



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0055172
(43) 공개일자 2024년04월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4412 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4412 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7012967(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년06월04일
심사청구일자 2024년04월18일
- (62) 원출원 특허 10-2022-7037446
원출원일자(국제) 2014년06월04일
심사청구일자 2022년10월26일
- (85) 번역문제출일자 2024년04월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/040889
- (87) 국제공개번호 WO 2014/200773
국제공개일자 2014년12월18일
- (30) 우선권주장
61/834,808 2013년06월13일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
아케비아 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 02142 매사추세츠주 캄리지 퍼스트 스트리트 245 스위트 1400
- (72) 발명자
셀비츠, 로버트
미국 오하이오주 43209 백슬리 브라이언 로드 2549
하트먼, 샤를로트
미국 인디애나주 46032 카멜 버켄스탁 스트리트 12927
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 광장리앤코

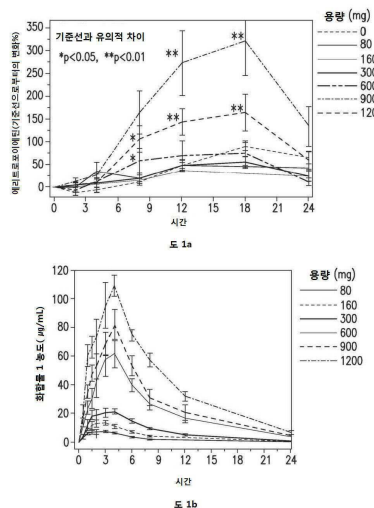
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 빈혈 치료용 조성물 및 치료방법

(57) 요약

본원은 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈 또는 이와 관련된 빈혈, 화학요법과 관련된 빈혈 또는 그에 기인한 빈혈, 또는 AIDS와 관련된 빈혈의 치료 및 예방에 사용되는 저산소증 유발 인자(hypoxia-inducible factor; HIF) 프롤릴 하이드록실라제 억제제의 특정 용량 및 이의 사용을 위한 투여 용법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/20 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

A61P 7/06 (2018.01)

(72) 발명자

부흐, 악샤이

미국 오하이오주 45069 웨스트 체스터 웨스트 게이트 파크 8036

셸비츠, 이사야

미국 오하이오주 43215 콜럼버스 웨스트 허버드 애비뉴 105

야누스, 존

미국 오하이오주 45069 웨스트 체스터 데저트 스포링 코트 7385

가드너, 조셉

미국 오하이오주 45247 신시내티 부머 로드 4060

(30) 우선권주장

61/889,478 2013년10월10일 미국(US)

61/898,885 2013년11월01일 미국(US)

61/898,890 2013년11월01일 미국(US)

61/912,185 2013년12월05일 미국(US)

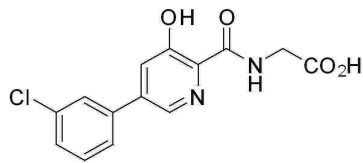
명세서

청구범위

청구항 1

치료를 필요로 하는 환자에서 기준선 헤모글로빈 수준에 비해 헤모글로빈 수준을 증가시켜 빈혈의 치료에 사용하기 위한, 하기 구조를 가지는 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산인 화합물 1을 포함하는 정제 또는 캡슐제인, 약제학적 조성물로서,

[화합물 1]



상기 환자는 치료 개시 시점에 ≤ 10.5 g/dL 또는 ≥ 9.5 g/dL 및 ≤ 12 g/dL의 헤모글로빈 (HGB) 수준을 갖고,

혈청 헤모글로빈 수준이 기준선 헤모글로빈 수준에 비해 적어도 약 0.1 내지 약 1.0 g/dL 상승되고,

상기 약제학적 조성물이 사용되어 화합물 1이 1일 1회 약 150 mg, 약 300 mg, 약 450 mg, 약 600 mg, 또는 약 750 mg의 용량으로 환자에게 투여되는 것인,

약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

혈청 헤모글로빈 수준은 기준선 헤모글로빈 수준에 비해 약 1주 내지 6주에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0 g/dL 상승되는, 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

혈청 헤모글로빈 수준은 기준선 헤모글로빈 수준에 비해 4주에 걸쳐 약 0.1 g/dL 상승되는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서,

혈청 헤모글로빈 수준은 기준선 헤모글로빈 수준에 비해 6주에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0 g/dL 상승되는, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

혈청 헤모글로빈 수준은 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 또는 1.0 g/dL 상승되는, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

환자는 투여 개시 시점에 ≤ 10.5 g/dL의 헤모글로빈 (HGB) 수준을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

환자는 투여 개시 시점에 ≥ 9.5 g/dL 및 ≤ 12 g/dL의 헤모글로빈 (HGB) 수준을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

환자는 비-투석 (non-dialysis) 환자인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

환자는 투석 (dialysis) 환자인, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 각각의 전문이 본원에 참조로 도입된, 2013년 6월 13일자로 출원된 미국 가특허원 제61/834,808호, 2013년 10월 10일자로 출원된 미국 가특허원 제61/889,478호, 2013년 11월 1일자로 출원된 미국 가특허원 제61/898,890호, 2013년 11월 1일자로 출원된 미국 가특허원 제61/898,885호 및 2013년 12월 5일자로 출원된 미국 가특허원 제61/912,185호를 우선권으로 주장한다.

[0002] 1. 발명의 분야

[0003] 본원은 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈(anemia secondary to chronic kidney disease) 또는 이와 관련된 빈혈, 화학요법과 관련된 빈혈 또는 그에 기인한 빈혈, 또는 AIDS와 관련된 빈혈의 치료 또는 예방에서의 저산소증 유발 인자(hypoxia-inducible factor: HIF) 프롤릴 하이드록실라제 억제제의 용도에 관한 것이다. 추가로, 본원은 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 화합물을 포함하는 조성물, 및 말초혈관질환(peripheral vascular disease: PVD), 관상동맥질환(coronary artery disease: CAD), 심부전, 허혈, 저산소증 및 빈혈과 같은 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 또한, 본원은 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈 또는 이와 관련된 빈혈, 화학요법과 관련된 빈혈 또는 그에 기인한 빈혈, 또는 AIDS와 관련된 빈혈의 치료 또는 예방에서의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제의 특정 용량 및 이의 사용을 위한 투여 용법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 2. 발명의 배경

[0005] 2.1 저산소증 유발 인자

[0006] 저산소증 유발 인자(HIF)는 저산소증에 대한 반응의 핵심적 조절제인 전사 인자(transcription factor)이다. 저산소 조건, 즉 세포 환경에서의 저하된 산소 수치에 대한 반응에서, HIF는 에리트로포이에틴(erythropoietin)을 코드화(encoding)하는 것들을 포함한 몇몇 표적 유전자의 전사를 상향조절한다. HIF는 알파 및 베타 서브유닛(subunit)을 포함하는 헤테로듀플렉스(heteroduplex)이다. 상기 베타 서브유닛이 통상 과잉으로 존재하고 산소 분압(oxygen tension)에 의존적이지 않은 반면, HIF-알파 서브유닛은 저산소 조건하의 세포에서만 탐지가능하다. 이에 대해, HIF-알파의 축적은 주로 2개의 프롤린 잔기에서 HIF 프롤릴 하이드록실라제로 공지된 일군의 프롤릴 하이드록실라제에 의한 하이드록실화에 의해 조절되고, 여기서 1개 또는 2개의 프롤린 잔기의 하이드록실화로 HIF-알파의 신속한 분해가 초래된다. 따라서, HIF 프롤릴 하이드록실라제의 억제는 HIF-알파의 안정화 및 축적(즉, HIF-알파의 분해가 감소됨)을 야기하고, 이에 의해 HIF 헤테로다이머(heterodimer)의 생성 및 표적 유전자, 예를 들어, 에리트로포이에틴 유전자의 상향조절에 유용한 HIF-알파의 양이 증가된다. 반대로, HIF 프롤릴 하이드록실라제의 활성화는 HIF-알파의 탈안정화(즉, HIF-알파의 분해가 증가됨)를 야기하여 HIF 헤테로다이머의 생성 및 표적 유전자, 예를 들어, VEGF의 하향조절에 유용한 HIF-알파의 양이 감소된다.

[0007] 일군의 저산소증 유발 인자는 HIF-1-알파, HIF-2-알파 및 HIF-3-알파를 포함한다.

[0008] 새로운 범주의 프롤릴 하이드록실라제 억제제 및 저산소증 유발 인자(HIF) 프롤릴 하이드록실라제의 조절에 의

해 개선되는 질환의 치료 또는 예방을 위한 이들의 용도는 전문이 본원에 참조로 도입된 미국 특허 제7,811,595호에 기재되어 있다. 이러한 프롤릴 하이드록실라제 억제제의 합성은 전문이 본원에 참조로 도입된 미국 특허공보 제2012/0309977호에 기재되어 있다. 이러한 화합물은 HIF 프롤릴 하이드록실라제를 억제함으로써, HIF-알파를 안정화시킨다. HIF-알파의 안정화의 결과로 내인성 에리트로포이에틴(EPO) 생산이 증가된다. 모든 약제와 마찬가지로, 빈혈과 같은 질환을 갖는 환자의 치료를 위한 적합한 용량 및 투여 용법은 역효과 또는 바람직하지 않은 부작용없이 목적인 또는 최적의 치료 효과를 성취하는데 필수적이다. 사실, 효과적이고 안전한 투여 용법을 발견할 수 없어서 많은 활성 화합물이 임상 실험에 실패한다.

따라서, 역효과 또는 원치 않는 부작용을 피하거나, 최적의 치료 효과를 제공하거나, 둘 다를 제공하는, 즉 목적인 치료 프로파일을 제공하는 안전하고 효과적이며 비독성인 용량 및 투여 용법에 대한 요구가 존재한다.

2.2 에리트로포이에틴

적혈구형성 자극제를 사용한 만성 신장 질환(chronic kidney disease: CKD)과 관련된 빈혈의 치료는 장기간의 생리적 수준을 넘는 에리트로포이에틴(EPO) 수치를 야기하고, 이는 고혈압 및 혈전색전증을 포함하는 바람직하지 않은 심혈관 부작용의 증가에 연관된다. 따라서, 장기간의 생리적 수준을 넘는 에리트로포이에틴(EPO) 수준을 야기하지 않고 만성 신장 질환(CKD)과 관련된 빈혈의 치료에 대한 요구가 존재한다.

2.3 철 대사

HIF는 철 대사에 관련된 단백질을 코드화하는 것들을 포함한 몇몇 표적 유전자의 전사를 조절한다. 철은 살아 있는 세포에 필수적이지만, 과잉의 철의 축적은 독성 유리 라디칼을 생성시키고 점진적으로 조직을 손상시킨다. 과잉의 철은 또한 심혈관증 및 혈전색전증의 보다 높은 위험성을 야기할 수 있다. 철 과부하는, 예를 들어, 수혈 또는 효과가 없는 적혈구생성으로 야기된 빈혈에 의해 생길 수 있다. 철 과부하의 위험을 증가시키지 않는 빈혈 치료에 대한 요구가 존재한다.

2.4 헵시딘(Hepcidin)

빈혈 또는 저산소 조건하에서, 에리트로포이에틴 발현이 증가되어 적혈구생성 활성이 자극될 뿐만 아니라, 동시에 헵시딘 유전자 발현이 감소된다. 헵시딘은 페로포틴(ferroportin)의 작용을 차단한다. 페로포틴은 세포로부터 철을 이동시킨다. 따라서, 헵시딘 발현이 대상체에서 감소되면, 페로포틴 작용이 차단되지 않고 철이 세포로부터 방출되어 대상체에서의 철 과부하의 위험이 증가된다. 특히 철 과부하가 우려되는 상황에서의 헵시딘 수치가 감소되지 않는, 빈혈 치료에 대한 요구가 존재한다. 에리트로페론(erythroferrone)이 헵시딘 억제제로서 확인되었다(Kautz et al. 2014, Nature Genetics, Advance Online Publication on June 1, 2014, Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism).

발명의 내용

3. 발명의 요약

3.1 용량

본원은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매 화물 또는 수화물의 특정 용량을 특정 투여 용법에 따라 투여하여 HIF 프롤릴 하이드록실라제를 조절함으로써 HIF-알파를 안정화시키고 빈혈(예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈)을 치료하는, 투여 용법을 기재한다. 이들 화학식 및 화합물의 기재에 대해서는 섹션 5.2를 참조한다. 추가로 본원은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 특정 용량 및 단

위 투여형을 기재한다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 1의 약제학적으로 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 1의 용매화물이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 1의 수화물이다.

[0023]

특정 실시양태에서, 본원은 HIF 프롤릴 하이드록실라제의 조절에 의해 개선되는 질환을 갖는 환자에게 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여함을 포함하는, HIF 프롤릴 하이드록실라제의 조절에 의해 개선되는 질환의 치료 또는 예방 방법을 기재한다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 1이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 7이다.

[0024]

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용도를 위한 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1일 용량은 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 약 300mg, 약 310mg, 약 320mg, 약 330mg, 약 340mg, 약 350mg, 약 360mg, 약 370mg, 약 380mg, 약 390mg, 약 400mg, 약 410mg, 약 420mg, 약 430mg, 약 440mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회로 경구 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 2mg/kg, 2.1mg/kg, 2.2mg/kg, 2.3mg/kg, 2.4mg/kg, 2.5mg/kg, 2.6mg/kg, 2.7mg/kg, 2.8mg/kg, 2.9mg/kg, 3mg/kg, 3.1mg/kg, 3.2mg/kg, 3.3mg/kg, 3.4mg/kg, 3.5mg/kg, 3.6mg/kg, 3.7mg/kg, 3.8mg/kg, 3.9mg/kg 또는 4mg/kg이다.

[0025]

특정 실시양태에서, 본원은 빈혈을 갖는 환자에게 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여함을 포함하는, 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1일 용량, 구체적으로 화합물 1의 1일 용량은 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 약 300mg, 약 310mg, 약 320mg, 약 330mg, 약 340mg, 약 350mg, 약 360mg, 약 370mg, 약 380mg, 약 390mg, 약 400mg, 약 410mg, 약 420mg, 약 430mg, 약 440mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회로 경구 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 2mg/kg, 2.1mg/kg, 2.2mg/kg, 2.3mg/kg, 2.4mg/kg, 2.5mg/kg, 2.6mg/kg, 2.7mg/kg, 2.8mg/kg, 2.9mg/kg, 3mg/kg, 3.1mg/kg, 3.2mg/kg, 3.3mg/kg, 3.4mg/kg, 3.5mg/kg, 3.6mg/kg, 3.7mg/kg, 3.8mg/kg, 3.9mg/kg 또는 4mg/kg이다.

[0026]

특정 실시양태에서, 본원은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물, 구체적으로 화합물 1을 약 150mg의 양으로 포함하는 단위 투여형을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 단위 투여형은 정제 또는 캡슐제이다.

[0027]

특정 실시양태에서, 본원은 빈혈을 갖는 환자에게 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물, 구체적으로 화합물 1을 투여함을 포함하는, 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈을 갖는 환자의 헤모글로빈 수치를 약 8.0g/dL 이상 약

13.0g/dL 이하, 약 8.5g/dL 이상 약 13.0g/dL 이하, 약 9.0g/dL 이상 약 13.0g/dL 이하, 약 9.5g/dL 이상 약 13.0g/dL 이하, 또는 약 10.0g/dL 이상 약 13.0g/dL 이하의 수준으로 유지시키는 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물, 구체적으로 화합물 1의 유효량을 투여함을 포함하여, 빈혈을 갖는 환자에서의 헤모글로빈 수치를 약 11.0g/dL 이상, 예를 들어, 약 11.0g/dL 이상 약 13.0g/dL 이하의 수준으로 유지시키는 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물, 구체적으로 화합물 1의 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회로 경구 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 2mg/kg, 2.1mg/kg, 2.2mg/kg, 2.3mg/kg, 2.4mg/kg, 2.5mg/kg, 2.6mg/kg, 2.7mg/kg, 2.8mg/kg, 2.9mg/kg, 3mg/kg, 3.1mg/kg, 3.2mg/kg, 3.3mg/kg, 3.4mg/kg, 3.5mg/kg, 3.6mg/kg, 3.7mg/kg, 3.8mg/kg, 3.9mg/kg 또는 4mg/kg이다.

[0028] 특정 실시양태에서, 본원은 빈혈을 갖는 환자에게 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물, 바람직하게는 화합물 1을 투여함을 포함하는, 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈을 갖는 환자의 헤모글로빈 수치를 환자의 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 약 0.1g/dL 이상, 약 0.2g/dL 이상, 약 0.3g/dL 이상, 약 0.4g/dL 이상, 약 0.5g/dL 이상, 약 0.6g/dL 이상, 약 0.7g/dL 이상, 약 0.8g/dL 이상, 약 0.9g/dL 이상, 약 1.0g/dL 이상, 약 1.1g/dL 이상, 약 1.2g/dL 이상, 약 1.3g/dL 이상, 약 1.4g/dL 이상 또는 약 1.5g/dL 이상 증가시키는 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물의 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회로 경구 투여될 수 있다.

[0029] 특정 실시양태에서, 본원은 환자의 빈혈을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 환자에게 약제학적 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여함을 포함하고, 여기서 상기 약제학적 유효량은, a) EPO 혈청 수치의 일일 패턴(diurnal pattern)을 회복하거나 유지시키고/시키거나, b) 총철결합능을 증가시키고/시키거나, c) 총철수치를 현저히 증가시키지 않으면서 총철결합능을 증가시키고/시키거나 d) 헵시딘 수치를 현저히 감소시키지 않으면서, 환자의 헤모글로빈 수치를 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 약 0.5g/dL 이상, 약 0.6g/dL 이상, 약 0.7g/dL 이상, 약 0.8g/dL 이상, 약 0.9g/dL 이상, 약 1.0g/dL 이상, 약 1.2g/dL 이상 또는 약 1.5g/dL 이상 증가시키는데 적합하다.

[0030] 특정 실시양태에서, 본원은 섹션 5.5에 기재된 바와 같은 용량으로 섹션 5.4 및 5.7에 기재된 바와 같은 질환, 병태 또는 장애의 치료를 위한 섹션 5.2에 기재된 바와 같은 화합물을 제공한다.

[0032] 3.2 에리트로포이에틴

[0034] *

[0035] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자

에게 연속 용량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여 건강한 개인에서의 혈청 EPO 수치의 일일 변동을 모방하면서 환자에서의 헤모글로빈 수치를 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 증가시킴을 포함하는, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 치료하기 위한 다양한 방법을 제공하고, 여기서 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.

[0036] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 연속 용량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여 환자에서의 헤모글로빈 수치를 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 증가시킴을 포함하는, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 치료하기 위한 방법을 제공하고, 여기서 상기 연속 용량 중 하나 이상의 투여와 직전 용량의 투여 사이의 기간은, 환자의 혈청 EPO 수치가 대략 기준선 혈청 EPO 수준으로 회복될 수 있기에 충분한 시간이고, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 이러한 특정 실시양태에서, 외인성 EPO의 투여와 관련된 심혈관 부작용 및 혈전색전증의 위험성은 최소화된다.

[0037] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 연속 용량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여 환자에서의 헤모글로빈 수치를 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 증가시킴을 포함하는, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 치료하기 위한 방법을 제공하고, 여기서 초기 용량 이후 하나 이상의 용량의 추가 전에 혈청 EPO 수치가 대략 기준선 수준으로 회복되고, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제가 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 이러한 특정 실시양태에서, 외인성 EPO의 투여와 관련된 심혈관 부작용 및 혈전색전증의 위험성은 최소화된다.

[0038] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 연속 용량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여 혈청 EPO 수치가 기준선 혈청 EPO 수준으로 현저히 증가하지 않으면서 환자에서의 헤모글로빈 수치를 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 증가시킴을 포함하는, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 치료하기 위한 방법을 제공하고, 여기서 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 이러한 특정 실시양태에서, 외인성 EPO의 투여와 관련된 심혈관 부작용 및 혈전색전증의 위험성은 최소화된다.

[0039] 이러한 특정 실시양태에서, 상기 혈청 EPO 수치는 본원에 기재된 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제의 용량을 투여한 지 약 1주, 약 6일, 약 5일, 약 4일, 약 3일, 약 2일, 약 24시간, 약 18시간 또는 약 12시간 내에 대략 기준선 수준으로 회복된다.

[0040] 특정 실시양태에서, 상기 혈청 EPO 수치는 EPO의 기준선 수치인 약 5mIU/mL, 약 4mIU/mL, 약 3mIU/mL, 약 2mIU/mL 또는 약 1mIU/mL 내로 회복된다.

[0041] 특정 실시양태에서, 상기 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 1주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 1주의 기간에 걸쳐 약 0.1g/dL 상승된다.

[0042] 특정 실시양태에서, 상기 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 2주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 2주의 기간에 걸쳐 약 0.1g/dL 상승된다.

- [0043] 특정 실시양태에서, 상기 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 3주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 3주의 기간에 걸쳐 약 0.5g/dL 상승된다.
- [0044] 특정 실시양태에서, 상기 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 4주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 4주의 기간에 걸쳐 약 0.6g/dL 상승된다.
- [0045] 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 빈혈이다. 이러한 특정 실시양태에서, 빈혈은 만성 신장 질환(CKD)에 따른 빈혈이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 3, 4 또는 5단계 만성 신장 질환이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 투석전(pre-dialysis) 만성 신장 질환이다.
- [0046] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 1일 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 경구 투여된다.
- [0047] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 1, 또는 이의 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.
- [0048] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 7, 또는 이의 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.
- [0049] 특정 실시양태에서, 본원은 섹션 5.5에 기재된 바와 같은 용량, 구체적으로는 천연 EPO 일일 패턴을 모방하기에 적합한 용량(섹션 5.3.1 참조)으로 섹션 5.4 및 5.7에 기재된 바와 같은 질환, 병태 또는 장애의 치료를 위한 섹션 5.2에 기재된 바와 같은 화합물을 제공한다.

[0051] 3.3 철 대사

- [0052] 통상적으로, 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태, 예를 들어, 빈혈 또는 만성 신장 질환에 따른 빈혈을 효과적으로 치료하기 위해서는 혈청 철 수치의 증가 및 트랜스페린 포화도(transferrin saturation: TSAT)의 증가가 바람직하다고 여겨졌다. 놀랍게도, 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태, 또는 내인성 헤모글로빈 생산 결핍과 관련된 질환 또는 병태, 예를 들어, 빈혈 또는 만성 신장 질환에 따른 빈혈은 혈청 철 수치는 증가시키지 않으면서 총철결합능(total iron binding capacity: TIBC)을 증가시켜 트랜스페린 포화도를 저하시킴으로써 효과적으로 치료될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 증가된 혈청 철 수치와 관련된 바람직하지 않은 부작용이 감소되거나 방지될 수 있다.
- [0053] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 연속 용량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여, 혈청 철 수치가 기준선 혈청 철 수치에 비해 현저히 증가됨 없이, 환자에서의 총철결합능(TIBC)을 기준선 TIBC에 비해 증가시키는, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료방법을 제공한다.
- [0054] 특정 실시양태에서, 본원은 대상체에서의 빈혈의 치료 또는 예방 방법을 제공하는데, 상기 방법은 상기 대상체에 약제학적 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여함을 포함한다. 특정한, 보다 구체적인 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 약제학적 유효량은 a) EPO 혈청 수치의 일일 패턴을 회복하거나 유지시키고/시키거나, b) 치료전의 총철 수치를 유지시키고(즉, 총철 수치를 현저히 증가시키지 않음)/시키거나, c) 헵시딘 수치를 현저히 감소시키지 않으면서, TIBC를 기준선 TIBC에 비해 약 10 μ g/dL 이상, 약 20 μ g/dL 이상, 약 30 μ g/dL 이상, 약 40 μ g/dL 이상, 약 50 μ g/dL 이상 또는 약 60 μ g/dL 이상 증가시키고/시키거나 헤모글로빈 수치를 환자의 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 약 0.5g/dL 이상, 약 0.6g/dL 이상, 약 0.7g/dL 이상, 약 0.8g/dL 이상, 약 0.9g/dL 이상, 약 1.0g/dL 이상, 약 1.2g/dL 이상 또는 약 1.5g/dL 이상 증가시키는데 적합하다.
- [0055] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자

에게 연속 용량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여, 혈청 철 수치가 기준선 혈청 철 수치에 비해 현저히 증가됨 없이, 환자에서의 총철결합능(TIBC)을 기준선 TIBC에 비해 증가시키는, 증가된 혈청 철 수치와 관련된 심혈관 부작용 및 혈전색전증의 위험성은 최소화하면서 EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다.

- [0056] 특정 실시양태에서, 트랜스페린 포화도(TSAT)는 기준선 TSAT에 비해 감소된다. 특정 실시양태에서, 혈청 철 수치는 기준선 혈청 철 수치에 비해 감소된다.
- [0057] 특정 실시양태에서, TIBC는 기준선 TIBC에 비해 약 10 μ g/dL 이상, 약 20 μ g/dL 이상, 약 30 μ g/dL 이상, 약 40 μ g/dL 이상, 약 50 μ g/dL 이상 또는 약 60 μ g/dL 이상 증가된다.
- [0058] 특정 실시양태에서, 기준선 TIBC에 비해 TIBC의 증가는 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주 또는 약 6주에 걸쳐 일어난다.
- [0059] 특정 실시양태에서, 상기 혈청 철 수치는 기준선 혈청 철 수치에 비해 약 20 μ g/dL 미만, 약 15 μ g/dL 미만, 약 10 μ g/dL 미만 또는 약 5 μ g/dL 미만 증가된다.
- [0060] 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 빈혈이다. 이러한 특정 실시양태에서, 빈혈은 만성 신장 질환(CKD)에 따른 빈혈이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 3, 4 또는 5단계 만성 신장 질환이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 투석전 만성 신장 질환이다.
- [0061] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 1일 1회 투여된다.
- [0062] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 경구 투여된다.
- [0063] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 헥테로사이클릭 카복스아미드이다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 피리딘 카복스아미드, 퀴놀린 카복스아미드 및 이소퀴놀린 카복스아미드로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.
- [0064] 특정 실시양태에서, 본원은 섹션 5.5에 기재된 바와 같은 용량, 구체적으로는 섹션 5.3.2에 기재된 바와 같은 총철결합능을 증가시키기에 적합한 용량으로 섹션 5.4 및 5.7에 기재된 바와 같은 질환, 병태 또는 장애의 치료를 위한 섹션 5.2에 기재된 바와 같은 화합물을 제공한다.

[0065]

[0066] 3.4 헵시딘

- [0067] 놀랍게도, 특정 종류의 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 비중증(non-severe) 빈혈, 만성 심부전에 따른 비중증 빈혈 또는 노화의 특발 빈혈이 헵시딘 발현의 감소 없이 혈청 헤모글로빈 수치의 증가에 의해 치료될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 헵시딘 발현은 건강한 성인에서의 발현과 유사하고 철 이동이 정상적으로 조절 되도록 하는 기능을 한다.
- [0068] 특정 실시양태에서, 본원은 만성 신장 질환에 따른 비중증 빈혈, 울혈성 심부전에 따른 비중증 빈혈 또는 노화의 특발 빈혈을 갖는 환자에게 연속 용량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여, 환자에서의 헵시딘 발현이 기준선 헵시딘 발현 수치에 비해 현저히 감소됨 없이, 환자에서의 혈청 헤모글로빈 수치를 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 상승시키는, 만성 신장 질환에 따른 비중증 빈혈, 울혈성 심부전에 따른 비중증 빈혈 및 노화의 특발 빈혈로부터 선택된 질환 또는 병태의 치료방법을 제공한다.
- [0069] 특정 실시양태에서, 상기 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 1주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 1주의 기간에 걸쳐 약 0.1g/dL 상승된다.
- [0070] 특정 실시양태에서, 상기 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 2주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에

비해 2주의 기간에 걸쳐 약 0.1g/dL 상승된다.

- [0071] 특정 실시양태에서, 상기 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 3주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 3주의 기간에 걸쳐 약 0.5g/dL 상승된다.
- [0072] 특정 실시양태에서, 상기 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 4주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 4주의 기간에 걸쳐 약 0.6g/dL 상승된다.
- [0073] 특정 실시양태에서, 상기 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 5주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 5주의 기간에 걸쳐 약 0.6g/dL 상승된다.
- [0074] 특정 실시양태에서, 상기 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 6주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 6주의 기간에 걸쳐 약 0.6g/dL 상승된다.
- [0075] 특정 실시양태에서, 헵시딘 발현은 기준선 헵시딘 발현 수치에 비해 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만 또는 약 1% 미만 감소된다.
- [0076] 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 만성 신장 질환에 따른 비중증 빈혈이다. 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 울혈성 심부전에 따른 비중증 빈혈이다. 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 노화의 특발 빈혈이다.
- [0077] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 1일 1회 투여된다. 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 경구 투여된다.
- [0078] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 헤테로사이클릭 카복스아미드이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 피리딘 카복스아미드, 퀴놀린 카복스아미드 및 이소퀴놀린 카복스아미드로부터 선택된다.
- [0079] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적인 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 1, 또는 이의 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적인 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 7, 또는 이의 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.
- [0080] 특정 실시양태에서, 본원은 섹션 5.5에 기재된 바와 같은 용량, 구체적으로는 섹션 5.3.3에 기재된 바와 같이 헵시딘 수치를 감소시키지 않으면서 빈혈을 치료하고/하거나 섹션 5.3.4에 기재된 바와 같이 에리트로페론 수치를 증가시키기에 적합한 용량으로 섹션 5.4 및 5.7에 기재된 바와 같이 질환, 병태 또는 장애의 치료를 위한 섹션 5.2에 기재된 바와 같은 화합물을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0082] 4. 도면의 간단한 설명

도 1a는 24시간에 걸친 건강한 남성 성인에서의 화합물 1의 혈청 농도를 나타낸다.

도 1b는 화합물 1의 투여 후 24시간에 걸친 건강한 남성 성인에서의 EPO 반응을 나타낸다.

도 2는 화합물 1의 투여 후 24시간에 걸친 만성 신장 질환에 따른 빈혈을 갖는 환자에서의 EPO 수치를 나타낸다.

도 3은 24시간에 걸친 만성 신장 질환에 따른 빈혈을 갖는 환자에서의 화합물 1의 농도를 나타낸다.

도 4는 화합물 1이 다양한 용량으로 투여된 경우 만성 신장 질환에 따른 빈혈을 갖는 환자에서의 기준선으로부터의 헤모글로빈의 변화를 나타낸다.

도 5는 6주에 걸친 화합물 1을 사용한 치료시 만성 신장 질환에 따른 빈혈을 갖는 환자에서의 헤모글로빈, 망상 적혈구 및 EPO 수치를 나타낸다.

도 6은 만성 신장 질환에 따른 빈혈을 갖는 환자에서의 용량 증가 연구에서 헤모글로빈 및 페리틴(ferritin)에 대한 평균 기준선으로부터의 평균($\pm$ SE) 절대 변화를 나타낸다.

도 7은 6주에 걸친 만성 신장 질환에 따른 빈혈을 갖는 환자에서의 총철결합능의 증가를 나타내고, 또한 화합물 1을 사용한 치료시 혈청 철 수치가 현저히 증가하지 않음을 나타낸다.

도 8은 6주에 걸친 화합물 1을 사용한 치료시 만성 신장 질환에 따른 빈혈을 갖는 환자에서의 기준선과 비교한 혈청 헤모글로빈 수치의 증가를 나타낸다.

