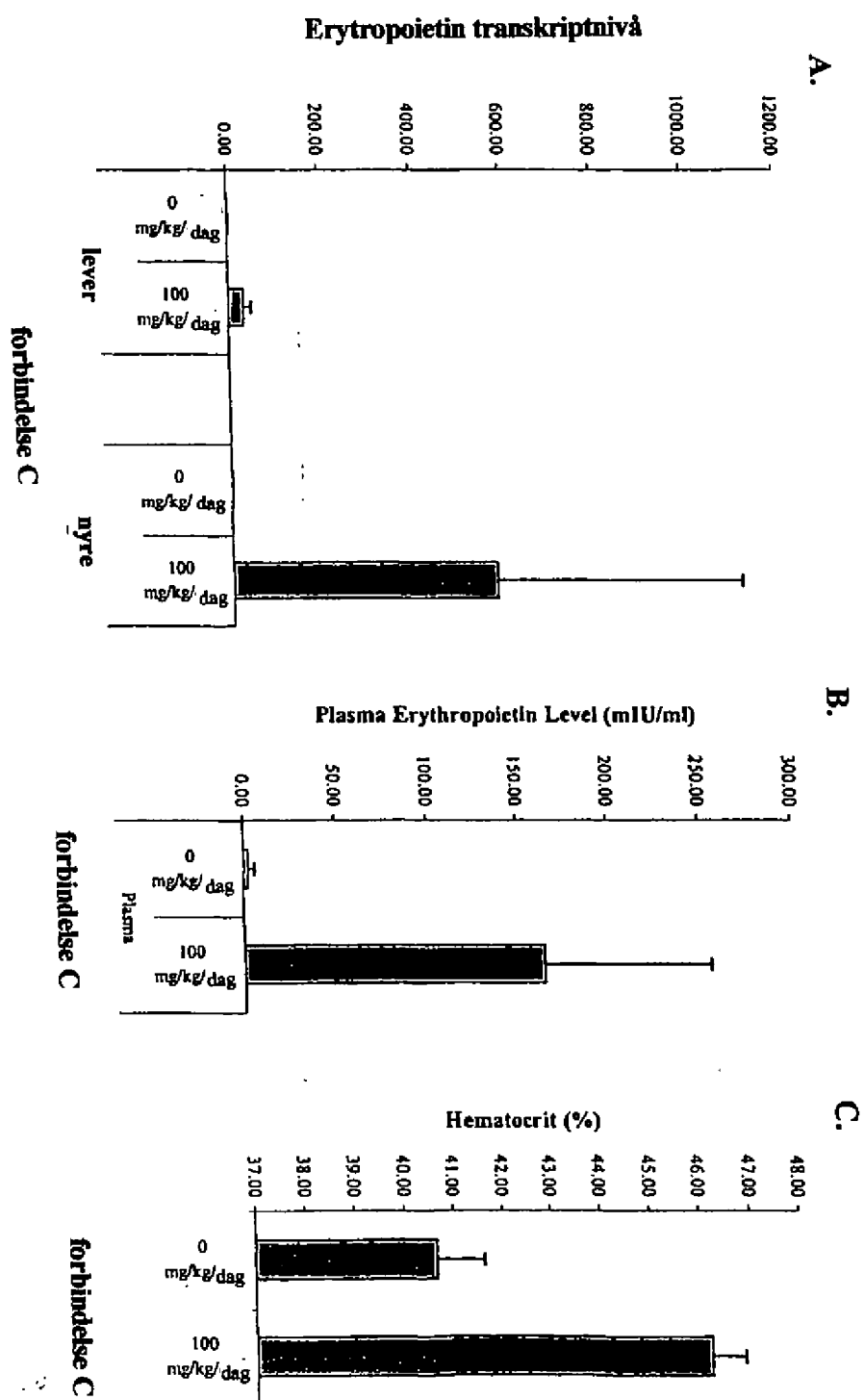
Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 9, der R^1 og R^2 , sammen med pyridinet som bærer dem, eventuelt danner et substituert cinnolin ifølge formelen Ic:



