



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102638983 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 26

(21) 申请号 201080050212. 0

A61P 17/02 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 11. 05

A61P 29/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/258, 918 2009. 11. 06 US

61/258, 914 2009. 11. 06 US

(56) 对比文件

CN 1708481 A, 2005. 12. 14, 说明书第 1-16 页.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

审查员 王燕燕

2012. 05. 07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/055704 2010. 11. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/057121 EN 2011. 05. 12

(73) 专利权人 阿尔皮奥治疗学股份有限公司

地址 美国俄亥俄州

(72) 发明人 J·H·加德纳 R·塞尔维茨

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 胡洪慧 张广育

(51) Int. Cl.

A61K 31/4412 (2006. 01)

A61P 1/04 (2006. 01)

权利要求书4页 说明书82页 附图2页

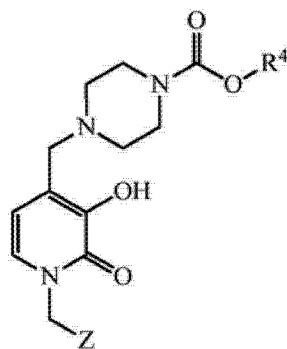
(54) 发明名称

用于治疗结肠炎的组合物和方法

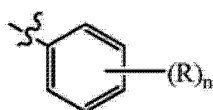
(57) 摘要

本文公开了用于治疗结肠炎和其他炎症性肠病——尤其是未确定型结肠炎、克罗恩病、肠易激综合征和缺血性结肠炎——的组合物和方法。

1. 化合物用于制备用于治疗炎症上皮疾病的药物的用途,所述化合物具有下式:



其中 Z 具有下式:



R 代表 0-5 个对于氢的取代基;

所述取代基选自氯和氟;

指数 n 为 0-5 的整数;

R⁴ 为 C₁-C₄ 直链烷基或 C₃-C₄ 支链烷基;或者

为所述化合物的可药用盐。

2. 根据权利要求 1 的用途,其中所述一种或多种化合物为选自如下盐的可药用盐的形式:盐酸盐、硫酸氢盐、硫酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐和其混合物。

3. 根据权利要求 1 的用途,其中 R⁴ 为甲基。

4. 根据权利要求 1 的用途,其中 R⁴ 为乙基。

5. 根据权利要求 1 的用途,其中 R⁴ 为叔丁基。

6. 根据权利要求 1-5 任一项的用途,其中 Z 为 4-氯苄基。

7. 根据权利要求 1-5 任一项的用途,其中 Z 选自 2-氯苄基、3-氯苄基、2-氟苄基、3-氟苄基或 4-氟苄基。

8. 根据权利要求 1-5 任一项的用途,其中 Z 选自 2,3-二氟苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、2,6-二氟苄基、2,3-二氯苄基、2,4-二氯苄基、2,5-二氯苄基和 2,6-二氯苄基。

9. 根据权利要求 1 的用途,其中所述化合物选自 4-[[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯或选自以下盐的可药用盐:盐酸盐、硫酸氢盐、硫酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐和其混合物。

10. 根据权利要求 1 的用途,其中所述化合物选自:

4-[[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸甲酯;

4-[[1-(3-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸甲酯;

4-[[1-(2-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸甲酯;

4-[[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸乙

酯；

4- {[1-(3- 氯苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸乙

酯；

4- {[1-(2- 氯苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸乙

酯；

4- {[1-(3- 氯苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸叔

丁酯；

4- {[1-(2- 氯苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸叔

丁酯；

4- {[1-(4- 氟苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸甲

酯；

4- {[1-(3- 氟苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸甲

酯；

4- {[1-(2- 氟苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸甲

酯；

4- {[1-(4- 氟苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸乙

酯；

4- {[1-(3- 氟苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸乙

酯；

4- {[1-(2- 氟苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸乙

酯；

4- {[1-(4- 氟苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸叔

丁酯；

4- {[1-(3- 氟苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸叔

丁酯；和

4- {[1-(2- 氟苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸叔

丁酯。

11. 根据权利要求 1-10 任一项的用途,其中所述炎症上皮疾病为影响肠上皮组织的疾病。

12. 根据权利要求 1-10 任一项的用途,其中所述疾病为克罗恩病。

13. 根据权利要求 1-10 任一项的用途,其中所述疾病为溃疡性结肠炎。

14. 根据权利要求 1-10 任一项的用途,其中所述疾病为胶原性结肠炎。

15. 根据权利要求 1-10 任一项的用途,其中所述疾病为淋巴细胞性结肠炎。

16. 根据权利要求 1-10 任一项的用途,其中所述疾病为缺血性结肠炎。

17. 根据权利要求 1-10 任一项的用途,其中所述疾病为改道性结肠炎。

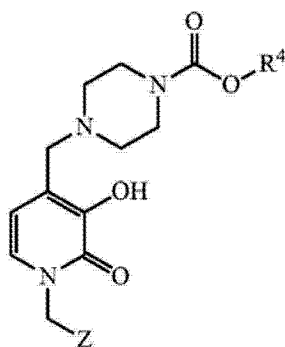
18. 根据权利要求 1-10 任一项的用途,其中所述疾病为白塞综合征。

19. 根据权利要求 1-10 任一项的用途,其中所述疾病为未确定型结肠炎。

20. 根据权利要求 1-10 任一项的用途,其中所述炎症上皮疾病选自影响呼吸道、粘膜、皮肤、GI 道、主器官和内分泌腺内层、脉管组织和其结合的疾病。

21. 一种用于治疗炎症上皮疾病的组合物,其包含:

A) 有效量的一种或多种化合物,所述化合物具有下式



其中 Z 为被 1-5 个选自氟和氯的卤素取代的苯基;

R^4 为 C_1 - C_4 直链烷基或 C_3 - C_4 支链烷基;或者

为所述化合物的可药用盐;

B) 一种或多种赋形剂。

22. 根据权利要求 21 的组合物,其中 R^4 为甲基。

23. 根据权利要求 21 的组合物,其中 R^4 为乙基。

24. 根据权利要求 21 的组合物,其中 R^4 为叔丁基。

25. 根据权利要求 21 的组合物,其中 Z 为 4-氯苯基。

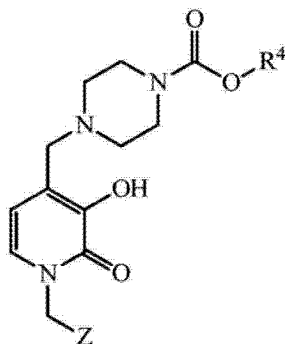
26. 根据权利要求 21 的组合物,其中 Z 选自 2-氯苯基、3-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基或 4-氟苯基。

27. 根据权利要求 21 的组合物,其中所述一种或多种化合物为 4-[[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯或选自以下盐的可药用盐:盐酸盐、硫酸氢盐、硫酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐和其混合物。

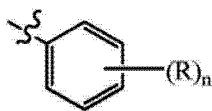
28. 根据权利要求 21 的组合物,其中所述炎症上皮疾病选自克罗恩病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、改道性结肠炎、白塞综合征和未确定型结肠炎。

29. 一种用于治疗患有结肠炎的受试者的组合物,包含

A) 有效量的一种或多种化合物,所述化合物具有下式:



其中 Z 具有下式:



R 代表 0-5 个对于氢的取代基；

所述取代基选自氯和氟；

指数 n 为 0-5 的整数；

R^4 为 C_1-C_4 直链烷基或 C_3-C_4 支链烷基；或者

为所述化合物的可药用盐；和

B) 一种或多种赋形剂。

30. 根据权利要求 29 的组合物, 其中所述化合物选自 4-{[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯或选自以下盐的可药用盐: 盐酸盐、硫酸氢盐、硫酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐和其混合物。

用于治疗结肠炎的组合物和方法

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求均在 2009 年 11 月 6 日提交的第 61/258,914 号临时申请和第 61/258,918 号临时申请的优先权,两申请的全文通过引用的方式纳入本文。

技术领域

[0003] 本发明公开了用于治疗结肠炎和其他炎性肠病尤其是溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠易激综合征和缺血性结肠炎的组合物和方法。

发明内容

[0004] 结肠炎是用于描述结肠炎症的术语。存在多种结肠炎的诱因,包括传染、血供弱和自身免疫反应。结肠壁有许多层。有包裹着外部并负责将未消化食物沿结肠的纵向挤压的平滑肌层。内层或粘膜与流体接触并使水和电解质吸收以帮助固化粪便。粘膜层是结肠炎症发生位置,并且承受结肠炎症状。

[0005] 存在两种类型的炎性肠病。第一种为溃疡性结肠炎,被认为是一种自身免疫病,其中身体免疫系统攻击结肠并导致炎症。溃疡性结肠炎在直肠中开始并且可以逐渐地扩散到整个结肠。体征和症状通常是腹痛和带血的肠运动。

[0006] 克罗恩病是第二种类型的炎性肠病,可能涉及从食管和胃至小肠和大肠的消化道的任何部分。它经常具有跳跃性损伤,即患病区域散布在健康组织区域中。

[0007] 炎性肠病 (IBD)、溃疡性结肠炎和克罗恩病如今由以分步方法使用的药物组合进行控制。最初使用抗炎药物,如果其不成功则可添加抑制免疫系统的药物。在大多数严重病例中,可能需要手术来除去全部或部分的结肠和小肠。对缺血性结肠炎的治疗最初是支持性的,使用静脉内流体来使肠稳定并防止脱水。如果未恢复对肠足够的血供,则可能需要手术来除去失去血供的部分肠。

[0008] 所公开的组合物和方法除了包含患有结肠炎或其他炎性肠病的受试者的受损、耗尽或过度负荷的免疫系统存在的其他因子外,还包含可以稳定 HIF-1 α 和 HIF-2 α 的化合物。照此,可以成功治疗结肠炎和结肠炎相关疾病的病因,而无需手术介入。

附图说明

[0009] 图 1 示出由于以表 VIII 中公开的化合物预处理而预防患有 TNBS 诱导的结肠炎的小鼠体重降低。实心圆 (●) 表示的数据代表无诱导的结肠炎并以运载体预处理的对照动物,实心方框 (■) 代表有 TNBS 诱导的结肠炎并以运载体预处理的对照动物,实心三角 (▲) 代表以 5mg/kg 表 VIII 中公开的化合物预处理的无诱导的结肠炎的动物,实心倒三角 (▼) 代表以 0.3mg/kg 表 VIII 中公开的化合物预处理的有 TNBS 诱导的结肠炎的动物,实心菱形 (◆) 代表以 1mg/kg 表 VIII 中公开的化合物预处理的有 TNBS 诱导的结肠炎的动物,空心圆 (○) 代表以 5mg/kg 表 VIII 中公开的化合物预处理的有 TNBS 诱导的结肠炎的动物。

[0010] 图 2a 示出以下处理组中出现的结肠长度百分数：(A) 健康小鼠；(B) 在疾病诱导前一天以 5mg/kg 表 VIII 中公开的化合物预处理的有 TNBS 诱导的结肠炎的小鼠；(C) 在疾病诱导后两天以 5mg/kg 表 VIII 中公开的化合物后处理的有 TNBS 诱导的结肠炎的小鼠；和 (D) 仅接受运载体处理的有 TNBS 诱导的结肠炎的小鼠。

[0011] 图 2b 示出如下小鼠的疾病活度值：(A) 健康小鼠；(B) 在疾病诱导前一天以 5mg/kg 表 VIII 中公开的化合物预处理的有 TNBS 诱导的结肠炎的小鼠；(C) 在疾病诱导后两天以 5mg/kg 表 VIII 中公开的化合物后处理的有 TNBS 诱导的结肠炎的小鼠；和 (D) 仅接受运载体处理的有 TNBS 诱导的结肠炎的小鼠。

[0012] 图 2c 示出如下动物的肠系膜淋巴结 (MLN) 总白细胞计数：接受运载体的动物 (A)、仅接受乙醇载体的 TNBS 诱导的结肠炎动物 (B)、接受 10mg/kg 表 VIII 中公开的化合物的无 TNBS 诱导的结肠炎动物和接受 10mg/kg 表 VIII 中公开的化合物且有 TNBS 诱导的结肠炎动物。

[0013] 图 3 示出本研究的各组的血细胞比容水平变化。A 组（健康对照）未患有 TNBS 诱导的结肠炎并且仅接受运载体预处理；B 组患有 TNBS 诱导的结肠炎并且仅接受运载体预处理；C 组未患有 TNBS 诱导的结肠炎并且接受 5mg/kg 表 VIII 中公开的化合物预处理；D 组患有 TNBS 诱导的结肠炎并且接受 0.3mg/kg 表 VIII 中公开的化合物的预处理；E 组患有 TNBS 诱导的结肠炎并且接受 1mg/kg 表 VIII 中公开的化合物预处理；F 组患有 TNBS 诱导的结肠炎并且接受 5mg/kg 表 VIII 中公开的化合物预处理。

具体实施方式

[0014] 在本说明书和所附的权利要求书中，将涉及多个术语，所述术语将被定义为具有以下含义：

[0015] 在整个本说明书中，除非另外声明，否则词“包括”和该词的变形，例如“包含”或“含有”，应理解为是指包括陈述的整数或步骤或者整数或步骤的组，但不排除任何其他整数或步骤或者整数或步骤的组。

[0016] 必需说明，除非文中另有明确指出，否则说明书和所附权利要求书中所用单数形式“a”、“an”和“the”包括复数个指示物。因此，例如提及“acarrier”时，包括两个或更多个这类载体的混合物，等等。

[0017] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，并且该描述包括该事件或情况发生的情形及其不发生的情形。

[0018] “可药用”意指不是生物学不适或其他方面不适的物质，即所述物质可与相关的活性化合物一起给予个体，而不造成临床上不可接受的生物效应或以有害的方式与包含其的药学组合物的任何其他组分相互作用。在本文中范围可表示为自“约”一个具体值，和 / 或至“约”另一具体值。当表示所述范围时，另一方面包括自所述一个具体值和 / 或至所述另一具体值。类似地，当通过使用前缀“约”将数值表示为近似值时，应理解为所述具体值形成另一方面。还应理解，每个范围的端点在与另一端点相关和独立于另一端点时均是有意义的。

[0019] 除非明确描述为相反，组分的重量百分数是基于包含所述组分的制剂或组合物的总重量计。

[0020] 本文所使用的“有效量”意指“一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂在实现所需结果或治疗结果需要的剂量和时间周期下有效的量”。有效量可随本领域中已知的因素而变化,例如待治疗的人或动物的疾病状况、年龄、性别和重量。虽然具体的剂量方案可能在本文中的实施例中描述,但本领域技术人员应了解,所述剂量方案可改变以提供最佳的治疗响应。例如,可每日给予数个分开的剂量或可就治疗情形紧迫所表示的成比例减少剂量。此外,本公开的组合物可按所需的频率给予,以实现治疗量。

[0021] 本文中通常使用的“混合物”或“掺合物”意指两种或多种不同组分的物理结合物。

[0022] 本文所使用的“赋形剂”包括可包含在一种或多种所公开抑制剂中或与之结合的非治疗活性化合物或非生物活性化合物的任何其他化合物。因此,赋形剂应该是药学上或生物学上可接受的或相关的(例如,赋形剂通常应该对受试者是无毒的)。“赋形剂”包括单种这类化合物,也意欲包括多种赋形剂。

[0023] 本文所使用的“受试者”意指个体。因此,所述“受试者”可包括家养动物(例如,猫、狗等)、家畜(例如,牛、马、猪、绵羊、山羊等)、实验动物(例如,小鼠、兔子、大鼠、豚鼠等),和禽类。“受试者”还可包括哺乳动物,例如灵长类或人。

[0024] “防止”或该词的其他形式如“阻止”或“预防”意指停止具体事件或特征,以稳定或推迟具体事件或特征的发展或进展,或者以使具体事件或特征将发生的几率最小化。防止不要求与对照相比,因为其通常比例如减少更绝对。如本文所使用的,某些事物可被减少但不可被防止,但被减少的某些事物也可被防止。同样,某些事物可被防止但不可被减少,但被防止的某些事物也可被减少。应理解,当使用减少或防止时,除非另外明确指出,否则也明确公开了使用另一词语。

[0025] “减少(reduce)”或该词的其他形式如“减少(reducing)”或“减少(reduction)”意指事件或特征(如,血管渗漏)的降低。应理解,这通常与一些标准值或预计值相关,换句话说它是相对的,但不必总是提及所述标准值或相对值。

[0026] 本文使用的术语“治疗(treat)”或该词的其他形式如“治疗的(treated)”或“治疗(treatment)”意指给予本发明的化合物减轻宿主的疾病或病症,并且/或者减少、抑制或消除与病症相关的具体特征或事件(例如微生物引起的感染)。因此,术语“治疗”包括防止宿主发生病症,特别是当所述宿主容易患所述疾病、但尚未确诊所述疾病之时;抑制病症;以及/或者减轻或反转病症。只要本发明的方法涉及防止病症,就应理解术语“防止”不需要疾病状态完全被阻止。相反,本文使用的术语防止是指本领域技术人员的以下能力:鉴定易感病症的群体,使得可以在疾病发病前给予本发明的化合物。该术语并不意味着所述疾病状态被完全避免。

[0027] 本文中范围可表示为从“约”一个具体值和/或至“约”另一个具体值。当表示这样的范围时,另一方面包括从一个具体值和/或至另一个具体值。类似地,当通过使用前缀“约”将数值表示为近似值时,应理解为是所述具体值形成另一方面。还应理解,每个范围的端点在与另一端点相关和独立于另一端点时均是有意义的。还应理解,本文公开了很多数值,并且每个数值在本文中也公开为除了所述数值本身之外的“约”该具体数值。例如,如果公开了数值“10”,那么也就公开了“约 10”。还应理解,当一个数值被公开时,也就公开了“小于或等于”该数值,“大于或等于该数值”,以及数值之间的可能范围,这是为本领域技术人员所适当理解的。例如,如果公开了数值“10”,那么也就公开了“小于或等于 10”和

“大于或等于 10”。还应理解,在整个申请中,数据以多种不同形式提供,并且该数据代表终点和起点以及所述数据点任意结合的范围。例如,如果公开了具体的数据点“10”和具体的数据点“15”,应理解认为公开了大于、大于或等于、小于、小于或等于、等于 10 和 15 以及 10 和 15 之间的数值。还应理解,还公开了两个具体单位之间的每个单位。例如,如果公开了 10 和 15,那么也公开了 11、12、13 和 14。“抗微生物”是指以任何浓度治疗或控制(例如减少、防止、抑制、瓦解或消除)微生物生长或存活的能力。类似地,术语“抗细菌”、“抗病毒”和“抗真菌”分别是指以任何浓度治疗或控制(例如减少、防止、抑制、瓦解或消除)细菌、病毒和真菌生长或存活的能力。

[0028] 术语“阴离子”是一种类型的离子,包括在术语“离子”的意义范围内。“阴离子”是含净负电荷或者可以使其含净负电荷的任何分子、分子部分(例如两性离子)、分子簇、分子复合体、部分或原子。本文使用的术语“阴离子前体”具体指可以经化学反应(例如脱质子化)转化成阴离子的分子。

[0029] 术语“阳离子”是一种类型的离子,包括在术语“离子”的意义范围内。“阳离子”是含净正电荷或者可以使其含净正电荷的任何分子、分子部分(例如两性离子)、分子簇、分子复合体、部分或原子。本文使用的术语“阳离子前体”具体指可以经化学反应(例如质子化或烷基化)转化成阳离子的分子。

[0030] 本文使用的“化疗剂”包括可与所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂结合使用的任何其他药用活性化合物,例如细胞毒性药物如 6-羟基甲基酰基富烯、环磷酰胺、达卡巴嗪、卡莫司汀、多柔比星和氨甲蝶呤。其他化疗剂还包括消炎药,即非类固醇类消炎化合物(如阿司匹林)。

[0031] 除非声明为相反,具有仅显示为实线而非楔形或虚线的化学键的式考虑每种可能的同分异构体,例如每种对映异构体、非对映异构体和内消旋化合物,以及同分异构体的混合物,例如外消旋混合物或部分消旋(scalemic)混合物。

[0032] 以下化学体系在整个说明书中用于描述和充分公开本公开的范围,并且具体地指出并清楚地要求包含本公开化合物的单元,然而,除非另外明确定义,否则本文使用的术语与本领域普通技术人员所理解的相同。术语“烃基”表示任何基于碳原子的单元(有机分子),所述单元任选包含一个或多个有机官能团,包括含有无机原子的盐,尤其是羧酸盐、季铵盐。在术语“烃基”的广义含义中有“无环烃基”和“环烃基”类,所述术语用于将烃基单元分为有环类和无环类。

[0033] 以下化学体系在整个说明书中用于描述和充分公开本公开的范围,并且以具体地指出并清楚地要求包含本公开化合物的单元,然而,除非另外明确定义,否则本文使用的术语与本领域普通技术人员所理解的相同。术语“烃基”表示任何基于碳原子的单元(有机分子),所述单元任选包含一个或多个有机官能团,包括含有无机原子的盐,尤其是羧酸盐、季铵盐。在术语“烃基”的广义含义中有“无环烃基”和“环烃基”类,所述术语用于将烃基单元分为有环类和无环类。

[0034] 当“环烃基”单元涉及以下定义时,在其环上可仅包含碳原子(碳环和芳环),或者在其环上可包含一个或多个杂原子(杂环和杂芳基)。对于“碳环”,环中最少的碳原子数是 3 个碳原子;环丙基。对于“芳”环,环中最少的碳原子数是 6 个碳原子;苯基。对于“杂环”,环中最少的碳原子数是 1 个碳原子;二氮丙啶基(diaziriny1)。环氧乙烷包含 2 个碳

原子,是 C_2 杂环。对于“杂芳”环,环中最少的碳原子数是 1 个碳原子;1,2,3,4- 四唑基。以下是本文所用的术语“无环烷基”和“环烷基”的非限制性描述。

[0035] A. 被取代的和未被取代的无环烷基:

[0036] 对于本公开的目的,术语“被取代的和未被取代的无环烷基”包括 3 类单元:

[0037] 1) 直链或支链烷基,其非限制性实例包括,甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4) 等;被取代的直链或支链烷基,其非限制性实例包括,羟基甲基 (C_1)、氯甲基 (C_1)、三氟甲基 (C_1)、氨基甲基 (C_1)、1- 氯乙基 (C_2)、2- 羟基乙基 (C_2)、1,2- 二氟乙基 (C_2)、3- 羧基丙基 (C_3) 等。

[0038] 2) 直链或支链烯基,其非限制性实例包括,乙烯基 (C_2)、3- 丙烯基 (C_3)、1- 丙烯基 (也称作 2- 甲基乙烯基) (C_3)、异丙烯基 (也称作 2- 甲基乙烯 -2- 基) (C_3)、丁烯 -4- 基 (C_4) 等;被取代的直链或支链烯基,其非限制性实例包括,2- 氯乙烯基 (也称作 2- 氯乙烯基) (C_2)、4- 羟基丁烯 -1- 基 (C_4)、7- 羟基 -7- 甲基辛 -4- 烯 -2- 基 (C_9)、7- 羟基 -7- 甲基辛 -3,5- 二烯 -2- 基 (C_9) 等。

[0039] 3) 直链或支链炔基,其非限制性实例包括,乙炔基 (C_2)、丙 -2- 炔基 (也称作炔丙基) (C_3)、丙炔 -1- 基 (C_3) 和 2- 甲基 - 己 -4- 炔 -1- 基 (C_7);被取代的直链或支链炔基,其非限制性实例包括,5- 羟基 -5- 甲基己 -3- 炔基 (C_7)、6- 羟基 -6- 甲基庚 -3- 炔 -2- 基 (C_8)、5- 羟基 -5- 乙基庚 -3- 炔基 (C_9) 等。

[0040] B. 被取代的和未被取代的环烷基:

[0041] 对于本公开的目的,术语“被取代的和未被取代的环烷基”包括 5 类单元:

[0042] 1) 术语“碳环的 (carbocyclic)”在本文中定义为“包括含 3 至 20 个碳原子的环,其中构成所述环的原子限于碳原子,并且各个环还可独立地由能够代替一个或多个氢原子的一个或多个部分取代”。以下是“被取代的和未被取代的碳环”的非限制性实例,包括以下类单元:

[0043] i) 具有单个被取代环或未取代环的碳环,其非限制性实例包括,环丙基 (C_3)、2- 甲基 - 环丙基 (C_3)、环丙烯基 (C_3)、环丁基 (C_4)、2,3- 二羟基环丁基 (C_4)、环丁烯基 (C_4)、环戊基 (C_5)、环戊烯基 (C_5)、环戊二烯基 (C_5)、环己基 (C_6)、环己烯基 (C_6)、环庚基 (C_7)、环辛基 (C_8)、2,5- 二甲基环戊基 (C_5)、3,5- 二氯环己基 (C_6)、4- 羟基环己基 (C_6) 和 3,3,5- 三甲基环己 -1- 基 (C_6)。

[0044] ii) 具有两个或多个被取代稠合环或未取代稠合环的碳环,其非限制性实例包括,八氢环戊二烯基 (C_8)、八氢 -1H- 茚基 (C_9)、3a,4,5,6,7,7a- 六氢 -3H- 茚 -4- 基 (C_9)、十氢萘基 (C_{10})、十氢蒽基 (C_{10})。

[0045] iii) 被取代双环环或未取代双环环的碳环,其非限制性实例包括,双环 -[2.1.1] 己基、双环 [2.2.1] 庚基、双环 [3.1.1] 庚基、1,3- 二甲基 [2.2.1] 庚 -2- 基、双环 [2.2.2] 辛基和双环 [3.3.3] 十一烷基。

[0046] 2) 术语“芳基”在本文中定义为“包含至少一个苯环或萘环的单元,其中不存在稠合于所述苯环或萘环的杂芳环或杂环,且各个环还可独立地由能够替代一个或多个氢原子的一个或多个部分取代”。以下是“被取代的和未被取代的芳环”的非限制性实例,包括以下类单元:

[0047] i) C_6 或 C_{10} 被取代芳环或未取代芳环;无论被取代或未取代的苯环和萘环,其

非限制性实例包括, 苯基 (C_6)、萘-1-基 (C_{10})、萘-2-基 (C_{10})、4-氟苯基 (C_6)、2-羟基苯基 (C_6)、3-甲基苯基 (C_6)、2-氨基-4-氟苯基 (C_6)、2-(N, N-二乙基氨基) 苯基 (C_6)、2-氰基苯基 (C_6)、2,6-二叔丁基苯基 (C_6)、3-甲氧基苯基 (C_6)、8-羟基萘-2-基 (C_{10})、4,5-二甲氧基萘-1-基 (C_{10}) 和 6-氰基-萘-1-基 (C_{10})。

[0048] ii) 与 1 或 2 个饱和环稠合的 C_6 或 C_{10} 芳环, 其非限制性实例包括, 双环 [4.2.0] 辛-1,3,5-三烯基 (C_8) 和二氢茚基 (C_9)。

[0049] 3) 术语“杂环的”和 / 或“杂环”在本文中定义为“包含一个或多个具有 3 至 20 个碳原子的环的单元, 其中在至少一个环中的至少一个原子是选自氮 (N)、氧 (O) 或硫 (S) 的杂原子或者 N、O 和 S 的混合物, 并且另外其中包含杂原子的环也不是芳环”。以下是“被取代杂环和未被取代杂环”的非限制性实例, 其包括以下类单元:

[0050] i) 具有含一个或多个杂原子的单环的杂环单元, 其非限制性实例包括, 二氮丙啶基 (C_3)、吡丙啶基 (C_3)、尿唑基 (C_2)、氮杂环丁基 (C_3)、吡唑烷基 (C_3)、咪唑烷基 (C_3)、噁唑烷基 (C_3)、异噁唑烷基 (C_3)、噻唑烷基 (C_3)、异噻唑烷基 (C_3)、氧杂噻唑烷酮基 (C_3)、噁唑烷酮基 (C_3)、乙内酰脲基 (C_3)、四氢呋喃基 (C_4)、吡咯烷基 (C_4)、吗啉基 (C_4)、哌嗪基 (C_4)、哌啶基 (C_4)、二氢吡喃基 (C_5)、四氢吡喃基 (C_5)、哌啶-2-酮基 (戊内酰胺) (C_5)、2,3,4,5-四氢-1H-氮杂基 (azepinyl) (C_6)、2,3-二氢-1H-吡啶 (C_6)、和 1,2,3,4-四氢喹啉 (C_9)。

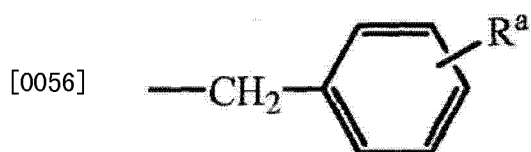
[0051] ii) 具有其中之一为杂环的 2 个或多个环的杂环单元, 其非限制性实例包括六氢-1H-吡咯烷基 (C_7)、3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-苯并[d]咪唑基 (C_7)、3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-吡啶基 (C_9)、1,2,3,4-四氢喹啉基 (C_9) 和十氢-1H-环辛[b]吡咯基 (C_{10})。

[0052] 4) 术语“杂芳基”在本文中定义为“包括一个或多个含 5 至 20 个原子的环, 其中在至少一个环中的至少一个原子是选自氮 (N)、氧 (O) 或硫 (S) 的杂原子或者 N、O 和 S 的混合物, 并且另外其中至少包含杂原子的环之一是芳环”。以下是“被取代杂环和未被取代杂环”的非限制性实例, 其包括以下类单元:

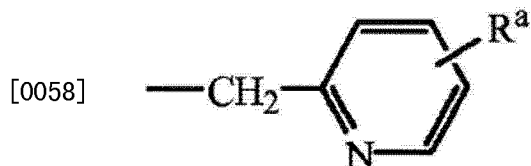
[0053] i) 含单环的杂芳环, 其非限制性实例包括, 1,2,3,4-四唑基 (C_4)、[1,2,3] 三唑基 (C_2)、[1,2,4] 三唑基 (C_2)、三嗪基 (C_3)、噻唑基 (C_3)、1H-咪唑基 (C_3)、噁唑基 (C_3)、异噁唑基 (C_3)、异噻唑基 (C_3)、呋喃基 (C_4)、苯硫基 (C_4)、噻啶基 (C_4)、2-苯基噻啶基 (C_4)、吡啶基 (C_5)、3-甲基吡啶基 (C_5) 和 4-二甲基氨基吡啶基 (C_5)。

[0054] ii) 含其中之一为杂芳环的 2 个或多个稠合环的杂芳环, 其非限制性实例包括: 7H-嘌呤基 (C_5)、9H-嘌呤基 (C_5)、6-氨基-9H-嘌呤基 (C_5)、5H-吡咯并[3,2-d]噻啶基 (C_6)、7H-吡咯并[2,3-d]噻啶基 (C_6)、吡啶并[2,3-d]噻啶基 (C_7)、2-苯基苯并[d]噻唑基 (C_7)、1H-吡啶基 (C_8)、4,5,6,7-四氢-1H-吡啶基 (C_8)、喹啉基 (C_8)、5-甲基喹啉基 (C_8)、喹唑啉基 (C_8)、喹啉基 (C_9)、8-羟基-喹啉基 (C_9) 和异喹啉基 (C_9)。

[0055] 5) C_1 - C_6 连接的 (tethered) 环烷基单元 (无论是碳环单元、 C_6 或 C_{10} 芳基单元、杂环单元或杂芳基单元), 其通过 C_1 - C_6 亚烷基单元连接至所述分子的另一部分、单元或核心。连接的环烷基单元的非限制性实例包括具有下式的苄基 C_1 -(C_6):



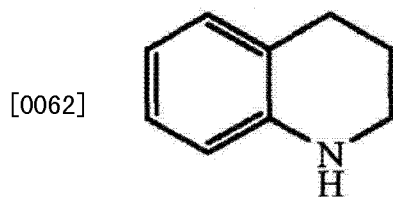
[0057] 其中 R^a 任选是一个或多个独立选择的对氢的取代基。其他实例包括其他芳基单元,尤其是(2-羟基苯基)己基 $C_6-(C_6)$;萘-2-基甲基 $C_1-(C_{10})$ 、4-氟苄基 $C_1-(C_6)$ 、2-(3-羟基苯基)乙基 $C_2-(C_6)$,还有被取代的和未被取代的 C_3-C_{10} 亚烷基碳环单元,例如环丙基甲基 $C_1-(C_3)$ 、环戊基乙基 $C_2-(C_5)$ 、环己基甲基 $C_1-(C_6)$ 。该类中包括被取代的和未被取代的 C_1-C_{10} 亚烷基-杂芳基单元,例如具有下式的 2-吡啶甲基 $C_1-(C_6)$ 单元:



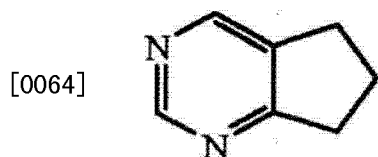
[0059] 其中 R^a 是与以上所定义的相同。另外, C_1-C_{12} 连接的环烷基单元包括 C_1-C_{10} 亚烷基杂环单元和亚烷基-杂芳基单元,其非限制性实例包括,吡丙啶基甲基 $C_1-(C_2)$ 和噁唑-2-基甲基 $C_1-(C_3)$ 。

[0060] 对于本公开的目的,碳环选自 C_3 至 C_{20} ;芳环选自 C_6 或 C_{10} ;杂环选自 C_1 至 C_9 ;杂芳环选自 C_1 至 C_9 。

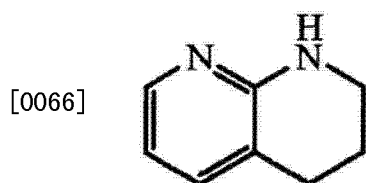
[0061] 对于本公开的目的,并为提供对本公开定义中的一致性,包含单一杂原子的稠合环单元以及螺环、双环等在本文中将以与含杂原子的环对应的环家族表征并由其涵盖,但本领域技术人员可有另外的表征。例如,对于本公开的目的,具有下式的 1,2,3,4-四氢喹啉:



[0063] 被认为是杂环单元。对于本公开的目的,具有下式的 6,7-二氢-5H-环戊并嘧啶:



[0065] 被认为是杂芳基单元。当稠合环单元在饱和环(杂环)和芳环(杂芳环)二者中都包含杂原子时,对于描述本公开的目的,以芳环为主并且芳环决定所述环在本文中被分配的种类类型。例如,对于本公开的目的,具有下式的 1,2,3,4-四氢-[1,8]二氮杂萘:



[0067] 被认为是杂芳基单元。

[0068] 术语“被取代的”在说明书中通篇使用。术语“被取代的”适用于这样的单元,即在本文中描述为“被取代的单元或部分”是烃基单元或部分,无论是无环的还是环状的,其一个或多个氢原子被本文下文所定义的一个取代基或多个取代基替代”。当取代氢原子时,所述单元每次能够替代烃基部分的一个氢原子、两个氢原子或三个氢原子。另外,这些取代基可替代两个相邻碳上的两个氢原子从而形成所述取代基、新的部分或单元。例如,要求单一

氢原子替代的被取代单元包括卤素、羟基等。两个氢原子替代包括羰基、肟基等。自相邻碳原子的两个氢原子替代包括环氧基等。三个氢原子取代包括氰基等。术语被取代的在本说明书中通篇使用以表明烃基部分（尤其是芳环、烷基链）可含有一个或多个被取代基替代的氢原子。当一个部分被描述为“被取代”时，任何数目的氢原子可被替代。例如，4-羟基苯基是“被取代的芳族碳环（芳环）”，（N，N-二甲基-5-氨基）辛基是“被取代的C₈直链烷基单元”，3-胍基丙基是“被取代的C₃直链烷基单元”，2-羧基吡啶基是“被取代的杂芳基单元”。

[0069] 以下是可取代碳环、芳基、杂环或杂芳基单元上氢原子的单元的非限制性实例：

[0070] i) 被取代或未被取代的C₁-C₁₂直链、C₃-C₁₂支链或C₃-C₁₂环烷基；例如，甲基（C₁）、氯甲基（C₁）、三氟甲基（C₁）、氨基（C₁）、乙基（C₂）、羟甲基-1-氯乙基（C₂）、2-羟乙基（C₂）、1,2-二氟乙基（C₂）、正丙基（C₃）、异丙基（C₃）、3-羧丙基（C₃）、环丙基（C₃）、2-甲基-环丙基（C₃）、正丁基（C₄）、仲丁基（C₄）、异丁基（C₄）、叔丁基（C₄）、环丁基（C₄）、2,3-二羟基环丁基（C₄）、戊基（C₅）、环戊基（C₅）、己基（C₆）、环己基（C₆）等；

[0071] ii) 被取代或未被取代的C₂-C₁₂直链、C₃-C₁₂支链或C₃-C₁₂环烯基；例如，乙烯基（C₂）、2-氯乙烯基（也称为2-氯乙烯基（chlorovinyl））（C₂）、3-丙烯基（C₃）、1-丙烯基（也称为2-甲基乙烯基）（C₃）、异丙烯基（也称为2-甲基乙烯-2-基）（C₃）、丁烯-4-基（C₄）、4-羟丁烯-1-基（C₄）、环丁烯基（C₄）、环戊烯基（C₅）、环戊二烯基（C₅）、环己烯基（C₆）、7-羟基-7-甲基辛-4-烯-2-基（C₉）和7-羟基-7-甲基辛-3,5-二烯-2-基（C₉）等；

[0072] iii) 被取代或未被取代的C₂-C₁₂直链或C₃-C₁₂支链炔基；例如，乙炔基（C₂）、丙-2-炔基（也称为炔丙基）（C₃）、丙炔-1-基（C₃）、2-甲基-己-4-炔-1-基（C₇）、5-羟基-5-甲基己-3-炔基（C₇）、6-羟基-6-甲基庚-3-炔-2-基（C₈）、5-羟基-5-乙基庚-3-炔基（C₉）等；

[0073] iv) 被取代或未被取代的C₆或C₁₀芳基；例如，苯基、2-氯苯基、3-羟基苯基、4-硝基苯基、2-氟-4-甲基苯基、3,5-二硝基苯基、8-羟基萘-1-基、6-磺酰基萘-2-基等；

[0074] v) 被取代或未被取代的C₁-C₉杂环；例如，如本文进一步定义的；

[0075] vi) 被取代或未被取代的C₁-C₁₁杂芳基；例如，如本文进一步定义的；

[0076] vii) 卤素；例如，氟、氯、溴和碘；

[0077] viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$ ；

[0078] R¹⁰选自：

[0079] a) -H；

[0080] b) 被取代或未被取代的C₁-C₁₂直链、C₃-C₁₂支链或C₃-C₁₂环烷基；

[0081] c) C₆或C₁₀被取代或未被取代的芳基或亚烷基芳基；

[0082] d) C₁-C₉被取代或未被取代的杂环；

[0083] e) C₁-C₁₁被取代或未被取代的杂芳基；

[0084] ix) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xN(R^{11a})(R^{11b})$ ；

[0085] R^{11a}和R^{11b}各自独立地选自：

[0086] a) -H；

[0087] b) -OR¹²；

[0088] R¹²为氢或C₁-C₄直链烷基；

- [0089] c) 被取代或未被取代的 C_1-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环烷基；
- [0090] d) C_6 或 C_{10} 被取代或未被取代的芳基；
- [0091] e) C_1-C_9 被取代或未被取代的杂环；
- [0092] f) C_1-C_{11} 被取代或未被取代的杂芳基；或
- [0093] g) R^{11a} 和 R^{11b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环；
- [0094] x) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x C(O)R^{13}$ ；
- [0095] R^{13} 为：
- [0096] a) 被取代或未被取代的 C_1-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环状烷基；
- [0097] b) $-OR^{14}$ ；
- [0098] R^{14} 为氢、被取代或未被取代的 C_1-C_4 直链烷基、 C_6 或 C_{10} 被取代或未被取代的芳基、 C_1-C_9 被取代或未被取代的杂环、 C_1-C_{11} 被取代或未被取代的杂芳基；
- [0099] c) $-N(R^{15a})(R^{15b})$ ；
- [0100] R^{15a} 和 R^{15b} 各自独立地为氢、被取代或未被取代的 C_1-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环烷基； C_6 或 C_{10} 被取代或未被取代的芳基； C_1-C_9 被取代或未被取代的杂环； C_1-C_{11} 被取代或未被取代的杂芳基；或者 R^{15a} 和 R^{15b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环；
- [0101] xi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x OC(O)R^{16}$ ；
- [0102] R^{16} 为：
- [0103] a) 被取代或未被取代的 C_1-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环烷基；
- [0104] b) $-N(R^{17a})(R^{17b})$ ；
- [0105] R^{17a} 和 R^{17b} 各自独立地为氢、被取代或未被取代的 C_1-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环状烷基； C_6 或 C_{10} 被取代或未被取代的芳基； C_1-C_9 被取代或未被取代的杂环； C_1-C_{11} 被取代或未被取代的杂芳基；或 R^{17a} 和 R^{17b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环；
- [0106] xii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x NR^{18}C(O)R^{19}$ ；
- [0107] R^{18} 为：
- [0108] a) $-H$ ；或
- [0109] b) 被取代或未被取代的 C_1-C_4 直链、 C_3-C_4 支链或 C_3-C_4 环状烷基；
- [0110] R^{19} 为：
- [0111] a) 被取代或未被取代的 C_1-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环状烷基；
- [0112] b) $-N(R^{20a})(R^{20b})$ ；
- [0113] R^{20a} 和 R^{20b} 各自独立地为氢、被取代或未被取代的 C_1-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环状烷基； C_6 或 C_{10} 被取代或未被取代的芳基； C_1-C_9 被取代或未被取代的杂环； C_1-C_{11} 被取代或未被取代的杂芳基；或 R^{20a} 和 R^{20b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环；
- [0114] xiii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x CN$ ；
- [0115] xiv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x NO_2$ ；
- [0116] xv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x R^{21}$ ；

[0117] R^{21} 为被 1-21 个选自 -F、-Cl、-Br 或 -I 的卤素原子取代的 C_1 - C_{10} 直链、 C_3 - C_{10} 支链或 C_3 - C_{10} 环状烷基；

[0118] $xvi) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_x SO_2 R^{22}$ ；

[0119] R^{22} 为氢、羟基、被取代或未被取代的 C_1 - C_4 直链或 C_3 - C_4 支链烷基；被取代或未被取代的 C_6 、 C_{10} 或 C_{14} 芳基； C_7 - C_{15} 亚烷基芳基； C_1 - C_9 取代或未被取代的杂环；或 C_1 - C_{11} 取代或未被取代的杂芳基；

[0120] R^{23a} 和 R^{23b} 各自独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基；并且

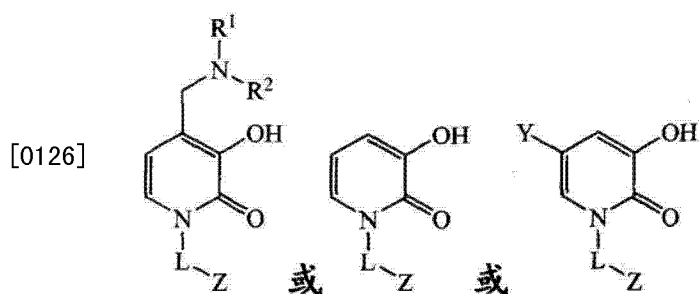
[0121] 指数 x 为 0 至 5 的整数。

[0122] 本文公开的化合物包括所有盐形式，例如，碱性基团（尤其是胺）的盐以及酸性基团（尤其是羧酸）的盐。以下是可与碱性基团形成盐的阴离子的非限制性实例：氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、碳酸根、碳酸氢根、磷酸根、甲酸根、乙酸根、丙酸根、丁酸根、丙酮酸根、乳酸根、草酸根、丙二酸根、马来酸根、琥珀酸根、酒石酸根、延胡索酸根、柠檬酸根等。以下是可形成酸性基团的盐的阳离子的非限制性实例：钠离子、锂离子、钾离子、钙离子、镁离子、铋离子等。

[0123] 对于本公开的目的，术语“化合物”、“类似物”和“物质的组合物”可同样地彼此替代，包括所有对映异构体形式、非对映体形式、盐等，以及术语“化合物”、“类似物”和“物质的组合物”。

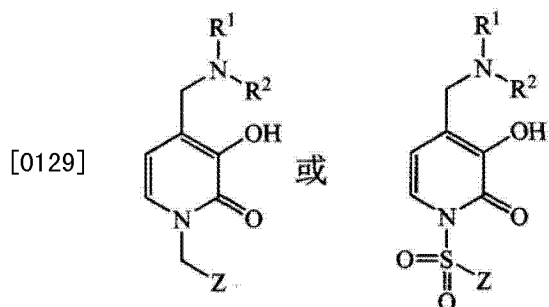
[0124] HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂

[0125] 所公开的化合物具有下式：



[0127] 其中 L 选自 CH_2 或 SO_2 ，从而得到 N -取代的苄基或 N -取代的磺酰基芳基-3-羟基吡啶-2-(1H)-酮。Y、 R^1 和 R^2 在下文中进一步定义。

[0128] 本文公开了 N -取代的苄基和 N -取代的磺酰基芳基-4-氨基亚甲基-3-羟基吡啶-2-(1H)-酮，其是具有下式的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂：



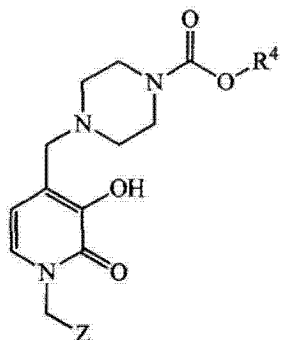
[0130] 其中 R^1 和 R^2 在下文中进一步定义。

[0131] 哌嗪-1-甲酸烷基酯

[0132] 这些化合物的一个类别涉及具有下式的 4-[(1-N-(氯-或氟-取代的)-苄基)-3-羟

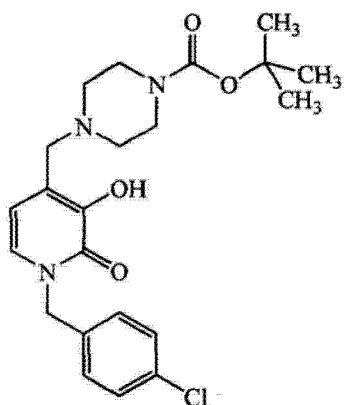
基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基}哌嗪-1-甲酸 C_1 - C_4 直链或支链烷基酯:

[0133]



[0134] 其中 Z 为被 1-5 个选自氯和氟的卤素原子取代的苯基, R^1 和 R^2 一起形成一个被烷基羧基单元取代的哌嗪环, 其中 R^4 选自 C_1 - C_4 直链或 C_3 - C_4 支链烷基, 例如, 具有下式的 4-[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

[0135]



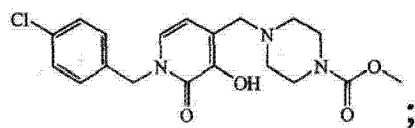
[0136] R^4 单元的一方面涉及其中 R^4 为叔丁基 (C_4) 的化合物。 R^4 单元的另一方面涉及其中 R^4 为甲基 (C_1) 的化合物。 R^4 单元的又一方面涉及其中 R^4 为乙基 (C_2) 的化合物。 R^4 单元的再一方面涉及其中 R^4 选自正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4) 和异丁基 (C_4) 的化合物。 R^4 不为氢, 因此, 具有式: $-CO_2H$ 的羧化物单元明确排除在该类别之外, 但可以包括在下文描述的其他类别中。

[0137] Z 为被 1-5 个选自氟和氯的卤素取代的苯基。Z 单元的一个方面涉及其中 Z 为 4-氯苄基的化合物。Z 单元的另一个方面涉及其中 Z 选自 2-氯苄基、3-氯苄基、2-氟苄基、3-氟苄基或 4-氟苄基的化合物。Z 单元的又一个方面涉及其中 Z 选自 2,3-二氟苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、2,6-二氟苄基、2,3-二氯苄基、2,4-二氯苄基、2,5-二氯苄基和 2,6-二氯苄基的化合物。

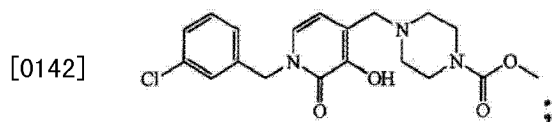
[0138] 以下是该类别化合物的非限制性实例:

[0139] 具有下式的 4-[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸甲酯:

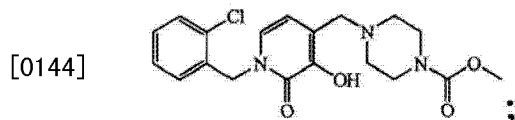
[0140]



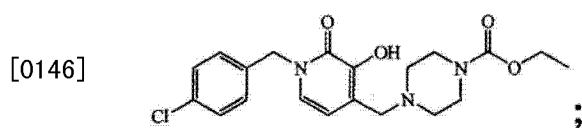
[0141] 具有下式的 4-[1-(3-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸甲酯:



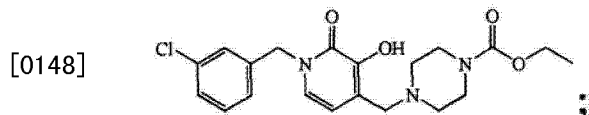
[0143] 具有下式的 4-([1-(2-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸甲酯：



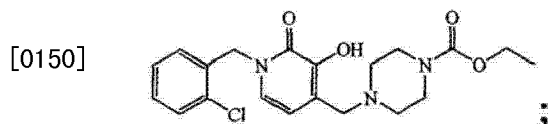
[0145] 具有下式的 4-([1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸乙酯：



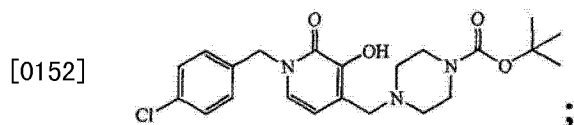
[0147] 具有下式的 4-([1-(3-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸乙酯：



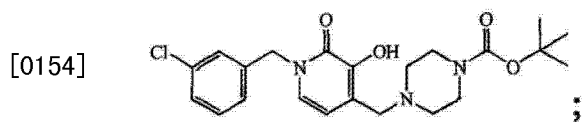
[0149] 具有下式的 4-([1-(2-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸乙酯：



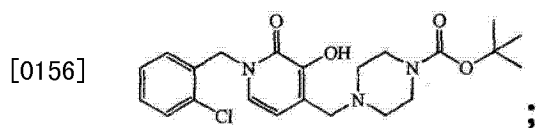
[0151] 具有下式的 4-([1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯：



[0153] 具有下式的 4-([1-(3-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯：



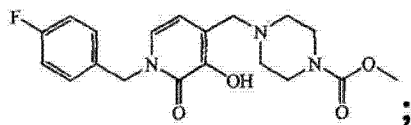
[0155] 具有下式的 4-([1-(2-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯：



[0157] 具有下式的 4-([1-(4-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲

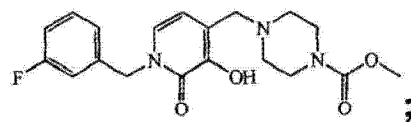
基}-哌嗪-1-甲酸甲酯:

[0158]



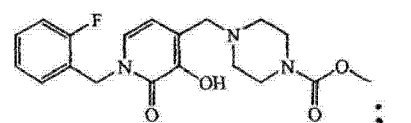
[0159] 具有下式的 4-[[1-(3-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基]-哌嗪-1-甲酸甲酯:

[0160]



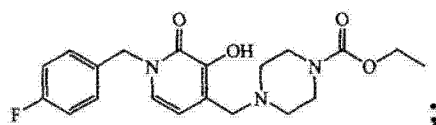
[0161] 具有下式的 4-[[1-(2-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基]-哌嗪-1-甲酸甲酯:

[0162]



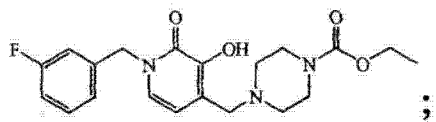
[0163] 具有下式的 4-[[1-(4-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基]-哌嗪-1-甲酸乙酯:

[0164]



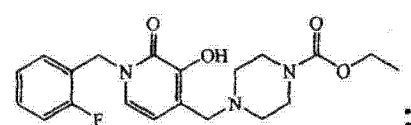
[0165] 具有下式的 4-[[1-(3-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基]-哌嗪-1-甲酸乙酯:

[0166]



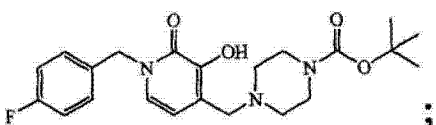
[0167] 具有下式的 4-[[1-(2-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基]-哌嗪-1-甲酸乙酯:

[0168]



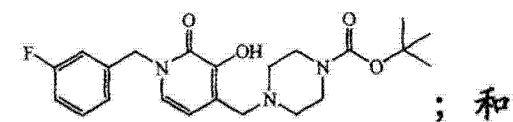
[0169] 具有下式的 4-[[1-(4-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

[0170]

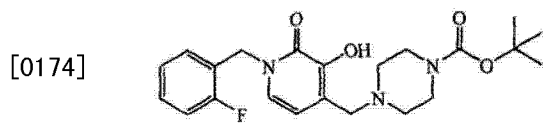


[0171] 具有下式的 4-[[1-(3-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

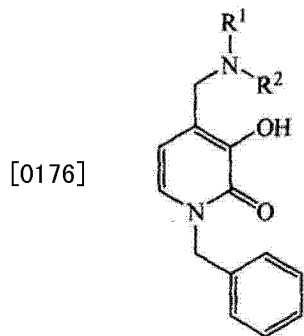
[0172]



[0173] 具有下式的 4- {[1-(2- 氟苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸叔丁酯：

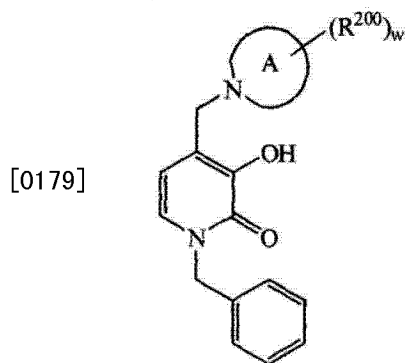


[0175] 另一化合物类别涉及具有下式的 N- 未被取代的 - 苄基-4- 氨基甲基-3- 羟基吡啶-2-(1H)- 酮，其中 Z 为未被取代的苯基基团：



[0177] 其中 R¹ 和 R² 一起形成一个被取代或未被取代的杂环或杂芳环。

[0178] 该类别的第一方面涉及具有下式的化合物：



[0180] 其中 R¹ 和 R² 一起形成一个被取代或未被取代的具有 2-20 个碳原子和 1-7 个杂原子的环 A 表示的杂环或杂芳环；R²⁰⁰ 表示 0-40 个氢的取代基。指数 w 为 0-40 的整数。所述环的非限制性实例包括二氮丙啶基 (C₁)、1,2,3,4- 四唑基 (C₁)、吡丙啶基 (C₂)、尿唑基 (C₂)、[1,2,3] 三唑基 (C₂)、[1,2,4] 三唑基 (C₂)、氮杂环丁基 (C₃)、吡唑烷基 (C₃)、咪唑烷基 (C₃)、噁唑烷基 (C₃)、异噁唑啉基 (C₃)、异噁唑基 (C₃)、噻唑烷基 (C₃)、异噻唑基 (C₃)、异噻唑啉基 (C₃)、噁噻唑烷酮基 (C₃)、噁唑烷酮基 (C₃)、乙内酰脲基 (C₃)、1H- 咪唑基 (C₃)、吡咯烷基 (C₄)、吗啉基 (C₄)、哌嗪基 (C₄)、哌啶基 (C₄)、哌啶-2- 酮基 (戊内酰胺) (C₅)、7H- 嘌呤基 (C₅)、9H- 嘌呤基 (C₅)、6- 氨基-9H- 嘌呤基 (C₅)、2,3,4,5- 四氢-1H- 氮杂基 (C₆)、5H- 吡咯并 [3,2-d] 嘧啶基 (C₆)、7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶基 (C₆) 和 1,2,3,4- 四氢喹啉 (C₉)。

[0181] 每个 R²⁰⁰ 单元独立地选自：

[0182] i) 被取代或未被取代的 C₁-C₁₂ 直链、C₃-C₁₂ 支链或 C₃-C₁₂ 环状烷基；例如，甲基 (C₁)、(C₁)、氯甲基 (C₁)、三氟甲基 (C₁)、氨基甲基 (C₁)、乙基 (C₂)、羟甲基 1- 氯乙基 (C₂)、2- 羟乙基 (C₂)、1,2- 二氟乙基 (C₂)、正丙基 (C₃)、异丙基 (C₃)、3- 羧丙基 (C₃)、环丙基 (C₃)、2- 甲基- 环丙基 (C₃)、正丁基 (C₄)、仲丁基 (C₄)、异丁基 (C₄)、叔丁基 (C₄)、环丁基 (C₄)、2,3- 二

羟基环丁基 (C_4)、戊基 (C_5)、环戊基 (C_5)、己基 (C_6) 和环己基 (C_6) 等；

[0183] ii) 被取代或未被取代的 C_2 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烯基；例如，乙烯基 (C_2)、2-氯乙烯基（也称为 2-氯乙基）(C_2)、3-丙烯基 (C_3)、1-丙烯基（也称为 2-甲基乙烯基）(C_3)、异丙烯基（也称为 2-甲基乙烯基-2-基）(C_3)、丁烯-4-基 (C_4)、4-羟丁烯-1-基 (C_4)、环丁烯基 (C_4)、环戊烯基 (C_5)、环戊二烯基 (C_5)、环己烯基 (C_6)、7-羟基-7-甲基辛-4-烯-2-基 (C_9) 和 7-羟基-7-甲基辛-3,5-二烯-2-基 (C_9) 等；

[0184] iii) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链或 C_3 - C_{12} 支链炔基；例如，乙炔基 (C_2)、丙-2-炔基（也称为炔丙基）(C_3)、丙炔-1-基 (C_3)、2-甲基-己-4-炔-1-基 (C_7)；5-羟基-5-甲基己-3-炔基 (C_7)、6-羟基-6-甲基庚-3-炔-2-基 (C_8)、5-羟基-5-乙基庚-3-炔基 (C_9) 等；

[0185] iv) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；例如，苯基 (C_6)、萘-1-基 (C_{10})、萘-2-基 (C_{10})、4-氟苯基 (C_6)、2-羟苯基 (C_6)、3-甲基苯基 (C_6)、2-氨基-4-氟苯基 (C_6)、2-(N,N-二乙氨基)苯基 (C_6)、2-氰苯基 (C_6)、2,6-二-叔丁基苯基 (C_6)、3-甲氧苯基 (C_6)、8-羟基萘-2-基 (C_{10})、4,5-二甲氧萘-1-基 (C_{10})、6-氰-萘-1-基 (C_{10}) 等；

[0186] v) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环；例如，二氮丙啶基 (C_1)、吡丙啶基 (C_2)、尿唑基 (C_2)、氮杂环丁基 (C_3)、吡唑烷基 (C_3)、咪唑烷基 (C_3)、噁唑烷基 (C_3)、异噁唑啉基 (C_3)、异噁唑基 (C_3)、噻唑烷基 (C_3)、异噻唑基 (C_3)、异噻唑啉基 (C_3)、噁噻唑烷酮基、(C_3)、噁唑烷酮基 (C_3)、乙内酰脲基 (C_3)、四氢呋喃基 (C_4)、吡咯烷基 (C_4)、吗啉基 (C_4)、哌嗪基 (C_4)、哌啶基 (C_4)、二氢吡喃基 (C_5)、四氢吡喃基 (C_5)、哌啶-2-酮基（戊内酰胺）(C_5) 等；

[0187] vi) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{11} 杂芳基；例如，1,2,3,4-四唑基 (C_1)、[1,2,3]三唑基 (C_2)、[1,2,4]三唑基 (C_2)、三嗪基 (C_3)、噻唑基 (C_3)、1H-咪唑基 (C_3)、噁唑基 (C_3)、呋喃基 (C_4)、噻吩基 (C_4)、嘧啶基 (C_4)、吡啶基 (C_5) 等；

[0188] vii) 卤素；例如，-F、-Cl、-Br 或 -I；

[0189] viii) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yOR^{24}$ ；

[0190] R^{24} 选自：

[0191] a) -H；

[0192] b) 被取代或未被取代的 C_2 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烷基；

[0193] c) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基或 C_7 或 C_{10} 亚烷基芳基；例如，苯基或苄基

[0194] d) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环；

[0195] e) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{11} 杂芳基；

[0196] 例如，-OH、-CH₂OH、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃ 和 -CH₂OCH₂CH₂CH₃；

[0197] ix) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yN(R^{25a})(R^{25b})$ ；

[0198] R^{25a} 和 R^{25b} 各自独立地选自：

[0199] a) -H；

[0200] b) $-OR^{26}$ ；

[0201] R^{26} 为氢或 C_1 - C_4 直链烷基；

[0202] c) 被取代或未被取代的 C_2 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烷基；

[0203] d) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；

[0204] e) 被取代或未被取代的 C_1-C_9 杂环 ;

[0205] f) 被取代或未被取代的 C_1-C_{11} 杂芳基 ;或者

[0206] g) R^{25a} 和 R^{25b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环 ;

[0207] 例如, $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NH(CH_2CH_3)$ 等 ;

[0208] x) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yC(O)R^{27}$;

[0209] R^{27} 为 :

[0210] a) 被取代或未被取代的 C_2-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环状烷基 ;

[0211] b) $-OR^{28}$;

[0212] R^{28} 为氢、被取代或未被取代的 C_1-C_4 直链烷基、被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、被取代或未被取代的 C_1-C_9 杂环、被取代或未被取代的 C_1-C_{11} 杂芳基 ;

[0213] c) $-N(R^{29a})(R^{29b})$;

[0214] R^{29a} 和 R^{29b} 各自独立地为氢、被取代或未被取代的 C_2-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环状烷基 ;被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、被取代或未被取代的 C_1-C_9 杂环、被取代或未被取代的 C_1-C_{11} 杂芳基 ;或 R^{29a} 和 R^{29b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环 ;

[0215] 例如, $-COCH_3$ 、 $-CH_2COCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2COCH_2CH_3$ 、 $-COCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$ 等 ;

[0216] xi) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yOC(O)R^{30}$;

[0217] R^{30} 为 :

[0218] a) C_1-C_{12} 被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基 ;

[0219] b) $-N(R^{31a})(R^{31b})$;

[0220] R^{31a} 和 R^{31b} 各自独立地为氢、被取代或未被取代的 C_2-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环状烷基 ;被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、被取代或未被取代的 C_1-C_9 杂环、被取代或未被取代的 C_1-C_{11} 杂芳基 ;或 R^{31a} 和 R^{31b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环 ;

[0221] 例如, $-OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)NHCH_3$ 、 $-OC(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)N(CH_3)_2$ 等 ;

[0222] xii) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yNR^{32}C(O)R^{33}$;

[0223] R^{32} 为 :

[0224] a) $-H$;或者

[0225] b) 被取代或未被取代的 C_1-C_4 直链、 C_3-C_4 支链或 C_3-C_4 环状烷基 ;

[0226] R^{33} 为 :

[0227] a) 被取代或未被取代的 C_2-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环状烷基 ;

[0228] b) $-N(R^{34a})(R^{34b})$;

[0229] R^{34a} 和 R^{34b} 各自独立地为氢、被取代或未被取代的 C_2-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环状烷基 ;被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、被取代或未被取代的 C_1-C_9 杂环、被取代或未被取代的 C_1-C_{11} 杂芳基 ; C_1-C_{11} 取代或未被取代的杂芳基 ;或 R^{34a} 和 R^{34b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环 ;

[0230] 例如, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 等;

[0231] xiii) $-\text{[C(R}^{37a}\text{)(R}^{37b}\text{)]}_y\text{CN}$; 例如, $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$;

[0232] xiv) $-\text{[C(R}^{37a}\text{)(R}^{37b}\text{)]}_y\text{NO}_2$; 例如, $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$;

[0233] xv) $-\text{[C(R}^{37a}\text{)(R}^{37b}\text{)]}_y\text{R}^{35}$; 例如, $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 或 $-\text{CBr}_3$;

[0234] R^{35} 为被 1-21 个选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$ 的卤素原子取代的 C_1 - C_{10} 直链、 C_3 - C_{10} 支链或 C_3 - C_{10} 环状烷基;

[0235] xvi) $-\text{[C(R}^{37a}\text{)(R}^{37b}\text{)]}_y\text{SO}_2\text{R}^{36}$;