도 9는 6주에 걸친 화합물 1을 사용한 치료시 만성 신장 질환에 따른 빈혈을 갖는 환자에서 저용량에서 헵시딘 발현이 기준선에 비해 감소되지 않음을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

5. 상세한 설명

특정 실시양태에서, 본원은 환자에서의 빈혈의 치료 또는 예방 방법을 제공하는데, 상기 방법은 상기 환자에 약 제학적 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여함을 포함하고, 여기서 상기 약제학적 유효량은 a) EPO 혈청 수치의 일일 패턴을 회복하거나 유지시키고/시키거나, b) 총철결합능을 증가시키고/시키거나, c) 총철 수치를 현저히 증가시키지 않으면서 총철결합능을 증가시키고/시키거나, d) 헵시딘 수치를 현저히 감소시키지 않으면서, 환자의 헤모글로빈 수치를 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 약 0.2g/dL 이상, 약 0.3g/dL 이상, 약 0.4g/dL 이상, 약 0.5g/dL 이상, 약 0.6g/dL 이상, 약 0.7g/dL 이상, 약 0.8g/dL 이상, 약 0.9g/dL 이상, 약 1.0g/dL 이상, 약 1.2g/dL 이상 또는 약 1.5g/dL 이상 증가시키는데 적합하다.

5.1 정의 및 약어

특정 실시양태에서, 본원 명세서의 상세한 설명 및 청구범위 전체에 사용된 단어 "포함하다", 및 "포함하는" 및 "포함"과 같은 기타 형태는, 예를 들어 기타 첨가물, 성분, 정수 또는 단계를 포함함을 의미하나, 이에 제한되거나 이를 배제하지 않는다. 특정 실시양태에서, 상세한 설명 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수형 "a", "an" 및 "the"는 달리 명확히 기재되지 않는 한 복수형을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "조성물"은 2개 이상의 조성물의 혼합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, "임의의" 또는 "임의로"는 후속 기재된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어날 수 없음을 의미하고, 그 사건 또는 상황이 일어난 경우 및 일어나지 않은 경우를 포함함을 의미한다.

본원에 사용된 "알킬" 그룹은 1 내지 12개의 탄소원자, 1 내지 9개의 탄소원자, 1 내지 6개의 탄소원자, 1 내지 4개의 탄소원자 또는 2 내지 6개의 탄소원자를 갖는 포화된 직쇄 또는 측쇄 비사이클릭 탄화수소이다. 대표적인 알킬 그룹은 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸 및 -n-헥실을 포함하며; 한편 측쇄 알킬은 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, -이소펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸 등을 포함한다.

C₁₋₆ 알킬 단위는 다음의 비제한적 예를 포함한다: 메틸(C₁), 에틸(C₂), n-프로필(C₃), 이소프로필(C₃), n-부틸(C₄), sec-부틸(C₄), 이소부틸(C₄), tert-부틸(C₄), n-펜틸(C₅), tert-펜틸(C₅), 네오펜틸(C₅), 이소펜틸(C₅), sec-펜틸(C₅), 3-펜틸(C₅), n-헥실(C₆), 이소헥실(C₆), 네오헥실(C₆), 3-메틸펜틸(C₆), 4-메틸펜틸(C₆), 3-메틸펜탄-2-일(C₆), 4-메틸펜탄-2-일(C₆), 2,3-디메틸부틸(C₆), 3,3-디메틸부탄-2-일(C₆), 2,3-디메틸부탄-2-일(C₆) 등.

- [0090] 본원에 사용된 "알케닐" 그룹은 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 함유하고, 예를 들어 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는 부분 불포화된 직쇄 또는 측쇄 비사이클릭 탄화수소이다. 대표적인 알케닐 그룹은 프로페닐 등을 포함한다.
- [0091] 본원에 사용된 "알키닐" 그룹은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 함유하고, 예를 들어 2 내지 6개의 탄소원자를 갖는 부분 불포화된 직쇄 또는 측쇄 비사이클릭 탄화수소이다. 대표적인 알케닐 그룹은 프로피닐, 부티닐 등을 포함한다.
- [0092] 본원에 사용된 "알콕시" 그룹은 알킬-O-그룹으로서, 상기 알킬 그룹은 본원에 정의된 바와 같다. 대표적인 알콕시 그룹은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시 및 n-부톡시를 포함한다.
- [0093] 본원에 사용된 "사이클로알킬" 그룹은 단일 사이클릭 환을 갖는, 탄소수 3 내지 6의 포화 사이클릭 알킬 그룹이다. 대표적인 사이클로알킬 그룹은 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 사이클로펜틸을 포함한다.
- [0094] 본원에 사용된 "사이클로알케닐" 그룹은 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 함유하고 단일 사이클릭 환을 갖는, 탄소수 3 내지 6의 부분 불포화 사이클릭 알킬 그룹이다. 대표적인 사이클로알케닐 그룹은 사이클로프로페닐 및 사이클로부테닐을 포함한다.
- [0095] 본원에 사용된 "사이클로알콕시" 그룹은 사이클로알킬-O-그룹으로서, 상기 사이클로알킬 그룹은 본원에 정의된 바와 같다. 대표적인 사이클로알콕시 그룹은 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시 및 사이클로펜틸옥시를 포함한다.
- [0096] 본원에 사용된 "할로알킬" 그룹은 하나 이상(예를 들어, 1 내지 5개)의 수소원자가 할로젠 원자로 치환된, 위에서 정의된 바와 같은 알킬 그룹이다. 대표적인 할로알킬 그룹은 CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ 및 CF_3CF_2 를 포함한다.
- [0097] 본원에 사용된 "할로사이클로알킬" 그룹은 하나 이상(예를 들어, 1 내지 5개)의 수소원자가 할로젠 원자로 치환된, 위에서 정의된 바와 같은 사이클로알킬 그룹이다. 대표적인 할로사이클로알킬 그룹은 2,2-디플루오로사이클로프로필, 2,2-디클로로사이클로프로필, 2,2-디브로모사이클로프로필, 테트라플루오로사이클로프로필, 3,3-디플루오로사이클로프로필 및 2,2,3,3-테트라플루오로사이클로부틸을 포함한다.
- [0098] 본원에 사용된 "헤테로사이클로알킬" 그룹은 4 내지 7개, 바람직하게는 5개 또는 6개의 환 원자를 갖는 포화 환으로서, 여기서 1개 또는 2개의 환 원자는 O, S 및 NR"로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 나머지 원자는 탄소이다. 환 내에 인접한 산소 및/또는 황 원자는 없다. 대표적인 헤테로사이클로알킬 그룹은 피페리딘, 피롤리딘, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아졸리딘, 1,3-디옥솔라닐, 1,4-디옥사닐, 옥사졸리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜 및 테트라하이드로티오피라닐이다.
- [0099] 본원에 사용된 "아릴" 그룹은 6 내지 10개의 탄소원자를 포함하는 방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 환 시스템이다. 대표적인 아릴 그룹은 페닐 및 나프틸을 포함한다.
- [0100] 본원에 사용된 "헤테로아릴" 그룹은 2 내지 9개의 탄소원자와 N, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자로 구성된, 5 내지 10개 원자의 단일 환, 바이사이클릭 또는 벤조 융합된 헤테로 방향족 그룹이며, 단 상기 환은 인접한 산소 및/또는 황 원자를 포함하지 않는다. 상기 환 질소의 N-옥사이드도 포함된다. 대표적인 단일 환 헤테로아릴 그룹은 피리딘, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피라지닐, 피리미딜, 피리다지닐 및 트리아졸릴을 포함한다. 대표적인 바이사이클릭 헤테로아릴 그룹은 나프티리딜(예를 들어, 1,5 또는 1,7), 이미다조피리딜, 피리도피리미디닐 및 7-아자인돌릴이다. 대표적인 벤조 융합된 헤테로아릴 그룹은 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 벤조티에닐(즉, 티아나프테닐), 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴 및 벤조푸라자닐을 포함한다. 2-피리딜, 3-피리딜 및 4-피리딜과 같은 모든 위치상의 이성체가 고려된다.
- [0101] 본원의 경우, 용어 "화합물", "유사체" 및 "물질의 조성물"은 똑같이 모든 거울상이성체(enantiomeric) 형태, 부분입체이성체(diastereomeric) 형태, 염, 호변이성체(tautomer) 등을 포함한다. 본원에 기재된 HIF 프롤릴 하이드록실라제 효소 억제제를 나타낸다. 본원에 기재된 화합물은 모든 염 형태, 예를 들어 염기성 그룹, 특히 아민의 염 뿐만 아니라 산성 그룹, 특히 카복실산의 염 둘 다를 포함한다. 다음은 염기성 그룹과 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있는 음이온의 비제한적 예이다: 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 셀레이트, 바이셀레이트, 카보네이트, 바이카보네이트, 포스페이트, 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 피루

베이트, 락테이트, 옥살레이트, 말로네이트, 말레에이트, 석시네이트, 타르트레이트, 푸마레이트, 시트레이트 등. 다음은 본원에 기재된 화합물 상의 산 치환체 그룹의 음이온 형태의 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있는 양이온의 비제한적 예이다: 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 비스무트 등. 다음은 본원에 기재된 화합물 상의 페놀, 아릴 알콜 또는 헤테로아릴 알콜 치환체 그룹의 음이온 형태의 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있는 양이온의 비제한적 예이다: 나트륨, 리튬 및 칼륨. 특정 실시양태에서, 용어 "화합물", "유사체" 및 "물질의 조성물"은 본 명세서 전체에 걸쳐 교환적으로 사용된다.

[0102] 도시된 구조와 그 구조에 제공된 명칭이 일치하지 않는 경우, 도시된 구조의 비중이 더 크다는 것을 주목해야 한다. 또한, 어떤 구조 또는 어떤 구조의 부분의 입체화학이, 예를 들어, 굽은 선이나 파선으로 표시되지 않는다면, 상기 구조 또는 상기 구조의 부분은 모든 입체이성체를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0103] 본원에 사용된 용어 "빈혈"은 당업계에서 인지되는 것이고 다음과 같이 헤모글로빈 역치에 의해 정의된다:

연령 또는 성별 그룹	헤모글로빈 역치 (g/dL)
아동 (0.50-4.99세)	11.0
아동 (5.00-11.99세)	11.5
아동 (12.00-14.99세)	12.0
비임신 여성 (≥15.00세)	12.0
임신 여성	11.0
남성 (≥15.00세)	13.0

[0104] 빈혈은 만성(예를 들면, 만성 신장 질환에 따른 빈혈, 만성 심부전에 따른 빈혈, 노화의 특발 빈혈, 만성 질환, 예를 들어, 염증성 장 질환 또는 류마티스관절염, 골수이형성 증후군, 골수 섬유증의 빈혈, 및 기타 재생불량성 또는 형성이상 빈혈), 아급성(예를 들면, 암, C형 간염 또는 골수 생산을 저하시키는 기타 만성 질환 치료용 화학요법과 같은 화학요법 유도된 빈혈), 급성(예를 들면, 부상 또는 수술로 인한 혈액 손실), 영양 관련(예를 들면, 철 결핍 또는 비타민 B12 결핍) 또는 이상 혈액소증(예를 들면, 겸상적혈구 질환 또는 지중해성 빈혈(thalassemia) 등)일 수 있고, 조숙에 의한 빈혈이나 자기 혈액 공여에 의한 빈혈일 수 있다.

[0105] 본원에 사용된 용어 "비중증 빈혈"은 헤모글로빈이 9.0g/dL 이상인 빈혈을 갖는 환자를 말한다. 이러한 특정 실시양태에서, 비중증 빈혈은 수혈이 필요하지 않은 환자에서의 빈혈을 말한다.

[0106] 본원에 사용된 용어 "용량"은 한 번에 투여되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 양을 의미한다. 용량은 단일 단위 투여형을 포함할 수 있고, 또는 단일 단위 투여형보다 많거나(예를 들어, 단일 용량이 2개의 정제를 포함할 수 있다) 단일 단위 투여형보다 적은(예를 들어, 단일 용량이 1/2개의 정제를 포함할 수 있다) 것을 포함할 수 있다. 따라서, 화합물이 1일 1회 450mg의 1일 용량으로 투여된다면, 화합물의 용량은 1일 1회 투여되는 화합물을 각각 150mg 포함하는 3개의 정제일 수 있다.

[0107] 본원에 사용된 용어 "1일 용량"은 24시간의 기간에 투여되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 양을 의미한다. 따라서, 1일 용량은 한꺼번에(즉, 1일 용량이 한번에) 투여될 수 있고, 또는 1일 용량을 나누어 화합물의 투여가 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회가 되도록 할 수 있다. 1일 용량이 중단없이 매일 투여되는 경우, 용량은 "연속" 용량으로 지칭된다.

[0108] 본원에 사용된 용어 "단위 투여형"은 정제; 당의정(caplet); 캡슐(예를 들어, 연질 탄성 젤라틴 캡슐); 사체(sachet); 카세(cachet); 트로키; 로젠지; 분산물; 분말; 용액; 겔; 현?액(예를 들어, 수성 또는 비수성 액체 현탁액), 유화액(예를 들어, 수중유 유화액 또는 유중수 유화액), 용액 및 엘릭시르를 포함하는, 환자에게 경구 또는 점막 투여되기에 적합한 액체 투여형; 및 재구성되어 환자에게 경구 또는 비경구 투여되기에 적합한 액체 투여형을 제공할 수 있는 살균 고체(예를 들어, 결정형 또는 무정형 고체)를 포함한다. 단위 투여형은 단일 용량으로 투여될 필요는 없고 단일 단위 투여형은 전체 용량을 구성할 필요는 없다.

[0109] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 질환 치료시 치료적 이점을 제공하거나 질환과 관련된 증상을 지연시키거나 최소화하기에 충분한 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 양을 말한다. 특정한 바람직한 유효량이 본원에 기재되어 있다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 본원에 기재된 화합물이다.

[0110] 본원에 사용된 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 당업계에서 인지되는 것이고, 병태(예를 들어, 통증과 같은 국소적 재발), 질환(예를 들어, 암) 또는 증상 복합증(예를 들어, 심부전 또는 기타 의학적 병태)과 관련하여 사용되는 경우에는 당업계에서 잘 이해되는 것이며, 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이 투여되어 조성물이 투여되지 않은 대상체에 비해 대상체에서의 의학적 병태의 빈도 감소, 개시 지연 또는 증상 감소를 야기함을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 본원에 기재되

어 있지 않은 화합물이다. 특정 실시양태에서, 상기 병태는 에리트로포이에틴(EP0)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태이거나 내인성 헤모글로빈 생산의 결핍과 관련된 질환 또는 병태, 예를 들어, 빈혈 또는 만성 신장 질환에 따른 빈혈이다.

[0111] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 병태의 증상, 임상적 징후 및 근본적인 병리를 역전시키거나 감소시키거나 저지하여 대상체의 병태를 개선시키거나 안정화시키는 것을 말한다. 용어 "치료하다" 및 "치료"는 또한 질환 또는 질환과 관련된 증상의 근절 또는 개선을 말한다. 특정 실시양태에서, 이러한 용어는 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 상기 질환을 갖는 환자에게 투여함으로써 상기 질환의 확산 또는 악화가 최소화됨을 말한다.

[0112] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 무기 산 및 염기, 및 유기 산 및 염기를 포함하는 약제학적으로 허용되는 비독성 산 또는 염기로부터 제조된 염을 말한다. 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물에 대한 적합한 약제학적으로 허용되는 염기 부가염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 비스무트, 암모늄(알킬 치환된 암모늄 포함), 아미노산(예를 들어, 리신, 오르니틴, 아르기닌 또는 글루타민), 트로메타민 및 메글루민을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 적합한 비독성 산은 아세트산, 알긴산, 안트라닐산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 푸로산, 갈락투론산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글리콜산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 무크산, 질산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 설파닐산, 황산, 타르타르산 및 p-톨루엔설폰산과 같은 무기산 및 유기산을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 기타 염의 예는 당업계에서 널리 알려져 있다[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, 22nd ed., Pharmaceutical Press, (2012)].

[0113] 특정 실시양태에서, "약제학적으로 허용되는"은 생물학적으로 활성이 없는 물질 또는 바람직하지 않은 것이 아닌 물질, 즉 임상적으로 허용되지 않는 생물학적 효과를 일으키거나 약제학적 조성물 내에 함유된 기타 임의 성분과 유해한 방식으로 반응하지 않으면서 관련된 활성 화합물과 함께 개인에게 투여될 수 있는 물질을 의미한다.

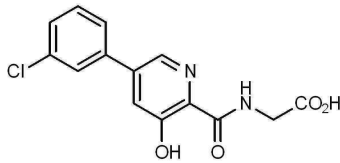
[0114] 본원에 사용된 용어 "수화물"은 분자간 비공유력에 의해 결합된 화학량론적 양 또는 비화학량론적 양의 물을 추가로 포함하는, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 의미한다.

[0115] 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 분자간 비공유력에 의해 결합된 화학량론적 양 또는 비화학량론적 양의 물 이외의 용매를 추가로 포함하는, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 의미한다.

[0116] 본원에 사용된 용어 "약" 또는 "대략"은 달리 지시된 것이 없는 한, 당해 분야의 숙련가에 의해 측정된 특정 값에 대한 허용되는 오차로서, 부분적으로 상기 값이 어떻게 측정되는지 또는 결정되는지에 좌우된다. 특정 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 1, 2, 3 또는 4개의 표준 편차 내를 의미한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 제시된 값 또는 범위의 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.05% 내를 의미한다. 특정 실시양태에서, 범위는 "약" 하나의 특정값으로부터 및/또는 "약" 다른 특정값까지로서 본원에 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현되는 경우, 다른 측면은 하나의 특정값으로부터 및/또는 다른 특정값까지 포함한다. 유사하게, 값이 선행 "약"의 사용에 의해 대략적인 것으로 표현되는 경우, 특정값이 다른 측면을 생성하는 것으로 해석될 것이다. 추가로, 각각의 범위의 양 끝점(endpoint)이 다른 끝점에 대해 유의적이고 다른 끝점과는 독립적인 것으로 해석될 것이다. 또한, 본원에는 다수의 값이 기재되어 있고, 각각의 값이 또한 그 값 이외의 "약" 특정값으로서 본원에 기재되어 있는 것으로 해석된다. 예를 들어, 값 "10"이 기재되어 있으면, "약 10"도 또한 기재되어 있는 것이다. 또한, 하나의 값이 기재되어 있는 경우, "그 값보다 작거나 그와 동등한 값", "그 값보다 크거나 그와 동등한 값" 및 값들 사이의 가능한 범위가 또한 기재되어 있는 것으로 당해 분야의 숙련가가 이해하는 바와 같이 해석된다. 예를 들어, 값 "10"이 기재되어 있으면, "10보다 작거나 그와 동등한 값" 뿐만 아니라 "10보다 크거나 그와 동등한 값"도 기재되어 있는 것이다. 또한, 명세서 전반에 걸쳐 데이터가 다수의 상이한 형식으로 제공되어 있고 이러한 데이터는 데이터 포인트의 끝점과 시작점 및 임의의 조합 범위를 나타내는 것으로 해석된다. 예를 들어, 특정 데이터 포인트 "10" 및 특정 데이터 포인트 "15"가 기재되어 있는 경우, 10 및 15보다 큰, 이보다 크거나 동등한, 이보다 작은, 이보다 작거나 동등한 및 이와 동등한 것들이 기재되어 있는 것으로 간주되고, 뿐만 아니라 10 내지 15도 기재되어 있는 것으로 간주된다. 또한, 2개의 특정 단위들 간의 각각의 단위도 기재되어 있는 것으로 해석된다. 예를 들어, 10 및 15가 기재되어 있는 경우, 11, 12, 13 및 14도 기재되어 있는 것이다.

[0117] 특정 실시양태에서, 용어 대상체 또는 환자는 사람, 마우스, 개, 당나귀, 말, 래트, 기니 피그, 새 또는 원숭이 같은 포유동물을 지칭할 수 있다. 구체적인 실시양태에서, 대상체 또는 환자는 사람 대상체 또는 환자이다.

[0118] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 하기 구조를 갖는 화합물 1, 즉 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산이다.



[0119]

[0120] 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산일 수 있고, 반면 특정한 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 특정한 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산의 용매화물일 수 있다. 특정한 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산의 수화물일 수 있다. 특정한 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 모(parent) 형태(즉, 염, 용매화물 또는 수화물이 아님)의 상기 화합물에 관한 것이다. 특정한 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0121] 본원에 사용된 용어 "HIF 프롤릴 하이드록실라제"는 당업계에서 인지되는 것이고, "PHD"로서 약칭할 수 있다. HIF 프롤릴 하이드록실라제는 또한 "PHD"로서 약칭할 수 있는 "프롤릴 하이드록실라제 도메인-함유 단백질"로서 알려져 있다. 이에 대해, 3개의 상이한 PHD 이소형태(isoform), PHD1, PHD2 및 PHD3이 있고, 이들은 각각 EGLN2, EGLN1 및 EGLN3, 또는 HPH3, HPH2 및 HPH1로도 지칭된다. 특정 실시양태에서, HIF 프롤릴 하이드록실라제는 효소(예를 들어, HIF-1- α 프롤릴 하이드록실라제, HIF-2- α 프롤릴 하이드록실라제 및/또는 HIF-3- α 프롤릴 하이드록실라제)에 대한 특정 표적을 지칭할 수 있다.

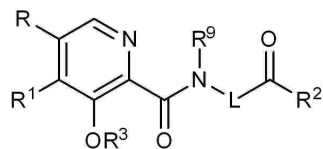
[0123] 5.2 화합물

[0124] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에 제공된 화합물은 HIF 프롤릴 하이드록실라제의 조절자(modulator)이다. 보다 구체적인 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에 제공된 화합물은 HIF-1-알파 프롤릴 하이드록실라제의 조절자이다. 다른 보다 구체적인 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에 제공된 화합물은 HIF-2-알파 프롤릴 하이드록실라제의 조절자이다. 특정한, 보다 더 구체적인 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에 제공된 화합물은 HIF-1-알파 프롤릴 하이드록실라제보다 HIF-2-알파 프롤릴 하이드록실라제에 대해 10% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 100% 이상, 125% 이상, 150% 이상, 175% 이상, 200% 이상, 250% 이상, 500% 이상, 750% 이상 또는 1000% 이상 더 활성인 HIF-2-알파 프롤릴 하이드록실라제의 조절자이다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에 제공된 본원에 제공된 화합물은 HIF-1-알파보다 HIF-2-알파를 우선적으로 안정화시킨다. HIF-1-알파보다 HIF-2-알파를 우선적으로 안정화시키는 것을 측정하는데, 시험 화합물을 사용한 및 사용하지 않은 대상체에서의 HIF-1-알파 및 HIF-2-알파의 농도를 HIF-1-알파 및 HIF-2-알파 ELISA 키트를 사용하여 측정할 수 있다. 각 키트에서의 일차 항체가 다른 HIF와 교차 반응성이 아님을 주의해야 한다(즉, HIF-1-알파에 대한 일차 항체는 면역특이적으로 HIF-1-알파와 반응하고 HIF-2-알파와 교차 반응하지 않고; HIF-2-알파에 대한 일차 항체는 면역특이적으로 HIF-2-알파와 반응하고 HIF-1-알파와 교차 반응하지 않음).

[0125] 특정 실시양태에서, HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF 알파 안정화제인 본 발명의 화합물은 헤테로사이클릭 카복사아미드이다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤테로사이클릭 카복사아미드는 피리딘 카복사아미드, 퀴놀린 카복사아미드 및 이소퀴놀린 카복사아미드로부터 선택된다.

[0126] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF 알파 안정화제는 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다:

[0127] [화학식 I]



[0128]

[0130] 상기 화학식 I에서,

[0131] R 및 R¹은 각각 독립적으로

[0132] (i) 수소,

[0133] (ii) 치환되거나 비치환된 페닐 또는

[0134] (iii) 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이고,

[0135] 상기 치환체는 (i) C₁-C₄ 알킬, (ii) C₃-C₄ 사이클로알킬, (iii) C₁-C₄ 알콕시, (iv) C₃-C₄ 사이클로알콕시, (v) C₁-C₄ 할로알킬, (vi) C₃-C₄ 할로사이클로알킬, (vii) 할로젠, (viii) 시아노, (ix) NHC(O)R⁴, (x) C(O)NR^{5a}R^{5b} 및 (xi) 헤테로아릴로부터 선택되고, 또는 (xii) 두 개의 치환체들이 서로 결합하여 5 내지 7개의 원자를 갖는 융합 환을 형성하고;

[0136] R⁴는 C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₄ 사이클로알킬이고;

[0137] R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 독립적으로

[0138] (i) 수소,

[0139] (ii) C₁-C₄ 알킬 및

[0140] (iii) C₃-C₄ 사이클로알킬로부터 선택되거나,

[0141] (iv) R^{5a} 및 R^{5b}는 서로 결합하여 3 내지 7개의 원자를 갖는 환을 형성하고;

[0142] R²는

[0143] (i) OR⁶ 및

[0144] (ii) NR^{7a}R^{7b}로부터 선택되고;

[0145] R⁶은 수소 및 C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₄ 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0146] R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 독립적으로

[0147] (i) 수소, 및

[0148] (ii) C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₄ 사이클로알킬로부터 선택되거나,

[0149] (iii) R^{7a} 및 R^{7b}는 서로 결합하여 3 내지 7개의 원자를 갖는 환을 형성하고;

[0150] R³은 수소, 메틸 및 에틸로부터 선택되고;

[0151] L은 구조 -[C(R^{8a}R^{8b})]_n-를 갖는 연결 단위(linking unit)이고;

[0152] R^{8a} 및 R^{8b}는 각각 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로부터 선택되고;

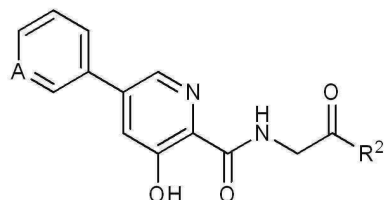
[0153] n은 1 내지 3의 정수이고;

[0154] R^9 는 수소 및 메틸로부터 선택된다.

[0155] 특정한, 보다 구체적인 실시양태에서, 화학식 I에서 R 및 R^1 이 둘 다 수소는 아니다.

[0156] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF 알파 안정화제는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다:

[0157] [화학식 II]



[0158]

[0160] 상기 화학식 II에서,

[0161] A는 CR' , N, N^+-O^- 및 $N^+(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0162] R' 는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_3-C_6 사이클로알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_4-C_7 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴, NH_2 , NHR'' , $N(R'')_2$, $NHC(O)R''$, $NR''C(O)R''$, F, Cl, Br, I, OH, OR'', SH, SR'', $S(O)R''$, $S(O)_2R''$, $S(O)NHR''$, $S(O)_2NHR''$, $S(O)NR''_2$, $S(O)_2NR''_2$, $C(O)R''$, CO_2H , CO_2R'' , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR''$, $C(O)NR''_2$, CN, CH_2CN , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $NH(CN)$, $N(CN)_2$, $CH(CN)_2$ 및 $C(CN)_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0163] R'' 는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_4-C_7 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 C_5-C_{10} 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0164] 여기서, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_4-C_7 헤테로사이클로알킬은 옥소, NH_2 , NHR'' , $N(R'')_2$, F, Cl, Br, I, OH, OR'', SH, SR'', $S(O)R''$, $S(O)_2R''$, $S(O)NHR''$, $S(O)_2NHR''$, $S(O)NR''_2$, $S(O)_2NR''_2$, $C(O)R''$, CO_2H , CO_2R'' , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR''$, $C(O)NR''_2$, CN, CH_2CN , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $NH(CN)$, $N(CN)_2$, $CH(CN)_2$ 또는 $C(CN)_3$ 로 임의로 치환되고; C_6-C_{10} 아릴 또는 C_5-C_{10} 헤테로아릴은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_3-C_6 사이클로알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_4-C_7 헤테로사이클로알킬, C_6 아릴, C_5-C_6 헤테로아릴, NH_2 , NHR'' , $N(R'')_2$, $NHC(O)R''$, $NR''C(O)R''$, F, Cl, Br, I, OH, OR'', SH, SR'', $S(O)R''$, $S(O)_2R''$, $S(O)NHR''$, $S(O)_2NHR''$, $S(O)NR''_2$, $S(O)_2NR''_2$, $C(O)R''$, CO_2H , CO_2R'' , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR''$, $C(O)NR''_2$, CN, CH_2CN , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $NH(CN)$, $N(CN)_2$, $CH(CN)_2$ 또는 $C(CN)_3$ 로 임의로 치환되고; 질소 상의 2개의 R'' 그룹은 서로 결합하여 2 내지 7개의 탄소원자, 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는(2개의 R'' 그룹이 결합되어 있는 질소원자 포함) 환을 형성하고;

[0165] R^2 는

[0166] (i) OR^6 및

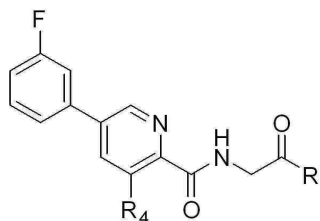
[0167] (ii) $NR^{7a}R^{7b}$ 로부터 선택되고;

[0168] R^6 은 수소 및 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_4 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0169] R^{7a} 및 R^{7b} 는 각각 독립적으로

- [0170] (i) 수소, 및
- [0171] (ii) C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_4 사이클로알킬로부터 선택되거나,
- [0172] (iii) R^{7a} 및 R^{7b} 는 서로 결합하여 3 내지 7개의 원자를 갖는 환을 형성한다.
- [0173] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 알파 안정화제는 화학식 III의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다:
- [0174] [화학식 III]
-
- [0175]
- [0177] 상기 화학식 III에서,
- [0178] R은
- [0179] (i) $-OR^1$,
- [0180] (ii) $-NR^2R^3$ 및
- [0181] (iii) $-OM^1$ 로부터 선택되고;
- [0182] R^1 은
- [0183] (i) 수소, 또는
- [0185] (ii) C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;
- [0186] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로
- [0187] (i) 수소, 및
- [0188] (ii) C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_4 사이클로알킬로부터 선택되거나,
- [0189] (iii) R^2 및 R^3 은 서로 결합하여 2 내지 7개의 탄소원자, 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 hetero 원자를 갖는(R^2 및 R^3 이 결합되어 있는 질소원자 포함) 환을 형성하고;
- [0190] M^1 은 양이온이고;
- [0191] R^4 는
- [0192] (i) $-OH$ 또는
- [0193] (ii) $-OM^2$ 이고;
- [0194] M^2 는 양이온이다.
- [0195] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 알파 안정화제는 화학식 IV의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다:

[0196] [화학식 IV]



[0197]

[0199] 상기 화학식 IV에서,

[0200] R은

[0201] (i) $-OR^1$,

[0202] (ii) $-NR^2R^3$ 및

[0203] (iii) $-OM^1$ 로부터 선택되고;

[0204] R^1 은

[0205] (i) 수소, 또는

[0206] (ii) C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0207] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로

[0208] (i) 수소, 및

[0209] (ii) C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_4 사이클로알킬로부터 선택되거나,

[0210] (iii) R^2 및 R^3 은 서로 결합하여 2 내지 7개의 탄소원자, 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 hetero 원자를 갖는(R^2 및 R^3 이 결합되어 있는 질소원자 포함) 환을 형성하고;

[0211] M^1 은 양이온이고;

[0212] R^4 는

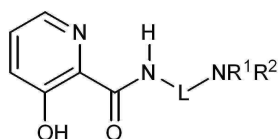
[0213] (i) $-OH$ 또는

[0214] (ii) $-OM^2$ 이고;

[0215] M^2 는 양이온이다.

[0216] 본원에 기재된 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 화합물은 하기 화학식 V의 구조를 갖는, 비치환 또는 치환 3-하이드록시-피리딘-2-카복스아미드, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 호변이성체이다:

[0217] [화학식 V]



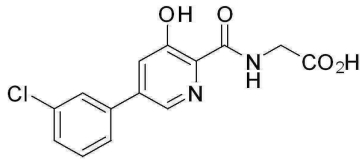
[0218]

[0219] 상기 화학식 V에서,

[0220] L은 C_1-C_6 알킬이고;

[0221] R^1 및 R^2 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.