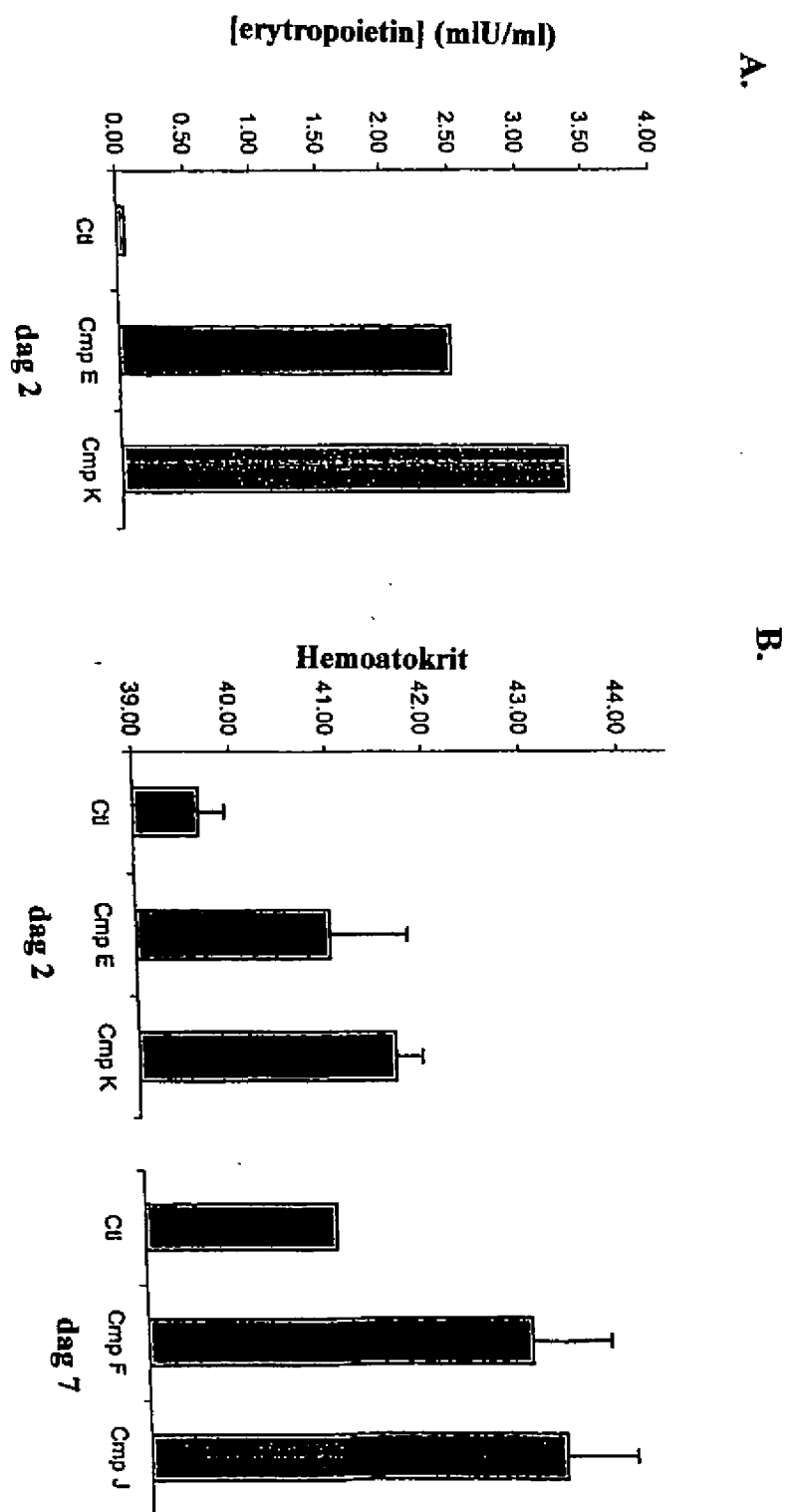
15 og substituentene R^{20} og R^{23} i hvert tilfelle uavhengig av hverandre, har betydningen til R^1 , R^2 og R^3 .