[0236] R^{36} 为氢、羟基、被取代或未被取代的 C_1 - C_4 直链或 C_3 - C_4 支链烷基; 被取代或未被取代的 C_6 、 C_{10} 或 C_{14} 芳基; C_7 - C_{15} 亚烷基芳基; 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环; 或被取代或未被取代的 C_1 - C_{11} 杂芳基;

[0237] 例如, $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$; 并且

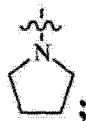
[0238] xvii) 环碳原子上的两个氢原子可以被取代以形成 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 或 $=\text{NH}$ 单元;

[0239] R^{37a} 和 R^{37b} 各自独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基; 并且

[0240] 指数 y 为 0 至 5 的整数。

[0241] 该方面的第一实施方案涉及其中 R^1 和 R^2 一起形成一个 5 元被取代或未被取代的 C_1 - C_4 杂环或者被取代或未被取代的 C_1 - C_4 杂芳环的化合物, 其非限制性实例包括选自如下结构的环:

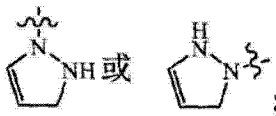
i)



ii)

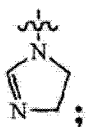


ii)



[0242]

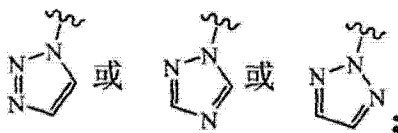
iii)



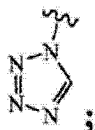
iv)



v)

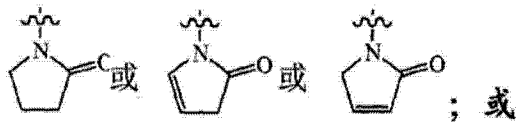


vi)

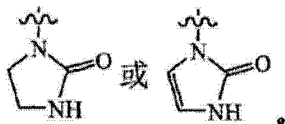


vii)

[0243]

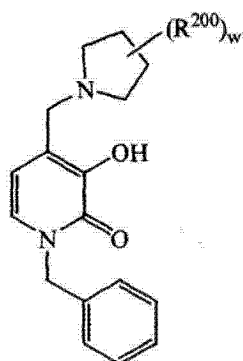


viii)



[0244] 该实施方案的第一迭代方案涉及具有下式的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂：

[0245]



[0246] R^{200} 代表环氢的 0-2 个取代基, 其中所述氢的取代基独立地选自：

[0247] i) C_1 - C_4 直链或 C_3 - C_4 支链烷基；

[0248] ii) C_1 - C_4 直链或 C_3 - C_4 支链烷氧基；

[0249] iii) 羟基；

[0250] iv) 氰基；

[0251] v) 硝基；

[0252] vi) 氨基、甲基氨基或二甲基氨基；

[0253] vii) 羧基、甲基羧基；或乙基羧基；

[0254] viii) 甲酰基、乙酰基或丙酰基；

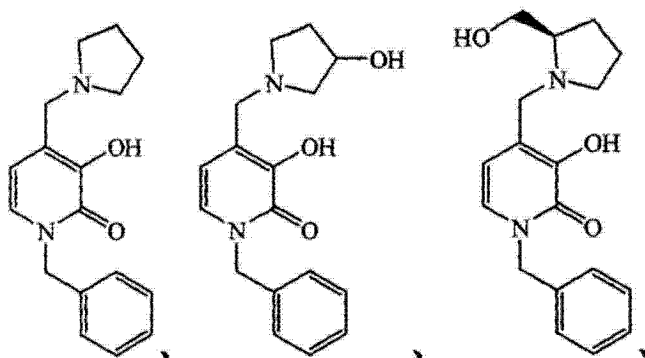
[0255] ix) 酰胺基、甲基酰胺基或二甲基酰胺基；

[0256] x) 卤素；

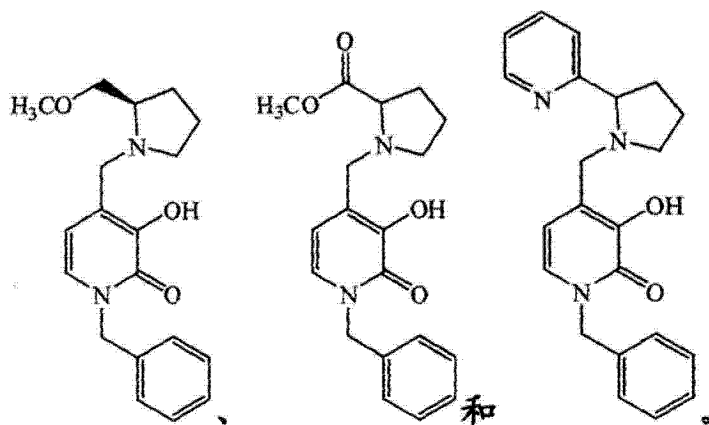
[0257] xi) 杂环；或

[0258] xii) 杂芳基。

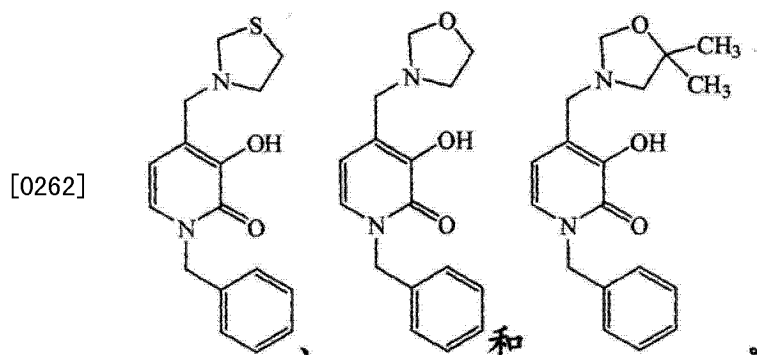
[0259] 该迭代方案的非限制性实例包括具有下式的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂：



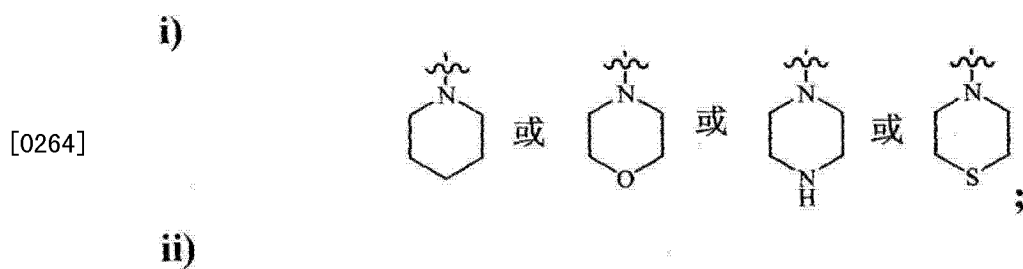
[0260]

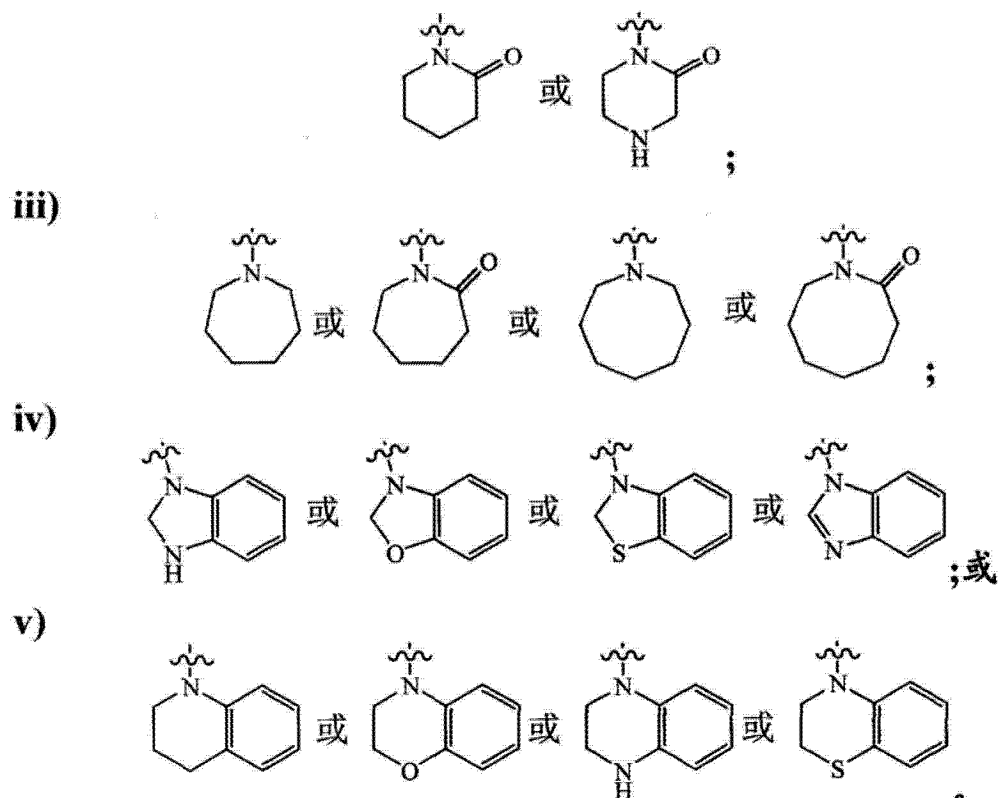


[0261] 该实施方案的另一个迭代方案涉及其中 R^1 和 R^2 一起形成一个环中具有多于一个杂原子的 5 元被取代或未被取代的杂环或杂芳环的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。非限制性实例包括：



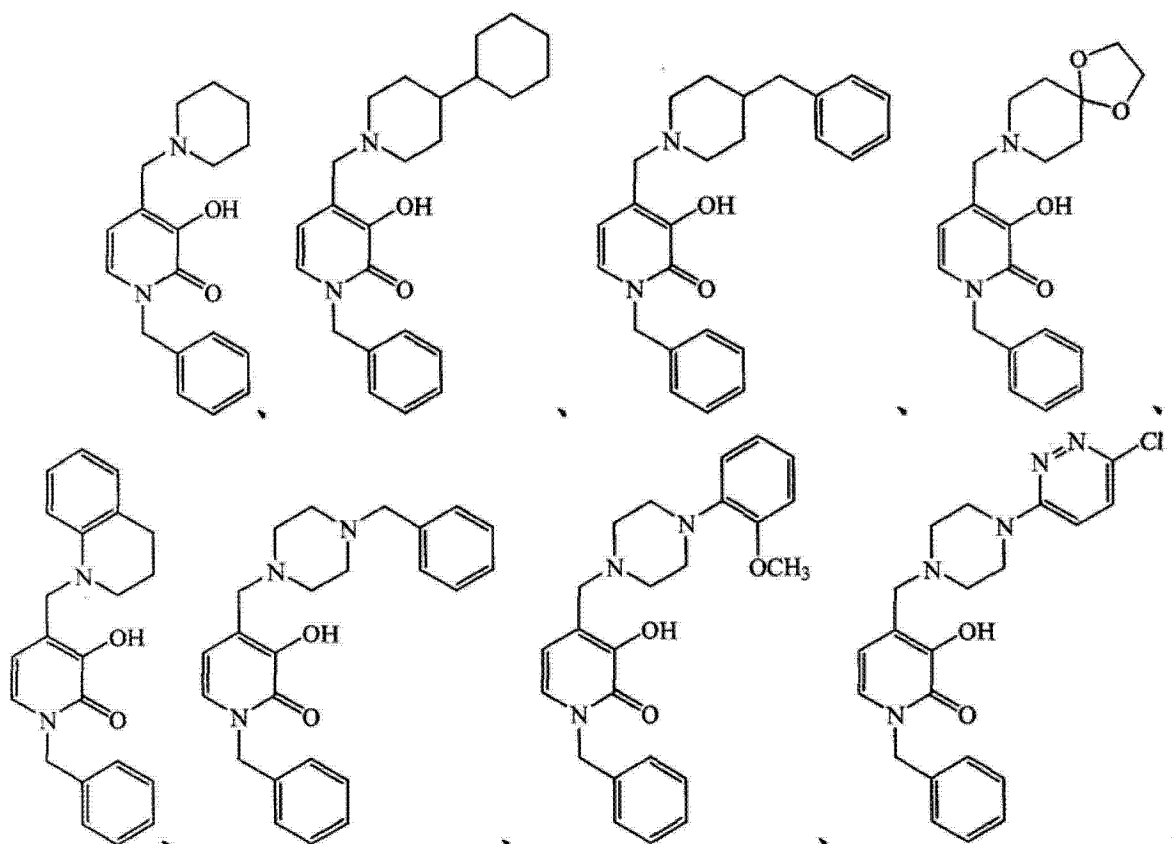
[0263] 该方面的另一实施方案涉及其中 R^1 和 R^2 一起形成一个被取代或未被取代的 C_4 - C_{11} 杂环或者被取代或未被取代的 C_4 - C_{11} 杂芳环的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂, 其非限制性实例选自：



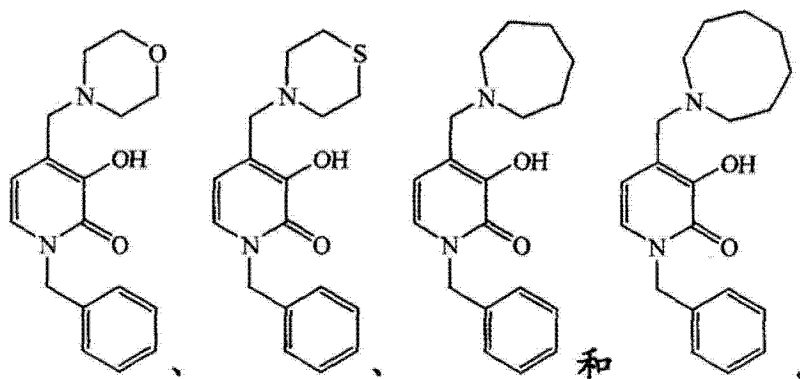


[0266] 该实施方案的非限制性实例包括：

[0267]

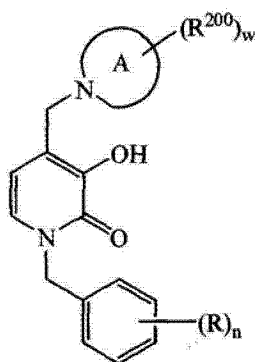


[0268]



[0269] 另一类别的化合物具有下式：

[0270]



[0271] 其中 R^{200} 和指数 w 与上文定义相同。R 代表 0-5 个氢的取代基，其中每个 R 独立地选自：

[0272] i) C_1 - C_{12} 被取代或被未取代的直链、支链或环状烷基；例如，甲基 (C_1)、(C₁)、氯甲基 (C_1)、三氟甲基 (C_1)、氨基甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、羟甲基 1-氯乙基 (C_2)、2-羟乙基 (C_2)、1,2-二氟乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、3-羧丙基 (C_3)、环丙基 (C_3)、2-甲基-环丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、环丁基 (C_4)、2,3-二羟基环丁基 (C_4)、戊基 (C_5)、环戊基 (C_5)、己基 (C_6) 和环己基 (C_6) 等；

[0273] ii) C_2 - C_{12} 被取代或未被取代的直链、支链或环状烯基；例如，乙烯基 (C_2)、2-氯乙烯基（也称为 2-氯乙烯基）(C_2)、3-丙烯基 (C_3)、1-丙烯基（也称为 2-甲基乙烯基）(C_3)、异丙烯基（也称为 2-甲基乙烯-2-基）(C_3)、丁烯-4-基 (C_4)、4-羟丁烯-1-基 (C_4)、环丁烯基 (C_4)、环戊烯基 (C_5)、环戊二烯基 (C_5)、环己烯基 (C_6)、7-羟基-7-甲基辛-4-烯-2-基 (C_9) 和 7-羟基-7-甲基辛-3,5-二烯-2-基 (C_9) 等；

[0274] iii) C_2 - C_{12} 被取代或未被取代的直链或支链炔基；例如，乙炔基 (C_2)、丙-2-炔基（也称为炔丙基）(C_3)、丙炔-1-基 (C_3)、2-甲基-己-4-炔-1-基 (C_7)；5-羟基-5-甲基己-3-炔基 (C_7)、6-羟基-6-甲基庚-3-炔-2-基 (C_8)、5-羟基-5-乙基庚-3-炔基 (C_9) 等；

[0275] iv) C_6 或 C_{10} 被取代或未被取代的芳基；例如，苯基 (C_6)、萘-1-基 (C_{10})、萘-2-基 (C_{10})、4-氟苯基 (C_6)、2-羟苯基 (C_6)、3-甲基苯基 (C_6)、2-氨基-4-氟苯基 (C_6)、2-(N,N-二乙氨基)苯基 (C_6)、2-氰苯基 (C_6)、2,6-二-叔丁基苯基 (C_6)、3-甲氧苯基 (C_6)、8-羟基萘-2-基 (C_{10})、4,5-二甲氧萘-1-基 (C_{10})、6-氰-萘-1-基 (C_{10}) 等；

[0276] v) C_1 - C_9 被取代或未被取代的杂环；例如，二氮丙啶基 (C_1)、吡丙啶基 (C_2)、尿唑基 (C_2)、氮杂环丁基 (C_3)、吡唑烷基 (C_3)、咪唑烷基 (C_3)、噁唑烷基 (C_3)、异噁唑啉基 (C_3)、异噁唑基 (C_3)、噻唑烷基 (C_3)、异噻唑基 (C_3)、异噻唑啉基 (C_3)、噁噻唑烷酮基 (C_3)、噁唑烷酮基

(C₃)、乙内酰脲基 (C₃)、四氢呋喃基 (C₄)、吡咯烷基 (C₄)、吗啉基 (C₄)、哌嗪基 (C₄)、哌啶基 (C₄)、二氢吡喃基 (C₅)、四氢吡喃基 (C₅)、哌啶-2-酮基 (戊内酰胺) (C₅) 等；

[0277] vi) C₁-C₁₁ 被取代或未被取代的杂芳基；例如，1,2,3,4-四唑基 (C₁)、[1,2,3]三唑基 (C₂)、[1,2,4]三唑基 (C₂)、三嗪基 (C₃)、噻唑基 (C₃)、1H-咪唑基 (C₃)、噁唑基 (C₃)、呋喃基 (C₄)、噻吩基 (C₄)、嘧啶基 (C₄)、吡啶基 (C₅) 等；

[0278] vii) 卤素；例如、-F、-Cl、-Br 或 -I；

[0279] viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$ ；

[0280] R¹⁰ 选自：

[0281] a) -H；

[0282] b) C₁-C₁₂ 被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基；

[0283] c) C₆ 或 C₁₀ 被取代或未被取代的芳基或亚烷基芳基；

[0284] d) C₁-C₉ 被取代或未被取代的杂环；

[0285] e) C₁-C₁₁ 被取代或未被取代的杂芳基；

[0286] 例如，-OH、-CH₂OH、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃ 和 -CH₂OCH₂CH₂CH₃；

[0287] ix) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xN(R^{11a})(R^{11b})$ ；

[0288] R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立地选自：

[0289] a) -H；

[0290] b) -OR¹²；

[0291] R¹² 为氢或 C₁-C₄ 直链烷基；

[0292] c) C₁-C₁₂ 被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基；

[0293] d) C₆ 或 C₁₀ 被取代或未被取代的芳基；

[0294] e) C₁-C₉ 被取代或未被取代的杂环；

[0295] f) C₁-C₁₁ 被取代或未被取代的杂芳基；或者

[0296] g) R^{11a} 和 R^{11b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环；

[0297] 例如，-NH₂、-CH₂NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHOH、-NHCH₃、-NH(CH₂CH₃)、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂NH(CH₂CH₃) 等；

[0298] x) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xC(O)R^{13}$ ；

[0299] R¹³ 为：

[0300] a) C₁-C₁₂ 被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基；

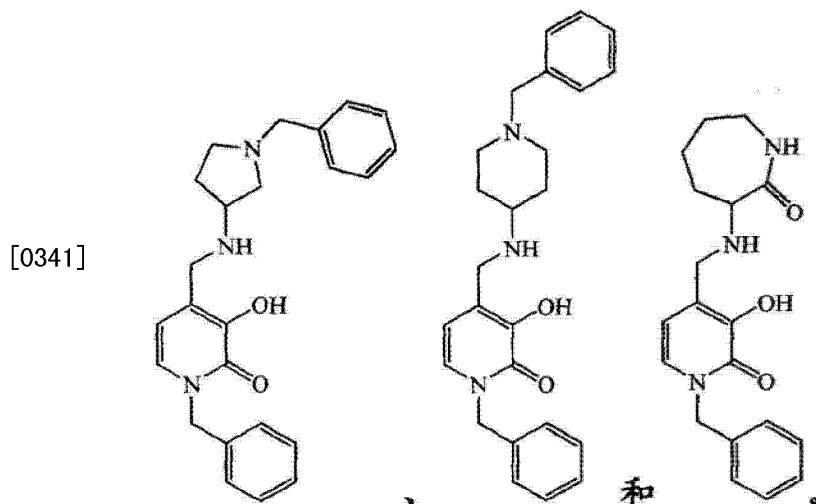
[0301] b) -OR¹⁴；

[0302] R¹⁴ 为氢、被取代或未被取代的 C₁-C₄ 直链烷基、C₆ 或 C₁₀ 被取代或未被取代的芳基、C₁-C₉ 被取代或未被取代的杂环、C₁-C₁₁ 被取代或未被取代的杂芳基；

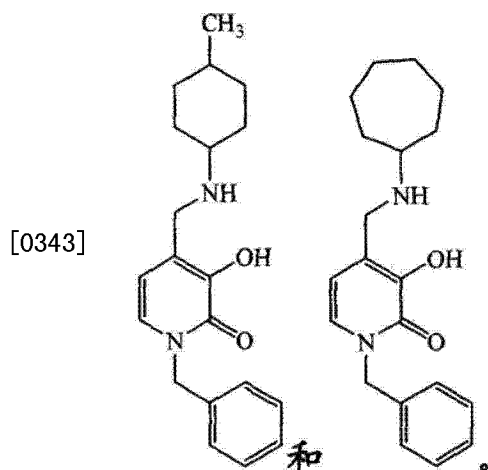
[0303] c) $-N(R^{15a})(R^{15b})$ ；

[0304] R^{15a} 和 R^{15b} 各自独立地为氢、C₁-C₁₂ 被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基；C₆ 或 C₁₀ 被取代或未被取代的芳基；C₁-C₉ 被取代或未被取代的杂环；C₁-C₁₁ 被取代或未被取代的杂芳基；或者 R^{15a} 和 R^{15b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环；

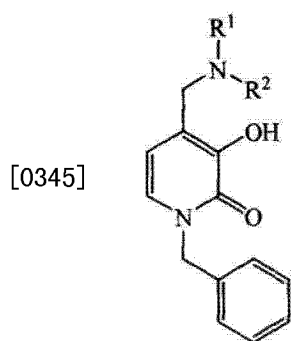
- [0305] 例如, $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 等;
- [0306] xi) $-\text{[C(R}^{23a}\text{)(R}^{23b}\text{)]}_x\text{OC(O)R}^{16}$;
- [0307] R^{16} 为:
- [0308] a) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基;
- [0309] b) $-\text{N(R}^{17a}\text{)(R}^{17b}\text{)}$;
- [0310] R^{17a} 和 R^{17b} 各自独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基; C_6 或 C_{10} 被取代或未被取代的芳基; $\text{C}_1\text{-C}_9$ 被取代或未被取代的杂环; $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ 被取代或未被取代的杂芳基;或者 R^{17a} 和 R^{17b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环;
- [0311] xii) $-\text{[C(R}^{23a}\text{)(R}^{23b}\text{)]}_x\text{NR}^{18}\text{C(O)R}^{19}$;
- [0312] R^{18} 为:
- [0313] a) $-\text{H}$;或者
- [0314] b) $\text{C}_1\text{-C}_4$ 被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基;
- [0315] R^{19} 为:
- [0316] a) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基;
- [0317] b) $-\text{N(R}^{20a}\text{)(R}^{20b}\text{)}$;
- [0318] R^{20a} 和 R^{20b} 各自独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基; C_6 或 C_{10} 被取代或未被取代的芳基; $\text{C}_1\text{-C}_9$ 被取代或未被取代的杂环; $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ 被取代或未被取代的杂芳基;或者 R^{20a} 和 R^{20b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环;
- [0319] 例如, $-\text{NHC(O)CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$ 、 $-\text{NHC(O)NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)NH}_2$ 、 $-\text{NHC(O)NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)NHCH}_3$ 、 $-\text{OC(O)N(CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)N(CH}_3)_2$ 等;
- [0320] xiii) $-\text{[C(R}^{23a}\text{)(R}^{23b}\text{)]}_x\text{CN}$;例如, $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$;
- [0321] xiv) $-\text{[C(R}^{23a}\text{)(R}^{23b}\text{)]}_x\text{NO}_2$;例如, $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$;
- [0322] xv) $-\text{[C(R}^{23a}\text{)(R}^{23b}\text{)]}_x\text{R}^{21}$;例如, $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 或 $-\text{CBr}_3$;
- [0323] R^{21} 为被 1-21 个选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$ 的卤素原子取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 直链、支链或环状烷基;
- [0324] xvi) $-\text{[C(R}^{23a}\text{)(R}^{23b}\text{)]}_x\text{SO}_2\text{R}^{22}$;
- [0325] R^{22} 为氢、羟基、被取代或未被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 直链或支链烷基;被取代或未被取代的 C_6 、 C_{10} 或 C_{14} 芳基; $\text{C}_7\text{-C}_{15}$ 亚烷基芳基; $\text{C}_1\text{-C}_9$ 被取代或未被取代的杂环;或 $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ 被取代或未被取代的杂芳基;例如, $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$;
- [0326] R^{23a} 和 R^{23b} 各自独立地为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基;并且
- [0327] 指数 x 为 0 至 5 的整数。
- [0328] 该类别的非限制性实例包括具有下式的化合物:



[0342] 在另一个实施方案中, R^2 为氢且 R^1 为被取代或未被取代的 C_3 - C_{12} 环烷基, 其中所述环烷基环可以在任意环位置处被取代。该实施方案的非限制性实例包括:



[0344] 又一化合物类别涉及具有下式的未被取代的 N-苄基 -4-氨基甲基 -3-羟基吡啶 -2-(1H)-酮:



[0346] R^1 和 R^2 各自独立地为氢或者被取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基, 其中所述烷基单元可以被一个或多个独立选自如下基团的单元取代:

[0347] i) C_1 - C_8 直链、支链或环状烷氧基;

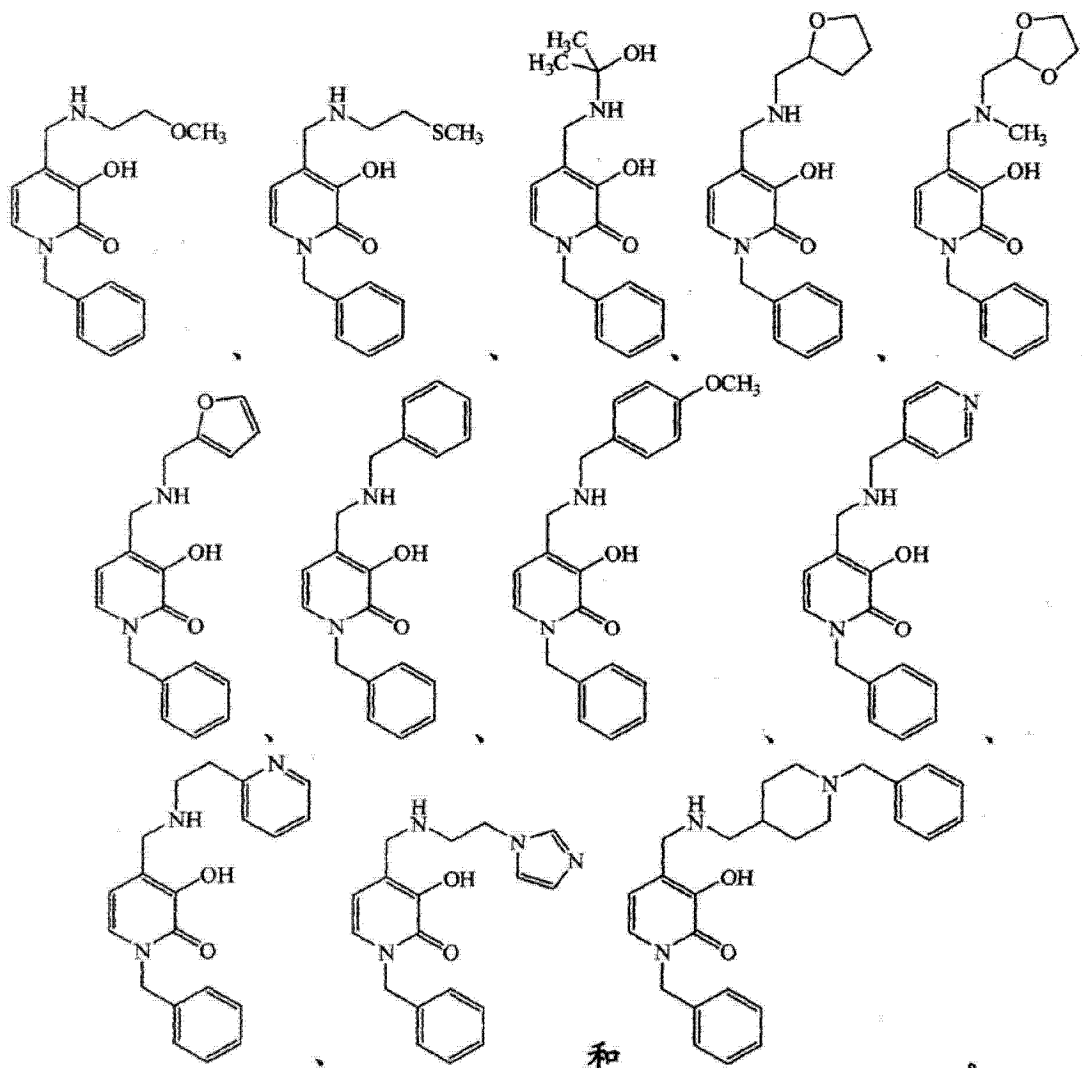
[0348] ii) 羟基;

[0349] iii) 卤素;

[0350] iv) 氰基;

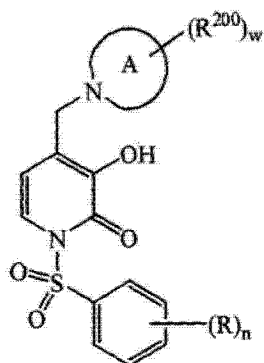
- [0351] v) 氨基、 C_1 - C_8 单-烷基氨基、 C_1 - C_8 二-烷基氨基；
 [0352] vi) $-SR^{40}$ ； R^{40} 为氢或 C_1 - C_4 直链或支链烷基；
 [0353] vii) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；
 [0354] viii) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环；或
 [0355] ix) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂芳基。
 [0356] 该类别的非限制性实例包括：

[0357]



[0358] 再一类别的所公开化合物具有下式：

[0359]



[0360] 其中 R^{200} 和指数 w 与上文定义相同。R 代表 0-5 个氢的取代基、其中每个 R 独立地选自：

[0361] i) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烷基；例如，甲基 (C_1)、(C₁)、氯甲基 (C_1)、三氟甲基 (C_1)、氨基甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、羟甲基 1-氯乙基 (C_2)、2-羟乙基 (C_2)、1,2-二氟乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、3-羧丙基 (C_3)、环丙基 (C_3)、2-甲基-环丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、环丁基 (C_4)、2,3-二羟基环丁基 (C_4)、戊基 (C_5)、环戊基 (C_5)、己基 (C_6) 和环己基 (C_6) 等；

[0362] ii) 被取代或未被取代的 C_2 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烯基；例如，乙烯基 (C_2)、2-氯乙烯基（也称为 2-氯乙烯基）(C_2)、3-丙烯基 (C_3)、1-丙烯基（也称为 2-甲基乙烯基）(C_3)、异丙烯基（也称为 2-甲基乙烯基-2-基）(C_3)、丁烯-4-基 (C_4)、4-羟丁烯-1-基 (C_4)、环丁烯基 (C_4)、环戊烯基 (C_5)、环戊二烯基 (C_5)、环己烯基 (C_6)、7-羟基-7-甲基辛-4-烯-2-基 (C_9) 和 7-羟基-7-甲基辛-3,5-二烯-2-基 (C_9) 等；

