



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0095105
(43) 공개일자 2014년07월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/44 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7017414(분할)
(22) 출원일자(국제) 2010년11월05일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2012-7014454
원출원일자(국제) 2010년11월05일
심사청구일자 2012년06월05일
(85) 번역문제출일자 2014년06월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/055704
(87) 국제공개번호 WO 2011/057121
국제공개일자 2011년05월12일
(30) 우선권주장
61/258,914 2009년11월06일 미국(US)
61/258,918 2009년11월06일 미국(US)

(71) 출원인
에르피오 세러퓨틱스 인코포레이티드
미국 45242 오하이오주 신시네티 카버 로드 9987
스위트 420
(72) 발명자
가드너 조셉 에이치
미국 45247 오하이오주 신시네티 부머 로드 4060
살위츠 로버트
미국 43209 오하이오주 벅슬리 브라이든 로드
2549
(74) 대리인
특허법인코리아나

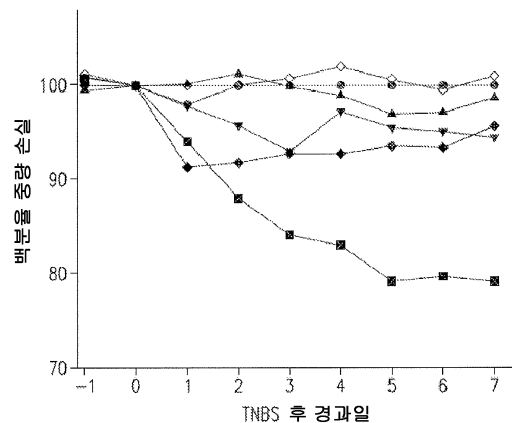
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **대장염 치료용 조성물 및 방법**

(57) 요약

본원에는 대장염 및 여타 염증성 장 질환, 특히 불확정 대장염, 크론씨 병, 과민성 대장 증후군 및 허혈성 대장염의 치료를 위한 조성물 및 방법이 개시된다.

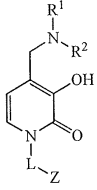
대표도 - 도1



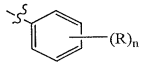
특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식을 가진 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염을 함유하는 염증성 상피 질환 치료용 의약:



식 중, Z 는 하기 화학식을 갖고:



R 은 수소에 대한 0 내지 5 개의 치환기를 나타내고;

상기 치환기는 염소 및 불소로부터 선택되고;

지수 n 은 0 내지 5 의 정수이고;

L 은 CH₂ 또는 SO₂ 로부터 선택되고;

R¹ 및 R² 는 각각 독립적으로 하기로부터 선택되거나:

- i) 수소;
- ii) 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 선형, 분지형 또는 고리형 알킬;
- iii) 치환 또는 비치환 C₂-C₁₀ 선형, 분지형 또는 고리형 알케닐;
- iv) 치환 또는 비치환 C₂-C₁₀ 선형 또는 분지형 알킬닐;
- v) 치환 또는 비치환 C₆ 또는 C₁₀ 아릴;
- vi) 치환 또는 비치환 C₁-C₉ 복소환;
- vii) 치환 또는 비치환 C₁-C₉ 헤테로아릴; 또는
- viii) R¹ 및 R² 이 함께 취해져 2 내지 20 개의 탄소 원자 및 1 내지 7 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 복소환 또는 치환 또는 비치환 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있음.

명세서

기술 분야

[0001] 우선권

[0002] 본 출원은 2009 년 11 월 6 일에 출원된 임시 출원 일련 번호 61/258,914 및 임시 출원 일련 번호 61/258,918 에 대해 우선권을 청구하며, 상기 출원들의 전문은 본원에 참고문헌으로 포함된다.

[0003] 개시 분야

[0004] 본원에서는 대장염 및 여타 염증성 장 질환, 특히 궤양성 대장염, 크론씨 병, 과민성 대장 증후군 및 허혈성 대장염의 치료를 위한 조성물 및 방법이 개시된다.

배경 기술

- [0005] **개요**
- [0006] 대장염은 대장의 염증을 기술하기 위해 사용되는 용어이다. 감염, 열악한 혈액 공급 및 자가면역 반응을 포함하여, 대장염에는 다양한 원인이 있다. 대장의 벽은 수많은 층을 갖고 있다. 외부를 감싸고, 대장 길이를 통틀어 소화되지 않은 음식을 쥐어짜는 평활근 층이 있다. 내부 층 또는 점막은 액체와 접하게 되어 있고, 물 및 전해질이 흡수될 수 있게 하여 변의 고화를 돕는다. 점막 층은 대장 염증이 발생하는 곳이며, 대장염의 징후에 원인을 제공한다.
- [0007] 두가지 유형의 염증성 장 질환이 있다. 첫째로, 궤양성 대장염은 신체의 면역계가 대장을 공격하여 염증을 유발하는 자가면역병으로 여겨진다. 궤양성 대장염은 직장에서 시작되어, 점차 대장으로 퍼져나갈 수 있다. 징후 및 병후는 점차 복통 및 혈액을 동반한 배변이 된다.
- [0008] 크론씨 병은 두번째 유형의 염증성 장 질환인데, 이는 식도 및 위장으로부터 소장 및 대장으로의 소화관의 임의의 일부와 연관되어 있을 수 있다. 이는 종종 피부 부종을 갖는데, 이는 조직의 건강한 영역과 사이사이에 배치되어 있는 병든 영역이다.
- [0009] 염증성 장 질환 (IBD), 궤양성 대장염 및 크론씨 병은 현재 단계적 접근에 사용되는 의학의 조합으로 제어되고 있다. 초반에는, 항염증 의학이 사용되고, 성공적이지 못하다면, 면역계를 억제하는 의학이 추가될 수 있다. 가장 심각한 경우, 대장 및 소장의 전부 또는 일부를 제거하기 위한 수술이 필요할 수도 있다. 허혈성 대장염에 대한 치료는 처음에는 장을 이완시키고 탈수를 방지하는 정맥내 액체를 이용해 도움을 받을 수 있다. 장에 대한 충분한 혈액 공급이 회복되지 않는다면, 혈액 공급을 상실한 장의 일부를 제거하기 위해 수술이 필요할 수도 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0010] 개시된 조성물 및 방법은 HIF-1 α 및 HIF-2 α 뿐만 아니라, 대장염 또는 여타 염증성 장 질환을 앓는 대상체의 면역 기능이 제대로 발휘되지 않거나, 무력화되거나 또는 혹사당한 면역계에 존재하는 여타 인자들을 안정화시킬 수 있는 화합물을 함유한다. 그리하여, 대장염 및 대장염 관련 질환의 원인은 외과적 개입의 필요없이 성공적으로 치료될 수 있다.

과제의 해결 수단

- [0011] **상세한 개시내용**
- [0012] 본 명세서 및 후속하는 특허청구범위에서, 하기의 의미를 갖는 것으로 정의될 다수의 용어들이 언급될 것이다:
- [0013] 본 명세서를 통틀어, 문맥에서 다른 필요조건을 제시하지 않는다면, 용어 "포함하다" 또는 활용형, 예컨대 "포함하다" 또는 "포함함" 은 언급된 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 군을 포함하지만, 임의의 여타 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 군을 배제하지 않음을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0014] 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용된 바와 같이, 대표 단수는 문맥에서 명확하게 달리 지시하지 않으면 복수 지시 대상도 포함한다는 것에 유의해야 한다. 따라서, 예를 들어 "담체" 를 언급하는 것은 2 가지 이상의 상기 담체들의 혼합물 등도 포함한다.
- [0015] "선택적인" 또는 "선택적으로" 는 후속하여 기재되는 사건 또는 환경이 일어나거나 또는 일어나지 않을 수도 있음을 의미하고, 또한 상기 기재내용이 해당 사건 또는 환경이 일어나는 경우 및 그렇지 않은 경우를 포함함을 의미한다.
- [0016] "약제학적으로 허용되는" 은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 물질을 의미하는데, 즉 물질이 임상적으로 허용불가능한 생물학적 유효성을 유발하지 않거나 또는 포함되어 있는 약제학적 조성물의 임의의 여타 구성성분들과 불리한 방식으로 상호작용하지 않는 적절한 활성 화합물과 함께 개인에게 투여될 수 있다. 범위는 본원에서 "약" 특정 값 및/또는 "약" 또다른 특정 값으로 나타내어질 수 있다. 상기 범위가 나타내어지면, 또다른 국면은 1 개의 특별한 값 및/또는 여타 특별한 값을 포함한다. 유사하게, 선행사 "약" 을 이용하여 값들이 어렵값으로 표현되는 경우, 특별한 값이 또다른 국면을 형성한다는 것이 이해될 것이다. 각 범

위의 종결점이 나머지 종결점에 대해 그리고 나머지 종결점과는 독립적으로 유의하다는 것이 추가로 이해될 것이다.

- [0017] 구성성분의 중량 백분율은, 달리 구체적으로 언급되지 않는다면, 구성성분이 포함되어 있는 제형물 또는 조성물의 총 중량을 기준으로 한 것이다.
- [0018] 본원에 사용된 "유효량"은 "원하는 결과 또는 치료 결과 달성에 필요한 투여량에서 필요 기간 동안 유효한 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 양"을 의미한다. 유효량은 치료할 인간 또는 동물의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중과 같은 당업계에 공지된 요인들에 따라 가변적일 수 있다. 특별한 투여량 요법이 본원 실시예에 기재될 수 있다고 하더라도, 당업자는 해당 투여량 요법이 최적의 치료 응답성을 제공하기 위해 변경될 수 있음을 감안할 것이다. 예를 들어, 수 회로 나눈 투여량이 매일 투여될 수 있거나, 또는 치료 상황의 긴박함에 따라 비율에 맞춰 투여량이 감소될 수 있다. 추가로, 본 개시내용의 조성물은 치료량 달성에 필요한 만큼 빈번하게 투여될 수 있다.
- [0019] "혼합물" 또는 "블렌드"는 일반적으로 본원에서 2 가지 이상의 상이한 구성성분의 물리적인 배합물을 의미하는 것으로 사용된다.
- [0020] "부형제"는 본원에서 치료적으로 또는 생물학적으로 활성 화합물이 아닌, 개시된 하나 이상의 저해제에 포함되어 있거나 또는 그와 조합되어 있을 수 있는 임의의 여타 화합물을 포함하도록 사용된다. 마찬가지로, 부형제는 약제학적으로 또는 생물학적으로 허용되거나 또는 적절해야 한다 (예를 들어, 부형제는 일반적으로 대상체에 무독성이어야 한다). "부형제"는 단일한 그러한 화합물을 포함하고, 또한 여러개의 부형제를 포함하는 것을 의도하기도 한다.
- [0021] 본원에 사용된 바와 같이, "대상체"는 개체를 의미한다. 따라서, "대상체"는 애완동물 (예를 들어, 고양이, 개 등), 가축 (예를 들어, 소, 말, 돼지, 양, 염소 등), 실험 동물 (예를 들어, 마우스, 토끼, 래트, 기니 피그 등) 및 조류를 포함할 수 있다. "대상체"는 또한 영장류 또는 인간과 같은 포유류를 포함할 수 있다.
- [0022] "예방하다" 또는 상기 단어의 다른 활용형, 예컨대 "예방함" 또는 "예방"은 특별한 사건 또는 특징을 정지시키거나, 특별한 사건 또는 특징의 발생 또는 진행을 안정화 또는 지연시키거나, 또는 특별한 사건 또는 특징이 일어나는 기회를 최소화함을 의미한다. 예방은 그것이 일반적으로 예를 들어 감소시키는 것에 비해 더욱 절대적이기 때문에 대조군과의 비교를 필요로 하지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 무엇인가가 예방되지는 않고 감소될 수도 있지만, 감소되는 그 무엇인가는 또한 예방될 수도 있다. 마찬가지로, 무엇인가가 감소되지는 않고 예방될 수도 있지만, 예방되는 그 무엇인가는 또한 감소될 수도 있다. 감소 또는 예방이 사용된 경우에는, 달리 구체적으로 명시되지 않으면, 나머지 단어의 사용도 또한 분명히 개시될 수 있다.
- [0023] "감소하다" 또는 상기 단어의 여타 형태, 예컨대 "감소함" 또는 "감소"는 사건 또는 특징 (예를 들어, 혈관 누출)의 저감을 의미한다. 그것은 전형적으로는 일부 표준 또는 예측값에 상대적인 것이고, 즉 상대적이지만, 해당 표준 또는 상대값을 반드시 참조하는 것이 언제나 필요한 것은 아니라는 점이 이해될 것이다.
- [0024] 용어 "치료하다" 또는 상기 단어의 여타 형태, 예컨대 "치료되다" 또는 "치료"는 본원에서 본 발명의 화합물의 투여가 숙주에서 질환 또는 장애를 경감시키고/시키거나 장애와 연관된 특별한 특징 또는 사건 (예를 들어, 미생물에 의해 유발되는 감염)을 감소, 억제 또는 제거하는 것을 의미한다. 따라서, 용어 "치료"는 특히 숙주가 질환이 있는 것으로 진단되지는 않았지만 질환을 얻기 쉬운 성향을 가졌을 때 숙주에서 장애가 발생하는 것을 예방함; 장애를 억제함; 및/또는 장애를 완화 또는 역전함을 포함한다. 본 발명의 방법이 장애의 예방에 대한 것인 한에 있어서는, 용어 "예방하다"는 질환 상태가 완전히 호전되는 것을 필요조건으로 하지 않음이 이해될 것이다. 더 정확히 말하면, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 예방하다는 장애에 걸리기 쉬운 집단을 찾아내, 본 발명의 화합물의 투여가 질환의 안착 전에 일어나게 하는 당업자의 능력을 의미한다. 상기 용어는 질환 상태를 완전히 피한다는 것을 의미하지는 않는다.
- [0025] 범위는 본원에서 "약" 특정 값 및/또는 "약" 또다른 특정 값으로서 표현될 수 있다. 상기 범위가 표현된 경우, 또다른 국면은 1 개의 특정 값으로부터 및/또는 또다른 특정 값까지의 또다른 특정 값을 포함한다. 유사하게, 값들이 어림값으로 표현된 경우, 선행사 "약"을 사용하여, 특정 값이 또다른 국면을 형성하는 것으로 이해된다. 추가로, 범위의 각 종결점은 나머지 종결점에 대해 그리고 나머지 종결점과는 독립적으로 유의하다. 또한, 본원에 개시된 다수의 값들이 있다는 것과, 각 값이 그 값 자체에 추가하여 "약" 해당 특정 값으로서도 본원에 개시된다는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, 값 "10"이 개시된 경우, "약 10"이 또한 개

시된다. 1 개의 값이 개시된 경우, 해당 값 "이하", "해당 값 이상" 및, 값들 사이의 가능한 범위가 또한 당업자가 적절히 이해할 수 있는 바와 같이 개시된다. 예를 들어, 값 "10" 이 개시된 경우, "10 이하" 뿐만 아니라 "10 이상" 도 또한 개시된다. 또한, 본 출원을 통틀어 데이터는 수많은 상이한 포맷으로 제공되고, 상기 데이터는 종결점 및 시작점을 나타내고, 데이터 지점의 임의의 조합을 범위로 잡는다는 점이 이해될 것이다. 예를 들어, 특정 데이터 지점 "10" 및 특정 데이터 지점 "15" 가 개시된 경우, 10 및 15 초과, 그 이상, 그 미만, 그 이하 뿐만 아니라 10 내지 15 가 개시된 것으로 이해된다. 또한 2 개의 특정 단위 사이의 각 단위가 또한 개시되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 10 및 15 가 개시되면, 11, 12, 13 및 14 가 또한 개시된다. "항미생물" 은 임의 농도에서 미생물 성장 또는 생존을 처리 또는 방제 (예를 들어, 감소, 예방, 억제, 분해 또는 제거) 하는 능력을 의미한다. 유사하게, 용어 "항박테리아", "항바이러스" 및 "항진균" 은 각각 임의 농도에서의 박테리아, 바이러스 및 진균 성장 또는 생존을 처리 또는 방제 (예를 들어, 감소, 예방, 억제, 분해 또는 제거) 하는 능력을 의미한다.

[0026] 용어 "음이온" 은 이온의 한 유형이고, 용어 "이온" 의 의미에 포함되어 있는 것이다. "음이온" 은 총합 음전하를 포함하거나 또는 총합 음전하를 포함하게 만들어질 수 있는 임의의 분자, 분자의 일부 (예를 들어, 썬비터이온), 분자들의 클러스터, 분자 착물, 모이어티 (moiety) 또는 원자이다. 용어 "음이온 전구체" 는 본원에서 구체적으로 화학 반응 (예를 들어, 탈보호) 을 통해 음이온으로 변환될 수 있는 분자를 지칭하도록 사용된다.

[0027] 용어 "양이온" 은 이온의 한 유형이고, 용어 "이온" 의 의미에 포함되어 있는 것이다. "양이온" 은 총합 양전하를 포함하거나 또는 총합 양전하를 포함하게 만들어질 수 있는 임의의 분자, 분자의 일부 (예를 들어, 썬비터이온), 분자들의 클러스터, 분자 착물, 모이어티 또는 원자이다. 용어 "양이온 전구체" 는 본원에서 구체적으로 화학 반응 (예를 들어, 양자화 또는 알킬화) 을 통해 양이온으로 변환될 수 있는 분자를 지칭하도록 사용된다.

[0028] "화학치료제" 는 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제와 병용되어 사용될 수 있는 임의의 여타 약제학적으로 활성인 화합물, 예를 들어 세포독성 약물, 예컨대 6-히드록시메틸아실폴벤 (6-hydroxymethylacylfulvene), 시클로포스파미드 (cyclophosphamide), 다카르바진 (dacarbazine), 카르무스틴 (carmustine), 독소루비신 (doxorubicin) 및 메토티렉세이트 (methotrexate) 를 포함하는 것으로 사용된다. 여타 화학치료제는 또한 항-염증 약물, 즉 비-스테로이드성 항-염증 화합물, 예컨대 아스피린을 포함한다.

[0029] 달리 언급되지 않으면, 썬기형 또는 점선이 아닌 온선으로만 나타난 화학 결합을 가진 화학식은 각각의 가능한 이성질체, 예를 들어 각 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 메소 화합물 및 이성질체의 혼합물, 예컨대 라세미 또는 스칼레미 혼합물을 포함한다.

[0030] 하기의 화학 체계가 본 개시 내용의 범위를 설명하고 실행가능하게 하고, 본 개시 내용의 화합물을 포함하는 단위체를 구체적으로 지정하고 구별하여 청구하기 위해 명세서를 통틀어 사용되지만, 달리 정의되지 않는다면, 본원에 사용된 용어들은 당업자의 것과 동일하다. 용어 "히드로카르빌" 은 임의의 탄소 원자-기체 단위체 (유기 분자) 를 나타내는데, 상기 단위체는 선택적으로는 염, 특히 카르복실레이트 염, 4 차 암모늄 염을 포함하는 무기 원자를 포함하는 하나 이상의 유기 관능기를 포함한다. 용어 "히드로카르빌" 의 광의의 의미에는 히드로카르빌 단위체를 고리형 및 비-고리형 클래스로 나누기 위해 사용되는 클래스 "비-고리형 히드로카르빌" 및 "고리형 히드로카르빌" 이 있다.

[0031] 하기의 화학 체계가 본 개시 내용의 범위를 설명하고 실행가능하게 하고, 본 개시 내용의 화합물을 포함하는 단위체를 구체적으로 지정하고 구별하여 청구하기 위해 명세서를 통틀어 사용되지만, 달리 정의되지 않는다면, 본원에 사용된 용어들은 당업자의 것과 동일하다. 용어 "히드로카르빌" 은 임의의 탄소 원자-기체 단위체 (유기 분자) 를 나타내는데, 상기 단위체는 선택적으로는 염, 특히 카르복실레이트 염, 4 차 암모늄 염을 포함하는 무기 원자를 포함하는 하나 이상의 유기 관능기를 포함한다. 용어 "히드로카르빌" 의 광의의 의미에는 히드로카르빌 단위체를 고리형 및 비-고리형 클래스로 나누기 위해 사용되는 클래스 "비-고리형 히드로카르빌" 및 "고리형 히드로카르빌" 이 있다.

[0032] 하기의 정의와 관련하여, "고리형 히드로카르빌" 은 고리 (탄소환 또는 아릴 고리) 내에 오직 탄소 원자만을 포함할 수 있거나 또는 고리 (복소환 및 헤테로아릴) 내에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "탄소환" 고리에 대해, 고리 내 최소 갯수의 탄소 원자는 3 개의 탄소 원자이다; 시클로프로필. "아릴" 고리에 대해, 고리 내 최소 갯수의 탄소 원자는 6 개의 탄소 원자이다; 페닐. "복소환" 고리에 대해, 고리 내 최소

탄소 원자 갯수는 1 개 탄소 원자이다; 디아지리닐. 에틸렌 옥시드는 2 개의 탄소 원자를 포함하고, C₂ 복소환이다. "헤테로아릴" 고리에 대해, 고리 내 최소 탄소 원자 갯수는 1 개 탄소 원자이다; 1,2,3,4-테트라졸릴. 하기는 본원에 사용된 바와 같은 용어 "비고리형 히드로카르빌" 및 "고리형 히드로카르빌" 의 비제한적 설명이다.

[0033] A. 치환 및 비치환 비고리형 히드로카르빌:

[0034] 본 개시내용의 목적을 위해, 용어 "치환 및 비치환 비고리형 히드로카르빌" 은 3 개 카테고리의 단위체를 포함한다:

[0035] 1) 선형 또는 분지형 알킬, 그의 비제한적 예시는 메틸 (C₁), 에틸 (C₂), n-프로필 (C₃), 이소-프로필 (C₃), n-부틸 (C₄), sec-부틸 (C₄), 이소-부틸 (C₄), tert-부틸 (C₄) 등을 포함; 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 그의 비제한적 예시는 히드록시메틸 (C₁), 클로로메틸 (C₁), 트리플루오로메틸 (C₁), 아미노메틸 (C₁), 1-클로로에틸 (C₂), 2-히드록시에틸 (C₂), 1,2-디플루오로에틸 (C₂), 3-카르복시프로필 (C₃) 등을 포함.

[0036] 2) 선형 또는 분지형 알케닐, 그의 비제한적 예시는 에테닐 (C₂), 3-프로페닐 (C₃), 1-프로페닐 (또한 2-메틸에테닐) (C₃), 이소프로페닐 (또한 2-메틸에텐-2-일) (C₃), 부텐-4-일 (C₄) 등을 포함; 치환된 선형 또는 분지형 알케닐, 그의 비제한적 예시는 2-클로로에테닐 (또한 2-클로로비닐) (C₂), 4-히드록시부텐-1-일 (C₄), 7-히드록시-7-메틸옥트-4-엔-2-일 (C₉), 7-히드록시-7-메틸옥트-3,5-디엔-2-일 (C₉) 등을 포함.

[0037] 3) 선형 또는 분지형 알키닐, 그의 비제한적 예시는 에티닐 (C₂), 프로프-2-이닐 (또한 프로파르길) (C₃), 프로핀-1-일 (C₃) 및 2-메틸-헥스-4-인-1-일 (C₇) 을 포함; 치환된 선형 또는 분지형 알키닐, 그의 비제한적 예시는 5-히드록시-5-메틸헥스-3-이닐 (C₇), 6-히드록시-6-메틸헵트-3-인-2-일 (C₈), 5-히드록시-5-에틸헵트-3-이닐 (C₉) 등을 포함.

[0038] B. 치환 및 비치환 고리형 히드로카르빌:

[0039] 본 개시내용의 목적을 위해, 용어 "치환 및 비치환 고리형 히드로카르빌" 은 5 개 카테고리의 단위체를 포함한다:

[0040] 1) 용어 "탄소환" 은 본원에서 "3 내지 20 개의 탄소 원자를 포함하는 고리를 포함하고, 여기서 상기 고리에 포함되는 원자들은 탄소 원자로 한정되고, 추가로 각 고리는 독립적으로 하나 이상의 수소 원자를 대체할 수 있는 하나 이상의 모이어티로 치환될 수 있음" 으로 정의된다. 하기는 하기 카테고리의 단위체를 포함하는 "치환 및 비치환 탄소환 고리" 의 비제한적 예시이다:

[0041] i) 단일 치환 또는 비치환 탄화수소 고리를 가진 탄소환 고리, 그의 비제한적 예시는 시클로프로필 (C₃), 2-메틸-시클로프로필 (C₃), 시클로프로페닐 (C₃), 시클로부틸 (C₄), 2,3-디히드록시시클로부틸 (C₄), 시클로부테닐 (C₄), 시클로펜틸 (C₅), 시클로펜테닐 (C₅), 시클로펜타디에닐 (C₅), 시클로헥실 (C₆), 시클로헥세닐 (C₆), 시클로헵틸 (C₇), 시클로옥타닐 (C₈), 2,5-디메틸시클로펜틸 (C₅), 3,5-디클로로시클로헥실 (C₆), 4-히드록시시클로헥실 (C₆), 및 3,3,5-트리메틸시클로헥스-1-일 (C₆) 포함.