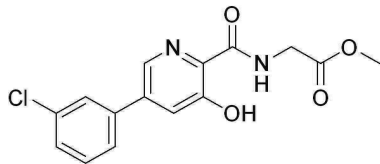
[0222] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF 알파 안정화제는 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다:



[0223]

[0224] 화합물 1

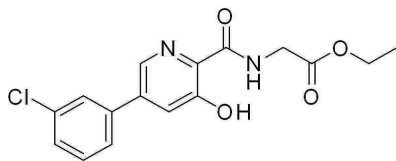
[0226] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 안정화제는 다음 구조를 갖는 화합물 2, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다:



[0227]

[0228] 화합물 2

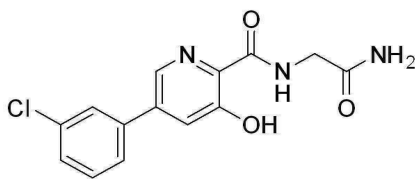
[0229] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 안정화제는 다음 구조를 갖는 화합물 3, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다:



[0230]

[0231] 화합물 3

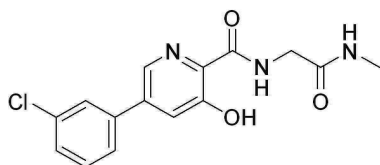
[0232] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 안정화제는 다음 구조를 갖는 화합물 4, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다:



[0233]

[0234] 화합물 4

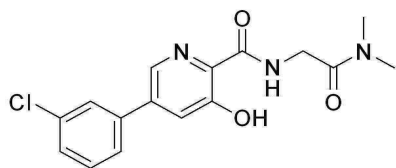
[0235] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 안정화제는 다음 구조를 갖는 화합물 5, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다:



[0236]

[0237] 화합물 5

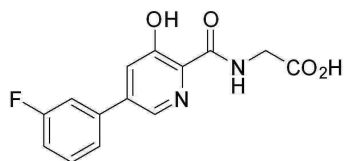
[0238] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 안정화제는 다음 구조를 갖는 화합물 6, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다:



[0239]

[0240] 화합물 6

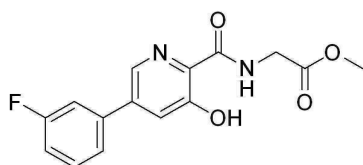
[0241] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프로릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF 안정화제는 다음 구조를 갖는 화합물 7, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다:



[0242]

[0243] 화합물 7

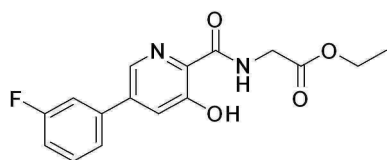
[0244] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 안정화제는 다음 구조를 갖는 화합물 8, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다:



[0245]

[0246] 화합물 8

[0247] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 안정화제는 다음 구조를 갖는 화합물 9, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다:



[0248]

[0249] 화합물 9

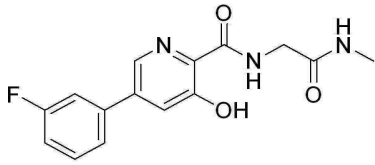
[0250] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 안정화제는 다음 구조를 갖는 화합물 10, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다:



[0251]

[0252] 화합물 10

[0253] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 안정화제는 다음 구조를 갖는 화합물 11, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다:



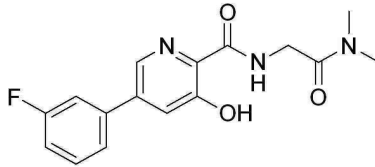
[0254]

[0255]

화합물 11

[0256]

특정 실시양태에서, 상기 HIF 안정화제는 다음 구조를 갖는 화합물 12, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다:



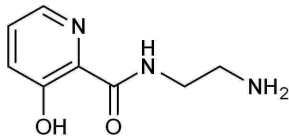
[0257]

[0258]

화합물 12

[0259]

특정 실시양태에서, 상기 HIF 안정화제는 다음 구조를 갖는 화합물 13인 N-(2-아미노에틸)-3-하이드록시-피리딘-2-카복스아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 호변이성체이다:



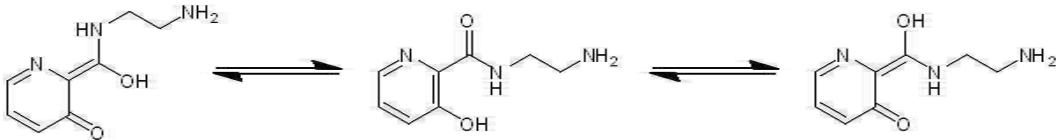
[0260]

[0261]

화합물 13

[0262]

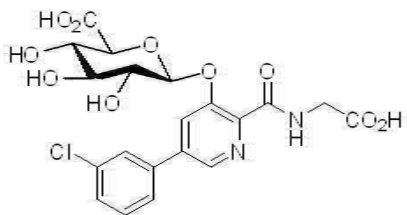
화합물 13의 호변이성체는 다음을 포함한다:



[0263]

[0264]

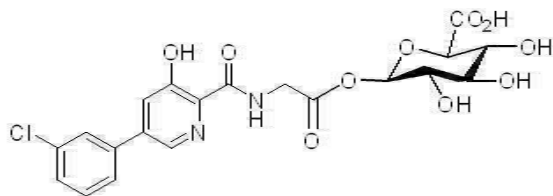
특정 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물의 대사산물이 본원에 제공된 방법에 사용될 수 있다. 특정한, 보다 구체적인 실시양태에서, 이러한 대사산물은 페놀 글루쿠로나이드 또는 아실-글루쿠로나이드이다:



[0265]

[0266]

대사산물 1 대사산물 2



[0268]

화합물 13은, 각각의 전문이 본원에 참조로 도입된 1987년 4월 8일자로 공개된 중국 특허출원공보 제CN 85107182 A호 및 1986년 3월 13일자로 공개된 독일 특허출원공보 제DE 3530046 A1호에 제공된 방법을 포함한, 당해 분야에 공지된 시약 및 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

[0270]

5.3 치료 및 예방 방법

- [0271] 특정 실시양태에서, 본원은 빈혈을 갖는 환자에게 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물과 같은 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제의 유효량을 투여함을 포함하는, 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈의 치료 및/또는 예방 방법을 제공하며, 여기서 1일 용량은 상기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 약 300mg, 약 310mg, 약 320mg, 약 330mg, 약 340mg, 약 350mg, 약 360mg, 약 370mg, 약 380mg, 약 390mg, 약 400mg, 약 410mg, 약 420mg, 약 430mg, 약 440mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg을 포함한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회로 경구 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 2mg/kg, 2.1mg/kg, 2.2mg/kg, 2.3mg/kg, 2.4mg/kg, 2.5mg/kg, 2.6mg/kg, 2.7mg/kg, 2.8mg/kg, 2.9mg/kg, 3mg/kg, 3.1mg/kg, 3.2mg/kg, 3.3mg/kg, 3.4mg/kg, 3.5mg/kg, 3.6mg/kg, 3.7mg/kg, 3.8mg/kg, 3.9mg/kg 또는 4mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 본원은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물과 같은 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 상기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 약 300mg, 약 310mg, 약 320mg, 약 330mg, 약 340mg, 약 350mg, 약 360mg, 약 370mg, 약 380mg, 약 390mg, 약 400mg, 약 410mg, 약 420mg, 약 430mg, 약 440mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg의 1일 용량으로 투여함을 포함하는, 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈의 치료방법에 사용하기 위한, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회로 경구 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 2mg/kg, 2.1mg/kg, 2.2mg/kg, 2.3mg/kg, 2.4mg/kg, 2.5mg/kg, 2.6mg/kg, 2.7mg/kg, 2.8mg/kg, 2.9mg/kg, 3mg/kg, 3.1mg/kg, 3.2mg/kg, 3.3mg/kg, 3.4mg/kg, 3.5mg/kg, 3.6mg/kg, 3.7mg/kg, 3.8mg/kg, 3.9mg/kg 또는 4mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산의 약제학적으로 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산의 용매화물이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산의 수화물이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산의 약제학적으로 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산의 용매화물이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산의 수화물이다.
- [0272] 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 상기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 300mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 450mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 1일 용량은 약 600mg을 포함한다.
- [0273] 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 3, 4 또는 5단계 만성 신장 질환이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 투석전 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 만성 신장 질환에 따른 변혈과 같은 빈혈에 대해 이전에 치료를 받지 않았다. 특정한 대안적 실시양태에서, 상기 환자는 만성 신장 질환에 따른 변혈과 같은 빈혈에 대해 이전에 치료를 받았다. 특정한 대안적 실시양태에서, 상기 환자는 재조합 에리트로포이에틴(recombinant erythropoietin)을 사용한 치료에 무반응성(refractory)이다.
- [0274] 특정 실시양태에서, 1일 용량은 연속 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 무기한으로(indefinitely), 예를 들어 연속되는 42일 이상 동안 또는 심지어 연속되는 90일 이상 동안 투여된다. 특정한 대안적 실시양태에서, 상기 1일 용량은 1주 이상 내지 연속되는 30일 이하, 연속되는 35일 이하, 또는 심지어

연속되는 40일 이하 동안 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 1일 1회 경구 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 1일 2회 분할 용량으로 경구 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 하루 중 특정 시간에 투여된다. 보다 더 구체적인 실시양태에서, 상기 1일 용량은 이른 오후에 투여된다. 구체적인 실시양태에서, 상기 환자는 만성 신장 질환을 갖고 상기 화합물(섹션 5.2 참조)이 하루 중 동일한 시간에, 구체적으로 늦은 아침, 이른 오후, 보다 구체적으로 점심식사 직전, 점심식사 직후, 점심식사와 2p.m. 사이, 10a.m.과 2p.m. 사이, 10a.m., 11a.m., 12p.m., 1p.m. 또는 2p.m.에 투여된다.

[0275] 특정 실시양태에서, 상기 환자의 헤모글로빈 수치는 약 8.0g/dL 이상 약 13.0g/dL 이하, 약 8.5g/dL 이상 약 13.0g/dL 이하, 약 9.0g/dL 이상 약 13.0g/dL 이하, 약 9.5g/dL 이상 약 13.0g/dL 이하, 또는 약 10.0g/dL 이상 약 13.0g/dL 이하의 수준으로 유지된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 약 11.0g/dL 이상 약 13.0g/dL 이하의 수준으로 유지된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 약 11.0g/dL 이상 약 12.0g/dL 이하의 수준으로 유지된다. 특정 실시양태에서, 이러한 수치는 환자의 고도(altitude) 성별 및 나이에 따라 조절된다.

[0276] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 투여(섹션 5.2 참조)로 헤모글로빈 수치가 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 약 0.1g/dL 이상, 약 0.2g/dL 이상, 약 0.3g/dL 이상, 약 0.4g/dL 이상, 약 0.5g/dL 이상, 약 0.6g/dL 이상, 약 0.7g/dL 이상, 약 0.8g/dL 이상, 약 0.9g/dL 이상, 약 1.0g/dL 이상, 약 1.1g/dL 이상, 약 1.2g/dL 이상, 약 1.3g/dL 이상, 약 1.4g/dL 이상 또는 약 1.5g/dL 이상 증가된다.

[0277] 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 임의로 기타 약제와의 조합으로 투여된다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 기타 약제는 철 보충제, 예를 들어, 황산제일철, 글루콘산제일철 또는 푸마르산철로서, 이는 상기 화합물을 투여한지 2시간 이상 후에 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 철 보충제는 페리틴(ferritin)이 약 50ng/mL 내지 약 300ng/mL의 수준으로 유지되도록 하는 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 철 보충제는 철(elemental iron) 약 50mg의 1일 용량으로 경구 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 철 보충제는 필요한 만큼 투여되는 반면, 특정한 대안적인 실시양태에서 철 보충제는 연속적으로 및/또는 무기한으로 투여된다.

[0278] 특정 실시양태에서, 상기 기타 약제는 에리트로포이에틴 모사체와 같은 적혈구형성 자극제(ESA)이다. 특정 실시양태에서, 상기 기타 약제는 에포에틴 알파(epoetin alfa), 에포에틴 베타(epoetin beta), 다베포에틴(darbepoetin) 또는 페기네사타이드(peginesatide)와 같은 rhEPO 제품이다. 특정 실시양태에서, 상기 ESA는 구조 요법으로서 투여되는 반면, 특정한 대안적인 실시양태에서 상기 ESA는 연속적으로 및/또는 무기한으로 투여된다.

[0279] 이러한 특정 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1일 용량은 치료 동안 조절된다. 구체적으로, 상기 치료는, 예를 들어, 혈압, 헤마토크릿(hematocrit), 헤모글로빈 수치 및/또는 적혈구수와 같은 통상의 시험을 사용하여 모니터링한다. 이러한 시험 결과에 따라, 상기 1일 용량이 조절되는데, 즉 증가되거나 감소된다. 보다 구체적인 실시양태에서, 상기 치료는 상기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 약 300mg, 약 310mg, 약 320mg, 약 330mg, 약 340mg, 약 350mg, 약 360mg, 약 370mg, 약 380mg, 약 390mg, 약 400mg, 약 410mg, 약 420mg, 약 430mg, 약 440mg 또는 약 450mg의 1일 용량을 사용하여 개시한다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 차후에 약 50mg, 약 100mg, 약 150mg 또는 약 200mg 증가된다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 차후에 약 50mg, 약 100mg, 약 150mg 또는 약 200mg 감소된다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 7, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.

[0280] 특정 실시양태에서, 본원은 빈혈을 갖는 환자에게 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1일 용량을 투여하고; 상기 화합물의 1일 용량의 투여후 상기 환자에서의 헤모글로빈 수치를 측정하고, 여기서 상기 환자의 헤

모글로빈 수치가 약 10.0g/dL 미만이고 상기 헤모글로빈 수치가 일정 기간 전에 측정된 수치에 비해 약 0.5g/dL 미만 감소되거나, 상기 환자의 헤모글로빈 수치가 약 10.0g/dL 미만이고 상기 헤모글로빈 수치가 일정 기간 전에 측정된 수치에 비해 약 0.4g/dL 이하로 변하거나, 상기 환자의 헤모글로빈 수치가 약 10.0 내지 약 10.9g/dL 이고 상기 헤모글로빈 수치가 일정 기간 전에 측정된 수치에 비해 약 0.5g/dL 미만 감소되면; 상기 1일 용량보다 150mg 많게 조절된 1일 용량의 상기 화합물을 투여함을 포함하는, 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈의 치료방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 기간은 약 1주 내지 약 8주, 예를 들어, 약 2주 내지 약 7주, 약 3주 내지 약 6주, 또는 약 4주이다. 구체적인 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적인 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 7, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.

[0281] 특정 실시양태에서, 본원은 빈혈을 갖는 환자에게 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1일 용량을 투여하고; 상기 화합물의 1일 용량의 투여후 상기 환자에서의 헤모글로빈 수치를 측정한다 다음 일정 기간 후에 다시 측정하고, 여기서 상기 환자의 헤모글로빈 수치가 약 10.0g/dL 미만이고 상기 헤모글로빈 수치가 일정 기간 전에 측정된 수치에 비해 약 1.5g/dL 이상 증가되거나, 상기 환자의 헤모글로빈 수치가 약 10.0 내지 약 10.9g/dL이고 상기 헤모글로빈 수치가 일정 기간 전에 측정된 수치에 비해 약 1.5g/dL 이상 증가되거나, 상기 환자의 헤모글로빈 수치가 약 11.0 내지 약 12.2g/dL이고 상기 헤모글로빈 수치가 일정 기간 전에 측정된 수치에 비해 약 1.0 내지 약 1.4g/dL 증가되거나, 상기 환자의 헤모글로빈 수치가 약 12.3 내지 약 12.9g/dL이고 상기 헤모글로빈 수치가 일정 기간 전에 측정된 수치에 비해 약 0.4g/dL 감소되거나 약 0.4g/dL 증가되거나, 상기 환자의 헤모글로빈 수치가 약 12.3 내지 약 12.9g/dL이고 상기 헤모글로빈 수치가 일정 기간 전에 측정된 수치에 비해 약 0.5 내지 약 0.9g/dL 증가되면; 상기 1일 용량보다 150mg 적게 조절된 1일 용량의 상기 화합물을 투여함을 포함하는, 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈의 치료방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물의 1일 용량은 약 450mg이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산의 약제학적으로 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산의 용매화물이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산의 수화물이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산의 약제학적으로 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산의 용매화물이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산의 수화물이다. 특정 실시양태에서, 상기 기간은 약 1주 내지 약 8주, 예를 들어, 약 2주 내지 약 7주, 약 3주 내지 약 6주, 또는 약 4주이다.

[0282] 특정 실시양태에서, 본원은 빈혈을 갖는 환자에게 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1일 용량을 투여하고; 상기 화합물의 1일 용량의 투여후 상기 환자에서의 헤모글로빈 수치를 측정한다 다음 일정 기간 후에 다시 측정하고, 여기서 상기 환자의 헤모글로빈 수치가 약 11.0 내지 약 12.2g/dL이고 상기 헤모글로빈 수치가 일정 기간 전에 측정된 수치에 비해 약 1.5g/dL 증가되거나, 상기 환자의 헤모글로빈 수치가 약 12.3 내지 약 12.9g/dL이고 상기 헤모글로빈 수치가 일정 기간 전에 측정된 수치에 비해 약 1.0 내지 약 1.4g/dL 증가되거나, 상기 환자의 헤모글로빈 수치가 약 12.3 내지 약 12.9g/dL이고 상기 헤모글로빈 수치가 일정 기간 전에 측정된 수치에 비해 약 1.5g/dL 이상 증가되면; 상기 1일 용량보다 300mg 적게 조절된 1일 용량의 상기 화합물을 투여함을 포함하는, 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈의 치료방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물의 1일 용량은 약 450mg이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산의 약제학적으로 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산의 용매화물이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산의 수화물이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물의 1일 용량은 약 450mg이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산이다. 특정 실시양태에서, 상기

화합물은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤리딘아미도)아세트산의 약제학적으로 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤리딘아미도)아세트산의 용매화물이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤리딘아미도)아세트산의 수화물이다. 특정 실시양태에서, 상기 기간은 약 1주 내지 약 8주, 예를 들어, 약 2주 내지 약 7주, 약 3주 내지 약 6주, 또는 약 4주이다.

[0283] 특정 실시양태에서, 본 발명은 빈혈을 갖는 환자에게 1일 용량의 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여함을 포함하고, 여기서 상기 1일 용량이 약 450mg인, 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈의 치료방법에 관한 것이다.

[0284] 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg 증가하여 상기 화합물의 1일 용량이 약 600mg이 된다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg 감소하여 상기 화합물의 1일 용량이 약 300mg이 된다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 300mg 감소하여 상기 화합물의 1일 용량이 약 150mg이 된다.

[0285] 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산의 약제학적으로 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산의 용매화물이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산의 수화물이다.

[0286] 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 3, 4 또는 5단계 만성 신장 질환이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 투석전 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 만성 신장 질환에 따른 변혈과 같은 빈혈에 대해 이전에 치료를 받지 않았다. 특정한 대안적 실시양태에서, 상기 환자는 만성 신장 질환에 따른 변혈과 같은 빈혈에 대해 이전에 치료를 받았다.

[0287] 특정 실시양태에서, 본 발명은 빈혈을 갖는 환자에게 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1일 용량을 투여하고; 상기 화합물의 1일 용량의 투여후 상기 환자에서의 헤모글로빈 수치를 측정할 다음 일정 기간 후에 다시 측정하고, 여기서 상기 환자의 헤모글로빈 수치가 약 11.0 내지 약 12.2g/dL이고 상기 헤모글로빈 수치가 일정 기간 전에 측정된 수치에 비해 약 1.5g/dL 증가되거나, 상기 환자의 헤모글로빈 수치가 약 12.3 내지 약 12.9g/dL이고 상기 헤모글로빈 수치가 일정 기간 전에 측정된 수치에 비해 약 1.0 내지 약 1.4g/dL 증가되거나, 상기 환자의 헤모글로빈 수치가 약 12.3 내지 약 12.9g/dL이고 상기 헤모글로빈 수치가 일정 기간 전에 측정된 수치에 비해 약 1.5g/dL 이상 증가되면; 상기 1일 용량보다 300mg 적게 조절된 1일 용량의 상기 화합물을 투여함을 포함하는, 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈의 치료방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물의 1일 용량은 약 450mg이다.

[0289] 5.3.1 혈청 에리트로포이에틴의 일일 변동(diurnal variation)

[0290] 건강한 성인 남성에서의 상 I 임상 실험은 HIF 프로필 하이드록실라제 억제제인 화합물 1이 투여후 24시간 내에 혈청 헤모글로빈 수치를 증가시킬 수 있는 반면, 혈청 EPO 수치를 대략 기준선으로 회복시킬 수 있음을 나타냈다. 예상외로, 후속적으로 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 내인성 헤모글로빈 생산의 결핍과 관련된 질환 또는 병태, 예를 들어, 빈혈 또는 만성 신장 질환에 따른 빈혈을 갖는 환자에 있어 본원에 기재된 종류의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 화합물을 연속 용량으로 투여함으로써, 건강한 개인에서의 혈청 EPO 수치의 일일 변동을 모방하면서 상기 환자의 기준선 혈청 EPO 수치를 현저히 증가시키지 않으면서, 상기 환자에서의 혈청 헤모글로빈 수치를 증가시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이는 여러 이유로 놀라운 것이었다. 예를 들면, 이 결과는 건강하지 않은 환자에서의 화합물의 반감기가 건강한 성인 남성에서의 반감기에 비해 대략 2배 길다는 사실로 인해 놀라운 것이었다. 따라서, 당해 분야의 숙련가는 신장 손상 환자의 경우 기준선 EPO로의 회복에 현저히 더 긴 시간이 걸리고, 이는 잠재적으로 장기간의 생리적 수준을 넘는 에리트로포이에틴(EPO) 수치 및 통상 외인성 EPO의 투여와 연관된 바람직하지 않은 부작용을 야기시킬 수 있는 것으로 예측했었을 것이다. 또한, 이 결과는 신장이 사람에게 있어 에리트로포이에틴 생산의 일차 공급원이기 때문에 놀라운 것이었다. 따라서, 특히 신장 손상과 연관된 질환 또는 병태를 갖는 환자에 대해 당해 분야의 숙련가는 본원에 기재된 화합물의 투여가 건강한 개인에서의 혈청 EPO 수치의 일일 변동을 모방하면서 상기 환자

의 기준선 혈청 EPO 수치를 현저히 증가시키지 않으면서, 상기 환자의 혈청 헤모글로빈 수치를 증가시킬 것으로 예상하지 않았을 것이다. 이러한 놀라운 결과로 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 내인성 헤모글로빈 생산의 결핍과 관련된 질환 또는 병태, 예를 들어, 빈혈 또는 만성 신장 질환에 따른 빈혈을 갖는 환자에게 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화합물 1을 연속 용량으로 충분한 횟수로 투여하여 건강한 개인에서의 혈청 에리트로포이에틴(EPO) 수치의 일일 변동을 모방하면서 동시에 기준선 혈청 EPO 수치를 현저히 증가시키지 않으면서, 상기 환자에서의 헤모글로빈 수치를 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 증가시키는 것이 가능하다.

[0291] 특정 실시양태에서, 본원은 대상체에서의 빈혈의 치료 및/예방 방법을 제공하는데, 상기 방법은 상기 대상체에 약제학적 유효량의 HIF 프로필 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 투여함을 포함하고, 여기서 상기 약제학적 유효량은 혈청 에리트로포이에틴의 일일 변동을 모방하기에 적합하다. 보다 구체적으로, 본원에 기재된 화합물을 약제학적 유효량으로 투여하면 EPO mRNA 및/또는 EPO 단백질의 최저치(trough level)가 치료전 EPO mRNA 및/또는 EPO 단백질의 최저치 및/또는 빈혈이 없는 대상체에서의 EPO mRNA 및/또는 EPO 단백질의 최저치에 비해 약 0%, 많아야 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50% 증가되고, 동시에 하루주기 사이클(circadian cycle) 동안 혈청 EPO의 피크 수치가 치료전 혈청 EPO의 피크 수치에 비해 (또는 건강한 빈혈이 없는 대상체에 비해) 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 100% 이상, 110% 이상, 120% 이상, 130% 이상, 140% 이상 또는 150% 이상 증가된다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프로필 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.

[0292] 보다 구체적으로, 상기 약제학적 유효량은 혈청 에리트로포이에틴을 기준선 수준을 넘어 증가시키지 않으면서 혈청 에리트로포이에틴의 일일 변동을 모방하기에 적합하며, 여기서 상기 기준선은 빈혈이 없는 건강한 지원자에서의 EPO의 일일 기준선(diurnal baseline)이다.

[0293] 특정 실시양태에서, 상기 약제학적 유효량은 24시간에 걸친 EPO 단백질 수치의 플로팅에 의한 곡선하면적(area under the curve)에 의해 측정되는 바와 같이 EPO 수치를 증가시키기에 적합하다. EPO 단백질 수치가 일일 최저 수준(trough)에 있는 기간인 12시간은 "최저 기간(trough period)"이고, EPO 단백질 수치가 일일 최고 수준(peak)에 있는 기간인 12시간은 "최고 기간(peak period)"이다. 특정 실시양태에서, 상기 최고 기간 동안 EPO 수치가 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상, 또는 100% 증가한다.

[0294] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 연속 용량의 HIF 프로필 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여 건강한 개인에서의 혈청 EPO 수치의 일일 변동을 모방하면서 상기 환자의 헤모글로빈 수치를 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 증가시킴을 포함하는, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프로필 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적인 실시양태에서, 상기 HIF 프로필 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적인 실시양태에서, 상기 HIF 프로필 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 7, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 이러한 특정 실시양태에서, 외인성 EPO의 투여와 관련된 심혈관 부작용 및 혈전색전증의 위험성은 최소화된다.

[0295] 보다 구체적으로, 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에 대한 본원에 제공된 화합물의 투여는 EPO mRNA 및/또는 EPO 단백질의 최저치를 치료전 EPO mRNA 및/또는 EPO 단백질의 최저치 및/또는 빈혈이 없는 대상체에서의 EPO mRNA 및/또는 EPO 단백질의 최저치에 비해 약 0%, 많아야 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50% 증가시키고, 동시에 하루주기 사이클 동안 EPO mRNA 및/또는 EPO 단백질의 피크 수치를 치료전 EPO mRNA 및/또는 EPO 단백질의 피크 수치 및/또는 빈혈이 없는 대상체에서의 EPO mRNA 및/또는 EPO 단백질의 최저치에 비해 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85%

이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 100% 이상 증가시키는 용량으로 수행된다.

- [0296] 보다 구체적으로, 상기 억제학적 유효량은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 대상체에서 혈청 에리트로포이에틴을 기준선 수준을 넘어 증가시키지 않으면서 혈청 에리트로포이에틴의 일일 변동을 모방하기에 적합하며, 여기서 상기 기준선은 빈혈이 없는 건강한 지원자에서의 EPO의 일일 기준선(diurnal baseline)이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 일일 주기(diurnal cycle)는 모방되나 혈청 EPO 수치의 변동폭은 증가된다. 예를 들어, 최고 기간 동안 EPO 수치가 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상, 또는 100% 증가되나 최저 수치는 현저히 증가하지 않는다.
- [0297] 이러한 특정 실시양태에서, 혈청 EPO 수치는 상기 HIF 프로필 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제 용량을 투여한지 약 1주, 약 6일, 약 5일, 약 4일, 약 3일, 약 2일, 약 24시간, 약 18시간 또는 약 12시간 내에 대략 기준선 수준으로 회복된다.
- [0298] 특정 실시양태에서, 혈청 EPO 수치는 EPO 기준선 수치인 약 5mIU/mL, 약 4mIU/mL, 약 3mIU/mL, 약 2mIU/mL 또는 약 1mIU/mL 내로 회복된다.
- [0299] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 1주에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 증가된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 1주에 걸쳐 약 0.1g/dL 증가된다.
- [0300] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 2주에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 증가된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 2주에 걸쳐 약 0.1g/dL 증가된다.
- [0301] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 3주에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 증가된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 3주에 걸쳐 약 0.5g/dL 증가된다.
- [0302] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 4주에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 증가된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 4주에 걸쳐 약 0.6g/dL 증가된다.
- [0303] 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 빈혈이다. 이러한 특정 실시양태에서, 빈혈은 만성 신장 질환(CKD)에 따른 빈혈이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 3, 4 또는 5단계 만성 신장 질환이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 투석전 만성 신장 질환이다.
- [0304] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프로필 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 1일 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프로필 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 경구 투여된다.
- [0305] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 연속 용량의 HIF 프로필 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여 환자에서의 헤모글로빈 수치를 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 증가시키기를 포함하는, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료방법을 제공하고, 여기서 상기 연속 용량 중 하나 이상의 투여와 직전 용량의 투여 사이의 기간은, 환자의 혈청 EPO 수치가 대략 기준선 혈청 EPO 수준으로 회복될 수 있기에 충분한 시간이다. 특정한, 보다 구체적인 실시양태에서, 상기 HIF 프로필 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 보다 더 구체적인 실시양태에서, 상기 HIF 프로필 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 1, 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 보다 더 구체적인 실시양태에서, 상기 HIF 프로필 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 7, 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 이러한 특정 실시양태에서, 외인성 EPO의 투여와 관련된 심혈관 부작용 및 혈전색전증의 위험성은 최소화된다.
- [0306] 이러한 특정 실시양태에서, 혈청 EPO 수치는 상기 HIF 프로필 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제 용량을 투여한지 약 1주, 약 6일, 약 5일, 약 4일, 약 3일, 약 2일, 약 24시간, 약 18시간 또는 약 12시간 내에

대략 기준선 수준으로 회복된다.

- [0307] 특정 실시양태에서, 혈청 EPO 수치는 EPO의 기준선 수치인 약 5mIU/mL, 약 4mIU/mL, 약 3mIU/mL, 약 2mIU/mL 또는 약 1mIU/mL 내로 회복된다.
- [0308] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 1주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 1주의 기간에 걸쳐 약 0.1g/dL 상승된다.
- [0309] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 2주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 2주의 기간에 걸쳐 약 0.1g/dL 상승된다.
- [0310] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 3주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 3주의 기간에 걸쳐 약 0.5g/dL 상승된다.
- [0311] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 4주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 4주의 기간에 걸쳐 약 0.6g/dL 상승된다.
- [0312] 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 빈혈이다. 이러한 특정 실시양태에서, 빈혈은 만성 신장 질환(CKD)에 따른 빈혈이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 3, 4 또는 5단계 만성 신장 질환이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 투석전 만성 신장 질환이다.
- [0313] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 1일 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 경구 투여된다.
- [0314] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 연속 용량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여 환자에서의 헤모글로빈 수치를 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 증가시킴을 포함하는, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료방법을 제공하고, 여기서 초기 용량 이후 하나 이상의 용량의 추가 전에 혈청 EPO 수치가 대략 기준선 수준으로 회복된다. 특정한, 보다 구체적인 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 특정한 구체적인 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 1이다. 특정한 구체적인 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 7이다. 이러한 특정 실시양태에서, 외인성 EPO의 투여와 관련된 심혈관 부작용 및 혈전색전증의 위험성은 최소화된다.
- [0315] 이러한 특정 실시양태에서, 혈청 EPO 수치는 상기 HIF 프로릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제 용량을 투여한지 약 1주, 약 6일, 약 5일, 약 4일, 약 3일, 약 2일, 약 24시간, 약 18시간 또는 약 12시간 내에 대략 기준선 수준으로 회복된다.
- [0316] 특정 실시양태에서, 혈청 EPO 수치는 EPO의 기준선 수치인 약 5mIU/mL, 약 4mIU/mL, 약 3mIU/mL, 약 2mIU/mL 또는 약 1mIU/mL 내로 회복된다.
- [0317] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 1주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 1주의 기간에 걸쳐 약 0.1g/dL 상승된다.
- [0318] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 2주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 2주의 기간에 걸쳐 약 0.1g/dL 상승된다.
- [0319] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 3주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 3주의 기간에 걸쳐 약 0.5g/dL 상승된다.