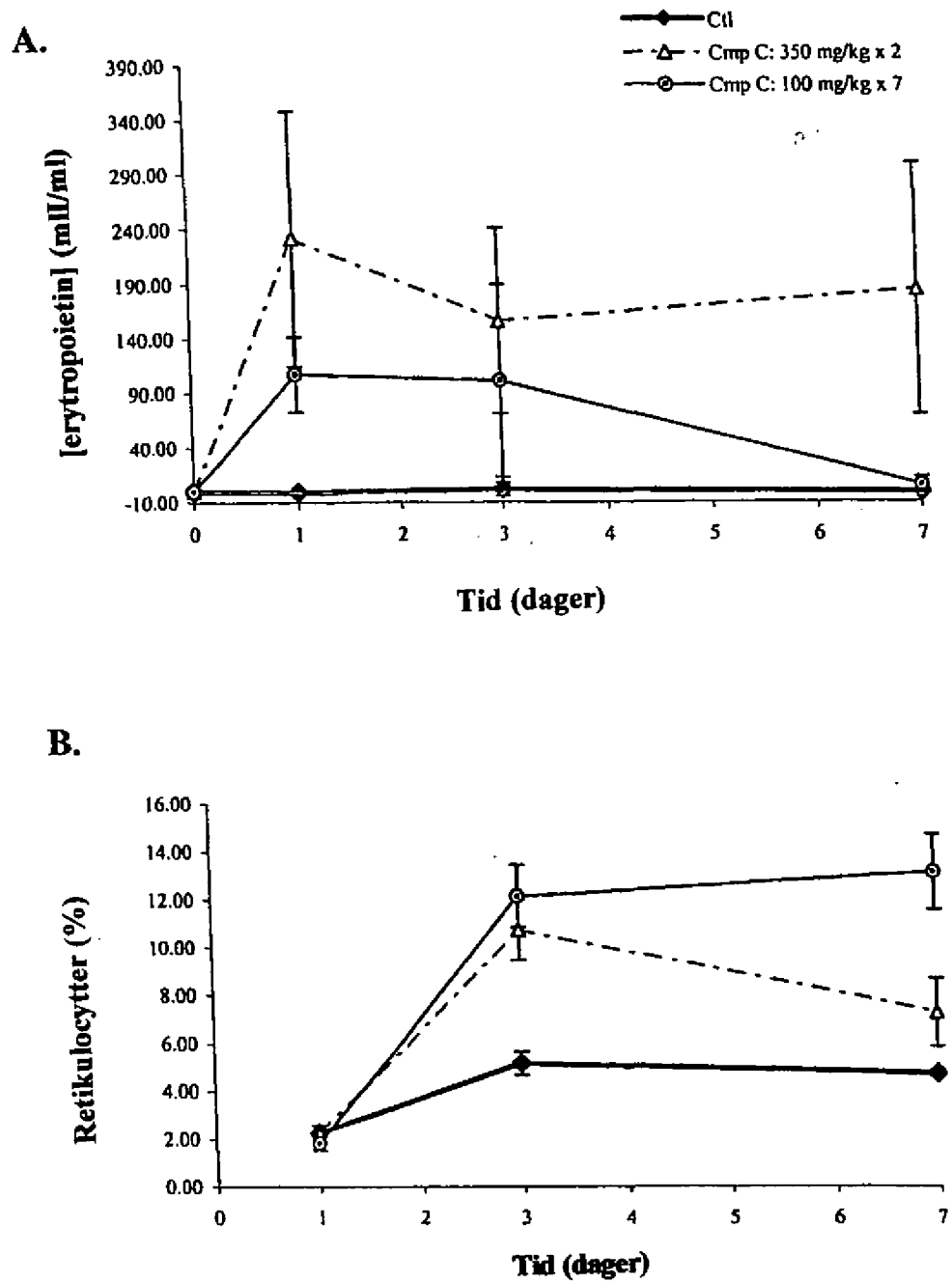
Figur 1