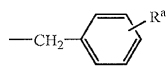
[0042] ii) 2 개 이상의 치환 또는 비치환 융합 탄화수소 고리를 가진 탄소환 고리, 그의 비제한적 예시는 옥타히드로펜탈레닐 (C₈), 옥타히드로-1H-인덴 (C₉), 3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-인덴-4-일 (C₉), 데칼리닐 (C₁₀), 데카히드로아줄레닐 (C₁₀) 을 포함.

[0043] iii) 치환 또는 비치환 비시클릭 탄화수소 고리인 탄소환 고리, 그의 비제한적 예시는 비시클로-[2.1.1]헥사닐, 비시클로[2.2.1]헵타닐, 비시클로[3.1.1]헵타닐, 1,3-디메틸[2.2.1]헵탄-2-일, 비시클로[2.2.2]옥타닐 및 비시클로[3.3.3]운데카닐을 포함.

[0044] 2) 용어 "아릴" 은 본원에서 "하나 이상의 페닐 또는 나프틸 고리를 포함하고, 페닐 또는 나프틸 고리에 융합되어 있는 헤테로아릴 또는 복소환 고리가 없고, 추가로 각 고리가 독립적으로 하나 이상의 수소 원자를 대체할 수 있는 하나 이상의 모이어티로 치환될 수 있는 단위체" 로 정의된다. 하기는 하기 카테고리의 단위

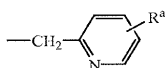
체를 포함하는 "치환 및 비치환 아릴 고리" 의 비제한적 예시이다:

- [0045] i) C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴 고리; 치환 또는 비치환인 페닐 및 나프틸 고리, 그의 비제한적 예시는 페닐 (C_6), 나프틸렌-1-일 (C_{10}), 나프틸렌-2-일 (C_{10}), 4-플루오로페닐 (C_6), 2-히드록시페닐 (C_6), 3-메틸페닐 (C_6), 2-아미노-4-플루오로페닐 (C_6), 2-(*N,N*-디에틸아미노)페닐 (C_6), 2-시아노페닐 (C_6), 2,6-디-*tert*-부틸페닐 (C_6), 3-메톡시페닐 (C_6), 8-히드록시나프틸렌-2-일 (C_{10}), 4,5-디메톡시나프틸렌-1-일 (C_{10}) 및 6-시아노-나프틸렌-1-일 (C_{10}) 을 포함.
- [0046] ii) 1 또는 2 개의 포화 고리와 융합되어 있는 C_6 또는 C_{10} 아릴 고리, 그의 비제한적 예시는 비시클로 [4.2.0]옥타-1,3,5-트리에닐 (C_8) 및 인다닐 (C_9) 을 포함.
- [0047] 3) 용어 "복소환의" 및/또는 "복소환" 은 본원에서 "하나 이상의 고리 내의 하나 이상의 원자가 질소 (N), 산소 (O), 또는 황 (S), 또는 N, O 및 S 의 혼합물로부터 선택되는 헤테로원자이고, 3 내지 20 개의 원자를 가진 하나 이상의 고리를 포함하는 단위체로서, 추가로 헤테로원자를 포함하는 고리가 또한 방향족 고리가 아닌 단위체" 로서 정의된다. 하기는 하기 카테고리의 단위체를 포함하는 "치환 및 비치환 복소환 고리" 의 비제한적 예시이다:
- [0048] i) 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 단일 고리를 가진 복소환 단위체, 그의 비제한적 예시는 디아지리닐 (C_1), 아지리디닐 (C_2), 우라졸릴 (C_2), 아제티디닐 (C_3), 피라졸리디닐 (C_3), 이미다졸리디닐 (C_3), 옥사졸리디닐 (C_3), 이속사졸리닐 (C_3), 티아졸리디닐 (C_3), 이소티아졸리닐 (C_3), 옥사티아졸리디노닐 (C_3), 옥사졸리디노닐 (C_3), 히단토이닐 (C_3), 테트라히드로푸라닐 (C_4), 피롤리디닐 (C_4), 모르폴리닐 (C_4), 피페라지닐 (C_4), 피페리디닐 (C_4), 디히드로피라닐 (C_5), 테트라히드로피라닐 (C_5), 피페리딘-2-오닐 (발레로락탐) (C_5), 2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-아제피닐 (C_6), 2,3-디히드로-1*H*-인돌 (C_8), 및 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린 (C_9) 을 포함.
- [0049] ii) 2 개 이상의 고리 중 하나가 복소환 고리인, 2 개 이상의 고리를 가진 복소환 단위체, 그의 비제한적 예시는 헥사히드로-1*H*-피롤리지닐 (C_7), 3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1*H*-벤조[d]이미다졸릴 (C_7), 3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1*H*-인돌릴 (C_8), 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐 (C_9), 및 데카히드로-1*H*-시클로옥타[b]피롤릴 (C_{10}) 을 포함.
- [0050] 4) 용어 "헤테로아릴" 은 본원에서 "5 내지 20 개의 원자를 포함하고, 여기서 하나 이상의 고리 내의 하나 이상의 원자가 질소 (N), 산소 (O), 또는 황 (S), 또는 N, O 및 S 의 혼합물로부터 선택되는 헤테로원자이고, 추가로 헤테로원자를 포함하는 고리의 하나 이상이 방향족 고리인 것" 으로 정의된다. 하기는 하기 카테고리의 단위체를 포함하는 "치환 및 비치환 복소환 고리" 의 비제한적 예시이다:
- [0051] i) 단일 고리를 포함하는 헤테로아릴 고리, 그의 비제한적 예시는 1,2,3,4-테트라졸릴 (C_4), [1,2,3]트리아졸릴 (C_2), [1,2,4]트리아졸릴 (C_2), 트리아지닐 (C_3), 티아졸릴 (C_3), 1*H*-이미다졸릴 (C_3), 옥사졸릴 (C_3), 이속사졸릴 (C_3), 이소티아졸릴 (C_3), 푸라닐 (C_4), 티오펜에일 (C_4), 피리미디닐 (C_4), 2-페닐피리미디닐 (C_4), 피리디닐 (C_5), 3-메틸피리디닐 (C_5), 및 4-디메틸아미노피리디닐 (C_5) 을 포함.
- [0052] ii) 2 개 이상의 융합된 고리 중 하나가 헤테로아릴 고리인 2 개 이상의 융합된 고리를 포함하는 헤테로아릴 고리, 그의 비제한적 예시는 하기를 포함함: 7*H*-푸리닐 (C_5), 9*H*-푸리닐 (C_5), 6-아미노-9*H*-푸리닐 (C_5), 5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미디닐 (C_6), 7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미디닐 (C_6), 피리도[2,3-*d*]피리미디닐 (C_7), 2-페닐벤조[d]티아졸릴 (C_7), 1*H*-인돌릴 (C_8), 4,5,6,7-테트라히드로-1-*H*-인돌릴 (C_8), 퀴놀살리닐 (C_8 -), 5-메틸퀴놀살리리닐 (C_8), 퀴나졸리닐 (C_8), 퀴놀리닐 (C_9), 8-히드록시-퀴놀리닐 (C_9), 및 이소퀴놀리닐 (C_9).
- [0053] 5) C_1 - C_6 알킬렌 단위체를 수단으로 또다른 모이어티, 단위체 또는 분자의 코어에 연결되어 있는 C_1 - C_6 고정된 고리형 히드로카르빌 단위체 (탄소환 단위체, C_6 또는 C_{10} 아릴 단위체, 복소환 단위체 또는 헤테로아릴 단위체). 고정된 고리형 히드로카르빌 단위체의 비제한적 예시는 하기 화학식을 가진 벤질 C_1 -(C_6) 을 포함:



[0054]

식 중, R^a 는 선택적으로는 수소에 대한 하나 이상의 독립적으로 선택되는 치환기임. 추가 예시는 여타 아릴 단위체, 특히 (2-히드록시페닐)헥실 $C_6-(C_6)$; 나프탈렌-2-일메틸 $C_1-(C_{10})$, 4-플루오로벤질 $C_1-(C_6)$, 2-(3-히드록시-페닐)에틸 $C_2-(C_6)$, 뿐만 아니라 치환 및 비치환 C_3-C_{10} 알킬렌탄소환 단위체, 예를 들어 시클로프로필메틸 $C_1-(C_3)$, 시클로펜틸에틸 $C_2-(C_5)$, 시클로헥실메틸 $C_1-(C_6)$ 를 포함한다. 본 카테고리에는 치환 및 비치환 C_1-C_{10} 알킬렌-헤테로아릴 단위체, 예를 들어 하기 화학식을 가진 2-피콜릴 $C_1-(C_6)$ 단위체가 포함된다:



[0056]

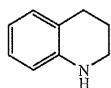
식 중, R^a 는 상기 정의된 바와 같음. 추가로 C_1-C_{12} 고정된 고리형 히드록카르빌 단위체는 C_1-C_{10} 알킬렌복소환 단위체 및 알킬렌-헤테로아릴 단위체를 포함하고, 그의 비제한적 예시는 아지리디닐메틸 $C_1-(C_2)$ 및 옥사졸-2-일메틸 $C_1-(C_3)$ 을 포함한다.

[0058]

본 개시내용의 목적을 위해, 탄소환 고리는 C_3 내지 C_{20} 이고; 아릴 고리는 C_6 또는 C_{10} 이고; 복소환 고리는 C_1 내지 C_9 이고; 헤테로아릴 고리는 C_1 내지 C_9 이다.

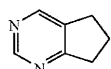
[0059]

본 개시내용의 목적을 위해, 그리고 본 개시내용의 정의에서 일관성을 제공하기 위해, 당업자가 대안적인 특징을 내 놓을 수도 있겠지만, 본원에서는 단일 헤테로원자를 포함하는, 융합된 고리 단위체 뿐만 아니라 스피로시클릭 고리, 비시클릭 고리 등이 본원에서 헤테로원자 포함 고리에 해당하는 고리형 패밀리에 포함되는 것으로 특징지어지고 언급될 것이다. 예를 들어, 하기 화학식을 가진 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린은:



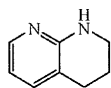
[0060]

본 개시내용의 목적상 복소환 단위체로 간주된다. 하기 화학식을 가진 6,7-디히드로-5H-시클로펜타피리미딘은:



[0062]

본 개시내용의 목적상 헤테로아릴 단위체로 간주된다. 융합된 고리 단위체가 포화 고리 (복소환 고리) 및 아릴 고리 (헤테로아릴 고리) 의 두가지 모두에 헤테로원자를 포함하는 경우, 아릴 고리가 우선이 되어, 개시내용을 기술하기 위한 목적에서 본원에서 고리가 지정되는 카테고리의 유형을 결정할 것이다. 예를 들어, 하기 화학식을 가진 1,2,3,4-테트라히드로-[1,8]나프티리딘은:



[0064]

본 개시내용의 목적 상 헤테로아릴 단위체로 간주된다.

[0066]

용어 "치환된" 이 명세서를 통틀어 사용되고 있다. 용어 "치환된" 은 "치환된 단위체 또는 모이어티가 하기 본원에 정의된 바와 같은 치환기 또는 여러 치환기들에 의해 대체되는 하나 이상의 수소 원자를 가진 비고리형 또는 고리형 히드록카르빌 단위체 또는 모이어티이다" 에서와 같이 본원에 기재된 단위체에 적용된다. 단위체는, 수소 원자를 치환할 때, 히드록카르빌 모이어티의 1 개의 수소 원자, 2 개의 수소 원자 또는 3 개의 수소 원자를 한 번에 대체할 수 있다. 추가로, 상기 치환기들은 2 개의 근접 탄소 원자 상의 2 개의 수소 원자를 대체하여 상기 치환기, 신규 모이어티 또는 단위체를 형성할 수 있다. 예를 들어, 단일 수소 원자 대체를 필요로 하는 치환된 단위체는 할로젠, 히드록실 등을 포함한다. 2 개 수소 원자 대체는 카르보닐, 옥시미노 등을 포함한다. 근접 탄소 원자들로부터의 2 개 수소 원자 대체는 에폭시 등을 포함한다. 3 개 수소 원자 대체는 시아노 등을 포함한다. 용어 치환된 본 명세서를 통틀어 히드록카르빌 모이어티, 특히 방향족

고리, 알킬 사슬을 지시하기 위해 사용되는데; 치환기에 의해 대체되는 하나 이상의 수소 원자를 가질 수 있다.

모이어티가 "치환된" 것으로 기재된 경우, 임의 갯수의 수소 원자들이 대체될 수 있다. 예를 들어, 4-히드록시페닐은 "치환된 방향족 탄소환 고리 (아릴 고리)" 이고; (N,N-디메틸-5-아미노)옥타닐은 "치환된 C₈ 선형 알킬 단위체" 이고, 3-구아니디노프로필은 "치환된 C₃ 선형 알킬 단위체" 이고, 2-카르복시피리디닐은 "치환된 헤테로아릴 단위체" 이다.

[0067] 하기는 탄소환, 아릴, 복소환, 또는 헤테로아릴 단위체 상의 수소 원자들을 치환할 수 있는 단위체의 비제한적 예시이다:

[0068] i) 치환 또는 비치환 C₁-C₁₂ 선형, C₃-C₁₂ 분지형, 또는 C₃-C₁₂ 고리형 알킬; 예를 들어, 메틸 (C₁), 히드록시메틸 (C₁), 클로로메틸 (C₁), 트리플루오로메틸 (C₁), 아미노메틸 (C₁), 에틸 (C₂), 1-클로로에틸 (C₂), 2-히드록시에틸 (C₂), 1,2-디플루오로에틸 (C₂), n-프로필 (C₃), 이소-프로필 (C₃), 3-카르복시프로필 (C₃), 시클로프로필 (C₃), 2-메틸-시클로프로필 (C₃), n-부틸 (C₄), sec-부틸 (C₄), 이소-부틸 (C₄), tert-부틸 (C₄), 시클로부틸 (C₄), 2,3-디히드록시시클로부틸 (C₄), 펜틸 (C₅), 시클로펜틸 (C₅), 헥실 (C₆), 및 시클로헥실 (C₆) 등;

[0069] ii) 치환 또는 비치환 C₂-C₁₂ 선형, C₃-C₁₂ 분지형, 또는 C₃-C₁₂ 고리형 알케닐; 예를 들어, 에테닐 (C₂), 2-클로로에테닐 (또한 2-클로로비닐) (C₂), 3-프로페닐 (C₃), 1-프로페닐 (또한 2-메틸에테닐) (C₃), 이소프로페닐 (또한 2-메틸에텐-2-일) (C₃), 부텐-4-일 (C₄), 4-히드록시부텐-1-일 (C₄), 시클로부테닐 (C₄), 시클로펜테닐 (C₅), 시클로헥사디에닐 (C₅), 시클로헥세닐 (C₆), 7-히드록시-7-메틸옥트-4-엔-2-일 (C₉), 및 7-히드록시-7-메틸옥트-3,5-디엔-2-일 (C₉) 등;

[0070] iii) 치환 또는 비치환 C₂-C₁₂ 선형 또는 C₃-C₁₂ 분지형 알킬닐; 예를 들어, 에티닐 (C₂), 프로프-2-이닐 (또한 프로파르길) (C₃), 프로핀-1-일 (C₃), 2-메틸-헥스-4-인-1-일 (C₇); 5-히드록시-5-메틸헥스-3-이닐 (C₇), 6-히드록시-6-메틸헵트-3-인-2-일 (C₈), 5-히드록시-5-메틸헵트-3-이닐 (C₉) 등;

[0071] iv) 치환 또는 비치환 C₆ 또는 C₁₀ 아릴; 예를 들어, 페닐, 2-클로로페닐, 3-히드록시페닐, 4-니트로페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 3,5-디니트로페닐, 8-히드록시나프트-1-일, 6-술포닐나프트-2-일 등;

[0072] v) 치환 또는 비치환 C₁-C₉ 복소환; 예를 들어, 본원에 추가로 정의된 바와 같음;

[0073] vi) 치환 또는 비치환 C₁-C₁₁ 헤테로아릴; 예를 들어, 본원에 추가로 정의된 바와 같음;

[0074] vii) 할로젠; 예를 들어, 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도;

[0075] viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$;

[0076] R¹⁰ 은 하기로부터 선택됨:

[0077] a) -H;

[0078] b) 치환 또는 비치환 C₁-C₁₂ 선형, C₃-C₁₂ 분지형, 또는 C₃-C₁₂ 고리형 알킬;

[0079] c) C₆ 또는 C₁₀ 치환 또는 비치환 아릴 또는 알킬렌아릴;

[0080] d) C₁-C₉ 치환 또는 비치환 복소환;

[0081] e) C₁-C₁₁ 치환 또는 비치환 헤테로아릴;

[0082] ix) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xN(R^{11a})(R^{11b})$;

[0083] R^{11a} 및 R^{11b} 은 각각 독립적으로 하기로부터 선택되거나:

[0084] a) -H;

- [0085] b) $-OR^{12}$;
- [0086] R^{12} 는 수소 또는 C_1-C_4 선형 알킬임;
- [0087] c) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬;
- [0088] d) C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴;
- [0089] e) C_1-C_9 치환 또는 비치환 복소환;
- [0090] f) C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴; 또는
- [0091] g) R^{11a} 및 R^{11b} 은 함께 취해져 3 내지 10 개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 0 내지 3 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 고리를 형성할 수 있음;
- [0092] x) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xC(O)R^{13}$;
- [0093] R^{13} 은 하기임:
- [0094] a) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬;
- [0095] b) $-OR^{14}$;
- [0096] R^{14} 는 수소, 치환 또는 비치환 C_1-C_4 선형 알킬, C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴, C_1-C_9 치환 또는 비치환 복소환, C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴임;
- [0097] c) $-N(R^{15a})(R^{15b})$;
- [0098] R^{15a} 및 R^{15b} 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬; C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴; C_1-C_9 치환 또는 비치환 복소환; C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴 이거나; 또는 R^{15a} 및 R^{15b} 가 함께 취해져 3 내지 10 개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 0 내지 3 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 고리를 형성할 수 있음;
- [0099] xi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOC(O)R^{16}$;
- [0100] R^{16} 은 하기임:
- [0101] a) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬;
- [0102] b) $-N(R^{17a})(R^{17b})$;
- [0103] R^{17a} 및 R^{17b} 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬; C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴; C_1-C_9 치환 또는 비치환 복소환; C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴 이거나; 또는 R^{17a} 및 R^{17b} 은 함께 취해져 3 내지 10 개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 0 내지 3 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 고리를 형성할 수 있음;
- [0104] xii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNR^{18}C(O)R^{19}$;
- [0105] R^{18} 는 하기이고:
- [0106] a) $-H$; 또는

- [0107] b) 치환 또는 비치환 C_1-C_4 선형, C_3-C_4 분지형, 또는 C_3-C_4 고리형 알킬;
- [0108] R^{19} 는 하기임:
- [0109] a) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬;
- [0110] b) $-N(R^{20a})(R^{20b})$;
- [0111] R^{20a} 및 R^{20b} 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬; C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴; C_1-C_9 치환 또는 비치환 복소환; C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴 이거나; 또는 R^{20a} 및 R^{20b} 은 함께 취해져 3 내지 10 개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 0 내지 3 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 고리를 형성할 수 있음;
- [0112] xiii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x CN$;
- [0113] xiv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x NO_2$;
- [0114] xv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x R^{21}$;
- [0115] R^{21} 는 -F, -Cl, -Br 또는 -I 로부터 선택되는 1 내지 21 개의 할로젠 원자로 치환된 C_1-C_{10} 선형, C_3-C_{10} 분지형 또는 C_3-C_{10} 고리형 알킬임;
- [0116] xvi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x SO_2 R^{22}$;
- [0117] R^{22} 는 수소, 히드록실, 치환 또는 비치환 C_1-C_4 선형 또는 C_3-C_4 분지형 알킬; 치환 또는 비치환 C_6 , C_{10} , 또는 C_{14} 아릴; C_7-C_{15} 알킬렌아릴; C_1-C_9 치환 또는 비치환 복소환; 또는 C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴이고;
- [0118] R^{23a} 및 R^{23b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0119] 지수 x 는 0 내지 5 의 정수임.
- [0120] 본원에 개시된 화합물들은 모든 염 형태, 예를 들어 염기성 기, 특히 아민의 염 뿐만 아니라 산성기, 특히 카르복실기의 염을 포함한다. 하기는 염기성 기와 염을 형성할 수 있는 음이온의 비제한적 예시이다: 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 비설페이트, 카르보네이트, 비카르보네이트, 포스페이트, 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 피루베이트, 락테이트, 옥살레이트, 말로네이트, 말레레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 푸마레이트, 시트레이트 등. 하기는 산성 기와 염을 형성할 수 있는 양이온의 비제한적 예시이다: 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 비스무트 등.
- [0121] 본 개시내용의 목적을 위해, 용어 "화합물", "유사체" 및 "물질의 조성물" 은 서로에 대해 대등하게 유효하고, 모든 거울상이성질체 형태, 부분입체이성질체 형태, 염 등, 및 용어 "화합물", "유사체" 및 "물질의 조성물" 을 포함한다.

발명의 효과

- [0122] 본원에서는 대장염 및 여타 염증성 장 질환, 특히 궤양성 대장염, 크론씨 병, 과민성 대장 증후군 및 허혈성 대장염의 치료를 위한 조성물 및 방법이 개시된다.

도면의 간단한 설명

- [0123] 도 1 은 표 VIII 에 개시된 화합물을 이용한 예비치리로 인한 TNBS-유도성 대장염이 있는 마우스에서의 체중 감소 예방을 도시한다. 흑색 원 (●) 으로 표시된 데이터는 유도된 대장염이 없고 비히클로 예비처리한 대조군 동물을 나타내고, 흑색 사각형 (■) 은 TNBS-유도성 대장염이 있고, 비히클로 예비처리한 대조군 동물을 나타내고, 흑색 삼각형 (▲) 은 유도된 대장염이 없고 5 mg/kg 의 표 VIII 에 개시된 화합물로 예비처리한 동물을

나타내고, 흑색 역삼각형 (▼) 은 0.3 mg/kg 의 표 VIII 에서 개시된 화합물로 예비처리된 TNBS-유도성 대장염이 있는 동물을 나타내고, 흑색 다이아몬드형 (◆) 은 1 mg/kg 의 표 VIII 에서 개시된 화합물로 예비처리된 TNBS-유도성 대장염이 있는 동물을 나타내고, 백색 원 (○) 은 5 mg/kg 의 표 VIII 에서 개시된 화합물로 예비처리한 TNBS-유도성 대장염이 있는 동물을 나타낸다.

도 2a 는 하기의 처리군에서 발견되는 백분율 대장 길이를 도시한다: (A) 건강한 마우스; (B) 질환 유도 1 일 전에 5 mg/kg 의 표 VIII 에 개시된 화합물로 예비처리한 TNBS-유도성 대장염이 있는 마우스; (C) 질환 유도 2 일 후 5 mg/kg 의 표 VIII 에 개시된 화합물로 후처리한 TNBS-유도성 대장염이 있는 마우스; 및 (D) 비히클 처리만을 한 TNBS-유도성 대장염이 있는 마우스.

도 2b 는 하기의 마우스에 대한 질환 활성 스코어를 도시한다: (A) 건강한 마우스; (B) 질환 유도 1 일 전에 5 mg/kg 의 표 VIII 에 개시된 화합물로 예비처리된 TNBS-유도성 대장염이 있는 마우스; (C) 질환 유도 2 일 후 5 mg/kg 의 표 VIII 에 개시된 화합물로 후처리된 TNBS-유도성 대장염이 있는 마우스; 및 (D) 비히클 처리만을 한 TNBS-유도성 대장염이 있는 마우스.

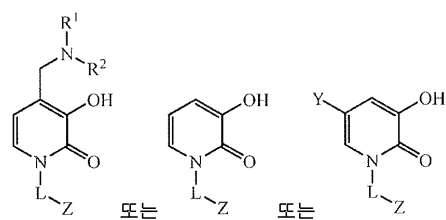
도 2c 는 비히클을 수용한 동물 (A), 에탄올 비히클만을 수용한 TNBS-유도성 대장염이 있는 동물 (B), 표 VIII 에 개시된 화합물 10 mg/kg 을 수용한 TNBS-유도성 대장염이 없는 동물; 및 표 VIII 에 개시된 화합물 10 mg/kg 을 수용한 TNBS-유도성 대장염이 있는 동물에 대한 장간막 림프절 (MLN) 전체 백혈구 계수를 보여준다.

