

Traduzione del testo del brevetto europeo

No. 3 000 808

a nome: Akebia Therapeutics Inc.

a: Cambridge, MA 02142 - USA

dal titolo: Derivati di acido 5-((alofenil)-3-idrossi-piridin-2-il)-carbossilico come intermedi per la preparazione di acidi carbonilamminoalcanoici, loro esteri e ammidi.

- - - - -

Descrizione

CAMPO DELL' INVENZIONE

Sono descritti processi per la preparazione di acidi [(3-idrossipiridin-2-carbonil)ammino]alcanoici, derivati, tra gli altri, 5-aril-sostituiti e 5-eteroaril-sostituiti di acidi [(3-idrossipiridin-2-carbonil)ammino]acetici. Ulteriormente descritti sono metodi per produrre profarmaci di acidi [(3-idrossipiridin-2-carbonil)ammino]acetici, per esempio, esteri di acidi [(3-idrossipiridin-2-carbonil)ammino]acetici e ammidi dell'acido [(3-idrossipiridin-2-carbonil)ammino]acetico. I composti descritti sono utili come inibitori della prolil idrossilasi o per il trattamento di condizioni in cui si desidera l'inibizione della prolil idrossilasi.

Sono qui forniti intermedi utilizzati in detti

processi e metodi.

ANTEFATTO DELL' INVENZIONE

La domanda di brevetto PCT WO 2008/002576 A1 (Kawamoto et al.) si riferisce ad inibitori di HIF-1 α prolini idrossilasi, a composizioni che comprendono gli inibitori di HIF-1 α prolini idrossilasi e a metodi per il controllo, tra le altre cose, della malattia vascolare periferica (PVD - Peripheral Vascular Disease), la malattia arteriosa coronarica (CAD - Coronary Artery Disease), danno cardiaco, ischemia, e anemia.

La domanda di brevetto PCT WO 2012/170442 A1 (Shalwitz et al.) descrive acido {[5-(3-fluorofenil)-3-idrossipiridina-2-carbonil]-ammino}acetico e i loro profarmaci di estere ed ammidi, che possono stabilizzare il fattore 2-alfa inducibile da ipossia (HIF-2 α) e quindi fornire un metodo per trattare il cancro. Ulteriormente descritte sono composizioni che comprendono acido {[5-(3-fluorofenil)-3-idrossipiridina-2-carbonil]-ammino}acetico e/o loro profarmaci che possono essere utilizzati per trattare il cancro.

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

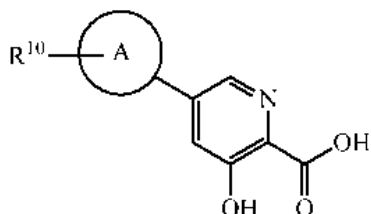
La **Figura 1** descrive schematicamente un processo per preparare gli inibitori di prolini idrossilasi descritti.

La **Figura 2** descrive schematicamente un processo per preparare i profarmaci esterei degli inibitori di prolil idrossilasi descritti.

La **Figura 3** descrive schematicamente un processo per preparare i profarmaci amidici degli inibitori di prolil idrossilasi descritti.

SOMMARIO DELLA DESCRIZIONE

L'invenzione fornisce un composto avente la formula:



in cui A è un anello scelta da:

2,3-difluorofenile, 3,4-difluorofenile, 3,5-difluorofenile, 2-clorofenile, 3-clorofenile, 2,3-diclorofenile, 3,4-diclorofenile, 3-bromofenile, 3,5-diclorofenile, 2,3,4-trifluorofenile, 2,3,5-trifluorofenile, 2,3,6-trifluorofenile, 2,4,5-trifluorofenile, 2,4,6-trifluorofenile, 2,4-diclorofenile, 2,5-diclorofenile, 2,6-diclorofenile, 3,4-diclorofenile, 2,3,4-triclorofenile, 2,3,5-triclorofenile, 2,3,6-triclorofenile, 2,4,5-triclorofenile, 3,4,5-triclorofenile, 2,4,6-triclorofenile, 2-cloro-3-metilfenile, 2-cloro-4-metilfenile, 2-cloro-5-metilfenile, 2-cloro-6-metilfenile, 3-cloro-2-metilfenile, 3-

cloro-4-metilfenile, 3-cloro-5-metilfenile, 3-cloro-6-metilfenile, 2-fluoro-3-metilfenile, 2-fluoro-4-metilfenile, 2-fluoro-5-metilfenile, 2-fluoro-6-metilfenile, 3-fluoro-2-metilfenile, 3-fluoro-4-metilfenile, 3-fluoro-5-metilfenile, e 3-fluoro-6-metilfenile;

Le unità R^{10} rappresentano almeno una sostituzione facoltativamente presente per un atomo di idrogeno dell'anello; o due unità R^{10} possono essere prese insieme per formare un anello cicloalchilico C_4-C_8 sostituito o non sostituito, un anello arilico C_6 o C_{10} sostituito o non sostituito, un anello eterociclico C_2-C_8 sostituito o non sostituito, o un anello eteroarilico da C_3 a C_5 sostituito o non sostituito, in cui gli anelli eterociclici ed eteroarilici comprendono uno o più eteroatomi indipendentemente scelti tra ossigeno (O), azoto (N), o zolfo (S).

In una forma di realizzazione, l'anello A può essere sostituito da uno o più unità R^{10} , indipendentemente scelte tra:

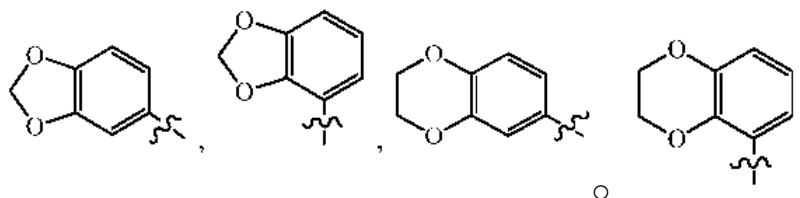
- i) alchile, alchenile e alchinile C_1-C_{12} lineare, C_3-C_{12} ramificato o C_3-C_{12} ciclico;
- ii) arile C_6 o C_{10} ;
- iii) alchilenarile C_7 o C_{11} ;
- iv) anelli eterociclici C_1-C_9 ;

- v) anelli eteroarilici C₁-C₉;
- vi) $-(CR^{102a}R^{102b})_aOR^{101}$;
- vii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)R^{101}$;
- viii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)OR^{101}$;
- ix) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)N(R^{101})_2$;
- x) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)R^{101}$;
- xi) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)_2R^{101}$;
- xii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})_2$;
- xiii) alogeno;
- xiv) $-(CR^{102a}R^{102b})_aCN$;
- xv) $-(CR^{102a}R^{102b})_aNO_2$;
- xvi) $-(CH_j, X_k)_aCH_jX_k$; in cui X è alogeno, l'indice j è un numero intero da 0 a 2, j+k = 3; l'indice j' è un numero intero da 0 a 2, j'+k' = 2;
- xvii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSR^{101}$;
- xviii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_2R^{101}$; e
- xix) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_3R^{101}$;

in cui ciascun R¹⁰¹ è indipendentemente idrogeno, alchile C₁-C₆ lineare, C₃-C₆ ramificato o C₃-C₆ ciclico, fenile, benzile, eterociclico, o eteroarile sostituito o non sostituito; o due unità R¹⁰¹ possono essere prese insieme per formare un anello comprendente da 3 a 7 atomi; R^{102a} e R^{102b} sono ciascuno indipendentemente idrogeno o alchile C₁-C₄ lineare o C₃-C₄ ramificato; l'indice "a" è da 0 a 4.

In una forma di realizzazione, due unità R^{10} possono essere presi insieme per formare un anello eterociclico C_2-C_8 , in cui l'anello eterociclico comprende uno o più eteroatomi indipendentemente scelti tra ossigeno (O), azoto (N) o zolfo (S).

Due unità R^{10} possono essere presi insieme per formare un anello A che ha una formula scelta tra:



DESCRIZIONE DETTAGLIATA

I materiali, composti, composizioni, articoli e metodi qui descritti possono essere compresi più facilmente facendo riferimento alla seguente descrizione dettagliata degli aspetti specifici della materia descritta e degli esempi ivi compresi.

Prima che i presenti materiali, composti, composizioni, articoli, dispositivi e metodi siano esposti e descritti, è da intendersi che gli aspetti di seguito descritti non sono limitati a specifici metodi di sintesi o a specifici reagenti, e come tali possono, di certo, variare. Si deve anche intendere che la terminologia utilizzata nel presente documento ha lo scopo di descrivere solo particolari aspetti e non è intesa essere limitativa.

Inoltre, per tutta questa descrizione, si fa riferimento a varie pubblicazioni.

Definizioni generali

In questa descrizione e nelle rivendicazioni che seguono, si farà riferimento ad un certo numero di termini, che viene definito per avere i seguenti significati:

Tutte le percentuali, i rapporti e le proporzioni sono qui in peso, se non diversamente specificato. Tutte le temperature sono in gradi Celsius (°C) se non diversamente specificato.

Con "farmaceuticamente accettabile" si intende un materiale che non sia biologicamente o altrimenti indesiderabile, cioè, il materiale può essere somministrato ad un individuo con il composto attivo in questione senza provocare effetti biologici clinicamente inaccettabili o senza interagire in maniera negativa con uno qualsiasi degli altri componenti della composizione farmaceutica in cui è contenuto.

Un per cento in peso di un componente, se non è specificamente indicato il contrario, si basa sul peso totale della formulazione o composizione in cui il componente è contenuto.

"Mescolanza" o "miscela" sono generalmente usati in questo contesto per intendere una combinazione fi-

sica di due o più componenti differenti.

In tutta la descrizione e nelle rivendicazioni di questa descrizione il termine "comprendere" e altre forme della parola, come "comprendente" e "comprende", significa incluso ma non limitato a, e non intende escludere, ad esempio, altri additivi, componenti, numeri interi, o fasi.

Come utilizzato nella descrizione e nelle successive rivendicazioni, le forme singolari "uno, una, un" e "il, lo, la" comprendono i riferimenti plurali a meno che il contesto imponga chiaramente il contrario. Così, per esempio, il riferimento a "acido [(3-idrossipiridin-2-carbonil)ammino]alcanoico" comprende miscele di due o più di tali acidi [(3-idrossipiridina-2-carbonil)ammino]alcanoici, un riferimento a "il composto" comprende miscele di due o più di tali composti, che possono comprendere miscele di isomeri ottici (miscele racemiche), e simili.

"Facoltativo" o "facoltativamente" significa che l'evento o la circostanza descritti successivamente possono o possono non accadere, e che la descrizione comprende i casi in cui l'evento o circostanza si verifica e le istanze in cui non è così.

I campi possono essere espressi nel presente documento come da "circa" un valore particolare, e/o a

"circa" un altro valore particolare. Quando un tale campo viene espresso, un altro aspetto comprende da un valore particolare e/o ad un altro valore particolare. Analogamente, quando i valori sono espressi come approssimazioni, utilizzando l'antecedente "circa", si comprenderà che il valore particolare forma un altro aspetto. Sarà inoltre inteso che i punti di estremità di ciascuno degli intervalli sono significativi sia in relazione all'altro valore di estremità, sia indipendentemente dall'altro valore di estremità. Inoltre è altresì inteso che ci sono una serie di valori qui descritti, e che ogni valore viene qui descritto anche come "circa" quel particolare valore oltre al valore stesso. Ad esempio, se è descritto il valore "10", quindi è anche descritto "circa 10". Resta inoltre inteso che quando un valore viene descritto, allora sono anche descritti quindi "minore del o uguale al valore", "maggiore del o uguale al valore" e possibili intervalli tra i valori, come opportunamente compreso dal tecnico del ramo. Ad esempio, se viene qui descritto il valore "10", allora viene anche descritto "minore o uguale a 10" e "maggiore o uguale a 10". Resta inoltre inteso che in tutta la domanda i dati vengono forniti in numerosi formati differenti e che questi dati rappresentano

punti finali e punti di partenza e intervalli per qualsiasi combinazione dei punti di dati. Ad esempio, se sono descritti un particolare punto di dati "10" e un particolare punto di dati "15", resta inteso che sono considerati descritti maggiore di, maggiore o uguale a, minore di, minore o uguale a, e pari a 10 e 15, come pure tra 10 e 15. Resta altresì inteso che viene anche descritta ciascuna unità tra due unità particolari. Ad esempio, se sono descritti 10 e 15, allora sono anche descritti 11, 12, 13, e 14.

La seguente gerarchia chimica viene utilizzata in tutta la specifica per descrivere e permettere l'ambito della presente descrizione e per sottolineare in modo particolare e rivendicare in modo distinto le unità che comprendono i composti oggetto della presente informativa, tuttavia, se non altrimenti specificamente definito, i termini utilizzati nel presente documento sono gli stessi di quelli contenuti nella ordinaria esperienza del tecnico del ramo. Il termine "idrocarbide", rappresenta una qualsiasi unità a base di atomi di carbonio (molecola organica), dette unità facoltativamente contenendo uno o più gruppi funzionali organici, inclusi i sali comprendenti atomi inorganici, e tra questi, sali carbossilati, sali di ammonio quaternario. All'interno

dell'ampio significato del termine "idrocarbile" vi sono le classi "idrocarbile aciclico" e "idrocarbile ciclico" i quali termini sono usati per dividere le unità idrocarboliche nelle classi cicliche e non cicliche.

Per quanto riguarda le seguenti definizioni, le unità "idrocarbile ciclico" possono comprendere soltanto atomi di carbonio nell'anello (cioè, anelli carbociclici e arilici) o queste unità possono comprendere uno o più eteroatomi nell'anello (cioè, anelli eterociclici e eteroarilici). Per anelli "carbociclici" il minor numero di atomi di carbonio in un anello è di 3 atomi di carbonio; ciclopropile. Per anelli "arilici" il minor numero di atomi di carbonio in un anello è di 6 atomi di carbonio; fenile. Per anelli "eterociclici" il minor numero di atomi di carbonio in un anello è di 1 atomo di carbonio; diazirinile, un anello eterociclico C_1 . L'ossido di etilene è composto da 2 atomi di carbonio ed è un anello eterociclico C_2 . Per anelli "eteroarilici" il minor numero di atomi di carbonio in un anello è di 1 atomo di carbonio; 1,2,3,4-tetrazolile, un anello eteroarile C_1 . I termini "eterociclo" e "anello eterociclico" possono comprendere anche "anelli eteroarilici". La seguente è una descrizione non limitativa di unità

previste dai termini "idrocarbide aciclico" e "idrocarbide ciclico" come qui usati.

A. Idrocarbide aciclico sostituito o non sostituito:

Per gli scopi della presente descrizione il termine "idrocarbide aciclico sostituito o non sostituito" comprende 3 categorie di unità:

- 1) alchile lineare o ramificato, esempi non limitativi del quale comprendono, metile (C₁), etile (C₂), n-propile (C₃), iso-propile (C₃), n-butile (C₄), sec-butile (C₄), iso-butile (C₄), tert-butile (C₄), e simili; alchile sostituito lineare o ramificato, esempi non limitativi del quale comprendono, idrossimetile (C₁), clorometile (C₁), trifluorometile (C₁), amminometile (C₁), 1-cloroetile (C₂), 2-idrossietile (C₂), 1,2-difluoroetile (C₂), 3-carbossipropile (C₃), e simili.
- 2) alchenile lineare o ramificato, esempi non limitativi del quale comprendono, etenile (C₂), 3-propenile (C₃), 1-propenile (anche 2-metiletenile) (C₃), isopropenile (anche 2-metileteten-2-ile) (C₃), buten-4-ile (C₄), e simili; alchenile sostituito lineare o ramificato, esempi non limitativi del quale comprendono, 2-cloroetenile (anche 2-clorovinile) (C₂), 4-idrossibuten-1-ile

(C₄), 7-idrossi-7-metil-ott-4-en-2-ile (C₉), 7-idrossi-7-metilotta-3,5-dien-2-ile (C₉), e simili.

- 3) alchinile lineare o ramificato, esempi non limitativi del quale comprendono, etenile (C₂), prop-2-inile (anche propargile) (C₃), propin-1-ile (C₃), e 2-metil-es-4-in-1-ile (C₇); alchinile sostituito lineare o ramificato, esempi non limitativi del quale comprendono, 5-idrossi-5-metilees-3-inile (C₇), 6-idrossi-6-metileept-3-in-2-ile (C₈), 5-idrossi-5-etilept-3-inile (C₉), e simili.

B. Idrocarbide ciclico sostituito e non sostituito:
Per gli scopi della presente descrizione il termine "idrocarbide ciclico sostituito e non sostituito" ricomprende 5 categorie di unità:

- 1) Il termine "carbociclico" è qui definito come "comprendente anelli che comprendono da 3 a 20 atomi di carbonio, in una forma di realizzazione da 3 a 10 atomi di carbonio, in un'altra forma di realizzazione da 3 a 7 atomi di carbonio, in ancora una ulteriore forma di realizzazione 5 o 6 atomi di carbonio, in cui gli atomi che comprendono detti anelli sono limitati agli atomi di carbonio, ed ulteriormente ciascun anello può essere indipendentemente sostituito con una o più

funzioni capaci di sostituire uno o più atomi di idrogeno". I seguenti sono esempi non limitativi di "anelli carbociclici sostituiti e non sostituiti" che comprendono le seguenti categorie di unità:

- i) anelli carbociclici aventi un singolo anello idrocarburico sostituito o non sostituito, esempi non limitativi dei quali comprendono, ciclopropile (C_3), 2-metil-ciclopropile (C_3), ciclopropenile (C_3), ciclobutile (C_4), 2,3-diidrossiciclobutile (C_4), ciclobutenile (C_4), ciclopentile (C_5), ciclopentenile (C_5), ciclopentadienile (C_5), cicloesile (C_6), cicloesenile (C_6), cicloeptile (C_7), cicloottanile (C_8), 2,5-dimetilciclopentile (C_5), 3,5-diclorocicloesile (C_6), 4-idrossicicloesile (C_6), e 3,3,5-trimetilecicloes-1-ile (C_6).
- ii) anelli carbociclici aventi due o più anelli idrocarburici fusi sostituiti o non sostituiti, esempi non limitativi dei quali comprendono, octaidropentalenile (C_8), octaidro-1*H*-indenile (C_9), 3*a*,4,5,6,7,7*a*-esaidro-3*H*-inden-4-ile (C_9), decaidroazulenile (C_{10}).
- iii) anelli carbociclici che sono anelli idrocarburi-
ci biciclici sostituiti o non sostituiti, esempi

non limitativi dei quali comprendono, biciclo[2.1.1]esanile, biciclo[2.2.1]eptanile, biciclo[3.1.1]eptanile, 1,3-dimetil[2.2.1]eptan-2-ile, biciclo[2.2.2]octanile, e biciclo[3.3.3] undecanile.