- [0320] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 4주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 4주의 기간에 걸쳐 약 0.6g/dL 상승된다.
- [0321] 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 빈혈이다. 이러한 특정 실시양태에서, 빈혈은 만성 신장 질환(CKD)에 따른 빈혈이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 3, 4 또는 5단계 만성 신장 질환이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 투석전 만성 신장 질환이다.
- [0322] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 1일 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 경구 투여된다.
- [0323] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 연속 용량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여 혈청 EPO 수치가 기준선 혈청 EPO 수준으로 현저히 증가하지 않으면서 환자에서의 헤모글로빈 수치를 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 증가시킴을 포함하는, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 치료하기 위한 방법을 제공하고, 여기서 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적인 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적인 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 7, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 이러한 특정 실시양태에서, 외인성 EPO의 투여와 관련된 심혈관 부작용 및 혈전색전증의 위험성은 최소화된다.
- [0324] 이러한 특정 실시양태에서, 혈청 EPO 수치는 상기 HIF 프로필 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제 용량을 투여한지 약 1주, 약 6일, 약 5일, 약 4일, 약 3일, 약 2일, 약 24시간, 약 18시간 또는 약 12시간 내에 대략 기준선 수준으로 회복된다.
- [0325] 특정 실시양태에서, 혈청 EPO 수치는 EPO의 기준선 수치인 약 5mIU/mL, 약 4mIU/mL, 약 3mIU/mL, 약 2mIU/mL 또는 약 1mIU/mL 내로 회복된다.
- [0326] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 1주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 1주의 기간에 걸쳐 약 0.1g/dL 상승된다.
- [0327] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 2주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 2주의 기간에 걸쳐 약 0.1g/dL 상승된다.
- [0328] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 3주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 3주의 기간에 걸쳐 약 0.5g/dL 상승된다.
- [0329] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 4주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 4주의 기간에 걸쳐 약 0.6g/dL 상승된다.
- [0330] 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 빈혈이다. 이러한 특정 실시양태에서, 빈혈은 만성 신장 질환(CKD)에 따른 빈혈이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 3, 4 또는 5단계 만성 신장 질환이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 투석전 만성 신장 질환이다.
- [0331] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 1일 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 경구 투여된다.
- [0332] 정상인 건강한 성인에 있어, 에리트로포이에틴(EPO)의 혈청 수치상의 정상적 일일 변동이 있고 혈청 수치의 상승에 이어 혈청 수치가 기준선 혈청 EPO 수준으로 회복된다. 즉, EPO는 혈청에서 검출가능하고 오후에 최대 수치를 갖고 그후에는 개인간마다 다른 기준선 수준으로 회복되는 뚜렷한 리듬으로 24시간 동안 변동

(fluctuation)을 나타낸다.

- [0333] 혈청 EPO 수치는, 예를 들어, 생체내 생검, 시험관내 생검 및 면역학적 검정을 사용하여 측정할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 혈청 EPO 수치는 ELISA 검정과 같은 면역학적 검정을 사용하여 측정한다.
- [0334] 혈청 헤모글로빈 수치는, 예를 들어, 적혈구가 용해되고 페리시안화칼륨이 헤모글로빈을 메트헤모글로빈(methemoglobin)으로 산화시키고 이는 시안화칼륨과 결합하여 시안메트헤모글로빈을 형성하는 표준접근법 CBC를 사용하여 측정할 수 있다. 분광분석법으로 갈색이 측정되고 상응하는 헤모글로빈이 보고된다.
- [0335] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 연속 용량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여 건강한 개인에서의 혈청 EPO 수치의 일일 변동을 모방하면서 상기 환자의 헤모글로빈 수치를 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 증가시킴을 포함하는, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태, 또는 헤모글로빈의 감소된 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 외인성 EPO의 투여와 관련된 심혈관 부작용 및 혈전색전증의 위험성을 최소화하면서 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태, 또는 헤모글로빈의 감소된 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적인 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 7, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.
- [0336] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 연속 용량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여 상기 환자의 헤모글로빈 수치를 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 증가시킴을 포함하고, 여기서 상기 연속 용량 중 하나 이상의 투여와 직전 용량의 투여 사이의 기간이, 환자의 혈청 EPO 수치가 대략 기준선 혈청 EPO 수준으로 회복될 수 있기에 충분한 시간인, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태, 또는 헤모글로빈의 감소된 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 외인성 에리트로포이에틴(EPO)의 투여와 관련된 심혈관 부작용 및 혈전색전증의 위험성을 최소화하면서 EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태, 또는 헤모글로빈의 감소된 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적인 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 7, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.
- [0337] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 연속 용량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여 환자에서의 헤모글로빈 수치를 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 증가시킴을 포함하는, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태, 또는 헤모글로빈의 감소된 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료방법을 제공하고, 여기서 초기 용량 이후 하나 이상의 용량의 추가 전에 혈청 EPO 수치가 대략 기준선 수준으로 회복된다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 외인성 에리트로포이에틴(EPO)의 투여와 관련된 심혈관 부작용 및 혈전색전증의 위험성을 최소화하면서 EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태, 또는 헤모글로빈의 감소된 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적인 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 7, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.
- [0338] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 연속 용량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여 혈청 EPO 수치가 기준선 혈청 EPO 수준으로 현저히 증가하지 않으면서 환자에서의 헤모글로빈 수치를 기준선 헤모글로빈 수치에 비해 증가시킴을 포함하는, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태, 또는 헤모글로빈의 감소된 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 외인성 EPO의 투여와 관련된 심혈관 부작용 및 혈전색전증의 위험성을 최소화하면서 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태, 또는 헤모글로빈의 감소된 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적인 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 7, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.
- [0339] 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 외인성 에리트로포이에틴(EPO)의 투여와 관련된 심혈관 부작용 및 혈전색전

증의 위험성을 최소화하면서 EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태, 또는 헤모글로빈의 감소된 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료방법을 제공한다.

- [0340] 특정 실시양태에서, 혈청 EPO 수치는 상기 HIF 프로필 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제 용량을 투여한지 약 1주, 약 6일, 약 5일, 약 4일, 약 3일, 약 2일, 약 24시간, 약 18시간 또는 약 12시간 내에 대략 기준선 수준으로 회복된다.
- [0341] 특정 실시양태에서, 혈청 EPO 수치는 EPO의 기준선 수치인 약 5mIU/mL, 약 4mIU/mL, 약 3mIU/mL, 약 2mIU/mL 또는 약 1mIU/mL 내로 회복된다.
- [0342] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해, 예를 들어, 약 1주, 약 2주, 약 3주 또는 약 4주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL, 약 0.1 내지 약 0.9g/dL, 약 0.1 내지 약 0.8g/dL, 약 0.1 내지 약 0.7g/dL, 약 0.1 내지 약 0.6g/dL, 또는 약 0.1 내지 약 0.5g/dL 상승된다. 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해, 예를 들어, 약 1주, 약 2주, 약 3주 또는 약 4주의 기간에 걸쳐 약 0.1g/dL 이상, 약 0.2g/dL 이상, 약 0.3g/dL 이상, 약 0.4g/dL 이상, 약 0.5g/dL 이상, 약 0.6g/dL 이상, 약 0.7g/dL 이상, 약 0.8g/dL 이상, 약 0.9g/dL 이상 또는 약 1.0g/dL 이상 상승된다.
- [0343] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 1주의 기간에 걸쳐 약 0.1g/dL 상승된다. 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 2주의 기간에 걸쳐 약 0.1g/dL 상승된다. 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 3주의 기간에 걸쳐 약 0.5g/dL 상승된다. 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 4주의 기간에 걸쳐 약 0.6g/dL 상승된다.
- [0344] 특정 실시양태에서, 본원은 빈혈을 갖는 환자에게 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1의 유효량을 투여함을 포함하는, 빈혈[예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈 또는 이와 관련된 빈혈, 만성 심부전에 따른 빈혈, 노화의 특발 빈혈; 만성 질환, 골수이형성 증후군, 골수 섬유증의 빈혈; 기타 재생불량성 또는 형성이상 빈혈; 화학요법 유도된 빈혈(암, C형 간염 또는 골수 생산을 저하시키는 기타 만성 약물 치료용 화학요법 포함), 혈액 손실로 인한 빈혈, 철 결핍으로 인한 빈혈, 비타민 B12 결핍으로 인한 빈혈, 겸상적혈구 질환 또는 지중해성 빈혈]의 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 여기서 EPO 발현의 일일 패턴은 위에 기재된 투여에 반응하여 환자에서 모방된다. 특정 실시양태에서, 본원은 빈혈을 갖는 환자에게 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1의 유효량을 투여함을 포함하는, 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈의 치료방법을 제공하고, 여기서 EPO 발현의 일일 패턴은 위에 기재된 투여에 반응하여 환자에서 모방된다.
- [0345] 특정 실시양태에서, 본원은 만성 신장 질환(CKD)에 따른 빈혈을 갖는 환자에게 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1의 유효량을 투여함을 포함하는, CKD에 따른 빈혈의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 1일 용량은 경구로, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 1일 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 1, 2, 3, 4 또는 5단계 만성 신장 질환이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 3, 4 또는 5단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 1단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 2단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 3단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 4단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 5단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 투석전 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 투석 환자이고 이들 환자는 말기 신장 질환(end stage renal disease; ESRD)을 갖는 환자로 지칭될 수 있다. 이러한 특정 실시양태에서, CKD 또는 ESRD에 따른 빈혈은 에포에틴 알파, 에포에틴 베타, 다베포에틴 또는 페기네사타이드와 같은 rhEPO 제품을 포함하는 혈구형성 자극제를 사용한 치료에 무반응성일 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 이전에 빈혈 치료를 받았던 반면, 특정한 대안적 실시양태에서, 상기 환자는 이전에 빈혈 치료를 받지 않았다.
- [0346] 특정 실시양태에서, 상기 환자는 만성 신장 질환을 갖는 환자이다. 특정한, 보다 구체적인 실시양태에서, 상기 환자는 내인성 EPO 하루주기 순환 발현 패턴을 갖지 않는다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물(즉, 섹션 5.2에 기재된 화합물)은 EPO의 정상적 및 내인성 하루주기 패턴(즉, 건강한 사람의 패턴)을 모방하기 위해 투여되어 EPO 발현의 피크가 6p.m. 내지 자정 사이에 생기도록 한다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 EPO 피크가 코르티솔 피크보다 앞서는, 구체적으로는 EPO 피크가 코르티솔 피크보다 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간 또는 약 8시간 앞서는 시점에 투여한다. 특정 실시양태에서, 코르티솔 피크는 아침에 존재한다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 8a.m., 9a.m., 10a.m., 11a.m., 12p.m., 1p.m. 또는 2p.m.에 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 아침식사후 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 아침

식사와 8a.m., 9a.m., 10a.m., 11a.m., 12p.m., 1p.m. 또는 2p.m. 사이에 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 점심식사 전에 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 아침식사와 점심식사 사이에 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 점심식사 후에 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 점심식사와 2p.m. 사이에 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 매일 동일한 시간에 또는 대략 동일한 시간에 투여된다. 구체적인 실시양태에서, 본원은 만성 신장 질환을 갖는 대상체에서의 빈혈의 치료방법을 제공하고, 여기서 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 약 300mg, 약 310mg, 약 320mg, 약 330mg, 약 340mg, 약 350mg, 약 360mg, 약 370mg, 약 380mg, 약 390mg, 약 400mg, 약 410mg, 약 420mg, 약 430mg, 약 440mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg의 1일 용량이 매일 아침과 2pm 사이 동일한 시간에 투여된다.

[0348] **5.3.2 총철결합능**

[0349] 상 2a 임상실험은 3, 4 또는 5단계 CKD 환자에서 화합물 1의 HIF 프로릴 하이드록실라제 억제제가 위약 처리된 환자에 비해 투여 후 6주에 TIBC 수치를 상승시킬 수 있음을 보여주었다. 예상치않게, TIBC 수치의 상승은 혈청 철 수치의 증가와는 관련이 없다. 추가로, 화합물 1이 TIBC를 용량-관련하여 증가시키고 TSAT를 감소시키는 것으로 밝혀져 화합물 1의 투여가 철 가동화(iron mobilization)를 개선시킴을 시사한다.

[0350] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 약제학적 유효량의 본원에 기재된 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 투여함을 포함하는, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 여기서 상기 약제학적 유효량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 환자에서의 총철결합능을 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상 또는 50% 이상 증가시키기에 적합하다. 보다 구체적인 실시양태에서, 상기 약제학적 유효량은, 총 혈청 철 수치는 증가시키지 않으면서 또는 많아야 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20% 또는 25% 증가시키면서, 환자에서의 총철결합능을 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상 또는 50% 이상 증가시키기에 적합하다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 7, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.

[0351] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 내인성 생산의 증가에 의해 치료되는 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 약제학적 유효량의 본원에 기재된 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 투여함을 포함하는, 내인성 EPO 생산에 의해 치료되는 질환 또는 병태의 치료방법을 제공하고, 여기서 상기 약제학적 유효량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 환자에서의 총철결합능을 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상 또는 50% 이상 증가시키기에 적합하다. 보다 구체적인 실시양태에서, 상기 약제학적 유효량은, 총 혈청 철 수치는 증가시키지 않으면서 또는 많아야 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20% 또는 25% 증가시키면서, 환자에서의 총철결합능을 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상 또는 50% 이상 증가시키기에 적합하다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 7, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.

- [0352] 특정 실시양태에서, 본원은 빈혈을 갖는 환자에게 약제학적 유효량의 본원에 기재된 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 투여함을 포함하는, 환자의 빈혈을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 약제학적 유효량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 환자에서의 총철결합능을 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상 또는 50% 이상 증가시키기에 적합하다. 보다 구체적인 실시양태에서, 상기 약제학적 유효량은, 총 혈청 철 수치는 증가시키지 않으면서 또는 많아야 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20% 또는 25% 증가시키면서, 환자에서의 총철결합능을 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상 또는 50% 이상 증가시키기에 적합하다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 7, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.
- [0353] 특정 실시양태에서, 빈혈은, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈 또는 이와 관련된 빈혈, 만성 심부전에 따른 빈혈, 노화의 특발 빈혈; 만성 질환, 골수이형성 증후군, 골수 섬유증의 빈혈; 기타 재생불량성 또는 형성이상 빈혈; 화학요법 유도된 빈혈(암, C형 간염 또는 골수 생산을 저하시키는 기타 만성 약물 치료용 화학요법 포함), 혈액 손실로 인한 빈혈, 철 결핍으로 인한 빈혈, 비탄민 B12 결핍으로 인한 빈혈, 겸상적혈구 질환 또는 지중해성 빈혈이다.
- [0354] 특정한, 보다 구체적인 실시양태에서, 빈혈은 만성 신장 질환(CKD)에 따른 빈혈이고, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제의 1일 용량은 경구로, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 1일 용량은 1일 1회로 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 1, 2, 3, 4 또는 5단계 만성 신장 질환이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 3, 4 또는 5단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 1단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 2단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 3단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 4단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 5단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 투석전 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 투석 환자이고 이들 환자는 말기 신장 질환(ESRD)을 갖는 환자로 지칭될 수 있다. 이러한 특정 실시양태에서, CKD 또는 ESRD에 따른 빈혈은 에포에틴 알파, 에포에틴 베타, 다베포에틴 또는 페기네사타이드와 같은 rhEPO 제품을 포함하는 혈구형성 자극제를 사용한 치료에 무반응성일 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 이전에 빈혈 치료를 받았던 반면, 특정한 대안적 실시양태에서, 상기 환자는 이전에 빈혈 치료를 받지 않았다.
- [0355] 특정 실시양태에서, 감소된 EPO 생산과 관련된 질환 또는 병태는 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈이다. 특정 실시양태에서, 내인성 EPO 생산에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태는 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈이다.
- [0356] 특정 실시양태에서, 본원은 감소된 내인성 헤모글로빈 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 약제학적 유효량의 본원에 기재된 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 투여함을 포함하는, 환자에서의 감소된 내인성 헤모글로빈 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 여기서 상기 약제학적 유효량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 환자에서의 총철결합능을 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상 또는 50% 이상 증가시키기에 적합하다. 보다 구체적인 실시양태에서, 상기 약제학적 유효량은, 총 혈청 철 수치는 증가시키지 않으면서 또는 많아야 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20% 또는 25% 증가시키면서, 환자에서의 총철결합능을 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상 또는 50% 이상 증가시키기에 적합하다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드

트록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 7, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.

[0357] 특정 실시양태에서, 본원은 내인성 헤모글로빈 생산의 증가에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 약제학적 유효량의 본원에 기재된 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 투여함을 포함하는, 내인성 헤모글로빈 생산의 증가에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태의 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 여기서 상기 약제학적 유효량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 환자에서의 총철결합능을 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상 또는 50% 이상 증가시키기에 적합하다. 보다 구체적인 실시양태에서, 상기 약제학적 유효량은, 총 혈청 철 수치는 증가시키지 않으면서 또는 많아야 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20% 또는 25% 증가시키면서, 환자에서의 총철결합능을 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상 또는 50% 이상 증가시키기에 적합하다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 7, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.

[0358] 특정 실시양태에서, 감소된 내인성 헤모글로빈 생산과 관련된 질환 또는 병태는 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈이다. 특정 실시양태에서, 내인성 헤모글로빈 생산의 증가에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태는 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈이다.

[0359] 특정 실시양태에서, 혈청 철은 단백질제거(deproteinization) 없이 페로진(FerroZine) 방법을 기초로 한 시험을 사용하여 측정할 수 있다. 견본을 로슈 진단 시약(Roche Diagnostics Reagents)을 사용하여 로슈 모듈러 인스트루먼트(Roche Modular Instrument)로 분석한다. 산성 조건하에, 철은 트랜스페린(transferrin)으로부터 분리된다. 아스코르베이트가 분리된 Fe^{3+} 이온을 Fe^{2+} 이온으로 환원시키면, 페로진과 반응하여 착색된 착체를 형성한다. 색 강도는 철 농도에 정비례하고 광도측정법으로 측정할 수 있다.

[0360] 특정 실시양태에서, 불포화 철 결합능(unsaturated iron binding capacity; UIBC)은 혈청을 공지된 농도의 철을 함유하는 알칼리성 완충제/환원제 용액에 첨가하여 트랜스페린 상의 이용가능한 결합 위치를 포화시킴으로써 측정할 수 있다. 페로진 크로모겐(chromogen)은 Fe^{2+} 와만 반응하므로, 철 환원제를 첨가하여 모든 철이 Fe^{2+} (ferrous) 상태로 존재하도록 한다. 과량의 미결합 2가 철은 페로진 크로모겐과 반응하여 마젠타(magenta) 착체를 형성하는데, 이는 분광분석으로 측정한다. 불포화 철 결합능(UIBC)은 첨가된 철 용액의 농도와 과량의 미결합 철의 농도의 측정된 차이와 같다. 혈청 TIBC는 총 혈청 철에 UIBC를 더한 것과 같고, 따라서 UIBC와 혈청 철 측정의 결과를 사용하여 계산할 수 있다.

[0361] 총철결합능(TIBC)은 철을 트랜스페린과 결합시키는 혈액 능력의 척도이고 혈액을 당기고 혈액이 이동시킬 수 있는 철의 최대량을 측정함으로써 수행된다. 따라서, TIBC는 철 저장소로부터 적혈구 전구세포로 철을 이동시키기 위한 두 개의 결합 위치를 함유하는 트랜스페린의 순환량을 대표한다.

[0362] 혈청 철 수치 측정은 얼마나 많은 양의 철이 혈장에 있는지를 측정한다. 혈청에서 발견되는 철의 양은 세포에 저장된 철을 동원하는 능력에 좌우된다. 철의 동원 과정은 혈장으로 수송되는 철의 양을 조절하기 위해 일제히 작용하는 페로포틴 및 헵시딘에 의해 제어된다. 페로포틴은 철을 세포 내외로 이동시키는 반면, 헵시딘은 페로포틴의 작용을 조절하고, 이로써 철이 혈장으로 방출될지 또는 세포 내에 잔류될지가 결정된다. 따라서, 다량의 철이 세포 내에 저장되고 비교적 낮은 수치의 혈청 철이 페로포틴 및 헵시딘의 활성화에 좌우된다.

[0363] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 연속 용량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여, 혈청 철 수치가 기준선 에 비해 현저히 증가됨 없이, 환자에서의 TIBC를 기준선 TIBC에 비해 증가시키는, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 증가된 혈청 철 수치와 관련된 심혈관 부작용 및 혈전색전증의 위험성을 최소화하면서 EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 빈혈, 예를

들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈이다.

[0364] 특정 실시양태에서, 본원은 내인성 에리트로포이에틴(EPO) 생산의 증가에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 연속 용량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여, 혈청 철 수치가 기준선에 비해 현저히 증가됨 없이, 환자에서의 TIBC를 기준선 TIBC에 비해 증가시키는, 내인성 EPO 생산의 증가에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태의 치료방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 증가된 혈청 철 수치와 관련된 심혈관 부작용 및 혈전색전증의 위험성을 최소화하면서 내인성 EPO 생산의 증가에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태의 치료방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈이다.

[0365] 특정 실시양태에서, TIBC는 기준선 TIBC에 비해 약 10 μ g/dL, 약 20 μ g/dL, 약 30 μ g/dL, 약 40 μ g/dL, 약 50 μ g/dL, 약 60 μ g/dL, 약 70 μ g/dL, 약 80 μ g/dL, 약 90 μ g/dL 또는 약 100 μ g/dL 증가된다. 특정 실시양태에서, TIBC는 약 10 μ g/dL 이상, 약 20 μ g/dL 이상, 약 30 μ g/dL 이상, 약 40 μ g/dL 이상, 약 50 μ g/dL 이상, 약 60 μ g/dL 이상, 약 70 μ g/dL 이상, 약 80 μ g/dL 이상, 약 90 μ g/dL 이상 또는 약 100 μ g/dL 이상 증가된다. 특정 실시양태에서, TIBC는 약 10 μ g/dL 내지 약 60 μ g/dL, 약 10 μ g/dL 내지 약 50 μ g/dL, 약 10 μ g/dL 내지 약 40 μ g/dL, 약 10 μ g/dL 내지 약 30 μ g/dL, 또는 약 10 μ g/dL 내지 약 20 μ g/dL 증가된다. 특정 실시양태에서, TIBC는 약 20 μ g/dL 내지 약 60 μ g/dL, 약 30 μ g/dL 내지 약 60 μ g/dL, 약 40 μ g/dL 내지 약 60 μ g/dL, 또는 약 50 μ g/dL 내지 약 60 μ g/dL 증가된다.

[0366] 이러한 특정 실시양태에서, TIBC 증가는 기준선 TIBC에 비해 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주 또는 약 6주에 걸쳐 일어난다.

[0367] 특정 실시양태에서, 혈청 철 수치는 기준선 혈청 철 수치에 비해 약 20 μ g/dL 미만, 약 15 μ g/dL 미만, 약 10 μ g/dL 미만 또는 약 5 μ g/dL 미만 증가된다. 특정 실시양태에서, 혈청 철 수치는 약 0 μ g/dL 내지 약 20 μ g/dL, 약 0 μ g/dL 내지 약 15 μ g/dL, 약 0 μ g/dL 내지 약 10 μ g/dL, 또는 약 0 μ g/dL 내지 약 5 μ g/dL 증가된다.

[0369] 5.3.3 헵시딘 수치

[0370] 상 2a 임상실험은 3, 4 또는 5단계 CKD 환자에서 화합물 1의 HIF 프로릴 하이드록실라제 억제제가 기준선 및 위약 처리된 환자에 비해 투여 후 6주에 혈청 헤모글로빈 수치를 상승시킬 수 있음을 보여주었다. 예상치않게, 헤모글로빈 수치의 상승은 헵시딘 수치의 감소와는 관련이 없다.

[0371] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 약제학적 유효량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 투여함을 포함하는, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 여기서 상기 약제학적 유효량은 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제의 투여 전 헵시딘 수치에 비해 헵시딘의 혈청 수치를 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 4% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상, 19% 이상 또는 20% 이상 감소시키지 않으면서 하루주기 사이클 동안의 혈청 EPO의 피크 수치를 혈청 EPO의 최저치에 비해 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 100% 이상, 110% 이상, 120% 이상, 130% 이상, 140% 이상 또는 150% 이상 증가시키기에 적합하다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 7, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 특정 실시양태에서, 감소된 내인성 EPO 생산과 관련된 질환 또는 병태는 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 비중증 빈혈, 울혈성 심부전에 따른 비중증 빈혈 및 노화의 특발 빈혈이다.

[0372] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 내인성 생산의 증가에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 약제학적 유효량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 투여함을

포함하는, EPO의 내인성 생산의 증가에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태의 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 여기서 상기 억제학적 유효량은 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제의 투여 전 헵시딘 수치에 비해 헵시딘의 혈청 수치를 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 4% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상, 19% 이상 또는 20% 이상 감소시키지 않으면서 하루주기 사이클 동안의 혈청 EPO의 피크 수치를 혈청 EPO의 최저치에 비해 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 100% 이상, 110% 이상, 120% 이상, 130% 이상, 140% 이상 또는 150% 이상 증가시키기에 적합하다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 1, 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 7, 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 특정 실시양태에서, 내인성 EPO 생산의 증가에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태는 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 비중증 빈혈, 울혈성 심부전에 따른 비중증 빈혈 및 노화의 특발 빈혈이다.

[0373] 특정 실시양태에서, 본원은 내인성 헤모글로빈 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 억제학적 유효량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 투여함을 포함하는, 내인성 헤모글로빈 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 여기서 상기 억제학적 유효량은 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제의 투여 전 헵시딘 수치에 비해 헵시딘의 혈청 수치를 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 4% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상, 19% 이상 또는 20% 이상 감소시키지 않으면서 헤모글로빈의 피크 수치를 치료전 헵시딘 수치에 비해 2% 이상, 3% 이상, 4% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상 또는 20% 이상 증가시키기에 적합하다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 1, 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 7, 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 특정 실시양태에서, 감소된 내인성 헤모글로빈 생산과 관련된 질환 또는 병태는 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 비중증 빈혈, 울혈성 심부전에 따른 비중증 빈혈 및 노화의 특발 빈혈이다.

[0374] 특정 실시양태에서, 본원은 내인성 헤모글로빈 생산의 증가에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 억제학적 유효량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 투여함을 포함하는, 내인성 헤모글로빈 생산의 증가에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태의 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 여기서 상기 억제학적 유효량은 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제의 투여 전 헵시딘 수치에 비해 헵시딘의 혈청 수치를 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 4% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상, 19% 이상 또는 20% 이상 감소시키지 않으면서 헤모글로빈의 피크 수치를 치료전 헵시딘 수치에 비해 2% 이상, 3% 이상, 4% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상 또는 20% 이상 증가시키기에 적합하다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 1, 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 7, 또는

이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 특정 실시양태에서, 내인성 헤모글로빈 생산의 증가에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태는 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 비중증 빈혈, 울혈성 심부전에 따른 비중증 빈혈 및 노화의 특발 빈혈이다.

[0375] 특정 실시양태에서, 본원은 빈혈을 갖는 환자에게 약제학적 유효량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 투여함을 포함하는, 환자에서의 빈혈의 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 여기서 상기 약제학적 유효량은 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제의 투여 전 헵시딘 수치에 비해 헵시딘의 혈청 수치를 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 4% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상, 19% 이상 또는 20% 이상 감소시키지 않으면서 헤모글로빈의 피크 수치를 치료전 헵시딘 수치에 비해 2% 이상, 3% 이상, 4% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상 또는 20% 이상 증가시키기에 적합하다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적으로, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 7, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 특정 실시양태에서, 내인성 헤모글로빈 생산의 증가에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태는 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환(CKD)에 따른 비중증 빈혈, 울혈성 심부전에 따른 비중증 빈혈 및 노화의 특발 빈혈이다. 특정 실시양태에서, 빈혈은, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈 또는 이와 관련된 빈혈, 만성 심부전에 따른 빈혈, 노화의 특발 빈혈; 만성 질환, 골수이형성 증후군, 골수 섬유증의 빈혈; 기타 재생불량성 또는 형성이상 빈혈; 화학요법 유도된 빈혈(암, C형 간염 또는 골수 생산을 저하시키는 기타 만성 약물 치료용 화학요법 포함), 혈액 손실로 인한 빈혈, 철 결핍으로 인한 빈혈, 비탄닌 B12 결핍으로 인한 빈혈, 겸상적혈구 질환 또는 지중해성 빈혈이다.

[0376] 특정 실시양태에서, 이러한 1일 용량은 경구로, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 1일 용량은 1일 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 1, 2, 3, 4 또는 5단계 만성 신장 질환이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 3, 4 또는 5단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 1단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 2단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 3단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 4단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 5단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 투석전 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 투석 환자이고 이들 환자는 말기 신장 질환(ESRD)을 갖는 환자로 지칭될 수 있다. 이러한 특정 실시양태에서, CKD 또는 ESRD에 따른 빈혈은 에포에틴 알파, 에포에틴 베타, 다베포에틴 또는 페기네사타이드와 같은 rhEPO 제품을 포함하는 혈구형성 자극제를 사용한 치료에 무반응성일 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 이전에 빈혈 치료를 받았던 반면, 특정한 대안적 실시양태에서, 상기 환자는 이전에 빈혈 치료를 받지 않았다.

[0377] 특정 실시양태에서, 헵시딘 발현은 문헌[Ganz, T. et al., "Immunoassay for human serum hepcidin" Blood 112: 4292-4297 (2008)]에 기재된 바와 같이 측정할 수 있다. 간단히 살펴보면, 사람 헵시딘에 대한 항체를 생산자 프로토콜에 따라 스타필로코커스 단백질 A에 대해 정제하였고, 96웰 플레이트를 항체로 도포한 다음, 10ng/mL의 바이오티닐화(biotinylated) 헵시딘-25을 트래이서(tracer)로서 첨가하면서 0.05% 트윈(Tween)-20을 함유하는 트리스 완충 염수(Tris-buffered saline)(TBS-Tween 20) 중 100 µL(표준 샘플) 또는 200 µL(매우 낮은 농도의 헵시딘을 갖는 샘플)의 1:20 희석물의 혈청 또는 1:10 희석물의 뇨로 항온시켰다. 트래이서를 함유하는 TBS-Tween 20 완충액 중 합성 헵시딘 4000ng/mL의 연속 2배 희석액으로 표준 커브를 제작하였다. 합성 헵시딘 및 바이오티닐화 헵시딘의 완전성(integrity) 및 생물활성을 페로포틴-녹색 형광 단백질 발현 HEK-293 세포를 사용한 질량 분광법 및 생검으로 검증하였다. 세척후, 측정을 스트렙타비딘-퍼옥시다제(streptavidin-peroxidase) 및 테트라메틸 벤지딘으로 진행하였다. 효소 반응을 황산으로 중지하고 플레이트를 450nm에서 DTX 880 마이크로플레이트 판독기로 판독하였다. 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 소프트웨어를 사용하여 12-포인트 피트(12-point fit)로 표준 커브를 피팅(fitting)하였다. 이어서 피팅된 커브를 샘플 흡수도 판독치를 헵시딘 농도로 전환시키는데 사용한다.

[0378] 혈청 헤모글로빈 수치는, 예를 들어, 적혈구가 용해되고 페리시안화칼륨이 헤모글로빈을 메트헤모글로빈으로 산

화시키고 이는 시안화칼륨과 결합하여 시안메트헤모글로빈을 형성하는 표준접근법 CBC를 사용하여 측정할 수 있다. 분광분석법으로 갈색이 측정되고 상응하는 헤모글로빈이 보고된다.

[0379] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 연속 용량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여 헵시딘을 기준선 수치에 비해 현저히 증가시키지 않으면서 혈청 헤모글로빈 수치를 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 증가시킴을 포함하는, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 병태는 만성 신장 질환에 따른 비중증 빈혈, 울혈성 심부전에 따른 비중증 빈혈 및 노화의 특발 빈혈로부터 선택된다.