도 3 은 본 연구에서의 다양한 군에 대한 적혈구 용적률 (hematocrit) 수준에서의 변화를 도시한다. 군 A (건강한 대조군) 는 TNBS-유도성 대장염에 적용되지 않았고, 오직 비히클을 이용한 예비-처리만 수용했고; 군 B 는 TNBS-유도성 대장염에 적용되었고, 비히클을 이용한 예비-처리만 수용했으며; 군 C 는 TNBS-유도성 대장염에 적용되지 않았고, 표 VIII 에 개시된 5 mg/kg 의 화합물을 이용한 예비-처리를 수용했고; 군 D 는 TNBS-유도성 대장염에 적용되었고, 표 VIII 에 개시된 0.3 mg/kg 의 화합물을 이용한 예비-처리를 수용했고; 군 E 는 TNBS-유도성 대장염에 적용되었고, 표 VIII 에 개시된 1 mg/kg 의 화합물을 이용한 예비-처리를 수용했고; 군 F 는 TNBS-유도성 대장염에 적용되었고, 표 VIII 에 개시된 5 mg/kg 의 화합물을 이용한 예비-처리를 수용했다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

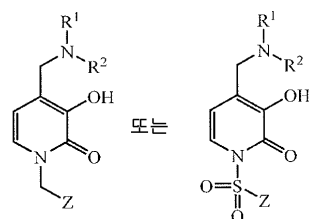
[0124] HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제

[0125] 개시된 화합물들은 하기 화학식을 갖는다:



[0127] 식 중, L 은 CH_2 또는 SO_2 로부터 선택됨으로써, N-치환된 벤질 또는 N-치환된 술폰닐아릴-3-히드록시피리딘-2-(1H)-온을 제공한다. Y, R^1 및 R^2 은 하기 본원에서 추가로 정의된다.

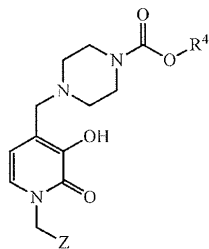
[0128] 하기 화학식을 가진 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제인 N-치환된 벤질 및 N-치환된 술폰닐아릴-4-아미노메틸렌-3-히드록시피리딘-2-(1H)-온이 본원에 개시된다:



[0130] 식 중, R^1 및 R^2 는 하기 본원에 추가로 정의됨.

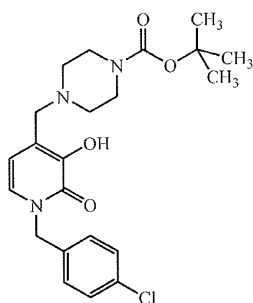
[0131] 알킬 피페리진-1-카복실레이트

[0132] 상기 화합물들의 한 카테고리는 하기 화학식을 가진 C₁-C₄ 선형 또는 분지형 알킬 4-[(1-*N*-(클로로- 또는 플루오로-치환된)-벤질]-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)메틸}피페라진-1-카르복실레이트에 관한 것이다:



[0133]

[0134] 식 중, Z 는 클로로 및 플루오로로부터 선택되는 1 내지 5 개의 할로젠 원자로 치환된 페닐기이고, R¹ 및 R² 는 함께 취해져 알킬카르복시 단위체로 치환된 피페라진 고리를 형성하고, 여기서 R⁴ 는 C₁-C₄ 선형 또는 C₃-C₄ 분지형 알킬로부터 선택되고, 예를 들어, 하기 화학식을 가진 *tert* 부틸 4{[1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}피페라진-1-카르복실레이트이다:



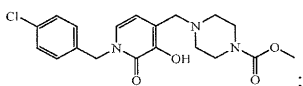
[0135]

[0136] R⁴ 단위체의 한 국면은 R⁴ 가 *tert*-부틸 (C₄) 인 화합물에 관한 것이다. R⁴ 단위체의 또다른 국면은 R⁴ 가 메틸 (C₁) 인 화합물에 관한 것이다. R⁴ 단위체의 추가 국면은 R⁴ 가 에틸 (C₂) 인 화합물에 관한 것이다. R⁴ 단위체의 또다른 국면은 R⁴ 가 *n*-프로필 (C₃), 이소-프로필 (C₃), *n*-부틸 (C₄), *sec*-부틸 (C₄) 및 이소-부틸 (C₄) 로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다. R⁴ 가 수소가 아니고, 따라서 화학식 "-CO₂H" 을 가진 카르복실레이트 단위체는 상기 카테고리에서 명백히 제외되나, 하기 본원에 기재된 여타 카테고리에는 포함될 수 있다.

[0137] Z 는 불소 및 염소로부터 선택되는 1 내지 5 개의 할로젠으로 치환된 페닐이다. Z 단위체의 한 국면은 Z 가 4-클로로페닐인 화합물에 관한 것이다. Z 단위체의 또다른 국면은 Z 가 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 또는 4-플루오로페닐로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다. Z 단위체의 또다른 국면은 Z 가 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 2,3-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐 및 2,6-디클로로페닐로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다.

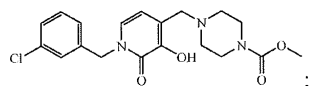
[0138] 하기는 본 카테고리에 따른 화합물의 비제한적 예시이다:

[0139] 하기 화학식을 가진 메틸 4-[(1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)메틸}피페라진-1-카르복실레이트:



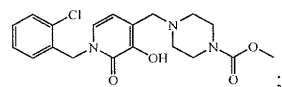
[0140]

[0141] 하기 화학식을 가진 메틸 4-[(1-(3-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)메틸}피페라진-1-카르복실레이트:



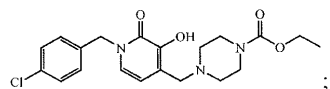
[0142]

하기 화학식을 가진 메틸 4-([1-(2-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸)-피페라진-1-카르복실레이트:



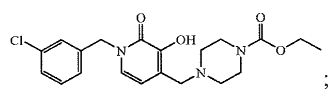
[0144]

하기 화학식을 가진 에틸 4-([1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸)-피페라진-1-카르복실레이트:



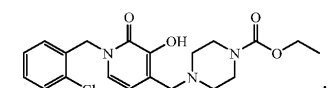
[0146]

하기 화학식을 가진 에틸 4-([1-(3-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸)-피페라진-1-카르복실레이트:



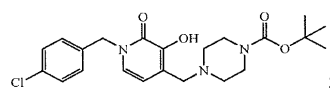
[0148]

하기 화학식을 가진 에틸 4-([1-(2-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸)-피페라진-1-카르복실레이트:



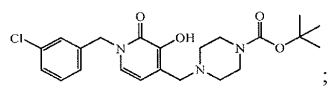
[0150]

하기 화학식을 가진 *tert*-부틸 4-([1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸)-피페라진-1-카르복실레이트:



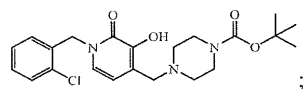
[0152]

하기 화학식을 가진 *tert*-부틸 4-([1-(3-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸)-피페라진-1-카르복실레이트:



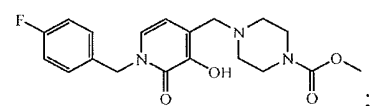
[0154]

하기 화학식을 가진 *tert*-부틸 4-([1-(2-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸)-피페라진-1-카르복실레이트:



[0156]

하기 화학식을 가진 메틸 4-([1-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸)-피페라진-1-카르복실레이트:

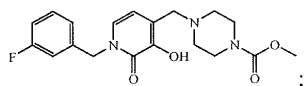


[0158]

하기 화학식을 가진 메틸 4-([1-(3-플루오로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸)-피페라진-

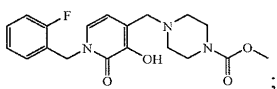
[0159]

1-카르복실레이트:



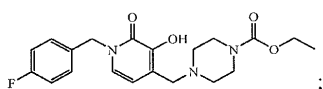
[0160]

하기 화학식을 가진 메틸 4-([1-(2-플루오로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸)-피페라진-1-카르복실레이트:



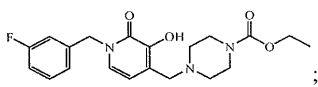
[0162]

하기 화학식을 가진 에틸 4-([1-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸)-피페라진-1-카르복실레이트:



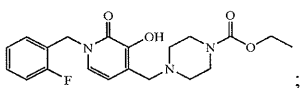
[0164]

하기 화학식을 가진 에틸 4-([1-(3-플루오로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸)-피페라진-1-카르복실레이트:



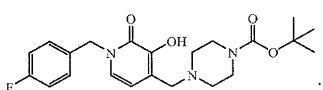
[0166]

하기 화학식을 가진 에틸 4-([1-(2-플루오로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸)-피페라진-1-카르복실레이트:



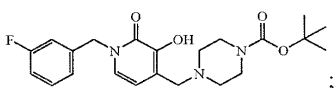
[0168]

하기 화학식을 가진 *tert*-부틸 4-([1-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸)-피페라진-1-카르복실레이트:



[0170]

하기 화학식을 가진 *tert*-부틸 4-([1-(3-플루오로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸)-피페라진-1-카르복실레이트:

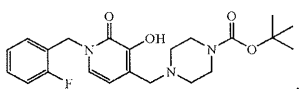


[0172]

및

[0173]

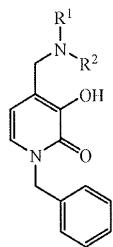
하기 화학식을 가진 *tert*-부틸 4-([1-(2-플루오로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸)-피페라진-1-카르복실레이트:



[0175]

화합물의 또다른 카테고리는 하기 화학식을 가진 *N*-비치환-벤질-4-아미노메틸-3-히드록시피리딘-2-(1*H*)-온이고, 여기서 *Z* 는 비치환 페닐기이다:

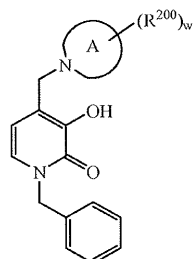
[0176]



[0177]

[0178] 식 중, R^1 및 R^2 는 함께 취하여 치환 또는 비치환 복소환 또는 헤테로아릴 고리를 형성함.

[0179] 본 카테고리의 제 1 국면은 하기 화학식을 가진 화합물에 관한 것이다:



[0180]

[0181] 식 중, R^1 및 R^2 는 함께 취하여 2 내지 20 개의 탄소 원자 및 1 내지 7 개의 헤테로원자를 가진 고리 A 로 나타내는 치환 또는 비치환 복소환 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고, R^{200} 은 수소에 대한 0 내지 40 개의 치환기를 나타낸다. 지수 w 는 0 내지 40 의 정수이다. 고리의 비제한적 예시는 디아지리닐 (C_1), 1,2,3,4-테트라졸릴 (C_1), 아지리디닐 (C_2), 우라졸릴 (C_2), [1,2,3]트리아졸릴 (C_2), [1,2,4]트리아졸릴 (C_2), 아제티디닐 (C_3), 피라졸리디닐 (C_3), 이미다졸리디닐 (C_3), 옥사졸리디닐 (C_3), 이속사졸리닐 (C_3), 이속사졸릴 (C_3), 티아졸리디닐 (C_3), 이소티아졸릴 (C_3), 이소티아졸리닐 (C_3), 옥사티아졸리디노닐 (C_3), 옥사졸리디노닐 (C_3), 히단토이닐 (C_3), 1*H*-이미다졸릴 (C_3), 피롤리디닐 (C_4), 모르폴리닐 (C_4), 피페라지닐 (C_4), 피페리디닐 (C_4), 피페리딘-2-오닐 (발레로락탐) (C_5), 7*H*-푸리닐 (C_5), 9*H*-푸리닐 (C_5), 6-아미노-9*H*-푸리닐 (C_5), 2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-아제피닐 (C_6), 5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미디닐 (C_6), 7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미디닐 (C_6), 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (C_9) 을 포함한다.

[0182] 각 R^{200} 단위체는 독립적으로 하기로부터 선택되고:

[0183] i) 치환 또는 비치환 C_1 - C_{12} 선형, C_3 - C_{12} 분지형, 또는 C_3 - C_{12} 고리형 알킬; 예를 들어, 메틸 (C_1), 히드록시메틸 (C_1), 클로로메틸 (C_1), 트리플루오로메틸 (C_1), 아미노메틸 (C_1), 에틸 (C_2), 1-클로로에틸 (C_2), 2-히드록시에틸 (C_2), 1,2-디플루오로에틸 (C_2), *n*-프로필 (C_3), 이소-프로필 (C_3), 3-카르복시프로필 (C_3), 시클로프로필 (C_3), 2-메틸-시클로프로필 (C_3), *n*-부틸 (C_4), *sec*-부틸 (C_4), 이소-부틸 (C_4), *tert*-부틸 (C_4), 시클로부틸 (C_4), 2,3-디히드록시시클로부틸 (C_4), 펜틸 (C_5), 시클로펜틸 (C_5), 헥실 (C_6), 및 시클로헥실 (C_6) 등;

[0184] ii) 치환 또는 비치환 C_2 - C_{12} 선형, C_3 - C_{12} 분지형, 또는 C_3 - C_{12} 고리형 알케닐; 예를 들어, 에테닐 (C_2), 2-클로로에테닐 (또한 2-클로로비닐) (C_2), 3-프로페닐 (C_3), 1-프로페닐 (또한 2-메틸에테닐) (C_3), 이소프로페닐 (또한 2-메틸에텐-2-일) (C_3), 부텐-4-일 (C_4), 4-히드록시부텐-1-일 (C_4), 시클로부테닐 (C_4), 시클로펜테닐 (C_5), 시클로헥타디에닐 (C_5), 시클로헥세닐 (C_6), 7-히드록시-7-메틸옥트-4-엔-2-일 (C_9), 및 7-히드록시-7-메틸옥트-3,5-디엔-2-일 (C_9) 등;

[0185] iii) 치환 또는 비치환 C_1 - C_{12} 선형 또는 C_3 - C_{12} 분지형 알킬닐; 예를 들어, 에티닐 (C_2), 프로프-2-이닐 (또한 프로파르길) (C_3), 프로핀-1-일 (C_3), 2-메틸-헥스-4-인-1-일 (C_7); 5-히드록시-5-메틸헥스-3-이닐 (C_7), 6-

히드록시-6-메틸헵트-3-인-2-일 (C_8), 5-히드록시-5-에틸헵트-3-이닐 (C_9) 등;

[0186] iv) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴; 예를 들어, 페닐 (C_6), 나프틸렌-1-일 (C_{10}), 나프틸렌-2-일 (C_{10}), 4-플루오로페닐 (C_6), 2-히드록시페닐 (C_6), 3-메틸페닐 (C_6), 2-아미노-4-플루오로페닐 (C_6), 2-(*N,N*-디에틸아미노)페닐 (C_6), 2-시아노페닐 (C_6), 2,6-디-*tert*-부틸페닐 (C_6), 3-메톡시페닐 (C_6), 8-히드록시나프틸렌-2-일 (C_{10}), 4,5-디메톡시나프틸렌-1-일 (C_{10}), 6-시아노-나프틸렌-1-일 (C_{10}) 등;

[0187] v) 치환 또는 비치환 C_1 - C_9 복소환; 예를 들어, 디아지리닐 (C_1), 아지리디닐 (C_2), 우라졸릴 (C_2), 아제티디닐 (C_3), 피라졸리디닐 (C_3), 이미다졸리디닐(C_3), 옥사졸리디닐 (C_3), 이속사졸리닐 (C_3), 이속사졸릴 (C_3), 티아졸리디닐 (C_3), 이소티아졸릴 (C_3), 이소티아졸리닐 (C_3), 옥사티아졸리디노닐 (C_3), 옥사졸리디노닐 (C_3), 히단토이닐 (C_3), 테트라히드로푸라닐 (C_4), 피롤리디닐 (C_4), 모르폴리닐 (C_4), 피페라지닐 (C_4), 피페리디닐 (C_4), 디히드로피라닐 (C_5), 테트라히드로피라닐 (C_5), 피페리딘-2-오닐 (발레로락탐) (C_5) 등;

[0188] vi) 치환 또는 비치환 C_1 - C_{11} 헤테로아릴; 예를 들어, 1,2,3,4-테트라졸릴 (C_1), [1,2,3]트리아졸릴 (C_2), [1,2,4]트리아졸릴 (C_2), 트리아지닐 (C_3), 티아졸릴 (C_3), 1*H*-이미다졸릴 (C_3), 옥사졸릴 (C_3), 푸라닐 (C_4), 티오펜에일 (C_4), 피리미디닐 (C_4), 피리디닐 (C_5) 등;

[0189] vii) 할로젠; 예를 들어, -F, -Cl, -Br 또는 -I;

[0190] viii) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yOR^{24}$;

[0191] R^{24} 는 하기로부터 선택되고:

[0192] a) -H;

[0193] b) 치환 또는 비치환 C_2 - C_{12} 선형, C_3 - C_{12} 분지형, 또는 C_3 - C_{12} 고리형 알킬;

[0194] c) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴 또는 C_7 또는 C_{10} 알킬렌아릴; 예를 들어, 페닐 또는 벤질

[0195] d) 치환 또는 비치환 C_1 - C_9 복소환;

[0196] e) 치환 또는 비치환 C_1 - C_{11} 헤테로아릴;

[0197] 예를 들어, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, 및 -CH₂OCH₂CH₂CH₃;

[0198] ix) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yN(R^{25a})(R^{25b})$;

[0199] R^{25a} 및 R^{25b} 은 각각 독립적으로 하기로부터 선택되거나:

[0200] a) -H;

[0201] b) $-OR^{26}$;

[0202] R^{26} 은 수소 또는 C_1 - C_4 선형 알킬임;

[0203] c) 치환 또는 비치환 C_2 - C_{12} 선형, C_3 - C_{12} 분지형, 또는 C_3 - C_{12} 고리형 알킬;

[0204] d) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴;

[0205] e) 치환 또는 비치환 C_1 - C_9 복소환;

[0206] f) 치환 또는 비치환 C_1 - C_{11} 헤테로아릴; 또는

[0207] g) R^{25a} 및 R^{25b} 가 함께 취해져 3 내지 10 개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 0 내지 3 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 고리를 형성할 수 있음;

[0208] 예를 들어, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHOH$, $-NHOCH_3$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NH(CH_2CH_3)$ 등;

[0209] x) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yC(O)R^{27}$;

[0210] R^{27} 은 하기임:

[0211] a) 치환 또는 비치환 C_2-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬;

[0212] b) $-OR^{28}$;

[0213] R^{28} 는 수소, 치환 또는 비치환 C_1-C_4 선형 알킬, 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴, 치환 또는 비치환 C_1-C_9 복소환, 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴임;

[0214] c) $-N(R^{29a})(R^{29b})$;

[0215] R^{29a} 및 R^{29b} 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_2-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬; 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴, 치환 또는 비치환 C_1-C_9 복소환, 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴 이거나; 또는 R^{29a} 및 R^{29b} 는 함께 취해져 3 내지 10 개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 0 내지 3 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 고리를 형성할 수 있음;

[0216] 예를 들어, $-COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_3$, $-COCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$, 등;

[0217] xi) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yOC(O)R^{30}$;

[0218] R^{30} 은 하기임:

[0219] a) C_1-C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 고리형 알킬;

[0220] b) $-N(R^{31a})(R^{31b})$;

[0221] R^{31a} 및 R^{31b} 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_2-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬; 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴, 치환 또는 비치환 C_1-C_9 복소환, 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴 이거나; 또는 R^{31a} 및 R^{31b} 는 함께 취해져 3 내지 10 개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 0 내지 3 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 고리를 형성할 수 있음;

[0222] 예를 들어, $-OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-OC(O)NH_2$, $-CH_2OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHCH_3$, $-CH_2OC(O)NHCH_3$, $-OC(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)N(CH_3)_2$, 등;

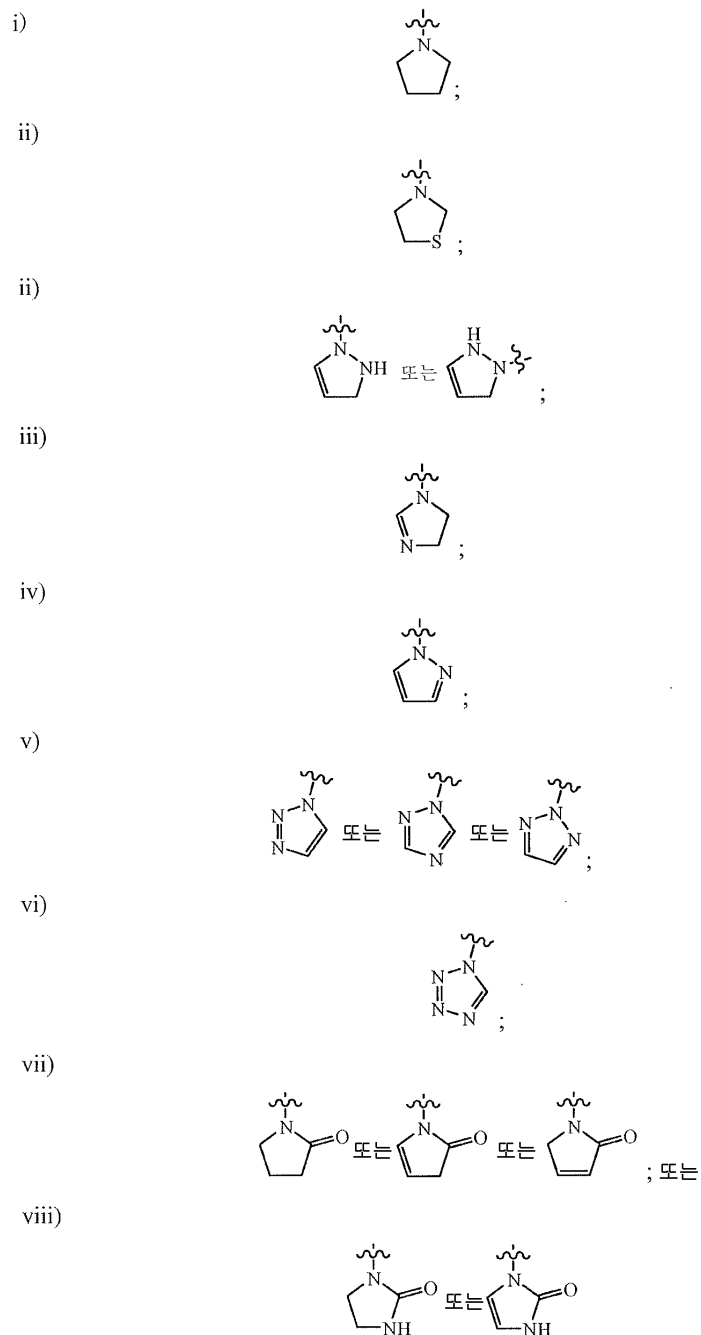
[0223] xii) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yNR^{32}C(O)R^{33}$;

[0224] R^{32} 는 하기이고:

[0225] a) $-H$; 또는

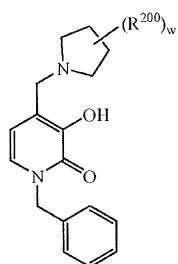
[0226] b) 치환 또는 비치환 C_1-C_4 선형, C_3-C_4 분지형, 또는 C_3-C_4 고리형 알킬;

- [0227] R^{33} 은 하기임:
- [0228] a) 치환 또는 비치환 C_2-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬;
- [0229] b) $-N(R^{34a})(R^{34b})$;
- [0230] R^{34a} 및 R^{34b} 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_2-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬; 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴, 치환 또는 비치환 C_1-C_9 복소환, 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴; C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴이거나; 또는 R^{34a} 및 R^{34b} 는 함께 취해져 3 내지 10 개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 0 내지 3 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 고리를 형성할 수 있음;
- [0231] 예를 들어, $-NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NH_2$, $-CH_2NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHCH_3$, $-CH_2NHC(O)NHCH_3$, $-OC(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)N(CH_3)_2$, 등;
- [0232] xiii) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yCN$; 예를 들어; $-CN$, $-CH_2CN$, 및 $-CH_2CH_2CN$;
- [0233] xiv) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yNO_2$; 예를 들어; $-NO_2$, $-CH_2NO_2$, 및 $-CH_2CH_2NO_2$;
- [0234] xv) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yR^{35}$; 예를 들어, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, 또는 $-CBr_3$;
- [0235] R^{35} 는 $-F$, $-Cl$, $-Br$ 또는 $-I$ 로부터 선택되는 1 내지 21 개의 할로젠 원자로 치환된 C_1-C_{10} 선형, C_3-C_{10} 분지형, 또는 C_3-C_{10} 고리형 알킬임;
- [0236] xvi) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_ySO_2R^{36}$;
- [0237] R^{36} 은 수소, 히드록실, 치환 또는 비치환 C_1-C_4 선형 또는 C_3-C_4 분지형 알킬; 치환 또는 비치환 C_6 , C_{10} , 또는 C_{14} 아릴; C_7-C_{15} 알킬렌아릴; 치환 또는 비치환 C_1-C_9 복소환; 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴임;
- [0238] 예를 들어, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$, 및 $-CH_2SO_2C_6H_5$;
- [0239] xv) 고리 탄소 원자 상의 2 개의 수소 원자들이 치환되어 $=O$, $=S$, 또는 $=NH$ 단위체를 형성할 수 있음;
- [0240] R^{37a} 및 R^{37b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0241] 지수 y 는 0 내지 5 의 정수임.
- [0242] 본 국면의 제 1 구현에는 R^1 및 R^2 가 함께 취해져 5-멤버의 치환 또는 비치환 C_1-C_4 복소환 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_4 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있는 화합물에 관한 것이고, 그의 비제한적 예시는 하기로부터 선택되는 고리를 포함한다:



[0243]

[0244] 본 구현예의 제 1 반복 (iteration) 은 하기 화학식을 가진 HIF-1 α 프로틸 히드록실라아제 저해제에 관한 것이다:



[0245]

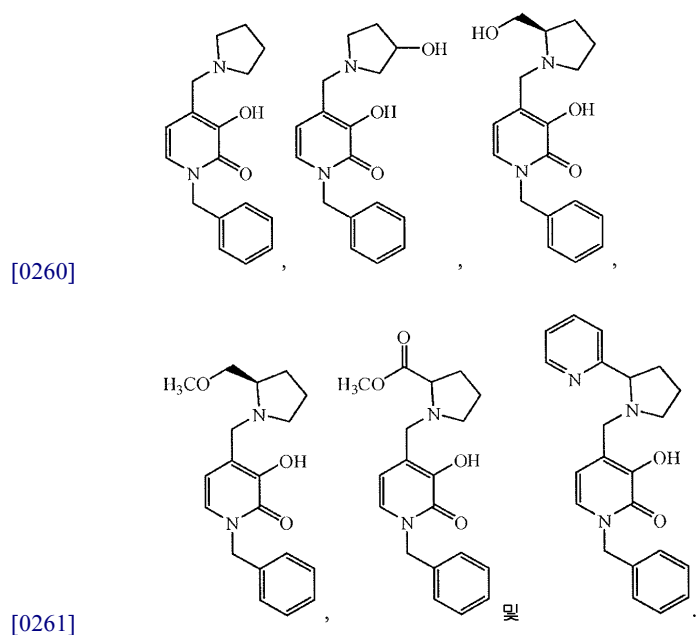
[0246] R²⁰⁰ 은 고리 수소에 대한 0 내지 2 개의 치환기를 나타내고, 여기서 수소에 대한 치환기들은 독립적으로 하기로 부터 선택된다:

[0247]

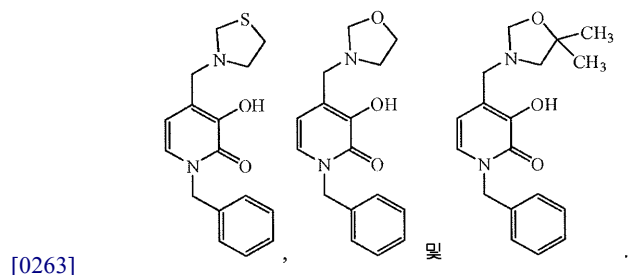
i) C₁-C₄ 선형 또는 C₃-C₄ 분지형 알킬;

- [0248] ii) C_1 - C_4 선형 또는 C_3 - C_4 분지형 알콕시;
- [0249] iii) 히드록실;
- [0250] iv) 시아노;
- [0251] v) 니트로;
- [0252] vi) 아미노, 메틸아미노, 또는 디메틸아미노;
- [0253] vii) 카르복시, 메틸 카르복시; 또는 에틸 카르복시;
- [0254] viii) 포르밀, 아세틸, 또는 프로피오닐;
- [0255] ix) 아미도, 메틸 아미도, 또는 디메틸 아미도;
- [0256] x) 할로젠;
- [0257] xi) 복소환; 또는
- [0258] xii) 헤테로아릴.

[0259] 본 반복의 비제한적 예시는 하기 화학식을 가진 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 포함한다:

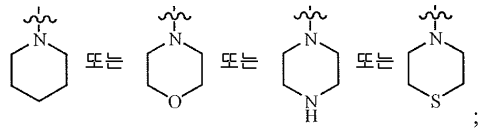


[0262] 본 구현의 추가 반복은 R^1 및 R^2 가 함께 취해져 고리 내에 1 개 초과 헤테로원자를 가진 5-멤버의 치환 또는 비치환 복소환 또는 헤테로아릴 고리를 형성하는 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제에 관한 것이다. 비제한적 예시는 하기를 포함한다:

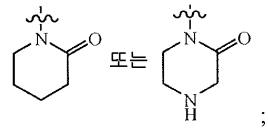


[0264] 본 구현의 또다른 구현에는 R^1 및 R^2 가 함께 취해져 치환 또는 비치환 C_4 - C_{11} 복소환 또는 치환 또는 비치환 C_4 - C_{11} 헤테로아릴 고리를 형성하는 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제에 관한 것이고, 그의 비제한적 예시는 하기로부터 선택된다:

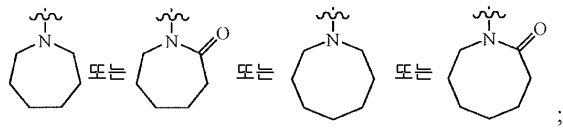
i)



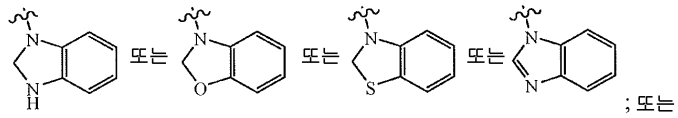
ii)



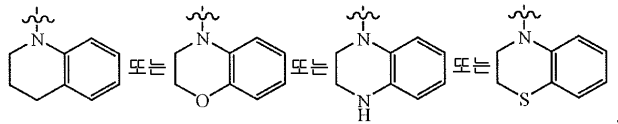
iii)



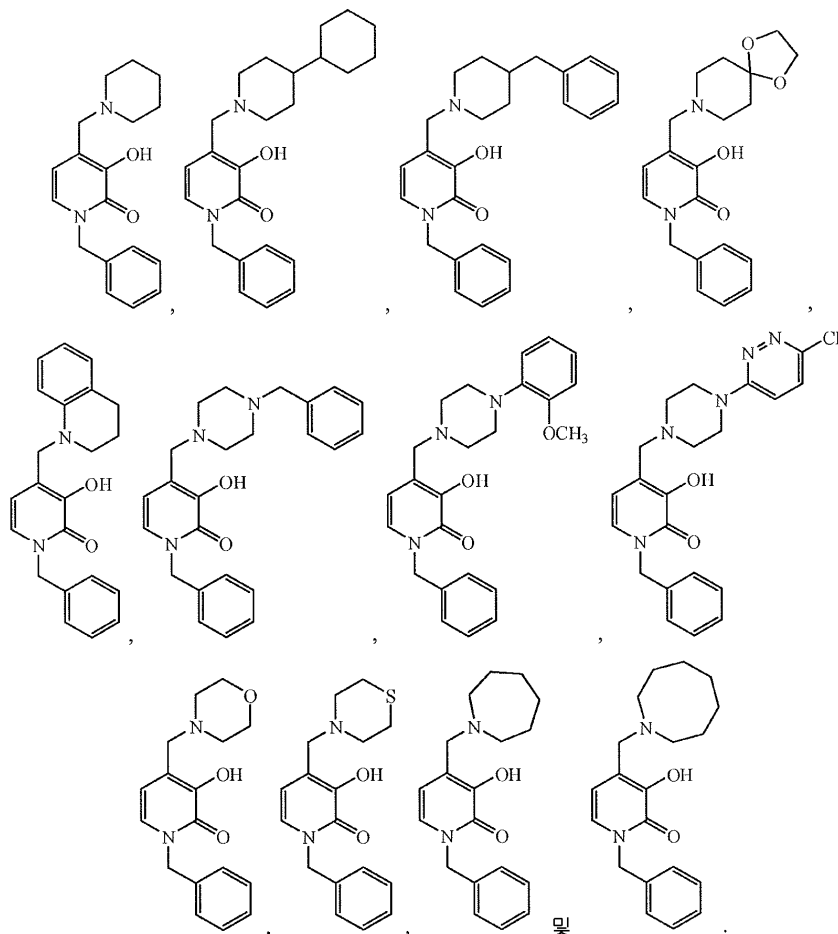
iv)



v)

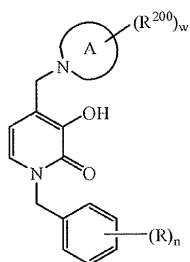


[0267] 본 구현예의 비제한적 예시는 하기를 포함한다:



[0268]

[0269] 화합물들의 또다른 카테고리는 하기 화학식을 갖는다:



[0270]

[0271] 식 중, R^{200} 및 지수 w 는 상기 본원에 정의된 것과 동일하다. R 은 수소에 대한 0 내지 5 개의 치환기를 나타내고, 여기서 각 R 은 독립적으로 하기로부터 선택된다:

[0272] i) C_1 - C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 고리형 알킬; 예를 들어, 메틸 (C_1), 히드록시메틸 (C_1), 클로로메틸 (C_1), 트리플루오로메틸 (C_1), 아미노메틸 (C_1), 에틸 (C_2), 1-클로로에틸 (C_2), 2-히드록시에틸 (C_2), 1,2-디플루오로에틸 (C_2), n -프로필 (C_3), 이소-프로필 (C_3), 3-카르복시프로필 (C_3), 시클로프로필 (C_3), 2-메틸-시클로프로필 (C_3), n -부틸 (C_4), sec -부틸 (C_4), 이소-부틸 (C_4), $tert$ -부틸 (C_4), 시클로부틸 (C_4), 2,3-디히드록시시클로부틸 (C_4), 펜틸 (C_5), 시클로펜틸 (C_5), 헥실 (C_6), 및 시클로헥실 (C_6) 등;

[0273] ii) C_2 - C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 고리형 알케닐; 예를 들어, 에테닐 (C_2), 2-클로로에테닐 (또한 2-클로로비닐) (C_2), 3-프로페닐 (C_3), 1-프로페닐 (또한 2-메틸에테닐) (C_3), 이소프로페닐 (또한 2-메틸에텐-2-일) (C_3), 부텐-4-일 (C_4), 4-히드록시부텐-1-일 (C_4), 시클로부테닐 (C_4), 시클로펜테닐 (C_5), 시클로헥

타디에닐 (C_5), 시클로헥세닐 (C_6), 7-히드록시-7-메틸옥트-4-엔-2-일 (C_9), 및 7-히드록시-7-메틸옥트-3,5-디엔-2-일 (C_9) 등;

[0274] iii) C_2 - C_{12} 치환 또는 비치환 선형 또는 분지형 알킬; 예를 들어, 에틸닐 (C_2), 프로프-2-이닐 (또한 프로파르길) (C_3), 프로펜-1-일 (C_3), 2-메틸-헥스-4-인-1-일 (C_7); 5-히드록시-5-메틸헥스-3-이닐 (C_7), 6-히드록시-6-메틸헥트-3-인-2-일 (C_8), 5-히드록시-5-에틸헥트-3-이닐 (C_9) 등;

[0275] iv) C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴; 예를 들어, 페닐 (C_6), 나프틸렌-1-일 (C_{10}), 나프틸렌-2-일 (C_{10}), 4-플루오로페닐 (C_6), 2-히드록시페닐 (C_6), 3-메틸페닐 (C_6), 2-아미노-4-플루오로페닐 (C_6), 2-(*N,N*-디에틸아미노)페닐 (C_6), 2-시아노페닐 (C_6), 2,6-디-*tert*-부틸페닐 (C_6), 3-메톡시페닐 (C_6), 8-히드록시나프틸렌-2-일 (C_{10}), 4,5-디메톡시나프틸렌-1-일 (C_{10}), 6-시아노-나프틸렌-1-일 (C_{10}) 등;

[0276] v) C_1 - C_9 치환 또는 비치환 복소환; 예를 들어, 디아지리닐 (C_1), 아지리디닐 (C_2), 우라졸릴 (C_2), 아제티디닐 (C_3), 피라졸리디닐 (C_3), 이미다졸리디닐 (C_3), 옥사졸리디닐 (C_3), 이속사졸리닐 (C_3), 이속사졸릴 (C_3), 티아졸리디닐 (C_3), 이소티아졸릴 (C_3), 이소티아졸리닐 (C_3), 옥사티아졸리디노닐 (C_3), 옥사졸리디노닐 (C_3), 히단토이닐 (C_3), 테트라히드로푸라닐 (C_4), 피롤리디닐 (C_4), 모르폴리닐 (C_4), 피페라지닐 (C_4), 피페리디닐 (C_4), 디히드로피라닐 (C_5), 테트라히드로피라닐 (C_5), 피페리딘-2-오닐 (발레로락탐) (C_5) 등;

[0277] vi) C_1 - C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴; 예를 들어, 1,2,3,4-테트라졸릴 (C_1), [1,2,3]트리아졸릴 (C_2), [1,2,4]트리아졸릴 (C_2), 트리아지닐 (C_3), 티아졸릴 (C_3), 1*H*-이미다졸릴 (C_3), 옥사졸릴 (C_3), 푸라닐 (C_4), 티오페네일 (C_4), 피리미디닐 (C_4), 피리디닐 (C_5) 등;

[0278] vii) 할로젠; 예를 들어, -F, -Cl, -Br 또는 -I;

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

[0280] R^{10} 은 하기로부터 선택되고:

[0281] a) -H;

[0282] b) C_1 - C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 고리형 알킬;

[0283] c) C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴 또는 알킬렌아릴;

[0284] d) C_1 - C_9 치환 또는 비치환 복소환;

[0285] e) C_1 - C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴;

[0286] 예를 들어, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, 및 -CH₂OCH₂CH₂CH₃;

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

[0288] R^{11a} 및 R^{11b} 은 각각 독립적으로 하기로부터 선택되거나:

[0289] a) -H;

[0290] b) $-OR^{12}$;

[0291] R^{12} 는 수소 또는 C_1 - C_4 선형 알킬임;

[0292] c) C_1 - C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 고리형 알킬;

- [0293] d) C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴;
- [0294] e) C_1-C_9 치환 또는 비치환 복소환;
- [0295] f) C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴; 또는
- [0296] g) R^{11a} 및 R^{11b} 은 함께 취해져 3 내지 10 개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 0 내지 3 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 고리를 형성함;
- [0297] 예를 들어, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHOH$, $-NHCH_3$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NH(CH_2CH_3)$ 등;
- [0298] x) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xC(O)R^{13}$;
- [0299] R^{13} 은 하기임:
- [0300] a) C_1-C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 고리형 알킬;
- [0301] b) $-OR^{14}$;
- [0302] R^{14} 는 수소, 치환 또는 비치환 C_1-C_4 선형 알킬, C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴, C_1-C_9 치환 또는 비치환 복소환, C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴임;
- [0303] c) $-N(R^{15a})(R^{15b})$;
- [0304] R^{15a} 및 R^{15b} 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 고리형 알킬; C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴; C_1-C_9 치환 또는 비치환 복소환; C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴이거나; 또는 R^{15a} 및 R^{15b} 는 함께 취해져 3 내지 10 개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 0 내지 3 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 고리를 형성할 수 있음;
- [0305] 예를 들어, $-COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_3$, $-COCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$, 등;
- [0306] xi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOC(O)R^{16}$;
- [0307] R^{16} 은 하기임:
- [0308] a) C_1-C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 고리형 알킬;
- [0309] b) $-N(R^{17a})(R^{17b})$;
- [0310] R^{17a} 및 R^{17b} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 고리형 알킬; C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴; C_1-C_9 치환 또는 비치환 복소환; C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴이거나; 또는 R^{17a} 및 R^{17b} 는 함께 취해져 3 내지 10 개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 0 내지 3 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 고리를 형성할 수 있음;
- [0311] xii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNR^{18}C(O)R^{19}$;
- [0312] R^{18} 은 하기이고:
- [0313] a) $-H$; 또는

[0314] b) C_1-C_4 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 고리형 알킬;

[0315] R^{19} 는 하기임:

[0316] a) C_1-C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 고리형 알킬;

[0317] b) $-N(R^{20a})(R^{20b})$;

[0318] R^{20a} 및 R^{20b} 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 고리형 알킬; C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴; C_1-C_9 치환 또는 비치환 복소환; C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴이거나; 또는 R^{20a} 및 R^{20b} 는 함께 취해져 3 내지 10 개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 0 내지 3 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 고리를 형성할 수 있음;

[0319] 예를 들어, $-NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NH_2$, $-CH_2NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHCH_3$, $-CH_2NHC(O)NHCH_3$, $-OC(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)N(CH_3)_2$, 등;

[0320] xiii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xCN$; 예를 들어; $-CN$, $-CH_2CN$, 및 $-CH_2CH_2CN$;

[0321] xiv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNO_2$; 예를 들어; $-NO_2$, $-CH_2NO_2$, 및 $-CH_2CH_2NO_2$;

[0322] xv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xR^{21}$; 예를 들어, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, 또는 $-CBr_3$;

[0323] R^{21} 은 $-F$, $-Cl$, $-Br$ 또는 $-I$ 로부터 선택되는 1 내지 21 개의 할로겐 원자로 치환된 C_1-C_{10} 선형, 분지형 또는 고리형 알킬임;

[0324] xvi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xSO_2R^{22}$;

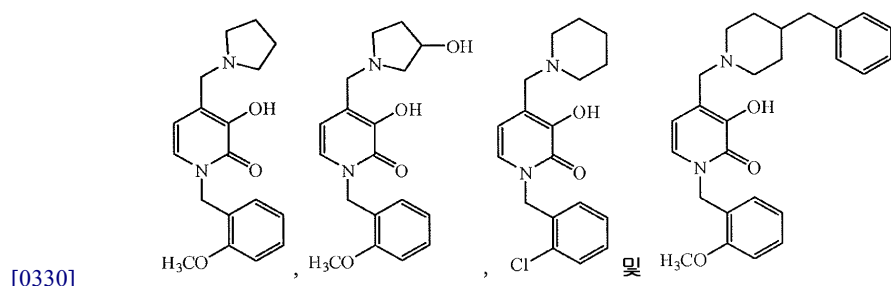
[0325] R^{22} 는 수소, 히드록실, 치환 또는 비치환 C_1-C_4 선형 또는 분지형 알킬; 치환 또는 비치환 C_6 , C_{10} , 또는 C_{14} 아릴; C_7-C_{15} 알킬렌아릴; C_1-C_9 치환 또는 비치환 복소환; 또는 C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴임;

[0326] 예를 들어, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$ 및 $-CH_2SO_2C_6H_5$;

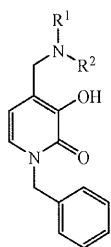
[0327] R^{23a} 및 R^{23b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0328] 지수 x 는 0 내지 5 의 정수임.

[0329] 본 카테고리의 비제한적 예시는 하기 화학식을 가진 화합물을 포함한다:



[0331] 화합물의 추가 카테고리는 하기 화학식을 가진 비치환 *N*-벤질-4-아미노메틸-3-히드록시피리딘-2-(1*H*)-온에 관한 것이다:



[0332]

[0333] 식 중, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 하기로부터 선택됨:

[0334]

i) 수소;

[0335]

ii) 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 선형, 분지형 또는 고리형 알킬;

[0336]

iii) 치환 또는 비치환 C_2-C_{10} 선형, 분지형 또는 고리형 알케닐;

[0337]

iv) 치환 또는 비치환 C_2-C_{10} 선형 또는 분지형 알키닐;

[0338]

v) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴;

[0339]

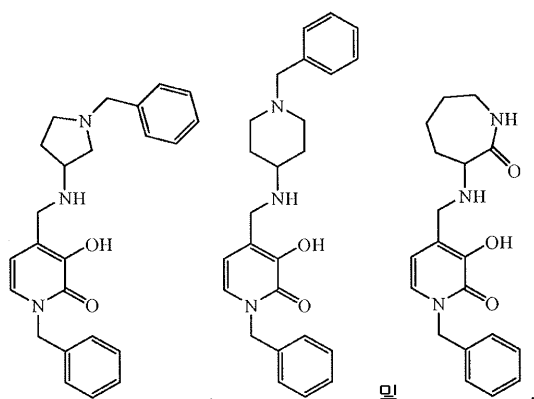
vi) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 복소환; 또는

[0340]

vii) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로아릴.

[0341]

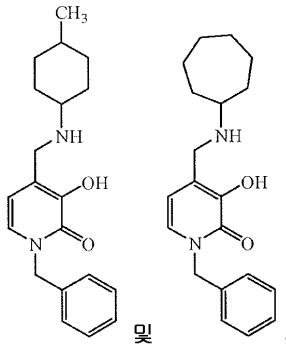
본 카테고리의 제 1 국면은 R^2 가 수소이고, R^1 이 치환 또는 비치환 C_1-C_9 복소환 또는 C_1-C_9 헤테로아릴인 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제에 관한 것이다. 첫번째 구현예에서, R^1 은 치환된 복소환기이고, 그의 비제한적 예시는 아지리디닐 (C_2), 아제티디닐 (C_3), 피롤리디닐 (C_4), 모르폴리닐 (C_4), 피페라지닐 (C_4), 피페리디닐 (C_4), 피페리딘-2-오닐 (발레로락탐) (C_5), 및 아제판-2-오닐 (카프로락탐) (C_6) 을 포함하고, 여기서 R^1 단위체는 고리 내의 임의의 위치에서 질소 원자에 결합될 수 있다. 추가로, C_1-C_9 복소환 또는 C_1-C_9 헤테로아릴 고리는 고리 탄소 또는 고리 헤테로원자, 예를 들어 고리 질소인지 여부와 상관없이 임의의 위치에서 치환될 수 있다. 상기 구현예의 비제한적 예시는 하기를 포함한다:



[0342]

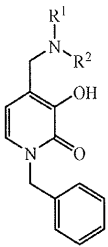
[0343]

또다른 구현예에서, R^2 는 수소이고, R^1 은 치환 또는 비치환 C_3-C_{12} 시클로알킬이고, 여기서 시클로알킬 고리는 임의의 고리 위치에서 치환될 수 있다. 상기 구현예의 비제한적 예시는 하기를 포함한다:



[0344]

[0345] 화합물의 추가 카테고리는 하기 화학식을 가진 비치환 *N*-벤질-4-아미노메틸-3-히드록시피리딘-2-(1*H*)-온에 관한 것이다:



[0346]

[0347] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_1 - C_{10} 선형 또는 분지형 알킬이고, 여기서 알킬 단위체는 하기로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 단위체로 치환될 수 있다:

[0348]

i) C_1 - C_8 선형, 분지형, 또는 고리형 알콕시;

[0349]

ii) 히드록시;

[0350]

iii) 할로젠;

[0351]

iv) 시아노;

[0352]

v) 아미노, C_1 - C_8 모노-알킬아미노, C_1 - C_8 디-알킬아미노;

[0353]

vi) $-SR^{40}$; R^{40} 은 수소 또는 C_1 - C_4 선형 또는 분지형 알킬임;

[0354]

vii) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴;

[0355]

viii) 치환 또는 비치환 C_1 - C_9 복소환; 또는

[0356]

ix) 치환 또는 비치환 C_1 - C_9 헤테로아릴.