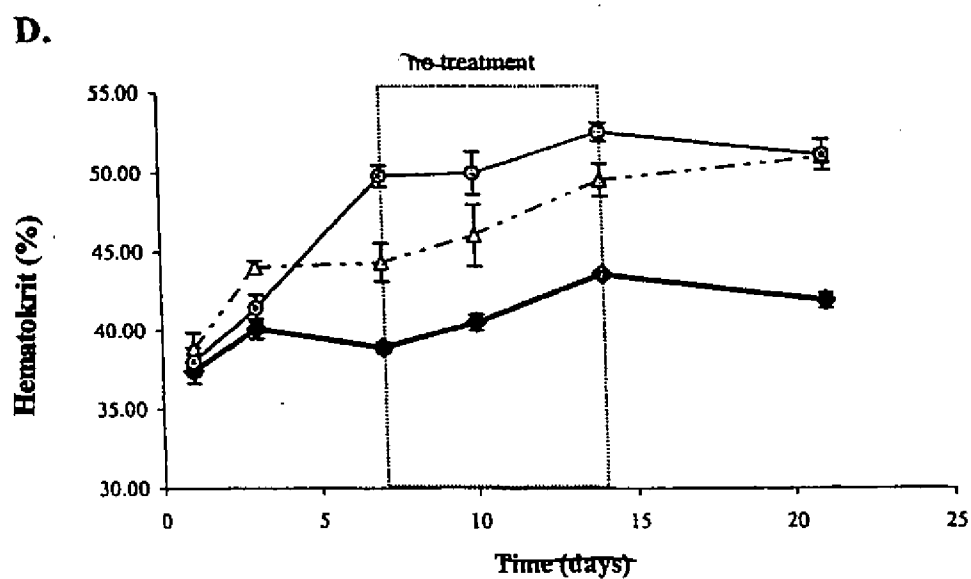
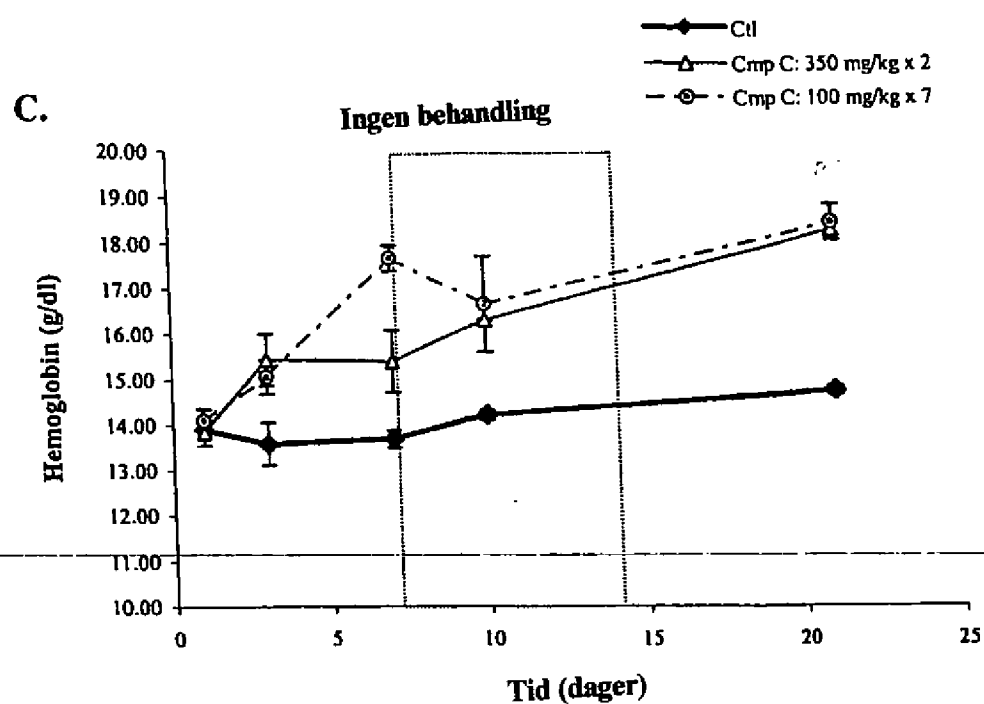