[0380] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 내인성 생산의 증가에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태를 갖는 환자에게 연속 용량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여 헵시딘을 기준선 수치에 비해 현저히 증가시키지 않으면서 혈청 헤모글로빈 수치를 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 증가시킴을 포함하는, EPO의 내인성 생산의 증가에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 비중증 빈혈, 울혈성 심부전에 따른 비중증 빈혈 또는 노화의 특발 빈혈이다. 특정 실시양태에서, EPO의 내인성 생산의 증가에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태는 만성 신장 질환에 따른 비중증 빈혈, 울혈성 심부전에 따른 비중증 빈혈 및 노화의 특발 빈혈로부터 선택된다.

[0381] 특정 실시양태에서, 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 헤모글로빈 수치에 비해, 예를 들어 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주 또는 약 6주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL, 약 0.1 내지 약 0.9g/dL, 약 0.1 내지 약 0.8g/dL, 약 0.1 내지 약 0.7g/dL, 약 0.1 내지 약 0.6g/dL, 또는 약 0.1 내지 약 0.5g/dL 상승된다. 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해, 예를 들어 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주 또는 약 6주의 기간에 걸쳐 약 0.1g/dL 이상, 약 0.2g/dL 이상, 약 0.3g/dL 이상, 약 0.4g/dL 이상, 약 0.5g/dL 이상, 약 0.6g/dL 이상, 약 0.7g/dL 이상, 약 0.8g/dL 이상, 약 0.9g/dL 이상 또는 약 1.0g/dL 이상 상승된다.

[0382] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 약 1주의 기간에 걸쳐 약 0.1g/dL 상승된다. 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 약 2주의 기간에 걸쳐 약 0.1g/dL 상승된다. 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 약 3주의 기간에 걸쳐 약 0.5g/dL 상승된다. 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 약 4주의 기간에 걸쳐 약 0.6g/dL 상승된다. 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 약 5주의 기간에 걸쳐 약 0.6g/dL 상승된다. 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 약 6주의 기간에 걸쳐 약 0.6g/dL 상승된다.

[0383] 특정 실시양태에서, 헵시딘 발현은 기준선 헵시딘 발현 수치에 비해 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만 또는 약 1% 미만 감소된다. 특정 실시양태에서, 헵시딘 발현은 기준선 헵시딘 발현 수치에 비해 약 0% 내지 약 20%, 약 0% 내지 약 15%, 약 0% 내지 약 10%, 약 0% 내지 약 5%, 약 0% 내지 약 4%, 약 0% 내지 약 3%, 약 0% 내지 약 2%, 또는 약 0% 내지 약 1% 감소된다. 특정 실시양태에서, 헵시딘 발현은 기준선 헵시딘 발현 수치에 비해 약 20%, 약 15%, 약 10%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2% 또는 약 1% 감소된다.

[0385] 5.3.4 에리트로페론 수치(erythroferrone level)

[0386] 특정 실시양태에서, 본원은 만성 신장 질환에 따른 비중증 빈혈, 울혈성 심부전에 따른 비중증 빈혈 또는 노화의 특발 빈혈을 갖는 환자에게 연속 용량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 충분한 횟수로 투여하여 에리트로페론 발현을 기준선 에리트로페론 발현 수치에 비해 현저히 증가시키지 않으면서 혈청 헤모글로빈 수치를 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 증가시킴을 포함하는, 만성 신장 질환에 따른 비중증 빈혈, 울혈성 심부전에 따른 비중증 빈혈 및 노화의 특발 빈혈로부터 선택된 질환 또는 병태의 치료방법을 제공한다.

[0387] 특정 실시양태에서, 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 1주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 특정 실시양태에서, 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 1주의 기간에 걸쳐 약 0.1g/dL 상승된다.

- [0388] 특정 실시양태에서, 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 2주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 특정 실시양태에서, 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 2주의 기간에 걸쳐 약 0.1g/dL 상승된다.
- [0390] *
- [0392] 특정 실시양태에서, 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 3주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 특정 실시양태에서, 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 3주의 기간에 걸쳐 약 0.5g/dL 상승된다.
- [0393] 특정 실시양태에서, 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 4주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 특정 실시양태에서, 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 4주의 기간에 걸쳐 약 0.6g/dL 상승된다.
- [0394] 특정 실시양태에서, 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 5주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 특정 실시양태에서, 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 5주의 기간에 걸쳐 약 0.6g/dL 상승된다.
- [0395] 특정 실시양태에서, 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 6주의 기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 1.0g/dL 상승된다. 특정 실시양태에서, 혈청 헤모글로빈 수치는 기준선 혈청 헤모글로빈 수치에 비해 6주의 기간에 걸쳐 약 0.6g/dL 상승된다.
- [0396] 특정 실시양태에서, 에리트로페론 전사는, 예를 들어 RNA(서열 번호 3 참조)의 qRT-PCR에 의한 측정시, 기준선 에리트로페론 전사 수치에 비해 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만 또는 약 1% 미만 증가한다.
- [0397] 특정 실시양태에서, 에리트로페론 단백질 발현은, 예를 들어 에리트로페론 단백질(서열 번호 2 참조)의 웨스턴 블롯(western blot)에 의한 측정시, 기준선 에리트로페론 발현 수치에 비해 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만 또는 약 1% 미만 증가한다.
- [0398] 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 만성 신장 질환에 따른 비중증 빈혈이다. 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 울혈성 심부전에 따른 비중증 빈혈이다. 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 노화의 특발 빈혈이다.
- [0399] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 1일 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 경구 투여된다.
- [0400] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 헤테로사이클릭 카복스아미드이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 피리딘 카복스아미드, 퀴놀린 카복스아미드 및 이소퀴놀린 카복스아미드로부터 선택된다.
- [0401] 특정 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적인 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적인 실시양태에서, 상기 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화합물 7, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.
- [0403] **5.4 HIF 프롤릴 하이드록실라제 조절과 관련된 질환**
- [0404] 본원은 또한 특히 말초혈관질환(PVD); 관상동맥질환(CAD); 심부전; 허혈; 저산소증; 빈혈; 상처 치유; 궤양; 허혈성 궤양; 부적당한 수혈; 불량한 모세혈관 순환; 소동맥 동맥경화증; 정맥 울혈; (예를 들어, 관상동맥에서의) 죽상경화 병변; 협심증; 심근경색; 당뇨병; 고혈압; 버거병(Burgers disease); VEGF, GAPDH 및

/또는 EPO의 비정상적 수치와 관련된 질환; 크론병(Crohn's disease); 궤양성 대장염; 건선; 사르코이드증; 류마티스성 관절염; 혈관증; 오슬러-웨버-랑뒤병(Osler-Weber-Rendu disease); 유전성출혈모세혈관확장증; 고형 종양 또는 혈액 매개 종양(blood borne tumor) 및 후천성면역결핍증; 심방 부정맥; 심장 조직(예: 심근 및 심실), 골격근, (예를 들어 소뇌로부터의) 신경 조직, 내부 기관(예: 위, 장, 췌장, 간, 비장 및 폐), 및 말단 부속물(예: 손가락 및 발가락)의 허혈성 조직 손상의 치료 및/또는 예방 및/또는 제어 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본원은 특히 말초혈관질환(PVD); 관상동맥질환(CAD); 심부전; 허혈; 저산소증; 빈혈; 상처 치유; 궤양; 허혈성 궤양; 부적당한 수혈; 불량한 모세혈관 순환; 소동맥 동맥경화증; 정맥 울혈; (예를 들어, 관상동맥에서의) 죽상경화 병변; 협심증; 심근경색; 당뇨병; 고혈압; 버거병; VEGF, GAPDH 및/또는 EPO의 비정상적 수치와 관련된 질환; 크론병; 궤양성 대장염; 건선; 사르코이드증; 류마티스성 관절염; 혈관증; 오슬러-웨버-랑뒤병; 유전성출혈모세혈관확장증; 고형 종양 또는 혈액 매개 종양 및 후천성면역결핍증; 심방 부정맥; 심장 조직(예: 심근 및 심실), 골격근, (예를 들어 소뇌로부터의) 신경 조직, 내부 기관(예: 위, 장, 췌장, 간, 비장 및 폐), 및 말단 부속물(예: 손가락 및 발가락)의 허혈성 조직 손상의 치료 및/또는 예방 및/또는 제어 방법을 제공하고, 여기서 상기 방법은 약제학적 유효량의 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제를 투여함을 포함하고, 상기 약제학적 유효량은

- [0405] a) EPO 혈청 수치의 일일 패턴을 회복하거나 유지시키고/시키거나 ,
- [0406] b) 총철결합능을 증가시키고/시키거나 ,
- [0407] c) 총철수치를 현저히 증가시키지 않으면서 총철결합능을 증가시키고/시키거나
- [0408] d) 헵시딘 수치를 현저히 감소시키지 않으면서,
- [0409] 상기 질환 중 하나 이상의 증상의 중증도 및 빈도를 감소시키기에 적합하다.
- [0410] 죽상경화 PVD는 다음 세가지 방식으로 존재할 수 있다:
- [0411] 1) 침습 시험(통상 신체 검정)을 기초로 진단된 죽상경화 PVD;
- [0412] 2) 운동시 다리 통증 증상이 있는 간헐성 파행; 및
- [0413] 3) 휴식시 다리 통증 및 사지-위협 허혈성 변화(통상은 비치유적 또는 감염된 피부 궤양)가 있는 위험한 사지 허혈.
- [0414] 본원은 또한 허혈 조직에서의 혈류, 산소 전달 및/또는 에너지 이용의 조절 방법에 관한 것으로, 본 방법은 사람에게 본원에 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 호변이성체의 유효량을 투여함을 포함할 수 있다.
- [0415] 본원에 언급된 화합물 및 조성물은 다수의 유용성을 가질 수 있고 몇몇 충족되지 않은 의학적 요구, 특히 다음을 처리할 수 있다:
- [0416] 1) HIF 프롤릴 하이드록실라제의 억제제로서 효과적이어서 사람 조직에서의 혈관형성 반응을 자극하는 조성물을 제공함으로써 허혈성 조직에서의 혈류, 산소 전달 및 에너지 이용을 증가시키는 방법을 제공함;
- [0417] 2) 사람 단백질 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제로서 효과적인 조성물을 제공함으로써 HIF-1-알파의 농도를 증가시켜 더 큰 활성을 야기하고 세포 저산소증에 대한 정상 반응인 다양한 생물학적 경로를 유지함;
- [0418] 3) 세포에서의 EPO 반응을 자극시키는데 효과적인 조성물을 제공하여 적혈구간세포의 적혈구로의 증식 및 분화를 조절함으로써 적혈구의 유지를 개선시킴;
- [0419] 4) 혈관형성 반응을 자극하는데 효과적인 조성물을 제공함으로써 혈관의 수와 밀도를 증가시켜 고혈압과 당뇨병의 불리한 결과, 특히 파행, 허혈성 궤양, 가속 고혈압 및 신부전을 완화시킴;
- [0420] 5) 저산소세포에서의 혈관 내피 성장인자(vascular endothelial growth factor: VEGF) 유전자 전사를 활성화시키는 조성물을 제공하여 중요한 생물학적 반응, 특히 혈관확장, 혈관 투과성, 및 내피세포 이동 및 증식의 자극을 증가시킴;
- [0421] 6) 저산소세포에서의 가용성 VEGF, VEGF의 억제제의 생산을 유도하는 조성물을 제공하여 중요한 생물학적 반응, 특히 항혈관형성 활성의 자극을 증가시킴.
- [0422] 따라서, 상기 및 기타 충족되지 않은 의학적 요구가 HIF 프롤릴 하이드록실라제의 불충분한 조절에 의해 야기되

는 허혈 세포에서의 혈류, 산소 전달 및 에너지 이용을 조절할 수 있는 본원에 기재된 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제에 의해 해결된다. 당해 분야의 숙련가는 또한 HIF-1-알파 프롤릴 하이드록실라제 효소의 억제가 사람 조직, 및 본원에서 구체적으로 지적된 증상 또는 질환 상태 이외의 증상 및 질환 상태의 개선에 기타 긍정적인 의학적 효과를 미칠 것으로 인식할 것이다. 그러나, 보다 상세한 사항이 혈관형성 과정과 관련된 질환 상태 및 병태에 관해 유발되기 때문에, 아직 기재되지 않거나 아직 공지되지 않은 병태들이 저산소증 및 기타 낮은 혈관 산소 상태에 대한 신체 자체의 반응을 자극하는 조성물에 의해 긍정적으로 영향을 받을 것이다.

[0423]

특정 실시양태에서, 본원은 HIF 프롤릴 하이드록실라제의 조절에 의해 개선되는 질환을 갖는 환자에게 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, HIF 프롤릴 하이드록실라제의 조절에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 24시간 동안 1 내지 3회, 예를 들어, 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 HIF 프롤릴 하이드록실라제의 조절에 의해 개선되는 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산을 1일 1회 투여함을 포함하는, HIF 프롤릴 하이드록실라제의 조절에 의해 개선되는 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 HIF 프롤릴 하이드록실라제의 조절에 의해 개선되는 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산을 1일 1회 투여함을 포함하는, HIF 프롤릴 하이드록실라제의 조절에 의해 개선되는 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0424]

특정 실시양태에서, 본원은 HIF 프롤릴 하이드록실라제(예를 들어, PHD1, PHD2 및/또는 PHD3)의 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, HIF 프롤릴 하이드록실라제의 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 PHD1의 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, PHD1의 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 PHD1의 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, PHD1의 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 PHD2의 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, PHD2의 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 PHD2의 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, PHD2의 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 PHD3의 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 {[5-

(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노)아세트산을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, PHD3의 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 PHD3의 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, PHD3의 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0425] 특정 실시양태에서, 본원은 HIF-알파(예를 들어, HIF-1-알파, HIF-2-알파 및/또는 HIF-3-알파)의 안정화에 의해 개선되는 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노)아세트산 또는 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, HIF-알파의 안정화에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노)아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 HIF-1-알파의 안정화에 의해 개선되는 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노)아세트산을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, HIF-1- α 의 안정화에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 HIF-1-알파의 안정화에 의해 개선되는 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, HIF-1- α 의 안정화에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 HIF-2-알파의 안정화에 의해 개선되는 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노)아세트산을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, HIF-2-알파의 안정화에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 HIF-2-알파의 안정화에 의해 개선되는 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, HIF-2-알파의 안정화에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0426] 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 HIF-3-알파의 안정화에 의해 개선되는 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노)아세트산을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, HIF-3-알파의 안정화에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 본원은 HIF-3-알파의 안정화에 의해 개선되는 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, HIF-3-알파의 안정화에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0427] 특정 실시양태에서, 본원은 에리트로포이에틴(EPO)의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노)아세트산 또는 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, EPO의 감소된 내인성 생산과 관련된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노)아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일

용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0428]

특정 실시양태에서, 본원은 빈혈을 갖는 환자에게 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, 빈혈[예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈 또는 이와 관련된 빈혈, 만성 심부전에 따른 빈혈, 노화의 특발 빈혈; 만성 질환, 골수이형성 증후군, 골수 섬유증의 빈혈; 기타 재생불량성 또는 형성이상 빈혈; 화학요법 유도된 빈혈(암, C형 간염 또는 골수 생산을 저하시키는 기타 만성 약물 치료용 화학요법 포함), 혈액 손실로 인한 빈혈, 철 결핍으로 인한 빈혈, 비탄민 B12 결핍으로 인한 빈혈, 겸상적혈구 질환 또는 지중해성 빈혈]의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 빈혈을 갖는 환자에게 유효량의 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산을 투여함을 포함하는, 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈의 치료방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 빈혈을 갖는 환자에게 유효량의 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산을 투여함을 포함하는, 빈혈, 예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈의 치료방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0429]

특정 실시양태에서, 본원은 만성 신장 질환(CKD)에 따른 빈혈을 갖는 환자에게 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, CKD에 따른 빈혈의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 1일 1회 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 1, 2, 3, 4 또는 5단계 만성 신장 질환이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 3, 4 또는 5단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 1단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 2단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 3단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 4단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 CKD는 5단계 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 만성 신장 질환은 투석전 만성 신장 질환이다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 투석 환자이고 이들 환자는 말기 신장 질환(ESRD)을 갖는 환자로 지칭될 수 있다. 이러한 특정 실시양태에서, CKD 또는 ESRD에 따른 빈혈과 같은 빈혈은 에포에틴 알파, 에포에틴 베타, 다베포에틴 또는 페기네사타이드와 같은 rhEPO 제품을 포함하는 혈구형성 자극제를 사용한 치료에 무반응성일 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 이전에 빈혈 치료를 받았던 반면, 특정한 대안적 실시양태에서, 상기 환자는 이전에 빈혈 치료를 받지 않았다.

[0430]

특정 실시양태에서, 본원은 혈관형성 관련 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, 혈관형성 관련 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 환자에게 유효량의 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, 혈관형성 조절방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 환자에게 유효량의 2-(5-(3-클로로페닐)-

3-하이드록시피롤리딘아미도)아세트산을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, 혈관 형성 조절방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤리딘아미도)아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0431] 특정 실시양태에서, 본원은 VEGF 또는 GAPDH 수치에 의해 영향을 받는 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤리딘아미도)아세트산)을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여함을 포함하는, VEGF 또는 GAPDH 수치에 의해 영향을 받는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤리딘아미도)아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0432] 특정 실시양태에서, 본원은 상처 치유를 촉진하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상처가 있는 환자에게 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤리딘아미도)아세트산)을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여하는 것을 포함한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤리딘아미도)아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 1일 용량은 약 150 mg, 약 300 mg, 약 450 mg, 또는 약 600 mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0433] 특정 실시양태에서, 본원은 손상 조직의 혈관 재건(revascularization)을 향상시키거나 맥관 구조를 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 손상 조직이 있는 환자에게 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤리딘아미도)아세트산)을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원은 허혈 조직을 혈관 생성시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤리딘-2-카보닐]아미노}아세트산의 유효량을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 허혈 조직이 있는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원은 허혈 조직을 혈관 생성시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤리딘아미도)아세트산의 유효량을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 허혈 조직이 있는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤리딘아미도)아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0434] 특정 실시양태에서, 본원은 피부 이식 대체물의 성장을 촉진시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 피부 이식을

받은 환자에게 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여하는 것을 포함한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0435] 특정 실시양태에서, 본원은 조직유도재생술(guided tissue regeneration: GTR)로 조직 복구를 촉진시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 환자에게 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여하는 것을 포함한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 상기 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0436] 특정 실시양태에서, 본원은 당뇨병망막병증, 황반 변성, 암, 겸상 적혈구 빈혈, 육종, 매독, 탄력 섬유성 가황색 종(pseudoxanthoma elasticum), 파제트병(Paget's disease), 정맥 폐색, 동맥 폐색, 경동맥 폐쇄성 질환, 만성 포도막염/유리체염, 마이코박테리아 감염증, 라임 병(Lyme's disease), 전신성 홍반성 루프스, 미숙아 망막증, 일스병(Eales' disease), 베체트병(Behcet's disease), 망막염 또는 맥락막염을 유발하는 감염증, 추정 안 히스토플라스마증(presumed ocular histoplasmosis), 베스트 병(Best's disease), 근시, 시신경유두소, 스타가르트병(Stargardt's disease), 평면부염, 만성 망막 박리, 고점도 증후군, 독소플라스마증, 외상 레이저 치료후 합병증, 피부홍조 관련 질환, 및 증식성 유리체 망막병증, 크론병, 궤양성 대장염, 건선, 사르코이드증, 류마티스성 관절염, 혈관종, 오슬러-웨버-랑뒤병, 또는 유전성출혈모세혈관확장증, 고형 종양 또는 혈액 매개 종양, 후천성면역결핍증, 골격근 및 심근 허혈, 뇌졸중, 관상동맥 질환, 말초 동맥 질환 및 관상동맥 질환으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 이러한 질환 또는 장애를 가진 환자에게 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 투여하는 것을 포함한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 상기 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0438] 5.5 용량 및 투여 용법

[0439] 본원은 섹션 5.4에 기재된 바와 같이 빈혈(예를 들어, 만성 신장 질환에 따른 빈혈)과 같은 다양한 질환 및 장애의 예방 및/또는 치료를 위한 HIF 프롤릴 하이드록실라아제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제의 투여 용법을 안내하기 위해 다양한 파라미터를 기재한다. 본 섹션에서는 HIF 프롤릴 하이드록실라아제 억제제 또는 HIF-알파

안정화제의 이러한 사용을 위한 여러 구체적인 용량을 제공한다. 특정 실시양태에서, 이러한 용량은 치료 시작 시 초기 용량이다. 다른 양태에서, 이러한 용량은 치료 과정 동안 후기에 조정된 용량이다. 특정 실시양태에서, HIF 프롤릴 하이드록실라아제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적인 실시양태에서, 화합물은 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다. 구체적인 실시양태에서, 화합물은 화합물 7, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.

[0440]

특정 실시양태에서, 본원은 만성 신부전에 따른 빈혈과 같은 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 1일 용량을 빈혈을 갖는 환자에 투여하는 것을 포함하며 상기 1일 용량은 약 100mg 내지 약 1,200mg, 약 200mg 내지 약 1,000mg, 약 400mg 내지 약 800mg, 약 450mg 내지 약 600mg, 또는 약 300mg 내지 약 600mg이다. 특정 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 1일 용량은 약 150mg 내지 약 600mg이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물의 1일 용량은 약 150mg 내지 약 300mg, 약 300mg 내지 약 600mg, 또는 약 600mg 내지 약 750mg이다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산) 약 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 350mg, 400mg, 450mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1,000mg, 1,050mg, 1,100mg, 1,150mg 또는 약 1,200mg이다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 300mg 이상, 약 450mg 이상 또는 약 600mg 이상이다.

[0441]

특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산) 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 화합물 1 240mg, 370mg, 500mg 또는 630mg이다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산) 약 240mg, 370mg, 500mg 또는 약 630mg이다.

[0442]

특정 실시양태에서, 본원은 만성 신부전에 따른 빈혈과 같은 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 빈혈을 갖는 환자에게 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)인 화합물의 1일 용량을 투여하는 것을 포함하

며, 여기서 상기 화합물은 연속적으로 및/또는 무기한으로 투여된다.

[0443]

특정 실시양태에서, 본원은 만성 신부전에 따른 빈혈과 같은 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 빈혈을 갖는 환자에게 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)인 화합물의 1일 용량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 1일 용량은 약 450mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 약 450mg의 1일 용량은 3개의 단위 제형, 예를 들어, 3개의 정제를 포함하며, 각각이 약 150mg의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산) 약 450mg의 1일 용량은 약 150mg 증가되어 상기 화합물의 1일 용량이 약 600mg일 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산) 약 450mg의 1일 용량은 약 150mg 감소되어 상기 화합물의 1일 용량이 약 300mg일 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 1일 용량은 약 300mg 감소되어 상기 화합물의 1일 용량은 약 150mg일 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 75mg, 약 100mg, 약 125mg, 약 150mg, 약 175mg, 약 200mg, 약 225mg, 약 250mg, 약 275mg 또는 약 300mg 증가 또는 감소될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 75mg 내지 300mg, 약 100mg 내지 약 300mg, 약 125mg 내지 약 300mg, 약 150mg 내지 약 300mg, 약 175mg 내지 약 300mg, 약 200mg 내지 약 300mg, 약 225mg 내지 약 300mg, 약 250mg 내지 약 300mg, 또는 약 275mg 내지 약 300mg 증가 또는 감소될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 75mg 내지 약 250mg, 약 100mg 내지 약 225mg, 또는 약 125mg 내지 약 200mg의 양으로 증가 또는 감소될 수 있다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 600mg 또는 약 750mg을 초과하지 않는다.

[0444]

특정 실시양태에서, 본원은 만성 신부전에 따른 빈혈과 같은 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 빈혈을 갖는 환자에게 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 화합물을 연속적으로 및/또는 무기한으로 투여될 수 있으며, 예를 들어, 연속 42일 이상 동안 투여될 수 있다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 화합물의 1일 용량은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산) 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg,

약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다.

[0445] 특정 실시양태에서, 본원은 만성 신부전에 따른 빈혈과 같은 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 빈혈을 갖는 환자에게 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자의 헤모글로빈 수준은 약 10.0g/dL 이상 및 13.0g/dL 이하의 수준에서 유지된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수준은 약 11.0g/dL 이상 및 약 13.0g/dL 이하의 수준에서 유지된다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수준은 약 11.0g/dL 이상 및 약 12.0g/dL 이하의 수준에서 유지된다. 이러한 특정 실시양태에서, 화합물의 1일 용량은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산) 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다.

[0446] 특정 실시양태에서, 본원은 만성 신부전에 따른 빈혈과 같은 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 빈혈을 갖는 환자에게 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자의 헤모글로빈 수준이 기준선 헤모글로빈 수준에 비해 약 1.2g/dL 이상 증가된다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 화합물의 1일 용량은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산) 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다.

[0447] 특정 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 투여는 헤모글로빈 수준이 13.0g/dL 이상인 경우 중단될 수 있다. 이러한 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수준이 12.5g/dL 이하가 되면 상기 화합물을 다시 투여할 수 있다.

[0448] 특정 실시양태에서, 헤모글로빈 수준이 모니터링되며, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 용량은 헤모글로빈 수준 및/또는 헤모글로빈 수준의 변화에 기초하여 조정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 용량은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 양을 150mg 또는 300mg 증가 또는 감소시킴으로써 조정될 수

있다.

[0449] 특정 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 1일 용량은 환자가 상기 화합물의 1일 용량을 제공받은 날부터 시작된 기간 이후에 증가될 수 있다. 특정 실시양태에서, 기간은 약 1주 내지 약 8주, 예를 들어, 약 2주 내지 약 7주, 약 3주 내지 약 6주, 또는 약 4주이다.

[0450] 특정 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 1일 용량은 기간 내에 1회 조정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 기간은 약 1주 내지 약 8주, 예를 들어, 약 2주 내지 약 7주, 약 3주 내지 약 6주, 또는 약 4주이다.

[0451] 특정 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 1일 용량은 헤모글로빈 수준이 기준선 헤모글로빈 수준에 비해 1.2g/dL 이상 증가되었을 경우 증가되지 않는다.

[0452] 특정 실시양태에서, 본원은 만성 신부전에 따른 빈혈과 같은 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 빈혈을 갖는 환자에게 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)인 화합물의 1일 용량을 투여하는 단계; 상기 화합물의 1일 용량의 투여 이후 상기 환자의 헤모글로빈 수준을 측정하고 기간 이후에 다시 측정하는 단계로, 여기서, 상기 환자의 헤모글로빈 수준이 약 10.0g/dL 미만이고 헤모글로빈 수준이 기간 이전에 측정된 수준에 비해 약 0.5g/dL 미만으로 감소한 경우; 또는 상기 환자의 헤모글로빈 수준이 약 10.0g/dL이고 헤모글로빈 수준이 기간 이전에 측정된 수준에 비해 약 0.4g/dL 이하로 변한 경우; 또는 상기 환자의 헤모글로빈 수준이 약 10.0 내지 약 10.9g/dL이고 헤모글로빈 수준이 기간 이전에 측정된 수준에 비해 약 0.5g/dL 미만으로 감소한 경우; 상기 1일 용량을 약 150mg 초과하는 화합물의 조정된 1일 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 1일 1회 투여되며 경구로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 1일 용량은 약 450mg이고 1일 용량이 약 150mg 증가된 경우 조정된 1일 용량은 약 600mg이다. 특정 실시양태에서, 기간은 약 1주 내지 약 8주, 예를 들어, 약 2주 내지 약 7주, 약 3주 내지 약 6주, 또는 약 4주이다. 특정 실시양태에서, 1일 용량은 약 75mg, 약 100mg, 약 125mg, 약 150mg, 약 175mg, 약 200mg, 약 225mg, 약 250mg, 약 275mg 또는 약 300mg 증가 또는 감소될 수 있다. 특정 실시양태에서, 1일 용량은 약 75mg 내지 약 300mg, 약 100mg 내지 약 300mg, 약 125mg 내지 약 300mg, 약 150mg 내지 약 300mg, 약 175mg 내지 약 300mg, 약 200mg 내지 약 300mg, 약 225mg 내지 약 300mg, 약 250mg 내지 약 300mg, 또는 약 275mg 내지 약 300mg의 양으로 증가 또는 감소될 수 있다. 특정 실시양태에서, 1일 용량은 약 75mg 내지 약 250mg, 약 100mg 내지 약 225mg, 또는 약 125mg 내지 약 200mg의 양으로 증가 또는 감소될 수 있다. 특정 실시양태에서, 조정된 1일 용량은 600mg 또는 750mg을 초과하지 않는다.

[0453] 특정 실시양태에서, 본원은 만성 신부전에 따른 빈혈과 같은 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산)인 화합물의 1일 용량을 빈혈을 갖는 환자에게 투여하는 단계; 상기 화합물의 1일 용량의 투여 이후 상기 환자의 헤모글로빈 수준을 측

정하고 기간 이후에 다시 측정하는 단계로, 여기서, 상기 환자의 헤모글로빈 수준이 약 10.0g/dL 미만이고 헤모글로빈 수준이 기간 이전에 측정된 수준에 비해 약 1.5g/dL 초과로 증가한 경우; 또는 상기 환자의 헤모글로빈 수준이 약 10.0g/dL 내지 약 10.9g/dL이고 헤모글로빈 수준이 기간 이전에 측정된 수준에 비해 약 1.5g/dL 초과로 증가한 경우; 또는 상기 환자의 헤모글로빈 수준이 약 11.0 내지 약 12.2g/dL이고 헤모글로빈 수준이 기간 이전에 측정된 수준에 비해 약 1.0 내지 약 1.4g/dL 미만으로 증가한 경우; 또는 상기 환자의 헤모글로빈 수준이 약 12.3 내지 약 12.9g/dL이고 헤모글로빈 수준이 기간 이전에 측정된 수준에 비해 약 0.4g/dL 이하로 감소하거나 약 0.4g/dL 이하로 증가한 경우; 또는 상기 환자의 헤모글로빈 수준이 약 12.3 내지 약 12.9g/dL이고 헤모글로빈 수준이 기간 이전에 측정된 수준에 비해 약 0.5 내지 약 0.9g/dL 증가한 경우 상기 1일 용량보다 약 150mg 적은 화합물의 조정된 1일 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 1일 1회 투여되며 경구로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 450mg이고 1일 용량이 약 150mg 감소된 경우 조정된 1일 용량은 약 300mg이다. 특정 실시양태에서, 기간은 약 1주 내지 약 8주, 예를 들어, 약 2주 내지 약 7주, 약 3주 내지 약 6주, 또는 약 4주이다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 75mg, 약 100mg, 약 125mg, 약 150mg, 약 175mg, 약 200mg, 약 225mg, 약 250mg, 약 275mg 또는 약 300mg 증가 또는 감소될 수 있다. 특정 실시양태에서, 1일 용량은 약 75mg 내지 약 300mg, 약 100mg 내지 약 300mg, 약 125mg 내지 약 300mg, 약 150mg 내지 약 300mg, 약 175mg 내지 약 300mg, 약 200mg 내지 약 300mg, 약 225mg 내지 약 300mg, 약 250mg 내지 약 300mg, 또는 약 275mg 내지 약 300mg의 양으로 증가 또는 감소될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 75mg 내지 약 250mg, 약 100mg 내지 약 225mg, 또는 약 125mg 내지 약 200mg의 양으로 증가 또는 감소될 수 있다. 특정 실시양태에서, 조정된 1일 용량은 600mg 또는 750mg을 초과하지 않는다.