메틸옥트-3,5-디엔-2-일 (C_9) 등;

[0364] iii) 치환 또는 비치환 C_2 - C_{12} 선형 또는 C_3 - C_{12} 분지형 알킬; 예를 들어, 에틸 (C_2), 프로프-2-이닐 (또한, 프로파르길) (C_3), 프로판-1-일 (C_3), 2-메틸-헥스-4-인-1-일 (C_7); 5-히드록시-5-메틸헥스-3-이닐 (C_7), 6-히드록시-6-메틸헥트-3-인-2-일 (C_8), 5-히드록시-5-에틸헥트-3-이닐 (C_9) 등;

[0365] iv) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴; 예를 들어, 페닐 (C_6), 나프틸렌-1-일 (C_{10}), 나프틸렌-2-일 (C_{10}), 4-플루오로페닐 (C_6), 2-히드록시페닐 (C_6), 3-메틸페닐 (C_6), 2-아미노-4-플루오로페닐 (C_6), 2-(*N,N*-디에틸아미노)페닐 (C_6), 2-시아노페닐 (C_6), 2,6-디-*tert*-부틸페닐 (C_6), 3-메톡시페닐 (C_6), 8-히드록시나프틸렌-2-일 (C_{10}), 4,5-디메톡시나프틸렌-1-일 (C_{10}), 6-시아노-나프틸렌-1-일 (C_{10}) 등;

[0366] v) 치환 또는 비치환 C_1 - C_9 복소환; 예를 들어, 디아지리닐 (C_1), 아지리디닐 (C_2), 우라졸릴 (C_2), 아제티디닐 (C_3), 피라졸리디닐 (C_3), 이미다졸리디닐 (C_3), 옥사졸리디닐 (C_3), 이속사졸리닐 (C_3), 이속사졸릴 (C_3), 티아졸리디닐 (C_3), 이소티아졸릴 (C_3), 이소티아졸리닐 (C_3), 옥사티아졸리디노닐 (C_3), 옥사졸리디노닐 (C_3), 히단토이닐 (C_3), 테트라히드로푸라닐 (C_4), 피롤리디닐 (C_4), 모르폴리닐 (C_4), 피페라지닐 (C_4), 피페리디닐 (C_4), 디히드로피라닐 (C_5), 테트라히드로피라닐 (C_5), 피페리딘-2-오닐 (발레로락탐) (C_5) 등;

[0367] vi) 치환 또는 비치환 C_1 - C_{11} 헤테로아릴; 예를 들어, 1,2,3,4-테트라졸릴 (C_4), [1,2,3]트리아졸릴 (C_2), [1,2,4]트리아졸릴 (C_2), 트리아지닐 (C_3), 티아졸릴 (C_3), 1*H*-이미다졸릴 (C_3), 옥사졸릴 (C_3), 푸라닐 (C_4), 티오펜에일 (C_4), 피리미디닐 (C_4), 피리디닐 (C_5) 등;

[0368] vii) 할로젠; 예를 들어, -F, -Cl, -Br 또는 -I;

[0369] viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$;

[0370] R^{10} 은 하기로부터 선택되고:

[0371] a) -H;

[0372] b) 치환 또는 비치환 C_1 - C_{12} 선형, C_3 - C_{12} 분지형, 또는 C_3 - C_{12} 고리형 알킬;

[0373] c) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴 또는 C_7 또는 C_{10} 알킬렌아릴;

[0374] d) 치환 또는 비치환 C_1 - C_9 복소환;

[0375] e) 치환 또는 비치환 C_1 - C_{11} 헤테로아릴;

[0376] 예를 들어, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, 및 -CH₂OCH₂CH₂CH₃;

[0377] ix) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xN(R^{11a})(R^{11b})$;

[0378] R^{11a} 및 R^{11b} 는 각각 독립적으로 하기로부터 선택되거나:

[0379] a) -H;

[0380] b) $-OR^{12}$;

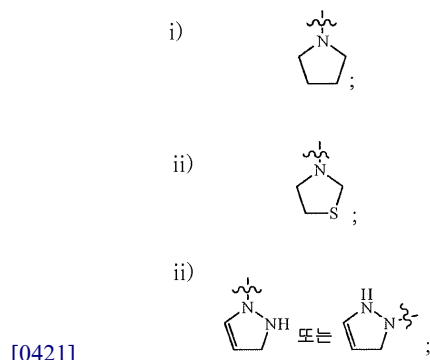
[0381] R^{12} 는 수소 또는 C_1 - C_4 선형 알킬임;

[0382] c) 치환 또는 비치환 C_1 - C_{12} 선형, C_3 - C_{12} 분지형, 또는 C_3 - C_{12} 고리형 알킬;

[0383] d) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴;

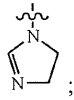
- [0384] e) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 복소환;
- [0385] f) 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴; 또는
- [0386] g) R^{11a} 및 R^{11b} 이 함께 취해져 3 내지 10 개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 0 내지 3 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 고리를 형성할 수 있음;
- [0387] 예를 들어, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHOH$, $-NHOCH_3$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NH(CH_2CH_3)$ 등;
- [0388] x) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xC(O)R^{13}$;
- [0389] R^{13} 은 하기이고:
- [0390] a) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬;
- [0391] b) $-OR^{14}$;
- [0392] R^{14} 는 수소, 치환 또는 비치환 C_1-C_4 선형 알킬, 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴, 치환 또는 비치환 C_1-C_9 복소환, 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴임;
- [0393] c) $-N(R^{15a})(R^{15b})$;
- [0394] R^{15a} 및 R^{15b} 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬; 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴; 치환 또는 비치환 C_1-C_9 복소환; 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴 이거나; 또는 R^{15a} 및 R^{15b} 는 함께 취해져 3 내지 10 개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 0 내지 3 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 고리를 형성할 수 있음;
- [0395] 예를 들어, $-COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_3$, $-COCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$, 등;
- [0396] xi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOC(O)R^{16}$;
- [0397] R^{16} 은 하기임:
- [0398] a) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬;
- [0399] b) $-N(R^{17a})(R^{17b})$;
- [0400] R^{17a} 및 R^{17b} 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬; 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴; 치환 또는 비치환 C_1-C_9 복소환; 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴 이거나; 또는 R^{17a} 및 R^{17b} 는 함께 취해져 3 내지 10 개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 0 내지 3 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 고리를 형성할 수 있음;
- [0401] xii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNR^{18}C(O)R^{19}$;
- [0402] R^{18} 는 하기이고:
- [0403] a) $-H$; 또는
- [0404] b) 치환 또는 비치환 C_1-C_4 선형, C_3-C_4 분지형 또는 C_3-C_4 고리형 알킬;

- [0405] R^{19} 는 하기임:
- [0406] a) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬;
- [0407] b) $-N(R^{20a})(R^{20b})$;
- [0408] R^{20a} 및 R^{20b} 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬; 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴; 치환 또는 비치환 C_1-C_9 복소환; 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴 이거나; 또는 R^{20a} 및 R^{20b} 는 함께 취해져 3 내지 10 개의 고리 원자 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 0 내지 3 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 고리를 형성할 수 있음;
- [0409] 예를 들어, $-NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NH_2$, $-CH_2NHC(O)NH_2$,
 $-NHC(O)NHCH_3$, $-CH_2NHC(O)NHCH_3$, $-OC(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)N(CH_3)_2$,
 등;
- [0410] xiii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xCN$; 예를 들어; $-CN$, $-CH_2CN$, 및 $-CH_2CH_2CN$;
- [0411] xiv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNO_2$; 예를 들어; $-NO_2$, $-CH_2NO_2$, 및 $-CH_2CH_2NO_2$;
- [0412] xv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xR^{21}$; 예를 들어, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, 또는 $-CBr_3$;
- [0413] R^{21} 은 $-F$, $-Cl$, $-Br$ 또는 $-I$ 로부터 선택되는 1 내지 21 개의 할로겐 원자로 치환된 C_1-C_{10} 선형, 분지형 또는 고리형 알킬임;
- [0414] xvi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xSO_2R^{22}$;
- [0415] R^{22} 는 수소, 히드록실, 치환 또는 비치환 C_1-C_4 선형 또는 C_3-C_4 분지형 알킬; 치환 또는 비치환 C_6 , C_{10} 또는 C_{14} 아릴; C_7-C_{15} 알킬렌아릴; 치환 또는 비치환 C_1-C_9 복소환; 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴임;
- [0416] 예를 들어, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$,
- [0417] $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$ 및 $-CH_2SO_2C_6H_5$;
- [0418] R^{23a} 및 R^{23b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0419] 지수 x 는 0 내지 5 의 정수임.
- [0420] 본 카테고리의 한 국면 구현에는 R^1 및 R^2 가 함께 취해져 5-멤버의 치환 또는 비치환 C_1-C_4 복소환 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_4 헤테로아릴 고리를 형성하는 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제에 관한 것이고, 그의 비제한적 예시는 하기로부터 선택되는 고리를 포함한다:



[0421]

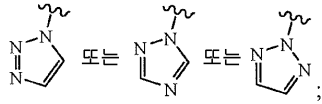
iii)



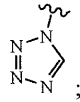
iv)



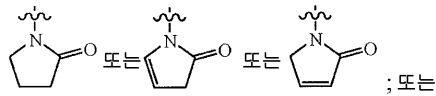
v)



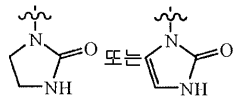
vi)



vii)



viii)

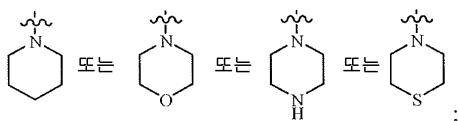


[0422]

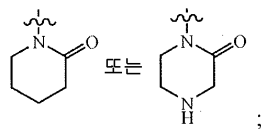
[0423]

본 카테고리의 또다른 국면은 R^1 및 R^2 가 함께 취해져 치환 또는 비치환 C_4-C_{11} 복소환 또는 치환 또는 비치환 C_4-C_{11} 헤테로아릴 고리를 형성하는 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제에 관한 것이고, 그의 비제한적 예시는 하기로부터 선택된다:

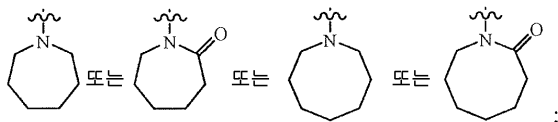
i)



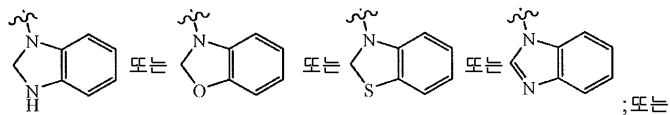
ii)



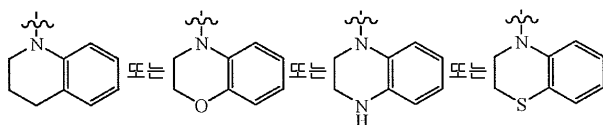
iii)



iv)

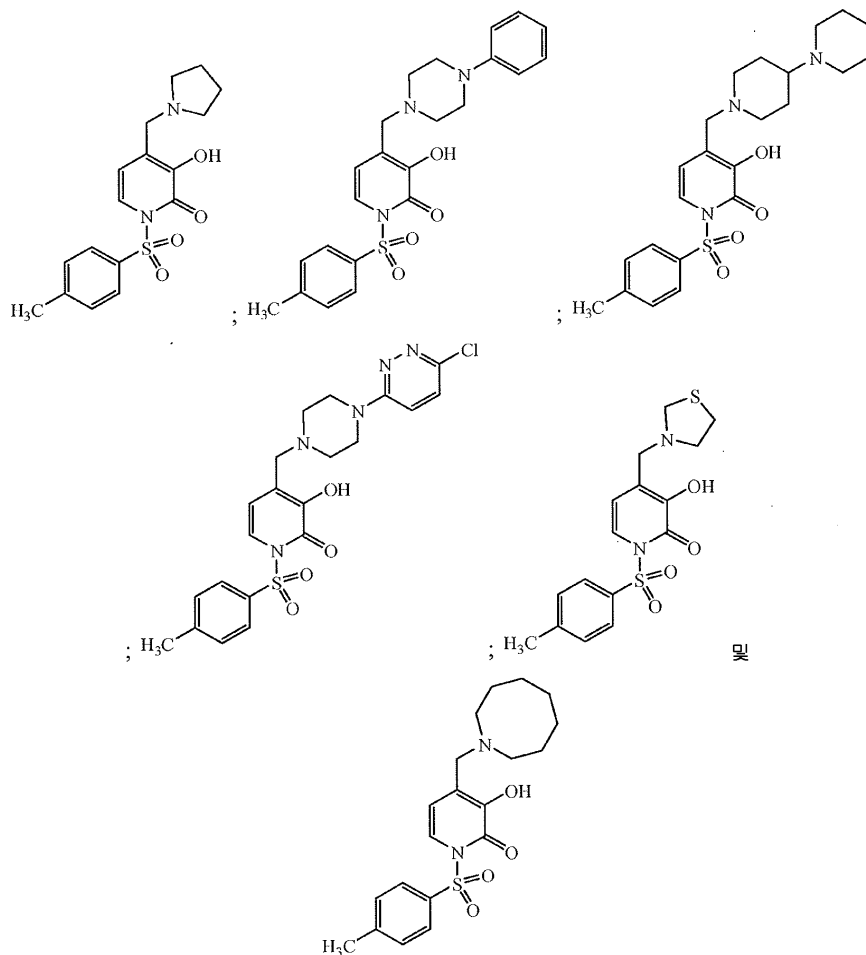


v)



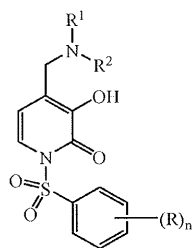
[0425]

[0426] 본 카테고리의 비제한적 예시는 하기 화학식을 갖는 화합물을 포함한다:



[0427]

[0428] 개시된 화합물의 추가 카테고리는 하기 화학식을 갖는다:



[0429]

[0430] 식 중, R 은 페닐 고리 수소 원자에 대한 1 내지 5 개의 임의의 치환기를 나타내고, R¹ 및 R² 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 선형 또는 분지형 알킬이고, 여기서 알킬 단위체는 하기로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 단위체로 치환될 수 있음:

[0431] i) C₁-C₈ 선형, C₃-C₈ 분지형, 또는 C₃-C₈ 고리형 알콕시;

[0432] ii) 히드록시;

[0433] iii) 할로겐;

[0434] iv) 시아노;

[0435] v) 아미노, C₁-C₈ 모노-알킬아미노, C₁-C₈ 디-알킬아미노;

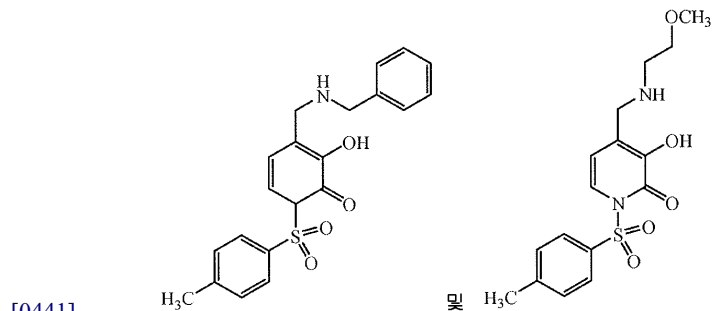
[0436] vi) -SR⁴⁰; R⁴⁰ 는 수소 또는 C₁-C₄ 선형 또는 분지형 알킬임;

[0437] vii) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴;

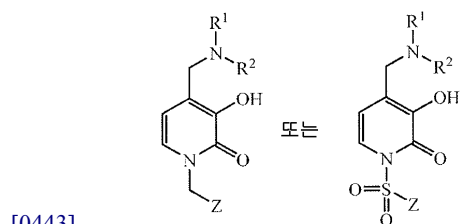
[0438] viii) 치환 또는 비치환 C_1 - C_9 복소환; 또는

[0439] ix) 치환 또는 비치환 C_1 - C_9 헤테로아릴.

[0440] 본 카테고리의 비제한적 예시는 하기를 포함한다:

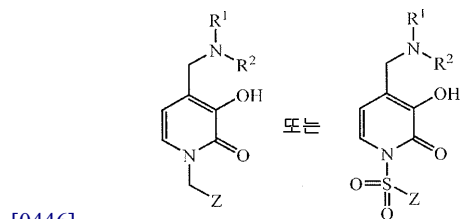


[0442] 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 또다른 카테고리는 하기 화학식을 가진 화합물에 관한 것이다:



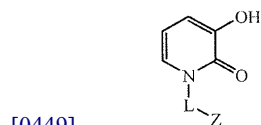
[0444] 식 중, R^1 및 R^2 는 함께 취해져 치환 또는 비치환 피페라진 고리를 형성할 수 있고, 고리 상의 치환기들은 상기 정의된 R^{200} 에 대한 정의와 같음.

[0445] 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 또다른 카테고리는 하기 화학식을 갖는다:



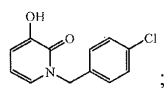
[0447] 식 중, R^1 및 R^2 는 함께 취해져 2 내지 20 개의 탄소 원자 및 1 내지 7 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 복소환 또는 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 형성된 고리는 피페라진 고리를 배제함.

[0448] 대상체에서 세포 면역 응답성을 자극하기 위해 사용될 수 있는 하기 화학식을 가진 *N*-치환된 벤질 또는 *N*-치환된 술폰아릴-3-히드록시피리딘-2-(1*H*)-온이 또한 본원에 개시된다:



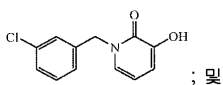
[0450] 상기 화합물에 대해, Z 및 L 은 상기 본원에 개시된 것과 동일하다. 상기 화합물의 비제한적 예시는 하기를 포함한다:

[0451] 하기 화학식을 가진 1-(4-클로로벤질)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온:



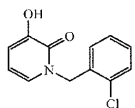
[0452] ;

[0453] 하기 화학식을 가진 1-(3-클로로벤질)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온:



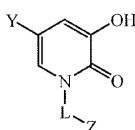
[0454] ; 및

[0455] 하기 화학식을 가진 1-(2-클로로벤질)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온:



[0456] .

[0457] 추가로 하기 화학식을 가진 *N*-치환된 벤질 또는 *N*-치환된 술폰아릴-5-치환된-3-히드록시피리딘-2-(1H)-온이 본원에 개시된다:

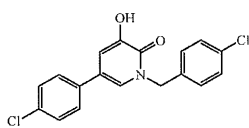


[0458]

[0459] 식 중, Y 는 치환 또는 비치환 페닐이고, Z 및 L 은 상기 본원에 정의된 것과 동일함.

[0460] Y 의 한 국면은 1 내지 5 개의 할로젠 원자로 치환되어 있는 페닐기에 관한 것이고, 예를 들어 Y 는 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 또는 4-플루오로페닐로부터 선택된다. Y 단위체의 추가 국면은 Y 가 하기로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다: 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 2,3-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 및 2,6-디클로로페닐.

[0461] 본 카테고리에 따른 화합물의 비제한적 예시는 하기 화학식을 가진 1-(4-클로로벤질)-5-(4-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온을 포함한다:

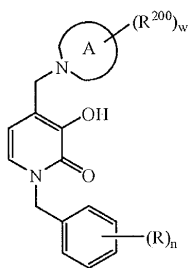


[0462] .

[0463] 추가로 비제한적 예시는 하기를 포함한다:

- [0464] 1-(2-클로로벤질)-5-(2-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0465] 1-(2-클로로벤질)-5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0466] 1-(2-클로로벤질)-5-(4-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0467] 1-(3-클로로벤질)-5-(2-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0468] 1-(3-클로로벤질)-5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0469] 1-(3-클로로벤질)-5-(4-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0470] 1-(4-클로로벤질)-5-(2-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0471] 1-(4-클로로벤질)-5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0472] 1-(2-플루오로벤질)-5-(2-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0473] 1-(2-플루오로벤질)-5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

- [0474] 1-(2-플루오로벤질)-5-(4-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0475] 1-(3-플루오로벤질)-5-(2-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0476] 1-(3-플루오로벤질)-5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0477] 1-(3-플루오로벤질)-5-(4-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0478] 1-(4-플루오로벤질)-5-(2-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0479] 1-(4-플루오로벤질)-5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온
- [0480] 1-(4-플루오로벤질)-5-(4-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온
- [0481] 1-(2-클로로벤질)-5-(2-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0482] 1-(2-클로로벤질)-5-(3-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0483] 1-(2-클로로벤질)-5-(4-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0484] 1-(3-클로로벤질)-5-(2-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0485] 1-(3-클로로벤질)-5-(3-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0486] 1-(3-클로로벤질)-5-(4-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0487] 1-(4-클로로벤질)-5-(2-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0488] 1-(4-클로로벤질)-5-(3-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0489] 1-(4-클로로벤질)-5-(4-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온
- [0490] 1-(2-플루오로벤질)-5-(2-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0491] 1-(2-플루오로벤질)-5-(3-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0492] 1-(2-플루오로벤질)-5-(4-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0493] 1-(3-플루오로벤질)-5-(2-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0494] 1-(3-플루오로벤질)-5-(3-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0495] 1-(3-플루오로벤질)-5-(4-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0496] 1-(4-플루오로벤질)-5-(2-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;
- [0497] 1-(4-플루오로벤질)-5-(3-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온; 및
- [0498] 1-(4-플루오로벤질)-5-(4-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온.
- [0499] 개시된 화합물은, 본원에 명백히 예시되지 않은 개시된 화합물의 범주 내 아속 화합물의 제조를 위한 합성 전략 용 대안물을 기재하기 위한 비제한적 목적을 위해 여러 카테고리로 조직화된다. 카테고리 내의 이러한 정신적 조직 (mental organization) 은 본원에 기재된 물질의 임의의 화합물 또는 조성물에 대한 증가되거나 감소된 생물학적 효능에 관한 어떠한 것도 의미하지 않는다.
- [0500] 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 카테고리 I 은 하기 화학식을 갖는 화합물에 관한 것이다:



- [0501]
- [0502] [식 중,

- [0503] A 는 2 내지 20 개 탄소 원자 및 1 내지 7 개 헤테로원자를 갖는 치환 또는 비치환 복소환 또는 헤테로아릴 고리이고,
- [0504] R^{200} 은 수소에 대한 0 내지 40 개 치환기를 나타내고,
- [0505] R 은 상기 본원에서 정의된 바와 같은 수소에 대한 1 내지 5 개 치환기를 나타내고,
- [0506] 지수 n 은 1 내지 5 임].
- [0507] 표 I 은 이러한 카테고리에 따른 화합물의 대표예를 제공한다.

표 I

번호	R	A 고리
A1	3-메톡시	피롤리딘-1-일
A2	3-메톡시	3-히드록시피롤리딘-1-일
A3	3-메톡시	2-(피리딘-2-일)피롤리딘-1-일
A4	3-메톡시	2-메틸카르복시피롤리딘-1-일
A5	3-메톡시	2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일
A6	3-메톡시	티아졸리딘-3-일
A7	3-메톡시	1H-이미다졸-1-일
A8	3-메톡시	피페리딘-1-일
A9	3-메톡시	4-벤질피페리딘-1-일
A10	3-메톡시	1,4'-비피페리디닐-1'-일
A11	3-메톡시	피페라진-1-일
A12	3-메톡시	4-벤질피페라진-1-일
A13	3-메톡시	4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일메틸
A14	3-메톡시	4-(6-클로로피리다진-3-일)피페라진-1-일
A15	3-메톡시	1,4-디옥사-8-아자스피로[4,5]데크-8-일
A16	3-메톡시	모르폴린-4-일
A17	3-메톡시	티오모르폴린-4-일
A18	3-메톡시	아제판-1-일

[0508]

번호	R	A 고리
A19	3-메톡시	아조칸-1-일
A20	3-메톡시	3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일
A21	4-클로로	피롤리딘-1-일
A22	4-클로로	3-히드록시피롤리딘-1-일
A23	4-클로로	2-(피르딘-2-일)피롤리딘-1-일
A24	4-클로로	2-메틸카르복시피롤리딘-1-일
A25	4-클로로	2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일
A26	4-클로로	티아졸리딘-3-일
A27	4-클로로	1H-이미다졸-1-일
A28	4-클로로	피페리딘-1-일
A29	4-클로로	4-벤질피페리딘-1-일
A30	4-클로로	1,4'-비피페리디닐-1'-일
A31	4-클로로	피페라진-1-일
A32	4-클로로	4-벤질피페라진-1-일
A33	4-클로로	4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일메틸
A34	4-클로로	4-(6-클로로피리다진-3-일)피페라진-1-일
A35	4-클로로	1,4-디옥스 B-8-아자스피로[4,5]데크-8-일
A36	4-클로로	모르폴린-4-일
A37	4-클로로	티오모르폴린-4-일
A38	4-클로로	아제판-1-일
A39	4-클로로	아조칸-1-일
A40	4-클로로	3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일
A41	4-클로로	4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일

[0509]

[0510]

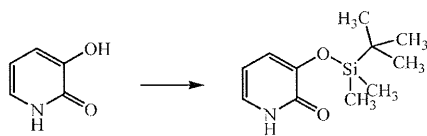
이러한 카테고리의 개시된 화합물은 본원에서 하기 반응식 I 에서 개략적으로 나타내고 실시예 1 에서 개시된 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0511]

반응식 I

[0512]

반응식 I

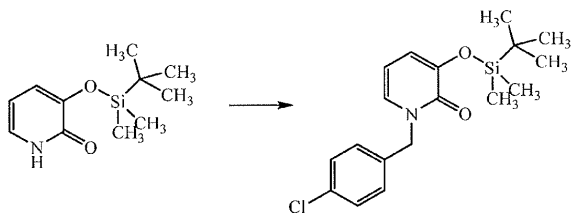


1

[0513]

[0514]

시약 및 조건: (a) TBDMSCl, 이미다졸, DMF: rt, 30 분.