2) il termine "arile" è qui definito come "unità che comprendano almeno un anello fenilico o naftilico ed in cui non vi sono anelli eteroarilici o eterociclici fusi all'anello fenilico o naftilico e ulteriormente ciascun anello può essere indipendentemente sostituito con una o più funzioni capaci di sostituire uno o più atomi di idrogeno". I seguenti sono esempi non limitativi di "anelli arilici sostituiti e non sostituiti" che comprendono le seguenti categorie di unità:

i) anelli arilici C_6 o C_{10} sostituiti o non sostituiti; anelli fenilici e naftilici sia sostituito sia non sostituito, esempi non limitativi dei quali comprendono, fenile (C_6), naftilen-1-ile (C_{10}), naftilen-2-ile (C_{10}), 4-fluorofenile (C_6), 2-idrossifenile (C_6), 3-metilfenile (C_6), 2-ammino-4-fluorofenile (C_6), 2-(*N,N*-dietilammino)fenile (C_6), 2-cianofenile (C_6), 2,6-di-*tert*-butilfenile (C_6), 3-metossifenile (C_6), 8-idrossinaftilen-2-ile (C_{10}), 4,5-dimetossinaftilen-1-

ile (C_{10}), e 6-ciano-naftilen-1-ile (C_{10}).

ii) anelli arilici C_6 o C_{10} fusi con 1 o 2 anelli saturi per ottenere sistemi di anello C_8 - C_{20} , esempi non limitativi dei quali comprendono, biciclo [4.2.0]otta-1,3,5-trienile (C_8), e indanile (C_9).

3) I termini "eterociclico" e/o "eterociclo" sono qui definiti come "unità comprendenti uno o più anelli aventi da 3 a 20 atomi in cui almeno un atomo in almeno un anello è un eteroatomo scelto tra azoto (N), ossigeno (O), o zolfo (S), o miscele di N, O, e S, ed in cui ulteriormente l'anello che contiene l'eteroatomo è anche non un anello aromatico". I seguenti sono esempi non limitativi di "anelli eterociclici sostituiti e non sostituiti" che comprendono le seguenti categorie di unità:

i) unità eterocicliche aventi un anello singolo contenente uno o più eteroatomi, esempi non limitativi dei quali comprendono, diazirinile (C_1), aziridinile (C_2), urazolile (C_2), azetidininile (C_3), pirazolidininile (C_3), imidazolidininile (C_3), ossazolidininile (C_3), isossazolinile (C_3), tiazolidininile (C_3), isotiazolinile (C_3), ossatiazolidininile (C_3), ossazolidininone (C_3), idantoinile (C_3), tetraidrofuranile (C_4), pirrolidinile (C_4),

morfolinile (C₄), piperazinile (C₄), piperidinile (C₄), diidropiranile (C₅), tetraidropiranile (C₅), piperidin-2-onile (valerolattame) (C₅), 2,3,4,5-tetraidro-1*H*-azepinile (C₈), 2,3-diidro-1*H*-indolo (C₈), e 1,2,3,4-tetraidrochinoline (C₉).

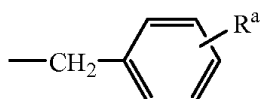
ii) unità eterocicliche avente 2 o più anelli uno dei quali è un anello eterociclico, esempi non limitativi dei quali comprendono esaidro-1*H*-pirrolizinile (C₇), 3a,4,5,6,7,7a-esaidro-1*H*-benzo[d]imidazolile (C₇), 3a,4,5,6,7,7a-esaidro-1*H*-indolile (C₈), 1,2,3,4-tetraidrochinolinile (C₉), e decaidro-1*H*-ciclotta[b]pirrolile (C₁₀).

4) Il termine "eteroarile" è qui definito come "comprendente uno o più anelli comprendenti da 5 a 20 atomi in almeno un atomo in un anello è un eteroatomo scelto tra azoto (N), ossigeno (O), o zolfo (S), o miscele di N, O, e S, ed in cui ulteriormente almeno uno degli anelli che comprende un eteroatomo è un anello aromatico". Anelli eteroarilici possono comprendere da 1 a 19 atomi di carbonio, in un'altra forma di realizzazione anelli eteroarilici possono comprendere da 1 a 9 atomi di carbonio. I seguenti esempi non limitativi di "anelli eterociclici sostituiti e non sostituiti" che comprendono le seguenti categorie

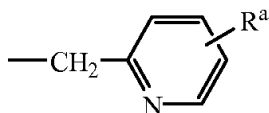
di unità:

- i) anelli eteroarilici contenenti un anello singolo, esempi non limitativi dei quali comprendono, 1,2,3,4-tetrazolile (C₁), [1,2,3]triazolile (C₂), [1,2,4]triazolile (C₂), triazinile (C₃), tiazolile (C₃), 1*H*-imidazolile (C₃), ossazolile (C₃), isossazolile (C₃), isotiazolile (C₃), furanile (C₄), tiofenile (C₄), pirimidinile (C₄), 2-fenilpirimidinile (C₄), piridinile (C₅), 3-metilpiridinile (C₅), e 4-dimetilamminopiridinile (C₅).
 - ii) anelli eteroarilici contenenti 2 o più anelli fusi uno dei quali è un anello eteroarilico, esempi non limitativi dei quali comprendono: 7*H*-purinile (C₅), 9*H*-purinile (C₅), 6-ammino-9*H*-purinile (C₅), 5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidinile (C₆), 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidinile (C₆), pirido[2,3-*d*]pirimidinile (C₇), 2-fenilbenzo[*d*]tiazolile (C₇), 1*H*-indolile (C₈), 4,5,6,7-tetraidro-1-*H*-indolile (C₈), chinossalinile (C₈), 5-metilechinossalinile (C₈), chinazolinile (C₈), chinolinile (C₉), 8-idrossi-chinolinile (C₉), e isochinolinile (C₉).
- 5) unità idrocarboliche cicliche C₁-C₆ 'tethered' (sia unità carbocicliche, unità arile C₆ o C₁₀, unità eterocicliche, o unità eteroariliche) che

sono connesse ad un'altra funzione, unità o nucleo della molecola per mezzo di una unità alchileniche C₁-C₆. Esempi non limitativi di unità idrocarboliche cicliche 'tethered' comprendono benzile C₁-(C₆) avente la formula:



in cui R^a è facoltativamente uno o più sostituzioni indipendentemente scelti per idrogeno. ulteriori esempi comprendono altre unità ariliche, tra gli altri, (2-idrossifenil)esile C₆-(C₆); naftalen-2-ilmetile C₁-(C₁₀), 4-fluorobenzile C₁-(C₆), 2-(3-idrossifenil)etile C₂-(C₆), come pure unità alchilencarbocicliche sostituite e non sostituite C₃-C₁₀, ad esempio, ciclopropilmetile C₁-(C₃), ciclopentiletile C₂-(C₅), cicloesilmetile C₁-(C₆). Comprese in questa categoria sono le unità alchilen-eteroariliche C₁-C₁₀ sostituite e non sostituite, ad esempio una unità 2-picolile C₁-(C₆) avente la formula:

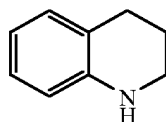


in cui R^a è lo stesso come sopra definito. In aggiunta, le unità idrocarboliche cicliche C₁-C₁₂ tethered comprendono le unità alchileneterocicliche e alchilen-eteroariliche C₁-C₁₀, esempi non

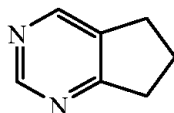
limitativi delle quali comprendono, aziridinilmetile C₁-(C₂) e ossazol-2-ilmetile C₁-(C₃).

Ai fini della presente descrizione gli anelli carbociclici sono da C₃ a C₂₀; gli anelli arilici sono C₆ o C₁₀; gli anelli eterociclici sono da C₁ a C₉; e anelli eteroarilici sono da C₁ a C₉.

Ai fini della presente descrizione, e per dare coerenza nella definizione presenti, le unità ad anello fuso, così come gli anelli spirociclici, gli anelli biciclici e simili, che comprendono un singolo eteroatomo saranno caratterizzati e qui riferiti come essere inglobati dalla famiglia ciclica corrispondente all'anello contenente un eteroatomo, anche se il tecnico esperto può avere caratterizzazioni alternative. Per esempio, la 1,2,3,4 tetraidrochinolina avente formula:

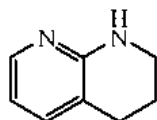


è, per gli scopi della presente descrizione, definita come una unità eterociclico. La 6,7-diidro-5H-ciclopentapirimidina avente la formula:



è, per gli scopi della presente descrizione, definita come una unità eteroarilica. Quando una unità di anello fuso contiene eteroatomi sia in un anello non

aromatico (anello eterociclico) sia in un anello arilico (anello eteroarilico), l'anello arilico predominerà e determinerà il tipo della categoria a cui l'anello è qui assegnato per gli scopi di descrivere l'invenzione. Ad esempio, la 1,2,3,4-tetraidro-[1,8]naftpiridina avente la formula:



è, per gli scopi della presente descrizione, è definita come una unità eteroarilica.

Il termine "sostituito" è utilizzato per tutta la descrizione. Il termine "sostituito" è applicato alle unità descritte qui come "unità o funzione sostituita è una unità o una funzione idrocarbilica, sia aciclica o ciclica, che ha uno o più atomi di idrogeno sostituiti da un sostituito o numerosi sostituenti come definito qui nel seguito". Le unità, quando sostituiscono atomi di idrogeno sono in grado di sostituire un atomo di idrogeno, due atomi di idrogeno, o tre atomi di idrogeno di una funzione idrocarbilica alla volta. Inoltre, questi sostituenti possono sostituire due atomi di idrogeno su due carboni adiacenti per formare detto sostituito, una nuova funzione o una unità. Ad esempio, un'unità sostituita che richiede una sola sostituzione di atomo

di idrogeno comprende alogeno, ossidrile, e simili. Una sostituzione di due atomi di idrogeno comprende carbonile, ossimino e simili. Una sostituzione di due atomi di idrogeno con due adiacenti atomi di carbonio comprende epossidi e simili. Una sostituzione di tre idrogeno comprende ciano e simili. Il termine sostituito è usato in tutta la presente descrizione per indicare che una funzione idrocarbica, tra l'altro, un anello aromatico, una catena alchilica; possono avere uno o più atomi di idrogeno sostituito da un sostituito. Quando una funzione viene descritta come "sostituita" un qualsiasi numero di atomi di idrogeno può essere sostituito. Ad esempio, 4-idrossifenile è un "anello carbociclico aromatico sostituito (anello arilico)", (N,N-dimetil-5-ammino)ottanile è una "unità alchile C₈ lineare sostituita", 3-guanidinopropile è una "unità alchile C₃ lineare sostituita", e 2-carbossipiridinile è una "unità eteroarilica sostituita".

I seguenti sono esempi non limitativi di unità che possono sostituire gli atomi di idrogeno in una unità carbociclica, arilica, eterociclica o eteroarilica:

- i) alchile, alchinile, alchenile C₁-C₁₂ lineare, C₃-C₁₂ ramificato, o C₃-C₁₂ ciclico sostituito

- o non sostituito; metile (C₁), etile (C₂), etenile (C₂), etinile (C₂), n-propile (C₃), iso-propile (C₃), ciclopropile (C₃), 3-propenile (C₃), 1-propenile (anche 2-metiletene) (C₃), isopropenile (anche 2-metiletene-2-ile) (C₃), prop-2-inile (anche propargile) (C₃), propin-1-ile (C₃), n-butile (C₄), sec-butile (C₄), iso-butile (C₄), tert-butile (C₄), ciclobutile (C₄), buten-4-ile (C₄), ciclopentile (C₅), cicloesile (C₆);
- ii) arile C₆ o C₁₀ sostituito o non sostituito; ad esempio, fenile, naftile (anche riferito qui come naftilen-1-ile (C₁₀) o naftilen-2-ile (C₁₀));
- iii) alchilenarile C₇ o C₁₁ sostituito o non sostituito; ad esempio, benzile, 2-feniletile, naftilen-2-ilmetile;
- iv) anelli eterociclici C₁-C₉ sostituiti o non sostituiti; come qui descritto nel seguito;
- v) anelli eteroarilici C₁-C₉ sostituito o non sostituito; come qui descritto nel seguito;
- vi) $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{OR}^{101}$; ad esempio, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, e -CH₂OCH₂CH₂CH₃;
- vii) $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{C}(\text{O})\text{R}^{101}$; ad esempio, -COCH₃,

- $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, e $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- viii) $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{C}(\text{O})\text{OR}^{101}$; ad esempio, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, e $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- ix) $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{101})_2$; ad esempio, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, e $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$;
- x) $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{N}(\text{R}^{101})\text{C}(\text{O})\text{R}^{101}$; ad esempio, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$, e $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
- xi) $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{N}(\text{R}^{101})\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{101}$; ad esempio, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, e $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- xii) $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{N}(\text{R}^{101})_2$; ad esempio, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, e $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
- xiii) alogeno; $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, e $-\text{I}$;
- xiv) $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{CN}$;
- xv) $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{NO}_2$;
- xvi) $-(\text{CH}_j\text{X}_k)_a\text{CH}_j\text{X}_k$; in cui X è alogeno, l'indice j è un numero intero da 0 a 2, $j + k = 3$; l'indice j' è un numero intero da 0 a 2, $j' + k' = 2$; ad esempio, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, o $-\text{CBr}_3$;

- xvii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSR^{101}$; $-SH$, $-CH_2SH$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-SC_6H_5$, e $-CH_2SC_6H_5$;
- xviii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_2R^{101}$; ad esempio, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$, e $-CH_2SO_2C_6H_5$; e
- xix) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_3R^{101}$; ad esempio, $-SO_3H$, $-CH_2SO_3H$, $-SO_3CH_3$, $-CH_2SO_3CH_3$, $-SO_3C_6H_5$, e $-CH_2SO_3C_6H_5$;

in cui ciascun R^{101} è indipendentemente idrogeno, alchile C_1-C_6 lineare, C_3-C_6 ramificato, o C_3-C_6 ciclico sostituiti o non sostituiti, fenile, benzile, eterociclico, o eteroarile; o due unità R^{101} possono essere prese insieme per formare un anello comprendente da 3 a 7 atomi; R^{102a} e R^{102b} sono ciascuno indipendentemente idrogeno o alchile C_1-C_4 lineare o C_3-C_4 ramificato; l'indice "a" è da 0 a 4.

Le sostituzioni di idrogeno qui definite nel seguito, ad esempio, alchile, alchenile e alchinile C_1-C_{12} lineare, C_3-C_{12} ramificato, o C_3-C_{12} ciclico sostituito, arile C_6 o C_{10} sostituito, alchilenarile C_7 o C_{11} sostituito, anelli eterociclici C_1-C_9 sostituiti, anelli eteroarilici C_1-C_9 sostituiti, e R^{101} può essere facoltativamente sostituito da una o più delle seguenti sostituzioni per idrogeno:

- i) alchile, alchinile, alchenile C_1-C_{12} lineare,

- C_3 - C_{12} ramificato, o C_3 - C_{12} ciclico; metile (C_1), etile (C_2), etenile (C_2), etinile (C_2), n-propile (C_3), iso-propile (C_3), ciclopropile (C_3), 3-propenile (C_3), 1-propenile (anche 2-metilettenile) (C_3), isopropenile (anche 2-metiletten-2-ile) (C_3), prop-2-inile (anche propargile) (C_3), propin-1-ile (C_3), n-butile (C_4), sec-butile (C_4), iso-butile (C_4), tert-butile (C_4), ciclobutile (C_4), buten-4-ile (C_4), ciclopentile (C_5), cicloesile (C_6);
- ii) arile C_6 o C_{10} ; ad esempio, fenile, naftile (anche riferito qui come naftilen-1-ile (C_{10}) o naftilen-2-ile (C_{10}));
- iii) alchilenarile C_7 o C_{11} ; ad esempio, benzile, 2-feniletile, naftilen-2-ilmetile;
- iv) anelli eterociclici C_1 - C_9 ; come qui descritti nel seguito;
- v) anelli eteroarilici C_1 - C_9 ; come qui descritti nel seguito;
- vi) $-(CR^{202a}R^{202b})_bOR^{201}$; ad esempio, $-OH$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, e $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;
- vii) $-(CR^{202a}R^{202b})_bC(O)R^{201}$; ad esempio, $-COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_3$, $-COCH_2CH_2CH_3$, e $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$;

- viii) $-(CR^{202a}R^{202b})_bC(O)OR^{201}$; ad esempio, $-CO_2CH_3$,
 $-CH_2CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$,
 $-CO_2CH_2CH_2CH_3$, e $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$;
- ix) $-(CR^{202a}R^{202b})_bC(O)N(R^{201})_2$; ad esempio, $-CONH_2$,
 $-CH_2CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, e
 $-CH_2CON(CH_3)_2$;
- x) $-(CR^{202a}R^{202b})_bN(R^{201})C(O)R^{201}$; ad esempio, $-$
 $NHCOCH_3$, $-CH_2NHCOCH_3$, $-NHCOCH_2CH_3$, e $-$
 $CH_2NHCOCH_2CH_3$;
- xi) $-(CR^{202a}R^{202b})_bN(R^{201})C(O)_2R^{201}$; ad esempio, $-NHCO_2CH_3$,
 $-CH_2NHCO_2CH_3$, $-NHCO_2CH_2CH_3$, e $-CH_2NHO_2CH_2CH_3$;
- xii) $-(CR^{202a}R^{202b})_bN(R^{201})_2$; ad esempio, $-NH_2$, $-$
 CH_2NH_2 , $-NHCH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, e $-$
 $CH_2N(CH_3)_2$;
- xiii) alogeno; $-F$, $-Cl$, $-Br$, e $-I$;
- xiv) $-(CR^{202a}R^{202b})_bCN$;
- xv) $-(CR^{202a}R^{202b})_bNO_2$;
- xvi) $-(CH_jX_k)_aCH_jX_k$; in cui X è alogeno, l'indice
j è un numero intero da 0 a 2, $j + k = 3$;
l'indice j' è un numero intero da 0 a 2, $j' +$
 $k' = 2$; ad esempio, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, $-$
 CH_2CHF_2 , $-CF_3$, $-CCl_3$, o $-CBr_3$;
- xvii) $-(CR^{202a}R^{202b})_bSR^{201}$; $-SH$, $-CH_2SH$, $-SCH_3$, $-$
 CH_2SCH_3 , $-SC_6H_5$, e $-CH_2SC_6H_5$;
- xviii) $-(CR^{202a}R^{202b})_bSO_2R^{201}$; ad esempio, $-SO_2H$,

-CH₂SO₂H, -SO₂CH₃, -CH₂SO₂CH₃, -SO₂C₆H₅, e
-CH₂SO₂C₆H₅; e
xix) -(CR^{202a}R^{202b})_bSO₃R²⁰¹; ad esempio, -SO₃H, -
CH₂SO₃H, -SO₃CH₃, -CH₂SO₃CH₃, -SO₃C₆H₅, e -
CH₂SO₃C₆H₅;

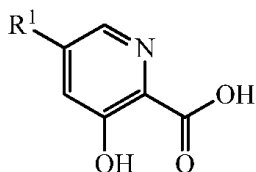
in cui ciascun R²⁰¹ è indipendentemente idrogeno, alchile C₁-C₆ lineare, C₃-C₆ ramificato, o C₃-C₆ ciclico, fenile, benzile, eterociclico, o eteroarile; o due R²⁰¹ unità possono essere presi insieme per formare un anello comprendente da 3 a 7 atomi; R^{202a} e R^{202b} sono ciascuno indipendentemente idrogeno o alchile C₁-C₄ lineare o C₃-C₄ ramificato; l'indice "b" è da 0 a 4.

Per gli scopi della presente descrizione i termini "composto", "analogo" e "composizione di materia" stanno ugualmente bene l'uno con l'altro e sono utilizzati in modo intercambiabile per tutta la descrizione. I composti descritti comprendono tutte le forme enantiomeriche, le forme diastereomeriche, sali e simili.