[0363] iii) 被取代或未被取代的 C_2 - C_{12} 直链或 C_3 - C_{12} 支链炔基；例如，乙炔基 (C_2)、丙-2-炔基（也称为炔丙基）(C_3)、丙炔-1-基 (C_3)、2-甲基-己-4-炔-1-基 (C_7)；5-羟基-5-甲基己-3-炔基 (C_7)、6-羟基-6-甲基庚-3-炔-2-基 (C_8)、5-羟基-5-乙基庚-3-炔基 (C_9) 等；

[0364] iv) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；例如，苯基 (C_6)、萘-1-基 (C_{10})、萘-2-基 (C_{10})、4-氟苯基 (C_6)、2-羟苯基 (C_6)、3-甲基苯基 (C_6)、2-氨基-4-氟苯基 (C_6)、2-(N,N-二乙氨基)苯基 (C_6)、2-氰苯基 (C_6)、2,6-二-叔丁基苯基 (C_6)、3-甲氧苯基 (C_6)、8-羟基萘-2-基 (C_{10})、4,5-二甲氧萘-1-基 (C_{10})、6-氰-萘-1-基 (C_{10}) 等；

[0365] v) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环；例如，二氮丙啶基 (C_1)、吡丙啶基 (C_2)、尿唑基 (C_2)、氮杂环丁基 (C_3)、吡唑烷基 (C_3)、咪唑烷基 (C_3)、噁唑烷基 (C_3)、异噁唑啉基 (C_3)、异噁唑基 (C_3)、噻唑烷基 (C_3)、异噻唑基 (C_3)、异噻唑啉基 (C_3)、噁噻唑烷酮基 (C_3)、噁唑烷酮基 (C_3)、乙内酰脲基 (C_3)、四氢呋喃基 (C_4)、吡咯烷基 (C_4)、吗啉基 (C_4)、哌嗪基 (C_4)、哌啶基 (C_4)、二氢吡喃基 (C_5)、四氢吡喃基 (C_5)、哌啶-2-酮基（戊内酰胺）(C_5) 等；

[0366] vi) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{11} 杂芳基；例如，1,2,3,4-四唑基 (C_1)、[1,2,3]三唑基 (C_2)、[1,2,4]三唑基 (C_2)、三嗪基 (C_3)、噻唑基 (C_3)、1H-咪唑基 (C_3)、噁唑基 (C_3)、呋喃基 (C_4)、噻吩基 (C_4)、噻啶基 (C_4)、吡啶基 (C_5) 等；

[0367] vii) 卤素；例如、-F、-Cl、-Br 或 -I；

[0368] viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$ ；

[0369] R^{10} 选自：

[0370] a) -H；

[0371] b) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烷基；

[0372] c) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基或 C_7 或 C_{10} 亚烷基芳基；

[0373] d) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环；

[0374] e) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{11} 杂芳基；

[0375] 例如，-OH、-CH₂OH、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃和 -CH₂OCH₂CH₂CH₃；

[0376] ix) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xN(R^{11a})(R^{11b})$ ；

- [0377] R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立地选自：
- [0378] a) -H；
- [0379] b) $-OR^{12}$ ；
- [0380] R^{12} 为氢或 C_1 - C_4 直链烷基；
- [0381] c) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烷基；
- [0382] d) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；
- [0383] e) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环；
- [0384] f) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{11} 杂芳基；或
- [0385] g) R^{11a} 和 R^{11b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环；
- [0386] 例如， $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{NHOCCH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等；
- [0387] x) $-\text{[C(R}^{23a}\text{)(R}^{23b}\text{)]}_x\text{C(O)R}^{13}$ ；
- [0388] R^{13} 为：
- [0389] a) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烷基；
- [0390] b) $-OR^{14}$ ；
- [0391] R^{14} 为氢、被取代或未被取代的 C_1 - C_4 直链烷基、被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环、被取代或未被取代的 C_1 - C_{11} 杂芳基；
- [0392] c) $-\text{N(R}^{15a}\text{)(R}^{15b}\text{)}$ ；
- [0393] R^{15a} 和 R^{15b} 各自独立地为氢、被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烷基；被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环；被取代或未被取代的 C_1 - C_{11} 杂芳基；或 R^{15a} 和 R^{15b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环；
- [0394] 例如， $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 等；
- [0395] xi) $-\text{[C(R}^{23a}\text{)(R}^{23b}\text{)]}_x\text{OC(O)R}^{16}$ ；
- [0396] R^{16} 为：
- [0397] a) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烷基；
- [0398] b) $-\text{N(R}^{17a}\text{)(R}^{17b}\text{)}$ ；
- [0399] R^{17a} 和 R^{17b} 各自独立地为氢、被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烷基；被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环；被取代或未被取代的 C_1 - C_{11} 杂芳基；或者 R^{17a} 和 R^{17b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环；
- [0400] xii) $-\text{[C(R}^{23a}\text{)(R}^{23b}\text{)]}_x\text{NR}^{18}\text{C(O)R}^{19}$ ；
- [0401] R^{18} 为：
- [0402] a) -H；或
- [0403] b) 被取代或未被取代的 C_1 - C_4 直链、 C_3 - C_4 支链或 C_3 - C_4 环状烷基；
- [0404] R^{19} 为：
- [0405] a) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烷基；
- [0406] b) $-\text{N(R}^{20a}\text{)(R}^{20b}\text{)}$ ；

[0407] R^{20a} 和 R^{20b} 各自独立地为氢、被取代或未被取代的 C_1-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环状烷基；被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；被取代或未被取代的 C_1-C_9 杂环；被取代或未被取代的 C_1-C_{11} 杂芳基；或者 R^{20a} 和 R^{20b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环；

[0408] 例如， $-NHC(O)CH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-CH_2NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)NHCH_3$ 、 $-OC(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)N(CH_3)_2$ 等；

[0409] xiii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xCN$ ；例如， $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 和 $-CH_2CH_2CN$ ；

[0410] xiv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNO_2$ ；例如， $-NO_2$ 、 $-CH_2NO_2$ 和 $-CH_2CH_2NO_2$ ；

[0411] xv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xR^{21}$ ；例如， $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 或 $-CBr_3$ ；

[0412] R^{21} 为被 1-21 个选自 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 的卤素原子取代的 C_1-C_{10} 直链、支链或环状烷基；

[0413] xvi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xSO_2R^{22}$ ；

[0414] R^{22} 为氢、羟基、被取代或未被取代的 C_1-C_4 直链或 C_3-C_4 支链烷基；被取代或未被取代的 C_6 、 C_{10} 或 C_{14} 芳基； C_7-C_{15} 亚烷基芳基；被取代或未被取代的 C_1-C_9 杂环；或被取代或未被取代的 C_1-C_{11} 杂芳基；例如， $-SO_2H$ 、 $-CH_2SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-SO_2C_6H_5$ 和 $-CH_2SO_2C_6H_5$ ；

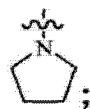
[0415] R^{23a} 和 R^{23b} 各自独立地为氢或 C_1-C_4 烷基；并且

[0416] 指数 x 为 0 至 5 的整数。

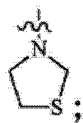
[0417] 该类别的一方面实施方案涉及其中 R^1 和 R^2 一起形成一个 5 元被取代或未被取代的 C_1-C_4 杂环或者被取代或未被取代的 C_1-C_4 杂芳环的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂，其非限制性实例包括选自如下的环：

[0418]

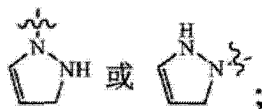
i)



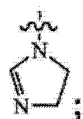
ii)



ii)



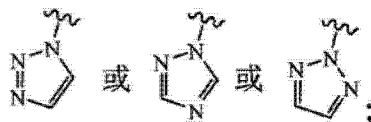
iii)



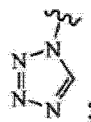
iv)



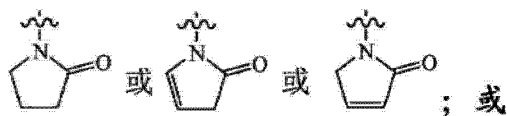
v)



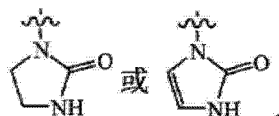
vi)



vii)

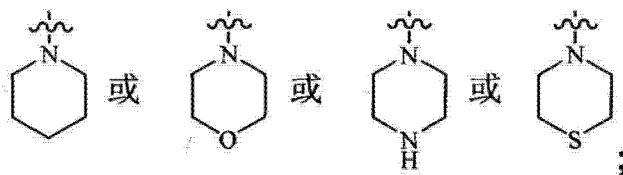


viii)



[0419] 该类别的另一方面涉及其中 R^1 和 R^2 一起形成一个被取代或未被取代的 C_4-C_{11} 杂环或者被取代或未被取代的 C_4-C_{11} 杂芳环的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂, 其非限制性实例选自:

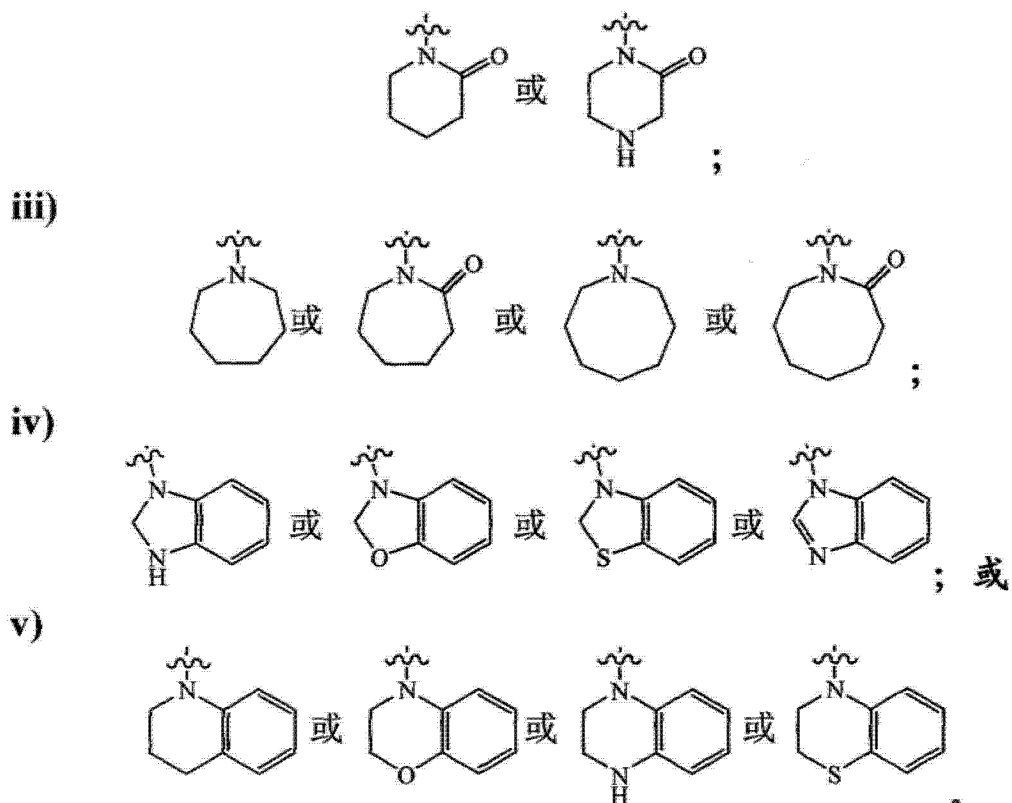
i)



[0420]

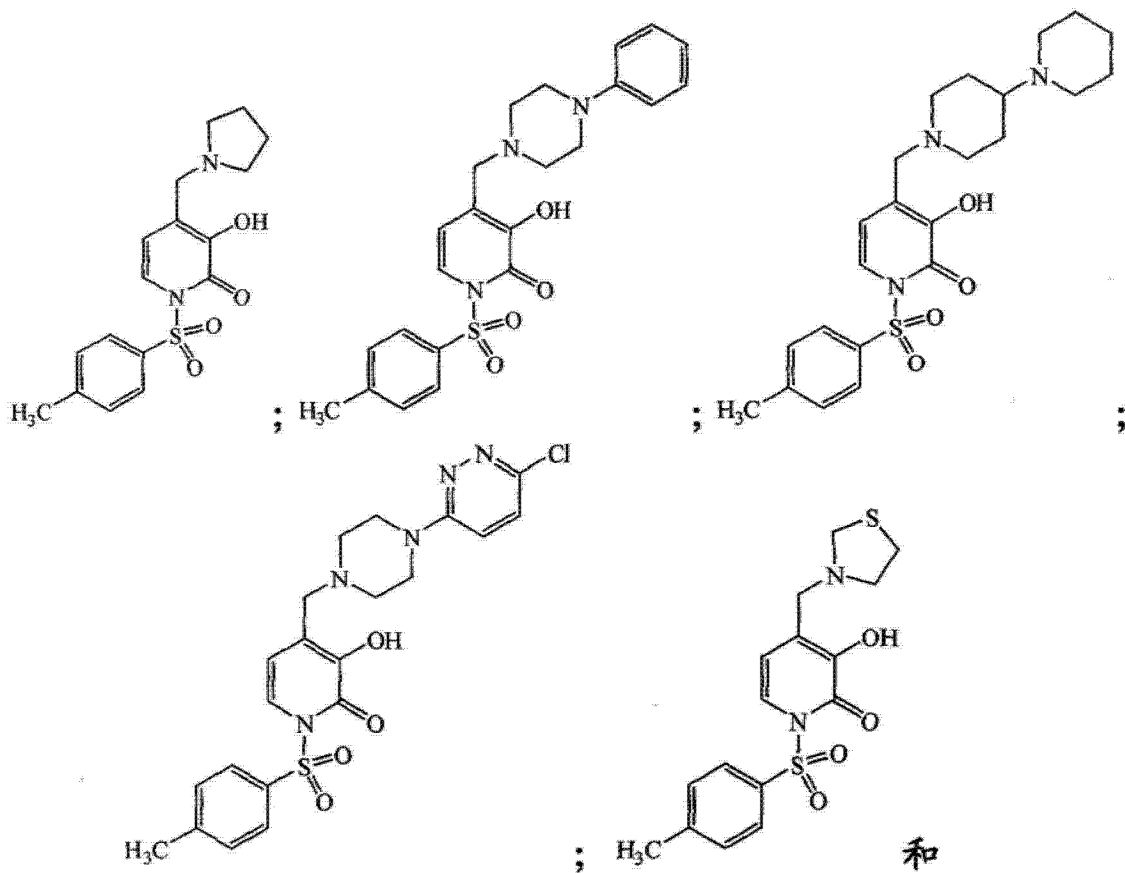
ii)

[0421]

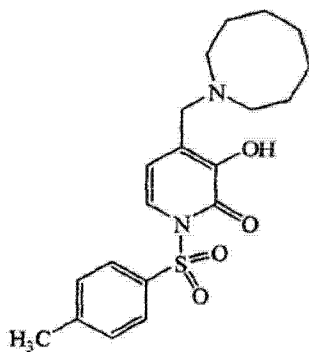


[0422] 该类别的非限制性实例包括具有下式的化合物：

[0423]

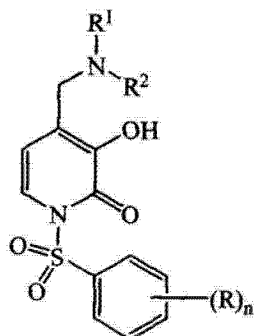


[0424]



[0425] 又一类所公开的化合物具有下式：

[0426]



[0427] 其中 R 代表 1 至 5 个苯环氢原子的可选取代基, R^1 和 R^2 各自独立地为氢或者被取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基, 其中所述烷基单元可以被一个或多个独立选自如下基团的单元取代：

[0428] i) C_1 - C_8 直链、 C_3 - C_8 支链或 C_3 - C_8 环状烷氧基；

[0429] ii) 羟基；

[0430] iii) 卤素；

[0431] iv) 氰基；

[0432] v) 氨基、 C_1 - C_8 单-烷基氨基、 C_1 - C_8 二-烷基氨基；

[0433] vi) $-SR^{40}$; R^{40} 为氢或 C_1 - C_4 直链或支链烷基；

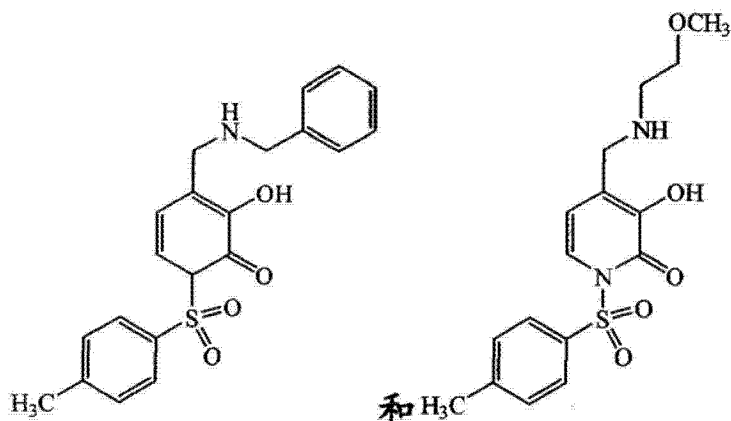
[0434] vii) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；

[0435] viii) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环；或

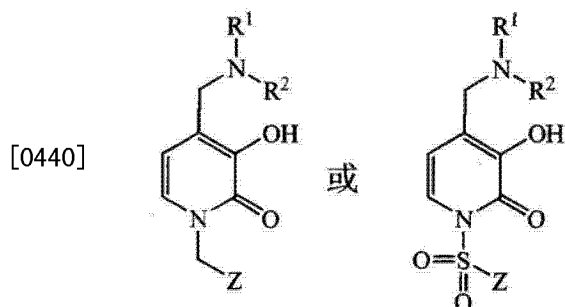
[0436] ix) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂芳基。

[0437] 该类别的非限制性实例包括：

[0438]

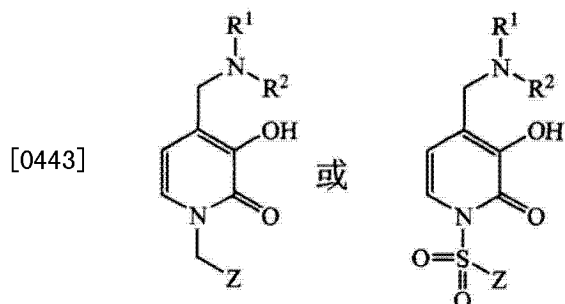


[0439] 再一类所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂涉及具有下式的化合物：



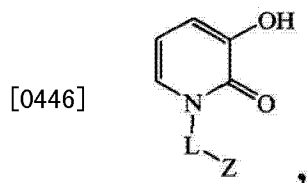
[0441] 其中 R^1 和 R^2 一起形成一个被取代或未被取代的哌嗪环,所述环上的取代基如上文对 R^{200} 所定义。

[0442] 再一类所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂具有下式：



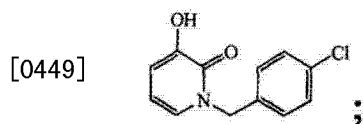
[0444] 其中 R^1 和 R^2 可以一起形成一个具有 2-20 个碳原子和 1-7 个杂原子的被取代或未被取代的杂环或杂芳环,其中所形成的环不包括**排除**哌嗪环。

[0445] 本文还公开了具有下式的 N-取代的苄基或 N-取代的磺酰基苄基 -3-羟基吡啶 -2-(1H)-酮：

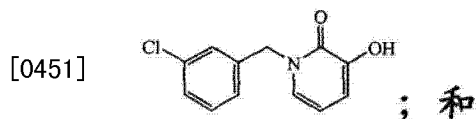


[0447] 其可用于刺激受试者中的细胞免疫应答。对于这些化合物, Z 和 L 与上文公开相同。这些化合物的非限制性实例包括：

[0448] 具有下式的 1-(4-氯苄基)-3-羟基吡啶 -2(1H)-酮：

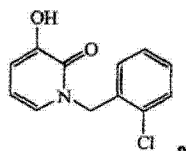


[0450] 具有下式的 1-(3-氯苄基)-3-羟基吡啶 -2(1H)-酮：



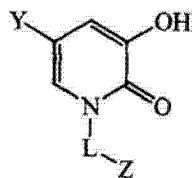
[0452] 具有下式的 1-(2-氯苄基)-3-羟基吡啶 -2(1H)-酮：

[0453]



[0454] 本文还公开了具有下式的 N-取代的苄基或 N-取代的磺酰基芳基-5-取代的-3-羟基吡啶-2-(1H)-酮：

[0455]

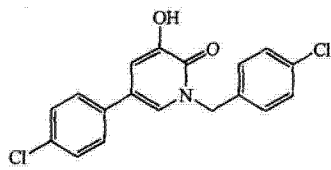


[0456] 其中 Y 为被取代或未被取代的苯基, Z 和 L 与上文的定义相同。

[0457] Y 的一个方面涉及被 1-5 个卤素原子取代的苯基,例如, Y 选自 2-氯苯基、3-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基或 4-氟苯基。Y 单元的又一方面涉及其中 Y 选自 2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基和 2,6-二氯苯基的化合物。

[0458] 该类别化合物的非限制性实例包括具有下式的 1-(4-氯苄基)-5-(4-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H) 酮：

[0459]



[0460] 另外的非限制性实例包括：

[0461] 1-(2-氯苄基)-5-(2-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；

[0462] 1-(2-氯苄基)-5-(3-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；

[0463] 1-(2-氯苄基)-5-(4-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；

[0464] 1-(3-氯苄基)-5-(2-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；

[0465] 1-(3-氯苄基)-5-(3-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；

[0466] 1-(3-氯苄基)-5-(4-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；

[0467] 1-(4-氯苄基)-5-(2-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；

[0468] 1-(4-氯苄基)-5-(3-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；

[0469] 1-(2-氟苄基)-5-(2-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；

[0470] 1-(2-氟苄基)-5-(3-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；

[0471] 1-(2-氟苄基)-5-(4-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；

[0472] 1-(3-氟苄基)-5-(2-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；

[0473] 1-(3-氟苄基)-5-(3-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；

[0474] 1-(3-氟苄基)-5-(4-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；

[0475] 1-(4-氟苄基)-5-(2-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；

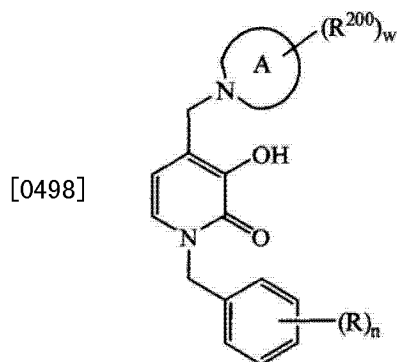
[0476] 1-(4-氟苄基)-5-(3-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮

[0477] 1-(4-氟苄基)-5-(4-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮

- [0478] 1-(2-氯苄基)-5-(2-氟苯基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0479] 1-(2-氯苄基)-5-(3-氟苯基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0480] 1-(2-氯苄基)-5-(4-氟苯基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0481] 1-(3-氯苄基)-5-(2-氟苯基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0482] 1-(3-氯苄基)-5-(3-氟苯基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0483] 1-(3-氯苄基)-5-(4-氟苯基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0484] 1-(4-氯苄基)-5-(2-氟苯基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0485] 1-(4-氯苄基)-5-(3-氟苯基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0486] 1-(4-氯苄基)-5-(3-氟苯基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0487] 1-(2-氟苄基)-5-(2-氟苯基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0488] 1-(2-氟苄基)-5-(3-氟苯基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0489] 1-(2-氟苄基)-5-(4-氟苯基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0490] 1-(3-氟苄基)-5-(2-氟苯基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0491] 1-(3-氟苄基)-5-(3-氟苯基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0492] 1-(3-氟苄基)-5-(4-氟苯基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0493] 1-(4-氟苄基)-5-(2-氟苯基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0494] 1-(4-氟苄基)-5-(3-氟苯基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；和
 [0495] 1-(4-氟苄基)-5-(3-氟苯基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮。

[0496] 为严格地以非限制性方式描述制备本文未进行明确示例的化合物范围内亚属化合物的合成策略的替换方案之目的,可将所公开的化合物分成几种类别。这种主观分类并不意味着任何本文所述化合物或物质的组合物的生物功效的任何增加或降低。

[0497] 所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的类别 I 涉及具有下式的化合物：



[0499] 其中 A 为具有 2-20 个碳原子和 1-7 个杂原子的被取代或未被取代的杂环或杂芳环, R^{200} 表示 0-40 个氢的取代基, R 代表上文定义的 1-5 个氢的取代基, 指数 n 为 1-5。表 I 提供了该类别化合物的代表性实例。

[0500] 表 I

[0501]

编号	R	A 环
A1	3- 甲氧基	吡咯烷 -1- 基
A2	3- 甲氧基	3- 羟基吡咯烷 -1- 基
A3	3- 甲氧基	2- (吡啶 -2- 基) 吡咯烷 -1- 基
A4	3- 甲氧基	2- 甲基羧基吡咯烷 -1- 基
A5	3- 甲氧基	2- (甲氧甲基) 吡咯烷 -1- 基
A6	3- 甲氧基	噻唑烷 -3- 基
A7	3- 甲氧基	1H- 咪唑 -1- 基
A8	3- 甲氧基	哌啶 -1- 基
A9	3- 甲氧基	4- 苄基哌啶 -1- 基
A10	3- 甲氧基	1,4'- 联哌啶基 -1'- 基
A11	3- 甲氧基	哌嗪 -1- 基
A12	3- 甲氧基	4- 苄基哌嗪 -1- 基
A13	3- 甲氧基	4- (2- 甲氧苯基) 哌嗪 -1- 基甲基
A14	3- 甲氧基	4- (6- 氯吡嗪 -3- 基) 哌嗪 -1- 基
A15	3- 甲氧基	1,4- 二氧杂 -8- 氮杂螺 [4,5] 癸 -8- 基

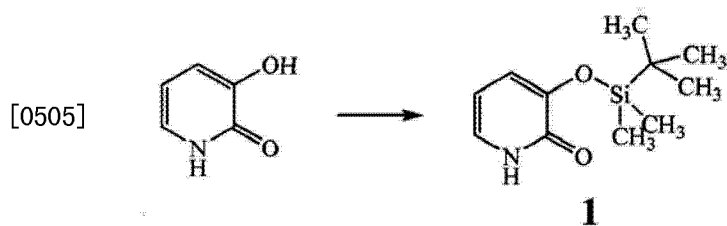
[0502]

编号	R	A 环
A16	3- 甲氧基	吗啉 -4- 基
A17	3- 甲氧基	硫代吗啉 -4- 基
A18	3- 甲氧基	氮杂环庚 -1- 基
A19	3- 甲氧基	氮杂环辛 -1- 基
A20	3- 甲氧基	3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基
A21	4- 氯	吡咯烷 -1- 基

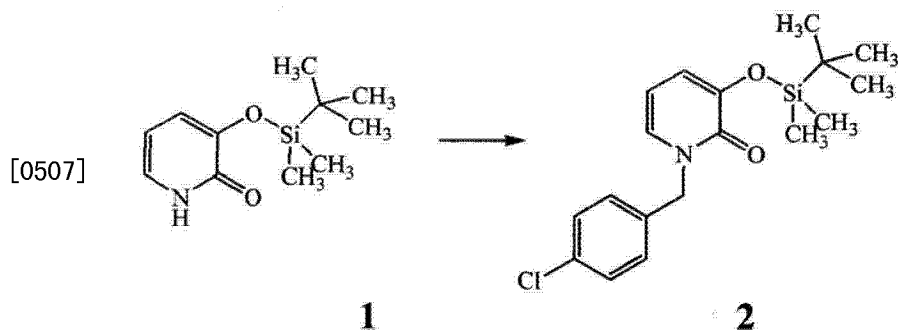
A22	4- 氯	3- 羟基吡咯烷 -1- 基
A23	4- 氯	2-(吡啶 -2- 基) 吡咯烷 -1- 基
A24	4- 氯	2- 甲基羧基吡咯烷 -1- 基
A25	4- 氯	2-(甲氧甲基) 吡咯烷 -1- 基
A26	4- 氯	噻唑烷 -3- 基
A27	4- 氯	1H- 咪唑 -1- 基
A28	4- 氯	哌啶 -1- 基
A29	4- 氯	4- 苄基哌啶 -1- 基
A30	4- 氯	1,4'- 联哌啶基 -1'- 基
A31	4- 氯	哌嗪 -1- 基
A32	4- 氯	4- 苄基哌嗪 -1- 基
A33	4- 氯	4-(2- 甲氧苯基) 哌嗪 -1- 基甲基
A34	4- 氯	4-(6- 氯哒嗪 -3- 基) 哌嗪 -1- 基
A35	4- 氯	1,4- 二氧杂 -8- 氮杂螺 [4,5] 癸 -8- 基
A36	4- 氯	吗啉 -4- 基
A37	4- 氯	硫代吗啉 -4- 基
A38	4- 氯	氮杂环庚 -1- 基
A39	4- 氯	氮杂环辛 -1- 基
A40	4- 氯	3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基
A41	4- 氯	4- 叔丁氧羰基哌嗪 -1- 基

[0503] 该类别所公开的化合物可以通过下文路线 I 中列出且在实施例 1 中描述的步骤制备。

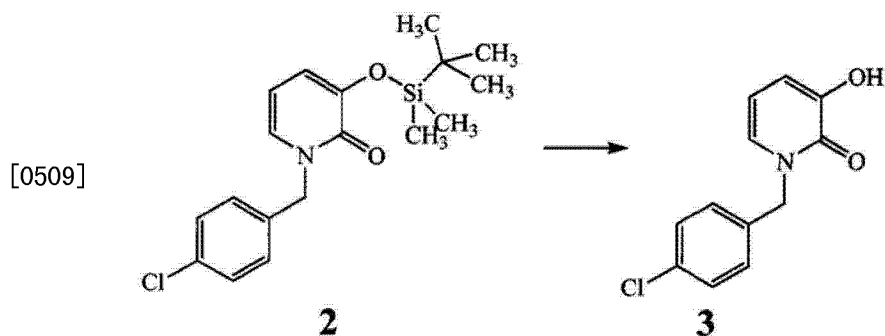
[0504] 路线 I



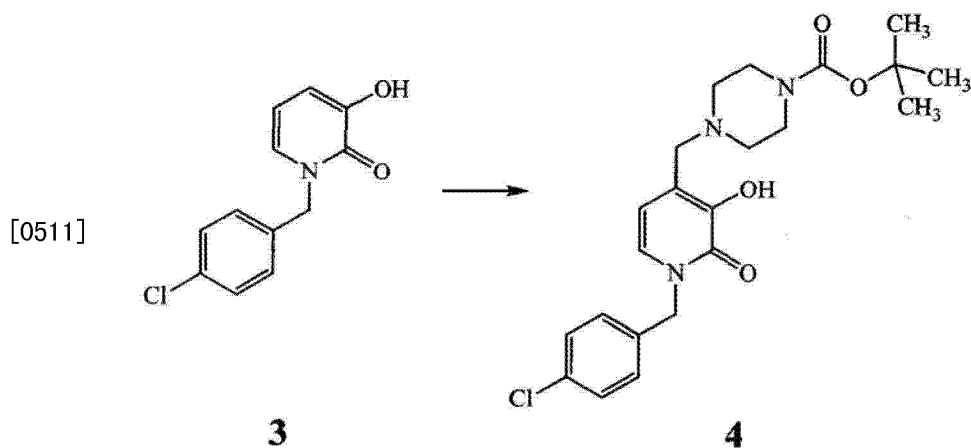
[0506] 试剂和条件：(a) TBDMSCl, 咪唑, DMF ;室温, 30 分钟。



[0508] 试剂和条件：(b) (4-氯) 苄基氯, Cs₂CO₃, THF ;室温。



[0510] 试剂和条件：(c) 5M HCl, EtOH ;30 分钟。



[0512] 试剂和条件：(d) (i) H₂CHO, AcOH, t-Boc- 哌嗪, EtOH ;3 天。

[0513] 实施例 1

[0514] {[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (4)

[0515] 制备 3-(叔丁基二甲基硅氧)-1H-吡啶-2-酮 (1) :将 3-羟基吡啶-2(1H)-酮 (15g, 135mmol) 和咪唑 (23g, 338mmol) 在惰性气氛下悬浮于二甲基甲酰胺 (200mL) 中。在室温下, 经 30 分钟的时间将叔丁基二甲基氯硅烷 (20.5g, 136mmol) 在二甲基甲酰胺 (200mL)

中的溶液逐滴加入。然后使所述反应系搅拌过夜。然后将所得到的溶液倒入水 (300mL), 以叔丁基甲基醚 (3×500mL) 萃取所述混合物。将合并的有机层用水 (300mL) 和盐水 (300mL) 洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂, 从庚烷结晶粗产物, 得到 16.3g (53% 产率) 所需产品。

[0516] ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ ppm 12.98 (1H, m); 6.91 (1H, dd, $J = 1.8\text{Hz}$, $J = 6.8\text{Hz}$); 6.81 (1H, dd, $J = 1.8\text{Hz}$, $J = 7.2\text{Hz}$); 6.02–6.007 (1H, m); 0.90 (9H, s), 和 0.17 (6H, s).