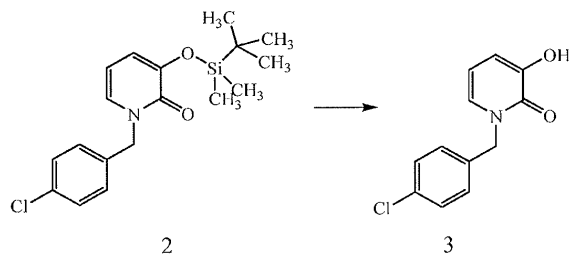


1

2

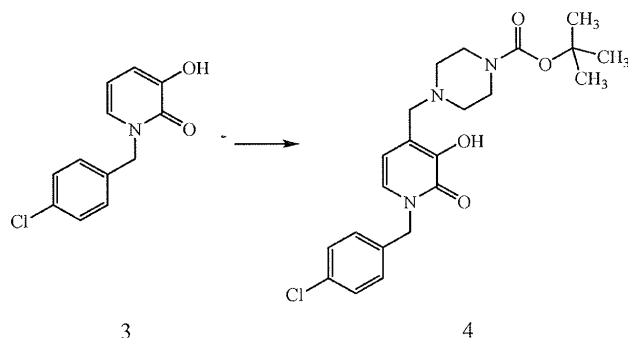
[0515]

[0516] 시약 및 조건: (b) (4-클로로)벤질 클로라이드, Cs₂CO₃, THF; rt.



[0517]

[0518] 시약 및 조건: (c) 5 M HCl, EtOH; 30 분.



[0519]

[0520] 시약 및 조건: (d)(i) H₂CHO, AcOH, t-Boc-피페라진, EtOH; 3 일.

[0521] 실시예 1

[0522] ***tert*-부틸-([1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}피페라진-1-카르복실레이트 (4)**

[0523] 3-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)-1*H*-피리딘-2-온 (1) 의 제조: 3-히드록시피리딘-2(1*H*)-온 (15 g, 135 mmol) 및 이미다졸 (23 g, 338 mmol) 을 불활성 대기 하에 디메틸포름아미드 (200 mL) 에 현탁하였다. 디메틸포름아미드 (200 mL) 중 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드 (20.5 g, 136 mmol) 의 용액을 30 분에 걸쳐 실온에서 적가하였다. 반응물을 이후 밤새 교반되게 하였다. 생성된 용액을 이후 물 (300 mL) 에 붓고 혼합물을 *tert*-부틸 메틸 에테르 (3 x 500 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 물 (300 mL), 염수 (300 mL) 로 세척한 후 Na₂SO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제 생성물을 헵탄으로부터 결정화하여 16.3 g (53% 수율) 의 원하는 생성물을 수득하였다.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.98 (1H, m); 6.91 (1H, dd, J = 1. Hz, J = 6.8 Hz); 6.81 (1H, dd, J = 1.8 Hz, J = 7.2 Hz); 6.02 – 6.007 (1H, m); 0.90 (9H, s), and 0.17 (6H, s).

[0524]

[0525] 3-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)-1-(3-클로로벤질)-1*H*-피리딘-2-온 (2) 의 제조: 불활성 대기 하에 0°C 에서, THF (10 mL) 중 4-클로로벤질 클로라이드 (4.44 mmol) 의 용액을, THF (10 mL) 중 3-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)-1*H*-피리딘-2-온, 1, (1 g, 4.44 mmol) 및 CsCO₃ (2.17 g, 6.66 mmol) 의 용액에 적가하였다. 반응 용액을 실온으로 가온되게 하고, 밤새 교반을 지속하였다. 생성된 용액을 물 (40 mL) 로 희석한 후 EtOAc (3 x 30 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL) 로 세척한 후 Na₂SO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제 생성물을 실리카를 통해 정제하여 (EtOAc:헵탄 4:1) 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0526] 1-(4-클로로벤질)-3-히드록시피리딘-2(1*H*)-온 (3) 의 제조: EtOAc (25 mL) 중 3-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)-1-(3-클로로벤질)-1*H*-피리딘-2-온, 2, (2.36 g, 10 mmol) 의 용액에, 실온에서 격렬하게 교반하면서 5 M HCl (25 mL) 을 추가하였다. 반응을 출발 물질의 소멸에 대해 TLC 로 모니터링하고, 30 분 내에 완료하였다. 유기층을 디켄팅하고, 수성상을 디클로로메탄 (2 x 50 mL) 으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 디클로로메탄으로부터 재결정화하였다. 수

율은 거의 정량적이었다.

¹H NMR (360

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5.12 (2H, s); 6.13 (1 H, t, *J* = 7.04); 6.71 (1H, dd, *J* = 7.04, 1.59);

7.23-7.28 (2H, m); 7.36-7.43 (2H, m); 9.10 (1H, br. s).

tert-부틸-([1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일]메틸}피페라진-1-카르복실레이트 (4) 의 제조: *tert*-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (97.6 mmol), 포름알데히드 (37% 용액 8 mL, 97.6 mmol) 및 아세트산 (8 mL) 을 에탄올 (350 mL) 에 용해하고, 상기 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 에탄올 (350 mL) 중 1-(4-클로로벤질)-3-히드록시피리딘-2(1*H*)-온, 3, (48.8 mmol) 의 용액을 30 분에 걸쳐 적가하였다. 교반 3 일 후, 포름알데히드 (3 mL) 를 추가하고 반응물을 50℃ 로 가열한 후 반응 용액을 감압 하에 대략 500 mL 로 농축하였다. 원하는 생성물을 에탄올로부터의 결정화에 의해 수득하였다.

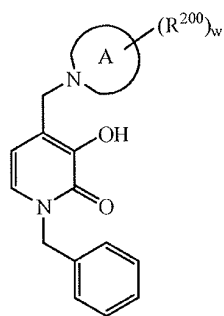
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.46 (s, 9H);

2.38-2.57 (m, 4H); 3.40-3.49 (m, 4H); 3.51 (s, 2H); 5.13 (s, 2H); 6.13 (d, *J* = 7.16 Hz, 1H);

6.79 (d, *J* = 7.16 Hz, 1H); 7.20-7.41 (m, 4H); 8.33-8.85 (m, 1H).

개시된 생물학적 데이터는 A41 에 관한 것이다.

개시된 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 카테고리 II 는 하기 화학식을 갖는 화합물에 관한 것이다:



[식 중,

A 는 2 내지 20 개 탄소 원자 및 1 내지 7 개 헤테로원자를 갖는 치환 또는 비치환 복소환 또는 헤테로아릴 고리이고,

R²⁰⁰ 은 수소에 대한 0 내지 40 개 치환기를 나타냄].

표 II 는 이러한 카테고리에 따른 화합물의 대표예를 제공한다.

표 II

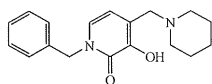
번호	A 고리
B1	피롤리딘-1-일
B2	3-히드록시피롤리딘-1-일
B3	2-(피르딘-2-일)피롤리딘-1-일
B4	2-메틸카르복시피롤리딘-1-일

번호	A 고리
B5	2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일
B6	티아졸리딘-3-일
B7	1 <i>H</i> -이미다졸-1-일
B8	피페리딘-1-일
B9	4-벤질피레리딘-1-일
B10	1,4'-비피페리딘-1'-일
B11	피페라진-1-일
B12	4-벤질피페라진-1-일
B13	4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일메틸
B14	4-(6-클로로피리다진-3-일)피페라진-1-일
B15	1,4-디옥사-8-아자스피로[4,5]데크-8-일
B16	모르폴린-4-일
B17	티오모르폴린-4-일
B18	아제판-1-일
B19	아조칸-1-일
B20	3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-일

[0538]

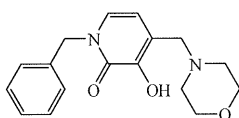
[0539]

카테고리 II 에 따른 화합물은 반응식 I 에서 하기 본원에서 개략적으로 나타내고 실시예 1 에서 개시된 절차에 따라 제조될 수 있다. 하기는 카테고리 II 에 따른 저해제의 추가예이다.



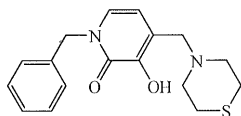
1-벤질-3-히드록시-4-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.81 (m, 6H), 3.07 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 6H); ¹⁹F NMR (252 MHz, CD₃OD) δ 85.5; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.3, 22.7, 51.8, 52.5, 53.1, 106.4, 117.4, 127.7, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 147.4, 158.0; ES MS(M+1) 299.12; HRMS C₁₈H₂₂N₂O₂ 에 대한 산출값 298.38. 실측값 (M+1) 299.17.

[0540]



1-벤질-3-히드록시-4-(모르폴린-4-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.25 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 6H); ¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO) δ 88.5; ¹³C NMR (300 MHz, DMSO) δ 51.6, 51.8, 53.4, 63.5, 107.9, 119.1, 127.8, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 147.5, 158.3; ES MS(M+1) 301.12; HRMS C₁₇H₂₀N₂O₃ 에 대한 산출값 300.35.

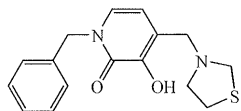
[0541]



1-벤질-3-히드록시-4-(티오모르폴린-4-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온:

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

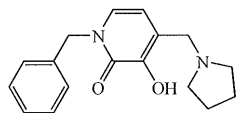
[0542]



1-벤질-3-히드록시-4-(티아졸리딘-3-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR

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

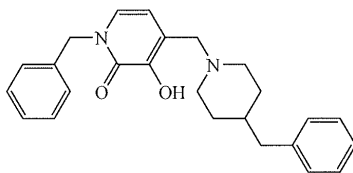
[0543]



1-벤질-3-히드록시-4-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR

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

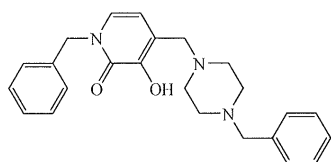
[0544]



1-벤질-3-히드록시-4-(4-벤질피페리딘-1-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^1H

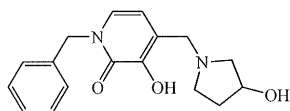
NMR (DMSO) δ 1.43 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 3.41 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (m, 11H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.8; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 389.21; HRMS $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 산출값 388.50. 실측값 (M+1)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

[0545]



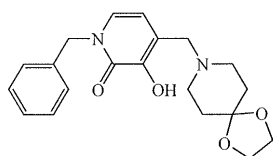
1-벤질-3-히드록시-4-(4-벤질피페라진-1-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.11 (broad s, 4H), 3.81 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.46 (m, 5H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.2; ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 390.21; HRMS $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 산출값 389.49. 실측값 (M+1) 390.21.

[0546]



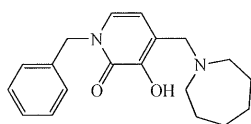
1-벤질-3-히드록시-4-[(3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.90 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.47 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 89.0; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 51.8, 52.6, 61.3, 68.6, 107.4, 117.9, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 146.7, 157.6; ES MS(M+1) 301.13; HRMS $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 산출값 300.35. 실측값: (M+1) 301.15.

[0547]



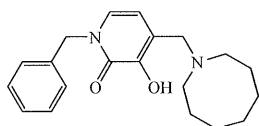
1-벤질-3-히드록시-4-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4,5]데크-8-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.90 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.93 (s, 4H), 4.19 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 10.01 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.3; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 31.7, 50.7, 51.9, 52.5, 64.5, 101.1, 108.0, 116.5, 127.8, 128.0, 128.3, 128.9, 137.3, 147.5, 157.6; ES MS(M+1) 357.19; HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 산출값 356.42. 실측값 (M+1) 357.18.

[0548]



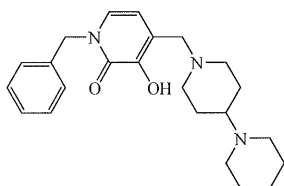
1-벤질-3-히드록시-4-아제판-1-일메틸피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.61 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 22.8, 26.4, 51.8, 53.4, 54.4, 107.6, 117.2, 127.9, 128.0, 18.2, 128.9, 137.3, 147.2, 157.6; ES MS(M+1) 313.18; HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 산출값 312.41. 실측값 (M+1) 313.19.

[0549]



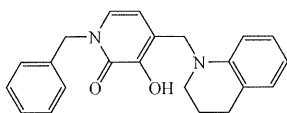
1-벤질-3-히드록시-4-(아조칸-1-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.59 (m, 10H), 3.18 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 327.2; HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 산출값 326.43. 실측값 (M+1) 327.20.

[0550]



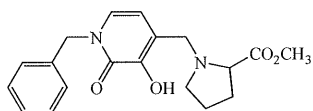
1-벤질-3-히드록시-(1,4'-비피페리딘-1'-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.43-1.98 (m, 10H), 2.21 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 3.43 (m, 3H), 4.12 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 9.85 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.6, 22.9, 23.8, 49.6, 50.5, 51.8, 53.0, 59.5, 108.0, 127.8, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 147.5, 157.6; ES MS(M+1) 382.4; HRMS $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 산출값 383.51. 실측값 (M+1) 382.25.

[0551]



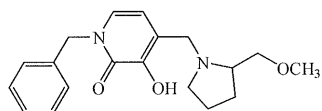
1-벤질-3-히드록시-4-[(3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.13 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.23-7.41 (m, 10H), 10.15 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 25.4; 49.3, 51.8, 52.7, 52.9, 107.6, 11.6, 116.8, 126.9, 127.0, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.8, 128.9, 131.7, 137.3, 147.3, 157.6; ES MS(M+1) 347.40; HRMS $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 산출값 346.42. 실측값 (M+1) 347.17.

[0552]



메틸 1-[(1-벤질-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)메틸]피롤리딘-2-카르복실레이트: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.01 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.30 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.27 (d, 6.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.3; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 343.20; HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 산출값 342.39. 실측값 (M+1)

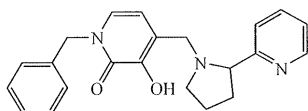
[0553]



1-벤질-3-히드록시-4-[[2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]메틸]피리딘-

2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.71 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); 9.60 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.3; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 329.2; HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 산출값 328.41. 실측값 (M+1)

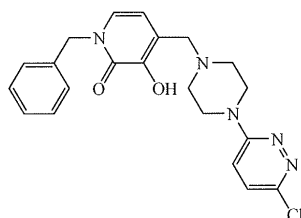
[0554]



1-벤질-3-히드록시-4-[[2-(피리딘-2-일)피롤리딘-1-일]메틸]피리딘-

2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.12 (m, 4H), 3.39 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 6.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.33 (m, 6H), 7.44 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.0; ES MS(M+1) 362.22; HRMS $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 산출값 361.44. 실측값 (M+1).

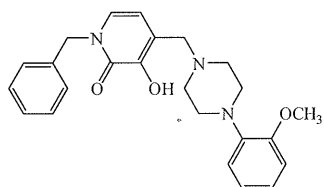
[0555]



1-벤질-3-히드록시-4-[4-(6-클로로피리다진-3-일)피페라진-1-일메

틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.18 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 4.46 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.48 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 11.5 (broad s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 42.1, 50.3, 51.9, 52.5, 108.2, 116.2, 118.0, 128.0, 128.2, 128.9, 129.8, 137.3, 147.4, 157.6, 158.8; ES MS(M+1) 476.09. HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 산출값 411.88. 실측값 (M+1) 412.76.

[0556]



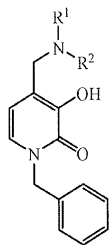
1-벤질-3-히드록시-4-[4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일메틸]피리딘-

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

[0557]

[0558]

개시된 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 카테고리 III 은 하기 화학식을 갖는 화합물에 관한 것이다:



[0559]

[0560] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 선형 또는 분지형 알킬이며, 상기 알킬 단위체는 독립적으로 하기에서 선택되는 하나 이상의 단위에 의해 치환될 수 있음:

[0561] i) C_1-C_8 선형, C_3-C_8 분지형 또는 C_3-C_8 시클릭 알콕시;

[0562] ii) 히드록시;

[0563] iii) 할로겐;

[0564] iv) 시아노;

[0565] v) 아미노, C_1-C_8 모노-알킬아미노, C_1-C_8 디-알킬아미노;

[0566] vi) $-SR^{40}$; R^{40} 은 수소 또는 C_1-C_4 선형 또는 C_3-C_4 분지형 알킬임;

[0567] vii) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴;

[0568] viii) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 복소환; 또는

[0569] ix) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로아릴.

[0570] 하기 본원의 표 III 은 이러한 카테고리에 포함되는 화합물의 비제한적 예를 제공한다.

표 III

번호	R^1	R^2
C1	벤질	수소
C2	4-메톡시벤질	수소
C3	4-플루오로벤질	수소
C4	4-클로로벤질	수소
C5	4-메틸벤질	수소
C6	2-(피리딘-2-일)에틸	수소
C7	[1,3]디옥솔란-2-일메틸	수소
C8	테트라히드로푸란-2-일메틸	수소

[0571]

번호	R ¹	R ²
C9	2-메톡시에틸	수소
C10	1-히드록시-2-메틸프로판-2-일	수소
C11	피리딘-4-일메틸	수소
C12	푸란-2-일메틸	수소
C13	2-(메틸티오)에틸	수소
C14	1-페닐에틸	수소
C15	3-이미다졸-1-일프로필	수소
C16	시클로헥틸	수소
C17	4-메틸시클로헥실	수소
C18	1-벤질피페리딘-4-일	수소
C19	아제판-2-온-3-일	수소
C20	1-벤질피롤리딘-3-일	수소
C21	벤질	메틸
C22	4-메톡시벤질	메틸
C23	4-플루오로벤질	메틸
C24	4-클로로벤질	메틸
C25	4-메틸벤질	메틸
C26	2-(피리딘-2-일)에틸	메틸
C27	[1,3]디옥솔란-2-일메틸	메틸
C28	테트라히드로푸란-2-일메틸	메틸
C29	2-메톡시에틸	메틸
C30	1-히드록시-2-메틸프로판-2-일	메틸
C31	피리딘-4-일메틸	메틸
C32	푸란-2-일메틸	메틸
C33	2-(메틸티오)에틸	메틸
C34	1-페닐에틸	메틸
C35	3-(1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)프로필	메틸
C36	시클로헥틸	메틸
C37	4-메틸시클로헥실	메틸
C38	1-벤질피페리딘-4-일	메틸
C39	아제판-2-온-3-일	메틸
C40	1-벤질피롤리딘-3-일	메틸

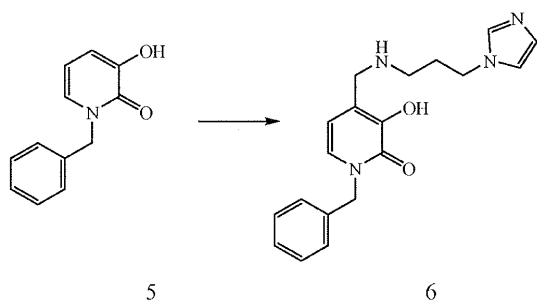
[0572]

[0573]

이러한 카테고리의 개시된 화합물은 본원에서 하기 반응식 II 에서 개략적으로 나타내고 실시예 2 에서 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0574]

반응식 II



[0575]

[0576]

시약 및 조건: (a)(i) HCHO, EtOH; 0.5 시간 (ii) 3-(1*H*-이미다졸-1-일)프로판-1-아민; 2 시간.

[0577]

실시예 2

[0578] 1-벤질-3-히드록시-4-{{3-(1-*H*-이미다졸-1-일)프로필아미노}메틸}-피리딘-2(1*H*)-온 (6)

[0579] *N*-벤질-3-히드록시피리딘-2(1*H*)-온 (5) 은, 벤질 브로마이드 또는 벤질 클로라이드를 단계 (b) 내에 (4-클로로)벤질 클로라이드로 치환함으로써 실시예 1 에 따라 제조될 수 있다.

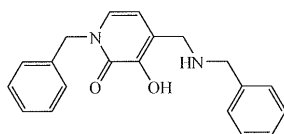
[0580] 1-벤질-3-히드록시-4-{{3-(1-*H*-이미다졸-1-일)프로필아미노}메틸}피리딘-2(1*H*)-온 (6): *N*-벤질-3-히드록시피리딘-2(1*H*)-온 (5) (250 mg, 1.23 mmol) 및 포름알데히드 (200 mg, 273 eq.) 를 수성 에탄올 (10 mL) 중 조합하고, 30 분 동안 교반하였다. 3-(1-*H*-이미다졸-1-일)프로판-1-아민 (340 mg, 2.7 mmol) 을 이후 추가하고 반응물을 12 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 메탄올 (2 mL) 에 용해하고, 물/아세트니트릴로 용리하는 분취용 HPLC 를 통해 정제하여 원하는 생성물을 트리플루오로아세트이트 염으로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.19

(m, 2H), 2.97 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.30 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H); 5.17 (s, 2H), 6.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.11 (s, 1H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.5; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 26.5, 44.0, 46.0, 51.8, 106.8, 118.7, 120.5, 122.2, 127.9, 128.2, 128.9, 135.8, 137.4, 146.0, 158.2; ES MS(M+1) 339.05; HRMS C₁₉H₂₂N₄O₂ 에 대한 산출값 338.44. 실측값 (M+1) 339.18.

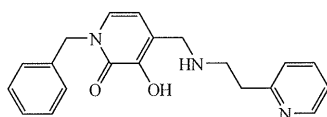
[0581]

[0582] 하기는 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 이러한 양상의 추가적인 비제한적 예이다.



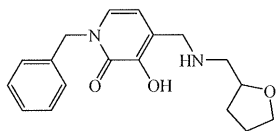
1-벤질-3-히드록시-4-(벤질아미노메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4.01 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (m, 11H), 9.16 (broad s, 1H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.6; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ; ES MS(M+1) 321.16; C₂₂H₂₁F₃N₂O₄ 에 대한 분석 산출값 C, 60.83; H, 4.87; N, 6.45. 실측값: C, 60.75; H, 4.56; N, 6.34.

[0583]



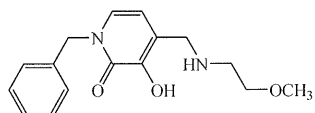
1-벤질-3-히드록시-4-{{(2-(피리딘-2-일)에틸아미노}메틸}피리딘-2(1*H*)-온: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.26 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 5.17 (s, 2H); 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (m, 6H), 7.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 8.84 (m, 2H), 9.32 (broad s, 1H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.6; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 31.5, 44.1, 46.3, 51.8, 106.9, 114.8, 127.1, 128.1, 128.8, 137.4, 143.8, 146.1, 155.3, 157.5, 158.4; ES MS (M+1) 336.18; HRMS C₂₀H₂₁N₃O₂ 에 대한 산출값 335.40. 실측값: 336.16.

[0584]



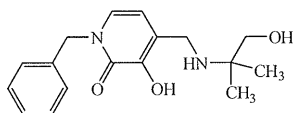
1-벤질-3-히드록시-4-[[테트라히드로푸란-2-일메틸]아미노]메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.56 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 4.09 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); 8.91 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 315.16; HRMS. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 산출값 314.38. 실측값 (M+1) 315.16.

[0585]



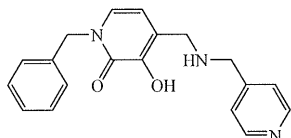
1-벤질-3-히드록시-4-[(2-메톡시에틸아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.13 (broad s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.59 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.91 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.4; ^{13}C NMR (252 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 289.13; HRMS. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 산출값 288.34. 실측값 (M+1) 289.15.

[0586]



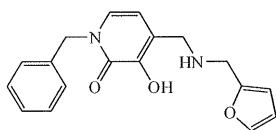
1-벤질-3-히드록시-4-[(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.27 (s, 6H), 3.49 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.47 (broad s, 2H), 9.94 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 303.19; HRMS. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 산출값 302.37. 실측값 (M+1) 303.17.

[0587]



1-벤질-3-히드록시-4-[(피리딘-4-일메틸아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4.07 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); 7.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 2H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.0; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 322.17; HRMS. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 산출값 321.37. 실측값 (M+1) 322.15.

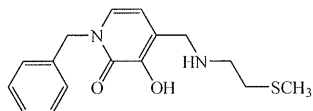
[0588]



1-벤질-3-히드록시 4-[[2-(퓨란-2-일메틸)아미노]메틸]피리딘-2(1*H*)-온:

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

[0589]

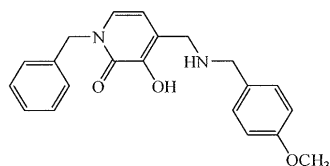


1-벤질-3-히드록시-4-[[2-(메틸티오)에틸아미노]메틸]피리딘-2(1*H*)-온:

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

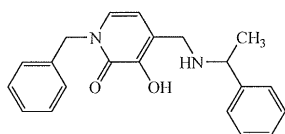
실측값 (M+1)

[0590]



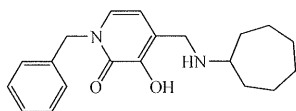
1-벤질-3-히드록시-4-[(4-메톡시벤질아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.70 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 7.34 (m, 6H); 9.07 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 89.0; ES MS(M+1) 351.10; HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 산출값 350.41. 실측값 (M+1) 351.17.

[0591]



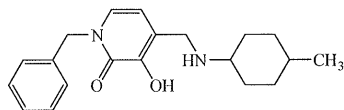
1-벤질-3-히드록시-4-[(1-페닐에틸아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.71-3.93 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (m, 11H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 19.6, 42.5, 51.7, 58.0, 106.8, 119.3, 128.0, 128.1, 128.2, 128.9, 129.3, 129.4, 137.3, 145.9, 158.3; ES MS(M+1) 335.13; HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 산출값 334.41. 실측값 (M+1) 335.17.