[0454]

특정 실시양태에서, 본원은 만성 신부전에 따른 빈혈과 같은 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미노)아세트산)인 화합물의 1일 용량을 빈혈을 갖는 환자에게 투여하는 단계; 상기 화합물의 1일 용량의 투여 이후 상기 환자의 헤모글로빈 수준을 측정하고 기간 이후에 다시 측정하는 단계로, 상기 환자의 헤모글로빈 수준이 약 11.0 내지 약 12.2g/dL이고 헤모글로빈 수준이 기간 이전에 측정된 수준에 비해 약 1.5g/dL 초과로 증가한 경우; 또는 상기 환자의 헤모글로빈 수준이 약 12.3 내지 약 12.9g/dL이고 헤모글로빈 수준이 기간 이전에 측정된 수준에 비해 약 1.0 내지 약 1.4g/dL 증가한 경우; 또는 상기 환자의 헤모글로빈 수준이 약 12.3 내지 약 12.9g/dL이고 헤모글로빈 수준이 기간 이전에 측정된 수준에 비해 약 1.5g/dL 초과로 증가한 경우; 상기 1일 용량보다 약 300mg 적은 화합물의 조정된 1일 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 1일 1회 투여되며 경구로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 1일 용량은 약 450mg이고 초기 1일 용량이 약 300mg 감소된 경우 조정된 1일 용량은 약 150mg이다. 특정 실시양태에서, 기간은 약 1주 내지 약 8주, 예를 들어, 약 2주 내지 약 7주, 약 3주 내지 약 6주, 또는 약 4주이다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 75mg, 약 100mg, 약 125mg, 약 150mg, 약 175mg, 약 200mg, 약 225mg, 약 250mg, 약 275mg, 또는 약 300mg 증가 또는 감소될 수 있다. 특정 실시양태에서, 1일 용량은 약 75mg 내지 약 300mg, 약 100mg 내지 약 300mg, 약 125mg 내지 약 300mg, 약 150mg 내지 약 300mg, 약 175mg 내지 약 300mg, 약 200mg 내지 약 300mg, 약 225mg 내지 약 300mg, 약 250mg 내지 약 300mg, 약 275mg 내지 약 300mg의 양으로 증가 또는 감소될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 75mg 내지 약 250mg, 약 100mg 내지 약 225mg, 또는 약 125mg 내지 약 200mg의 양으로 증가 또는 감소될 수 있다. 특정 실시양태에서, 조정된 1일 용량은 600mg 또는 750mg을 초과하지 않는다.

[0455]

특정 실시양태에서, 본원은 혈액 투석을 받고 있는 환자에서 CKD와 관련된 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물의 약제학적 유효량을 상기 환자에게 혈액 투석 과정을 시작하기 약 8시간 전, 7시간 전, 6시간 전, 5시간 전, 4시간 전, 3시간 전, 2시간 전 또는 1시간 전, 또는 약 7 내지 8시간 전, 6 내지 7시간 전, 5 내지 6시간 전, 4 내지 5시간 전, 3 내지 4시간 전, 2 내지 3시간 전, 1 내지 2시간 전, 또는 최대 약 1시간 전에 투여하는 것을 포함한다.

[0456]

특정 실시양태에서, 본원은 혈액 투석을 받고 있는 환자에서 CKD와 관련된 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물

1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물의 억제학적 유효량을 상기 환자에게 혈액 투석 과정이 끝나고 약 8시간 후, 7시간 후, 6시간 후, 5시간 후, 4시간 후, 3시간 후, 2시간 후 또는 1시간 후, 또는 약 7 내지 8시간 후, 6 내지 7시간 후, 5 내지 6시간 후, 4 내지 5시간 후, 3 내지 4시간 후, 2 내지 3시간 후, 1 내지 2시간 후, 또는 최대 약 1시간 후에 투여하는 것을 포함한다.

[0457] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물의 대사산물 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물의 혈청 농도가 측정되는 모니터링 단계를 더 포함한다. 더욱 구체적인 양태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물의 페놀릭 글루쿠로니드 및/또는 아실 글루쿠로니드의 혈청 농도가 측정된다. 더욱 더 구체적인 양태에서, 화합물 1, 즉, 대사산물 1 또는 대사산물 2 (섹션 5.2 참조)의 페놀릭 글루쿠로니드 및/또는 아실 글루쿠로니드의 혈청 농도가 측정된다. 더더욱 구체적인 양태에서, 1일 용량은 대사산물의 혈청 농도에 따라 조정된다.

[0459] 5.6 병용 요법

[0460] 특정 실시양태에서, 본원은 만성 신부전에 따른 빈혈과 같은 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미노)아세트산)을 다른 약제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 이러한 병용 요법은 각각의 치료 성분의 동시, 순차 또는 별개의 투여 방식으로 달성될 수 있다. 추가로, 이러한 병용 요법의 성분으로서 투여되는 경우, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미노)아세트산)과 기타 약제는 상승적일 수 있어서, 각각의 성분 또는 두 성분 모두의 1일 용량이 단일 요법으로 일반적으로 제공되는 각각의 성분의 용량에 비해 감소될 수 있다. 그렇지 않으면, 이러한 병용 요법의 성분으로서 투여되는 경우, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미노)아세트산)과 기타 약제는 첨가적일 수 있어서, 각각의 성분의 1일 용량은 단일 요법으로 일반적으로 제공되는 각각의 성분의 용량과 유사하거나 동일하다.

[0461] 특정 실시양태에서, 본원은 만성 신부전에 따른 비중증 빈혈, 울혈성 심부전에 따른 비중증 빈혈, 및 노화의 특발성 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, 본원에 개시된 화합물, 예를 들어, 화합물 1)과 같은 HIF 프롤린 하이드록실라아제 억제제 또는 HIF-알파 안정화제의 1일 용량을 빈혈을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 상기 화합물은 연속적으로 및/또는 무기한으로 투여되고, 상기 화합물은 다른 약제와 함께 투여된다.

[0462] 특정 실시양태에서, 본원은 빈혈, 예를 들어, 만성 신부전에 따른 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물

12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)을 빈혈을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서, 상기 화합물은 임의로 철 보충제, 예를 들어, 황산 제1철, 글루콘산 제1철, 또는 푸마르산 제1철과 조합하여 투여된다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 철 보충제는 상기 화합물의 투여 후 적어도 1시간, 적어도 2시간, 적어도 3시간, 적어도 4시간 또는 적어도 6시간 후 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 철 보충제는 페리틴이 약 50ng/mL 내지 약 300ng/mL의 수준에서 유지되는 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 철 보충제는 적어도 약 50mg의 철 원소의 용량으로 경구로 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 철 보충제는 정맥내로 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 철 보충제는 연속적으로 및/또는 무기한으로, 예를 들어, 연속 42일 이상 동안 투여된다. 대안적 특정 실시양태에서, 상기 철 보충제는 페리틴이 약 50ng/mL 내지 약 300ng/mL의 수준으로 유지되는 요구 사항으로 투여된다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 화합물의 1일 용량은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산) 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0463]

특정 실시양태에서, 본원은 빈혈, 예를 들어, 만성 신부전에 따른 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)을 빈혈을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서, 상기 화합물은 임의로 적혈구형성 자극제(ESA), 예를 들어, 적혈구 생성소 모사체와 조합하여 투여된다. 이러한 특정 실시양태에서, ESA는 rhEPO 생성물이고, 에포에틴 알파, 에포에틴 베타, 다베포에틴 또는 페기네사타이드를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 이러한 특정 실시양태에서, ESA는 구조 요법으로서 투여된다. 대안적 특정 실시양태에서, ESA는 연속적으로 및/또는 무기한으로, 예를 들어, 연속 42일 이상의 기간 동안 투여된다. 이러한 특정 실시양태에서, 화합물의 1일 용량은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산) 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0464]

[0465]

5.7 환자 개체군

[0466]

특정 실시양태에서, 본원은 빈혈, 예를 들어, 만성 신부전(CKD)에 따른 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 유효량을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 빈혈을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서, 상기 환자는 50세 이상, 60세 이상, 65세 이상, 70세 이상, 또는 80세 이상이다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 노인 환자이다. 특정 실시양태에서, 환자는 18세 미만이다. 특정 실시양태에서, 환자는 소아 환자이다. 특정 실시양태에서, 환자는 18세 이상이다. 이러한 특정 실시양태에서, 1일 용량은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물

물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피콜린아미도)아세트산) 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0467]

특정 실시양태에서, 본원은 빈혈, 예를 들어, 만성 신부전(CKD)에 따른 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피콜린아미도)아세트산)의 유효량을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 빈혈을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서, 상기 환자는 백인, 히스패닉계, 흑인 및 아시아계로부터 선택된 아개체군(subpopulation)의 일원이다. 특정 실시양태에서, 환자는 남성 및 여성으로부터 선택된 아개체군의 일원이다. 이러한 특정 실시양태에서, 1일 용량은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피콜린아미도)아세트산) 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0468]

특정 실시양태에서, 본원은 빈혈, 예를 들어, 만성 신부전(CKD)에 따른 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피콜린아미도)아세트산)의 유효량을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 빈혈을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서, 상기 환자는 암, AIDS, 울혈성 심부전, 좌심실비대, 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 만성 심부전, 뇌졸중, 피로, 우울증 및 인지 장애로부터 선택된 추가 질환 또는 상태 또는 이의 임의의 조합을 갖는다. 이러한 특정 실시양태에서, 1일 용량은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피콜린아미도)아세트산) 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0469]

특정 실시양태에서, 본원은 빈혈, 예를 들어, CKD에 따른 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피콜린아미도)아세트산)의 유효량을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 빈혈을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서, 상기 환자는 ESA, 예를 들어, 적혈구 생성소 모사체를 사용한 치료에 무반응이다. 특정 실시양태에서, ESA는 rhEPO 생성물이고, 에포에틴 알파, 에포에틴 베타, 다베포에틴 또는 페기네사타이드를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 이러한 특정 실시양태에서, 1일 용량은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구

체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산) 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0470] 특정 실시양태에서, 본원은 빈혈, 예를 들어, CKD에 따른 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 유효량을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 빈혈을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서, 상기 환자는 15% 이상, 18% 이상, 또는 20% 이상의 트랜스페린 포화도(TSAT)를 갖는다. 이러한 특정 실시양태에서, 1일 용량은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산) 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0471] 특정 실시양태에서, 본원은 빈혈, 예를 들어, CKD에 따른 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 유효량을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 빈혈을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서, 상기 환자는 50ng/mL 이상 또는 100ng/mL 이상의 페리틴 수준을 갖는다. 이러한 특정 실시양태에서, 1일 용량은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산) 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0472] 특정 실시양태에서, 본원은 빈혈, 예를 들어, CKD에 따른 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 유효량을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 빈혈을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서, 상기 환자는 18% 이상의 트랜스페린 포화도와 함께 50ng/mL 이상의 페리틴 수준을 갖거나 15% 이상의 트랜스페린 포화도와 함께 100ng/mL 이상의 페리틴 수준을 갖는다. 이러한 특정 실시양태에서, 1일 용량은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산) 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회

투여될 수 있다.

[0473] 특정 실시양태에서, 본원은 빈혈, 예를 들어, CKD에 따른 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 유효량을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 빈혈을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서, 상기 환자는 42kg/m^2 미만 또는 44kg/m^2 미만의 체질량지수(body mass index: BMI)를 갖는다. 이러한 특정 실시양태에서, 1일 용량은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산) 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0474] 특정 실시양태에서, 본원은 빈혈, 예를 들어, CKD에 따른 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 유효량을 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 빈혈을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서, 상기 환자는 상기 화합물로의 치료 초기 11주 또는 12주 내에 적혈구 수혈을 받은 환자이다. 대안적 특정 실시양태에서, 상기 환자는 상기 화합물로의 치료 초기 11주 또는 12주 내에 적혈구 수혈을 받지 않은 환자이다. 이러한 특정 실시양태에서, 1일 용량은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산) 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg, 약 600mg 또는 약 750mg이다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 1일 용량은 약 150mg, 약 300mg, 약 450mg 또는 약 600mg이다. 이러한 1일 용량은 경구로, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.

[0475] 특정 실시양태에서, 본원은 만성 신부전에 따른 비중증 빈혈, 울혈성 심부전에 따른 비중증 빈혈, 및 노화의 특발성 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물, 예를 들어, 화합물 1의 1일 용량을 빈혈을 갖는 환자에게 투여함을 포함하며, 상기 화합물은 연속적으로 및/또는 무기한으로 투여된다.

[0476] 특정 실시양태에서, 본원은 환자에 철 과다를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미도)아세트산)의 유효량을 상기 환자에 투여함을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 투여 단계는 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 용법에 따라 수행된다.

[0477]

[0478] 5.8 약제학적 조성물

[0479] 약제학적 조성물은 개별, 단일 단위 투여형의 제조에 사용될 수 있다. 본원에 제공된 약제학적 조성물 및 투여형은 본원에 제공된 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 용매화물, 또는 수화물(예를 들면, 모 화합물)을 포함한다. 약제학적 조성물 및 투여형은 추가로 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있다.

- [0480] 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물 및 투여형은 하나 이상의 부형제를 포함한다. 적합한 부형제는 약학 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려져 있고, 적합한 부형제의 비-제한적인 예가 본원에 제공된다. 약제학적 조성물 또는 투여형에 포함하기에 특정 부형제가 적합한지 여부는 상기 투여형이 환자에게 투여될 방식을 포함하나 이에 제한되지 않는, 당해 기술분야에 널리 공지된 다양한 요소에 의존한다. 예를 들어, 정제와 같은 경구 투여형은 비경구 투여형에서의 사용에 적합하지 않은 부형제를 함유할 수 있다. 특정 부형제의 적합성은 또한 투여형에서의 특정 활성 성분에도 또한 의존할 수 있다. 예를 들면, 일부 활성 성분의 분해가, 물에 노출되었을 때, 또는 락토오스와 같은 일부 부형제에 의해 가속될 수 있다. 1차 또는 2차 아민을 포함하는 활성 성분은 이러한 가속화된 분해에 특히 민감하다. 그 결과, 락토오스 다른 모노- 또는 디사카라이드를 거의 함유하지 않는 약제학적 조성물 및 투여형이 제공된다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "락토오스-비함유"는 존재하는 락토오스의 양이 활성 성분의 분해율을 실질적으로 증가시키기에 부족한 것을 의미한다.
- [0481] 락토오스-비함유 조성물은 당해 기술분야에 널리 공지되고 예를 들어 미국 약전 (USP) 25 NF20 (2002)에 열거된 부형제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 락토오스-비함유 조성물은 활성 성분, 결합제/충진제, 및 윤활제를 약제학적으로 적합하고 약제학적으로 허용가능한 양으로 포함한다. 한 실시양태에서, 락토오스-비함유 투여형은 활성 성분, 미세결정성 셀룰로오스, 예비-젤라틴화된 전분, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.
- [0482] 또한, 물이 일부 화합물의 분해를 촉진시킬 수 있기 때문에 무수 약제학적 조성물 및 투여형이 제공된다. 예를 들면, 품질 수명 또는 시간의 흐름에 따른 제제의 안정성과 같은 특성을 결정하기 위해 장기 보관을 모의하는 수단으로서 물의 첨가(예를 들어, 5%)가 약제학적 기술분야에서 널리 허용된다. 예를 들면, 문헌[Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80] 참조. 효과 면에서, 물 및 열은 일부 화합물의 분해를 가속화한다. 따라서, 일반적으로 제조, 처리, 포장, 보관, 이송, 및 제제의 사용 동안 수분 및/또는 습기를 접할 수 있기 때문에, 물의 제제에 대한 효과가 매우 중요할 수 있다.
- [0483] 무수 약제학적 조성물은 이의 무수 특성이 유지되도록 제조 및 보관되어야 한다. 따라서, 무수 조성물은, 한 실시양태에서, 적합한 처방(formulary) 키트에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 알려진 물질을 사용하여 포장된다. 적합한 포장의 예는, 밀봉된 포일, 플라스틱, 단위 용량 용기(예: 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0484] 활성 성분이 분해되는 속도를 감소시키는 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 투여형이 또한 제공된다. "안정화제"라고 불리는 이러한 화합물은 아스코르브산과 같은 항산화제, pH 완충제 또는 염 완충제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0485] 부형제의 양 및 종류와 같이, 투여형에서의 활성 성분의 양 및 특정 종류는 환자에게 투여되는 경로(이에 제한되지 않음)와 같은 요소들에 따라 달라질 수 있다.
- [0486] 5.8.1 경구 투여형
- [0487] 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 개별 투여형, 예를 들어, 이에 제한되지는 않지만, 정제(예: 저작성 정제), 당의정, 캡슐, 및 액체(예: 향미 시럽)로서 제공될 수 있다. 이러한 투여형은 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하고, 당해 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려진 조제 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 문헌[Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)] 참조.
- [0488] 본원에 제공된 경구 투여형은 통상적인 약제학적 조제 기술에 따라 하나 이상의 부형제와 긴밀한 혼합물에서 활성 성분을 조합하여 제조된다. 부형제는 투여에 바람직한 제제의 형태에 따라 폭넓은 형태를 취할 수 있다. 예를 들면, 경구 액체 또는 에어로졸 투여형에 사용하기에 적합한 부형제는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 방부제, 및 착색제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 고체 경구 투여형(예: 분말, 정제, 캡슐 및 당의정)에 사용하기에 적합한 부형제의 예는 전분, 설탕, 미세-결정성 셀룰로오스, 희석제, 과립제, 윤활제, 결합제 및 봉해제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0489] 한 실시양태에서, 경구 투여형은, 고체 부형제가 적용된, 정제 또는 캡슐이다. 다른 실시양태에서, 정제는 표준 수용액 또는 비-수용액 기술에 의해 코팅될 수 있다. 이러한 투여형은 임의의 조제 방법에 따라 제조될 수 있다. 일반적으로, 약제학적 조성물 및 투여형은 활성 성분을 액체 담체, 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하고 긴밀하게 혼합시키고, 그 후 필요한 경우 원하는 외형으로 제품을 만듦으로써 제조된다.

- [0490] 예를 들면, 정제는 압축 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 적합한 기계에서, 임의로 부형제와 혼합하여, 활성 성분을 분말 또는 과립과 같은 자유 유동성 형태로 압축하여 제조할 수 있다. 습제(molded) 정제는 불활성 액체 희석제로 축축하게 한 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 몰딩하여 제조할 수 있다.
- [0491] 본원에 제공된 경구 투여형에 사용될 수 있는 부형제의 예는, 결합제, 충전제, 붕해제 및 윤활제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 약제학적 조성물 및 투여형에 사용하기에 적합한 결합제는, 옥수수 전분, 감자 전분, 또는 다른 전분, 젤라틴, 천연 및 합성 검, 예를 들면, 아카시아, 나트륨 알기네이트, 알긴산, 다른 알기네이트, 분말 트라가칸트, 구아 검, 셀룰로오스 및 이의 유도체(예: 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 카복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 예비-젤라틴화된 전분, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(예: 번호 2208, 2906, 2910), 미세결정성 셀룰로오스, 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0492] 미세결정성 셀룰로오스의 적합한 형태는, AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105(FMC Corporation, Americal Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA로부터 입수가가능함)로 판매되는 물질 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 특정 결합제는 미세결정성 셀룰로오스 및 AVICEL RC-581로 판매되는 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스의 혼합물이다. 적합한 무수 또는 저 수분 부형제 또는 첨가제는 AVICEL-PH-103™ 및 전분 1500LM을 포함한다. 다른 적합한 형태의 미세결정성 셀룰로오스는 규화된 미세결정성 셀룰로오스, 예를 들어, 프로솔브(PROSOLV) 50, 프로솔브 90, 프로솔브 HD90, 프로솔브 90LM 및 이들의 혼합물로 판매되는 물질을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0493] 본원에 제공된 약제학적 조성물 및 투여형에 사용하기에 적합한 충전제의 예는, 활석, 칼슘 카보네이트(예: 과립 또는 분말), 미세결정성 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스, 텍스트레이트, 카울린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비-젤라틴화된 전분, 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 약제학적 조성물에서 결합제 또는 충전제는, 한 실시양태에서, 약제학적 조성물 또는 투여형의 약 50 내지 약 99중량%의 양으로 존재한다.
- [0494] 특정 실시양태에서, 충전제는 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 이러한 블록 공중합체는 폴록사머(POLOXAMER) 또는 플루로닉(PLURONIC)으로 판매될 수 있고, 폴록사머 188 NF, 폴록사머 237 NF, 폴록사머 338 NF, 폴록사머 437 NF, 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0495] 특정 실시양태에서, 충전제는, 아이소말트(isomalt), 락토오스, 락티톨, 만니톨, 소르비톨 자일리톨, 에리트리톨, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0496] 붕해제는 수성 환경에 노출되었을 때 붕해하는 정제를 제공하기 위한 조성물에 사용될 수 있다. 너무 많은 붕해제를 함유하는 정제는 저장 중에 붕해할 수 있는 반면, 너무 적은 붕해제를 함유하는 정제는 원하는 속도 또는 원하는 조건 하에서 붕해하지 않을 수 있다. 따라서, 너무 많거나 너무 적어 활성 성분의 방출을 불리하게 변경하지 않는 충분한 양의 붕해제가 고체 경구 투여형에 사용될 수 있다. 사용되는 붕해제의 양은 제제의 종류에 따라 달라지고, 당해 분야의 통상의 기술자에게 용이하게 인식될 수 있다. 한 실시양태에서, 약제학적 조성물은 약 0.5 내지 약 15중량%의 붕해제, 또는 약 1 내지 약 5중량%의 붕해제를 포함한다.
- [0497] 약제학적 조성물 및 투여형에 사용될 수 있는 붕해제는 한천-한천, 알긴산, 칼슘 카보네이트, 미세결정성 셀룰로오스, 크로스카멜로스 나트륨, 포비돈, 크로스포비돈, 폴라크릴린 칼륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 다른 전분, 예비-젤라틴화된 전분, 다른 전분, 점토, 다른 알긴, 다른 셀룰로오스, 검, 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0498] 약제학적 조성물 및 투여형에 사용될 수 있는 윤활제는, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 미네랄 오일, 경(light) 미네랄 오일, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리메틸렌 글리콜, 기타 글리콜, 스테아르산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 활석, 하이드로겐화된 식물성 오일(예: 땅콩유, 목화씨유, 해바라기유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유), 아연 스테아레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 라우레이트, 한천 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 추가적인 윤활제는, 예를 들어, 실로이드 실리카 겔(메릴랜드주 발티모어의 W.R. Grace Co.에 의해 제조된, AEROSIL200), 합성 실리카의 응집된 에어로졸(텍사스주 플라노의 Degussa Co.에 의해 판매됨), CAB-O-SIL(매사추세츠주 보스턴의 Cabot Co.에 의해 판매된 발열성 콜로이드성 실리콘 디옥사이드 제품), 및 이들의 혼합물을 포함한다. 사용되는 경우, 윤활제는 혼입되는 약제학적 조성물 또는 투여형의 약 1중량% 미만의 양으로 사용될 수 있다.
- [0499] 특정 실시양태에서, 경구 투여형은 화합물, 규화된 미세결정성 셀룰로오스, 나트륨 전분 글리콜레이트, 에틸렌

옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 콜로이드성 실리콘 디옥사이드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 경구 투여형은 경구 투여형의 약 5중량% 내지 약 75중량%의 양으로 화합물을, 약 15중량% 내지 약 85중량%의 양으로 규화된 미세결정성 셀룰로오스를, 약 2중량% 내지 약 10중량%의 양으로 나트륨 전분 글리콜레이트를, 약 2중량% 내지 약 10중량%의 양으로 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체를, 0.2중량% 내지 약 2중량%의 양으로 나트륨 스테아릴 푸마레이트를, 및 약 0.2중량% 내지 약 2중량%의 양으로 콜로이드성 실리콘 디옥사이드를 포함한다.

[0500] 특정 실시양태에서, 경구 투여형은 화합물, 미세결정성 셀룰로오스, 아이소말트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 포비돈, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 특정 실시양태에서, 경구 투여형은, 경구 투여형의 약 40중량% 내지 약 50중량%의 양으로 화합물을, 약 40중량% 내지 약 50중량%의 양으로 미세결정성 셀룰로오스를, 0중량% 내지 약 5중량%의 양으로 아이소말트를, 약 5중량% 내지 약 10중량%의 양으로 나트륨 전분 글리콜레이트를, 0.2중량% 내지 약 2중량%의 양으로 나트륨 라우릴 설페이트를, 약 2중량% 내지 약 10중량%의 양으로 포비돈을, 0.1 중량% 내지 약 1중량%의 콜로이드성 실리콘 디옥사이드를, 및 약 0.1중량% 내지 약 1중량%의 양으로 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0501] 특정 실시양태에서, 약 100mg 내지 약 1,200mg, 약 200mg 내지 약 1,000mg, 약 400mg 내지 약 800mg, 또는 약 450mg 내지 약 600mg의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미노)아세트산)을 포함하는 단위 투여형이 본원에 제공된다.

[0502] 특정 실시양태에서, 약 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 350mg, 400mg, 450mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1,000mg, 1,050mg, 1,100mg, 1,150mg, 또는 심지어 약 1,200mg의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미노)아세트산)을 포함하는 단위 투여형이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 단위 투여형은 약 40mg, 약 120mg, 약 150mg, 약 185mg, 약 200mg, 약 250mg, 약 300mg, 또는 심지어 약 315mg의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 화합물 13, 대사산물 1 및 대사산물 2로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물(구체적으로, {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 2-(5-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시피롤린아미노)아세트산)을 포함한다. 이러한 특정 실시양태에서, 단위 투여형은 약 40mg, 약 120mg, 약 185mg, 약 200mg, 약 250mg, 또는 심지어 약 300mg의 화합물을 포함하는 캡슐이다. 이러한 특정 실시양태에서, 단위 투여형은 약 150mg의 화합물을 포함하는 정제이다. 이러한 특정 실시양태에서, 단위 투여형은 약 315mg의 화합물을 포함하는 정제이다.

[0503] 경구 투여용 액체 투여형은 약제학적으로 허용되는 에멀전, 미세에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분 이외에, 액체 투여형은 당해 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제, 및 유화제, 예를 들어, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특별히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 미생물(germ), 올리브, 캐스터, 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0504] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 착색제, 방향제 및 보존제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0505] 현탁액은, 활성 억제제(들) 이외에, 현탁화제, 예를 들면, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트라가칸트 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0506] 특정 실시양태는 하기 비-제한적 실시예에 의해 예시된다.

[0508] 6. 실시예

[0509] 6.1 연구 설계

[0510] CKD에 따른 빈혈, 사구체 여과 속도(GFR) 카테고리 G3a 내지 G5(투석-전)를 갖는 대상체에서 20주 동안의 투약 동안 경구적으로 투여되는 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산의 혈액학적 약동학적 반응, 안전성 및 내약성을 평가하기 위하여 상 2b, 무작위화 이중-맹검 위약-조절 연구가 전개되었다. 아직 투석 중이지 않은 G5 환자만이 연구에 포함된다.

[0511] 대상체는 스크리닝에서 그들의 ESA(적혈구형성 자극제) 상태를 바탕으로 연구 그룹에 배정되었다(무경험, 이전에 치료받음, 또는 현재 치료받고 있음). 중심 무작위화 시스템을 사용하여, 대상체는 이중-맹검 방식으로 2:1의 비율로 각각의 연구 그룹 내에서 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 위약으로 배정되고, 각각 150mg의 세(3) 개의 정제로, 1일 1회 경구적으로 투여되는 하루 450mg의 총 용량으로 투약을 개시한다. 대상체는 위약과 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 치료 대상체 사이에 1) CKD 상태(GFR 카테고리 G3a/b, G4 또는 G5); 및 2) 당뇨병을 갖는지 여부에 관하여 균형을 유지하기 위하여 무작위화된다.

[0512] 연구 약물은 외래 환자 기준으로 연속 20주 동안 1일 1회 섭취된다. 헤모글로빈(HGB)은 투약 동안의 각 연구 방문에서 모니터링되고 연구 약물의 용량이 조절되어야 하는지를 결정하기 위해 사용된다. 헤모글로빈 농도(Hb)는 혈액 데시리터 당 헤모글로빈 그램(g/dL)으로 기록된다. 적혈구 세포는 대략 33% 헤모글로빈이기 때문에, 보통 전체 혈액의 헤모글로빈 농도는 헤마토크릿(HCT)의 약 3분의 1이다. 전통적으로, 헤모글로빈은 시안메트헤모글로빈 방법을 사용하여 측정되고, 여기서 용해제가 희석된 혈액 샘플에 추가된다. 용해제는 샘플 내의 모든 적혈구 세포를 분열시키고 헤모글로빈을 유체로 방출하여 그 후 상기 샘플은 헤모글로빈 용액이 된다. 헤모글로빈은 시아노메트헤모글로빈으로 불리는 형태로 전환되고, 농도는 분광광도계에 의해 시아노메트헤모글로빈의 피크 흡광도에서 설정된 파장으로 나타난다. 헤모글로빈의 농도는 이후 용액의 광학 밀도로부터 계산된다.

[0513] 대안적으로, 헤모글로빈 농도는 모세혈관, 정맥 또는 동맥 전혈에서 헤모글로빈 농도를 측정할 수 있는 헤모큐(HemoCue®) 장치를 사용하여 결정될 수 있다. 헤모큐(HemoCue®) 큐벳에서의 반응은 수정된 아자이드메트헤모글로빈 반응이다. 적혈구 막은 나트륨 데옥시콜레이트에 의해 붕해되고, 헤모글로빈을 방출한다. 나트륨 니트라이트는 헤모글로빈 철을 제1철에서 제2철 상태로 전환시켜 메트헤모글로빈을 형성하고, 이후 아자이드와 결합하여 아지드메트헤모글로빈을 형성한다. 광도계는 오차를 보완하기 위해, 570nm 및 880nm, 이중 파장 측정 방법을 사용한다.

[0514] 마지막으로, 헤모글로빈 농도는 헤모글로빈의 비-침투적이고 연속적인 모니터링을 허용하는 마시모 토탈 헤모글로빈(Masimo Total Hemoglobin) (SpHb®)과 같은 비-침투적 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0515] 용량은 용량 조절 가이드라인에 따라 조절된다(아래 참조). 철 보충은 50ng/mL 내지 300ng/mL 사이의 페리틴 수준을 유지하기 위한 연구 동안 필요한 것으로 처방된다.

[0516] 이 연구의 일차 결과가 HGB 반응인 반면, 이 연구는 또한 특정된 신경인지 기능 및 환자 보고 결과(PRO) 척도를 평가하여 인지, 우울한 기분 및 피로에 대한 영향을 평가한다.

[0518] 6.2 신경인지 및 환자 보고 결과 척도의 평가

[0520] 이 연구는 특정된 신경인지 및 PRO 척도의 평가를 포함하여 인지, 우울한 기분 및 피로에 대한 영향을 평가한다. CKD에 따른 빈혈을 갖는 환자는 효과적인 치료로 최소화되고/거나 완화될 수 있는 많은 부작용을 경험한다. 이는 인지 장애, 우울한 기분, 피로 및 기타의 증상을 포함한다.