[0517] 制备 3-(叔丁基二甲基硅氧)-1-(3-氯苄基)-1H-吡啶-2-酮 (2): 在 0°C 下, 在惰性气氛下将 4-氯苄基氯 (4.44mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液逐滴加入 3-(叔丁基二甲基硅氧)-1H-吡啶-2-酮, 1, (1g, 4.44mmol) 和 CsCO_3 (2.17g, 6.66mmol) 在 THF (10mL) 的溶液中。使所述反应溶液升至室温, 并连续搅拌过夜。将所得到的溶液用水 (40mL) 稀释, 然后以 EtOAc (3×30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂, 经二氧化硅 (EtOAc : 庚烷 4 : 1) 纯化粗产物, 得到白色固体的所需产品。

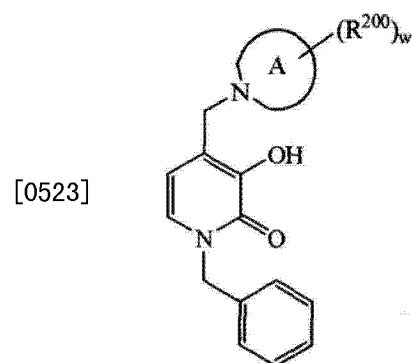
[0518] 制备 1-(4-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮 (3): 在室温下, 向 3-(叔丁基二甲基硅氧)-1-(3-氯苄基)-1H-吡啶-2-酮, 2, (2.36g, 10mmol) 在 EtOAc (25mL) 中的溶液剧烈搅拌加入 5M HCl (25mL)。对所述反应通过 TLC 监测原料的消失, 并在 30 分钟内完成。将有机层倒出, 以二氯甲烷 (2×50mL) 萃取水层。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在减压下除去溶剂。从二氯甲烷重结晶粗产物。产率几乎是定量的。

[0519] ^1H NMR (360MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 5.12 (2H, s); 6.13 (1H, t, $J = 7.04$); 6.71 (1H, dd, $J = 7.04, 1.59$); 7.23–7.28 (2H, m); 7.36–7.43 (2H, m); 9.10 (1H, br. s).

[0520] 制备 {[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基]甲基} 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (4): 将哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (97.6mmol)、甲醛 (8mL 37% 溶液 (soln.)), 97.6mmol 和乙酸 (8mL) 溶解于乙醇 (350mL) 中并在室温下将所述溶液搅拌 1 小时。经 30 分钟将 1-(4-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮, 3, (48.8mmol) 在乙醇 (350mL) 中的溶液逐滴加入。在搅拌 3 天后, 加入甲醛 (3mL) 并将所述反应系加热至 50°C , 其后在减压下浓缩所述反应溶液至大约 500mL。通过结晶从乙醇得到所需的产物。

[0521] ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ ppm 1.46 (s, 9H); 2.38–2.57 (m, 4H); 3.40–3.49 (m, 4H); 3.51 (s, 2H); 5.13 (s, 2H); 6.13 (d, $J = 7.16\text{Hz}$), 1H; 6.79 (d, $J = 7.16\text{Hz}$), 1H; 7.20–7.41 (m, 4H); 8.33–8.85 (m, 1H). 所公开的生物数据涉及 A41。

[0522] 所公开的脯氨酰羟化酶抑制剂的类别 II 涉及具有下式的化合物:



[0524] 其中 A 为一个具有 2–20 个碳原子和 1–7 个杂原子的被取代或未被取代的杂环或杂芳环, R^{200} 表示 0–40 个氢的取代基。表 II 提供了该类别化合物的代表性实例。

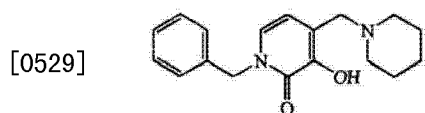
[0525] 表 II
[0526]

编号	A 环
B1	吡咯烷-1-基
B2	3-羟基吡咯烷-1-基
B3	2-(吡啶-2-基)吡咯烷-1-基
B4	2-甲基羧基吡咯烷-1-基
B5	2-(甲氧甲基)吡咯烷-1-基
B6	噻唑烷-3-基
B7	1H-咪唑-1-基
B8	哌啶-1-基
B9	4-苄基哌啶-1-基
B10	1,4'-联哌啶基-1'-基
B11	哌嗪-1-基
B12	4-苄基哌嗪-1-基
B13	4-(2-甲氧苯基)哌嗪-1-基甲基
B14	4-(6-氯哒嗪-3-基)哌嗪-1-基

[0527]

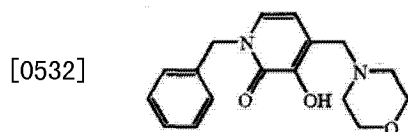
编号	A 环
B15	1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基
B16	吗啉-4-基
B17	硫代吗啉-4-基
B18	氮杂环庚-1-基
B19	氮杂环辛-1-基
B20	3,4-二氢喹啉-1(2H)-基

[0528] 类别 II 的化合物可以依照路线 I 中列出且在实施例 1 中公开的步骤制备。以下是类别 II 的抑制剂的另外的实例。



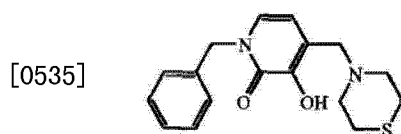
[0530] 1-苄基-3-羟基-4-(哌啶-1-基甲基)吡啶-2(1H)-酮。

[0531] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 1.81 (m, 6H), 3.07 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.31 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.35 (m, 6H); ^{19}F NMR (252MHz, CD_3OD) δ 85.5; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 21.3, 22.7, 51.8, 52.5, 53.1, 106.4, 117.4, 127.7, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 147.4, 158.0; ES MS (M+1) 299.12; HRMS Calcd. For $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 298.38. Found (M+1) 299.17.



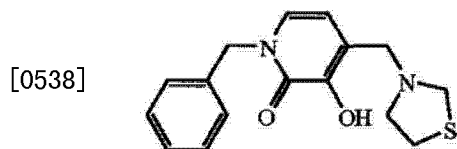
[0533] 1-苄基-3-羟基-4-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2(1H)-酮：

[0534] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 3.25 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.31 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.35 (m, 6H); ^{19}F NMR (300MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (300MHz, DMSO) δ 51.6, 51.8, 53.4, 63.5, 107.9, 119.1, 127.8, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 147.5, 158.3; ESMS (M+1) 301.12; HRMS Calcd. For $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 300.35.



[0536] 1-苄基-3-羟基-4-(硫代吗啉-4-基甲基)吡啶-2(1H)-酮：

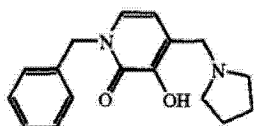
[0537] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.92 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.29 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 6H), 9.97 (s, 1H); ^{19}F NMR (300MHz, DMSO) δ 88.4; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 24.3, 51.9, 53.4, 53.7, 107.9, 110.9, 127.8, 128.0, 128.2, 128.8, 137.2, 147.6, 157.6; ES MS (M+1) 317.14; HRMS Calcd. For $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 316.42. Found : (M+1) 317.13.



[0539] 1-苄基-3-羟基-4-(噻唑烷-3-基甲基)吡啶-2(1H)-酮：

[0540] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 3.09 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 3.42 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 6H), 10.48 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (300MHz, DMSO) δ 87.9; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 28.3, 48.3, 50.1, 56.3, 57.0, 107.4, 122.1, 127.8, 128.2, 128.8, 137.4, 146.3, 157.6; ES MS (M+1) 303.08; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{SF}$, C, 51.92; H, 4.60; N, 6.73; S, 7.70. Found : C, 51.67; H, 4.48; N, 6.69; S, 7.65

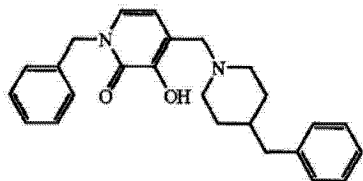
[0541]



[0542] 1-苄基-3-羟基-4-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2(1H)-酮:

[0543] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.96 (s, 4H), 3.16 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.23 (s, 4H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 22.8, 50.9, 51.8, 53.7, 107.3, 118.0, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 146.7, 157.6; ESMS (M+1) 285.13; Anal. Calcd. For $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$, C, 57.28; H, 5.31; N, 7.03. Found: C, 57.10; H, 5.11, N, 7.02.

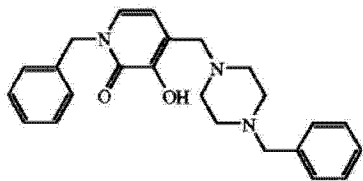
[0544]



[0545] 1-苄基-3-羟基-4-(4-苄基哌啶-1-基甲基)吡啶-2(1H)-酮:

[0546] ^1H NMR (DMSO) δ 1.43 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 3.41 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.35 (m, 11H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.8; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 389.21; HRMS Calcd. For $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$, 388.50. Found (M+1) 389.22.

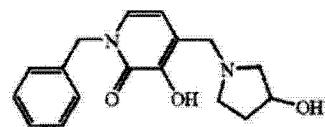
[0547]



[0548] 1-苄基-3-羟基-4-(4-苄基哌嗪-1-基甲基)吡啶-2(1H)-酮:

[0549] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 3.11 (broad s, 4H), 3.81 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.24 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.46 (m, 5H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.2; ^{13}C (75MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 390.21; HRMS Calcd. For $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 389.49. Found (M+1) 390.21.

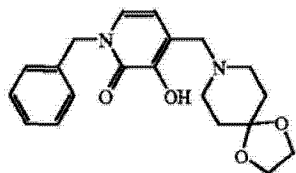
[0550]



[0551] 1-苄基-3-羟基-4-[(3-羟基吡咯烷-1-基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0552] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.90 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.47 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 89.0; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 51.8, 52.6, 61.3, 68.6, 107.4, 117.9, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 146.7, 157.6; ES MS (M+1) 301.13; HRMS Calcd. For $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 300.35. Found: (M+1) 301.15.

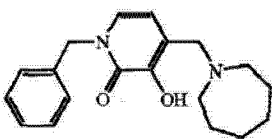
[0553]



[0554] 1-苄基-3-羟基-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基甲基)吡啶-2(1H)-酮:

[0555] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.90 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.93 (s, 4H), 4.19 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 6H), 10.01 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.3; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 31.7, 50.7, 51.9, 52.5, 64.5, 101.1, 108.0, 116.5, 127.8, 128.0, 128.3, 128.9, 137.3, 147.5, 157.6; ES MS (M+1) 357.19; HRMS Calcd. For $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, 356.42. Found (M+1) 357.18.

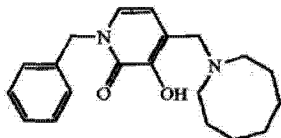
[0556]



[0557] 1-苄基-3-羟基-4-氮杂环庚-1-基甲基吡啶-2(1H)-酮:

[0558] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.61 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 22.8, 26.4, 51.8, 53.4, 54.4, 107.6, 117.2, 127.9, 128.0, 18.2, 128.9, 137.3, 147.2, 157.6; ES MS (M+1) 313.18; HRMS Calcd. For $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$, 312.41. Found (M+1) 313.19.

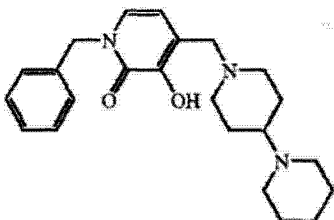
[0559]



[0560] 1-苄基-3-羟基-4-(氮杂环辛-1-基甲基)吡啶-2(1H)-酮:

[0561] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.59 (m, 10H), 3.18 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 327.2; HRMS Calcd. For $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 326.43. Found (M+1) 327.20.

[0562]

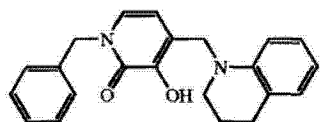


[0563] 1-苄基-3-羟基-(1,4'-联吡啶基-1'-基甲基)吡啶-2(1H)-酮:

[0564] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.43-1.98 (m, 10H), 2.21 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 3.43 (m, 3H), 4.12 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 6H), 9.85 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 21.6, 22.9, 23.8, 49.6, 50.5, 51.8, 53.0, 59.5, 108.0, 127.8, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 147.5, 157.6; ES MS (M+1) 382.4;

HRMS Calcd. For $C_{23}H_{31}N_3O_2$, 383. 51. Found (M+1) 382. 25.

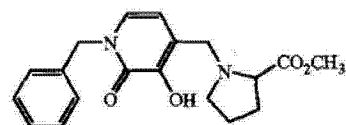
[0565]



[0566] 1-苄基-3-羟基-4-[(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0567] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 3. 13(t, J = 6. 3Hz, 2H), 3. 52(m, 2H), 4. 28(s, 2H), 4. 41(s, 2H), 5. 18(s, 2H), 6. 34(d, J = 7. 2Hz, 1H), 7. 23-7. 41(m, 10H), 10. 15(broad s, 1H); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88. 9; ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ 25. 4; 49. 3, 51. 8, 52. 7, 52. 9, 107. 6, 11. 6, 116. 8, 126. 9, 127. 0, 127. 9, 128. 0, 128. 1, 128. 2, 128. 8, 128. 9, 131. 7, 137. 3, 147. 3, 157. 6; ES MS(M+1) 347. 40; HRMS Calcd. For $C_{22}H_{22}N_2O_2$, 346. 42. Found (M+1) 347. 17.

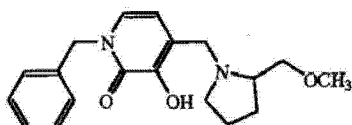
[0568]



[0569] 1-[(1-苄基-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基]吡咯烷-2-甲酸甲酯:

[0570] ^1H NMR(300MHz, . DMSO) δ 2. 01(m, 3H), 2. 45(m, 1H), 3. 26(m, 1H), 3. 53(m, 1H), 3. 69(s, 3H), 4. 30(m, 3H), 5. 17(s, 2H), 6. 27(d, 6. 9Hz, 1H), 7. 35(m, 6H), ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88. 3; ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 343. 20; HRMS Calcd. For $C_{19}H_{22}N_2O_4$, 342. 39. Found (M+1)

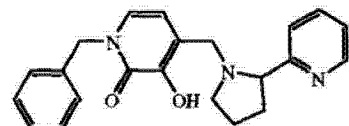
[0571]



[0572] 1-苄基-3-羟基-4-[[2-(甲氧甲基)吡咯烷-1-基]甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0573] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 1. 71(m, 1H), 1. 84(m, 1H), 1. 99(m, 1H), 2. 15(m, 1H), 3. 19(m, 1H), 3. 30(s, 3H), 3. 41(m, 1H), 3. 62(m, 2H), 3. 77(m, 1H), 4. 15(m, 1H), 4. 39(m, 1H), 5. 17(s, 2H), 6. 34(d, J = 7. 2Hz, 1H), 7. 34(m, 6H); 9. 60(broad s, 1H); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88. 3; ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 329. 2; HRMS Calcd. For $C_{19}H_{24}N_2O_3$, 328. 41. Found (M+1)

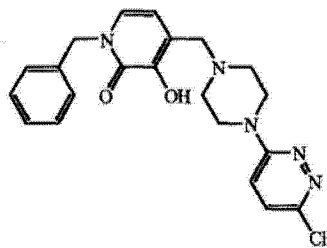
[0574]



[0575] 1-苄基-3-羟基-4-[[2-(吡啶-2-基)吡咯烷-1-基]甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0576] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 2. 12(m, 4H), 3. 39(m, 1H), 3. 63(m, 1H), 4. 07(m, 2H), 4. 60(m, . 1H), 5. 10(m, 2H), 6. 15(d, J = 6. 9Hz, 1H), 7. 33(m, 6H), 7. 44(m, 1H), 8. 05(d, J = 8. 1Hz, 1H), 8. 59(d, J = 4. 8Hz, 1H), 8. 74(s, 1H); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88. 0; ES MS(M+1) 362. 22; HRMS Calcd. For $C_{22}H_{23}N_3O_2$, 361. 44. Found (M+1).

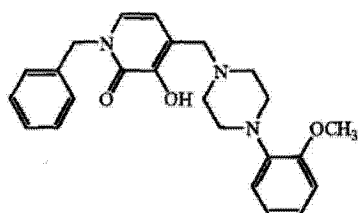
[0577]



[0578] 1-苄基-3-羟基-4-[4-(6-氯哒嗪-3-基)哌嗪-1-基甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0579] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 3.18 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 4.46 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.62 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.48 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 11.5 (broad s, 1H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 42.1, 50.3, 51.9, 52.5, 108.2, 116.2; 118.0, 128.0, 128.2, 128.9, 129.8, 137.3, 147.4, 157.6, 158.8; ES MS (M+1) 476.09. HRMS Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_2$, 411.88. Found (M+1) 412.76.

[0580]

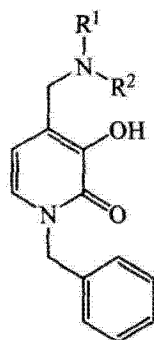


[0581] 1-苄基-3-羟基-4-[4-(2-甲氧苯基)哌嗪-1-基甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0582] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.95 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 47.2, 51.8, 53.0, 55.3, 108.1, 112.2, 114.8, 116.2, 118.6, 121.2, 123.8, 127.8, 128.0, 128.9, 137.3, 139.6, 147.5, 152.2, 157.6; ES MS (M+1) 405.82; HRMS Calcd. For $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, 405.49. Found (M+1) 406.21.

[0583] 所公开的脯氨酰羟化酶抑制剂类别 III 涉及具有下式的化合物:

[0584]



[0585] R^1 和 R^2 各自独立地为氢或者被取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基, 其中所述烷基单元可以被一个或多个独立选自如下基团的单元取代:

[0586] i) C_1 - C_8 直链、 C_3 - C_8 支链或 C_3 - C_8 环状烷氧基;

[0587] ii) 羟基;

[0588] iii) 卤素;

[0589] iv) 氰基;

[0590] v) 氨基、 C_1 - C_8 单-烷基氨基、 C_1 - C_8 二-烷基氨基;[0591] vi) $-\text{SR}^{40}$; R^{40} 为氢或 C_1 - C_4 直链或 C_3 - C_4 支链烷基;

[0592] vii) 被取代或未被取代的 C₆ 或 C₁₀ 芳基；

[0593] viii) 被取代或未被取代的 C₁-C₉ 杂环；或

[0594] ix) 被取代或未被取代的 C₁-C₉ 杂芳基。

[0595] 本文下表 III 提供了该类别包含的化合物的非限制性实例。

[0596] 表 III

[0597]

编号	R ¹	R ²
C1	苄基	氢
C2	4- 甲氧苄基	氢
C3	4- 氟苄基	氢
C4	4- 氯苄基	氢
C5	4- 甲基苄基	氢
C6	2- (吡啶 -2- 基) 乙基	氢
C7	[1,3] 二氧戊环 -2- 基甲基	氢
C8	四氢呋喃 -2- 基甲基	氢
C9	2- 甲氧乙基	氢
C10	1- 羟基 -2- 甲基丙 -2- 基	氢
C11	吡啶 -4- 基甲基	氢

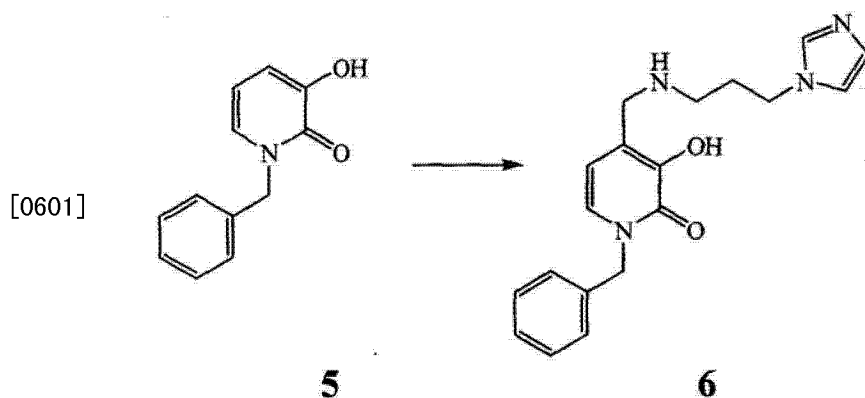
[0598]

编号	R ¹	R ²
C12	呋喃 -2- 基甲基	氢
C13	2- (甲基硫) 乙基	氢
C14	1- 苯乙基	氢
C15	3- 咪唑 -1- 基丙基	氢
C16	环庚基	氢
C17	4- 甲基环己基	氢
C18	1- 苄基哌啶 -4- 基	氢

C19	氮杂环庚-2-酮-3-基	氢
C20	1-苄基吡咯烷-3-基	氢
C21	苄基	甲基
C22	4-甲氧苄基	甲基
C23	4-氟苄基	甲基
C24	4-氯苄基	甲基
C25	4-甲基苄基	甲基
C26	2-(吡啶-2-基)乙基	甲基
C27	[1,3]二氧戊环-2-基甲基	甲基
C28	四氢呋喃-2-基甲基	甲基
C29	2-甲氧乙基	甲基
C30	1-羟基-2-甲基丙-2-基	甲基
C31	吡啶-4-基甲基	甲基
C32	呋喃-2-基甲基	甲基
C33	2-(甲基硫)乙基	甲基
C34	1-苯乙基	甲基
C35	3-(1H-咪唑-1-基)丙基	甲基
C36	环庚基	甲基
C37	4-甲基环己基	甲基
C38	1-苄基哌啶-4-基	甲基
C39	氮杂环庚-2-酮-3-基	甲基
C40	1-苄基吡咯烷-3-基	甲基

[0599] 所公开的该类别的化合物可以通过下文路线 II 中列出且在实施例 2 中描述的步骤制备。

[0600] 路线 II



[0602] 试剂和条件：(a) (i) HCHO, EtOH; 0.5 小时 (ii) 3-(1H-咪唑-1-基)丙-1-胺; 2 小时。

[0603] 实施例 2

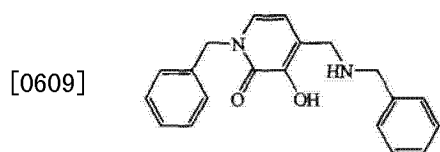
[0604] 1-苄基-3-羟基-4-([3-(1H-咪唑-1-基)丙基氨基]甲基)-吡啶-2(1H)-酮 (6)

[0605] N-苄基-3-羟基吡啶-2(1H)-酮 (5) 可以依照实施例 1 通过将苄基溴或苄基氯替代步骤 (b) 中的 (4-氯) 苄基氯而制备。

[0606] 1-苄基-3-羟基-4-([3-(1H-咪唑-1-基)丙基氨基]甲基)吡啶-2(1H)-酮 (6)：将 N-苄基-3-羟基吡啶-2(1H)-酮 (5) (250mg, 1.23mmol) 和甲醛 (200mg, 273 当量) 在乙醇水溶液 (10mL) 中合并搅拌 30 分钟。然后加入 3-(1H-咪唑-1-基)丙-1-胺 (340mg, 2.7mmol) 并使所述反应系搅拌 12 小时。通过蒸发除去溶剂，将残留物溶解于甲醇 (2mL) 中并经制备型 HPLC 以水 / 乙腈洗脱进行纯化，得到三氟乙酸盐形式的所需产物。

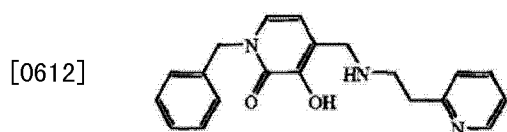
[0607] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.19 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.30 (t, J = 6.6Hz, 2H); 5.17 (s, 2H), 6.30 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.36 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.11 (s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 26.5, 44.0, 46.0, 51.8, 106.8, 118.7, 120.5, 122.2, 127.9, 128.2, 128.9, 135.8, 137.4, 146.0, 158.2; ES MS (M+1) 339.05; HRMS Calcd. For $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$, 338.44. Found (M+1) 339.18.

[0608] 以下是该方面所公开 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的另外的非限制性实例。



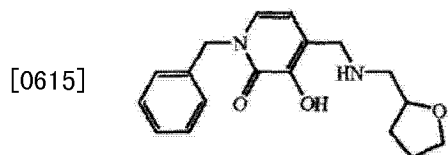
[0610] 1-苄基-3-羟基-4-(苄基氨基甲基)吡啶-2(1H)-酮：

[0611] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 4.01 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.36 (m, 11H), 9.16 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.6; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 321.16; Anal. Calcd. For $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$, C, 60.83; H, 4.87; N, 6.45. Found: C, 60.75; H, 4.56; N, 6.34.



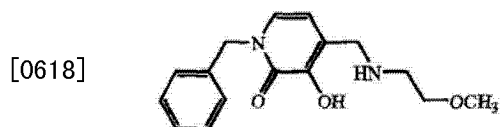
[0613] 1-苄基-3-羟基-4-([2-(吡啶-2-基)乙氨基]甲基)吡啶-2(1H)-酮：

[0614] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 3.26 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 5.17 (s, 2H); 6.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.38 (m, 6H), 7.86 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 8.84 (m, 2H), 9.32 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.6; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 31.5, 44.1, 46.3, 51.8, 106.9, 114.8, 127.1, 128.1, 128.8, 137.4, 143.8, 146.1, 155.3, 157.5, 158.4; ES MS (M+1) 336.18; HRMS Calcd For $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$, 335.40. Found: 336.16.



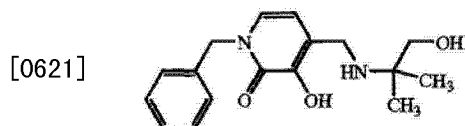
[0616] 1-苄基-3-羟基-4-[(四氢呋喃-2-基甲基)氨基]甲基吡啶-2(1H)-酮:

[0617] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.56 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 4.09 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 6H); 8.91 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 315.16; HRMS. Calcd. For $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 314.38. Found (M+1) 315.16.



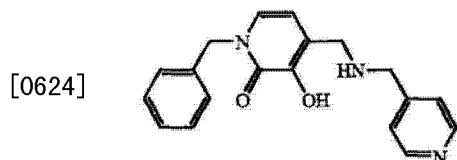
[0619] 1-苄基-3-羟基-4-[(2-甲氧乙氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0620] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 3.13 (broad s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 4.02 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.91 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.4; ^{13}C NMR (252MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 289.13; HRMS Calcd. For $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 288.34. Found (M+1) 289.15.



[0622] 1-苄基-3-羟基-4-[(1-羟基-2-甲基丙-2-基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

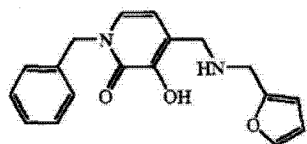
[0623] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.27 (s, 6H), 3.49 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.47 (broad s, 2H), 9.94 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 303.19; HRMS Calcd. For $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 302.37. Found (M+1) 303.17.



[0625] 1-苄基-3-羟基-4-[(吡啶-4-基甲基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0626] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 4.07 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 6H); 7.62 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 8.71 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 2H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.0; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 322.17; HRMS Calcd. For $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$, 321.37. Found (M+1) 322.15.

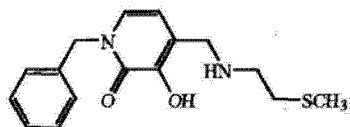
[0627]



[0628] 1-苄基-3-羟基-4-[[(呋喃-2-基甲基) 氨基] 甲基] 吡啶-2(1H)-酮:

[0629] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 4.00(s, 2H), 4.28(s, 2H), 5.16(s, 2H), 6.27(d, J = 6.9Hz, 1H), 6.54(m, 1H), 6.65(m, 1H), 7.34(m, 6H), 7.80(m, 1H), 9.27(broad s, 1H); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88.3; ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 323.15; HRMS Calcd. For $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$, 310.35. Found (M+1)

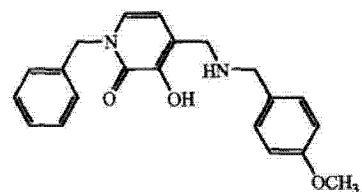
[0630]



[0631] 1-苄基-3-羟基-4-[[2-(甲基硫)乙氨基]甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0632] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 2.10(s, 3H), 2.74(t, J = 6.9Hz, 2H), 3.16(t, J = 8.1Hz, 2H), 4.05(s, 2H), 5.17(s, 2H), 6.34(d, J = 7.2Hz, 1H), 7.34(m, 6H); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 89.0; ES MS(M+1) 305.14, HRMS Calcd. For $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 304.41. Found (M+1)

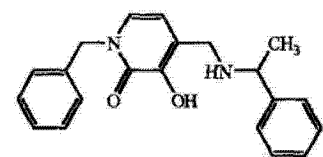
[0633]



[0634] 1-苄基-3-羟基-4-[(4-甲氧苄基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0635] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 3.70(s, 3H), 3.98(s, 2H), 4.13(s, 2H), 5.16(s, 2H), 6.28(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.00(d, J = 9.0Hz, 4H), 7.34(m, 6H); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 89.0; ES MS(M+1) 351.10; HRMS Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 350.41. Found (M+1) 351.17.

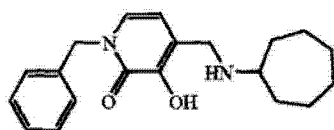
[0636]



[0637] 1-苄基-3-羟基-4-[(1-苯乙氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

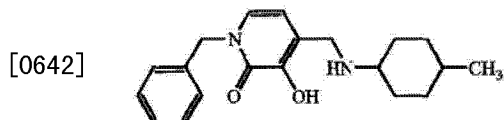
[0638] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 1.59(d, J = 7.2Hz, 3H), 3.71-3.93(m, 2H), 4.45(m, 1H), 5.15(s, 2H), 6.28(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.34(m, 11H); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ 19.6, 42.5, 51.7, 58.0, 106.8, 119.3, 128.0, 128.1, 128.2, 128.9, 129.3, 129.4, 137.3, 145.9, 158.3; ES MS(M+1) 335.13; HRMS Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 334.41. Found (M+1) 335.17.

[0639]



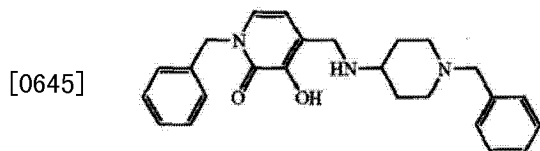
[0640] 1-苄基-3-羟基-4-(环庚基氨基甲基)吡啶-2(1H)-酮:

[0641] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.55 (m, 10H), 2.03 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.99 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.32 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.35 (m, 6H), 8.65 (broad s, 2H), 9.98 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.6; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 23.0, 27.2, 30.4, 41.6, 51.7, 58.9, 107.0, 111.7, 127.9, 128.0, 128.2, 128.8, 137.4, 146.0, 157.5; ES MS (M+1) 327.13; HRMS Calcd. For $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 326.43. Found (M+1) 327.20.



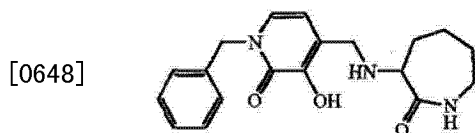
[0643] 1-苄基-3-羟基-4-[(4-甲基环己基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0644] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 0.93 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H), 1.38 (m, 4H), 1.74 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.05 (broad s, 2H), 9.98 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.9; ES MS (M+1) 327.14; HRMS Calcd. For $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 326.43; Found (M+1) 372.20.