[0592]



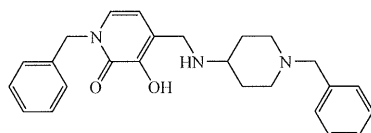
1-벤질-3-히드록시-4-(시클로헵틸아미노메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.55 (m, 10H), 2.03 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.99 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.35 (m, 6H), 8.65 (broad s, 2H), 9.98 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.6; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 23.0, 27.2, 30.4,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

[0593]



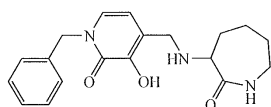
1-벤질-3-히드록시-4-[(4-메틸시클로헥실아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.38 (m, 4H), 1.74 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.05 (broad s, 2H), 9.98 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.9; ES MS(M+1) 327.14; HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 산출값 326.43; 실측값 (M+1) 372.20.

[0594]



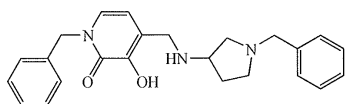
1-벤질-3-히드록시-4-[(1-벤질피페리딘-4-일아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.77 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.30 (m, 3H), 3.46 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), .29 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.49 (s, 5H), 9.12 (broad s, 1H), 10.05 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.8; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 27.1, 43.4, 51.8, 52.1, 54.2, 54.7, 57.6, 106.9, 118.5, 128.0, 128.1, 128.8, 129.3, 129.8, 130.7, 131.3, 137.3, 146.2, 157.4; ES MS(M+1) 404.56; HRMS $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 산출값 403.52. 실측값 (M+1) 404.23.

[0595]



3-[(1-벤질-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)메틸아미노]아제판-2-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.25 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 3.18 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.31 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 9.07 (broad s, 2H), 9.90 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.4; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 27.0, 27.2, 28.4, 43.4, 51.7, 59.3, 107.1, 118.9, 127.8, 127.9, 128.1, 128.9, 137.4, 146.0, 157.5, 166.3; ES MS(M+1) 342.01; HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 산출값 341.40. 실측값 (M+1) 342.18.

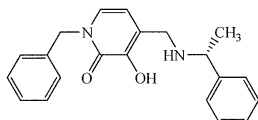
[0596]



1-벤질-3-히드록시-4-[(1-벤질피롤리딘-3-일아미노)메틸]피리딘-

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

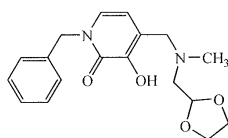
[0597]



(*R*)-1-벤질-3-히드록시-4-[(1-페닐에틸아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온:

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

[0598]



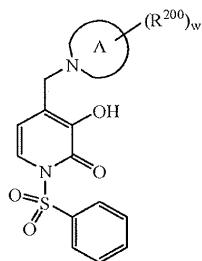
1-벤질-3-히드록시-4-[(1,3)디옥솔란-2-일메틸메틸아미노)메틸]피리딘-

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

[0599]

[0600]

기재된 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 카테고리 IV 는 하기 화학식을 갖는 화합물에 관한 것이다:



[0601]

[0602]

(식 중, A 는 1 개 이상의 R^{200} 단위체에 의해 임의로 치환된 고리를 나타냄). 제한적인 예를 제공한다.

표 IV 는 본 카테고리의 비-

표 IV

번호	A 고리
D1	피롤리딘-1-일
D2	3-히드록시피롤리딘-1-일
D3	2-(피르딘-2-일)피롤리딘-1-일
D4	2-메틸카르복시피롤리딘-1-일
D5	2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일
D6	티아졸리딘-3-일
D7	1 <i>H</i> -이미다졸-1-일
D8	피페리딘-1-일
D9	4-벤질피페리딘-1-일
D10	1,4'-비피페리딘-1'-일
D11	피페라진-1-일
D12	4-벤질피페라진-1-일
D13	4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일메틸
D14	4-(6-클로로피리다진-3-일)피페라진-1-일
D15	1,4-디옥사-8-아자스피로[4,5]데크-8-일
D16	모르폴린-4-일
D17	티오모르폴린-4-일
D18	아제판-1-일
D19	아조칸-1-일
D20	3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-일

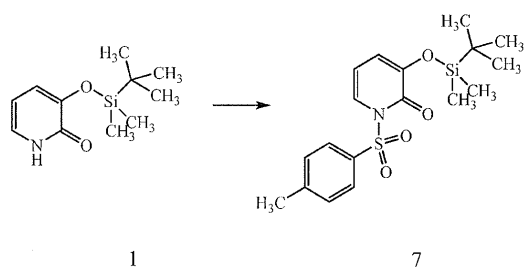
[0603]

[0604]

본 카테고리의 기재된 화합물은 본원에서 하기 반응식 III 에서 개략적으로 나타내고 실시예 3 에서 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0605]

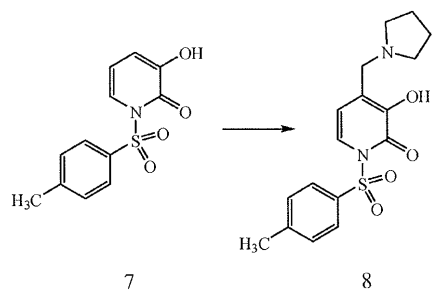
반응식 III



[0606]

[0607]

시약 및 조건: (a) (i) *n*-BuLi, TsCl, THF; -78°C 내지 rt, 1 시간; (ii) HCl, MeOH; rt, 1 시간.



[0608]

[0609]

시약 및 조건: (b) 피롤리딘, HCHO, H₂O/EtOH; rt, 12 시간.

[0610]

실시예 3

[0611]

1-(4'-메틸벤젠설포닐)-3-히드록시-4-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온 (8)

[0612]

1-(4'-메틸벤젠설포닐)-3-히드록시피리딘-2(1*H*)-온 (7): 건조 질소 분위기 하에 -78 °C 에서 유지된, 건조

THF (150 mL) 중의 3-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2(1*H*)-온 (1) (4.66 g, 20.7 mmol) 의 교반 용액에 *n*-부틸 리튬 (헥산 중 1.6 M 용액, 21.0 mmol) 을 첨가하였다. 20 분 후, 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드 (3.95 g, 20.7 mmol) 를 THF 용액으로서 첨가하였다. 용액을 1 시간에 걸쳐 실온으로 가온시키고, 물 (10 mL) 을 첨가하고 반응 용기의 내용물을 EtOAc (3x) 로 추출하고, 염수 (1x) 로 세정하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고 농축하였다. 수합된 유기층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에탄올 (10 mL) 에 취하고 농축 HCl (2 mL) 을 처리하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반시키고, 용매를 감압하에서 제거하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 산출하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ

2.43 (s, 3H), 6.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 7.65 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 6.6 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H).

[0613]

[0614]

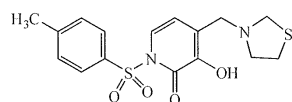
1-(4'-메틸벤젠설포닐)-3-히드록시-4-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온 (8): 1-(4'-메틸벤젠설포닐)-3-히드록시피리딘-2(1*H*)-온 (7) (250 mg, 0.94 mmol) 및 포름알데히드 (200 mg, 2.07 mmol) 를 수성 에탄올 (10 mL) 에서 수합하고 30 분 동안 교반하였다. 이후 피롤리딘 (149 mg, 2.07 mmol) 을 첨가하고 반응을 12 시간 동안 교반하였다. 증발에 의해 용매를 제거하고, 잔류물을 메탄올 (5 mL) 에 용해하고, 물/아세트니트릴로 용리한 분취용 HPLC 를 통해 정제하여 원하는 생성물을 산출하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.87 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 6.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 9.93 (broad s, 1H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.4; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.5, 22.7, 50.5, 53.7, 108.7, 118.6, 119.4, 128.4, 129.7, 130.1, 133.1, 146.8, 147.7, 156.2; ES MS(M+1) 349.25; HRMS C₁₇H₂₀N₂O₄S, 에 대한 산출값 348.42. 실측값 (M+1) 349.42.

[0615]

[0616]

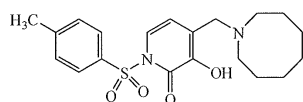
다음은 본 카테고리에 따른 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 추가의 비-제한적인 예이다.



1-(4'-메틸벤젠설포닐)-3-히드록시-4-티아졸리딘-3-일메틸피리딘-

2(1*H*)-온: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 6.6 MHz, 2H), 3.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 6.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 87.9; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.5, 21.9, 24.6, 25.8, 50.3, 51.6, 108.7, 118.6, 120.8, 129.7, 130.1, 133.1, 146.9, 148.1, 156.1, 158.4, 158.8; ES MS(M+1) 367.18; HRMS C₁₆H₁₈N₂O₄S₂ 에 대한 산출값 366.46. 실측값 (M+1) 367.43.

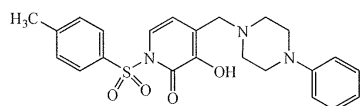
[0617]



1-(4'-메틸벤젠설포닐)-3-히드록시-4-아조칸-1 일메틸피리딘-2(1*H*)-온: ¹H

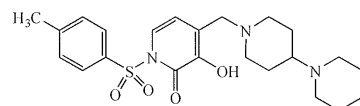
NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.59 (m, 10H), 2.44 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 6.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.7; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.5, 21.9, 23.7, 24.6, 25.8, 50.3, 51.6, 108.7, 118.9, 120.8, 129.8, 130.1, 133.1, 146.9, 148.2, 156.1; ES MS(M+1) 391.18; HRMS C₂₀H₂₆N₂O₄S 에 대한 산출값 390.18. 실측값 (M+1) 391.23.

[0618]



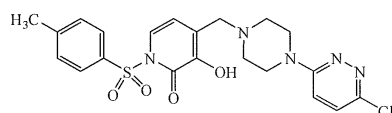
1-(4'-메틸벤젠설포닐)-3-히드록시-4-(4-페닐피페라진-1-일메틸)-
피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 3.13 (m, 8H), 3.43 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.5, 42.6, 45.6, 46.2, 50.8, 51.9, 109.6, 116.4, 116.8, 117.7, 120.6, 121.1, 129.5, 129.6, 129.8, 130.1, 133.2, 146.8, 149.5, 156.1; ES MS(M+1) 440.15; HRMS $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 산출값 439.53. 실측값 (M+1) 440.16.

[0619]



1-(4'-메틸벤젠설포닐)-3-히드록시-4-[1,4']비피페리디닐-1'-일메틸
피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.43 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.94 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.54 (m, 3H), 4.06 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.73 (d, 7.8 Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.4, 22.9, 23.6, 48.4, 49.5, 59.4, 109.3, 114.8, 117.6, 120.5, 122.7, 129.7, 130.1, 133.1, 146.9, 148.6, 156.2; ES MS(M+1) 446.19; HRMS $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 산출값 445.58. 실측값 (M+1) 446.21.

[0620]

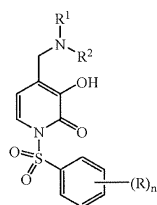


1-(4'-메틸벤젠설포닐)-3-히드록시-4-[4-(6-클로로피리다진-3-일)피페라진-1-일메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.44 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 4.45 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.98 (m, 2H), 11.3 (broad s, 1H), ES MS(M+1) 476.92. HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 산출값 475.95. 실측값 (M+1) 476.11.

[0621]

[0622]

HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 카테고리 V 는 하기 화학식을 갖는 화합물에 관한 것이다:



[0623]

[0624]

식 중, R 은 페닐 고리 수소 원자에 대한 1 내지 5 개의 임의의 치환기를 나타내고, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 선형 또는 분지형 알킬이고, 알킬 단위체는 하기로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 단위체로 치환될 수 있음:

[0625]

i) $\text{C}_1\text{-C}_8$ 선형, $\text{C}_3\text{-C}_8$ 분지형, 또는 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 시클릭 알콕시;

[0626]

ii) 히드록시;

[0627]

iii) 할로젠;

[0628]

iv) 시아노;

- [0629] v) 아미노, C₁-C₈ 모노-알킬아미노, C₁-C₈ 디-알킬아미노;
- [0630] vi) -SR⁴⁰; (식 중 R⁴⁰ 은 수소 또는 C₁-C₄ 선형 또는 C₃-C₄ 분지형 알킬임);
- [0631] vii) 치환 또는 비치환 C₆ 또는 C₁₀ 아릴;
- [0632] viii) 치환 또는 비치환 C₁-C₉ 복소환; 또는
- [0633] ix) 치환 또는 비치환 C₁-C₉ 헤테로아릴.
- [0634] 표 V 는 본 카테고리의 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 비-제한적인 예를 제공한다.

표 V

번호	R	R ¹	R ²
E1	4-메틸	벤질	수소
E2	4-메틸	4-메톡시벤질	수소
E3	4-메틸	4-플루오로벤질	수소
E4	4-메틸	4-클로로벤질	수소
E5	4-메틸	4-메틸벤질	수소
E6	4-메틸	2-(피리딘-2-일)에틸	수소

[0635]

번호	R	R ¹	R ²
E7	4-메틸	[1,3]디옥솔란-2-일메틸	수소
E8	4-메틸	테트라히드로푸란-2-일메틸	수소
E9	4-메틸	2-메톡시에틸	수소
E10	4-메틸	1-히드록시-2-메틸프로판-2-알	수소
E11	4-메틸	피리딘-4-일메틸	수소
E12	4-메틸	푸란-2-일메틸	수소
E13	4-메틸	2-(메틸티오)에틸	수소
E14	4-메틸	1-페닐에틸	수소
E15	4-메틸	3-이미다졸-1-알프로필	수소
E16	4-메틸	시클로헥실	수소
E17	4-메틸	4-메틸시클로헥실	수소
E18	4-메틸	1-벤질피페리딘-4-일	수소
E19	4-메틸	아제판-2-온-3-일	수소
E20	4-메틸	1-벤질피롤리딘-3-일	수소
E21	4-메틸	벤질	메틸
E22	4-메틸	4-메톡시벤질	메틸
E23	4-메틸	4-플루오로벤질	메틸
E24	4-메틸	4-클로로벤질	메틸
E25	4-메틸	4-메틸벤질	메틸
E26	4-메틸	2-(피리딘-2-일)에틸	메틸
E27	4-메틸	[1,3]디옥솔란-2-일메틸	메틸
E28	4-메틸	테트라히드로푸란-2-일메틸	메틸
E29	4-메틸	2-메톡시에틸	메틸
E30	4-메틸	1-히드록시-2-메틸프로판-2-일	메틸
E31	4-메틸	피리딘-4-일메틸	메틸
E32	4-메틸	푸란-2-일메틸	메틸
E33	4-메틸	카르복시메틸	메틸
E34	4-메틸	2-(메틸티오)에틸	메틸
E35	4-메틸	1-페닐에틸	메틸
E36	4-메틸	3-이미다졸-1-알프로필	메틸
E37	4-메틸	시클로헥실	메틸
E38	4-메틸	4-메틸시클로헥실	메틸

[0636]

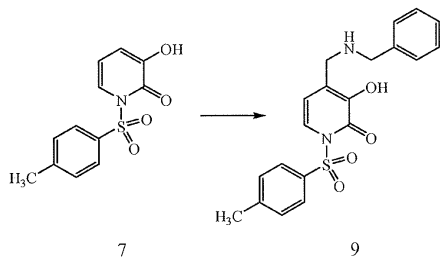
번호	R	R ¹	R ²
E39	4-메틸	1-벤질피페리딘-4-일	메틸
E40	4-메틸	아제판-2-온-3-일	메틸
E41	4-메틸	1-벤질피롤리딘-3-일	메틸

[0637]

[0638]

본 카테고리의 기재된 화합물은 하기 본원에 반응식 IV 에 요약되고 실시예 4 에 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0639] 반응식 IV



[0640]

[0641] 시약 및 조건: (a) 벤질 브로마이드, HCHO, H₂O/EtOH; rt, 12hr.

[0642] 실시예 4

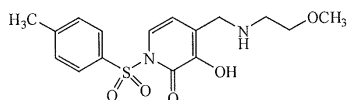
[0643] 1-(4'-메틸벤젠설포닐)-3-히드록시-4-[(벤질아미노)메틸]-피리딘-2(1H)-온 (9)

[0644] 1-(4'-메틸벤젠설포닐)-3-히드록시-4-[(벤질아미노)메틸]피리딘-2(1H)-온 (9): 1-(4'-메틸벤젠설포닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온 (7) (250 mg, 0.94 mmol) 및 포름알데히드 (200 mg, 2.07 mmol) 를 수성 에탄올 (10 mL) 에 수합하고, 30 분 동안 교반하였다. 이후 벤질아민 (229 mg, 2.07 mmol) 을 첨가하고 반응을 12 시간 동안 교반하였다. 증발에 의해 용매를 제거하고, 잔류물을 메탄올 (5 mL) 에 용해하고, 물/아세트니트릴로 용리한 분취용 HPLC 를 통해 정제하여 원하는 생성물을 트리플루오르아세트이트 염으로서 산출하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.44 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.1 Hz), 7.40 (m, 7H), 7.52 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 9.71 (broad s, 2H), 10.44 (broad s, 1H); ES MS(M+1) 396.67; HRMS C₂₀H₂₀N₂O₄S 에 대한 산출값 384.45. 실측값 (M+1) 385.12.

[0645]

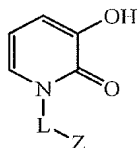
[0646] 다음은 본 카테고리의 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 추가의 비-제한적인 예이다.



1-(4'-메틸벤젠설포닐)-3-히드록시-4-[(2-메톡시에틸아미노)메틸]-피리딘-2(1H)-온: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 6.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.6; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.5, 43.8, 46.2, 46.5, 58.5, 67.2, 106.7, 119.2, 120.2, 123.9, 128.4, 129.7, 130.1, 133.1, 146.8, 147.0, 156.0; ES MS(M+1) 353.12. HRMS C₁₆H₂₀N₂O₅S 에 대한 산출값 352.41. 실측값 (M+1) 353.11.

[0647]

[0648] HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 카테고리 VI 은 하기 화학식을 갖는 화합물에 관한 것이다:



[0649]

[0650] (식 중, L 은 CH₂ 또는 SO₂ 로부터 선택되고, Z 는 치환 또는 비치환 페닐임). 본 카테고리에 따른 저해제의 비-제한적인 예는 하기 표 VI 에 기재된다.

표 VI

번호	L	Z
F1	CH ₂	2-클로로페닐
F2	CH ₂	3-클로로페닐
F3	CH ₂	4-클로로페닐
F4	CH ₂	2-플루오로페닐
F5	CH ₂	3-플루오로페닐
F6	CH ₂	4-플루오로페닐
F7	CH ₂	2,3-디클로로페닐
F8	CH ₂	2,4-디클로로페닐
F9	CH ₂	2,5-디클로로페닐
F10	CH ₂	2,6-디클로로페닐
F11	CH ₂	3,4-디클로로페닐
F12	CH ₂	3,5-디클로로페닐
F13	CH ₂	2,3-디플루오로페닐

[0651]

번호	L	Z
F14	CH ₂	2,4-디플루오로페닐
F15	CH ₂	2,5-디플루오로페닐
F16	CH ₂	2,6-디플루오로페닐
F17	CH ₂	3,4-디플루오로페닐
F18	CH ₂	3,5-디플루오로페닐
F19	CH ₂	2-시아노페닐
F20	CH ₂	3-시아노페닐
F21	CH ₂	4-시아노페닐
F22	SO ₂	2-클로로페닐
F23	SO ₂	3-클로로페닐
F24	SO ₂	4-클로로페닐
F25	SO ₂	2-플루오로페닐
F26	SO ₂	3-플루오로페닐
F27	SO ₂	4-플루오로페닐
F28	SO ₂	2,3-디클로로페닐
F29	SO ₂	2,4-디클로로페닐
F30	SO ₂	2,5-디클로로페닐
F31	SO ₂	2,6-디클로로페닐
F32	SO ₂	3,4-디클로로페닐
F33	SO ₂	3,5-디클로로페닐
F34	SO ₂	2,3-디플루오로페닐
F35	SO ₂	2,4-디플루오로페닐
F36	SO ₂	2,5-디플루오로페닐
F37	SO ₂	2,6-디플루오로페닐
F38	SO ₂	3,4-디플루오로페닐
F39	SO ₂	3,5-디플루오로페닐
F40	SO ₂	2-시아노페닐
F41	SO ₂	3-시아노페닐
F42	SO ₂	4-시아노페닐

[0652]

[0653]

본 카테고리 내에 포함되는 화합물은 Z 가 CH₂ 인 경우 반응식 I 에 따라, Z 가 SO₂ 인 경우 반응식 III 에 따라 제조될 수 있다.

[0654] **약제학적으로 허용가능한 염**

[0655] 대장염 및 여타 염증성 장 질환 및 증후군 치료에 유용한 개시된 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염은 대상체에게 의도되는 저해제 전달과 더욱 상용성이거나 또는 제형의 상용성을 위한 기재된 저해제의 형태로 제공하기 위해 조제자에 의해 사용될 수 있다.

[0656] 다음은 tert-부틸-([1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}피페라진-1-카르복실레이트인, 기재된 저해제의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법의 예이다.

[0657] MeOH (15 mL) 중의 tert-부틸-([1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}피페라진-1-카르복실레이트 (242 mg, 0.56 mmol) 의 현탁액을 균질 용액이 수득될 때까지 환류로 가열하였다. 가열을 중지하고 여전히 고온일 때 0.1N HCl (6.7 mL, 1.2 eq.) 을 첨가하고 용액을 실온으로 냉각시켰다. 휘발성 물질을 감압하에서 증발시키고, 무정형 잔류물을 아세톤 (5 mL) 에서 결정화하였다. 여과에 의해 고체를 수집하였다.

[0658] MeOH (15 mL) 중의 tert-부틸-([1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}피페라진-1-카르복실레이트 (217 mg, 0.5 mmol) 의 현탁액을 균질 용액이 수득될 때까지 환류로 가열하였다. 가열을 중지하고 여전히 고온일 때 메탄술포산 (115.2 mg, 1.2 eq.) 을 첨가하고 용액을 실온으로 냉각시켰다. 휘발성 물질을 감압하에서 증발시키고, 무정형 잔류물을 아세톤 (5 mL) 에서 결정화하였다. 여과에 의해 고체를 수집하였다.

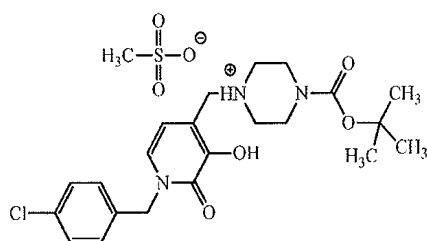
[0659] 하기 본원의 표 VII 는 유기 및 무기 산으로부터 형성된 tert-부틸-([1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}피페라진-1-카르복실레이트의 약제학적으로 허용가능한 염의 예를 제공한다.

표 VII

산	수율	순도*	M.P. (°C)	색상
자유 염기	--	99.3%	183-184	핑크
HCl	90%	99.7%	185-186	백색
H ₂ SO ₄	93%	99.7%	175 (dec.)	연핑크
p-톨루엔술포닐	74%	99.8%	185-186	백색
메탄술포닐	79%	99.9%	155-157	백색

[0660] * HPLC 분석으로 결정

[0661] ¹H NMR 분석을 사용하여, 예를 들어, 상기 본원에 형성된 메실레이트 염은 하기 화학식을 갖는, 염의 형태를 측정하였다:



[0662]

[0663] ¹H NMR 분석을 사용하여 분자의 어떤 부위에서 염 형성이 일어나는지를 측정하였다. 피페라진과 피리딘은 고리를 연결하는 메틸렌 기 상의 양자에 대한 화학적 이동은 자유 염기의 3.59 ppm 에서 염의 4.31 ppm 로 이동하였다. 또한, 삼차 아민과 인접한 피페라진 메틸렌 기는 2.50 ppm 에서 대략 3.60 ppm 로 이동하였다. 나머지 양자에 대한 화학적 이동은 크기 변하지 않았다. 상기 데이터는 피페라진 고리의 삼차 아민 질소가 염 형태로 양자화된다는 것을 나타낸다.

[0664] 또한, 코어 화합물에 대한 메탄 술포닐 단위체의 메틸 양자의 통합은 1 당량의 산의 존재를 나타낸다.