[0522] 6.3 대상체의 선정과 철회

- [0523] 대상체는 하기 포함 및 배제 기준을 바탕으로 이 연구를 위해 선정된다.
- [0524] 포함 기준. 대상체는 하기 포함 기준 모두를 만족해야만 적격이 있다:
- [0525] 1. 18 내지 82세, 포함;
- [0526] 2. 아직 투석하지 않고 연구 기간 내에 투석을 시작할 것이라고 예측되지 않는 G3a 내지 G5의 GFR 카테고리(를 갖는 만성 신장 질환의 진단 (신장 질환 당: 글로벌 결과 개선 2012 만성 신장 질환의 평가 및 관리를 위한 임상 실습 가이드라인);
- [0527] 3. 스크리닝 방문에서 계산되고 추산된 사구체 여과 속도(eGFR) ≥ 10 및 $\leq 65\text{mL}/\text{분}/1.73\text{m}^2$. eGFR은 2009 CKD-EPI 크레아티닌 식을 사용하여 계산됨);
- [0528] 4. ESA 상태 및 하기 그룹 중의 하나에 대한 기준을 만족하는 스크리닝 HGB를 갖는 CKD에 따른 빈혈
- [0529] 스크리닝에서 HGB $\leq 10.5\text{g}/\text{dL}$ 이고 무경험(ESA를 받은 적 없음[그룹 1]); 또는 스크리닝에서 HGB $\leq 10.5\text{g}/\text{dL}$ 이고 이전에 치료받음(이전에 ≥ 1 용량의 ESA를 받았고 스크리닝 시점에서 ESA 치료를 ≥ 11 주 동안 받지 않음 [그룹 2]); 또는
- [0530] 스크리닝에서 HGB ≥ 9.5 및 $\leq 12\text{g}/\text{dL}$ 이고 현재 치료받고 있음(스크리닝 이전에 최소 3개월 동안 ESA로 활성적이고 꾸준히 치료받음, 여기서 ESA의 용량은 마지막 두 용량 투여 동안에 변하지 않았고 처방된 ESA 투여 간격은 이전 3개월 동안 ≤ 4 주임[그룹 3]). 이들 세 그룹 중 하나에 속하지 않는 대상체는 등록될 수 없음.;
- [0531] 5. 트랜스페린 포화도(TSAT) $\geq 18\%$ 를 갖는 페리틴 $\geq 50\text{ng}/\text{mL}$, 또는 TSAT $\geq 15\%$ 를 갖는 페리틴 $\geq 100\text{ng}/\text{mL}$.
- [0532] 6. 연구의 절차와 요건을 이해하고 보호된 건강 정보 개시를 위한 고지된 서면 동의서 및 서명을 제공.
- [0533] 배제 기준. 다음 중 어느 하나라도 나타내는 대상체는 연구에 참가할 자격이 없다:
- [0534] 1. 임신 또는 모유-수유 중인 여성 및 용인되는 피임 방법을 사용할 수 없거나 사용할 의사가 없는 가임 여성;
- [0535] 2. 용인되는 피임 방법을 사용할 수 없거나 사용할 의사가 없는 정관 절제술을 행하지 않은 남성 대상체;
- [0536] 3. BMI $> 44.0\text{kg}/\text{m}^2$;
- [0537] 4. 주로 용혈에 의한 빈혈(용혈성 빈혈), 활동성 출혈, 또는 최근 혈액 손실;
- [0538] 5. 스크리닝 방문 이전 11주 이내에 적혈구 수혈, 또는 연구 동안 수혈에 대한 필요 예상;
- [0539] 6. 스크리닝 방문 이전 지난 21일 이내에 안드로겐 치료;
- [0540] 7. 스크리닝 방문 이전 지난 4주 이내에 철 정맥주사(intravenous iron);
- [0541] 8. 대상체가 이 연구에 적합하다는 조사자 동의 및 내부 모니터가 없는 한, 활성 감염의 증거;
- [0542] 9. 만성 간 질환 병력 또는 간 기능 부전의 증거(아스파르테이트 트랜스아미나제(AST) 또는 알라닌 트랜스아미나제(ALT) $> 1.8\text{x}$ 정상 상한치(ULN), 알칼리인 포스파타제 $> 2\text{x}$ ULN, 또는 총 빌리루빈 $> 1.5\text{x}$ ULN);
- [0543] 10. QTc $> 500\text{msec}$ 인 심전도 스크리닝(심박동률 수정 방법을 위한 바젯 식(Bazett's formula) 사용);
- [0544] 11. 조절되지 않은 고혈압(스크리닝에서 확장기 혈압 $> 110\text{mmHg}$ 또는 수축기 혈압 $> 190\text{mmHg}$);
- [0545] 12. 뉴욕 심장 협회 등급 III 또는 IV 울혈성 심부전;
- [0546] 13. 스크리닝 방문 이전 6개월 이내에 심근 경색, 급성 관상동맥 증후군, 또는 뇌졸중;
- [0547] 14. 골수 이형성 증후군 또는 골수 섬유증 병력;
- [0548] 15. 치료법에 증상을 보이거나 치료법에 무반응성인 당뇨병 위마비를 갖는 것으로 알려진 대상체(당뇨병 그 자체는 대상체를 이 연구에서의 적격으로부터 배제하지 않는다);
- [0549] 16. 치유력 있는 절제된 피부의 기저세포 암종, 피부 편평세포 암종, 자궁 경부 내 암종, 또는 절제된 결장용종을 제외한 지난 2년 내 악성 종양의 치료 또는 활성 악성 종양 병력;
- [0550] 17. 전신 홍반성 루푸스(SLE) 병력;

- [0551] 18. 연령-관련 황반 변성(AMD), 당뇨병 황반 부종, 또는 시험 동안 치료를 요할 가능성이 있는 활성 당뇨병 증식성 망막증(질병 그 자체는 배제 대상이 아니다);
- [0552] 19. 지난 3개월 내에 활성 치료를 요하는 심부 정맥 혈전증(DVT) 병력;
- [0553] 20. 혈철증(hemosiderosis) 병력;
- [0554] 21. 이전 또는 예정된 장기 이식, 또는 줄기 세포 또는 골수 이식 병력 (각각 이식은 배제되지 않는다);
- [0555] 22. 스크리닝 방문에 앞서, 45일 또는 연구 약물의 5 반감기, 둘 중 더 긴 것 이내에 연구 약물의 사용 또는 연구 시험에의 참여;
- [0556] 23. 이 연구에의 이전의 참여 또는 다른 임상 연구에서 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산을 이전에 받음 또는 다른 HIF 프롤릴-하이드록실라제 억제제를 이전에 받음;
- [0557] 24. 연구 참여 또는 연구 약물 투여와 관련된 위험을 증가시킬 수 있거나 연구 결과의 해석 및 조사자의 판단을 방해할 수 있는 다른 중증 급성 또는 만성 의학 또는 정신의학 상태 또는 실험실적 이상은 대상체의 연구 참여를 부적합하게 한다.
- [0558] **6.4 대상체의 치료**
- [0559] 대상체는 스크리닝에서 그들의 ESA 상태에 기초하여 연구 그룹에 배정된다(무경험, 이전에 치료받음, 또는 현재 치료받고 있음). 그룹 3의 대상체(현재 치료받고 있음)는 무작위화 이전에 그들의 ESA를 중단시킨다. 무작위화 및 연구 약물의 첫 투여는 거의 동시에 일어나야 하고, 그렇지 않은 경우 대상체가 그들의 이전 ESA 치료의 다음 투여를 받았을 것이다.
- [0560] {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 또는 위약으로 배정된 대상체는 1일 1회 세 개의 정제(각각 150mg)로 투여를 시작한다. 연구 약물은 연속 20주 동안 1일 1회 섭취된다.
- [0561] HGB는 연구 약물의 투여를 조절 또는 중단할지 결정하기 위해 연구 내내 모니터링된다. 용량은 용량 조절 가이드라인에 따라 조절된다. 용량 변화는 일 당 섭취되는 정제의 수를 변화시킴으로써 달성되고, 각 정제는 150mg의 화합물 1을 포함한다.
- [0562] 조사자는 페리틴 $\geq 50\text{ng/mL}$ 및 $\leq 300\text{ng/mL}$ 를 유지하기 위해 연구 동안 필요한 경우 철 보충제를 처방할 수 있다/해야 한다. 일반적으로, 오직 경구 철이 치료를 위해 사용될 수 있고 50mg의 최소 1일 용량의 철이 처방될 수 있다. 조사자는 대상자의 페리틴이 정의된 범위(≥ 50 내지 $\leq 300\text{ng/mL}$) 내에 속하는 경우 이들이 상기 범위의 하한 경계 아래로 떨어지는 것을 막기 위해 철 보충제를 처방하는 것이 권장된다. 페리틴 수준 $> 300\text{ng/mL}$ 를 갖는 대상체는 철 보충제를 받아서는 안 된다(경구 또는 정맥 내).
- [0563] 이미 경구 철 보충제를 치료 계획의 일부로서 받고 있는 대상체는 (이들의 페리틴이 $\leq 300\text{ng/mL}$ 이고 경구적으로 1일 최소 용량 50mg의 철의 치료적 등가물을 받고 있는 한) 그들의 현재 치료 요법을 계속할 수 있다. 이미 경구 철 보충제를 치료 계획의 일부로서 받고 있으나, 페리틴 $> 300\text{ng/mL}$ 인 대상체는 무작위화 시점에서 현재 철 치료 요법을 중단해야 한다.
- [0564] 연구 약물의 투여는 HGB가 $\geq 13.0 \text{ g/dL}$ 로 상승하는 경우 중단해야 하고, HGB가 $\leq 12.5\text{g/dL}$ 로 감소할 때까지 재시작해서는 안 된다. (일시적으로 HGB 수준을 변화시킬 수 있는 요인은 투여를 중단하기 전에 고려되어야 한다.) HGB는 이 기간 동안 매 2주 평가되어야 한다.
- [0565] 일단 HGB가 $\leq 12.5\text{g/dL}$ 로 감소하는 경우, 연구 약물의 투여를 다음과 같이 재시작한다: 1) 대상체가 투여를 중단하기 전 2주 기간 내에 용량을 감소시킨 경우, 투여는 가장 최근의 용량 수준으로 재개한다; 또는 2) 대상체가 투여를 중단하기 전 2주 기간 내에 용량을 감소시키지 않았던 경우, 투여는 대상체에 의해 섭취된 마지막 용량 수준보다 150mg 낮은 용량에서 재개한다.
- [0566] 용량 조절 가이드라인
- [0567] 1. 어떠한 용량 변화 또는 투여 중단이 시행되기 전에, 일시적으로 HGB 수준을 변화시킬 수 있는 요인이 고려되어야 한다(예: 유체 과부하 또는 탈수와 같은 유체 균형, 감염, 입원, 수혈, 투여를 빼먹음, 급성 혈액 손실). 조사자는 일시적 요인이 HGB 변화의 주요 원인이라고 의심되는 경우 용량 조절을 7일까지 지연시킬 선택권이 있다. 용량 조절을 연기시키거나 진행할 결정은 7일 내의 반복 HGB로 확인되어야 한다(중앙 실험실을 통하여 수행된 CBC로 문서화됨).

- [0568] 2. 용량은 HGB 측정에 기초하여 조절되어야 한다.
- [0569] 3. 용량 감소는 내성 또는 HGB를 위해 언제라도 허용된다.
- [0570] 4. 용량은 용량 조절 가이드라인(표 1)에 따라 주 4에서 시작하여 증가될 수 있다. 용량은 주 12의 방문 후에 증가될 수 없다. 일반적으로, 4주 기간 당 오직 한 번의 용량 조절이 이루어질 수 있다.
- [0571] 5. 대상체의 HGB가 투여-전 평균으로부터 $\geq 1.2\text{g/dL}$ 증가하는 경우 연구 약물의 용량은 증가되어서는 안 된다.
- [0572] 6. 가능한 용량 수준은: 일 당 150(1 정제), 300(2 정제), 450(3 정제), 및 600(4개의 정제)mg을 포함한다.
- [0573] 7. 용량 조절은 하기 기준에 기초하여 진행한다:
- [0574] 표 1: 용량 조절 가이드라인

이전 4주 이 후로 HGB에서 의 변화 (g/dL)	현재 방문에서의 HGB 값 (g/dL)				
	<10.0	10.0 내지 10.9	11.0 내지 12.2	12.3 내지 12.9	≥ 13.0
≤ -0.5	1 용량 수준 증가*	1 용량 수준 증가*	변화 없음	변화 없음	약물 중단 및 재평가†††
-0.4 내지 +0.4	1 용량 수준 증가*	변화 없음**	변화 없음	1 용량 수준 감소†	약물 중단 및 재평가†††
+0.5 내지 +0.9	변화 없음	변화 없음	변화 없음	1 용량 수준 감소†	약물 중단 및 재평가†††
+1.0 내지 +1.4	변화 없음	변화 없음	1 용량 수준 감소†	2 용량 수준 감소†	약물 중단 및 재평가†††
$\geq +1.5$	1 용량 수준 감소†	1 용량 수준 감소†	2 용량 수준 감소†	2 용량 수준 감소†	약물 중단 및 재평가†††

- [0575]
- [0576] * HGB가 투여-전 평균으로부터 $\geq 1.2\text{g/dL}$ 증가하는 경우 연구 약물의 용량은 증가되어서는 안 된다. 가장 높은 용량 수준은 600mg/일이다. 이미 가장 높은 용량 수준에 있는 대상체는 600mg/일을 계속한다. 용량은 주 12 방문 후에 증가될 수 없다.
- [0577] ** 기준선 HGB $\geq 10.0\text{g/dL}$ 을 갖는 대상체 및 기준선에 비해 주 8 또는 주 12까지 HGB가 $> 0.4\text{g/dL}$ 증가하지 않는 대상체를 위해 조사자는 용량을 한 수준 증가시킬 수 있다.
- [0578] †가장 낮은 용량 수준은 150mg/일이다. 이미 가장 낮은 용량 수준에 있는 대상체는 HGB가 $\geq 13.0\text{g/dL}$ 로 상승하지 않는 한, 150mg/일을 계속한다.
- [0579] †† HGB가 $\geq 13.0\text{g/dL}$ 로 증가하지 않는 경우 투여는 중단되고, HGB가 $\leq 12.5\text{g/dL}$ 로 감소될 때까지 재시작되지 않는다. HGB 수준을 일시적으로 변화시킬 수 있는 요인은 투여 중단 전에 고려되어야 한다. HGB는 이 기간 동안 매 2주 평가될 것이다.
- [0580] 선택적 ESA 구제 주 6에서 시작하여, 대상체는 (요구되지 않더라도) 그들의 HGB를 ESA 치료로 구제하는 것이 허용될 것이다. 대상체는 ESA 구제를 위해 그들의 빈혈 또는 빈혈의 증상의 임상적으로 중요한 악화를 경험한 것 외에 HGB 기준을 만족해야 한다. 구제 치료를 개시하기 위한 기준, 및 구제 치료를 위한 타겟은 기준선에서의 대상체의 ESA 상태에 의해 결정될 것이다. ESA 구제는 연구자의 재량일 것이다.
- [0581] 조사자는 구제 치료를 투여하기 위해 그들의 지역 협회의 ESA 투여 가이드라인을 이용해야 한다. ESA 치료는 일 단 타겟 구제 HGB가 표 2에 나열된 것과 같이 도달하는 경우 중단되어야 한다.
- [0582] 표 2: 선택적 ESA 구제 치료를 위한 HGB 기준 및 타겟 구제 HGB

스크리닝에서 ESA 상태 (HGB (g/dL))	ESA 구제를 위한 HGB (g/dL) 기준*	타겟 구제 HGB (g/dL)
무경험	≤ 9.0	기준선 또는 9.0, 둘 중 높은 것; 최대 10.0
이전에 치료받음	≤ 9.0	기준선 또는 9.0, 둘 중 높은 것; 최대 10.0
현재 치료받고 있음	≤ 9.4	10.0

[0583]

[0584] ESA 구제 치료를 받는 대상체는 연구 약물의 섭취를 계속해야 한다. 연구 약물의 용량은 ESA 구제 치료의 시작 시점에서 또는 그 동안 변화되거나 조절되어서는 안 된다. 연구 약물의 용량은, HGB가 $\geq 13.0\text{g/dL}$ 로 상승하지 않는 한, ESA 구제 치료 내내 유지되어야 한다. HGB가 $\geq 13.0\text{g/dL}$ 로 상승하는 경우, 연구 약물의 투여 및 ESA 구제 치료는 중단되어야 한다. ESA 구제의 완료 후에, 연구 약물 용량은 계속해서 용량 조절 가이드라인에 따라 조절되어야 한다.

[0585]

[0586] **6.5 약제학적 조성물**

[0587] 6.5.1 40mg, 200mg 및 300mg 캡슐 제제

[0588] 캡슐 제제는 다음과 같이 제조되었다:

[0589]

물질	캡슐, 40mg	캡슐, 200mg	캡슐 300mg
화합물 1 (모)	40mg	200mg	300mg
ProSolv® HD 90	464.5mg	224.8mg	124.8mg
Explotab® 나트륨 전분 클리콜 레이트, NF	28.5mg	24.0mg	24.0mg
폴록사머 188 NF	28.5mg	24.0mg	24.0mg
PRUV®	5.7mg	4.8mg	4.8mg
Cab-O-Sil M-5P	2.85mg	2.40mg	2.40mg
합계	570mg	480.0mg	480.0mg

[0591]

6.5.2 120mg, 185mg, 250mg 및 315 캡슐 제제

[0592]

캡슐 제제는 다음과 같이 제조되었다:

[0593]

물질	캡슐, 120mg	캡슐, 185mg	캡슐 250mg	캡슐, 315mg
화합물 1 (모)	120.00mg	185.00mg	250.00mg	315.00mg
ProSolv® HD 90	304.80mg	239.80mg	173.60mg	107.40mg
Explotab® 나트륨 전분 클 리콜레이트, NF	24.00mg	24.00mg	24.00mg	24.00mg
폴록사머 188 NF	24.00mg	24.00mg	24.00mg	24.00mg
PRUV®	4.80mg	4.80mg	4.80mg	4.80mg
Cab-O-Sil M-5P	2.40mg	2.40mg	3.60mg	4.80mg
합계	480.00mg	480.00mg	480.00mg	480.00mg

[0595]

6.5.3 150mg 정제 제제

[0596] 정제 제제는 다음과 같이 제조되었다:

물질	부형제 등급	양(mg)
내부-과립 성분		
화합물 1	-----	150.0
미세결정성 셀룰로오스, USP/NF	Avicel®PH105	158.4
아이소말트, USP/NF	Galen IQ 801	9.53
Explotab® 나트륨 전분 글리콜레이트, NF	Explotab®	10.70
나트륨 라우릴 설페이트, NF	-----	3.57
포비돈, USP/NF	Kollidon®25	8.92
정제수 또는 주입용 물, USP ¹	-----	필요한 만큼
외부-과립 성분		
Explotab® 나트륨 전분 글리콜레이트, NF	Explotab®	14.28
콜로이드성 실리콘 디옥사이드, NF	Cab-O-Sil	0.89
마그네슘 스테아레이트, NF	Hvqual®5712	0.71
합계		357.0

[0597]

[0598] 약어: NF = 국민 처방식(National Formulary), USP = 미국 약전

[0599] ¹ 제조 동안 제거됨

[0602] 6.5.4 315mg 정제 제제

[0603] 315mg 정제 제제가 습식 과립 공정을 사용하여 다음과 같이 제조되었다:

물질	부형제 등급	양(mg)
내부-과립 성분		
화합물 1 (모)		315.0
미세결정성 셀룰로오스, USP/NF	Avicel®PH105	317.9
아이소말트, USP/NF	Galen IQ 801	20.00
Explotab® 나트륨 전분 글리콜레이트, NF	Explotab®	22.50
나트륨 라우릴 설페이트, NF		7.500
포비돈, USP/NF	Kollidon®25	33.75
주입용 정제수, USP		필요한 만큼
외부-과립 성분		
Explotab® 나트륨 전분 글리콜레이트, NF	Explotab®	30.00
콜로이드성 실리콘 디옥사이드, NF	Cab-O-Sil	1.875
마그네슘 스테아레이트, NF	Hvqual®5712	1.5
합계		750.0

[0604]

[0606] 6.5.5 대안적 315mg 정제 제제

[0607] 315mg 정제 제제가 습식 과립 공정을 사용하여 다음과 같이 제조될 수 있다:

물질	부형제 등급	양(mg)
내부-과립 성분		
화합물 1 (모)		315.0
미세결정성 셀룰로오스, USP/NF	Avicel®PH105	317.9
Explotab® 나트륨 전분 글리콜레이트, NF	Explotab®	22.50
나트륨 라우릴 설페이트, NF		7.500
포비돈, USP/NF	Kollidon®25	33.75
주입용 정제수, USP		필요한 만큼
외부-과립 성분		
Explotab®나트륨 전분 글리콜레이트, NF	Explotab®	30.00
콜로이드성 실리콘 디옥사이드, NF	Cab-O-Sil	1.875
마그네슘 스테아레이트, NF	Hvqual®5712	1.5
합계		730.0

[0608]

[0610] 6.5.6 100mg 정제 제제

[0611] 100mg 정제 제제가 습식 과립 공정을 사용하여 다음과 같이 제조될 수 있다:

물질	부형제 등급	양(mg)
내부-과립 성분		
화합물 1	-----	100.0
미세결정성 셀룰로오스, USP/NF	Avicel®PH105	105
아이소말트, USP/NF	Galen IQ 801	6.5
Explotab® 나트륨 전분 글리콜레이트, NF	Explotab®	7.1
나트륨 라우릴 설페이트, NF	-----	2.4
포비돈, USP/NF	Kollidon®25	5.9
정제수 또는 주입용 물, USP ¹	-----	필요한 만큼
외부-과립 성분		
Explotab®나트륨 전분 글리콜레이트, NF	Explotab®	9.5
콜로이드성 실리콘 디옥사이드, NF	Cab-O-Sil	0.6
마그네슘 스테아레이트, NF	Hvqual®5712	0.5
합계		237.5

[0612]

[0613] 약어: NF = 국민 처방식(National Formulary), USP = 미국 약전

[0614] ¹ 제조 동안 제거됨

[0616] 6.5.7 250mg 정제 제제

[0617] 250mg 정제 제제가 습식 과립 공정을 사용하여 다음과 같이 제조될 수 있다:

물질	부형제 등급	양(mg)
내부-과립 성분		
화합물 1	-----	250.0
미세결정성 셀룰로오스, USP/NF	Avicel®PH105	263
아이소말트, USP/NF	Galen IQ 801	15.8
Explotab® 나트륨 전분 클리콜레이트, NF	Explotab®	17.8
나트륨 라우릴 설페이트, NF	-----	5.9
포비돈, USP/NF	Kollidon®25	16.0
정제수 또는 주입용 물, USP ¹	-----	필요한 만큼
외부-과립 성분		
Explotab® 나트륨 전분 클리콜레이트, NF	Explotab®	23.8
콜로이드성 실리콘 디옥사이드, NF	Cab-O-Sil	1.5
마그네슘 스테아레이트, NF	Hvqual®5712	1.2
합계		595.0

[0618]

[0619] 약어: NF = 국민 처방식(National Formulary), USP = 미국 약전

[0620] ¹ 제조 동안 제거됨

[0622] 6.6 EPO의 일주(diurnal) 사이클

[0623] 현재까지 획득한 임상 데이터는 화합물 1이 기준선 EPO를 증가시키지 않고, 생리적 일주 반응과 유사한 방식으로 EPO 수준의 보통의 용량-비례 1일 증가를 자극하는 것을 나타낸다. 이러한 연구 내내, 화합물 1은 EPO, 망상적혈구, 및 HGB에서의 연속적 증가와 함께 약리학 및 약동학 둘 다에서 명확하고 일관된 용량 반응 패턴을 입증한다. 혈액학 반응은, 헵시딘 및 페리틴에서의 감소 및 총 철결합능력(TIBC)에서의 증가와 함께, 철-관련된 파라미터에서 용량 반응성(dose responsive) 변화를 수반한다. 변화의 조합은 화합물 1이 공동-작용된 반응을 통해 혈액 생성을 증가시킨다는 것을 나타낸다. 더욱이, 이는 EPO의 1일 피크 수준에서의 보통의 증가와 함께 달성되나, 기저(투여-전) 수준에서의 증가는 없다(건강한 개인에서 생리적 일주 반응을 모방하는 방식으로).

[0625] 6.6.1 상 1 연구

[0626] 상 1 연구에서, EPO에서의 상승은 투여된 화합물 1의 용량에 비례했다. 상 1a 단일 상승 용량(SAD; single ascending dose) 연구에서, 투여 후 8, 12, 18 및 24시간에서의 중요한, 용량-의존성 상승이 위약($p < 0.01$)과 비교하는 경우 900 및 1200mg 그룹에서 관찰되었다(도 1). 또한, 600mg 코호트는 8시간에서 중요한 증가를 가졌다($p=0.034$).

[0627] 유사한 반응이 상 1b 다중 상승 용량(MAD, multiple ascending dose) 연구에서 관찰되었다. 피크 EPO 농도가 용량 반응성 증가를 입증하였다. 투여 그룹에 관계없이, EPO 농도는 다음날 아침 투여 전에 필수적으로 기준선에 되돌아왔고, 따라서 일주 반응 패턴을 유지한다. 7일째에, 위약 그룹은 500mg 그룹과 유사한 EPO 반응 프로파일을 가졌고, 연구 동안 정맥 절개술로부터 혈액 손실에 의해 다시 가능하게 구동된다(1일째 내지 8일째 약 230mL).

[0629] 6.6.2 상 IIa 연구

[0630] 적혈구형성 자극제(ESA)를 사용하여 만성 신장 질환(CKD)과 관련된 빈혈의 현재의 치료는 며칠동안 지속되는 과생리적(supraphysiological) 수준의 순환 에리트로포이에틴(EPO), 심혈관 부작용 및 혈전색전성 이벤트 증가와 관련될 수 있는 프로파일에 이르게 할 수 있다. CKD에 따른 빈혈을 갖는 환자에서 500mg의 용량으로 투여된, 화합물 1은 24시간 내에 기준선 EPO 수준으로 되돌아가는 것으로 나타났다(도 2). CKD에 따른 빈혈을 갖는 환자에

서 화합물 1의 반감기가 건강한 개인의 반감기(도 1b)에 비해 상당히 길다(도 3)는 사실에도 불구하고, 이는 사실이다. 화합물 1은, 건강한 개인에서의 생리적 일주 반응을 흉내내는, CKD 환자에서 EPO 수준의 보통의 1일 증가를 유도하는 것으로 나타났다. 무작위화된 이중-맹검, 위약-조절된 상 2a 시험에서, CKD 3, 4 또는 5단계(투석하지 않는)의 93명의 환자들은 하기 용량 그룹에서 위약 또는 화합물 1을 받았다: 6주 동안 1일 1회 240, 370, 500, 또는 630mg. 주 6에서, 화합물 1은 도 5에 나타난 바와 같이 모든 용량 그룹에서의 기준선에 비해 그리고 위약(ANOVA, $p < 0.0001$)에 비해 HGB를 상당히 증가시켰다. HGB 증가는 기저(투여-전) EPO 수준을 증가시키지 않고 일어났다(매일 화합물 1 투여 전). 주 6에서의 결과는 또한 총 철결합능력의 용량-관련 증가 및 헵시딘의 감소를 밝혔고, 증가된 철 이동을 제안한다. 도 4에 나타난 바와 같이 가장 낮은 용량에서 시작하여 HGB에서의 명확한 용량-반응성 증가가 있었다. 에리트로포이에틴은 기준선, 주 2, 치료의 마지막 및 후속 조치에서 측정되었다. 도 5에 나타난 바와 같이, 헤모글로빈 수준은 시간이 지남에 따라 증가한 반면, EPO의 혈청 수준은 시간이 지남에 따라 크게 증가하지 않았다. 따라서, 화합물 1은 생리적 일일 반응과 유사한 방식으로 EPO 수준의 보통의 매일 증가를 유도하고 철 이동을 증가시키므로써 빈혈성 CKD 환자에서 HGB를 상당히 증가시킨다.

[0631] 상 2a 투여 증강 연구에서, 10명의 CKD 환자는 화합물 1을 1일 1회 28일 동안 받았다. 투여는 CKD 3단계 환자에서 400mg으로 및 CKD 4단계 환자에서 300mg으로 시작하였다. 용량은 각 주에 대해 100mg씩 증가하였고 절대 망상적혈구 수(ARC; absolute reticulocyte count)가 기준선(BL; baseline) 평균 위 18,000까지 증가하지 않았다. 3 및 4단계 CKD 환자를 모두 포함한 결과는 헤모글로빈이 BL에서 9.91g/dL로부터 29일째 10.54g/dL까지 상승하였음을 입증하였다. 페리틴은 BL에서 334.10ng/mL로부터 29일째 271.70ng/mL까지 감소하였고, 이는 화합물 1이 내성-좋은 것이고(well-tolerated), 헤모글로빈을 증가시키는 반면 용량-의존성 방식으로 3 또는 4단계 CKD 환자에서 페리틴을 감소시킴을 나타낸다. 연구 과정에 걸친 헤모글로빈의 일관된 상승 및 페리틴의 동시적 감소는 화합물 1의 효과적인 1일 용량이 300 내지 400mg 사이에서 시작함을 제안한다. 도 6은 헤모글로빈 및 페리틴에 대한 평균 기준선으로부터의 평균($\pm$ SE) 절대 변화를 나타낸다.

[0633] 6.7 총철결합능

[0634] 무작위화된 이중-맹검, 위약-조절된 상 2a 임상 시험에서, CKD 3, 4 또는 5단계(투석하지 않는)의 93명의 환자들은 하기 용량 그룹에서 위약 또는 화합물 1을 받았다: 6주 동안 1일 1회 240mg, 370mg, 500mg 또는 630mg. 주 6에서, 화합물 1은 도 7에 나타난 바와 같이 모든 용량 그룹에서의 기준선에 비해 그리고 위약(ANOVA, $p < 0.0001$)에 비해 TIBC를 상당히 증가시켰다. TIBC 증가는 (기준선에 비해) 혈청 철 수준을 증가시키지 않고 일어났다. 주 6에서의 결과는 또한, 혈청 철 수준의 증가 결여에 의한, TIBC의 용량-관련 증가 및 TSAT의 감소를 밝혔고, 이는 증가된 철 이동을 제안한다. TIBC 및 혈청 철 수준은 기준선, 주 2, 주4, 치료 마지막(주 6) 및 후속 조치에서 측정되었다.

[0636] 6.8 헵시딘 발현

[0637] 무작위화된 이중-맹검, 위약-조절된 상 2a 시험에서, CKD 3, 4 또는 5단계(투석하지 않음)의 93명의 환자들은 하기 용량 그룹에서 위약 또는 화합물 1을 받았다: 6주 동안 1일 1회 240mg, 370mg, 500mg 또는 630mg. 주 6에서, 화합물 1은 도 8에 나타난 바와 같이 모든 용량 그룹에서의 기준선에 비해 그리고 위약(ANOVA, $p < 0.0001$)에 비해 헤모글로빈 수준을 상당히 증가시켰다. 중요하게도, 240mg 그룹과 같이 화합물 1의 낮은 용량에서, 혈청 헤모글로빈의 증가는 도 9에 나타난 바와 같이 헵시딘 발현의 감소를 수반하지 않았다.

[0639] 6.9 N-(2-아미노에틸)-3-하이드록시-피리딘-2-카복스아미드

[0640] 6.9.1 절차

[0641] **EGLN-1 활성 검정:** EGLN-1 (또는 EGLN-3) 효소 활성은 질량 분광법(매트릭스-보조 레이저 탈착 이온화, 비행시간법 MS, MALDI-TOF MS - 검정의 상세 사항은 문헌(Greis *et al.*, 2006) 참조)을 사용하여 결정된다. 제조합 인간 EGLN-1-179/426은 상술한 바와 같이 그리고 보충 데이터(Supplemental Data)에서 제조된다. 전장(full-length) 제조합 인간 EGLN-3은 유사한 방식으로 제조된다; 그러나, 절단된 단백질의 불안정성 때문에 검정을 위해 His-MBP-TVMV-EGLN-3 융합을 사용할 필요가 있다. 두 효소 모두를 위해, 잔기 556 내지 574(DLDLEALAPYIPADDDFQL)에 상응하는 HIF-1 α 펩티드가 기질로서 사용된다. 반응은 TrisCl(5mM, pH 7.5), 아

스코르베이트(120 μ M), 2-옥소글루타레이트(3.2 μ M), HIF-1 α (8.6 μ M) 및 소 혈청 알부민(0.01%)을 함유하는 총 부피 50 μ L에서 수행된다. 20분 후 하이드록실레이트 20%의 기질로 미리 결정된 양의 효소가 첨가되어 반응을 시작한다. 억제제가 사용되면, 화합물은 디메틸 설폭사이드에서 10배 최종 검정 농도로 제조된다. 20분 후 상온에서, 반응은 10 μ L의 반응 혼합물을 50 μ L의 질량 분광법 매트릭스 용액(α -시아노-4-하이드록시신남산, 50% 아세토니트릴/0.1% TFA 중의 5mg/mL, 5mM NH_4PO_4)으로 옮김으로써 종료된다. Nd:YAG 레이저(355nm, 3ns 펄스 폭, 200Hz 반복률)가 장착된 어플라이드 바이오시스템(Applied Biosystem; Foster City, CA) 4700 프로테오믹스 분석기(Proteomics Analyzer) MALDI-TOF로 검정하기 위해, 2 μ L의 혼합물을 MALDI-TOF MS 타겟 플레이트에 스폿팅한다. 하이드록실화된 펩티드 생성물이 16Da의 증가에 의해 기질로부터 확인된다. 기질의 생성물로의 전환율로 정의된 데이터가 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 4에서 분석되어 IC_{50} 값을 계산한다.