I composti qui descritti comprendono tutte le forme saline, ad esempio, sali sia dai gruppi basici, tra gli altri, ammine, sia dai gruppi acidi, tra gli altri, acidi carbossilici. I seguenti sono esempi non limitativi di anioni che possono formare sali con gruppi basici protonati: cloruro, bromuro, ioduro,

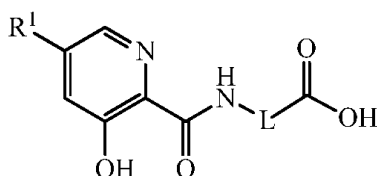
solfato, bisolfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formiato, acetato, propionato, butirrato, piruvato, lattato, ossalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, citrato, e simili. I seguenti sono esempi non limitativi di cationi che possono formare sali di gruppi acidi: ammonio, sodio, litio, potassio, calcio, magnesio, bismuto, lisina, trometamina, meglummina e simili.

Il procedimento descritto può essere utilizzato per preparare composti aventi la formula:

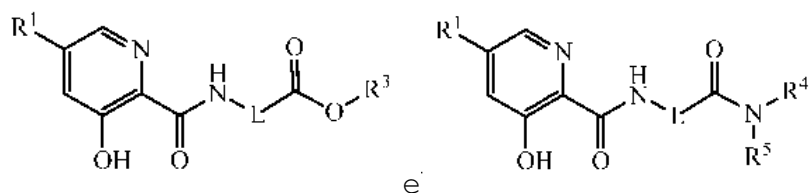


in cui R e R¹ sono ulteriormente qui definiti.

È stato trovato che composti avente la formula:



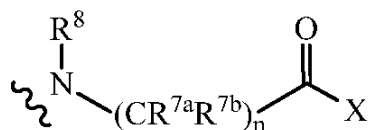
in cui L è un gruppo legante qui definito, mostrano l'inibizione della prolil idrossilasi (antagonismo). È stato anche trovato che i composti di questa stabilizzano il fattore-2 alfa (HIF-2 α) inducibile da ipossia. È stato anche trovato che esteri ed ammidi aventi la formula:



Possono idrolizzare *in vivo*, *in vitro* ed *ex vivo* ai corrispondenti acidi carbossilici mostrati in precedenza. Come tali, questi esteri e ammidi vengono qui riferiti come "profarmaci".

Unità R

Le unità R hanno la formula:



in cui X è scelto da:

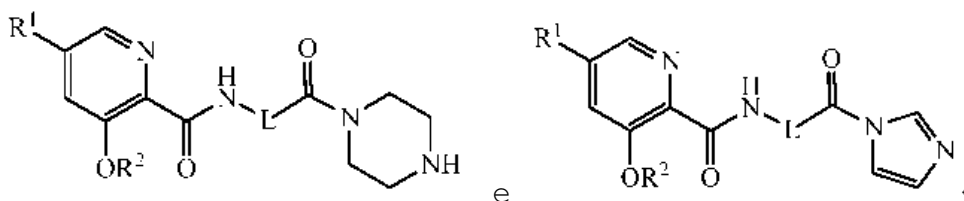
- i) -OH;
- ii) -OR³;
- iii) -NR⁴R⁵; e
- iv) -OM¹.

R³ è alchile C₁-C₁₂ lineare, C₃-C₁₂ ramificato o C₃-C₁₂ ciclico; alchenile C₂-C₁₂ lineare, C₃-C₁₂ ramificato o C₃-C₁₂ ciclico; o alchinile C₂-C₁₂ lineare, C₃-C₁₂ ramificato o C₃-C₁₂ ciclico, o benzile.

R⁴ e R⁵ sono ciascuno indipendentemente idrogeno, alchile C₁-C₁₂ lineare, C₃-C₁₂ ramificato o C₃-C₁₂ ciclico; alchenile C₂-C₁₂ lineare, C₃-C₁₂ ramificato o C₃-C₁₂ ciclico; o alchinile C₂-C₁₂ lineare, C₃-C₁₂ ramificato o C₃-C₁₂ ciclico; benzile; o R⁴ e R⁵ possono

essere presi insieme con l'atomo di azoto per formare un anello con da 3 a 10 elementi, in cui l'anello può facoltativamente contenere uno o più eteroatomi scelti da ossigeno (O), azoto (N), o zolfo (S). M^1 rappresenta un catione come ulteriormente descritto qui nel seguito.

Quando un anello viene formato da R^4 e R^5 e l'anello contiene un azoto di anello diverso dall'atomo di azoto a cui R^4 e R^5 sono legati, allora l'atomo di azoto può avere la forma $-NR^9-$ o $=N-$, in cui R^9 può essere idrogeno o metile. Esempi non limitativi comprendono composti aventi la formula:



In un aspetto, X è ossidrile, $-OH$.

In un aspetto ulteriore, X è $-OR^3$. Un elemento di questo aspetto si riferisce a unità X in cui R^3 è alchile C_1-C_6 lineare, ad esempio, metile (C_1), etile (C_2), n-propile (C_3), n-butile (C_4), n-pentile (C_5), ed n-esile (C_6). Esempi non limitativi comprendono il metilestere, l'etilestere, l'n-propilestere e simili.

Un altro elemento di questo aspetto si riferisce ad unità X in cui R^3 è alchile C_3-C_6 ramificato esempi non limitativi del quale comprendono *iso*-propile

(C₃), *sec*-butile (C₄), *iso*-butile (C₄), *tert*-butile (C₄), 1-metilbutile (C₅), 2-metilbutile (C₅), 3-metilbutile (C₅), e 4-metilpentile (C₆).

Un ulteriore elemento di questo aspetto si riferisce ad unità X in cui R³ è alchile C₃-C₆ ciclico, ad esempio, ciclopropile (C₃), ciclobutile (C₄), ciclopentile (C₅), e cicloesile (C₆).

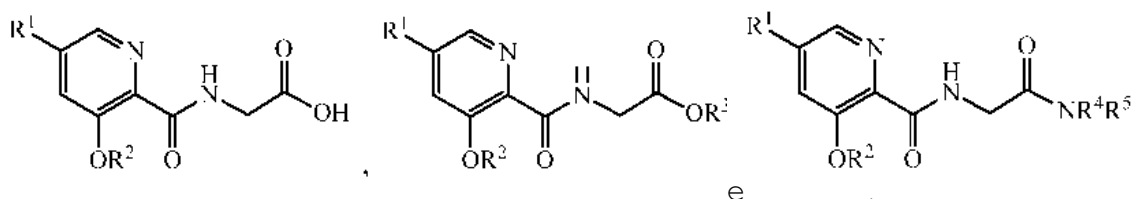
In un altro aspetto, X è -NR⁴R⁵. Un elemento di questo aspetto si riferisce ad unità X in cui R⁴ e R⁵ sono sia idrogeno; sia -NH₂.

Un ulteriore elemento di questo aspetto si riferisce ad unità X in cui R⁴ e R⁵ sono indipendentemente scelti da idrogeno, alchile C₁-C₄ lineare, alchile C₃-C₄ ramificato, o alchile C₃-C₄ ciclico, ad esempio, metile (C₁), etile (C₂), *n*-propile (C₃), *iso*-propile (C₃), *n*-butile (C₄), *sec*-butile (C₄), *iso*-butile (C₄), e *tert*-butile (C₄). Esempi non limitativi comprendono -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC₂H₅, -N(C₂H₅)₂, e -N(CH₃)(C₂H₅).

L è un unità legante avente la formula -(CR^{7a}R^{7b})_n- in cui R^{7a} e R^{7b} possono essere indipendentemente scelti da idrogeno, alchile C₁-C₆ lineare, C₃-C₆ ramificato o C₃-C₆ ciclico. L'indice n è un numero intero da 1 a 4.

In un aspetto delle unità L, R^{7a} e R^{7b} sono en-

trambe idrogeno e l'indice n è un numero intero da 1 a 4, cioè, -CH₂- (metilene), -CH₂CH₂- (etilene), -CH₂CH₂CH₂- (propilene), e -CH₂CH₂CH₂CH₂- (butilene). Una iterazione di unità L secondo questo aspetto si riferisce a composti avente la formula:



Un ulteriore aspetto delle unità L si riferisce ad unità L in cui R^{7a} e R^{7b} sono indipendentemente scelti da idrogeno, metile (C₁), etile (C₂), n-propile (C₃), e *iso*-propile (C₃) e l'indice n è un numero intero da 1 a 4. Un elemento di questo aspetto si riferisce ad unità L in cui R^{7a} è idrogeno e R^{7b} è scelto tra metile (C₁), etile (C₂), n-propile (C₃), e *iso*-propile (C₃), e l'indice n è un numero intero da 1 a 3. Esempi non limitativi comprendono -CH(CH₃)-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, e -CH₂CH₂CH(CH₃)-.

Ancora un ulteriore aspetto di unità L si riferisce ad unità L in cui R^{7a} e R^{7b} sono indipendentemente scelti da metile (C₁), etile (C₂), n-propile (C₃), e *iso*-propile (C₃) e l'indice n è un numero intero da 1 a 4. Un esempio non limitativo di questo aspetto ha la formula -C(CH₃)₂-.

In ancora un ulteriore aspetto di unità L, le unità L possono essere derivate dalla reazione di un amminoacido con un 5-arile o 5-eteroarile-3-idrossi-2-carbossipiridina come qui descritto nel seguito nella descrizione della fase D del processo. Un elemento di questo aspetto di L si riferisce a unità L in cui R^{7b} è idrogeno e R^{7a} è scelto tra idrogeno, metile, *iso*-propile, *iso*-butile, *sec*-butile, idrossimetile, 1-idrossietile, tiometile, 2-(metiltio)etile, benzile, (4-idrossifenil)metile, indol-3-ilmetile, imidazol-4-ilmetile, 3-gunidinilpropil, 4-amminobutile, carbossimetile, 2-carbossietile, acetamide, o R^8 e R^{7a} possono essere presi insieme per formare un anello pirrolidinilico, ad esempio, quando la prolina viene fatta reagire con il 5-arile o 5-eteroarile-3-idrossi-2-carbossipiridina.

L'indice n può essere un qualsiasi numero intero da 1 a 4, ad esempio n può essere uguale a 1, n può essere uguale a 2, n può essere uguale a 3, e n può essere uguale a 4.

R^8 è idrogeno, metile (C_1) o etile (C_2). In un aspetto R^8 è idrogeno. In un ulteriore aspetto R^8 è metile (C_1). In un altro aspetto R^8 è etile (C_2).

Unità R^1

Le unità R^1 sono scelte da:

- i) arile C₆ o C₁₀ sostituito o non sostituito; e
- ii) eteroarile C₁-C₉ sostituito o non sostituito.

Esempi non limitativi dei sostituenti per un atomo di idrogeno sulle unità R¹, o

In alternativa una unità R¹⁰ quando R¹ è rappresentato da un anello A, comprende:

- i) alchile, alchinile, alchenile C₁-C₁₂ lineare, C₃-C₁₂ ramificato, o C₃-C₁₂ ciclico; ad esempio, metile (C₁), etile (C₂), etenile (C₂), etinile (C₂), n-propile (C₃), iso-propile (C₃), ciclopropile (C₃), 3-propenile (C₃), 1-propenile (anche 2-metiletene) (C₃), isopropenile (anche 2-metiletene-2-ile) (C₃), prop-2-inile (anche propargile) (C₃), propin-1-ile (C₃), n-butile (C₄), sec-butile (C₄), iso-butile (C₄), tert-butile (C₄), ciclobutile (C₄), buten-4-ile (C₄), ciclopentile (C₅), cicloesile (C₆);
- ii) arile C₆ o C₁₀; ad esempio, fenile, naftile (anche riferito qui come naftilen-1-ile (C₁₀) o naftilen-2-ile (C₁₀));
- iii) alchilenarile C₇ o C₁₁; ad esempio, benzile, 2-feniletile, naftilen-2-ilmetile;
- iv) anelli eterociclici C₁-C₉; come qui descritti nel seguito;
- v) anelli eteroarilici C₁-C₉; come qui descritti

nel seguito;

- vi) $-(CR^{102a}R^{102b})_aOR^{101}$; ad esempio, $-OH$, $-CH_2OH$,
 $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$,
 $-OCH_2CH_2CH_3$, e $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;
- vii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)R^{101}$; ad esempio, $-COCH_3$,
 $-CH_2COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_3$, $-COCH_2CH_2CH_3$,
e $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$;
- viii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)OR^{101}$; ad esempio, $-CO_2CH_3$,
 $-CH_2CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$,
 $-CO_2CH_2CH_2CH_3$, e $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$;
- ix) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)N(R^{101})_2$; ad esempio, $-CONH_2$,
 $-CH_2CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, e
 $-CH_2CON(CH_3)_2$;
- x) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)R^{101}$; ad esempio, $-$
 $NHCOCH_3$, $-CH_2NHCOCH_3$, $-NHCOCH_2CH_3$, e $-$
 $CH_2NHCOCH_2CH_3$;
- xi) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)_2R^{101}$; ad esempio,
 $-NHCO_2CH_3$, $-CH_2NHCO_2CH_3$, $-NHCO_2CH_2CH_3$, e
 $-CH_2NHO_2CH_2CH_3$;
- xii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})_2$; ad esempio, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$,
 $-NHCH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, e $-CH_2N(CH_3)_2$;
- xiii) alogeno; $-F$, $-Cl$, $-Br$, e $-I$;
- xiv) $-(CR^{102a}R^{102b})_aCN$;
- xv) $-(CR^{102a}R^{102b})_aNO_2$;
- xvi) $-(CH_j, X_k)_aCH_jX_k$; in cui X è alogeno, l'indice j

è un numero intero da 0 a 2, $j + k = 3$;
l'indice j' è un numero intero da 0 a 2, $j' + k' = 2$; ad esempio, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$,
o $-\text{CBr}_3$;

xvii) $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{SR}^{101}$; $-\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$,
 $-\text{SC}_6\text{H}_5$, e $-\text{CH}_2\text{SC}_6\text{H}_5$;

xviii) $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{SO}_2\text{R}^{101}$; ad esempio, $-\text{SO}_2\text{H}$,
 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, e
 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$; e

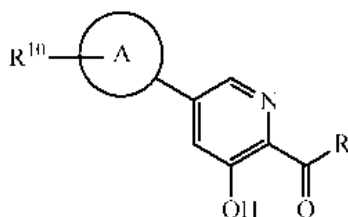
xix) $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{SO}_3\text{R}^{101}$; ad esempio, $-\text{SO}_3\text{H}$,
 $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{CH}_3$, $-\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_5$, and
 $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_5$; o

xx) due sostituzioni di idrogeno possono essere prese insieme per formare un anello eterociclico $\text{C}_2\text{-C}_8$ sostituito o non sostituito, in cui la sostituzione dell'anello può essere una o più delle sostituzioni definite nei punti da (i) a (xix) qui in precedenza e l'anello può comprendere uno o più eteroatomi scelti da ossigeno (O), zolfo (S), o azoto (N);

in cui ciascun R^{101} è indipendentemente idrogeno, alchile $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineare, $\text{C}_3\text{-C}_6$ ramificato, o $\text{C}_3\text{-C}_6$ ciclico sostituito o non sostituito, fenile, benzile, eterociclico, o eteroarile; o due unità R^{101} possono essere prese insieme per formare un anello comprendente da 3

a 7 atomi; R^{102a} e R^{102b} sono ciascuno indipendentemente idrogeno o alchile C_1-C_4 lineare o C_3-C_4 ramificato; l'indice "a" è da 0 a 4.

Detto in altro modo, il processo descritto si riferisce alla formazione di composti di formula:



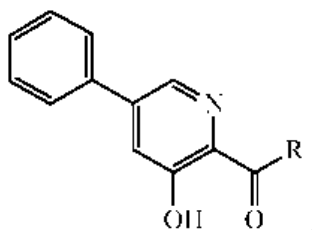
in cui l'anello A rappresenta unità R^1 in cui R^1 può essere:

i) arile C_6 o C_{10} sostituito o non sostituito; e

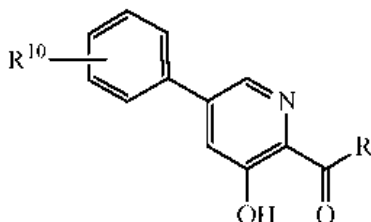
ii) eteroarile C_1-C_9 sostituito o non sostituito;

in cui i sostituenti degli atomi di idrogeno sull'anello A sono una o più unità R^{10} che sono indipendentemente scelte e ulteriormente descritte nel presente documento.

Per un aspetto, R^1 si riferisce a arile C_6 sostituito o non sostituito, cioè fenile sostituito o non sostituito. Un primo elemento di questo aspetto si riferisce a R^1 uguale a fenile, ad esempio, composti di formula:



Un ulteriore aspetto di R^1 si riferisce ad unità R^1 che sono fenil sostituite aventi the formula:



in cui R^{10} rappresenta da 1 a 5 sostituzioni indipendentemente scelte per idrogeno; o due unità R^{10} che possono essere prese insieme per formare un anello cicloalchilico C_4-C_8 sostituito o non sostituito, un anello arilico C_6 (fenile) sostituito o non sostituito, un anello eterociclico C_2-C_8 sostituito o non sostituito, o un anello eteroarilico da C_3 a C_5 sostituito o non sostituito, in cui gli anelli eterociclici ed eteroarilici comprendono uno o più eteroatomi indipendentemente scelti da ossigeno (O), azoto (N), o zolfo (S).

Un elemento di questo aspetto delle unità R^1 si riferisce a composti comprendenti sostituzioni su R^1 di una o più unità indipendentemente scelte da:

- i) alchile C_1-C_{12} lineare, C_3-C_{12} ramificato o C_3-C_{12} ciclico;
- ii) alcossile C_1-C_{12} lineare, C_3-C_{12} ramificato o C_3-C_{12} ciclico; e
- iii) alogeno: -F, -Cl, -Br, e -I.

Una iterazione di questo elemento si riferisce a

composti comprendenti uno o più unità R^{10} che sono alogeno, così formando i seguenti esempi non limitativi di unità R^1 : 2-fluorofenile, 3-fluorofenile, 4-fluorofenile, 2,3-difluorofenile, 3,4-difluorofenile, 3,5-difluorofenile, 2-clorofenile, 3-clorofenile, 4-clorofenile, 2,3-diclorofenile, 3,4-diclorofenile, 2-bromofenile, 3-bromofenile, 4-bromofenile, 3,5-diclorofenile, 2,3,4-trifluorofenile, 2,3,5-trifluorofenile, 2,3,6-trifluorofenile, 2,4,5-trifluorofenile, 2,4,6-trifluorofenile, 2,4-diclorofenile, 2,5-diclorofenile, 2,6-diclorofenile, 3,4-diclorofenile, 2,3,4-triclorofenile, 2,3,5-triclorofenile, 2,3,6-triclorofenile, 2,4,5-triclorofenile, 3,4,5-triclorofenile, e 2,4,6-triclorofenile.