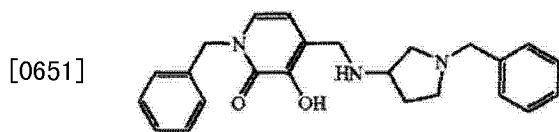
[0646] 1-苄基-3-羟基-4-[(1-苄基哌啶-4-基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0647] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.77 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.30 (m, 3H), 3.46 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), .29 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.30 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.49 (s, 5H), 9.12 (broad s, 1H), 10.05 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.8; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 27.1, 43.4, 51.8, 52.1, 54.2, 54.7, 57.6, 106.9, 118.5, 128.0, 128.1, 128.8, 129.3, 129.8, 130.7, 131.3, 137.3, 146.2, 157.4; ES MS (M+1) 404.56; HRMS Calcd. For $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$, 403.52. Found (M+1) 404.23.



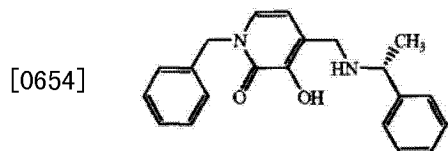
[0649] 3-[(1-苄基-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氨基]氮杂环庚-2-酮:

[0650] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.25 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 3.18 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.33 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.31 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 9.07 (broad s, 2H), 9.90 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.4; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 27.0, 27.2, 28.4, 43.4, 51.7, 59.3, 107.1, 118.9, 127.8, 127.9, 128.1, 128.9, 137.4, 146.0, 157.5, 166.3; ES MS (M+1) 342.01; HRMS Calcd. For $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$, 341.40. Found (M+1) 342.18.



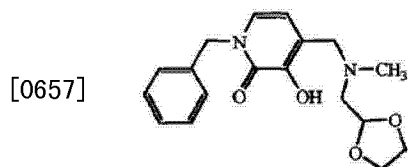
[0652] 1-苄基-3-羟基-4-[(1-苄基吡咯烷-3-基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0653] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.22 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 3.39 (m, 3H), 3.68 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.33 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.30–7.52 (m, 11H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 27.1, 43.4, 51.8, 52.1, 54.2, 54.7, 57.5, 106.9, 118.5, 128.0, 128.8, 129.3, 129.8, 130.7, 131.3, 137.3, 146.2, 157.5; ES MS (M+1) 390.14; HRMS Calcd. For $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 389.49. Found (M+1) 390.21.



[0655] (R)-1-苄基-3-羟基-4-[(1-苯乙氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

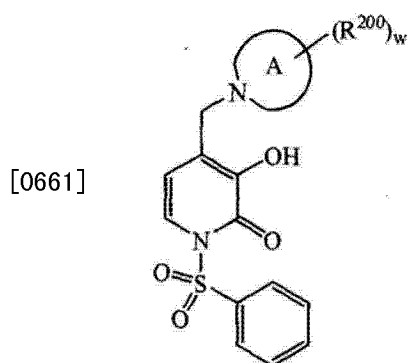
[0656] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.58 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H), 3.74 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.23 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.35 (m, 6H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 89.4; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 19.6, 42.6, 51.7, 58.0, 106.9, 18.7, 128.0, 128.1, 128.8, 129.3, 129.4, 137.2, 137.4, 145.9, 157.5; ES MS (M+1) 335.13; Anal. Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 334.41. Found (M+1) 335.31.



[0658] 1-苄基-3-羟基-4-[(1,3-二氧戊环-2-基甲基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0659] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.81 (s, 3H), 3.35 (d, $J = 3.9\text{Hz}$, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 5.17 (s, 2H); 5.27 (t, $J = 3.9\text{Hz}$, 1H), 6.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.35 (m, 6H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 331.18; HRMS Calcd. For $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, 330.38. Found (M+1) 331.16.

[0660] 所公开的脯氨酰羟化酶抑制剂的类别 IV 涉及具有下式的化合物:



[0662] 其中 A 代表任选被一个或多个 R^{200} 单元取代的环。表 IV 提供了该类别的非限制性实例。

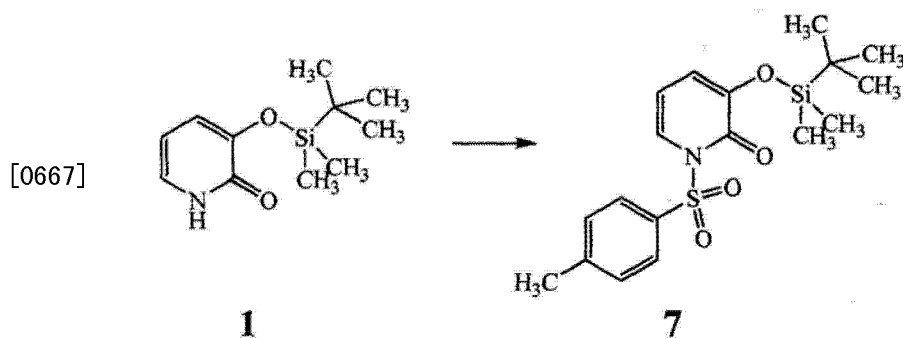
[0663] 表 IV

[0664]

编号	A 环
D1	吡咯烷-1-基
D2	3-羟基吡咯烷-1-基
D3	2-(吡啶-2-基)吡咯烷-1-基
D4	2-甲基羧基吡咯烷-1-基
D5	2-(甲氧甲基)吡咯烷-1-基
D6	噻唑烷-3-基
D7	1H-咪唑-1-基
D8	哌啶-1-基
D9	4-苄基哌啶-1-基
D10	1,4'-联哌啶基-1'-基
D11	哌嗪-1-基
D12	4-苄基哌嗪-1-基
D13	4-(2-甲氧苯)哌嗪-1-基甲基
D14	4-(6-氯哒嗪-3-基)哌嗪-1-基
D15	1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基
D16	吗啉-4-基
D17	硫代吗啉-4-基
D18	氮杂环庚-1-基
D19	氮杂环辛-1-基
D20	3,4-二氢喹啉-1(2H)-基

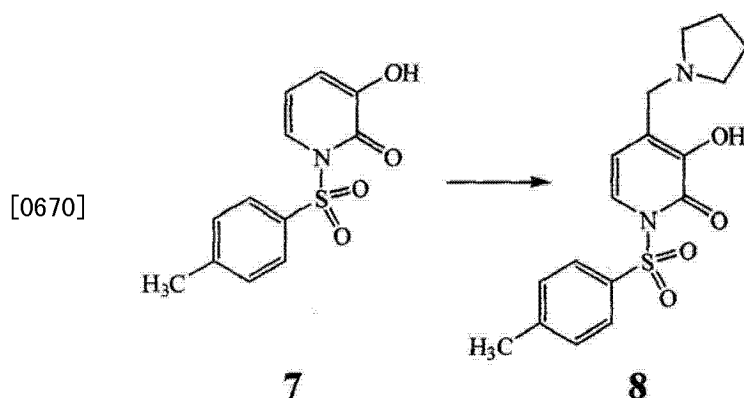
[0665] 所公开的该类别的化合物可以通过下文路线 III 中列出且在实施例 3 中描述的步骤制备。

[0666] 路线 III



[0668] 试剂和条件：(a) (i) n-BuLi, TsCl, THF ; -78℃至室温, 1 小时；

[0669] (ii) HCl, MeOH ; 室温, 1 小时。



[0671] 试剂和条件：(b) 吡咯烷, HCHO, H₂O/EtOH ; 室温, 12 小时。

[0672] 实施例 3

[0673] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基-4-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2(1H)-酮 (8)

[0674] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮 (7) : 向在干燥氮气气氛下保持于 -78℃ 下的 3-[(叔丁基二甲基硅基)氧]吡啶-2(1H)-酮 (1) (4.66g, 20.7mmol) 在干燥 THF (150mL) 中的溶液搅拌加入正丁基锂 (1.6M 的乙烷溶液, 21.0mmol)。在 20 分钟后, 4-甲基-苯磺酰氯 (3.95g, 20.7mmol) 作为 THF 溶液加入。使所述溶液经一小时升温至室温, 加入水 (10mL), 将所述反应容器的内容物以 EtOAc (3x) 萃取, 用盐水 (1x) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残留物收集在乙醇 (10mL) 中, 并以浓 HCl (2mL) 处理。将所述混合物搅拌 1 小时, 在减压下除去溶剂, 得到白色固体形式的所需化合物。

[0675] ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 6.14 (t, J = 6.9Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.65Hz, 1.5Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 6.6Hz, 1.8Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.3Hz, 2H), 7.98 (d, J = 7.9Hz, 2H)。

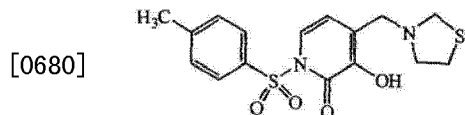
[0676] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基-4-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2(1H)-酮 (8) :

[0677] 将 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮 (7) (250mg, 0.94mmol) 和甲醛 (200mg, 2.07mmol) 在乙醇水溶液 (10mL) 中合并, 并搅拌 30 分钟。然后加入吡咯烷 (149mg, 2.07mmol) 并将所述反应系搅拌 12 小时。通过蒸发除去溶剂, 将残留物溶解于甲醇 (5mL) 中, 经制备型 HPLC 以水 / 乙腈洗脱进行纯化, 得到所需产物。

[0678] ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.87 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 6.51 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.76 (d, J =

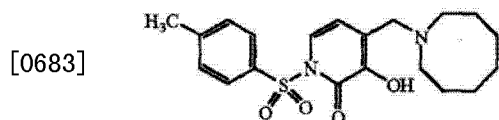
7.5Hz, 1H), 7.98(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.93(broad s, 1H); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88.4; ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ 21.5, 22.7, 50.5, 53.7, 108.7, 118.6, 119.4, 128.4, 129.7, 130.1, 133.1, 146.8, 147.7, 156.2; ES MS(M+1) 349.25; HRMS Calcd. For $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 348.42. Found(M+1) 349.42.

[0679] 以下是该类别脯氨酰羟化酶抑制剂的另外的非限制性实例。



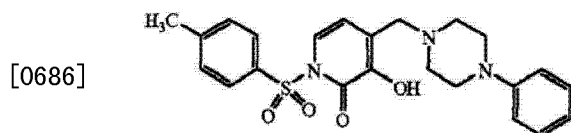
[0681] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基-4-噻唑烷-3-基甲基吡啶-2(1H)-酮:

[0682] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 2.43(s, 3H), 2.94(t, $J = 6.6$ MHz, 2H), 3.18(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.66(s, 2H), 4.12(s, 2H), 6.51(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.98(d, $J = 8.1$ Hz, 1H); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 87.9; ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ 21.5, 21.9, 24.6, 25.8, 50.3, 51.6, 108.7, 118.6, 120.8, 129.7, 130.1, 133.1, 146.9, 148.1, 156.1, 158.4, 158.8; ES MS(M+1) 367.18; HRMS Calcd. For $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$, 366.46. Found(M+1) 367.43.



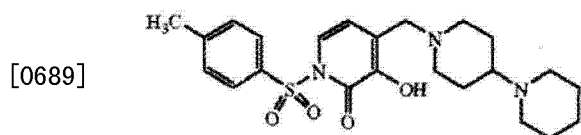
[0684] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基-4-氮杂环辛-1-基甲基吡啶-2(1H)-酮:

[0685] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 1.59(m, 10H), 2.44(s, 3H), 3.17(m, 2H), 3.32(m, 2H), 4.15(s, 2H), 6.51(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.98(d, $J = 8.1$ Hz); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ 21.5, 21.9, 23.7, 24.6, 25.8, 50.3, 51.6, 108.7, 118.9, 120.8, 129.8, 130.1, 133.1, 146.9, 148.2, 156.1; ES MS(M+1) 391.18; HRMS Calcd. For $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 390.18. Found(M+1) 391.23.



[0687] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基-4-(4-苯基哌嗪-1-基甲基)-吡啶-2(1H)-酮:

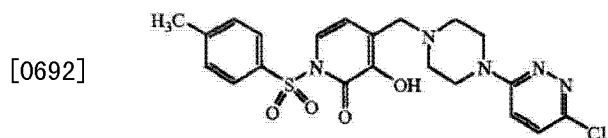
[0688] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 2.43(s, 3H), 3.13(m, 8H), 3.43(s, 2H), 6.47(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.78(t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.21(m, 2H), 7.50(d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.67(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.97(d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ 21.5, 42.6, 45.6, 46.2, 50.8, 51.9, 109.6, 116.4, 116.8, 117.7, 120.6, 121.1, 129.5, 129.6, 129.8, 130.1, 133.2, 146.8, 149.5, 156.1; ES MS(M+1) 440.15; HRMS Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, 439.53. Found(M+1) 440.16.



[0690] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基-4-[1,4']联哌啶基-1'-基甲基吡

啉-2(1H)-酮:

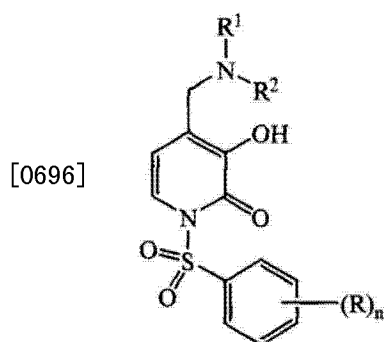
[0691] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 1.43(m, 1h), 1.67(m, 2H), 1.82(m, 4H), 2.19(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.94(m, 4H), 3.39(m, 2H), 3.54(m, 3H), 4.06(s, 2H), 6.47(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.73(d, 7.8Hz, 1H), 7.99(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ 21.4, 22.9, 23.6, 48.4, 49.5, 59.4, 109.3, 114.8, 117.6, 120.5, 122.7, 129.7, 130.1, 133.1, 146.9, 148.6, 156.2; ES MS(M+1) 446.19; HRMS Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 445.58. Found (M+1) 446.21.



[0693] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基-4-[4-(6-氯吡啶-3-基)哌嗪-1-基甲基]吡啉-2(1H)-酮:

[0694] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 2.44(s, 3H), 3.17(m, 2H), 3.46(m, 4H), 4.17(s, 2H), 4.45(m, 2H), 6.77(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.04(m, 1H), 7.53(m, 2H), 7.68(m, 2H), 7.98(m, 2H), 11.3(broad s, 1H), ES MS(M+1) 476.92. HRMS Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$, 475.95. Found (M+1) 476.11.

[0695] HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的类别 V 涉及具有下式的化合物:



[0697] R 代表 1-5 个对苯环氢原子的任选取代基, R^1 和 R^2 各自独立地为氢或者被取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基, 其中所述烷基单元可以被一个或多个独立选自如下基团的单元取代:

[0698] i) C_1 - C_8 直链、 C_3 - C_8 支链或 C_3 - C_8 环状烷氧基;

[0699] ii) 羟基;

[0700] iii) 卤素;

[0701] iv) 氰基;

[0702] v) 氨基、 C_1 - C_8 单-烷基氨基、 C_1 - C_8 二-烷基氨基;

[0703] vi) $-\text{SR}^{40}$; R^{40} 为氢或 C_1 - C_4 直链或 C_3 - C_4 支链烷基;

[0704] vii) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基;

[0705] viii) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环;或

[0706] ix) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂芳基。

[0707] 表 V 提供了该类别 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的非限制性实例。

[0708] 表 V

[0709]

编号	R	R ¹	R ²
E1	4- 甲基	苄基	氢
E2	4- 甲基	4- 甲氧苄基	氢
E3	4- 甲基	4- 氟苄基	氢
E4	4- 甲基	4- 氯苄基	氢
E5	4- 甲基	4- 甲基苄基	氢
E6	4- 甲基	2-(吡啶 -2- 基) 乙基	氢
E7	4- 甲基	[1,3] 二氧戊环 -2- 基甲基	氢
E8	4- 甲基	四氢呋喃 -2- 基甲基	氢
E9	4- 甲基	2- 甲氧乙基	氢
E10	4- 甲基	1- 羟基 -2- 甲基丙 -2- 基	氢
E11	4- 甲基	吡啶 -4- 基甲基	氢

[0710]

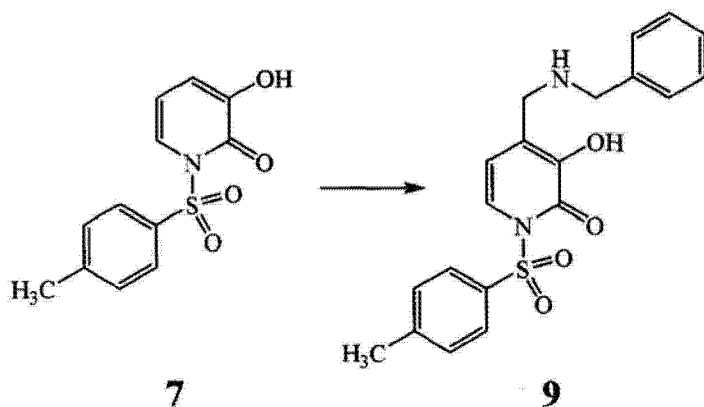
编号	R	R ¹	R ²
E12	4- 甲基	呋喃 -2- 基甲基	氢
E13	4- 甲基	2-(甲基硫) 乙基	氢
E14	4- 甲基	1- 苄乙基	氢
E15	4- 甲基	3- 咪唑 -1- 基丙基	氢
E16	4- 甲基	环庚基	氢
E17	4- 甲基	4- 甲基环己基	氢
E18	4- 甲基	1- 苄基哌啶 -4- 基	氢
E19	4- 甲基	氮杂环庚 -2- 酮 -3- 基	氢
E20	4- 甲基	1- 苄基吡咯烷 -3- 基	氢
E21	4- 甲基	苄基	甲基

E22	4- 甲基	4- 甲氧苄基	甲基
E23	4- 甲基	4- 氟苄基	甲基
E24	4- 甲基	4- 氯苄基	甲基
E25	4- 甲基	4- 甲基苄基	甲基
E26	4- 甲基	2-(吡啶 -2- 基) 乙基	甲基
E27	4- 甲基	[1,3] 二氧戊环 -2- 基甲基	甲基
E28	4- 甲基	四氢呋喃 -2- 基甲基	甲基
E29	4- 甲基	2- 甲氧乙基	甲基
E30	4- 甲基	1- 羟基 -2- 甲基丙 -2- 基	甲基
E31	4- 甲基	吡啶 -4- 基甲基	甲基
E32	4- 甲基	呋喃 -2- 基甲基	甲基
E33	4- 甲基	羧基甲基	甲基
E34	4- 甲基	2-(甲基硫) 乙基	甲基
E35	4- 甲基	1- 苄乙基	甲基
E36	4- 甲基	3- 咪唑 -1- 基丙基	甲基
E37	4- 甲基	环庚基	甲基
E38	4- 甲基	4- 甲基环己基	甲基
E39	4- 甲基	1- 苄基哌啶 -4- 基	甲基
E40	4- 甲基	氮杂环庚 -2- 酮 -3- 基	甲基
E41	4- 甲基	1- 苄基吡咯烷 -3- 基	甲基

[0711] 所公开的该类别的化合物可以通过下文路线 IV 中列出且在实施例 4 中描述的步骤制备。

[0712] 路线 IV

[0713]

[0714] 试剂和条件 : (a) 苄基溴, HCHO, H₂O/EtOH ; 室温, 12 小时。

[0715] 实施例 4

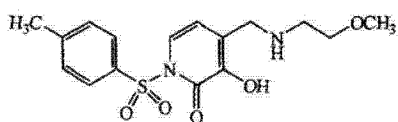
[0716] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基-4-[(苄基氨基)甲基]-吡啶-2(1H)-酮 (9)

[0717] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基-4-(苄基氨基甲基)吡啶-2(1H)-酮 (9) : 将 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮 (7) (250mg, 0.94mmol) 和甲醛 (200mg, 2.07mmol) 在乙醇水溶液 (10mL) 中合并并搅拌 30 分钟。然后加入苄基胺 (229mg, 2.07mmol), 并将所述反应系搅拌 12 小时。通过蒸发除去溶剂, 将残留物溶解于甲醇 (5mL) 中, 经制备型 HPLC 以水 / 乙腈洗脱进行纯化, 得到三氟乙酸盐形式的所需产物。

[0718] ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.44 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.1Hz), 7.40 (m, 7H), 7.52 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.1Hz, 1H), 9.71 (broad s, 2H), 10.44 (broad s, 1H); ES MS (M+1) 396.67; HRMS Calcd. For C₂₀H₂₀N₂O₄S, 384.45. Found (M+1) 385.12.

[0719] 以下是该类别 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的另外的非限制性实例。

[0720]

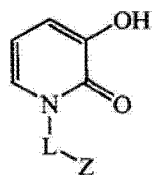


[0721] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基-4-[(2-甲氧乙氨基)甲基]-吡啶-2(1H)-酮 :

[0722] ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.56 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 6.51 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1Hz); ¹⁹F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.6; ¹³CNMR (75MHz, DMSO) δ 21.5, 43.8, 46.2, 46.5, 58.5, 67.2, 106.7, 119.2, 120.2, 123.9, 128.4, 129.7, 130.1, 133.1, 146.8, 147.0, 156.0; ES MS (M+1) 353.12. HRMS Calcd. For C₁₆H₂₀N₂O₅S, 352.41. Found (M+1) 353.11.

[0723] HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的类别 VI 涉及具有下式的化合物 :

[0724]



[0725] 其中 L 选自 CH₂ 或 SO₂, Z 为被取代或未被取代的苯基。该类别抑制剂的非限制性实例公开于下表 VI。

[0726] 表 VI
[0727]

编号	L	Z
F1	CH ₂	2- 氯苯基
F2	CH ₂	3- 氯苯基
F3	CH ₂	4- 氯苯基
F4	CH ₂	2- 氟苯基
F5	CH ₂	3- 氟苯基
F6	CH ₂	4- 氟苯基
F7	CH ₂	2,3- 二氯苯基
F8	CH ₂	2,4- 二氯苯基
F9	CH ₂	2,5- 二氯苯基
F10	CH ₂	2,6- 二氯苯基
F11	CH ₂	3,4- 二氯苯基
F12	CH ₂	3,5- 二氯苯基
F13	CH ₂	2,3- 二氟苯基
F14	CH ₂	2,4- 二氟苯基
F15	CH ₂	2,5- 二氟苯基
F16	CH ₂	2,6- 二氟苯基
F17	CH ₂	3,4- 二氟苯基
F18	CH ₂	3,5- 二氟苯基

[0728]

编号	L	Z
F19	CH ₂	2- 氰苯基
F20	CH ₂	3- 氰苯基

F21	CH ₂	4- 氰苯基
F22	SO ₂	2- 氯苯基
F23	SO ₂	3- 氯苯基
F24	SO ₂	4- 氯苯基
F25	SO ₂	2- 氟苯基
F26	SO ₂	3- 氟苯基
F27	SO ₂	4- 氟苯基
F28	SO ₂	2,3- 二氯苯基
F29	SO ₂	2,4- 二氯苯基
F30	SO ₂	2,5- 二氯苯基
F31	SO ₂	2,6- 二氯苯基
F32	SO ₂	3,4- 二氯苯基
F33	SO ₂	3,5- 二氯苯基
F34	SO ₂	2,3- 二氟苯基
F35	SO ₂	2,4- 二氟苯基
F36	SO ₂	2,5- 二氟苯基
F37	SO ₂	2,6- 二氟苯基
F38	SO ₂	3,4- 二氟苯基
F39	SO ₂	3,5- 二氟苯基
F40	SO ₂	2- 氰苯基
F41	SO ₂	3- 氰苯基
F42	SO ₂	4- 氰苯基

[0729] 该类别包括的化合物对于 Z 等于 CH₂ 可以依照路线 I 制备, 对于 Z 等于 SO₂ 可以依照路线 III 制备。

[0730] 可药用盐

[0731] 用于治疗结肠炎和其他炎性肠病和症状的所公开化合物可以为可药用盐的形式。可药用盐可以由配方者用于提供一种所公开抑制剂的形式,所述形式更适合所述抑制剂至受试者的拟定递送方式或者出于所述制剂的相容性的目的。

[0732] 以下是用于制备所公开抑制剂——{[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯——的可药用盐的步骤实例。

[0733] 将{[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯(242mg, 0.56mmol)在MeOH(15mL)中的悬浮液加热回流直至得到均匀溶液。停止加热,在仍然热时加入0.1N HCl(6.7mL, 1.2当量),将所述溶液冷却至室温。在减压下蒸发挥发物,在丙酮(5mL)中结晶无定型残留物。通过过滤收集所述固体。

[0734] 将{[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯(217mg, 0.5mmol)在MeOH(15mL)中的悬浮液加热回流直至得到均匀溶液。停止加热,在仍然热时加入甲磺酸(115.2mg, 1.2当量),将所述溶液冷却至室温。在减压下蒸发挥发物,在丙酮(5mL)中结晶无定型残留物。通过过滤收集所述固体。

[0735] 下文表 VII 提供了从有机酸和无机酸形成的{[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的可药用盐实例。

[0736] 表 VII

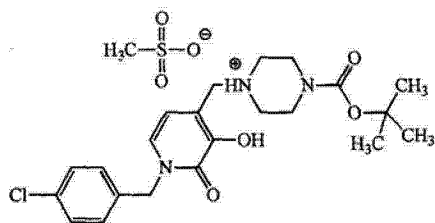
[0737]

酸	产率	纯度*	M. P. (°C)	颜色
游离碱	—	99.3%	183-184	粉红
HCl	90%	99.7%	185-186	白色
H ₂ SO ₄	93%	99.7%	175(dec.)	浅粉红
对甲苯磺酸	74%	99.8%	185-186	白色
甲磺酸	79%	99.9%	155-157	白色

[0738] *通过 HPLC 分析确定

[0739] ¹H NMR 分析用于确定盐形式,例如,上文形成的甲磺酸盐具有下式:

[0740]



[0741] ¹H NMR 分析用于确定盐形成发生在所述分子中的哪个位置。桥接哌嗪和吡啶酮环的亚甲基上的质子的化学位移从游离碱中的 3.59ppm 移至盐中的 4.31ppm。另外,邻接叔胺的哌嗪亚甲基从 2.50ppm 移至大约 3.60ppm。剩余质子的化学位移大多数未变。这些数据表明,哌嗪环的叔胺氮被质子化成盐形式。另外,相对于核心化合物整合甲磺酰基单元的甲基质子表明存在一个当量的酸。

[0742] 配方者可以通过任何所需的方法确定所公开抑制剂的可用盐的溶解度。如下是用于评估所公开抑制剂的盐的溶解度步骤的非限制性实例。在水浴温度低于 25℃ 下, 将 {[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯甲磺酸盐 (26.6mg) 在去离子蒸馏水 (3.0mL) 中的悬浮液超声处理 20 分钟。将所述悬浮液过滤以除去任何不溶性盐。将所述澄清滤液 (200 μL) 以去离子蒸馏水 (800 μL) 稀释, 并进行 HPLC 分析。如下是上文表 VII 中列出的可用盐的结果。

[0743]

盐	溶解度(mg/mL)	纯度*
游离碱	约 0.001	99.3%
盐酸盐	5.9	99.7%
磺酸氢盐 (hydrogensulfonate)	13.2	99.7%
对甲苯磺酸盐	2.3	99.8%
甲磺酸盐	16.6	99%

[0744] * 通过 HPLC 分析确定

[0745] 如下是可以用于形成所公开抑制剂的可用盐的其他酸的非限制性实例: 乙酸根、柠檬酸根、马来酸根、琥珀酸根、乳酸根、乙醇酸根、酒石酸根、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、碳酸根、碳酸氢根、磷酸根、甲酸根、丙酸根、丁酸根、丙酮酸根、草酸根、丙二酸根、延胡索酸根等。

[0746] 肠的急性和慢性炎症由多种疾病引起。一般而言, 粘膜组织表面的上皮细胞由于存在炎症而具有诱导的缺氧状态。身体对该缺氧状态的反应是缺氧诱导因子-1α (HIF-1α) 的存在增加, HIF-1α 驱动下游 HIF-1 靶基因 (尤其是红细胞生成素) 的表达。因此, HIF-1α 是身体对炎症反应的重要介质。HIF-1α 的细胞浓度受脯氨酰羟化酶的调节, 该酶在常氧期间中负责使 HIF-1α 失稳定, 导致该蛋白破坏。

[0747] 抑制 HIF-1α 脯氨酰羟化酶因此可导致 HIF-1α 的稳定性增加, 导致可使得对炎症反应相应增加的 HIF-1 的上调。在患有一种或多种炎症上皮疾病的受试者中, 以一种或多种有效 HIF-1α 脯氨酰羟化酶抑制剂治疗可增加身体细胞炎症反应的水平。另外, 在慢性病情中的低炎症期间, 相对于身体正常会产生的量, HIF-1α 脯氨酰羟化酶抑制剂可以增加上皮细胞康复的量。因此, 向患有炎症疾病 (例如克罗恩病) 的受试者或者被诊断有炎症疾病的受试者给予一种或多种 HIF-1α 脯氨酰羟化酶抑制剂提供了一种治愈、控制、介导、减少或者以其他方式影响所述病症严重度的方法。

[0748] 方法

[0749] 本文公开了用于治疗具有或患有一种或多种影响肠上皮组织的疾病或病症的受试者的方法。在一个方面, 本文公开了用于治疗患有炎症肠病的受试者的方法, 包括向所述受试者给予有效量的一种或多种所公开的 HIF-1α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可用盐。炎症肠病的非限制性实例包括克罗恩病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、改道性结肠炎 (diversion colitis)、白塞综合征 (Behcet's syndrome) 和未确定型结肠炎 (indeterminate colitis)。因此, 公开了如下的方法。所公开的方法还

涉及用于治疗被诊断有一种或多种如下病症、综合征、疾病、病理、病、疾病等的受试者的方法。

[0750] 一种用于治疗受试者的克罗恩病的方法,包括向所述受试者给予有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。该方法的一个实施方案涉及向患有克罗恩病的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物。该方法的另一实施方案涉及向患有克罗恩病的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物,所述药物组合物包含与有效量的一种或多种其他药剂结合的有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。

[0751] 一种用于治疗受试者的溃疡性结肠炎的方法,包括向所述受试者给予有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。该方法的一个实施方案涉及向患有溃疡性结肠炎的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物。该方法的另一实施方案涉及向患有溃疡性结肠炎的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物,所述药物组合物包含与有效量的一种或多种其他药剂结合的有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。

[0752] 一种用于治疗受试者的胶原性结肠炎的方法,包括向所述受试者给予有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。该方法的一个实施方案涉及向患有胶原性结肠炎的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物。该方法的另一实施方案涉及向患有胶原性结肠炎的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物,所述药物组合物包含与有效量的一种或多种其他药剂结合的有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。

[0753] 一种用于治疗受试者的淋巴细胞性结肠炎的方法,包括向所述受试者给予有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。该方法的一个实施方案涉及向患有淋巴细胞性结肠炎的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物。该方法的另一实施方案涉及向患有淋巴细胞性结肠炎的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物,所述药物组合物包含与有效量的一种或多种其他药剂结合的有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。

[0754] 一种用于治疗受试者的缺血性结肠炎的方法,包括向所述受试者给予有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。该方法的一个实施方案涉及向患有缺血性结肠炎的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物。该方法的另一实施方案涉及向患有缺血性结肠炎的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物,所述药物组合物包含与有效量的一种或多种其他药剂结合的有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。

[0755] 一种用于治疗受试者的改道性结肠炎的方法,包括向所述受试者给予有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。该方法的一个实施方案涉及向患有转向性结肠炎的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物。该方法的另一实施方案涉及向患有转向性结肠炎的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物,所述药物组合物包含与有效量的一种或多种其他药剂结合的有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。

[0756] 一种用于治疗受试者的溃疡性结肠炎的方法,包括向所述受试者给予有效量的一

种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。该方法的一个实施方案涉及向患有溃疡性结肠炎的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物。该方法的另一实施方案涉及向患有溃疡性结肠炎的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物,所述药物组合物包含与有效量的一种或多种其他药剂结合的有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。

[0757] 一种用于治疗受试者的白塞综合征的方法,包括向所述受试者给予有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。该方法的一个实施方案涉及向患有白塞综合征的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物。该方法的另一实施方案涉及向患有白塞综合征的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物,所述药物组合物包含与有效量的一种或多种其他药剂结合的有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。

[0758] 本文还公开了用于治疗具有或患有的一种或多种炎性上皮疾病、病症、综合征、疾病、病理、病等的受试者的方法。在一个方面中,本文公开了一种用于治疗患有呼吸道的炎性上皮疾病的受试者的方法,包括向所述受试者给予有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。该方法的一个实施方案涉及向患有呼吸道的炎性上皮疾病的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物。该方法的另一实施方案涉及向患有呼吸道的炎性上皮疾病的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物,所述药物组合物包含与有效量的一种或多种其他药剂结合的有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。