Figur 2



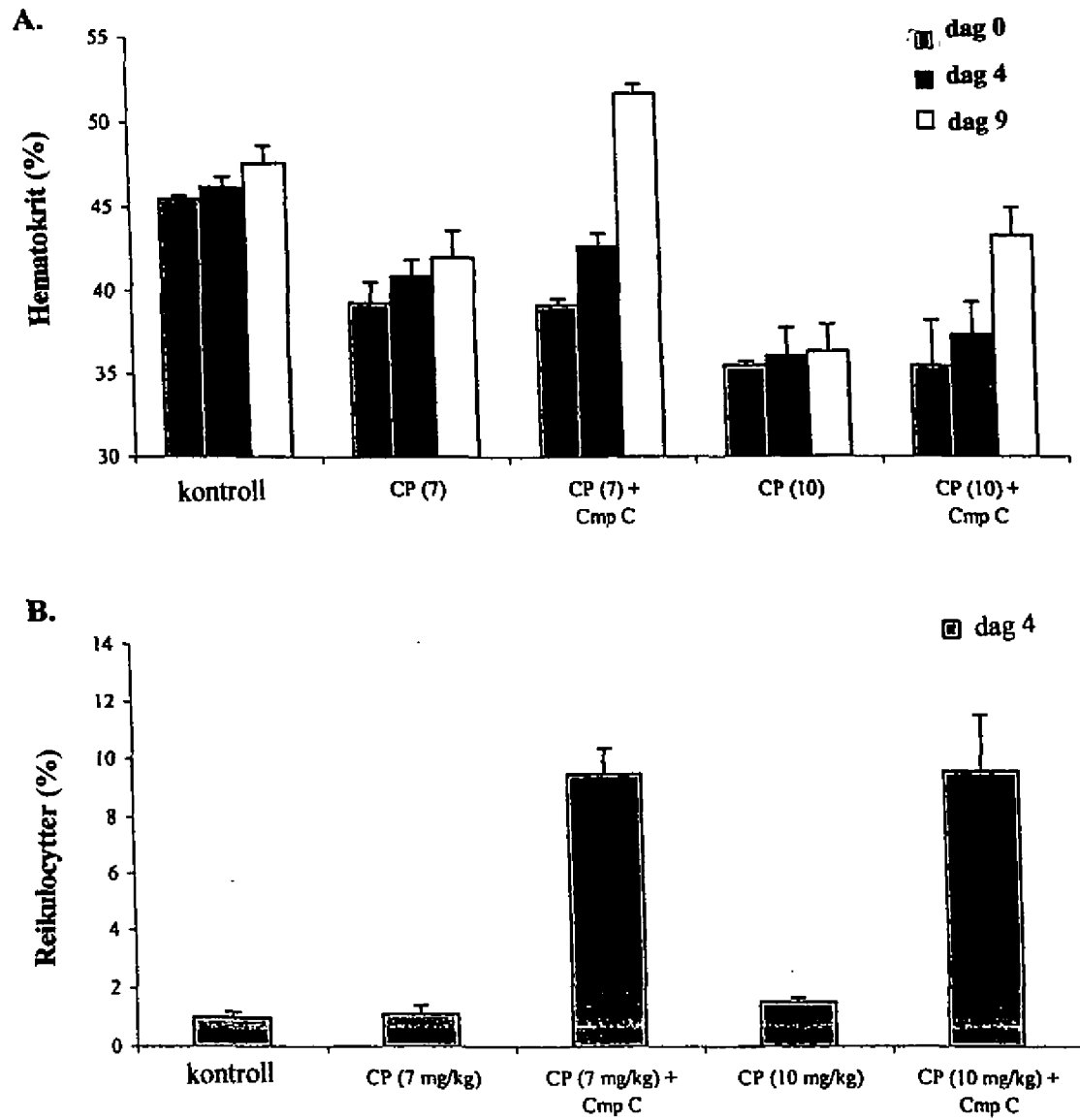
Figur 3