Una ulteriore iterazione si riferisce a composti comprendenti una o più unità R^{10} che sono alchile C_1 - C_4 lineare, C_3 - C_4 ramificato o C_3 - C_4 ciclico, così formando i seguenti esempi non limitativi di unità R^1 : 2-metilfenile, 3-metilfenile, 4-metilfenile, 2,3-dimetilfenile, 2,4-dimetilfenile, 2,5-dimetilfenile, 2,6-dimetilfenile, 3,4-dimetilfenile, 2,3,4-trimetilfenile, 2,3,5-trimetilfenile, 2,3,6-trimetilfenile, 2,4,5-trimetilfenile, 2,4,6-trimetilfenile, 2-etilfenile, 3-etilfenile, 4-etilfenile, 2,3-dietilfenile, 2,4-dietilfenile, 2,5-dietilfenile, 2,6-dietilfenile,

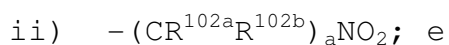
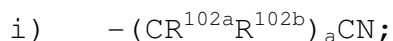
3,4-dietilfenile, 2,3,4-trietilfenile, 2,3,5-trietilfenile, 2,3,6-trietilfenile, 2,4,5-trietilfenile, 2,4,6-trietilfenile, 2-isopropilfenile, 3-isopropilfenile, e 4-isopropilfenile.

Un'altra iterazione si riferisce a composti comprendenti una o più unità R^{10} che sono alcossile C_1-C_4 lineare, C_3-C_4 ramificato o C_3-C_4 ciclico, così formando i seguenti esempi non limitativi di unità R^1 : 2-metossifenile, 3-metossifenile, 4-metossifenile, 2,3-dimetossifenile, 2,4-dimetossifenile, 2,5-dimetossifenile, 2,6-dimetossifenile, 3,4-dimetossifenile, 2,3,4-trimetossifenile, 2,3,5-trimetossifenile, 2,3,6-trimetossifenile, 2,4,5-trimetossifenile, 2,4,6-trimetossifenile, 2-etossifenile, 3-etossifenile, 4-etossifenile, 2,3-dietossifenile, 2,4-dietossifenile, 2,5-dietossifenile, 2,6-dietossifenile, 3,4-dietossifenile, 2,3,4-trietossifenile, 2,3,5-trietossifenile, 2,3,6-trietossifenile, 2,4,5-trietossifenile, 2,4,6-trietossifenile, 2-isopropossifenile, 3-isopropossifenile e 4-isopropossifenile.

Ancora una ulteriore iterazione si riferisce a composti comprendenti una o più unità R^{10} che comprendono almeno una di ciascuna sostituzione scelta from C_1-C_4 lineare o alogeno, così formando i seguenti esempi non limitativi di unità R^1 : 2-cloro-3-

metilfenile, 2-cloro-4-metilfenile, 2-cloro-5-metilfenile, 2-cloro-6-metilfenile, 3-cloro-2-metilfenile, 3-cloro-4-metilfenile, 3-cloro-5-metilfenile, 3-cloro-6-metilfenile, 2-fluoro-3-metilfenile, 2-fluoro-4-metilfenile, 2-fluoro-5-metilfenile, 2-fluoro-6-metilfenile, 3-fluoro-2-metilfenile, 3-fluoro-4-metilfenile, 3-fluoro-5-metilfenile e 3-fluoro-6-metilfenile.

Un elemento di questo aspetto delle unità R^1 si riferisce a composti comprendenti una o più unità R^{10} indipendentemente scelte da:



iii) $-(CH_jX_k)_aCH_jX_k;$ in cui X è alogeno, l'indice j è un numero intero da 0 a 2, $j + k = 3;$ l'indice j' è un numero intero da 0 a 2, $j' + k' = 2.$

Una iterazione di questo elemento si riferisce a composti comprendenti una o più unità R^{10} che sono $-(CH_2)_aCN,$ in cui l'indice a è 0 o 1, così formando i seguenti esempi non limitativi delle unità $R^1:$ 2-cianofenile, 3-cianofenile, 4-cianofenile, 2-(cianometil)fenile, 3-(cianometil)fenile, 4-(cianometil)fenile, 2,3-dicianofenile, 3,4-dicianofenile, e 3,5-dicianofenile.

Un'altra iterazione di questo aspetto si riferi-

sce a composti comprendenti una o più unità R^{10} che sono $-(CH_2)_aNO_2$, in cui l'indice a è 0 o 1, così formando i seguenti esempi non limitativi delle unità R^1 : 2-nitrofenile, 3-nitrofenile, 4-nitrofenile, 2-(nitrometil)fenile, 3-(nitrometil)fenile, 4-(nitrometil)fenile, 2,3-dinitrofenile, 3,4-dinitrofenile, e 3,5-dinitrofenile.

Una ulteriore iterazione di questo aspetto si riferisce a composti comprendenti una o più unità R^{10} che sono $-CH_jX_k$; in cui X è alogeno, l'indice j è un numero intero da 0 a 2, $j + k = 3$, in cui l'indice a è 0 o 1, così formando i seguenti esempi non limitativi di unità R^1 : $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CHFCH_2F$, $-CF_2CHF_2$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CH_2CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2CCl_3$, $-CHClCH_2Cl$, $-CCl_2CHCl_2$, e $-CCl_2CCl_3$.

Un elemento di questo aspetto delle unità R^1 si riferisce a composti comprendente una o più unità R^{10} indipendentemente scelti da:

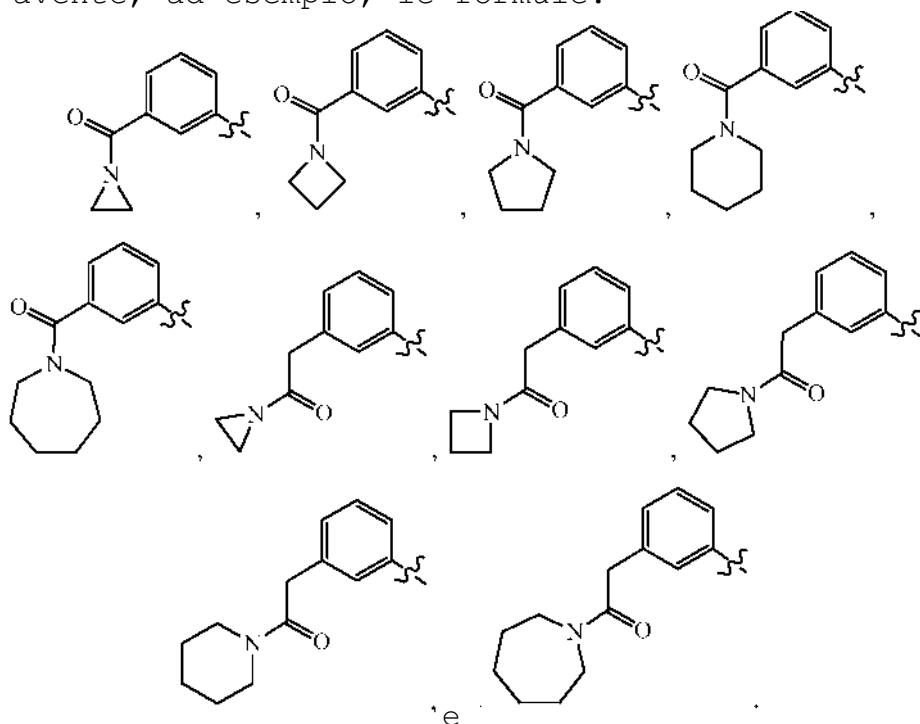
- i) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})_2$;
- ii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)N(R^{101})_2$; e
- iii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)_2R^{101}$.

Una iterazione di questo elemento si riferisce a composti comprendenti una o più unità R^{10} che sono $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})_2$, in cui l'indice a è 0 o 1, così

formando i seguenti esempi non limitativi delle unità R^1 : 2-amminofenile, 3-amminofenile, 4- amminofenile, 2,3-diamminofenile, 3,4-diamminofenile, 3,5-diamminofenile, 2-metilamminofenile, 3-metilamminofenile, 4-metilamminofenile, 2,3-(dimetilammino)fenile, 3,4-(dimetilammino)fenile, 3,5-(dimetilammino)fenile, 2,3,4-triamminofenile, 2,3,5-triamminofenile, 2,3,6-triamminofenile, 2,4,5-triamminofenile, 2,4,6-triamminofenile, 2,4-(dimetilammino)fenile, 2,5-(dimetilammino)fenile, 2,6-(dimetilammino)fenile, 3,4-(dimetilammino)fenile, 2,3,4-(dimetilammino)fenile, 2,3,5-(dimetilammino)fenile, 2,3,6-(dimetilammino)fenile, 2,4,5-(dimetilammino)fenile, 3,4,5-(dimetilammino)fenile, e 2,4,6-(dimetilammino)fenile.

Un'altra iterazione di questo elemento si riferisce a composti comprendenti una o più unità R^{10} che sono $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)N(R^{101})_2$, in cui R^{101} è scelta tra idrogeno, alchile C_1-C_6 lineare, alchile C_3-C_6 ramificato o alchile C_3-C_6 ciclico, e l'indice a è 0 o 1, formando così i seguenti esempi non limitativi di unità R^1 : $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-CH_2C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)N[CH(CH_3)_2]_2$, e $-CH_2C(O)N[CH(CH_3)_2]_2$.

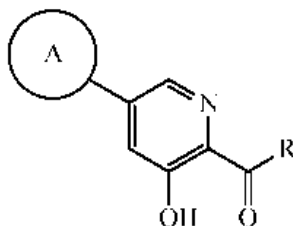
Un'altra iterazione di questo elemento si riferisce a composti comprendente una o più unità R^{10} che sono $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)N(R^{101})_2$, in cui due unità R^{101} sono prese insieme per formare un anello avente da 3 a 7 atomi e l'indice a è 0 o 1, così formando unità R^1 avente, ad esempio, le formule:



Una ulteriore iterazione di questo elemento si riferisce a composti comprendenti una o più unità R^{10} che sono $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)_2R^{101}$; in cui R^{101} è scelta tra idrogeno, alchile C_1-C_6 lineare, alchile C_3-C_6 ramificato o alchile C_3-C_6 ciclico, e l'indice a è 0 o 1, così formando i seguenti esempi non limitativi delle unità R^1 : $-NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_2CH_2CH_3$, $-NHC(O)$ (ciclopropile), e

-CH₂NHC(O) (ciclopropile).

Un altro aspetto di R¹ si riferisce ad unità R¹ che sono eteroarile C₁-C₉ sostituito o non sostituito. Un elemento di questo aspetto si riferisce a R¹ uguale a eteroarile C₁-C₉, ad esempio, composti aventi la formula:



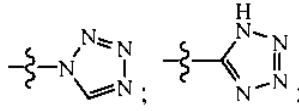
In cui l'anello A rappresenta una unità eteroarilica C₁-C₉, esempi non limitativi del quale comprendono:

1,2,3,4-tetrazolile (C₁), [1,2,3]triazolile (C₂), [1,2,4]triazolile (C₂), [1,2,4]oxadiazolile (C₂), [1,3,4]oxadiazolile (C₂), [1,2,4]tiadiazolile (C₂), [1,3,4]tiadiazolile (C₂), isotiazolile (C₃), tiazolile (C₃), imidazolile (C₃), oxazolile (C₃), isoxazolile (C₃), pirazolile (C₃), pirrolile (C₄), furanile (C₄), tiofenile (C₄), triazinile (C₃), pirimidinile (C₄), pirazinile (C₄), piridazinile (C₄), piridinile (C₅), purinile (C₅), xantinile (C₅), ipossantinile (C₅), benzimidazolile (C₇), indolile (C₈), chinazolinile (C₈), chinolinile (C₉), e isochinolinile (C₉).

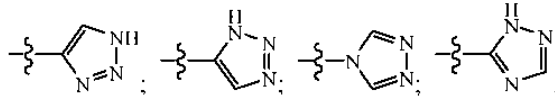
In un ulteriore elemento di questo aspetto l'unità eteroarile C₁-C₉ può essere legata all'anello piridinico di nucleo ad una qualsiasi posizione,

esempi non limitativi del quale comprendono:

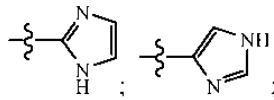
i)



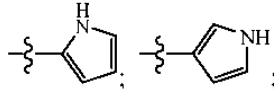
ii)



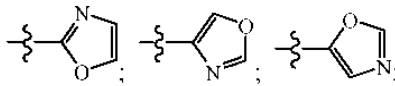
iii)



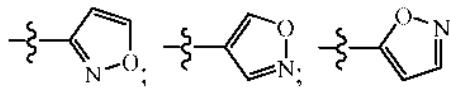
iv)



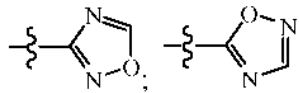
v)



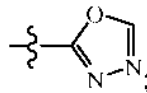
vi)



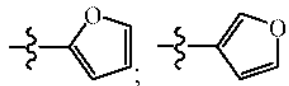
vii)



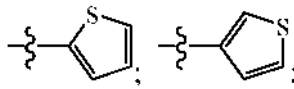
viii)



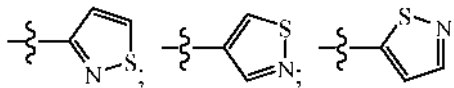
ix)



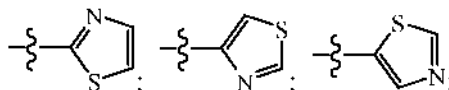
x)



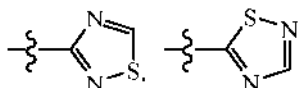
xi)



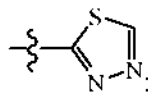
xii)



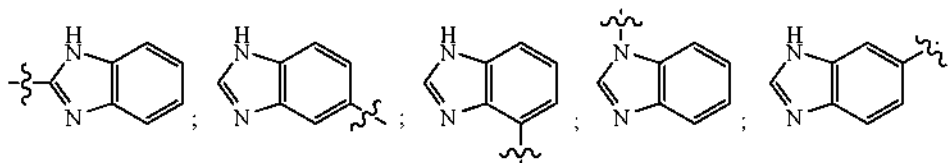
xiii)



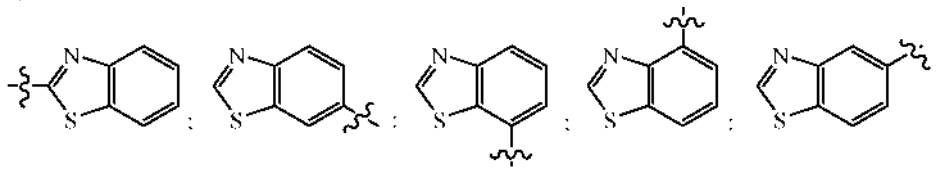
xiv)



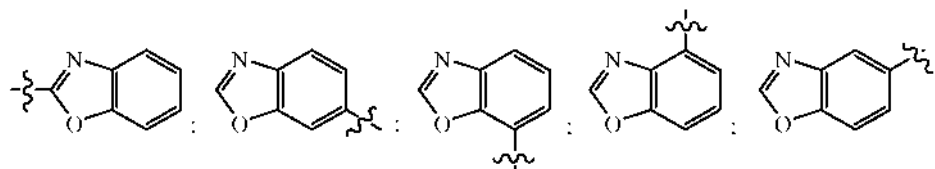
xv)



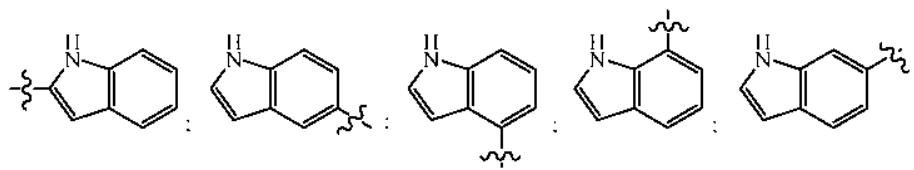
xvi)



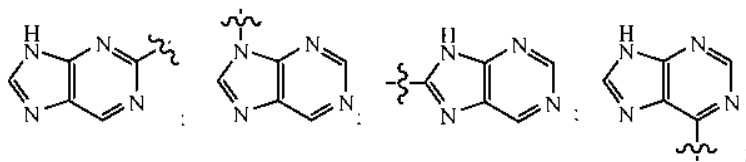
xvii)



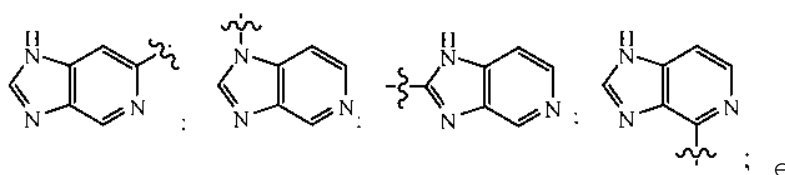
xviii)



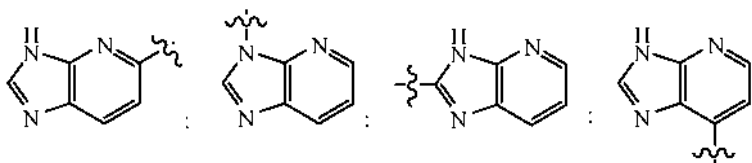
xiv)



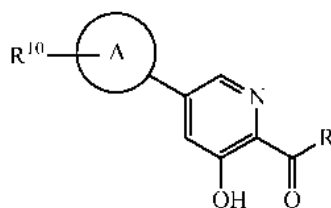
xv)



xvi)



Un altro elemento di questo aspetto si riferisce ad unità R^1 uguali a eteroarile C_1-C_9 sostituito, ad esempio, composti aventi la formula:



in cui l'anello A rappresenta una unità eteroarile C_1-C_9 , esempi non limitativi delle quali comprendono: 1,2,3,4-tetrazolile (C_1), [1,2,3]triazolile (C_2), [1,2,4]triazolile (C_2), [1,2,4]oxadiazolile (C_2), [1,3,4]oxadiazolile (C_2), [1,2,4]tiadiazolile (C_2), [1,3,4]tiadiazolile (C_2), isotiazolile (C_3),

tiazolile (C₃), imidazolile (C₃), oxazolile (C₃), isoxazolile (C₃), pirazolile (C₃), pirrolile (C₄), furanile (C₄), tiofenile (C₄), triazinile (C₃), pirimidinile (C₄), pirazinile (C₄), piridazinile (C₄), piridinile (C₅), purinile (C₅), xantinile (C₅), ipoxantinile (C₅), benzimidazolile (C₇), indolile (C₈), chinazolile (C₈), chinolinile (C₉), e isochinolinile (C₉).