[0759] 在另一方面中,本文公开了一种用于治疗患有粘膜的炎性上皮疾病的受试者的方法,包括向所述受试者给予有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。该方法的一个实施方案涉及向患有粘膜的炎性上皮疾病的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物。该方法的另一实施方案涉及向患有粘膜的炎性上皮疾病的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物,所述药物组合物包含与有效量的一种或多种其他药剂结合的有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。

[0760] 在又一方面中,本文公开了一种用于治疗患有皮肤的炎性上皮疾病的受试者的方法,包括向所述受试者给予有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。该方法的一个实施方案涉及向患有皮肤的炎性上皮疾病的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物。该方法的另一实施方案涉及向患有皮肤的炎性上皮疾病的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物,所述药物组合物包含与有效量的一种或多种其他药剂结合的有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。

[0761] 在再一方面中,本文公开了一种用于治疗患有 GI 道的炎性上皮疾病的受试者的方法,包括向所述受试者给予有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。该方法的一个实施方案涉及向患有 GI 道的炎性上皮疾病的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物。该方法的另一实施方案涉及向患有 GI 道的炎性上皮疾病的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物,所述药物组合物包含与有效量的一种或多种其他药剂结合的有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。

[0762] 在还一方面中,本文公开了一种用于治疗患有有一个或多个主器官和 / 或内分泌腺

内层的炎性上皮疾病的受试者的方法,包括向所述受试者给予有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。该方法的一个实施方案涉及向患有有一个或多个主器官和 / 或内分泌腺内层的炎性上皮疾病的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物。该方法的另一实施方案涉及向患有有一个或多个主器官和 / 或内分泌腺内层的炎性上皮疾病的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物,所述药物组合物包含与有效量的一种或多种其他药剂结合的有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。

[0763] 在又一方面中,本文公开了一种用于治疗患有脉管组织的炎性上皮疾病的受试者的方法,包括向所述受试者给予有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。该方法的一个实施方案涉及向患有脉管组织的炎性上皮疾病的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物。该方法的另一实施方案涉及向患有脉管组织的炎性上皮疾病的受试者给予有效量的本文公开的药物组合物,所述药物组合物包含与有效量的一种或多种其他药剂结合的有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。

[0764] 本文还公开了有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐用于制备治疗肠上皮组织炎性疾病例如炎症性肠病——包括克罗恩病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、改道性结肠炎、白塞综合征和未确定型结肠炎——的药物的用途。本文还公开了有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐用于制备治疗炎性上皮疾病——包括呼吸道、粘膜、皮肤、GI 道、主器官和内分泌腺的内层和脉管组织疾病——的药物的用途。

[0765] 制剂

[0766] 药物和药物组合物

[0767] 本公开还涉及可以作为用于治疗一种或多种所公开的疾病的方法使用的药物组合物。另外,所公开的制剂可以用于制备用于治疗一种或多种所公开的疾病、病症、病、综合征等的药物或药物组合物。所公开的药物或药物组合物包含有效量的一种或多种本公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐。

[0768] 所公开的组合物的一个方面包含:

[0769] a) 有效量的一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐;和

[0770] b) 一种或多种赋形剂。

[0771] 对于本公开的目的,术语“赋形剂”和“载体”在本公开的整个说明书中可互换使用,并且所述术语在本文中定义为“用于配制安全有效的药用组合物的成分”。

[0772] 配方者应理解,赋形剂主要用于在递送安全、稳定且功能性药物中发挥作用,其不仅作为用于递送的整体运载体 (vehicle) 的一部分,而且作为接受者实现有效吸收活性成分的工具。赋形剂可如惰性填充剂那样简单且直接地起作用,或者本文使用的赋形剂可为 pH 稳定体系或确保成分被安全递送至胃中的涂层的一部分。配方者还可利用这样的事实,即本公开的化合物具有改善的细胞潜能、药物代谢动力学性质以及改善的口服生物利用度。

[0773] 本公开的组合物非限制性实例包括:

[0774] a) 约 0.001mg 至约 1000mg 的一种或多种公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或

其可药用盐 ;和

[0775] b) 一种或多种赋形剂。

[0776] 本公开的另一实例涉及如下组合物 :

[0777] a) 约 0.01mg 至约 100mg 的一种或多种公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐 ;和

[0778] b) 一种或多种赋形剂。

[0779] 本公开的又一实例涉及如下组合物 :

[0780] a) 约 0.1mg 至约 10mg 的一种或多种公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐 ;和

[0781] b) 一种或多种赋形剂。

[0782] 本公开的组合物的再一实例包含 :

[0783] a) 有效量的一种或多种公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐 ;和

[0784] b) 一种或多种本文中进一步描述的化疗剂或化疗化合物。

[0785] 化疗剂或化疗化合物的一个类别包括细胞毒性药物,例如 6- 羟甲基酰基富烯、环磷酰胺、达卡巴嗪、卡莫司汀、多柔比星和氨甲蝶呤。

[0786] 化疗剂或化疗化合物的另一类别包括但不限于 :阿西维辛 (acivicin) ;阿柔比星 (aclarubicin) ;盐酸阿考达唑 (acodazole hydrochloride) ;阿克罗宁 (acronine) ;阿多来新 (adozelesin) ;阿地白介素 (aldesleukin) ;六甲蜜胺 (altretamine) ;安波霉素 (ambomycin) ;乙酸阿美蒽醌 (ametrantrone acetate) ;氨鲁米特 (aminoglutethimide) ;氨吡啶 (amsacrine) ;阿那曲唑 (anastrozole) ;安曲霉素 (anthramycin) ;天冬酰胺酶 (asparaginase) ;曲林菌素 (asperlin) ;阿扎胞苷 (azacitidine) ;阿扎替派 (azetepa) ;阿佐霉素 (azotomycin) ;巴马司他 (batimastat) ;苯佐替派 (benzodepa) ;比卡鲁胺 (bicalutamide) ;盐酸比生群 (bisantrene hydrochloride) ;甲磺酸双奈法德 (bisnafide dimesylate) ;比折来新 (bizelesin) ;硫酸博来霉素 (bleomycin sulfate) ;布喹那钠 (brequinar sodium) ;溴匹立明 (bropirimine) ;白消安 (busulfan) ;放线菌素 C (cactinomycin) ;卡普睾酮 (calusterone) ;卡醋酸 (caracemide) ;卡贝替姆 (carbetimer) ;卡铂 (carboplatin) ;卡莫司汀 (carmustine) ;盐酸卡柔比星 (carubicin hydrochloride) ;卡折来新 (carzelesin) ;西地芬戈 (cedefingol) ;苯丁酸氮芥 (chlorambucil) ;西罗霉素 (cirolemycin) ;顺铂 (cisplatin) ;克拉屈滨 (cladribine) ;甲磺酸克立那托 (crisnatol mesylate) ;环磷酰胺 ;阿糖胞苷 ;达卡巴嗪 ;放线菌素 D (dactinomycin) ;盐酸柔红霉素 (daunorubicin hydrochloride) ;地西他滨 (decitabine) ;右奥马铂 (dexormaplatin) ;地扎胍宁 (dezaguanine) ;甲磺酸地扎胍宁 (dezaguanine mesylate) ;地吡醌 (diaziquone) ;多西他赛 (docetaxel) ;多柔比星 ;盐酸多柔比星 (doxorubicin hydrochloride) ;屈洛昔芬 (droloxifene) ;柠檬酸屈洛昔芬 (droloxifene citrate) ;丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate) ;达佐霉素 (duazomycin) ;依达曲沙 (edatrexate) ;盐酸依氟鸟氨酸 (eflornithine hydrochloride) ;依沙芦星 (elsamitrucin) ;恩洛铂 (enloplatin) ;恩普氨酯 (enpromate) ;依匹哌啶 (epipropidine) ;盐酸表柔比星 (epirubicin hydrochloride) ;厄布洛唑 (erbulozole) ;盐酸依索比星 (esorubicin hydrochloride) ;雌莫司汀

(estramustine); 雌莫司汀磷酸酯钠 (estramustine phosphate sodium); 依他硝唑 (etanidazole); 依托泊苷 (etoposide); 磷酸依托泊苷 (etoposide phosphate); 氯苯乙嘧啶 (etoprine); 盐酸法倔唑 (fadrozole hydrochloride); 法扎拉宾 (fazarabine); 芬维 A 胺 (fenretinide); 氟尿苷 (floxuridine); 磷酸氟达拉滨 (fludarabine phosphate); 氟尿嘧啶 (fluorouracil); 氟西他滨 (flurocitabine); 磷喹酮 (fosquidone); 福司曲星钠 (fostriecin sodium); 吉西他滨 (gemcitabine); 盐酸吉西他滨 (gemcitabine hydrochloride); 羟基脲 (hydroxyurea); 盐酸伊达比星 (idarubicin hydrochloride); 异环磷酰胺 (ifosfamide); 伊莫福新 (ilmofosine); 白细胞介素 II (interleukin II) (包括重组白细胞介素 II 或 rIL2); 干扰素 α -2a; 干扰素 α -2b; 干扰素 α -n1; 干扰素 α -n3; 干扰素 β -1a; 干扰素 γ -1b; 异丙铂 (iproplatin); 盐酸伊立替康 (irinotecan hydrochloride); 醋酸兰瑞肽 (lanreotide acetate); 来曲唑 (letrozole); 醋酸亮丙立德 (leuprolide acetate); 盐酸利阿唑 (liarozole hydrochloride); 洛美曲索钠 (lometrexol sodium); 洛莫司汀 (lomustine); 盐酸洛索蒽醌 (losoxantrone hydrochloride); 马索罗酚 (masoprocol); 美登素 (maytansine); 盐酸氮芥 (mechlorethamine hydrochloride); 醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate); 醋酸美仑孕酮 (melengestrol acetate); 美法仑 (melphalan); 美诺立尔 (menogaril); 巯嘌呤 (mercaptopurine); 氨甲喋呤 methotrexate); 氨甲喋呤钠 (methotrexate sodium); 氯苯氨啶 (metoprine); 美妥替哌 (meturedopa); 米丁度胺 (mitindomide); 米托卡星 (mitocarcin); 丝裂红素 (mitocromin); 米托洁林 (mitogillin); 米托马星 (mitomalcin); 丝裂霉素 (mitomycin); 米托司培 (mitosper); 米托坦 (mitotane); 盐酸米托蒽醌 (mitoxantrone hydrochloride); 麦考酚酸 (mycophenolic acid); 诺考达唑 (nocodazole); 诺拉霉素 (nogalamycin); 奥马铂 (ormaplatin); 奥昔舒仑 (oxisuran); 紫杉醇 (paclitaxel); 培门冬酶 (pegaspargase); 培利霉素 (peliomycin); 蔡莫司汀 (pentamustine); 硫酸培洛霉素 (peplomycin sulfate); 培磷酰胺 (perfosfamide); 哌泊溴烷 (pipobroman); 哌泊舒凡 (pipo sulfan); 盐酸吡罗蒽醌 (piroxantrone hydrochloride); 普卡霉素 (plicamycin); 普洛美坦 (plomestane); 吡吩姆钠 (porfimer sodium); 泊非霉素 (porfiromycin); 泼尼莫司汀 (prednimustine); 盐酸丙卡巴肼 (procarbazine hydrochloride); 嘌呤霉素 (puromycin); 盐酸嘌呤霉素 (puromycin hydrochloride); 吡唑呋林 (pyrazofurin); 利波腺苷 (ribo-prine); 罗谷亚胺 (rogletimide); 沙芬戈 (safingol); 盐酸沙芬戈 (safingol hydrochloride); 司莫司汀 (semustine); 辛曲秦 (simtrazene); 磷乙酰天冬氨酸钠 (sparfosate sodium); 司帕霉素 (sparsomycin); 盐酸锗螺胺 (spirogermanium hydrochloride); 螺莫司汀 (spiromustine); 螺铂 (spiroplatin); 链黑霉素 (streptonigrin); 链佐星 (streptozocin); 磺氯苯脲 (sulofenur); 他利霉素 (talisomycin); 替可加兰钠 (tecogalan sodium); 替加氟 (tegafur); 盐酸替洛蒽醌 (teloxantrone hydrochloride); 替莫泊芬 (temoporfin); 替尼泊苷 (teniposide); 替罗昔隆 (teroxirone); 睾内酯 (testolactone); 硫咪嘌呤 (thiamiprine); 硫鸟嘌呤 (thioguanine); 塞替派 (thiotepa); 噻唑呋林 (tiazofurin); 替拉扎明 (tirapazamine); 柠檬酸托瑞米芬 (toremifene citrate); 醋酸曲托龙 (trestolone acetate); 磷酸曲西立滨 (tricitabine)

phosphate); 三甲曲沙(trimetrexate); 三甲曲沙葡萄糖醛酸(trimetrexate glucuronate); 曲普瑞林(triptorelin); 盐酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride); 乌拉莫司汀(uracil mustard); 乌瑞替派(uredepa); 伐普肽(vapreotide); 维替泊芬(verteporfin); 硫酸长春碱(vinblastine sulfate); 硫酸长春新碱(vincristine sulfate); 长春地辛(vindesine); 硫酸长春地辛(vindesine sulfate); 硫酸长春匹定(vinepidine sulfate); 硫酸长春甘酯(vinglycinate sulfate); 硫酸长春罗辛(vinleurosine sulfate); 酒石酸长春瑞滨(vinorelbine tartrate); 硫酸长春罗定(vinrosidine sulfate); 硫酸长春利定(vinzolidine sulfate); 伏氯唑(vorozole); 折尼泊(zeniplatin); 净司他丁(zinostatin); 盐酸佐柔比星(zorubicin hydrochloride)。其他抗癌药物包括但不限于: 20- 表-1, 25 二羟基维生素 D3; 5- 乙炔尿嘧啶; 阿比特龙(abiraterone); 阿柔比星; 酰基富烯; 腺环戊醇(adecypenol); 阿多来新(adozelesin); 阿地白介素(aldesleukin); ALL-TK 拮抗剂; 六甲蜜胺(altretamine); 氨莫司汀(ambamustine); 2,4- 二氯苯氧乙酸(amidox); 氨磷汀(amifostine); 5- 氨基酮戊酸(aminolevulinic acid); 氨柔比星(amrubicin); 安吡啶(amsacrine); 阿那格雷(anagrelide); 阿那曲唑(anastrozole); 穿心莲内酯(andrographolide); 血管生成抑制剂; 拮抗剂 D; 拮抗剂 G; 安雷利克斯(antarelix); 抗背侧形态发生蛋白 1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1); 抗雄激素(antiandrogen)、前列腺癌物质(prostatic carcinoma)、抗雌激素物质(antiestrogen); 抗瘤酮(antineoplaston); 反义寡核苷酸; 蚜肠菌素甘氨酸(aphidicolin glycinate); 细胞凋亡基因调节物质(apoptosis gene modulators); 细胞凋亡调节物(apoptosis regulators); 脱嘌呤核酸; ara-CDP-DL-PTBA; 精氨酸脱氨基酶; asulacrine; 阿他美坦(atamestane); 阿莫司汀(atrimustine); 海洋环肽 1(axinastatin 1); 海洋环肽 2(axinastatin 2); 海洋环肽 3(axinastatin 3); 偶氮丝氨酸(azasetron); 阿扎毒素(azatoxin); 重氮酪氨酸(azatyrosine); 浆果赤霉素 III(baccatin III) 衍生物; balanol; 巴马司他(batimastat); BCR/ABL 拮抗剂; 苯并二氢卟吩(benzochlorin); 苯酰星孢素(benzoylstaurosporine); β - 内酰胺衍生物(beta lactam derivatives); beta-alethine; betaclamycin B; 桦木酸(betulinic acid); bFGF 抑制剂; 比卡鲁胺(bicalutamide); 比生群(bisantrene); 双氮丙啶基精胺(bisaziridinylspermine); 双奈法德(bisnafide); bistratene A; 比折来新(bizelesin); breflate; 溴匹立明(bropirimine); 布度钛(budotitane); 丁胱亚磺酰亚胺(buthionine sulfoximine); 卡泊三醇(calcipotriol); calphostin C; 喜树碱衍生物; canarypox IL-2; 卡培他滨(capecitabine); 酰胺-氨基-三唑(carboxamide-amino-triazole); 羧基酰胺三唑(carboxyamidotriazole); CaRest M3; CARN 700; 软骨衍生的抑制剂(cartilage derived inhibitor); 卡折来新(carzelesin); 酪蛋白激酶抑制剂(casein kinase inhibitors (ICOS)); 栗精胺(castanospermine); 杀菌肽 B(cecropin B); 西曲瑞克(cetorelix); chlornls; 磺胺氯喹(chloroquinoxaline sulfonamide); 西卡前列素(cicaprost); 顺式-卟啉(cis-porphyrin); 克拉屈滨(cladribine); 氯米芬类似物(clomifene analogues); 克霉唑(clotrimazole); collismycin A; collismycin B; 考布他汀 A4(combretastatin A4); 考布他汀类似物; conagenin; crambescidin816; 克立那托

(crisnatol); cryptophycin 8; cryptophycin A 衍生物; curacin A; cyclopent anthraquinones; cycloplatam; cypemycin; 阿糖胞苷十八烷基磷酸盐 (cytarabine ocfosfate); 溶细胞因子 (cytolytic factor); cytostatin; 达昔单抗 (dacliximab); 地西他滨 (decitabine); dehydrodidemnin B; 地洛瑞林 (deslorelin); 地塞米松 (dexamethasone); 右异环磷酰胺 (dexifosfamide); 右雷佐生 (dexrazoxane); 右维拉帕米 (dexverapamil); 地吡醌 (diaziquone); didemnin B; didox; diethylnorspermine; 二氢-5-氮胞苷; 9-二氢紫杉醇 (dihydrotaxol, 9-); dioxamycin; 联苯螺莫司汀 (diphenyl spiromustine); 多西他赛 (docetaxel); 二十二醇 (docosanol); 多拉司琼 (dolasetron); 去氧氟尿苷 (doxifluridine); 屈洛昔芬 (droloxifene); 屈大麻酚 (dronabinol); duocarmycin SA; 依布硒 (ebselen); 依考莫司汀 (ecomustine); 依地福新 (edelfosine); 依决可单抗 (edrecolomab); 依氟鸟氨酸 (eflornithine); 榄香烯 (elemene); 乙嘧替氟 (emitefur); 表柔比星; 依立雄胺 (epristeride); 雌氮芥类似物; 雌激素激动剂 (estrogen agonists); 雌激素拮抗剂 (estrogen antagonists); 依他硝唑 (etanidazole); 磷酸表鬼臼毒素吡喃葡萄糖苷; 依西美坦 (exemestane); 法倔唑 (fadrozole); 法扎拉宾 (fazarabine); 芬维A胺 (fenretinide); 非格司亭 (filgrastim); 非那雄胺 (finasteride); flavopiridol; 氟卓司汀 (flezelastine); fluasterone; 氟达拉滨 (fludarabine); fluorodaunorunicin hydrochloride; 福酚美克 (forfenimex); 福美坦 (formestane); 福司曲星 (fostriecin); 福莫司汀 (fotemustine); 钆替沙林 (gadolinium texaphyrin); 硝酸镓; 加洛他滨 (galocitabine); 加尼瑞克 (ganirelix); 明胶酶抑制剂; 吉西他滨; 谷胱甘肽抑制剂; hepsulfam; 调蛋白 (heregulin); 六亚甲基二乙酰胺 (hexamethylene bisacetamide); 金丝桃素 (hypericin); 依班膦酸盐 (ibandronic acid); 伊达比星 (idarubicin); 艾多昔芬 (idoxifene); 伊决孟酮 (idramantone); 伊莫福新 (ilmofosine); 伊洛马司他 (ilomastat); 咪唑并吡啶酮 (imidazoacridone); 咪喹莫特 (imiquimod); 免疫刺激肽; 胰岛素样生长因子-1受体抑制剂; 干扰素激动剂; 干扰素; 白细胞介素; 碘苄胍 (iobenguane); 碘阿霉素 (iododoxorubicin); 依波米醇、4- (ipomeanol, 4-); 伊罗普拉 (iroplact); 伊索拉定 (irsogladine); isobengazole; isohomohalicondrin B; 依他司琼 (itasetron); 促微丝聚合剂 (jasplakinolide); kahalalide F; 片螺素 (lamellarin)-N triacetate; 兰瑞肽 (lanreotide); leinamycin; 来格斯汀 (lenograstim); 硫酸香菇多糖 (lentinan sulfate); leptolstatin; 来曲唑 (letrozole); 白血病抑制因子; 白细胞 α 干扰素; 亮丙立德 + 雌激素 + 孕酮; 亮丙瑞林 (leuprorelin); 左旋咪唑 (levamisole); 利阿唑 (liarozole); 直链多胺类似物 (linear polyamine analogue); 亲脂二糖肽; 亲脂铂化合物; lissoclinamide 7; 洛铂 (lobaplatin); 蚯蚓磷脂 (lombricine); 洛美曲索 (lometrexol); 氯尼达明 (lonidamine); 洛索萘醌 (losoxantrone); 洛伐他汀 (lovastatin); 洛索立滨 (loxoribine); 勒托替康 (lurtotecan); lutetium texaphyrin; lysofylline; 裂解肽 (lytic peptide); 美坦辛 (maitansine); 抑甘露糖苷酶素 A (mannostatin A); 马立马司他 (marimastat); 马索罗芬 (masoprocol); 乳腺丝抑蛋白 (maspin); 溶基质蛋白抑制剂 (matrilysin inhibitor); 基质金属蛋白酶抑制剂 (matrix metalloproteinase inhibitor); 美诺立尔 (menogaril); merbarone; 美替瑞林 (meterelin); 蛋氨酸酶 (methioninase); 甲氧氯普胺 (metoclopramide); MIF 抑制剂; 米

非司酮 (mifepristone); 米替福新 (miltefosine); 米立司亭 (mirimostim); 错配双链 RNA; 米托胍脲 (mitoguazone); 二溴卫矛醇 (mitolactol); 丝裂霉素类似物; 米托蒽胺 (mitonafide); mitotoxin fibroblastgrowth factor-saporin; 米托蒽醌; 莫法罗汀 (mofarotene); 莫拉司亭 (molgramostim); 人绒毛膜促性腺激素单克隆抗体; 单磷酸脂质 A+ 分枝杆菌细胞壁 sk; 莫哌达醇 (mopidamol); 多抗药基因抑制剂; 基于多肿瘤抑制剂-1 的疗法 (multiple tumor suppressor 1-based therapy); 芥抗癌试剂 (mustard anticancer agent); 印度洋海绵 B (mycaperoxide B); 分枝杆菌细胞壁提取物 (mycobacterial cell wall extract); myriaporone; N-乙酰地那林 (N-acetyldinaline); N-取代苯酰胺; 那法瑞林 (nafarelin); nagrestip; 纳洛酮+喷他佐新 (naloxone+pentazocine); napavin; naphterpin; 那托司亭 (nartograstim); 奈达铂 (nedaplatin); 奈莫柔比星 (nemorubicin); 奈立膦酸 (neridronic acid); 中性内肽酶 (neutral endopeptidase); 尼鲁米特 (nilutamide); nisamycin; 一氧化氮调节剂; 一氧化二氮抗氧化剂 (nitroxide antioxidant); nitrullyn; 06-苄基鸟嘌呤; 奥曲肽 (octreotide); okicenone; 寡核苷酸; 奥那司酮 (onapristone); 昂丹司琼 (ondansetron); 昂丹司琼; oracin; 口服细胞因子诱导剂 (oral cytokine inducer); 奥马铂; 奥沙特隆 (osaterone); 奥沙利铂 (oxaliplatin); oxaunomycin; 紫杉醇 (paclitaxel); 紫杉醇类似物; 紫杉醇衍生物; 六环二胍抗生素 (palauamine); 棕榈酰根霉素 (palmitoyl rhizoxin); 帕米膦酸 (pamidronic acid); 人参三醇 (panaxytriol); 帕诺米芬 (panomifene); 副球菌素 (parabactin); 帕折普汀 (pazelliptine); 培门冬酶 (pegaspargase); 培得星 (peldesine); 戊聚硫钠 (pentosan polysulfate sodium); 喷司他丁 (pentostatin); pentrozole; 全氟溴烷 (perflubron); 培磷酸胺 (perfosfamide); 紫苏子醇 (perillyl alcohol); phenazinomycin; 苯乙酸; 磷酸酶抑制剂; 溶血性链球菌制剂 (picibanil); 盐酸毛果芸香碱 (pilocarpine hydrochloride); 吡柔比星 (pirarubicin); 吡曲克辛 (piritrexim); placetin A; placetin B; 血纤蛋白溶酶原激活物抑制剂; 铂复合物; 铂化合物; 铂-三胺复合物; 卟吩姆钠 (porfimer sodium); 泊非霉素 (porfiromycin); 泼尼松 (prednisone); 丙基双吡啶酮 (propyl bis-acridone); 前列腺素 J2 (prostaglandin J2); 蛋白酶体抑制剂 (proteasome inhibitor); 基于蛋白 A 的免疫调节剂 (protein A-based immune modulator); 蛋白激酶 C 抑制剂 (protein kinase C inhibitor); 微藻蛋白激酶 C 抑制剂 (protein kinase C inhibitors, microalgal); 蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂 (protein tyrosine phosphatase inhibitors); 嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂 (purine nucleoside phosphorylase inhibitors); 羟基茜草素 (purpurins); 吡唑啉吡啶 (pyrazoloacridine); pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate; raf 拮抗剂; 雷替曲塞 (raltitrexed); 雷莫司琼 (ramosetron); ras 法尼基转移酶抑制剂 (ras farnesyl protein transferase inhibitor); ras 抑制剂 (ras inhibitor); ras-GAP 抑制剂; 脱甲基瑞提普汀 (retelliptine demethylated); 铼 Re 186 依替膦酸 (rhenium Re 186etidronate); 根霉素 (rhizoxin); 核酶 (ribozyme); RII 异维 A 酰胺 (RII retinamide); 罗谷亚胺 (rogletimide); 罗希吐碱 (rohitukine); 罗莫肽 (romurtide); 罗喹美克 (roquinimex); rubiginone B 1; ruboxyl; 沙芬戈 (safmgol); saintopin; SarCNU; sarcophytol A; 沙格司亭 (sargramostim); Sdi 1 模拟物 (Sdi 1 mimetic); 司莫司汀

(semustine);衰老衍生抑制剂1(senescence derived inhibitor 1);有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号传导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃(sizoffran);索布佐生(sobuzoxane);硼卡钠(sodium borocaptate);苯乙酸钠;solverol;生长调节素结合蛋白;索钠明(sonermin);麟门冬酸(sparfosic acid);spicamycin D;螺莫司汀(spiromustine);splenopentin;海绵抑制素1(spongistatin 1);角鲨胺(squalamine);干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;stipiamide;溶基质素抑制剂(stromelysin inhibitor);sulfmosine;超活性血管活性肠肽拮抗剂(superactive vasoactive intestinal peptide antagonist);suradista;苏拉明(suramin);八氢吲嗪三醇(swainsonine);合成糖胺聚糖;他莫司汀(tallimustine);甲碘他莫昔芬(tamoxifen methiodide);牛磺莫司汀(tauromustine);他扎罗汀(tazarotene);替可加兰钠(tecogalan sodium);替加氟(tegafur);tellurapyrylium;端粒酶抑制剂;替莫泊芬(temoporfin);替莫唑胺(temozolomide);替尼泊苷;tetrachlorodecaoxide;tetrazomine;thaliblastine;噻可拉林(thiocoraline);血小板生成素(thrombopoietin);血小板生成素模拟物(thrombopoietin mimetic);胸腺法新(thymalfasin);胸腺生成素受体激动剂(thymopoietin receptor agonist);胸腺曲南(thymotrinan);促甲状腺素;tin ethyl etiopurpurin;替拉扎明(tirapazamine);二氯化二茂钛(titanocene bichloride);topsentin;托瑞米芬(toremifene);全能干细胞因子;转录抑制剂;维生素A酸(tretinoin);三乙酰胆碱(triacetyluridine);曲西立滨(triciribine);三甲曲沙(trimetrexate);曲普瑞林(triptorelin);托烷司琼(tropisetron);妥罗雄脲(turosteride);酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂(tryphostin);UBC抑制剂;乌苯美司(ubenimex);源自泌尿生殖窦的生长抑制因子(urogenital sinus-derived growth inhibitory factor);尿激酶受体拮抗剂(urokinase receptor antagonist);伐普肽(vapreotide);variolin B;载体系统,红细胞基因治疗(vector system,erythrocyte gene therapy);维拉雷琐(velaresol);藜芦明(veramine);verdin;维替泊芬(verteporfin);长春瑞滨(vinorelbine);vinxaltine;vitaxin;伏氯唑(vorozole);扎诺特隆(zanoterone);折尼铂(zeniplatin);亚苡维C(zilascorb)和净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)。在一个实施方案中,所述抗癌药是5-氟尿嘧啶、紫杉醇或甲酰四氢叶酸(leucovorin)。

[0787] 可以与所公开的HIF-1 α 抑制剂结合使用的其他化疗剂包括但不限于有丝分裂抑制剂(长春花生物碱)。这些化疗剂包括长春新碱、长春碱(vinblastine)、长春地辛(vindesine)和NavelbineTM(脱水长春花碱-5'-noranhydroblastine)。在其他实施方案中,癌症化疗剂包括拓扑异构酶I抑制剂,例如喜树碱化合物。本文使用的“喜树碱化合物”包括CamptosarTM(盐酸伊立替康)、HycamtinTM(盐酸托泊替康(topotecanHCL))和其他从喜树碱及其类似物得到的化合物。可用于本文公开的方法和组合物中的另一类癌症化疗剂是鬼臼毒素(podophyllotoxin)衍生物,例如依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)和米托蒽(mitopodozide)。本发明的公开内容还包括其他已知为烷化剂的癌症化疗剂,其将肿瘤细胞中的遗传物质烷基化。这些癌症化疗剂包括但不限于顺铂(cisplatin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、氮芥(nitrogen mustard)、三亚甲基硫磷酰胺(trimethylene thiophosphoramide)、卡莫司汀(carmustine)、白消安(busulfan)、

苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、belustine、乌拉莫司汀 (uracil mustard)、chlomaphazin 和达卡巴嗪 (dacarbazine)。本公开包括作为化疗剂的抗代谢物。这些类型治疗剂的实例包括胞嘧啶阿拉伯糖苷 (cytosine arabinoside)、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、氨甲喋呤 (methotrexate)、巯嘌呤 (mercaptopurine)、硫唑嘌呤 (azathioprine) 和丙卡巴肼 (procarbazine)。可用于本文公开的方法和组合物的另一类癌症化疗剂包括抗生素。非限制性实例包括多柔比星 (doxorubicin)、博来霉素 (bleomycin)、放线菌素 D (dactinomycin)、红比霉素 (daunorubicin)、光神霉素 (mithramycin)、丝裂霉素 (mitomycin)、丝裂霉素 C 和道诺霉素 (daunomycin)。这些化合物有市售的各种脂质体制剂。本发明的公开内容还包括其他癌症化疗剂,其包括但不限于抗肿瘤抗体、达卡巴嗪 (dacarbazine)、5-氮杂胞苷 (azacytidine)、安吖啶 (amsacrine)、美法仑 (melphalan)、异环磷酰胺 (ifosfamide) 和米托蒽醌 (mitoxantrone)。

[0788] 本文公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂可与其他抗肿瘤剂结合给予,所述其他抗肿瘤剂包括细胞毒性剂/抗肿瘤剂和抗血管生成剂。细胞毒性剂/抗肿瘤剂被定义为攻击并杀死癌细胞的药剂。一些细胞毒性剂/抗肿瘤剂是烷化剂,其使肿瘤细胞中的遗传物质烷基化,例如顺铂、环磷酰胺、氮芥、三亚甲基硫磷酰胺、亚硝基脲氮芥、白消安、苯丁酸氮芥、belustine、乌拉莫司汀、chlomaphazin 和达卡巴嗪。其他细胞毒性剂/抗肿瘤剂是肿瘤细胞的抗代谢物,例如胞嘧啶阿拉伯糖苷、氟尿嘧啶、氨甲喋呤、巯嘌呤、硫唑嘌呤和丙卡巴肼。其他细胞毒性剂/抗肿瘤剂是抗生素,例如多柔比星、博来霉素、放线菌素 D、红比霉素、光神霉素、丝裂霉素、丝裂霉素 C 和道诺霉素。这些化合物有多种市售脂质体制剂。其他细胞毒性剂/抗肿瘤剂是有丝分裂抑制剂 (长春花生物碱)。这些包括长春新碱、长春碱和依托泊苷。多种细胞毒性剂/抗肿瘤剂包括紫杉醇及其衍生物、L-天冬酰胺酶、抗肿瘤抗体、达卡巴嗪、5-氮杂胞苷、安吖啶、美法仑、VM-26、异环磷酰胺、米托蒽醌和长春地辛。