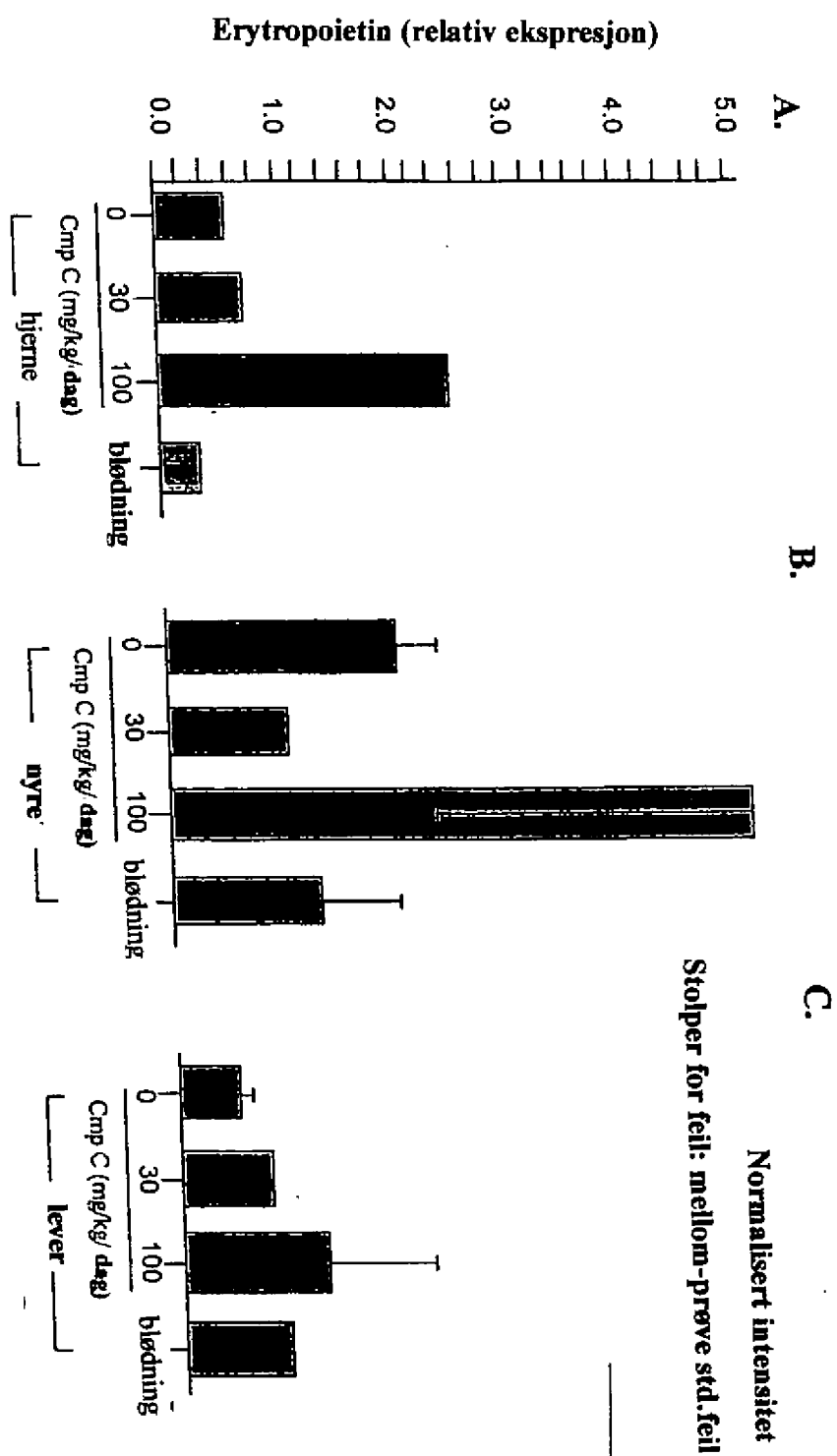
Figur 4



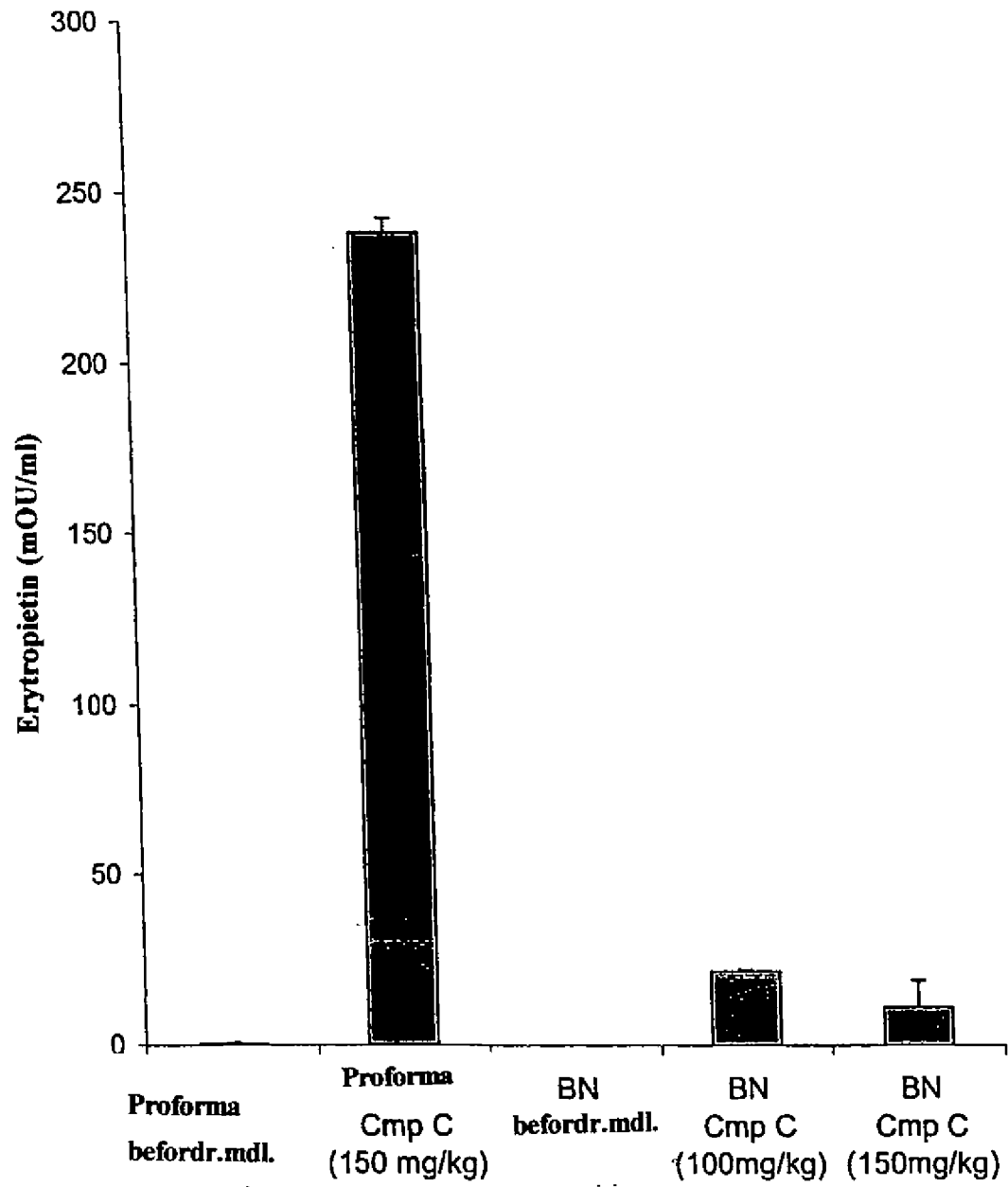
Figur 4 (con't)



Figur 5



Figur 6



Figur 7