Esempi non limitativi di sostituzioni per un atomo di idrogeno su unità R¹ eteroarile C₁-C₉ comprendono:

- i) alchile, alchinile, alchenile C₁-C₁₂ lineare, C₃-C₁₂ ramificato, o C₃-C₁₂ ciclico; metile (C₁), etile (C₂), etenile (C₂), etinile (C₂), n-propile (C₃), iso-propile (C₃), ciclopropile (C₃), 3-propenile (C₃), 1-propenile (anche 2-metilettenile) (C₃), isopropenile (anche 2-metiletten-2-ile) (C₃), prop-2-inile (anche propargile) (C₃), propin-1-ile (C₃), n-butile (C₄), sec-butile (C₄), iso-butile (C₄), tert-butile (C₄), ciclobutile (C₄), buten-4-ile (C₄), ciclopentile (C₅), cicloesile (C₆);
- ii) arile C₆ o C₁₀; ad esempio, fenile, naftile (anche riferito qui come naftilen-1-ile (C₁₀) o naftilen-2-ile (C₁₀));
- iii) alchilenarile C₇ o C₁₁; ad esempio, benzile, 2-

feniletile, naftilen-2-ilmetile;

- iv) anelli eterociclici C₁-C₉; come qui descritti nel seguito;
- v) anelli eteroarilici C₁-C₉; come qui descritti nel seguito;
- vi) $-(CR^{102a}R^{102b})_aOR^{101}$; ad esempio, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, e -CH₂OCH₂CH₂CH₃;
- vii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)R^{101}$; ad esempio, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -COCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃, e -CH₂COCH₂CH₂CH₃;
- viii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)OR^{101}$; ad esempio, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃, e -CH₂CO₂CH₂CH₂CH₃;
- ix) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)N(R^{101})_2$; ad esempio, -CONH₂, -CH₂CONH₂, -CONHCH₃, -CH₂CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, e -CH₂CON(CH₃)₂;
- x) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)R^{101}$; ad esempio, -NHCOCH₃, -CH₂NHCOCH₃, -NHCOCH₂CH₃, e -CH₂NHCOCH₂CH₃;
- xi) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)_2R^{101}$; ad esempio, -NHCO₂CH₃, -CH₂NHCO₂CH₃, -NHCO₂CH₂CH₃, e -CH₂NHO₂CH₂CH₃;
- xii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})_2$; ad esempio, -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -CH₂NHCH₃, -N(CH₃)₂, e -CH₂N(CH₃)₂;

- xiii) alogeno; $-F$, $-Cl$, $-Br$, e $-I$;
- xiv) $-(CR^{102a}R^{102b})_aCN$;
- xv) $-(CR^{102a}R^{102b})_aNO_2$;
- xvi) $-(CH_jX_k)_aCH_jX_k$; in cui X è alogeno, l'indice j è un numero intero da 0 a 2, $j + k = 3$; l'indice j' è un numero intero da 0 a 2, $j' + k' = 2$; ad esempio, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, o $-CBr_3$;
- xvii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSR^{101}$; $-SH$, $-CH_2SH$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-SC_6H_5$, e $-CH_2SC_6H_5$;
- xviii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_2R^{101}$; ad esempio, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$, e $-CH_2SO_2C_6H_5$; e
- xix) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_3R^{101}$; ad esempio, $-SO_3H$, $-CH_2SO_3H$, $-SO_3CH_3$, $-CH_2SO_3CH_3$, $-SO_3C_6H_5$, and $-CH_2SO_3C_6H_5$;

in cui ciascun R^{101} è indipendentemente idrogeno, alchile C_1-C_6 lineare, C_3-C_6 ramificato, o C_3-C_6 ciclico sostituito o non sostituito, fenile, benzile, eterociclico, o eteroarile; o due unità R^{101} possono essere prese insieme per formare un anello comprendente da 3 a 7 atomi; R^{102a} e R^{102b} sono ciascuno indipendentemente idrogeno o alchile C_1-C_4 lineare o C_3-C_4 ramificato; l'indice "a" è da 0 a 4.

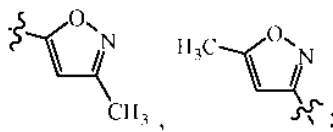
Esempi non limitativi di unità R^1 eteroarile C_5-

C₉ sostituito comprendono 2-metiltiazol-4-ile, 2-etiletiazol-4-ile, 2-(n-propil)tiazol-4-ile, 2-(iso-propil)tiazol-4-ile, 4,5-dimetiletiazol-2-ile, 4-etil-5-metiletiazol-2-ile, 4-metil-5-etiletiazol-2-ile, 4,5-dietiletiazol-2-ile, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ile, 4,5-dimetilimidazol-2-ile, 4-etil-5-metilimidazol-2-ile, 4-metil-5-etilimidazol-2-ile, 4,5-dietilimidazol-2-ile, 2,5-dimetiletiazol-4-ile, 2,4-dimetiletiazol-5-ile, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ile, 4,5-dimetiloxazol-2-ile, 4-etil-5-metiloxazol-2-ile, 4-metil-5-etiloxazol-2-ile, 4,5-dietiloxazol-2-ile, 2-metiloxazol-4-ile, 2-etiloxazol-4-ile, 2-(n-propil)oxazol-4-ile, 2-(iso-propil)oxazol-4-ile, 2-metiloxazol-4-ile, 2-etiloxazol-4-ile, 2-(n-propil)oxazol-4-ile, 2-(iso-propil)oxazol-4-ile, 5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-ile, 5-etil[1,2,4]oxadiazol-3-ile, 5-propil[1,2,4]oxadiazol-3-ile, 5-ciclopropil[1,2,4]oxadiazol-3-ile, 3-metil[1,2,4]oxadiazol-5-ile, 3-etil[1,2,4]oxadiazol-5-ile, 3-(n-propil)[1,2,4]oxadiazol-5-ile, 3-(iso-propil)[1,2,4]oxadiazol-5-ile, 2,5-dimetiletiazol-4-ile, 2,4-dimetiletiazol-5-ile, 4-etiletiazol-2-ile, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ile, 4,5-dimetilepirimidin-2-ile, 4,5-dietilpirimidin-2-ile, 4-metil-5-etilpirimidin-2-ile, 4-etil-5-metilpirimidin-2-ile, 4-(tiofen-2-il)pirimi-

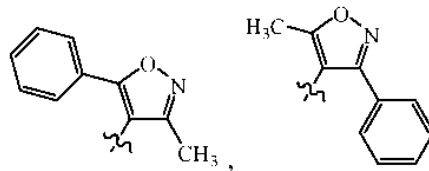
din-2-ile, 5-(tiofen-2-il)pirimidin-2-ile, 4-(tiofen-3-il)pirimidin-2-ile, e 5-(tiofen-2-il)pirimidin-3-ile.

Esempi non limitativi di anelli eteroarilici C₂-C₄ sostituiti con 5 elementi comprendono:

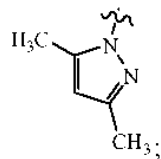
i)



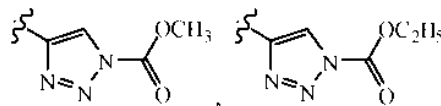
ii)



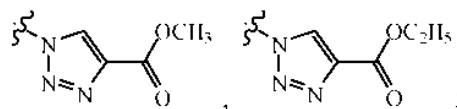
iii)



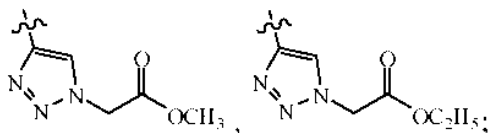
iv)



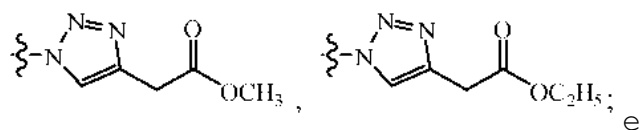
v)



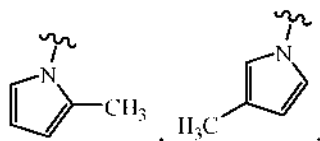
vi)



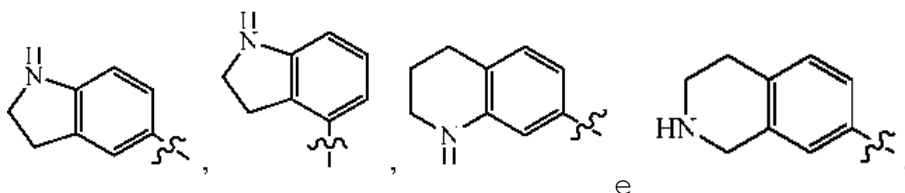
vii)



viii)

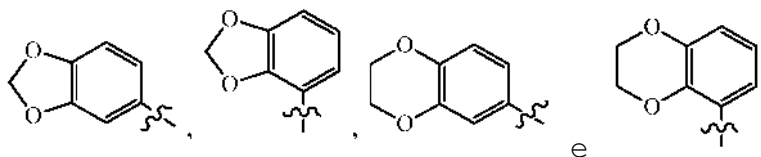


Ancora un ulteriore aspetto delle unità R^1 si riferisce ad anelli comprendenti due sostituzioni R^{10} per idrogeno che sono presi insieme per formare un anello eterociclico C_2-C_8 sostituito o non sostituito. Un elemento di questo aspetto si riferisce ad unità R^1 in cui due unità R^{10} sono presi insieme per formare un sistema di anello R^1 eterociclico C_7-C_9 sostituito o non sostituito in cui l'anello eterociclico formato dalle due sostituzioni di R^{10} contiene uno o più atomi di azoto. Iterazioni non limitative di questo elemento comprendono unità R^1 aventi le formule:



Un altro elemento di questo aspetto si riferisce ad una unità R^1 in cui due unità R^{10} sono presi insieme per formare un sistema di anello R^1 eterociclico C_7-C_9 sostituito o non sostituito in cui l'anello eterociclico formato dalle due sostituzioni R^{10} contiene uno o più atomi di ossigeno. Iterazioni non limitative di questo elemento comprendono unità R^1

avente le formule:



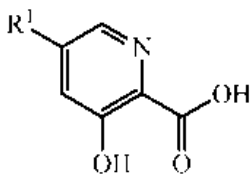
Unità R²

Le unità R² sono scelte da alchile C₁-C₁₂ lineare o alchile C₃-C₁₂ ramificato. R² può rappresentare idrogeno. Oppure R² può essere alchile C₁-C₄ lineare. Esempi non limitativi comprendono metile, etile e n-propile. In un esempio, R² è metile. Le unità R² si riferiscono alla unità alcossidica avente la formula:

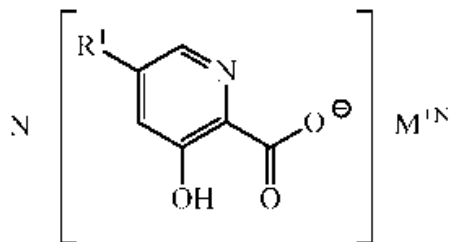


che viene utilizzato nel processo qui descritto. Per quanto riguarda l'alcossido, l'alcossido può essere derivato da una qualsiasi fonte adatta, cioè, metilato di sodio, litio etossido, e simili che il formulatore può scegliere.

Un ulteriore aspetto della presente descrizione si riferisce ad un processo per preparare intermedi di formula:

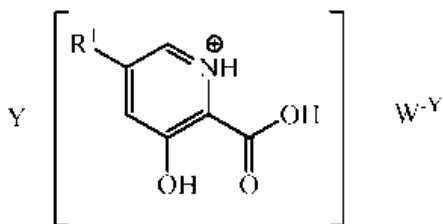


in cui R¹ è lo stesso come sopra definito. Questo aspetto comprende anche sali di acidi, ad esempio, composti aventi la formula:



in cui M è un catione formante sale ed N rappresenta la carica cationica su M ed il numero delle corrispondenti unità anioniche degli intermedi descritti. Le unità M possono comprendere cationi organici, tra gli altri, ammonio, sodio, litio, potassio, calcio, magnesio, bismuto, e simili. Oppure le unità M possono comprendere unità formanti catione organico, tra le altre, lisina, ornitina, glicina, alanina, o altri amminoacidi, composti organici basici, tra gli altri, metilammina, dimetilammina, trimetilammina, e simili.

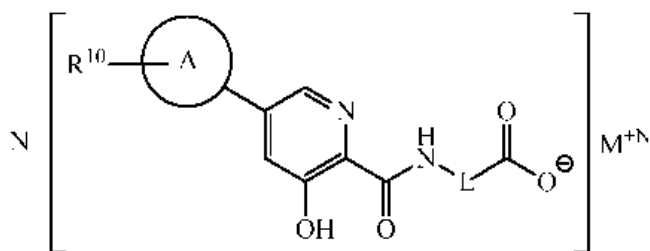
Un altro aspetto della presente descrizione si riferisce ad un processo per preparare intermedi di formula:



in cui W è un anione formante sale e Y rappresenta la carica anionica su W e il numero delle corrispondenti unità cationiche degli intermedi descritti in questa forma di sale. Le unità W possono comprendere anioni inorganici, tra gli altri, cloruro, bromuro, ioduro,

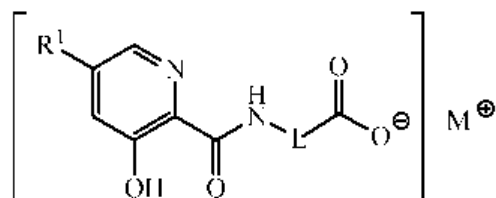
solfato, bisolfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, e simili. Oppure, le unità W possono comprendere anioni unità formanti anioni organici, tra l'altro, formiato, acetato, propionato, butirrato, piruvato, lattato, ossalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, citrato, e simili.

In un aspetto, gli inibitori descritti della prolil idrossilasi possono essere isolati come un sale farmaceuticamente accettabile avente la formula:



in cui M è un catione formante sale e N rappresenta la carica cationica su M e il numero di unità anioniche corrispondenti presenti nel sale.

Un aspetto dei sali descritti riguarda inibitori della prolil idrossilasi nella forma del sale monovalente avente la formula:



in cui M rappresenta un catione inorganico o organico. Esempi non limitativi di cationi monovalenti com-

prendono sodio, litio, potassio, ammonio, argento, cationi organici aventi la formula $\text{HN}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{R}^c$ in cui R^a , R^b ed R^c sono ciascuno indipendentemente:

- i) idrogeno;
- ii) alchile $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineare, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificato, o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ciclico sostituiti o non sostituiti;
- iii) benzile sostituito o non sostituito;

in cui uno o più di R^a , R^b e R^c possono essere indipendentemente sostituiti da una o più unità scelte tra:

- i) alcossile $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineare, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificato, o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ciclico;
- ii) aloalcossile $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineare, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificato, o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ciclico;
- iii) alogeno;
- iv) ossidrile;
- v) tio; o
- vi) uno o più di R^a , R^b e R^c possono contenere una o più unità capaci di formare un catione, un anione, o zwitterioni.

Una iterazione di questo elemento si riferisce a cationi in cui ciascuno di R^a , R^b e R^c sono idrogeno o alchile $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineare. Esempi non limitativi comprendono metilammonio $[\text{HN}^+\text{H}_2(\text{CH}_3)]$, dimetilammonio $[\text{HN}^+\text{H}(\text{CH}_3)_2]$, trimetilammonio $[\text{HN}^+(\text{CH}_3)_3]$, etilammonio

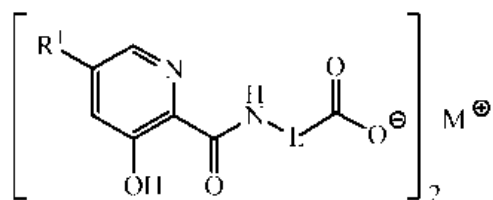
$[\text{HN}^+\text{H}_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)]$, dietilammonio $[\text{HN}^+\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2]$, trietilammonio $[\text{HN}^+(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3]$, dimetiletilammonio $[\text{HN}^+(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)]$, e metildietilammonio $[\text{HN}^+(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2]$.

Un'altra iterazione di questo elemento si riferisce a cationi in cui uno o più di R^a , R^b e R^c sono scelti tra idrogeno, alchile $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineare, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificato, o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ciclico non sostituito o alchile $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineare, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificato, o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ciclico sostituito. Un elemento riferisce a cationi organici aventi uno o più catene alchiliche $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineare, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificato, o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ciclico sostituite con ossidrilie. Esempi non limitativi comprendono 2-idrossietilammonio (catione di monoetanoloammina, colinato) $[\text{HN}^+\text{H}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})]$, metil-2-idrossietilammonio $[\text{H}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})]$, di(2-idrossietil)ammonio $[\text{H}_2\text{N}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2]$, tri(2-idrossietil)ammonio $[\text{HN}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3]$, e tris(idrossimetil) metilammonio (catione di tris(idrossimetil)amminometano) $[\text{H}_3\text{N}^+\text{C}[(\text{CH}_2\text{OH})]_3]$. Anche inclusi sono i cationi formati da zuccheri amminici, ad esempio, zuccheri amminici aventi la formula $\text{H}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)[(\text{CHOH})_n\text{CH}_2\text{OH}]$ in cui n è da 1 a 7. Un esempio non limitativo di uno zucchero amminico adatto per formare un catione organico è meglumina(1-deossi-1-metilammino-sorbitolo).

Una ulteriore iterazione di questo elemento si riferisce a cationi formati da amminoacidi. Esempi non limitativi comprendono lisina, ornitina, arginina, glutammina, e simili.

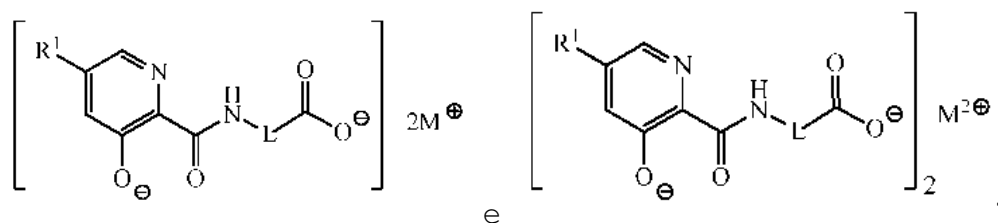
Un altro aspetto delle ammine organiche adatte per formare sali degli stabilizzatori descritti comprendono ammine in cui uno o più di R^a, R^b e R^c sono presi insieme per formare un anello eterociclico che può comprendere da 3 a 20 atomi e facoltativamente uno o più eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo. Esempi non limitativi comprendono piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina e simili.

Inoltre, possono essere utilizzati cationi divalenti in cui i sali di questi esempi hanno la formula:



Esempi non limitativi di cationi divalenti comprendono calcio, magnesio, bario e simili.

Un altro esempio di sali comprende i di-anioni aventi la formula:



in cui M è lo stesso come definite in precedenza.

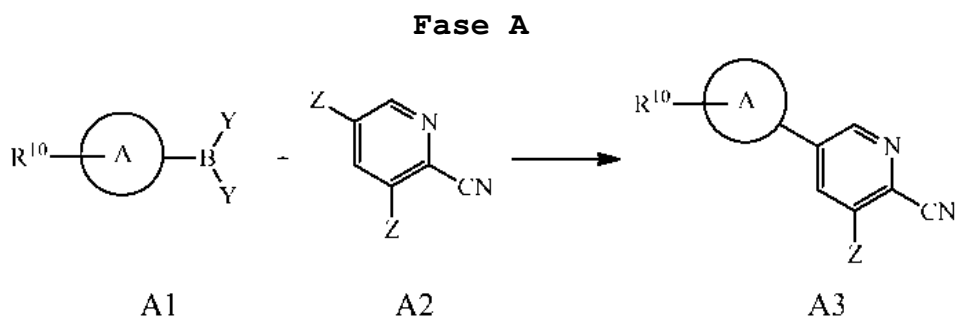
L'importanza degli intermedi qui descritti risiede nel fatto che il formulatore può preparare una miscela comprendente una pluralità di composti finali in una fase mediante la scelta di reagenti nella fase finale del processo come qui descritto. Ad esempio, è noto all'operatore che, anche se due o più analoghi possono avere approssimativamente uguale attività farmacologica, altre proprietà, quali la biodisponibilità, possono essere diversi. L'uso degli intermedi descritti per formare miscele di analoghi finali può fornire al formulatore una composizione finale che utilizza le disparate azioni farmacologiche delle molecole per fornire un livello costante di una desiderata proprietà. Ad esempio, un analogo nella miscela può avere un'immediata biodisponibilità mentre un secondo o terzo composto hanno biodisponibilità più lente che possono fornire una composizione farmacologicamente attiva che ha un livello costante o quasi costante di farmaco attivo in un utente.