[0642] **VEGF ELISA 검정:** HEK293 세포를 96-웰 폴리-리신 코팅된 플레이트에서 웰 당 20,000 세포로 DMEM(10% FBS, 1% NEAA, 0.1% 글루타민)에서 시딩한다. 밤새 인큐베이션한 후에, 세포를 100 μ L의 Opti-MEM(Gibco, Carlsbad, CA)으로 세척하여 혈청을 제거한다. DMSO 중의 화합물 13을 Opti-MEM 중에서 연속으로 희석하고(100 μ M로 시작) 세포에 첨가한다. 조정 배지가 퀀티킨 인간 면역학적 검정 키트(R&D Systems, Minneapolis, MN)로 VEGF를 위해 분석되었다. Spectra Max 250 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)를 사용하여 450nm에서 광학 밀도 측정이 기록된다. DFO 자극 %로 정의된 데이터가 그래프패드 프리즘 4 소프트웨어(San Diego, CA)로 EC_{50} 값을 계산하기 위해 사용된다.

[0643] **마우스 허혈성 뒷다리 연구:** 모든 동물 연구는 실험실 동물의 케어 및 사용에 대한 가이드(미국 국립과학원; 저작권 ©1996) 및 프록터 앤 갬블 제약에서의 기관의 동물 케어 및 사용 위원회 가이드라인에 따라 수행된다. 찰스 리버 연구실(Charles River Laboratory; Portage, MI)로부터의 9 내지 10주의 수컷 C57B1/6 마우스가 연구를 위해 사용된다. 마우스는 경구적으로 비히클(수성 카보네이트 완충제, 50mM; pH 9.0) 또는 비히클 중의 화합물 13을 50mg/kg 또는 100mg/kg으로 투여받는다. 동물은 3번 투여받는다: 1일째 8am 및 5pm, 2일째 8am. 첫 번째 투여 후 1시간 후에, 단독 동맥 결찰법이 이소플루란을 사용하여 마취 하에 수행된다. 대퇴부 동맥이 슬와동맥의 기원 근위로 결찰된다. 반대쪽 다리는 모의(sham) 수술 절차를 수행할 수 있다. 결찰은 오른쪽 및 왼쪽 뒷다리 사이에서 교차적 방식으로 수행된다. 2일째 8am 투여 후 2시간 후에, 마우스가 이소플루란으로 마취되는 동안 혈액이 심실 스틱에 의해 획득된다. EPO 분석을 위한 혈청 샘플이 겔 응고 혈청 분리 튜브를 사용하여 획득된다. 심장, 간 및 비복근 근육이 수확되고, 액체 질소에서 스냅-결빙되고 -80°C에서 사용까지 저장된다.

[0644] **마우스 혈청 EPO 검정:** 마우스 혈청 EPO가 R&D Systems로부터의 마우스 퀀티킨 에리트로포이에틴 ELISA 키트를 사용하여 제조자 설명서에 따라 검출된다.

[0645] **마우스 조직 HIF 웨스턴 블롯 분석:** -80°C에서 저장된 마우스로부터의 조직이 모르타르 및 막자와 함께 가루로 되고 액체 질소로 냉각된다. 핵 추출물이 NE-PER 키트(Pierce Biotechnology)를 사용하여 제조된다. 면역 침강을 위해, 핵 추출물이 200:1의 조직 대 항체 비율로 HIF-1 α (Novus, Littleton, CO)에 대한 단일클론성 항체에 첨가된다. 현탁액이 원뿔 모양의 마이크로 원심분리기에서 4시간 동안 4°C에서 인큐베이션된다. 단백질을 A/G-커플링된 아가로스 비드(40 μ L의 50% 현탁액)가 이후 튜브에 첨가된다. 4°C에서 밤새 회전한 후, 비드를 얼음처럼 차가운 포스페이트 완충된 염수로 3번 세척한다. 그 이후 SDS-PAGE를 위해 비드가 40 μ L의 램피(Laemmli) 샘플 완충제와 함께 제조된다. SDS-PAGE 상에서 분리된 단백질이 XCell-II 블롯 모듈 시스템(Invitrogen, Carlsbad, CA)으로 니트로셀룰로오스 시트 상으로 이동된다. 블롯은 1:100 희석(Novus)의 HIF-1 α 에 대한 토끼 항체와 함께 인큐베이션 전에 5% BSA로 블로킹된다. 이후 블롯은 Tris-완충된 염수/Tween-20 완충제로 세척되고 홀스래디시 퍼옥시다아제-접합된 염소 항-토끼 2차 항체(Pierce, Rockford, IL)로 인큐베이션될 수 있다. 블롯은 ECL 시약(Amersham, Piscataway, NJ)으로 전개된다. 블롯의 이미지는 엡손 익스프레션(Epson Expression) 1600 스캐너로 캡처된다.

[0647] 6.9.2 추정 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제의 실험적 분석

[0648] **연구 목적:** 산소결핍-유도 인자(HIF) 프롤릴 하이드록실라제 효소 활성을 억제하고 이에 따라 인간 세포주(Hep3B 세포)에서 EPO 생성을 증가시키고(EPO 면역검정) HIF를 안정화시키는(HRE 루시페라제 활성화) 추정 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제제의 활성을 평가하기 위함.

[0649] **물질 및 방법:** 세포 배양: 인간 간 세포 암종(Hep3B) 세포가 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(ATCC, Mannassas, VA)으

로부터 획득되었고 ATCC 권장사항에 따라 배양되었다. 세포는 37℃에서 95% 공기 및 5% CO₂의 분위기에서 가습화된 인큐베이터에서 배양되었다. 화합물 13은 DMSO(Sigma) 중의 50mM의 스톱 농도로 희석되었다.

[0650] 세포 처리: Hep3B 세포를 24 웰 플레이트 상에 플레이트하였다. Hep3B 배양물의 서브세트를 HIF 리포터 플라스미드(pHRE-루시페라제)로 밤새 감염시켰다(문헌[Sheta, et al., Oncogene. 2001 Nov 15;20(52):7624-34] 참조). 세포를 가습화된 인큐베이터에서 95% 공기 및 5% CO₂의 분위기에서 37℃에서 18시간 동안 50 μm로 비히클(1:1000 DMSO) 또는 테스트 화합물 13에 노출시켰다.

[0651] 분석: 48-시간 배양 후에, 세포 상청액이 그 후 수집되었고, 15,000 x g으로 15분 동안 4℃에서 침전물 잔해로 원심분리되었다.

[0652] 생체 외 EPO 유도 검정: 분비된 EPO 수준은 특정 면역검정(MesoScale Discovery, Gaithersburg, MD)에 의해 제조자 설명서에 따라 분석되었다.

[0653] 생체 외 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제 검정: 세포 용해물이 이중 루시페라제 리포터-검정(Promega, Madison, WI, USA)을 사용하여 분석되었다. 관찰된 반딧불이 루시페라제 활성은 공동-감염된 레닐라 루시페라제에 대해 정규화되었다.

[0654] 연구 결과: 화합물 13이 음성 대조군으로 DMSO 비히클과 비교하여 생체 외 인간 세포주(Hep3B 세포)에서 HIF 프롤릴 하이드록실라제 효소 활성을 억제하고 이에 따라 HIF를 안정화시키고(HRE 루시페라제 활성화) EPO 생성을 증가시키는(EPO 면역검정) 능력에 대해 테스트되었다. 화합물 13은 이중으로 분석되었다. 비히클 대조군에 대한 배수 변화가 계산되었다. 화합물 13은 50 μm의 농도에서 테스트되었다. 화합물은 대조군에 비해 ≤1.0배 활성을 갖는 경우 비활성인 것으로 간주된다. 생체 외 EPO 유도 검정 및 생체 외 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제 검정에 대한 결과 값이 표 1 및 표 2에 나타나 있다. 놀랍게도, 화합물 13은 HIF 프롤릴 하이드록실라제 효소 활성을 억제하고 EPO 생성을 증가시키는 것으로 밝혀졌다.

[0655] 표 1. 생체 외 EPO 유도 검정

샘플	평균 [EPO] (mIU/mL)	표준 편차	배수 변화
비히클	3.0736	0.059382	1
화합물 13	8.9137	0.76616	2.9001

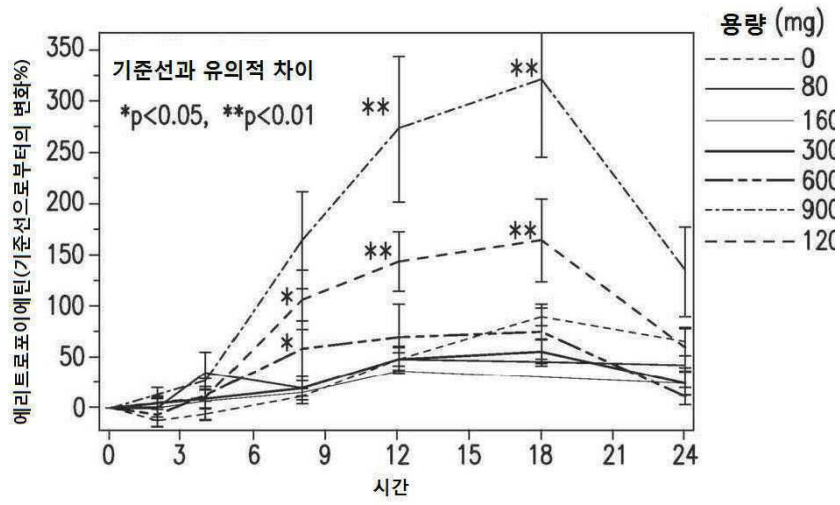
[0657] 표 2. 생체 외 HIF 프롤릴 하이드록실라제 억제 검정

샘플	평균 HIF PH 억제 활성 (상대 루시페라제)	표준 편차	배수 변화
비히클	1	0.21	1
화합물 13	3.6	1.01	3.6

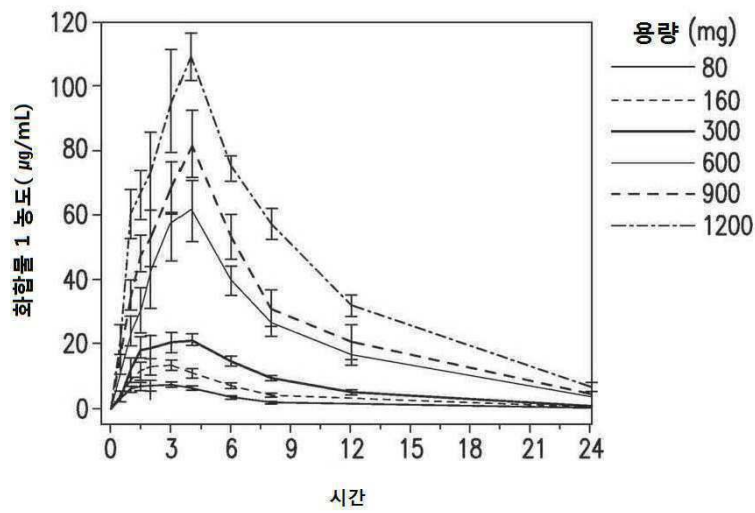
[0659] 본 개시내용의 특정 실시양태가 예시되고 기재되어 있으나, 본 개시내용의 사상 및 범위에서 벗어나지 않고 다양한 다른 변화 및 변형이 만들어질 수 있음이 당해 분야의 통상의 기술자에게 명백하다. 따라서 첨부된 특허청구범위에서 본 기술내용의 범위 내에 있는 이러한 모든 변화 및 변형을 포괄하는 것으로 의도된다.

도면

도면1

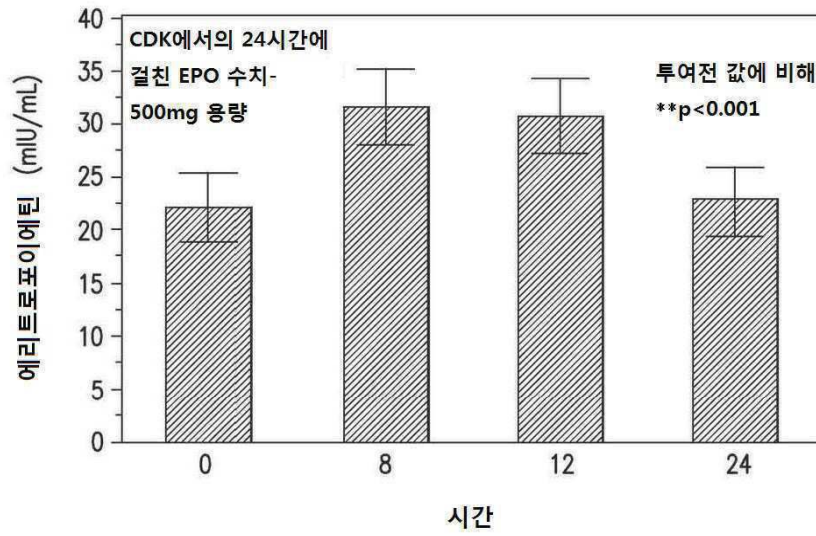


도 1a

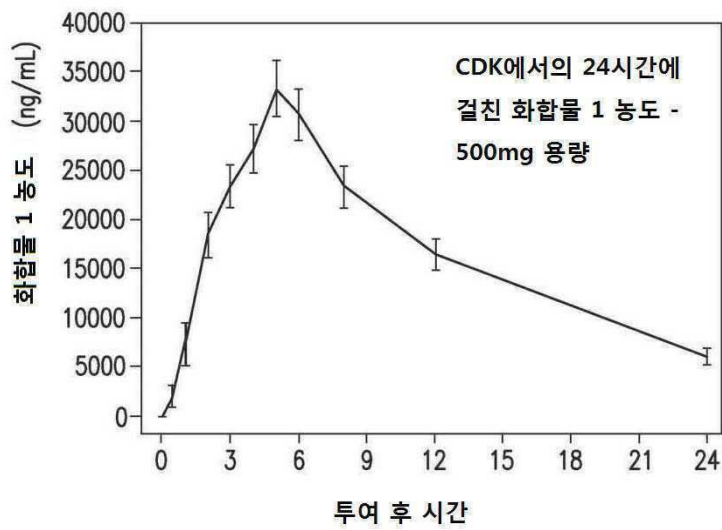


도 1b

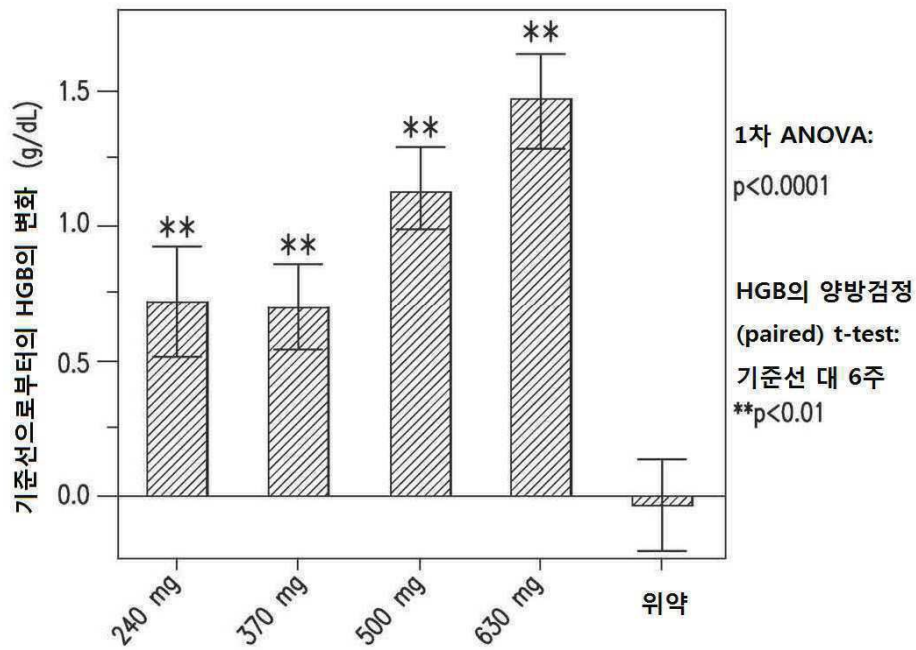
도면2



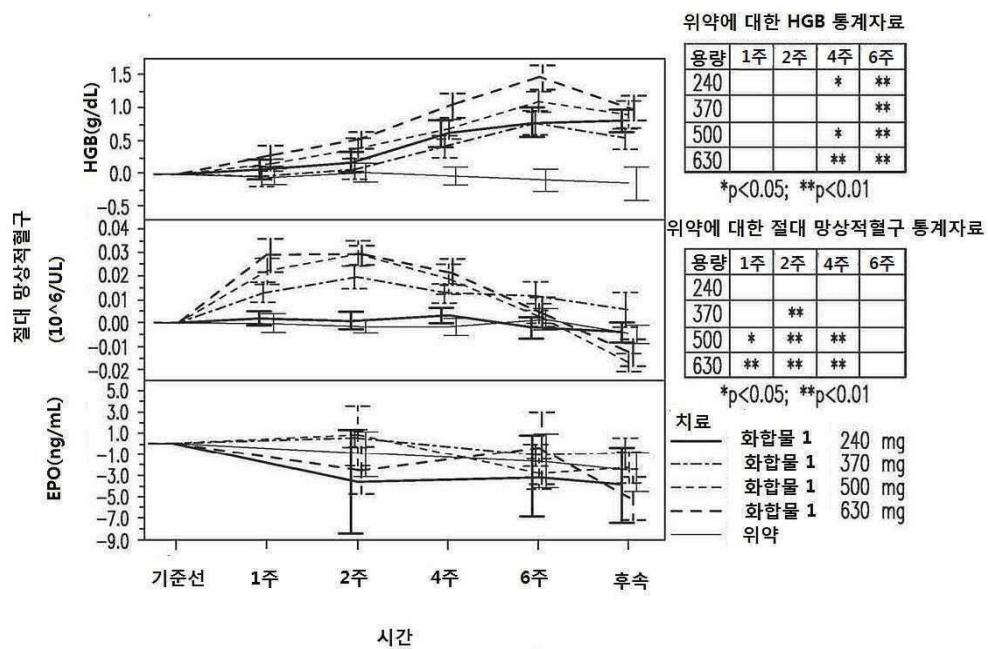
도면3



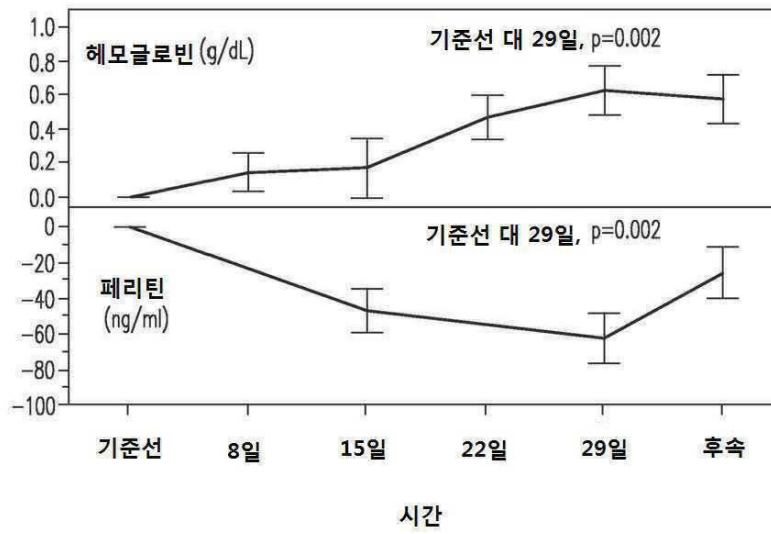
도면4



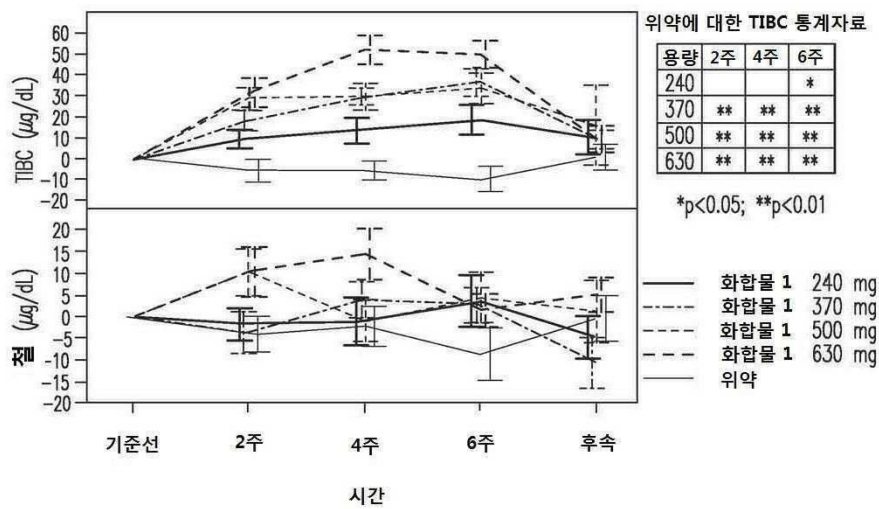
도면5



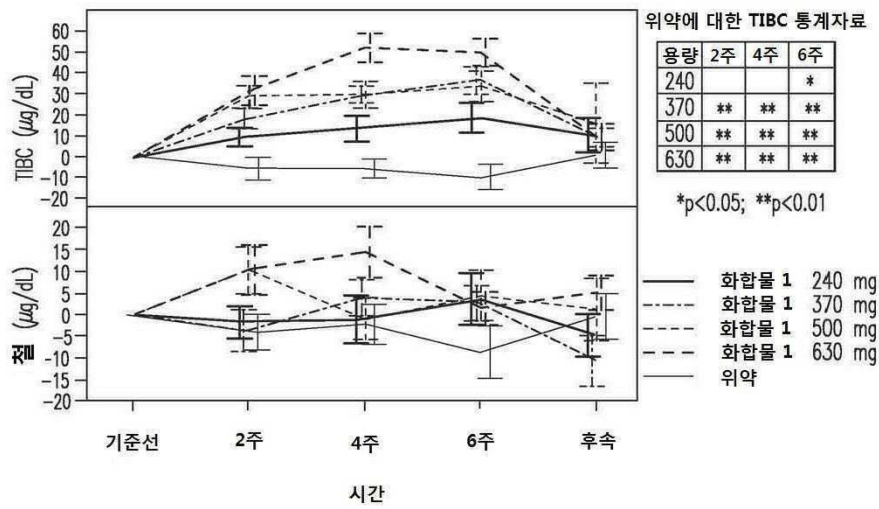
도면6



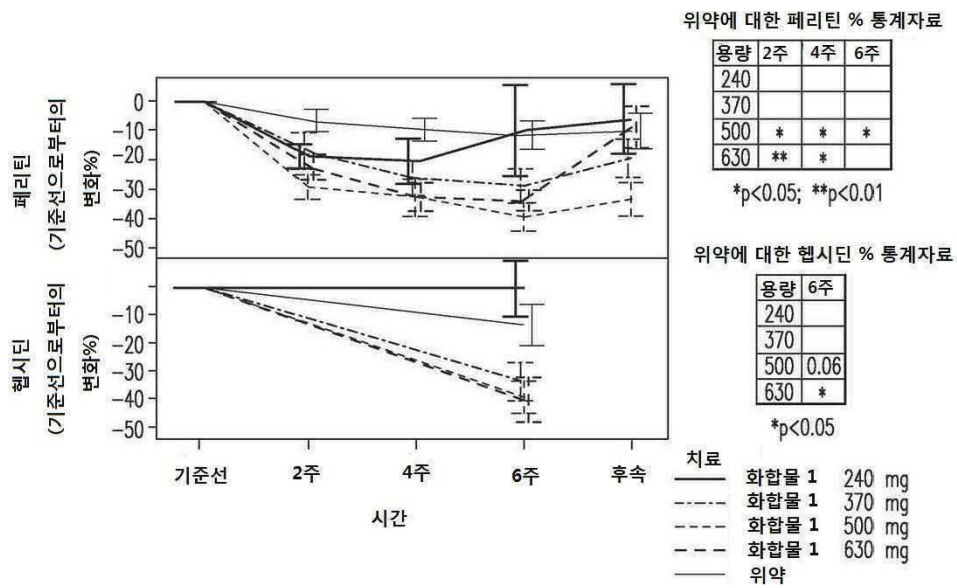
도면7



도면8



도면9



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> AKEBIA THERAPEUTICS, INC

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING ANEMIA

<130> 13296-030-228

<140>

<141>

<150> US 61/843,808

<151> 2013-06-13
 <150> US 61/889,478
 <151> 2013-10-10
 <150> US 61/898,885
 <151> 2013-11-01
 <150> US 61/898,890
 <151> 2013-11-01
 <150> US 61/912,185
 <151> 2013-12-05
 <160> 3
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> HIF-1a peptide
 <400> 1

Asp Leu Asp Leu Glu Ala Leu Ala Pro Tyr Ile Pro Ala Asp Asp Asp

1 5 10 15

Phe Gln Leu

<210> 2
 <211> 354
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> human erythroferrone protein
 <300><308> AHL84165.1
 <309> 2014-03-18
 <313> (1)..(354)
 <400> 2

Met Ala Pro Ala Arg Arg Pro Ala Gly Ala Arg Leu Leu Leu Val Tyr

1 5 10 15

Ala Gly Leu Leu Ala Ala Ala Ala Ala Gly Leu Gly Ser Pro Glu Pro

	20						25						30					
Gly	Ala	Pro	Ser	Arg	Ser	Arg	Ala	Arg	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Gly	Asn			
35						40						45						
Glu	Leu	Pro	Arg	Gly	Pro	Gly	Glu	Ser	Arg	Ala	Gly	Pro	Ala	Ala	Arg			
50						55						60						
Pro	Pro	Glu	Pro	Thr	Ala	Glu	Arg	Ala	His	Ser	Val	Asp	Pro	Arg	Asp			
65						70						75			80			
Ala	Trp	Met	Leu	Phe	Val	Arg	Gln	Ser	Asp	Lys	Gly	Val	Asn	Gly	Lys			
			85						90						95			
Lys	Arg	Ser	Arg	Gly	Lys	Ala	Lys	Lys	Leu	Lys	Phe	Gly	Leu	Pro	Gly			
			100						105						110			
Pro	Pro	Gly	Pro	Pro	Gly	Pro	Gln	Gly	Pro	Pro	Gly	Pro	Ile	Ile	Pro			
115						120						125						
Pro	Glu	Ala	Leu	Leu	Lys	Glu	Phe	Gln	Leu	Leu	Leu	Lys	Gly	Ala	Val			
130						135						140						
Arg	Gln	Arg	Glu	Arg	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Cys	Thr	Cys	Gly	Pro	Ala			
145						150						155			160			
Gly	Pro	Val	Ala	Ala	Ser	Leu	Ala	Pro	Val	Ser	Ala	Thr	Ala	Gly	Glu			
			165						170						175			
Asp	Asp	Asp	Asp	Val	Val	Gly	Asp	Val	Leu	Ala	Leu	Leu	Ala	Ala	Pro			
			180						185						190			
Leu	Ala	Pro	Gly	Pro	Arg	Ala	Pro	Arg	Val	Glu	Ala	Ala	Phe	Leu	Cys			
195						200						205						
Arg	Leu	Arg	Arg	Asp	Ala	Leu	Val	Glu	Arg	Arg	Ala	Leu	His	Glu	Leu			
210						215						220						
Gly	Val	Tyr	Tyr	Leu	Pro	Asp	Ala	Glu	Gly	Ala	Phe	Arg	Arg	Gly	Pro			
225						230						235			240			
Gly	Leu	Asn	Leu	Thr	Ser	Gly	Gln	Tyr	Arg	Ala	Pro	Val	Ala	Gly	Phe			
			245						250						255			
Tyr	Ala	Leu	Ala	Ala	Thr	Leu	His	Val	Ala	Leu	Gly	Glu	Pro	Pro	Arg			
260						265						270						

Arg Gly Pro Pro Arg Pro Arg Asp His Leu Arg Leu Leu Ile Cys Ile
275 280 285

Gln Ser Arg Cys Gln Arg Asn Ala Ser Leu Glu Ala Ile Met Gly Leu
290 295 300

Glu Ser Ser Ser Glu Leu Phe Thr Ile Ser Val Asn Gly Val Leu Tyr
305 310 315 320

Leu Gln Met Gly Gln Trp Thr Ser Val Phe Leu Asp Asn Ala Ser Gly
325 330 335

Cys Ser Leu Thr Val Arg Ser Gly Ser His Phe Ser Ala Val Leu Leu
340 345 350

Gly Val

<210> 3

<211> 1065

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> human erythroferrone (FAM132B) mRNA

<300><308> KF984314

<309> 2014-03-18

<313> (1)..(1065)

<400> 3

atggccccgg ccgcccgcgc cgccggagcc cgctgtgtgc tcgtctacgc gggcctgtctg 60
gccgcccgcgc ccgcccgcgc ggggtccccg gagcctgggg cgccctcgag gagccgcgcgc 120
cgcaggggagc cgcccccgcgc gaacgagctg ccccgggggc ccggggagag ccgcccggggg 180
ccggccgctc gtccgccgga gcccaccgct gacgtgtcac acagcgtcga cccccgggac 240

gcctggatgc tcttcgtcag gcagagtgc aagggtgtca atggcaagaa gaggagcagg 300
ggcaaggcca agaagctgaa gtccggcttg ccaggggccc ctgggcctcc cggtccccag 360
ggccccccag gcccacatcat cccacccgag gcgctgtgta aggagttcca gctgtgtctg 420
aaaggtgcgg tgcggcagcg ggagcgcgcg gagcccgaac cctgtacgtg tggccccgcc 480
gggcccgtgc ctgcgagcct cgccccgtc tcggccaccg ccggggagga cgacgacgac 540
gtggtggggg acgtgtgtgc actgtgtggc gcgcccctgg ccccggggcc gcgggcgcgcg 600

cgctggagg ccgttttct ctgccgctg cgccgggacg cgttgggtga gcggcgcgcg	660
ctgcacgagc ttggcgtcta ctacctgcc gacgccgagg gtgccttcg ccgcggcccg	720
ggcctgaact tgaccagcgg ccagtacagg gcgccgtgg ctggcttcta cgctctcgcc	780
gccacgctgc acgtggcgct cggggagccg ccgaggaggg ggccgccgcg ccccggggac	840
cacctgcgc tgctcatctg catccagtcc cggtgccagc gcaacgcctc cctggaggcc	900
atcatgggcc tggagagcag cagtgaetc ttcacatct ctgtgaatgg cgtcctgtac	960
ctgcagatgg ggcagtgac ctccgtgtt ttggacaacg ccagcggctg ctccctcaca	1020
gtgcgcagtg gctcccactt cagtctgtc ctctgggcg tgtga	1065