[0789] 本公开的组合物的再一实例包含:

[0790] a) 有效量的一种或多种公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或其可药用盐;和

[0791] b) 一种或多种用于治疗感染疾病的疫苗。

[0792] 包含用于治疗结肠炎和其他炎性肠病和症状的化合物自身或者与另一药物或其他治疗剂 (尤其是化疗剂或化疗化合物) 相结合的所公开的组合物和药物制剂形式可以根据希望的给药途径而变化。

[0793] 口服给药的制剂可以为固体剂、液体剂、乳剂、悬浮剂或凝胶剂的形式,或者为单位剂型,例如为片剂或胶囊剂。片剂可以与其他常用的成分 (例如滑石 (talc)、植物油、多元醇、树胶、明胶、淀粉和其他载体) 结合而复合。所述用于治疗结肠炎和其他炎性肠病和症状的化合物可以以合适的液体载体分散或者与之结合成为液体、悬液或乳液。

[0794] 预期用于注射 (皮下注射、肌肉注射或静脉注射) 的肠胃外组合物可以配制为液体或在注射前溶解于液体的固体形式,或者为乳剂。这类制剂是无菌的,且待静脉注射的液体应是等渗的。合适的赋形剂有例如水、右旋糖、盐水和甘油。

[0795] 给予本文描述的物质可药用盐包括在本公开的范围内。这类盐可以从无毒可药用碱包括有机碱和无机碱制备。来自无机碱的盐包括钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐等。来自无毒可药用有机碱的盐包括伯胺、仲胺、叔胺、碱性氨基酸等的盐。关于制药用盐的有益讨论参见 S.M. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences 66:1-19 (1977), 其

公开内容通过引用纳入本文。

[0796] 用于注射的物质可以配制成在安瓿中或者在多剂量容器中的单位剂型。待递送的所述用于治疗结肠炎和其他炎性肠病和症状的化合物或者包含一种或多种用于治疗结肠炎和其他炎性肠病和症状的化合物的组合物可以呈现为例如油性或优选水性运载体中的悬浮剂、溶液剂或乳剂的形式。或者,所述 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的盐可以为冻干形式,用于在递送时用合适的运载体例如无菌无热原水进行再配制。液体以及待再配制的冻干形式二者都包含适合调节所注射溶液 pH 所需量的药剂,优选缓冲物。对于任何肠胃外使用,特别是如果所述制剂待静脉内给药,应控制溶质的总浓度以使得所述制剂等渗、低渗或弱高渗。非离子物质(例如糖)优选用于调节张度,特别优选蔗糖。任一这些形式还可包含合适的配制试剂,例如淀粉或糖、甘油或盐水。不管是液体还是固体,单位剂量的所述组合物可以包含 0.1% 至 99% 的多核苷酸物质。

[0797] 步骤

[0798] EGLN-1 活性测定

[0799] EGLN-1(或 EGLN-3)酶活性使用质谱(基质辅助的激光解吸电离、飞行时间 MS、MALDI-TOF MS)进行确定。重组人 EGLN-1-179/426 如上文和补充数据中所述进行制备。全长重组人 EGLN-3 以类似方式进行制备,但由于切割的蛋白的不稳定性所述测定需要使用 His-MBP-TVMV-EGLN-3 融合物而进行。对于两种酶,与残基 556-574 对应的 HIF-1 α 肽被用作底物。所述反应以包含 TrisCl (5mM, pH 7.5)、抗坏血酸 (120 μ M)、2-酮戊二酸 (oxoglutarate) (3.2 μ M)、HIF-1 α (8.6 μ M) 和牛血清白蛋白 (0.01%) 的总体积 50 μ L 而进行。加入预先确定在 20 分钟中将底物用量的酶以启动所述反应。如果使用抑制剂,则将化合物在二甲基亚砜中以终测定浓度的 10 倍进行制备。在室温下 20 分钟后,通过将 10 μ L 反应混合物转移至 50 μ L 质谱基质溶液 (50% 乙腈 / 0.1% TFA, 5mM NH_4PO_4 中 5mg/mL 的 α -氰基-4-羟基肉桂酸) 中来终止所述反应。将两微升所述混合物点到 MALDI-TOF MS 靶板上,以装配有 Nd:YAG 激光器 (355nm, 3ns 脉冲宽度, 200Hz 重现率) 的 Applied Biosystems (Foster City, CA) 4700 Proteomics Analyzer MALDI-TOF MS 进行分析。通过 16Da 的增益从底物中鉴定羟基化的肽产物。在 GraphPad Prism 4 中分析定义为底物向产物转化百分数的数据,以计算 IC_{50} 值。

[0800] VEGF ELISA 测定

[0801] 将 DMEM (10% FBS, 1% NEAA, 0.1% 谷氨酰胺) 中的 HEK293 细胞以每孔 20,000 个细胞接种在多赖氨酸涂敷的 96 孔板。过夜孵育后,将所述细胞以 100 μ L 的 Opti-MEM (Gibco, Carlsbad, CA) 洗涤以除去血清。将 DMSO 中的化合物以 Opti-MEM 系列稀释 (起始为 100 μ M), 并加入细胞。以 Quantikine 人 VEGF 免疫测定试剂盒 (R&D Systems, Minneapolis, MN) 分析所述 VEGF 的条件化培养基。使用 Spectra Max250 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 记录 450nm 下的光密度测量值。定义为 DF0 刺激% 的数据被用于以 GraphPad Prism 4 软件 (San Diego, CA) 计算 EC_{50} 值。

[0802] 小鼠缺血性后肢研究

[0803] 所有动物研究依照 Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Academy of Sciences; Copyright © 1996) 进行。这些实验使用了来自 Charles River Laboratory (Portage, MI) 的 9-10 周龄雄性 C57Bl/6 小鼠。所述小鼠以运载体 (碳

酸盐水缓冲液, 50mM ;pH 9.0)、或 50mg/kg 或 100mg/kg 在运载体中的待测试化合物口服给药。对小鼠给药三次: 在第 1 天的 8AM 和 5PM, 第 2 天的 8AM。在第一次给药后 1 小时, 在使用异氟烷麻醉下进行单侧动脉结扎。在接近腘动脉起源处结扎股动脉。对对侧肢进行假手术操作。结扎在左右后肢之间以交替的方式进行。第 2 天的 8AM 给药后两小时, 在小鼠以异氟烷麻醉下通过心室穿刺获得血。使用凝胶块血清分离管获得血清样品用于 EPO 分析。将心脏、肝和腓肠肌收集、快速冷冻在液氮中, 并在 -80℃ 下保存至使用。

[0804] 小鼠血清 EPO 测定

[0805] 使用购自 R&D Systems 的 Mouse Quantikine Erythropoietin ELISA 试剂盒依照制造商的说明书检测小鼠血清 EPO。

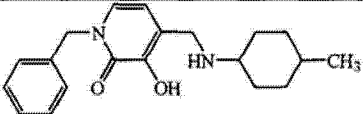
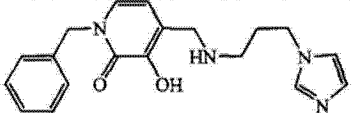
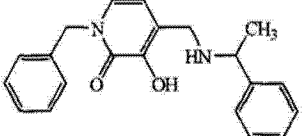
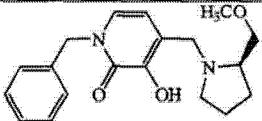
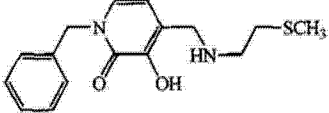
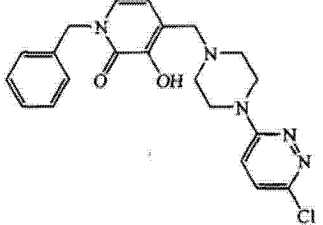
[0806] 小鼠组织 HIF 蛋白质印迹分析

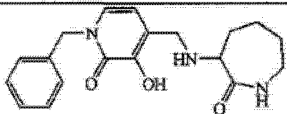
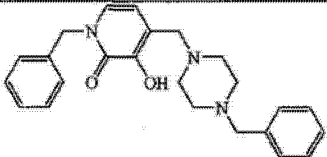
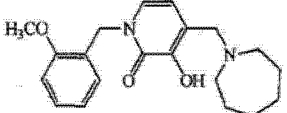
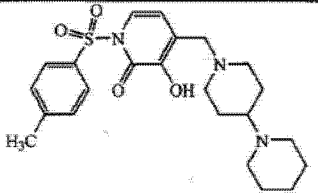
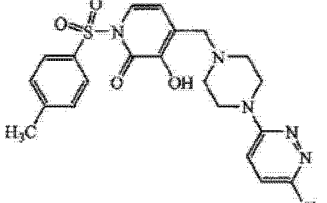
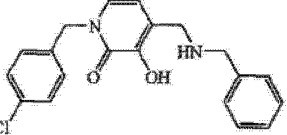
[0807] 将在 -80℃ 下保存的小鼠组织以液氮冷却的研钵和研棒磨成粉。使用 NE-PER 试剂盒 (Pierce Biotechnology) 制备核提取物。为进行免疫沉淀, 以 200 : 1 的组织与抗体比将核提取物加入针对 HIF-1 α 的单克隆抗体 (Novus, Littleton, CO) 中。在 4℃ 下, 将所述悬浮液在锥形微量离心管中孵育 4 小时。然后将蛋白 A/G- 偶联的琼脂糖珠 (40 μ L 的 50% 悬浮液) 加入所述管中。在 4℃ 下过夜翻转后, 将所述珠以冰冷的磷酸盐缓冲盐水洗涤 3 次。然后用 40 μ L 的 Laemmli 样品缓冲液对所述珠进行制备用于 SDS-PAGE。将在 SDS-PAGE 上分离的蛋白质用 XCell-II Blot Module 系统 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 转移至硝酸纤维素膜上。以 5% BSA 封闭所述印迹物, 然后用以 1 : 100 稀释的针对 HIF-1 α 的兔抗体 (Novus) 孵育。然后, 将所述印迹物以 Tris- 缓冲盐水 / Tween-20 缓冲液洗涤, 并与辣根过氧化物酶缀合的山羊抗兔二抗 (Pierce, Rockford, IL) 孵育。将印迹物用 ECL 试剂 (Amersham, Piscataway, NJ) 显色。以 Epson Expression 1600 扫描仪捕获印迹物图像。

[0808] 下表 VIII 提供了对本公开化合物体内反应的非限制性实例, 例如 HIFPH2 (EGLN1) 抑制和 VEGF 刺激。

[0809] 表 VIII

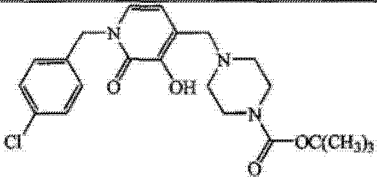
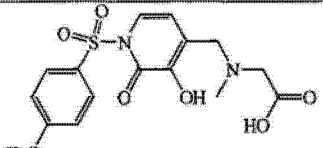
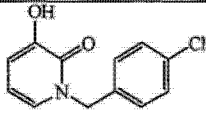
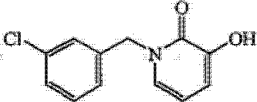
[0810]

编号	化合物	HIFPH2 IC ₅₀ (μM)	VEGF IC ₅₀ (μM)
C17	 1-苄基-3-羟基-4-[(4-甲基环己基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮	11	27.4
C35	 1-苄基-3-羟基-4-[(3-(1H-咪唑-1-基)丙基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮	12	42.5
C14	 1-苄基-3-羟基-4-[(1-苯乙基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮	12	20.6
B5	 (R)-1-苄基-3-羟基-4-[(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)甲基]吡啶-2(1H)-酮	9	53
C33	 1-苄基-3-羟基-4-[(2-(甲基磺)乙氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮	16	53
B14	 1-苄基-3-羟基-4-[(4-(6-氯哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2(1H)-酮	11	78

编号	化合物	HIFPH2 IC ₅₀ (μM)	VEGF IC ₅₀ (μM)
C19	 3-[(1-苄基-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基氨基]氮杂环庚-2-酮	12	62.9
B9	 1-苄基-3-羟基-4-[(4-苄基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2(1H)-酮	17	12.6
A18	 1-(2-甲氧苄基)-3-羟基-4-(氮杂环庚-1-基甲基)吡啶-2(1H)-酮	18	29.2
D10	 1-[(4-甲苯基)磺酰基]-3-羟基-4-(1,4'-联哌啶-1'-基甲基)吡啶-2(1H)-酮	4.4	27
D14	 1-[(4-甲苯基)磺酰基]-3-羟基-4-[[4-(6-氯哒嗪-3-基)哌嗪-1-基]甲基]吡啶-2(1H)-酮	12	19
C1	 1-(4-氯苄基)-3-羟基-4-[(4-苄基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮	12	42

[0811]

[0812]

编号	化合物	HIFPH2 IC ₅₀ (μM)	VEGF IC ₅₀ (μM)
A41	 4-[[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基}吡嗪-1-甲酸叔丁酯	14	16.6
E33	 2-[[[(3-羟基-2-氧代-1-甲基苯磺酰基-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基](甲基)氨基}乙酸	21	2.1
F3	 1-(4-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮	1.2	7.4
F2	 1-(3-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮	5	>100

[0813] 将化合物 F2 在上文描述的小鼠血清 EPO 测定中进一步进行测试,发现具有 EPO $EC_{50} = 14 \mu M$ 。

[0814] 所公开的化合物、组合物和方法可稳定 HIF-1 α 和 HIF-2 α , 以及存在于受损免疫系统中或由于存在疾病状态和呈现疾病状态 (尤其是腹泻和肠痛) 而耗尽或负荷过度的其他因子。所公开的化合物可以用于治疗结肠炎和其他炎性肠病, 尤其是未确定型不定性结肠炎、克罗恩病、肠易激综合征和缺血性结肠炎, 并且可以与其他肠疾病治疗药物共给药。

[0815] 诱导的结肠炎研究

[0816] 如 Karhausen JO, et al. "Epithelial hypoxia inducible factor-1 is protective in murine experimental colitis." J. Clin. Invest. 2004;114:1098-1106 中所述, 在受试者动物中使用 2,4,6-三硝基苯磺酸 (TNBS) 诱导结肠炎。简而言之, 通过如下方式致敏小鼠: 在第 1-7 天表皮 (epicutaneous) 施用 1% TNBS (Sigma-Aldrich) 在 100% 乙醇中的溶液, 然后在第 +7 天直肠内给予 5 $\mu L/g$ 体重的 2.5% TNBS 溶液在 50% 乙醇中的溶液。运载体对照小鼠仅接受相应体积的 50% 乙醇。仅对处理显示初始反应的动物被包括在所述研究中; 该反应定义为诱导结肠炎后体重减轻 5%。作为另一个参数, 结肠长度通过

测量从盲肠最远面至直肠最末面的距离进行确定。

[0817] 化合物 A41 经 100mL 皮下注射每日给予至颈背。将动物以 0.3、1.0 或 5.0mg/kg 的表 VIII 中公开的化合物或 100 μ L 环糊精运载体处理。观察所有组的注射部位的脱毛和光秃情况。在验尸过程中还观察到了轻微纤维化,这是由于在颈背部位重复注射和运载体积累所致。

[0818] 从疾病诱导前一天(第-1天)开始在实验过程中每 24 小时测量动物体重。在处死时,测量结肠长度以评估纤维化和变短。将结肠切下进行分析。取样并将其固定在 4% 福尔马林中,用于组织学分析。通过心脏穿刺取血用于血细胞比容分析,将剩余部分保存用于血清分析。

[0819] 图 1 示出了该研究的结果。对照组未接受 TNSB 诱导的结肠炎并且仅接受运载体,以实心圆(●)标识的线显示。该线平坦,显示该组基本没有体重降低。实心方框(■)代表的数字表示有 TNBS 诱导的结肠炎并只以运载体预处理的对照动物。因此,对于未接受表 VIII 中公开的化合物的预处理剂量的两组动物,实心圆(●)代表健康动物,而实心方框(■)代表有 TNBS 诱导的结肠炎的动物。比较这两条线,证实 TNSB 诱导的结肠炎导致未治疗的患有诱导疾病的动物至少约 20% 的体重减轻。

[0820] 以 5mg/kg 表 VIII 中公开的化合物预处理的患有 TNSB 诱导的结肠炎的动物(空心圆(○))在该研究过程中保持其体重。以 5mg/kg 表 VIII 中公开的化合物预处理的无 TNSB 诱导的结肠炎的动物(实心三角(▲))体重在该研究过程中稍微减轻,但体重返回接近正常。

[0821] 以 1mg/kg 表 VIII 中公开的化合物预处理的患有 TNSB 诱导的结肠炎的动物(实心菱形(◆))到第 1 天体重减轻约 10%,但在该研究的剩余时间中开始恢复体重。以 0.3mg/kg 表 VIII 中公开的化合物预处理的患有 TNSB 诱导的结肠炎的动物(实心倒三角(▼))到第 3 天以更低速度减轻体重。

[0822] 图 2a、2b 和 2c 示出所述研究 4 天内动物的三种临床疾病指示物的反转。结肠长度是结肠炎症的标记物,表现为长度缩短由于炎症相关的纤维变性的增加而增大。

[0823] 图 2a 示出以下处理组中出现的结肠长度百分数:(A) 健康小鼠;(B) 在从第-1 天以 5mg/kg 表 VIII 中公开的化合物处理的有 TNBS 诱导的结肠炎的小鼠;(C) 在从第+2 天以 5mg/kg 表 VIII 中公开的化合物处理的有 TNBS 诱导的结肠炎的小鼠;和 (D) 仅接受运载体的有 TNBS 诱导的结肠炎的小鼠。

[0824] 图 2b 示出该研究中处理的动物的疾病活度值。炎症的严重度通过肉眼记录,考虑体重和全身外观(毛发、活泼性)的变化。开腹后立即记录大便和直肠出血以及结肠的颜色、膨胀和浆膜表现。最大肉眼观测值给 12 分,依照下述:由于青年小鼠每周体重增加至少 5%,体重变化超过 5% 记 0 分,增加 0-5% = 1,体重减轻 = 2。毛发为正常(0)或暗淡(1);小鼠活泼(0)或不爱动(1)。大便正常(0)、半流体(1)或流体(2)。直肠出血给 1 分。结肠颜色正常(0)或发红(1);膨胀无(0)或显著(1)。浆膜方面正常(0)或增厚(1)。图 2b 中示出的组如下:(A) 健康小鼠;(B) 在第-1 天以 5mg/kg 表 VIII 中公开的化合物处理的有 TNBS 诱导的结肠炎的小鼠;(C) 在第+2 天以 5mg/kg 表 VIII 中公开的化合物处理的有 TNBS 诱导的结肠炎的小鼠;和 (D) 仅接受运载体的有 TNBS 诱导的结肠炎的小鼠。

[0825] 参见 Cooper HS et al. "Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium

experimental murine colitis.” Lab Invest.1993Aug ;69(2) :238-249。

[0826] 图 2c 示出如下动物的肠系膜淋巴结 (MLN) 总白细胞计数:接受运载体的动物 (A)、仅接受乙醇运载体的患有 TNBS 诱导的结肠炎动物 (B)、接受 10mg/kg 表 VIII 中公开的化合物的无 TNBS 诱导的结肠炎动物 (C) 和接受 10mg/kg 表 VIII 中公开的化合物且患有 TNBS 诱导的结肠炎动物 (D)。从这些数据可以看出,接受表 VIII 中公开的化合物处理的动物与未接受药物的患有诱导结肠炎的动物相比具有更低的白细胞计数。

[0827] 图 3 示出本研究的各组的血细胞比容水平变化。A 组 (健康对照) 未患有 TNBS 诱导的结肠炎并且仅接受运载体预处理;B 组患有 TNBS 诱导的结肠炎并且仅接受运载体预处理;C 组未患有 TNBS 诱导的结肠炎但接受 5mg/kg 表 VIII 中公开的化合物预处理;D 组患有 TNBS 诱导的结肠炎并且接受 0.3mg/kg 表 VIII 中公开的化合物的预处理;E 组患有 TNBS 诱导的结肠炎并且接受 1mg/kg 表 VIII 中公开的化合物预处理;F 组患有 TNBS 诱导的结肠炎并且接受 5mg/kg 表 VIII 中公开的化合物预处理。如这些数据显示,对于以表 VIII 中公开的化合物预处理的动物,血细胞比容水平未发生变化。

[0828] 异种移植模型:小鼠结肠 26 癌

[0829] 对裸鼠 (Harlan Sprague Dawley, Inc., Indianapolis IN) 以 0.1mL 包含小鼠结肠 26 肿瘤细胞的 0.9% NaCl 混合物 (大约 1×10^6 细胞 / 小鼠) 在右胁腹进行皮下接种。在接种后 9 天,使用游标卡尺测量所形成的肿瘤,并使用下式计算肿瘤重量:

[0830]

$$\text{肿瘤重量(mg)} = \frac{\text{宽(mm)}^2 \times \text{长(mm)}^2}{2}$$

[0831] 其中可以取宽作为所述肿瘤的最小直径,可以取长作为所述肿瘤的最大直径。然后,选择 24 只具有在 75-144mg 范围内的肿瘤的小鼠。将所述小鼠随机分配至 3 组中,每组 8 只小鼠。在第 1 天将所述小鼠配对时测每只小鼠的体重,并记录。之后每周测 2 次体重,并结合肿瘤测量。参见 Britten C.D. et al., “Enhanced antitumor activity of 6-hydroxymethyl-acylfulvene in combination with irinotecan and 5-fluorouracil in the HT29 human colon tumor xenograft model.” Cancer Res 1999 ;59 :1049-53,其全文通过引用的方式纳入本文。

[0832] 从第 1 天开始,将 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 静脉内给予每只动物,每天一次持续 5 天 (第 1-3 组)。从第 2 天开始,将表 VIII 中公开的化合物以 5mg/kg (第 2 组) 或 10mg/kg (第 3 组) 的剂量隔日皮下给予 3 个剂量 (第 2、4 和 6 天)。在第 27 天对照组肿瘤重量平均值达到 1926.9mg 时终止研究。将所述小鼠处死,从所有小鼠收集肿瘤。所有动物在该研究全程中都存活。记录每个肿瘤的实际重量。下表 IX 显示了该研究的结果。

[0833] 表 IX

[0834]

组	药物	剂量 (mg/kg)	途径	肿瘤重量	肿瘤生长抑制	平均肿瘤收缩率
1	5-FU	10	IV	1926.9 ± 284.9	--	--
2	5-FU	10	IV	1398.0 ± 384.6	18.5 (7/8)	52.0 (1/8)
	抑制剂*	5	SC			
3	5-FU	10	IV	1118.2 ± 378.9	24.3 (6/8)	87.5 (1/8)
	抑制剂*	10	SC			

[0835] *抑制剂为表 VIII 中公开的化合物

[0836] 如表 IX 所表明,在接受与 5- 氟尿嘧啶结合的表 VIII 中公开的化合物的两组中肿瘤总重量都比仅接受 5- 氟尿嘧啶的第 1 组显著减轻。第 3 组中动物的平均肿瘤收缩率是 87%,一只动物的肿瘤完全收缩。

[0837] 试剂盒

[0838] 本文还公开了包含所述 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的试剂盒,所述 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂拟被递送至患有或者诊断有一种或多种影响肠上皮组织的疾病或病症的人或哺乳动物中,所述疾病或病症尤其是克罗恩病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、转向改道性结肠炎、白塞综合征和未确定型不定性结肠炎。所述试剂盒可以包含:一个或多个包装的单位剂量的包含一种或多种待递送至人或哺乳动物中的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的组合物。所述单位剂量安瓿或多剂量容器在使用之前包装有待递送的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂,其可以包含熔封容器,所述熔封容器封装一个量的多核苷酸或者包含适合其药物有效剂量或多个有效剂量的物质的溶液。所述 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂可以包装为无菌制剂,所述熔封容器可设计成保持所述制剂无菌至使用。

[0839] 所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂还可以用于将气雾剂形式的活性治疗剂递送至体腔(例如鼻、喉或支气管)的液体剂、乳剂或悬浮剂形式存在。在这些制品中,所述 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂与其他复合剂的比例将随剂型的要求变化。

[0840] 根据预计的给药方式,药学组合物可以为固体、半固体或液体剂型,例如片剂、栓剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、液体剂、悬浮剂、洗剂、霜剂、凝胶剂等,优选适合用于单次精确给药的单位剂型。如上所述,所述组合物将包括与可药用载体结合的有效量的所述 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂,并且另外可包括其他医学剂、药剂、载体、助剂、稀释剂等。

[0841] 对于固体组合物,常规无毒固体载体包括,例如,医药级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。可作为药物给药的液体组合物可通过例如以下方式制备:将本文所述的活性化合物和任选的药学助剂在赋形剂(例如水、右旋糖盐水溶液、甘油、乙醇等)中溶解、分散等,从而形成溶液或悬浮液。如果需要,待给药的药学组合物还可包含微量的无毒辅助物质(例如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂等,例如乙酸钠、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、三乙醇胺油酸盐等)。制备所述剂型的实际方法是已知的,或者对本领域技术人员是显而易见的;例如参见以上参考的 Remington's Pharmaceutical Sciences。

[0842] 如果使用肠胃外给药,其特征通常是注射。注射剂可以制备为常规形式,液体溶液剂或悬浮剂形式、适合在注射之前溶于或悬浮于液体的固体形式,或乳剂形式。肠胃外给药的最近修改的方法包括使用缓释或持续释放体系,使得保持恒定剂量水平。参见,例如美国专利 3,710,795,其通过引用的方式纳入本文。

[0843] 当 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂待递送至哺乳动物中时,所述哺乳动物可为非人类灵长类、马、猪、兔、狗、绵羊、山羊、牛、猫、豚鼠或啮齿目动物。术语人和哺乳动物不表示特定年龄或性别。因此,成年和新生受试者,以及胎儿,无论是雌雄或者男女,均意欲被涵盖在内。患者、受试者、人或哺乳动物指患有疾病或病症的受试者。术语“患者”包括人和兽医受试者。

[0844] 尽管已举例说明并描述了本公开的具体实施方案,但是对于本领域技术人员来说显而易见的是,可在不背离本公开的主旨和范围的情况下做出多种其他变化和修改。因此,所附的权利要求书意欲包括本公开范围内的所有这些变化和修改。

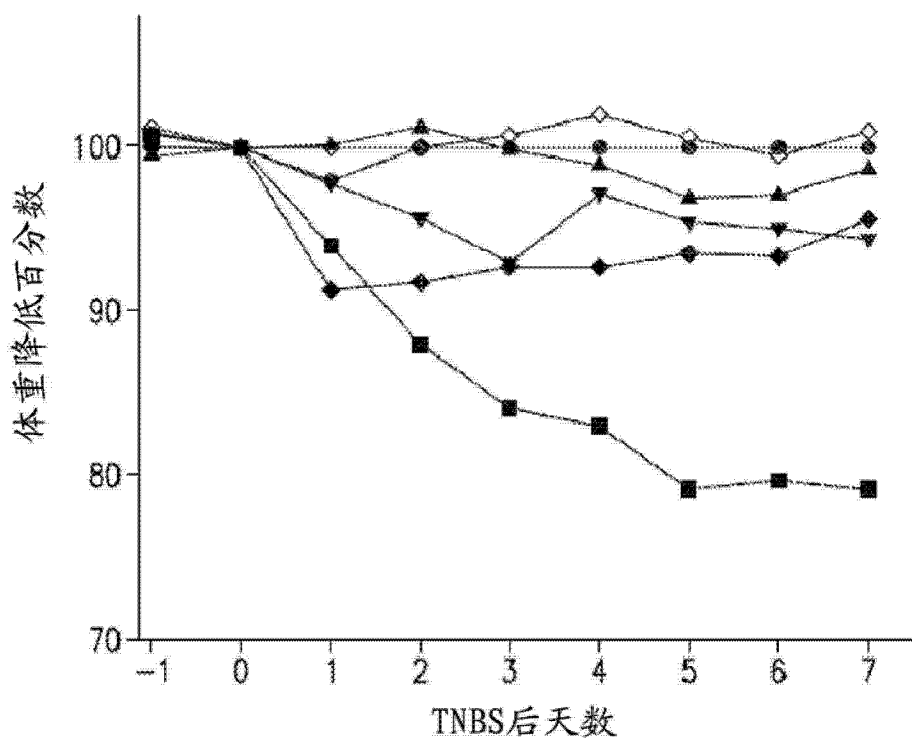


FIG. 1

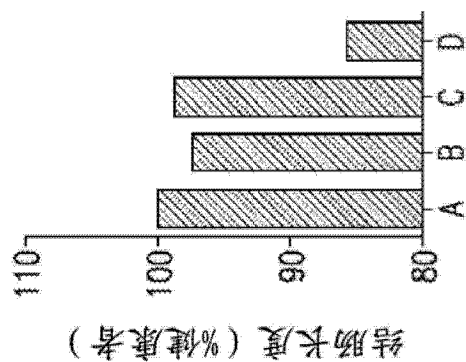


FIG. 2a

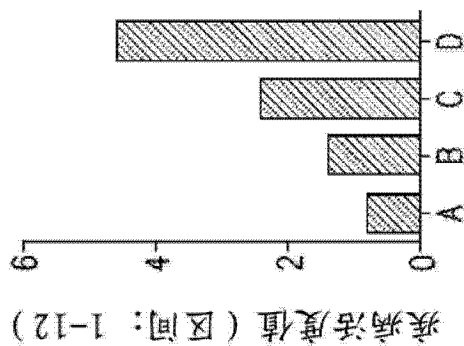


FIG. 2b

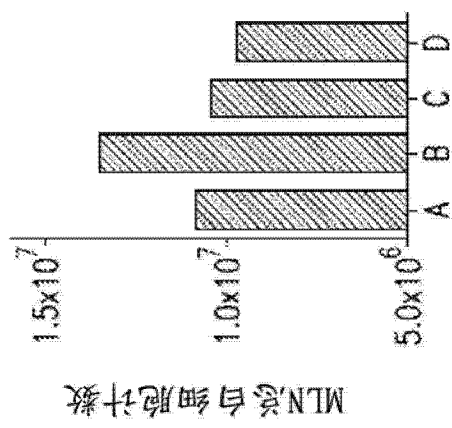


FIG. 2c

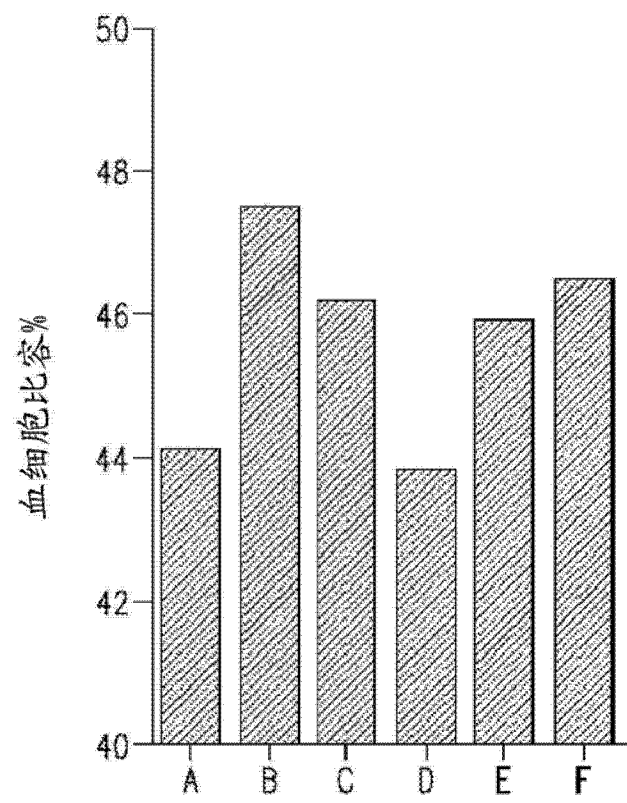


FIG. 3