PROCESSO

Qui descritto è un processo per preparare il qui precedentemente descritti acidi [(5-fenil-3-idrossipiridin-2-carbonil)-ammino]alcanoici e acidi [(5-eteroarile-3-idrossipiridin-2-carbonil)-ammino]alca-

noici. Come qui descritto, gli anelli 5-fenilici e 5-eteroarilici possono essere sostituiti da una o più sostituzioni indipendentemente scelti per idrogeno.

Il seguente è un sommario delle fasi che comprendono il processo descritto.

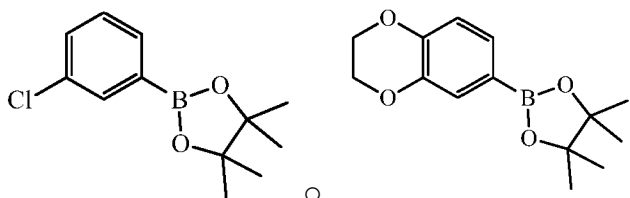


La Fase A si riferisce alla condensazione di un precursore borato arilico o eteroarilico, A1, e una 3,5-dialo-2-cianopiridina, A2, in cui ciascun Z è indipendentemente cloro o bromo, per formare un 5-arile- o 5-eteroarile-3-ciano-2-piridina, A3.

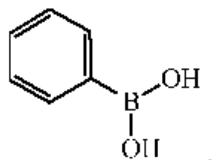
Il precursore borato, A1, comprende un anello A in cui l'anello A può essere:

A) arile C₆ o C₁₀ sostituito o non sostituito; e
ii) eteroarile C₁-C₉ sostituito o non sostituito;
in cui i sostituti degli atomi di idrogeno sull'anello A sono una o più unità R¹⁰ che sono indipendentemente scelti è ulteriormente qui descritti. Y è OR²⁰, in cui R²⁰ è idrogeno o alchile C₁-C₆ lineare, C₃-C₆ ramificato, o C₃-C₆ ciclico, o due unità OR²⁰ possono essere presi insieme per formare un estere

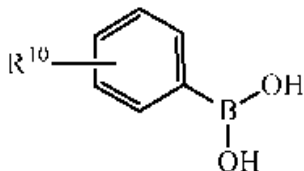
ciclico C₃-C₁₀ con da 5 elementi a 7 elementi, ad esempio, un estere ciclico avente la formula:



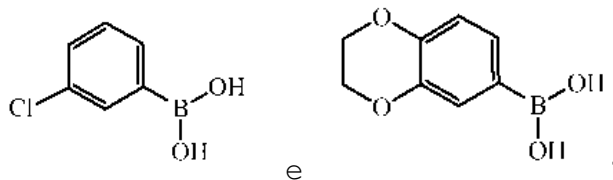
Un aspetto dei precursori di borato si riferisce ad acido fenilboronico avente la formula:



Un altro aspetto dei precursori di borato si riferisce ad acidi boronici sostituiti avente la formula:



in cui R¹⁰ rappresenta da 1 a 5 sostituzioni come qui definite in precedenza. Esempi non limitativi di questo aspetto comprende i precursori borato aventi la formula:



La 3,5-dialo-2-cianopiridina, A2, è scelta da 3,5-dicloro-2-cianopiridina, 3-cloro-5-bromo-2-cianopiridina, 3,5-dibromo-2-cianopiridina e 3-bromo-5-

cloro-2-cianopiridina.

La Fase A è condotta in presenza di un catalizzatore, ad esempio, un catalizzatore di accoppiamento Suzuki. Il formulatore può scegliere il catalizzatore e le condizioni che sono compatibili con i reagenti, cioè, un precursore borato e 3,5-dialo-2-cianopiridina. (Si vedano, Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 419-422; Suzuki, A., *J. Organometallic Chem.* **1999**, 576, 147-168; Barder, T. E. et al., "Catalysts for Suzuki-Miyaura Coupling Processes: Scope and Studies of the Effect of Ligand Structure" *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4685-4696

In un elemento, il catalizzatore è [1,1-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloro-palladio (II) [PdCl₂(dppf)].

Un'altra categoria di catalizzatori comprende i catalizzatori orto-metallati con leganti di alchilfosfina di formula generale [Pd(X)(κ²N,C-C₆H₄CH₂NMe₂)(PR₃)] in cui R è Cy, X è trifluoroacetato, trifluorometansofonile, cloro, o iodio; PR₃ è PCy₂(o-bifenile), X è trifluoroacetato). Esempi non limitativi di questa categoria comprendono [{Pd(μ-TFA)(κ²N,C-C₆H₄CH₂NMe₂)}₂] e [{Pd(TFA)(κ²N,C-C₆H₄CH=NⁱPr)}₂].

Il catalizzatore può essere operato, ad esempio,

mediante l'acquisto da un fornitore di prodotti chimici o il catalizzatore può essere generato in situ. Un esempio non limitativo della fase A in cui il catalizzatore viene generato in situ comprende la seguente procedura. Pd(OAc)₂ (1,5 mmol %), 3,3'-dimetil-1,1'(2,4-bismetilenemesitilen)(4,4,5,6-tetraidropirimidinio) cloruro (1,5 mmol %), un precursore borato (1,5 mmol), a 3,5-dialo-2-cianopiridina (1,0 mmol), K₂CO₃ (2 mmol), acqua (3 mL)-DMF (3 mL) sono aggiunti ad un piccolo tubo Schlenk e la miscela riscaldata a 80°C per 5 ore. Alla conclusione della reazione, la miscela viene raccolta, rimossa per estrazione con un adatto solvente, ed il prodotto desiderato viene isolato mediante metodi noti all'operatore esperto.

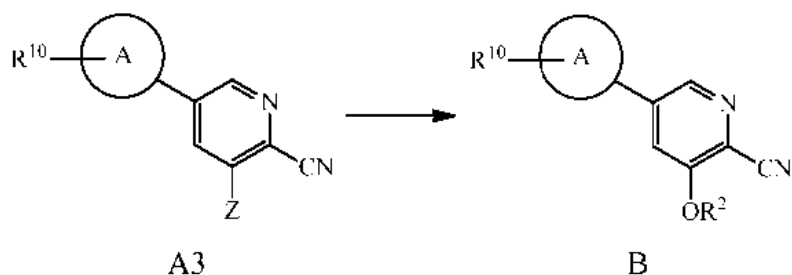
La Fase A è condotta in presenza di una base. Esempi non limitativi di basi adatte che possono essere utilizzate nella Fase A comprendono LiOH, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, e CaCO₃. La base può essere K₂CO₃. Oppure, la base può essere Na₂CO₃.

La Fase A può essere facoltativamente condotta in presenza di un solvente. Esempi non limitativi di solventi comprendono acqua, acido formico, acido acetico; alcoli, ad esempio, metanolo, etanolo, 2,2,2-tricloretenolo, propanolo, isopropanolo, butanolo,

tert-butanolo, e simili; chetoni, ad esempio, acetone, metiletilchetone, dietilchetone, e simili; esteri, ad esempio, metilacetato, etilacetato, metilpropionato, etilpropionato, e simili; eteri, ad esempio, dietiletere, metile *tert*-butiletere, tetraidrofurano, dimetossietano, bis(2-metossietil)etere (diglima), 1,4-diossano, e simili; alcani, ad esempio, pentano, isopentano, etere di petrolio, esano, miscele di esani, cicloesano, 3eptani, isoeptano, ottano, isoottano, e simili; solventi alogenati, ad esempio, diclorometano, cloroformio, carbonio tetracloruro, 1,1-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, 1,2-dicloroetano, clorobenzene, e simili; idrocarburi aromatici, ad esempio, benzene, toluene, 1,2-dimetilbenzene (*orto*-xilene), 1,3-dimetilbenzene (*meta*-xilene), 1,4-dimetilbenzene (*para*-xilene), nitrobenzene, e simili; solventi aprotici dipolari, ad esempio, acetonitrile, dimetilsolfossido, *N,N*-dimetilformammide, *N,N*-di-etilformammide, *N,N*-dimetilacetammide, *N,N*-di-etilacetammide, *N*-metil-2-pirrolidinone, disolfuro di carbonio e esametilfosforammide; e miscele di uno o più solventi.

La reazione può essere condotta ad una qualsiasi temperatura sufficiente per fornire i prodotti desiderati.

Fase B



La Fase B si riferisce alla conversione di una 5-aryl- o 5-eteroaril-3-alo-2-cianopiridina, A3, in una 5-aryl- o 5-eteroaril-3-alcossi-2-cianopiridina, B.

Il composto A3 viene fatto reagire con un alcossido avente la formula:

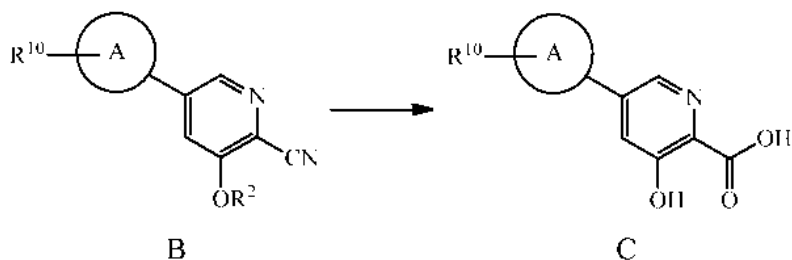


in cui R^2 è alchile $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ linear³ o alchile $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificato. In una forma della fase B, l'intermedio A3 può essere fatto reagire con un anione metossido. L'anione metossido può essere generato in situ, ad esempio, mediante l'aggiunta di un metallo alcalino a metanolo. In un esempio, da 1 equivalente a 10 equivalenti di metallo di sodio sulla base della quantità di A3 da convertire nella Fase B, vengono aggiunti ad un eccesso di metanolo. In un altro esempio, un metallo alcalino viene aggiunto ad un eccesso di metanolo, il solvente rimosso, ed il metossido di sodio risultante mantenuto per l'uso quando, ad esempio, la Fase B è condotta in un solvente diverso dal metanolo.

In un'altra forma, l'intermedio A3 può essere fatto reagire con un anione etossido generato da etanolo. In ancora un'altra forma, l'intermedio A3 può essere fatto reagire con un anione isopropossi generato da isopropanolo.

Come tale, la Fase B può essere condotta a qualsiasi temperatura sufficiente a fornire i prodotti desiderati. Inoltre, la fase B può essere condotta in qualsiasi solvente o miscele di solventi che non reagiscono con anione metossido nelle condizioni scelte dal formulatore.

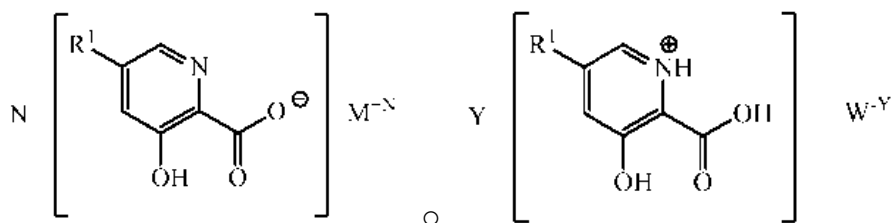
Fase C



La Fase C si riferisce alla conversione della 5-aril- o 5-eteroaril-3-alcossi-2-cianopiridina formati nella fase B per formare una 5-aril- o 5-eteroaril-3-idrossi-2-carbossipiridina, C, (acido 5-aril- o 5-eteroaril-3-idrossipicolinico). Questa conversione può essere condotta in presenza di qualsiasi acido capace di idrolisi della funzione ciano ad una funzione di acido carbossilico e la funzione metossi ad una funzione ossidrilica. Può essere utilizzato HBr

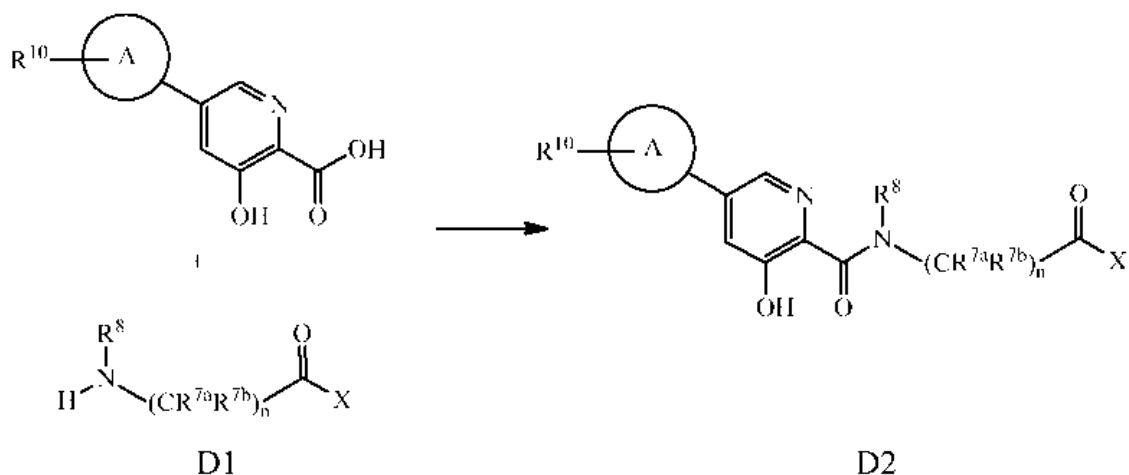
acquoso al 48%. In un'altra forma, può essere utilizzato HCl acquoso al 37%.

I composti di formula C possono essere isolati come acido libero o come un sale, ad esempio, come un composto di formula:



come ulteriormente descritto qui. A seconda della destinazione d'uso dei prodotti della Fase C, il formulatore può procedere alla Fase D o trattenere i prodotti della Fase C utilizzati nella preparazione delle miscele di inibitori della prolil idrossilasi o per la preparazione di profarmaci di inibitori della prolil idrossilasi.

Fase D

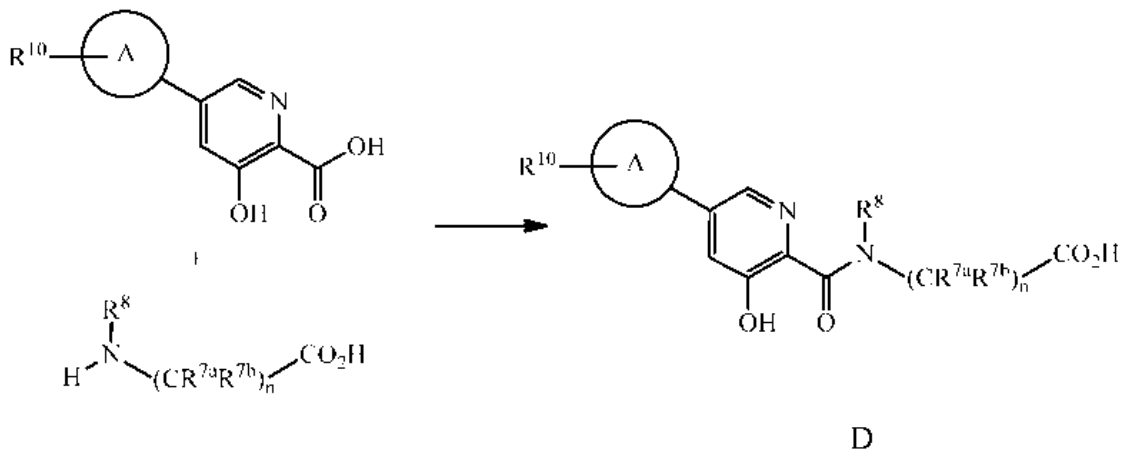


La Fase D si riferisce alla reazione della 5-aril- o 5-eteroaril-3-idrossi-2-carbossipiridina for-

mata nella Fase C con un composto avente la formula D1, in cui X è scelta tra $-OH$, $-OR^3$, $-NR^4R^5$ o $-OM^1$ come qui definito in precedenza, per formare uno dei seguenti:

- i) un inibitore della prolil idrossilasi;
- ii) un profarmaco inibitore della prolil idrossilasi;
- iii) una miscela di inibitori della prolil idrossilasi;
- iv) una miscela di profarmaci di inibitori della prolil idrossilasi; o
- v) sali degli stessi farmaceuticamente adatti.

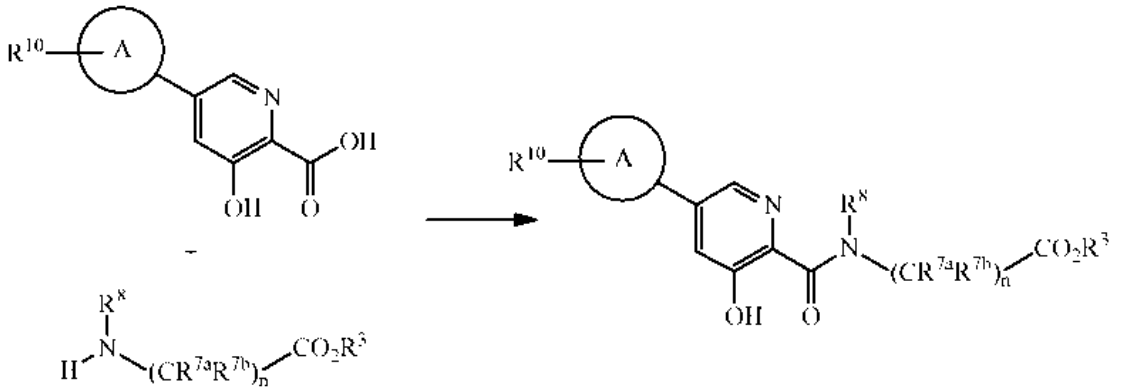
Un aspetto della fase D si riferisce alla formazione di un inibitore della prolil idrossilasi secondo lo schema seguente:



in cui R^{7a} , R^{7b} , R^8 e l'indice n sono qui definiti in precedenza.

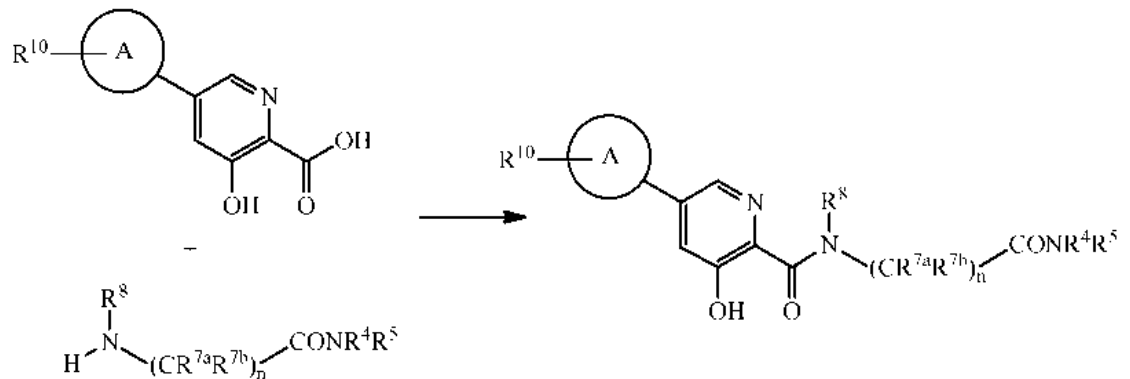
Un altro aspetto della fase D riguarda la forma-

zione di un estere profarmaco di prolil idrossilasi secondo il seguente schema:



in cui R³, R^{7a}, R^{7b}, R⁸ e l'indice n sono qui definiti in precedenza.

Un ulteriore aspetto della Fase D si riferiscono ad una formazione di un profarmaco ammidico di prolil idrossilasi secondo lo schema seguente:



in cui R⁴, R⁵, R^{7a}, R^{7b}, R⁸ e l'indice n sono qui definiti in precedenza.

La Fase D riguarda l'accoppiamento di una 5- aril- o 5-eteroaril-3-idrossi-2-carbossipiridina, C, preparata nella Fase C con un aminoacido, estere di aminoacido, o ammido di aminoacido. Qualsiasi rea-

gente di accoppiamento compatibile con la 5-aril- o 5-eteroaril-3-idrossi-2-carbossipiridina, amminoacido, estere di amminoacido, o ammide di amminoacido può essere utilizzato per preparare i desiderati inibitori o loro pro-farmaci di prolil idrossilasi. Esempi non limitativi di reagenti di accoppiamento comprendono carbonildiimidazolo (CDI), dicicloesilcarbodiimide (DCC), diisopropilcarbodiimide (DIC), e etil-(N',N'-dimetilammino)propilcarbodiimide (EDC), tris (benzotriazol-1-ilossi)(dimetilammino)fosfonio esafluorofosfato (BOP), (benzotriazol-1-ilossi) tri-pirrolidinfosfonio esafluorofosfato (PyBOP), O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetraetiluronio esafluorofosfato (HBTU), O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio esafluorofosfato (HATU), O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio esafluorofosfato (HCTU), O-(3,4-diidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazina-3-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio esafluorofosfato (TDBTU) e 3-(dietilfosforilossi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (DEPBT).

In una iterazione, in cui R⁸ non è idrogeno, la fase D può essere condotta con un reagente adatto, come bromo-tris-pirrolidino-fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP).

Un'ulteriore iterazione della reazione descritta nella Fase D utilizza una anidride mista generata in situ della 5-aril- o 5-eteroaril-3-idrossi-2-carbosipiridina, ad esempio, facendo reagire il composto C con un reagente formando una anidride mista. Esempi non limitativi comprendono isobutilcloroformiato (IBCF), etilcloroformiato, isopropilcloroformiato, e simili. Altri reagenti di accoppiamento includono 2-cloro-3,6-dimetossi-1,3,5-triazina, pivalolilcloruro e trifosgene. In un'altra iterazione, acilcloruri possono essere utilizzati per attivare la frazione carbonilica del composto C per l'accoppiamento esemplificato nella fase D.

Pivaloil cloruro in THF può essere utilizzato per catalizzare la reazione di accoppiamento.

Una base organica o inorganica può essere utilizzata per lo svolgimento della Fase D. Esempi non limitativi di basi organiche adatte comprendono diisopropiletilammina e simili.

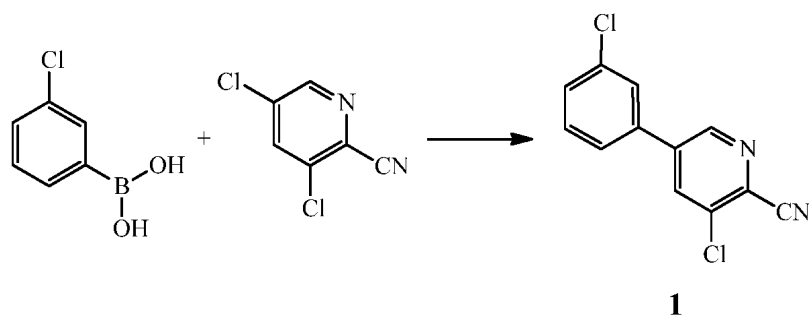
La Fase D può essere condotta in uno o più solventi. Esempi non limitativi di solventi includono dimetilformammide (DMF), dietilformammide (DEF), dimetilacetammide (DMA), dietilacetammide (DEA), dimetilsolfossido (DMSO), diossano, e acqua. Può essere utilizzata una miscela di acqua e uno o più solventi

organici polari, ad esempio, DMF/acqua, DMSO/acqua, diossano/acqua, DMF/diossano/acqua, e simili.

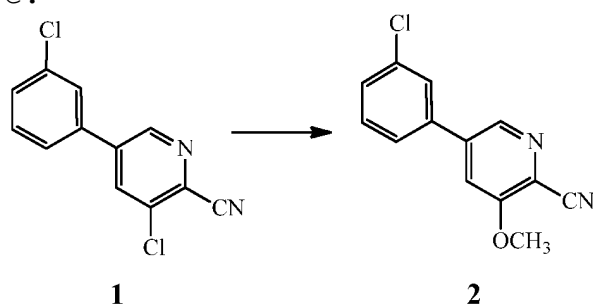
In alcune forme del procedimento descritto, a causa del tipo di sostituzione R^{10} sull'anello A, il formulatore può formare un profarmaco prima, poi ulteriormente elaborare il profarmaco per l'inibitore finale della prolil idrossilasi. Ad esempio, l'intermedio C può comprendere un'unità R^{10} che ha un gruppo di protezione presente, cioè, carbobenzilossile, *tert*-butossicarbonile, e simili. In questi esempi può essere più conveniente per il formulatore formare il prodotto finale in forma di profarmaco, rimuovere il gruppo di protezione, quindi in una fase E, idrolizzare il profarmaco all'acido libero. L'idrolisi può essere condotta in un qualsiasi acido o base adatti.

Le condizioni della Fase D possono essere modificate dal formulatore per soddisfare le proprietà dei reagenti.

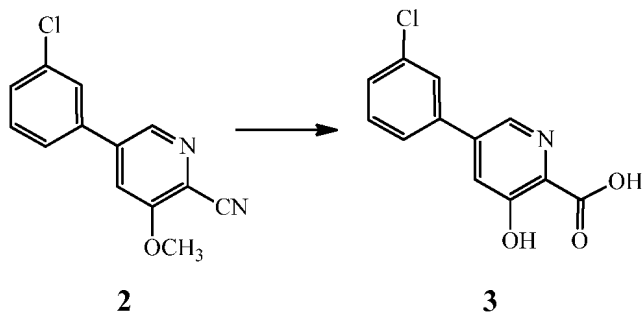
Lo Schema I qui di seguito illustra, e l'Esempio 1 descrive, un esempio non limitativo del processo descritto per la preparazione di un estere profarmaco di prolil idrossilasi.



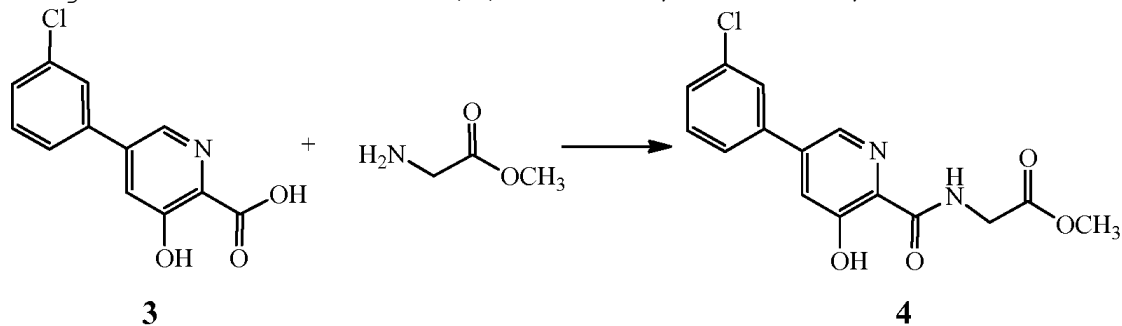
Reagenti e condizioni: (a) K_2CO_3 , $PdCl_2(dppf)$, DMF;
45°C, 18 ore.



Reagenti e condizioni: (b) $NaOCH_3$, CH_3OH ; riflusso,
20 ore.



Reagenti e condizioni: (c) HBr 48%; riflusso, 20 ore.



Reagenti e condizioni: (d) CDI, DIPEA, DMSO; tempera-
tura ambiente, 2,5 ore.

ESEMPIO 1

Metil{[5-(3-clorofenil)-3-idrossipiridin-2-il]ammino}acetato (4)

Preparazione di 5-(3-clorofenil)-3-cloro-2-cianopiridina (1): Una beuta a fondo rotondo da 100 mL adattata per l'agitazione magnetica e dotata di un dispositivo per l'ingresso di azoto è stata caricata con acido (3-clorofenil)boronico (5 g, 32 mmol), 3,5-dicloro-2-cianopiridina (5,8 g, 34 mmol), K₂CO₃ (5,5 g, 40 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloro palladio(II) [PdCl₂(dppf)] (0,1 g, 0,13 mmol), dimetileformamide (50 mL) ed acqua (5 mL). La soluzione di reazione è stata sottoposta ad agitazione e riscaldata a 45°C e mantenuta a quella temperatura per 18 ore dopo di che la reazione è stata determinata essere completata a causa la scomparsa di 3,5-dicloro-2-cianopiridina come misurata mediante l'analisi TLC utilizzando etilacetato/metanolo (4:1) come la fase mobile e UV 435 nm per visualizzare i componenti di reazione. La soluzione di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed i contenuti ripartiti tra etilacetato (250 mL) e NaCl acquoso saturo (100 mL). La fase organica è stata isolata e lavata una seconda volta con NaCl acquosa saturo (100 mL). La fase organica è stata essiccata per 4

ore su MgSO_4 , il MgSO_4 viene rimosso per filtrazione e il solvente viene rimosso sotto pressione ridotta, Il residuo che rimaneva viene quindi impastata in metanolo (50 mL) a temperatura ambiente per 20 ore. Il solido risultante è stato raccolto per filtrazione e lavato con metanolo freddo (50 mL) quindi esani (60 mL) ed essiccati per ottenere 5,8 g (resa del 73%) di una miscela contenente un rapporto 96:4 del regioisomero desiderato.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,12 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,03 (t, 1H) 7,88 (m, 1H), e 7,58 (m, 2H).

Preparazione di 5-(3-clorofenil)-3-metossi-2-cianopiridina (2): Una beuta a fondo rotondo da 500 mL adattata per l'agitazione magnetica, dotata di un condensatore a riflusso e di un dispositivo per l'ingresso di azoto è stata caricata con 5-(3-clorofenil)-3-cloro-2-cianopiridina, **1**, (10 g, 40 mmol), sodio metossido (13,8 mL, 60 mmol) e metanolo (200 mL). Con agitazione, la soluzione di reazione è stata riscaldata a riflusso per 20 ore. La reazione è stata ritenuta completa a causa della scomparsa di 5-(3-clorofenil)-3-cloro-2-cianopiridina come misurato mediante l'analisi TLC utilizzando esano/etilacetato (6:3) come fase mobile e UV 435 nm per visualizzare i componenti di reazione. La miscela di reazione è sta-

ta raffreddata a temperatura ambiente e combinata con acqua (500 mL). Un solido ha iniziato la formazione. La miscela è stata raffreddata tra 0°C e 5°C e tenuta sotto agitazione per 3 ore. Il solido risultante è stato raccolto per filtrazione e lavato con acqua, quindi con esano. La torta risultante è stata essiccata nel vuoto a 40°C per ottenere 9,4 g (resa del 96%) del prodotto desiderato come un solido biancastro. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,68 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,01 (s, 1H) 7,86 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (s, 1H) e 4,09 (s, 3H).

Preparazione di acido 5-(3-clorofenil)-3-idrossipiridin-2-carbossilico (3): Una beuta a fondo rotondo da 50 mL adattata con un agitatore magnetico e dotata di un condensatore a riflusso è stata caricata con 5-(3-clorofenil)-3-metossi-2-cianopiridina, **2**, (1 g, 4 mmol) ed una soluzione acquosa al 48% di HBr (10 mL). Mentre era sottoposta ad agitazione, la soluzione di reazione è stata riscaldata a riflusso per 20 ore. La reazione è stata ritenuta completa a causa della scomparsa della 5-(3-clorofenil)-3-metossi-2-cianopiridina come misurato mediante analisi TLC utilizzando esano/etilacetato (6:3) come fase mobile ed UV 435 nm per visualizzare i componenti di reazione. I contenuti della reazione sono stati quin-

di raffreddati tra 0°C e 5°C con agitazione ed il pH è stato regolato ad approssimativamente 2 mediante una lenta aggiunta di NaOH acquoso al 50%. L'agitazione è stata quindi continuata tra 0°C e 5°C per 3 ore. Il solido risultante è stato raccolto per filtrazione e lavato con acqua, quindi con esano. La torta risultante è stata essiccata nel vuoto a 40°C per ottenere 1,03 g (resa quantitativa) del prodotto desiderato come un solido biancastro. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,52 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,95 (s, 1H) 7,81 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), e 7,55 (s, 1H).

Preparazione di metil{[5-(3-clorofenil)-3-idrossipiridin-2-il]ammino}acetato (4): una beuta da 50 mL a fondo rotondo adattata con un agitatore magnetico e dotata di un tubo come dispositivo di ingresso di azoto è stata caricata con acido 5-(3-clorofenil)-3-idrossipiridin-2-carbossilico, **3**, (1 gm, 4 mmol), *N,N'*-carbonildiimidazolo (CDI) (0,97 g, 6 mmol) e dimetilsolfossido (5 mL). La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a 45°C per circa 1 ora e quindi raffreddata a temperatura ambiente. Metilestere cloridrato di glicina (1,15 g, 12 mmol) viene aggiunto seguito dalla aggiunta goccia a goccia di isopropilettilammina (3,2 mL, 19 mmol). La miscela è stata quindi tenuta sotto agitazione per 2,5 ore a tem-

peratura ambiente dopo di che è stata aggiunta acqua (70 mL). I contenuti della beuta di reazione sono stati raffreddati tra 0°C e 5°C e 1N HCl è stato aggiunto fino a che il pH era approssimativamente 2. La soluzione è stata estratta con diclorometano (100 mL) e lo strato organico è stato essiccato su MgSO₄ per 16 ore. Gel di silice (3 g) viene aggiunto e la soluzione impastata per 2 ore dopo di che i solidi vengono rimossi per filtrazione. Il filtrato è stato concentrato a secchezza sotto pressione ridotta ed il residuo risultante è stato impastato in metanolo (10 mL) per due ore. Il solido risultante è stato raccolto per filtrazione e lavato con metanolo freddo (20 mL), quindi con esano e la torta risultante è stata essiccata per ottenere 0,85 g del prodotto desiderato come un solido biancastro. Il filtrato è stato trattato per ottenere 0,026 g del prodotto desiderato come un secondo raccolto. I raccolti combinati ottengono 0,88 g (resa del 68%) del prodotto desiderato.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12,3 (s, 1H), 9,52 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (q, 2H), 7,55 (t, 2H), 4,12 (d, 2H), e 3,69 (s, 3H).

Il formulatore può facilmente scalare la sintesi sopra descritta. Qui descritta nel seguito è una sintesi in cui il procedimento descritto viene scalato

per uso commerciale.

ESEMPIO 2

Metil{[5-(3-clorofenil)-3-idrossipiridin-2-Il]ammi-
no}acetato (4)

Preparazione di 5-(3-clorofenil)-3-cloro-2-cianopiridina (1): un reattore da 20 L dotato di un agitatore meccanico, un tubo ad immersione, un termometro ed un dispositivo per l'ingresso di azoto è stato caricato con acido (3-clorofenil)boronico (550 g, 3,52 mol), 3,5-dicloro-2-cianopiridina (639 g, 3,69 mol), K_2CO_3 (5,5 g, 40 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloro-palladio(II) $[PdCl_2(dppf)]$ (11,5 g, 140 mmol), e dimetilformammide (3894 g, 4,125 L). La soluzione di reazione è stata posta sotto agitazione e purificata con azoto attraverso un tubo ad immersione per 30 minuti. Acqua degasificata (413 g) è stata quindi caricata alla miscela di reazione mantenendo una temperatura minore di 50°C per 25 ore. La reazione è stata considerata completata a causa della scomparsa di 3,5-dicloro-2-cianopiridina come misurato mediante analisi TLC utilizzando etilacetato/metanolo (4:1) come fase mobile e UV 435 nm per visualizzare i componenti della reazione. La soluzione di reazione è stata quindi raffreddata a to 5°C e caricata con eptano (940 g, 1,375 L) e sottoposta ad

agitazione per 30 minuti. Acqua (5,5 L) è stata caricata e la miscela è stata ulteriormente sottoposta ad agitazione per 1 ora mentre la temperatura è stata lasciata risalire a 15°C. Il prodotto solido è stato isolato per filtrazione e lavato con acqua (5,5 L) seguito da eptano (18881 g, 2750 ML). La torta risultante è stata essiccata all'aria sotto vuoto per 18 ore e quindi triturate con una miscela di 2-propanolo (6908 g, 8800 mL) ed eptano (1 g, 2200 mL) a 50°C per 4 ore, raffreddata a temperatura ambiente e quindi sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. Il prodotto è stato quindi isolato per filtrazione e lavato con 2-propanolo freddo (3450 g, 4395 mL) seguito da eptano (3010 g, 4400 mL). Il solido risultante è stato essiccato sotto vuoto elevato a 40°C per 64 ore per ottenere 565,9 g (resa del 65%) del prodotto desiderato come un solido beige. La purezza per HPLC era 98,3. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,12 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,03 (t, 1H) 7,88 (m, 1H), e 7,58 (m, 2H).

Preparazione di 5-(3-clorofenil)-3-metossi-2-cianopiridina (2): un reattore da 20 L dotato di un agitatore meccanico, un condensatore, un termometro e un dispositivo per l'ingresso di azoto è stato caricato con 5-(3-clorofenil)-3-cloro-2-cianopiridina, 1,

(558 g, 2,24 mol) e metossido di sodio (soluzione al 25% in metanolo, 726,0 g, 3,36 mol). Sotto agitazione, la soluzione di reazione è stata riscaldata a riflusso per 24 ore, risultando in una sospensione di colore beige. La reazione è stata considerata completata a causa della scomparsa di 5-(3-clorofenil)-3-cloro-2-cianopiridina come misurato per analisi TLC utilizzando esano/etilacetato (6:3) come fase mobile e UV 435 nm per visualizzare i componenti di reazione. La miscela di reazione è stata raffreddata a 5°C e quindi caricata con acqua (5580 mL). L'impasto risultante è stato sottoposto ad agitazione per 3 ore a 5°C. Il prodotto solido è stato isolato per filtrazione e lavato con acqua (5580 mL) fino a quando il filtrato aveva un pH di 7. La torta di filtraggio è stata essiccata all'aria sotto vuoto per 16 ore. La torta di filtraggio è stata quindi caricata di nuovo nel reattore e triturate in MeOH (2210 g, 2794 mL) per 1 ora a temperatura ambiente. Il solido è stato raccolto per filtrazione e lavato con MeOH (882 g, 1116 mL, 5°C) seguito da eptano (205 mL, 300 mL), ed essiccato sotto vuoto elevato a 45°C per 72 ore per ottenere 448 g (resa dell'82%) del prodotto desiderato come un solido biancastro. La purezza per HPLC era del 97,9%. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,68 (d, 1H), 8,05 (d,

1H), 8,01 (s, 1H) 7,86 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (s, 1H) e 4,09 (s, 3H).

Preparazione di acido 5-(3-clorofenil)-3-idrossipiridin-2-carbossilico (3): un reattore da 20 L dotato di un agitator meccanico, un condensatore, un termometro, un dispositivo per l'ingresso di azoto e una trappola a base di NaOH al 25% è stato caricato con 5-(3-clorofenil)-3-metossi-2-cianopiridina, **2**, (440,6 g, 1,8 mol) e una soluzione acquosa al 37% di HCl (5302 g). Mentre è sottoposta ad agitazione, la soluzione di reazione è stata riscaldata a 102°C per 24 ore. HCl acquoso al 37% aggiuntivo (2653 g) è stato aggiunto seguito da agitazione per 18 ore a 104°C. I contenuti della reazione sono stati quindi raffreddati a 5°C, caricati con acqua (4410 g) e quindi sottoposti ad agitazione a 0°C per 16 ore. Il prodotto precipitato risultante è stato isolato per filtrazione e lavato con acqua fino a quando il filtrato non aveva un pH pari a 6 (circa 8.000 L di acqua). La torta di filtraggio è stata spinta a secchezza sotto pressione ridotta per 2 ore. La torta è stata quindi trasferita indietro nel reattore e triturata in THF (1958 g, 2201 mL) a temperatura ambiente per 2 ore. Il prodotto solido è stato quindi isolato per filtrazione e lavato con THF (778 g, 875 mL) ed essiccato

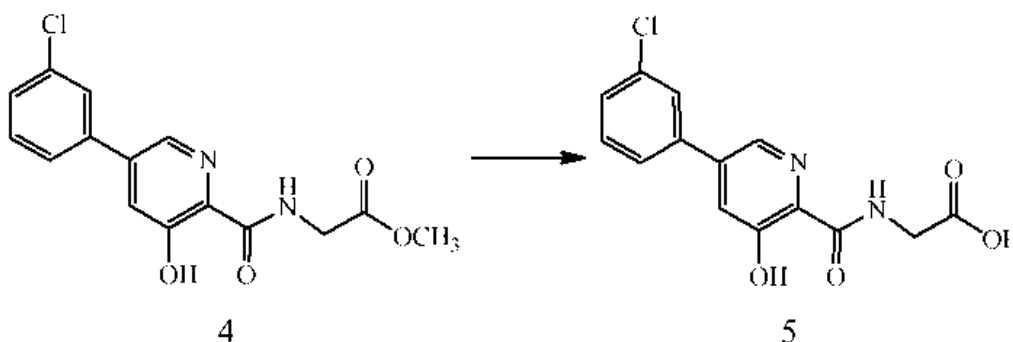
sotto pressione ridotta a 5°C per 48 ore per ottenere 385 g (resa dell'89%) del prodotto desiderato come un solido biancastro. La purezza per HPLC era del 96,2%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,52 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,95 (s, 1H) 7,81 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), e 7,55 (s, 1H).

Preparazione di metile {[5-(3-clorofenil)-3-idrossipiridin-2-il]ammino}acetato (4): Un reattore da 20 L dotato di un agitatore meccanico, un condensatore, un termometro, ed un dispositivo per l'ingresso di azoto è stato caricato con acido 5-(3-clorofenil)-3-idrossipiridin-2-carbossilico, **3**, (380 g, 1,52 mol) e diisopropiletilammina (DIPEA) (295 g, 2,28 mol). Con agitazione, la soluzione è stata raffreddata a 3°C e caricata con trimetilacetilcloruro (275,7 g, 2,29 mol) mantenendo la temperatura a meno di 11°C. La miscela è stata quindi sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela è stata quindi raffreddata a 10°C e caricata con un impasto di glicina metilestere HCl (573,3 g, 4,57 mol) e THF (1689 g, 1900 mL), quindi caricata con DIPEA (590,2 g, 4,57 mol) e sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela è stata quindi caricata con EtOH (1500 g, 1900 mL) e concentrata sotto pressione ridotta ad un volume di reazione di circa 5,8 L. L'aggiunta di EtOH e la concentra-

zione è stata ripetuta due volte ancora. Acqua (3800g) è stata quindi aggiunta e la miscela è stata sottoposta ad agitazione per 16 ore a temperatura ambiente. Il prodotto solido risultante è stato isolato per filtrazione e lavato con una miscela di EtOH (300g, 380 mL) ed acqua (380 g), seguita da acqua (3800g), essiccato sotto pressione ridotta per 18 ore a 50°C per ottenere 443 g (resa del 91%) del prodotto desiderato come un solido biancastro. La purezza per HPLC era del 98,9%. ¹H NMR (DMSO- d₆) δ 12,3 (s, 1H), 9,52 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (q, 2H), 7,55 (t, 2H), 4,12 (d, 2H), e 3,69 (s, 3H).

Lo Schema II che segue qui definisce, e l'Esempio 2 descrive, un esempio non limitativo del processo descritto per preparare un inibitore della prolil idrossilasi da un estere profarmaco .

SCHEMA II



Reagenti e condizioni: (a) NaOH, THF; 2 ore.

ESEMPIO 3

Acido {[5-(3-clorofenil)-3-idrossipiridin-2-il]am-

mino} acetico (5)

Preparazione di acido {[5-(3-clorofenil)-3-idrossipiridin-2-il]amino}acetico (5): Una beuta da 50 mL viene caricata con metile {[5-(3-clorofenil)-3-idrossipiridin-2-il]ammino}-acetato, **4**, (0,45 g, 1,4 mmol), tetraidrofurano (4.5 mL) e NaOH 1M (4,5 mL, 4,5 mmol). La miscela è stata sottoposta ad agitazione per 2 ore a temperatura ambiente dopo di che essa è stata determinate mediante analisi TLC utilizzando esano/etilacetato (6:3) come la fase mobile e UV 435 nm per visualizzare i componenti di reazione perché la reazione era completa. La soluzione di reazione è stata regolata a pH 1 con HCl concentrato e la soluzione è stata riscaldata a 35°C sotto vuoto fino a che tutto il tetraidrofurano è stato rimosso. Un impasto si forma quando la soluzione viene concentrate. Con una efficace agitazione il pH viene regolato a ~2 con la lenta aggiunta di NaOH 1M. Il solido che si forma è stato raccolto per filtrazione, lavato con acqua, seguito da esano, quindi essiccato sotto vuoto per ottenere 0,38 g (resa dell'88%) del prodotto desiderato come un solido bianco. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12,84 (s, 1H), 12,39 (s, 1H), 9,39 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,55 (q, 2H), e 4,02 (d, 2H).

Il formulatore può facilmente scalare la sintesi sopra descritta. Qui descritta nel seguito è una sintesi in cui il procedimento descritto viene scalato per uso commerciale.

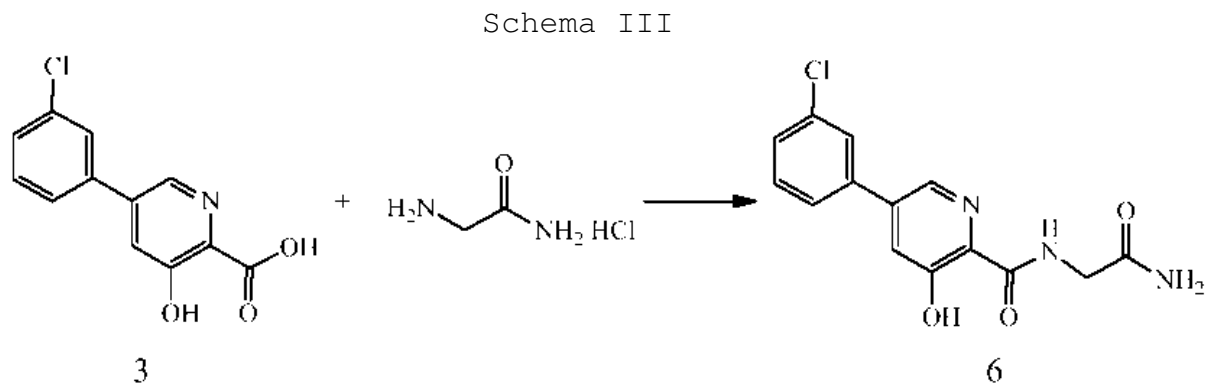
ESEMPIO 4

Acido {[5-(3-clorofenil)-3-idrossipiridin-2-il]ammino} acetico (5)

Preparazione di acido {[5-(3-clorofenil)-3-idrossipiridin-2-il]ammino}acetico (5): Un reattore da 20 L dotato di un agitazione meccanica, un condensatore, un termometro e un dispositivo per l'ingresso di azoto è stato caricato metile {[5-(3-clorofenil)-3-idrossipiridin-2-Il]ammino}-acetato, **4**, (440 g, 1,42 mol), tetraidrofurano (3912 g, 4400 mL) e NaOH 1M (4400 mL). La miscela è stata sottoposta ad agitazione per 2 ore a temperatura ambiente dopo di che essa è stata determinata mediante l'analisi TLC utilizzando esano/etilacetato (6:3) come la fase mobile e UV 435 nm per visualizzare i componenti di reazione perché la reazione era completa. La soluzione di reazione è stata acidificata ad un pH di 2 con lenta aggiunta di HCl 2M (2359 g). La miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta ad un volume di circa 7,5 L. Acqua è stata aggiunta (2210 g) e la soluzione raffreddata a temperatura ambiente e

sottoposta ad agitazione per 18 ore. Il prodotto solido è stato isolato per filtrazione e lavato con acqua (6 L), Il prodotto grezzo è stato trasferito indietro al reattore e triturato con 2215 g di acqua deionizzata a 70°C per 16 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, il prodotto solido è stato isolato per filtrazione e lavato con acqua (500 mL) ed essiccato sotto pressione ridotta a 70°C per 20 ore per ottenere 368 g (resa dell'87%) del prodotto desiderato come un solido biancastro. La purezza per HPLC era del 99,3%. ¹HNMR (DMSO-*d*₆) δ 12,84 (s, 1H), 12,39 (s, 1H), 9,39 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,55 (q, 2H), e 4,02 (d, 2H).

Lo Schema III qui nel seguito definisce e l'Esempio 3 descrive, un esempio non limitativo del processo descritto per preparare un profarmaco ammidico di prolil idrossilasi.



Reagenti e condizioni: (a) EDCI, HOBt, DIPEA, DMF;

temperatura ambiente.

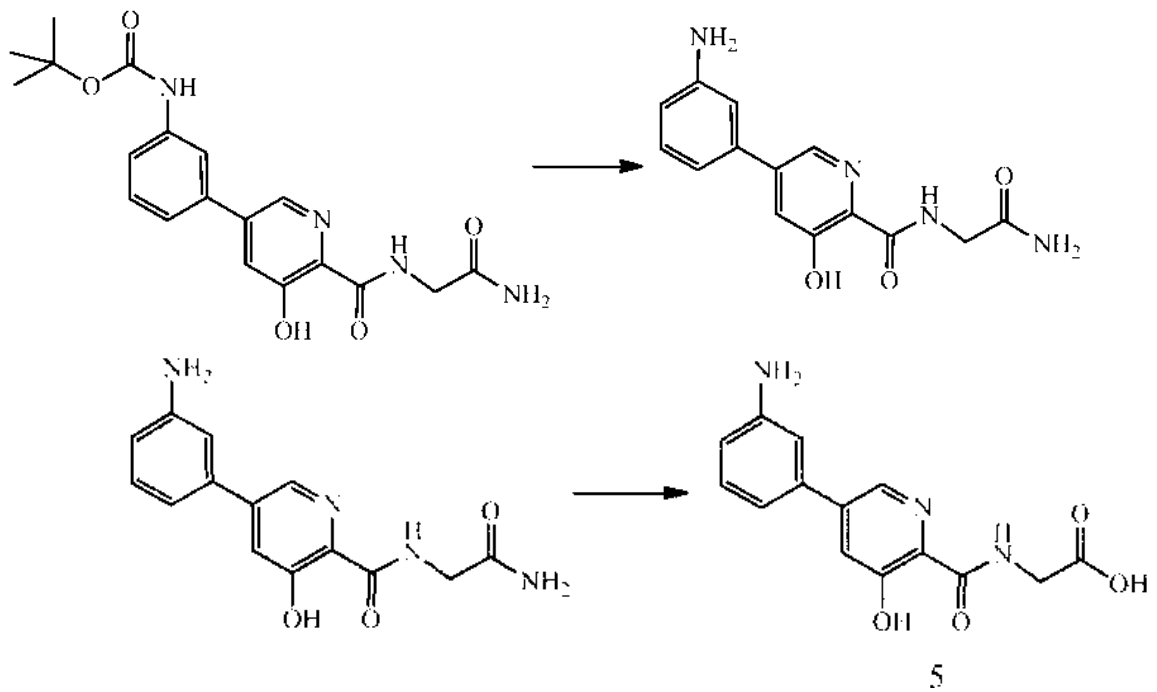
ESEMPIO 5

5-(3-clorofenil)-*N*-(2-ammino-2-oxottil)-3-ossidril-
piridin-2-ilammide

Preparazione di 5-(3-clorofenil)-*N*-(2-ammino-2-oxottil)-3-idrossilpiridin-2-ilammide (6): Ad una soluzione di acido 5-(3-clorofenil)-3-idrossipiridin-2-carbossilico, **3**, (749 mg, 3 mmol) in DMF (20 mL) a temperatura ambiente in N₂ viene aggiunto 1-(3-dimetilamminopropil)-3-etilecarbodiimide (EDCI) (0,925 g, 5,97 mmol) e 1-idrossibenzo-triazolo (HOBt) (0,806 g, 5,97 mmol). La soluzione risultante viene tenuta sotto agitazione per 15 minuti e quindi sono aggiunti 2-amminoacetamide cloridrato (0,66 g, 5,97 mmol) e diisopropiletilammina (1,56 ml, 8,96 mmol). La reazione viene monitorata per TLC e quando la reazione è completa la miscela di reazione è concentrata sotto pressione ridotta e viene aggiunta H₂O. Il prodotto può essere isolato mediante normale lavorazione: I dati seguenti sono stati riportati per il composto (6). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,46 (1H, s), 9,17 (1H, t, *J*= 5,9 Hz), 8,55 (1H, d, *J*= 2,0 Hz), 7,93 (1H, d, *J*= 0,9 Hz), 7,75 - 7,84 (2H, m), 7,49 - 7,60 (3H, m), 7,18 (1H, s), 3,91 (2H, d, *J*= 5,9 Hz). HPLC-MS: *m/z* 306 [M+H]⁺.

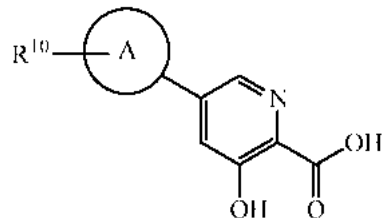
Lo Schema IV qui di seguito disegna un esempio non limitativo dell'idrolisi di un profarmaco amidico in un inibitore di prolil idrossilasi dopo la rimozione di un gruppo protettivo R¹⁰.

Schema IV



RIVENDICAZIONI

1. Composto avente la formula:



in cui A è un anello scelta da:

2,3-difluorofenile, 3,4-difluorofenile, 3,5-difluorofenile, 2-clorofenile, 3-clorofenile, 2,3-dicloro-

rofenile, 3,4-diclorofenile, 3-bromofenile, 3,5-diclorofenile, 2,3,4-trifluorofenile, 2,3,5-trifluorofenile, 2,3,6-trifluorofenile, 2,4,5-trifluorofenile, 2,4,6-trifluorofenile, 2,4-diclorofenile, 2,5-diclorofenile, 2,6-diclorofenile, 3,4-diclorofenile, 2,3,4-triclorofenile, 2,3,5-triclorofenile, 2,3,6-triclorofenile, 2,4,5-triclorofenile, 3,4,5-triclorofenile, 2,4,6-triclorofenile, 2-cloro-3-metilfenile, 2-cloro-4-metilfenile, 2-cloro-5-metilfenile, 2-cloro-6-metilfenile, 3-cloro-2-metilfenile, 3-cloro-4-metilfenile, 3-cloro-5-metilfenile, 3-cloro-6-metilfenile, 2-fluoro-3-metilfenile, 2-fluoro-4-metilfenile, 2-fluoro-5-metilfenile, 2-fluoro-6-metilfenile, 3-fluoro-2-metilfenile, 3-fluoro-4-metilfenile, 3-fluoro-5-metilfenile, e 3-fluoro-6-metilfenile;

le unità R^{10} rappresentano almeno una sostituzione facoltativamente presente per un atomo di idrogeno di anello; o due unità R^{10} possono essere prese insieme per formare un anello cicloalchilico C_4-C_8 sostituito o non sostituito, un anello arilico C_6 o C_{10} sostituito o non sostituito, un anello eterociclico C_2-C_8 sostituito o non sostituito, o un anello eteroarilico da C_3 a C_5 sostituito o non sostituito, in cui gli anelli eterociclici ed eteroarilici com-

prendono uno o più eteroatomi indipendentemente scelti tra ossigeno (O), azoto (N), o zolfo (S).

2. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui A è sostituito da una o più unità R^{10} indipendentemente scelta da:

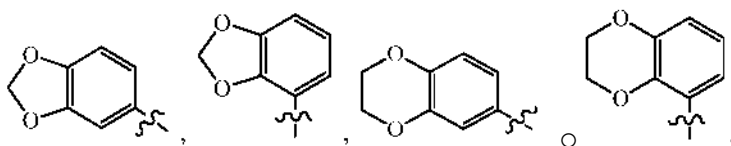
- i) alchile, alchenile e alchinile C_1-C_{12} lineare, C_3-C_{12} ramificato o C_3-C_{12} ciclico;
- ii) arile C_6 o C_{10} ;
- iii) alchilenarile C_7 o C_{11} ;
- iv) anelli eterociclici C_1-C_9 ;
- v) anelli eteroarilici C_1-C_9 ;
- vi) $-(CR^{102a}R^{102b})_aOR^{101}$;
- vii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)R^{101}$;
- viii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)OR^{101}$;
- ix) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)N(R^{101})_2$;
- x) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)R^{101}$;
- xi) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)_2R^{101}$;
- xii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})_2$;
- xiii) alogeno;
- xiv) $-(CR^{102a}R^{102b})_aCN$;
- xv) $-(CR^{102a}R^{102b})_aNO_2$;
- xvi) $-(CH_jX_k)_aCH_jX_k$; in cui X è alogeno, l'indice j è un numero intero da 0 a 2, $j+k = 3$; l'indice j' è un numero intero da 0 a 2, $j'+k' = 2$;

- xvii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSR^{101}$;
xviii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_2R^{101}$; e
xix) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_3R^{101}$;

in cui ciascun R^{101} è indipendentemente idrogeno, alchile C_1-C_6 lineare, C_3-C_6 ramificato o C_3-C_6 ciclico, fenile, benzile, eterociclico, o eteroarile sostituito o non sostituito; o due unità R^{101} possono essere prese insieme per formare un anello comprendente da 3 a 7 atomi; R^{102a} e R^{102b} sono ciascuno indipendentemente idrogeno o alchile C_1-C_4 lineare o C_3-C_4 ramificato; l'indice "a" è da 0 a 4.

3. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui due unità R^{10} possono essere prese insieme per formare in anello eterociclico C_2-C_8 sostituito o non sostituito, in cui l'anello eterociclico comprende uno o più eteroatomi indipendentemente, scelti da ossigeno (O), azoto (N), o zolfo (S).

4. Composto secondo le rivendicazioni 1 o 3, in cui due unità R^{10} sono prese insieme per formare un anello A che ha una formula scelta tra:



Per traduzione conforme al testo originale

Titan Patents & Trademarks s.r.l.

Didascalia delle figure

FIGURE 1 - 2 - 3

pivaloyl chloride = pivaloil cloruro.