[0665] 조제자는 임의의 바람직한 방법에 의해 기재된 저해제의 약제학적으로 허용가능한 염의 가용성을 측정할 수 있다. 다음은 기재된 저해제의 염의 가용성을 평가하기 위한 절차의 비-제한적인 예이다. 증류된 탈이온수 (3.0 mL) 중의 tert-부틸-([1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}피페라진-

1-카르복실레이트 메탄술포네이트 (26.6 mg) 의 현탁액을 25℃ 미만 온도의 수조에서 20 분 동안 초음파분쇄한다. 현탁액을 여과하여 임의의 불용성 염을 제거한다. 맑은 여과액 (200 μ l) 을 증류된 탈이온수 (800 μ l) 로 희석하고 HPLC 분석에 적용한다. 다음은 상기 표 VII 에 요약된 약제학적으로 허용가능한 염에 대한 결과이다.

염	용해도 (mg/mL)	순도*
자유 염기	~0.001	99.3%
히드로클로라이드	5.9	99.7%
수소술포네이트	13.2	99.7%
p-톨루엔술포네이트	2.3	99.8%
메탄술포네이트	16.6	99%

* HPLC 분석으로 결정

하기는 개시된 저해제의 약제학적으로 허용되는 염 형성에 이용될 수 있는 여타 산의 비제한적 예시이다: 아세트레이트, 시트레이트, 말레이트, 숙시네이트, 락테이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 비설페이트, 카르보네이트, 비카르보네이트, 포스페이트, 포르메이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 피루베이트, 옥살레이트, 말로네이트, 푸마레이트 등.

장의 급성 및 만성 염증은 수많은 질환에 의해 초래된다. 전형적으로, 점막 조직 표면 상의 상피 세포는 염증의 존재로 인해 유도되는 저산소증 상태를 갖는다. 상기 저산소증 상태에 대한 신체의 응답은 하류방향 HIF-1 표적 유전자, 특히 에리트로포이에틴의 발현을 구동하는 저산소증 유발성 인자-1 알파 (HIF-1 α) 의 존재를 증가시킨다. 그러므로, HIF-1 α 는 염증에 대한 신체의 응답에서 중요한 매개자이다. HIF-1 α 의 세포 농도는 상기 단백질의 파괴를 결과로 제공하는 산소 정상 상태의 기간 동안 HIF-1 α 을 탈안정화하기 위해 제공되는 프롤릴 히드록실라아제 효소에 의해 조절된다.

따라서, HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제의 저해는 염증에 대한 상응하는 증가된 응답성을 유도하는 HIF-1 의 상향 조절을 결과로서 제공하는 HIF-1 α 의 안정화 증대를 유도한다. 하나 이상의 염증성 상피 질환을 앓고 있는 대상체에서, 하나 이상의 유효한 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 이용한 치료는 신체 세포의 염증성 응답 수준을 증가시킬 수 있다. 추가로, 만성 질환의 저수준의 염증 기간 동안에는 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제는 신체가 정상적으로 제공하는 것을 초과하여 상피 세포 치유량을 증가시킬 수 있다. 그러므로, 하나 이상의 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 크론씨 병과 같은 염증성 질환을 앓는 대상체, 또는 대안적으로 염증성 질환이 있는 것으로 진단된 대상체에 투여하는 것은 상태 심각성을 치료, 제어, 중재, 감소시키거나 또는 그에 달리 영향을 주는 방법을 제공한다.

방법

소장 상피 조직에 영향을 주는 하나 이상의 질환 또는 상태를 갖고 있거나 또는 앓고 있는 대상체의 치료 방법이 본원에 개시된다. 한 국면에서, 대상체에 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 염증성 장 질환을 갖고 있는 대상체의 치료 방법이 본원에 개시된다. 염증성 장 질환의 비제한적 예시는 크론씨 병, 궤양성 대장염, 교원성 대장염, 림프성 대장염, 허혈성 대장염, 전환성 대장염, 베체트 증후군, 및 불확정 대장염을 포함한다. 그러므로, 하기 방법이 개시된다. 개시된 방법은 또한 하나 이상의 하기의 상태, 증후군, 병, 병리, 질병, 질환 등으로 진단된 대상체의 치료 방법에 관한 것이다.

대상체에게 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 크론씨 병의 치료 방법. 상기 방법의 한 구현에는 크론씨 병이 있는 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 것에 관한 것이다. 상기 방법의 또다른 구현에는 크론씨 병이 있는 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 유효량의 본원에 개시된 약제학적 조성물을 유효량의 하나 이상의 여타 약제학적 약제와 조합하여 투여하는 것에 관한 것이다.

대상체에게 유효량의 본원에 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는

염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 케양성 대장염의 치료 방법. 상기 방법의 한 구현에는 케양성 대장염이 있는 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 억제학적 조성물을 투여하는 것에 관한 것이다. 상기 방법의 또다른 구현에는 케양성 대장염이 있는 대상체에게 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 억제학적으로 허용되는 염을 함유하는 유효량의 본원에 개시된 억제학적 조성물을 유효량의 하나 이상의 여타 억제학적 억제제와 조합하여 투여하는 것에 관한 것이다.

[0674] 대상체에게 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 억제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 교원성 대장염의 치료 방법. 상기 방법의 한 구현예는 교원성 대장염이 있는 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 억제학적 조성물을 투여하는 것에 관한 것이다. 상기 방법의 또다른 구현예는 교원성 대장염이 있는 대상체에게 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 억제학적으로 허용되는 염을 함유하는 유효량의 본원에 개시된 억제학적 조성물을 유효량의 하나 이상의 여타 억제학적 억제제와 조합하여 투여하는 것에 관한 것이다.

[0675] 대상체에게 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프로틸 히드록실라아제 저해제 또는 그의 억제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 림프성 대장염의 치료 방법. 상기 방법의 한 구현에는 림프성 대장염이 있는 대상체에 유효량의 본원에 개시된 억제학적 조성물을 투여하는 것에 관한 것이다. 상기 방법의 또다른 구현에는 림프성 대장염이 있는 대상체에게, 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프로틸 히드록실라아제 저해제 또는 그의 억제학적으로 허용되는 염을 함유하는 유효량의 본원에 개시된 억제학적 조성물을 유효량의 하나 이상의 여타 억제학적 억제제와 조합하여 투여하는 것에 관한 것이다.

[0676] 대상체에게 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프로틸 히드록실라아제 저해제 또는 그의 억제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 허혈성 대장염의 치료 방법. 상기 방법의 한 구현에는 허혈성 대장염이 있는 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 억제학적 조성물을 투여하는 것에 관한 것이다. 상기 방법의 또다른 구현에는 허혈성 대장염이 있는 대상체에게, 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프로틸 히드록실라아제 저해제 또는 그의 억제학적으로 허용되는 염을 함유하는 유효량의 본원에 개시된 억제학적 조성물을 유효량의 하나 이상의 여타 억제학적 억제제와 조합하여 투여하는 것에 관한 것이다.

[0677] 대상체에게 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프로틸 히드록실라아제 저해제 또는 그의 억제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 전환성 대장염의 치료 방법. 상기 방법의 한 구현예는 전환성 대장염이 있는 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 억제학적 조성물을 투여하는 것에 관한 것이다. 상기 방법의 또다른 구현예는 전환성 대장염이 있는 대상체에게, 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프로틸 히드록실라아제 저해제 또는 그의 억제학적으로 허용되는 염을 함유하는 유효량의 본원에 개시된 억제학적 조성물을 유효량의 하나 이상의 여타 억제학적 억제제와 조합하여 투여하는 것에 관한 것이다.

[0678] 대상체에게 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프로틸 히드록실라아제 저해제 또는 그의 억제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 궤양성 대장염의 치료 방법. 상기 방법의 한 구현예는 궤양성 대장염이 있는 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 억제학적 조성물을 투여하는 것에 관한 것이다. 상기 방법의 또다른 구현예는 궤양성 대장염이 있는 대상체에게, 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프로틸 히드록실라아제 저해제 또는 그의 억제학적으로 허용되는 염을 함유하는 유효량의 본원에 개시된 억제학적 조성물을 유효량의 하나 이상의 여타 억제학적 억제제와 조합하여 투여하는 것에 관한 것이다.

[0679] 대상체에게 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프로틸 히드록실라아제 저해제 또는 그의 억제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 베체트 증후군의 치료 방법. 상기 방법의 한 구현에는 베체트 증후군이 있는 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 억제학적 조성물을 투여하는 것에 관한 것이다. 상기 방법의 또다른 구현에는 베체트 증후군이 있는 대상체에게, 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프로틸 히드록실라아제 저해제 또는 그의 억제학적으로 허용되는 염을 함유하는 유효량의 본원에 개시된 억제학적 조성물을 유효량의 하나 이상의 여타 억제학적 억제제와 조합하여 투여하는 것에 관한 것이다.

[0680] 추가로, 본원에는 하나 이상의 염증성 상피 질환 상태, 증후군, 병, 병리, 질병 등을 가진 대상체를 치료하기 위한 방법이 개시된다. 한 국면에서, 대상체에게 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 기도의 염증성 상피 질환을 가진 대상체를 치료하기 위한 방법이 본원에 개시된다. 상기 방법의 한 구현예는 기도의 염증성 상피 질환을 가진 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 것에 관한 것이다. 상기 방법의 또다른 구현예는 기도의 염증성 상피 질환을 가진 대상체에게, 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 유효량의 본원에 개시된 약제학적 조성물을 유

효량의 하나 이상의 여타 약제학적 약제와 조합하여 투여하는 것에 관한 것이다.

[0681] 또다른 국면에서, 대상체에게 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 점막의 염증성 상피 질환이 있는 대상체의 치료 방법이 본원에 개시된다. 본 발명의 한 국면은 점막의 염증성 상피 질환을 갖고 있는 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 것에 관한 것이다. 상기 방법의 또다른 국면은 점막의 염증성 상피 질환을 갖고 있는 대상체에게, 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 유효량의 본원에 개시된 약제학적 조성물을 유효량의 하나 이상의 여타 약제학적 약제와 조합하여 투여하는 것에 관한 것이다.

[0682] 추가 국면에서, 대상체에게 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 피부의 염증성 상피 질환을 가진 대상체의 치료 방법이 본원에 개시된다. 상기 방법의 한 구현에는 피부의 염증성 상피 질환을 가진 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 것에 관한 것이다. 상기 방법의 또다른 구현에는 피부의 염증성 상피 질환을 갖고 있는 대상체에게, 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 유효량의 본원에 개시된 약제학적 조성물을 유효량의 하나 이상의 여타 약제학적 약제와 조합하여 투여하는 것에 관한 것이다.

[0683] 또다른 국면에서, 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는, GI 관의 염증성 상피 질환을 갖고 있는 대상체의 치료 방법이 본원에 개시된다. 상기 방법의 한 구현에는 GI관의 염증성 상피 질환을 갖고 있는 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 것에 관한 것이다. 상기 방법의 또다른 구현에는, GI 관의 염증성 상피 질환을 갖고 있는 대상체에게, 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 유효량의 본원에 개시된 약제학적 조성물을 유효량의 하나 이상의 약제학적 약제와 조합하여 투여하는 것에 관한 것이다.

[0684] 또다른 국면에서, 대상체에게 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 주된 장기 및/또는 내분비선의 내벽의 염증성 상피 질환을 갖고 있는 대상체의 치료 방법이 본원에 개시된다. 상기 방법의 한 구현에는 하나 이상의 주된 장기 및/또는 내분비선의 내벽의 염증성 상피 질환을 갖고 있는 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 것에 관한 것이다. 상기 방법의 또다른 구현에는 하나 이상의 주된 장기 및/또는 내분비선의 내벽의 염증성 상피 질환을 갖고 있는 대상체에게, 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 유효량의 본원에 개시된 약제학적 조성물을 유효량의 하나 이상의 여타 약제학적 약제와 조합하여 투여하는 것에 관한 것이다.

[0685] 또다른 국면에서, 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 맥관 조직의 염증성 상피 질환을 갖고 있는 대상체의 치료 방법이 본원에 개시된다. 상기 방법의 한 구현에는 맥관 조직의 염증성 상피 질환을 갖고 있는 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 것에 관한 것이다. 상기 방법의 또다른 구현에는 맥관 조직의 염증성 상피 질환을 갖고 있는 대상체에게 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효량의 하나 이상의 여타 약제학적 약제와 조합하여 함유하는, 유효량의 본원에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 것에 관한 것이다.

[0686] 추가로, 소장 상피 조직에서의 염증성 질환, 예컨대 크론씨 병, 궤양성 대장염, 교원성 대장염, 림프성 대장염, 허혈성 대장염, 전환성 대장염, 베체트 증후군, 및 불확정 대장염을 포함하는 염증성 장 질환의 치료를 위한 의약 제조를 위한 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 본원에 개시된다. 기도, 점막, 피부, GI 관, 주요 장기 및 내분비샘의 내벽, 및 맥관 조직을 포함하는 염증성 상피 질환의 치료용 의약 제조를 위한 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 또한 본원에 개시된다.

[0687] **제형물**

[0688] **의약 및 약제학적 조성물**

[0689] 본 개시내용은 추가로 하나 이상의 개시된 질환 치료 방법으로 사용될 수 있는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 추가로, 개시된 제형물들은 하나 이상의 개시된 질환, 상태, 병, 증후군 등의 치료에 유용한 의약 또는 약제

학적 조성물 제조에 사용될 수 있다. 개시된 의약 또는 약제학적 조성물은 유효량의 하나 이상의 본 개시내용에 따른 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유한다.

[0690] 개시된 조성물의 한 국면은 하기를 함유한다:

[0691] a) 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염; 및

[0692] b) 하나 이상의 부형제.

[0693] 본 발명의 목적을 위해 용어 "부형제" 및 "담체"는 본 발명의 명세서를 통틀어 호환되어 사용되고 상기 용어는 본원에서 "안정하고 효과적인 약학 조성물을 제형화하는 실시예 사용되는 성분"으로서 정의된다.

[0694] 조제자는 전달을 위한 전반적인 비히클의 일부로서 뿐 아니라 유효 성분의 수용자에 의한 효과적인 흡수를 달성하기 위한 수단으로서 담당하는, 안전하고, 안정하고 기능적인 약제의 전달을 담당하기 위해 부형제가 주로 사용된다는 것을 이해할 것이다. 부형제는 비활성 충전제인 것으로서 간단하고 직접적인 역할을 수행할 수 있고, 또는 본원에 사용되는 부형제는 성분을 위장에 안전하게 전달하는 것을 확보하기 위한 pH 안정화 시스템 또는 코팅의 일부일 수 있다. 조제자는 또한 본 발명의 화합물이 개선된 세포 잠재력, 약동학적 특성 뿐 아니라 개선된 경구 생체이용률을 갖는다는 사실을 이용할 수 있다.

[0695] 본 발명에 따른 조성물의 비-제한적인 예는 하기를 포함한다:

[0696] a) 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg 의, 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염; 및

[0697] b) 하나 이상의 부형제.

[0698] 본 발명에 따른 또다른 예는 하기 조성물에 관한 것이다:

[0699] a) 약 0.01 mg 내지 약 100 mg 의, 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염; 및

[0700] b) 하나 이상의 부형제.

[0701] 본 발명에 따른 추가의 예는 하기 조성물에 관한 것이다:

[0702] a) 약 0.1 mg 내지 약 10 mg 의, 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염; 및

[0703] b) 하나 이상의 부형제.

[0704] 본 발명에 따른 조성물의 또다른 추가의 예는 하기를 포함한다:

[0705] a) 유효량의, 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염; 및

[0706] b) 본원에 추가로 기재되는 바와 같은 하나 이상의 화학치료제 또는 화학치료 화합물.

[0707] 한 카테고리의 화학치료제 또는 화학치료용 화합물은 세포독성 약물, 예를 들어 6-히드록시메틸아실폴벤, 시클로포스파미드, 다카르바진, 카르무스틴, 독소루비신 및 메토트렉세이트를 포함한다.

[0708] 화학치료제 또는 화학치료용 화합물의 또다른 카테고리는, 이에 제한되지 않으나, 하기를 포함한다: 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 히드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류긴; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티마이드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나아제; 아스페린; 아자사이티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조테파; 비칼루타마이드; 비산트렌 히드로클로라이드; 비스나파이드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 설페이트; 브레퀴나르 소듐; 브로피리딘; 부술판; 캅티노마이신; 칼루스테론; 카라세마이드; 카르베티메르; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 히드로클로라이드; 카르젤레신; 세테핀골; 클로람부실; 시클레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파마이드; 시타라빈; 다카르바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 히드로클로라이드; 데시타빈; 텍소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 히드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 히드로클로라이드; 엘라사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 히드로클로라이드

드; 에르블로졸; 에소루비신 히드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라부스틴 포스페이트 소듐; 에타니다졸; 에토포사이드; 에토포사이드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 히드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티나이드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루오로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 소듐; 겐시타빈; 겐시타빈 히드로클로라이드; 히드록시우레아; 이다루비신 히드로클로라이드; 이포스파미드; 일모포신; 인터류킨 II (제조합 인터류킨 II 또는 rIL2 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 히드로클로라이드; 란레오타이드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤라이드 아세테이트; 리아로졸 히드로클로라이드; 로메트렉솔 소듐; 로무스틴; 록속산트론 히드로클로라이드; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로레타민 히드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가렐; 메르캅토프린; 메토티렉세이트; 메토티렉세이트 소듐; 메토프린; 메투레데파; 미틴도마이드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스페르; 미토탄; 미톡산트론 히드로클로라이드; 미코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 페가스파르가아제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플레오마이신 설페이트; 페르포스파미드; 피포브로만; 피포술판; 피록산트론 히드로클로라이드; 플리카마이신; 플로메스탄; 포르피메르 소듐; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 히드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 히드로클로라이드; 피라조푸린; 리보프린; 로글리티마이드; 사핀골; 사핀골 히드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 소듐; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 히드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 술폰레누르; 탈리소마이신; 테코갈란 소듐; 테가푸르; 텔록산트론 히드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포사이드; 테록시론; 테스톨락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리스리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트리프로렐린; 투블로졸 히드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레오타이드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트; 빈데신; 빈데신 설페이트; 비네피딘 설페이트; 빈글리시네이트 설페이트; 빈류로신 설페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 설페이트; 빈줄리딘 설페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 조루비신 히드로클로라이드. 기타 항암 약물에는 하기가 포함되나 이에 제한되지 않는다: 20-epi-1,25 디히드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실폴벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알테슬류킨; ALL-TK 안타고니스트; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레블린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐라이드; 아나스트로졸; 안드로그라폴라이드; 혈관형성 저해제; 안타고니스트 D; 안타고니스트 G; 안타렐렉스; 항-등쪽 형태형성 단백질-1; 안티안드로젠, 전립선 암종; 안티에스트로젠; 안티네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오타이드; 아피디롤린 글리시네이트; 아폼토시스 유전자 조절제; 아폼토시스 조절제; 아푸린산; ara-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 디아미니아제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자타이로신; 바카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 안타고니스트; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포르린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베틀린산; bFGF 저해제; 비칼루타마이드; 비산트렌; 비스아지리디닐스페르민; 비스나파이드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 술폰시민; 칼시포트리오; 칼포스틴 C; 캄토테신 유도체; 카나르폭스 IL-2; 카페시타빈; 카르복사마이드-아미드-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유도성 저해제; 카르젤레신; 카제인 키아나제 저해제 (ICOS); 카스타노스페르민; 세크로핀 B; 세트로렐렉스; 클로르린; 클로로퀴녹살린 술폰아미드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베시딘 816; 크리나톨; 크립토포신 8; 크립토포신 A 유도체; 쿠라신 A; 시클로펜타트라퀴논; 시클로플라탐; 시페마이신; 시타라빈 옥스포세이트; 세포가수분해 인자; 사이토스타틴; 다클락시마브; 데시타빈; 디히드로디데민 B; 데슬로렐린; 텍사메타손; 텍시포스파마이드; 텍스라족산; 텍스베라파밀; 디아지쿠온; 디렘닌 B; 디독스; 디에틸노르스페르민; 디히드로-5-아자사이티딘; 디히드로텍솔, 9-; 디옥사마이신; 디페닐스피로무스틴; 도세탁셀; 도코사놀; 둘라세트론; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드로나비롤; 두오카르마이신 SA; 에브셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로마브; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미테푸르; 에피루비신; 에피리스테라이드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로젠 아고니스트; 에스트로젠 안타고니스트; 에타니다졸; 에토포사이드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티나이드; 필그라스탐; 피나스테라이드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루비신 히드로클로라이드; 포르페니맥스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 갈륨 니트레이트; 갈로시타빈; 가니렐렉스; 젤라티니아제 저해제; 겐시타빈; 글루타티온 저해제; 헵술팜; 헤레굴린; 헥사메틸렌 비스아세트아미드; 히페리신; 이바드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라마톤; 일모포신; 일로마스타트; 이미다졸크리돈; 이미퀴모드; 면역자극 펩티드; 인슐린형 성장 인자-1 수용체 저해제; 인터페론 아고니스트; 인터페론; 인터류킨; 요벤구안; 요오독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플라트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀라이드; 카할랄라이드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트;

란레오타이드; 레이나마이신; 레노그라스틴; 렌티난 설페이트; 랩툴스타틴; 레트로졸; 백혈병 저해 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤라이드 + 에스트로겐 + 프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 이당류 펩티드; 친유성 백금 화합물; 리소클린아미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로속산트론; 로바스타틴; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사피린; 리소필린; 분해 펩티드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴리신 저해제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제; 메노가틸; 메르바론; 메테렐린; 메티오니나아제; 메토클로프라마이드; MIF 저해제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스틴; 미스매치 이중 가닥 RNA; 미토구아존; 미토라톨; 미토마이신 유사체; 미토나파이드; 미토톡신 섬유아세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스틴; 단일클론 항체, 인간 용모성 고나도트로핀; 모노포스포릴 지질 A + 미요박테리움 세포벽 sk; 모피다몰; 다중 약물 내성 유전자 저해제; 다중 종양 억제자 1-기반 요법; 머스타드 항암제; 미카페록시드 B; 미코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날란; N-치환 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스틴; 날록손 + 펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스틴; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 중성 엔도펩티다아제; 니를타마이드; 니사마이신; 산화질소 조절제; 니트록시드 산화방지제; 니트롤린; 06-벤질구아닌; 옥트레오타이드; 오키세논; 올리고뉴클레오타이드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구용 사이토카인 유도제; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우로마이신; 파클리탁셀; 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도체; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파낙실트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤리프틴; 페가스파르가아제; 펠레신; 펜토산 폴리설페이트 소듐; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파미드; 페릴릴 알코올; 페나즈모마이신; 페닐아세테이트; 포스파타아제 저해제; 피시바닐; 필로카르핀 히드로클로라이드; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화제 저해제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트리아민 착물; 포르피메르 소듐; 포르피로마아신; 프레드니손; 프로필비스-아크리돈; 프로스타글란딘 12; 프로테아좀 저해제; 단백질 A-기반 면역 조절제; 단백질 키나아제 C 저해제; 단백질 키나아제 C 저해제, 마이크로아갈; 단백질 타이로신 포스파타아제 저해제; 퓨린 뉴클레오타이드 포스포릴라아제 저해제; 푸르푸린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 콘주게이트; raf 안타고니스트; 랄티트렉스드; 라모세트론; ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라아제 저해제; ras 저해제; ras-GAP 저해제; 디메틸화된 레텔리프틴; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레틴아미드; 로글레티마이드; 로히투킨; 로무르타이드; 로퀴니멕스; 루비기논 B1; 루복실; 사핀골; 사인토펜; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스틴; Sdi 1 모방체; 세무스틴; 세네센스 유도성 저해제 1; 센스 올리고뉴클레오타이드; 신호 전달 저해제; 신호 전달 조절제; 단일 사슬 항원 결합 단백질; 시조피란; 소보족산; 소듐 보로카프테이트; 소듐 페닐아세테이트; 솔베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스포기스타틴 1; 스크알라민; 줄기 세포 저해제; 줄기 세포 분열 저해제; 스티피아미드; 스토크리신 저해제; 솔피노신; 수퍼액티브 혈관작용성 소장 펩티드 안타고니스트; 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오아이드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 소듐; 테가푸르; 텔루라피릴륨; 텔로머라아제 저해제; 테모포르핀; 테모졸로마이드; 템포사이드; 테트라클로로데카옥시드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 아고니스트; 티모트리난; 흥선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오프루린; 티라파자민; 티타노오센 비클로라이드; 탑센틴; 토레미펜; 전능성 줄기 세포 인자; 번역 저해제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트리프로렐린; 트로피세트론; 투로스테라이드; 타이로신 키나아제 억제제; 티르포스틴; UBC 저해제; 우베니멕스; 비노생식동-유도성 성장 저해 인자; 우로키나아제 수용체 안타고니스트; 바프레타이드; 바리올린 B; 벡터 시스템; 적혈구 유전자 요법; 벨라레솔; 베라민; 베르딘스; 베르테포핀; 비노렐린; 빈잘틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코르브; 및 지노스타틴 스티말머. 한 구현예에서, 항암 약물은 5-플루오로우라실, 택솔 또는 류코보린이다.

[0709]

개시된 HIF-1 α 저해제와 조합하여 사용될 수 있는 여타 화학치료제는, 이에 제한되지 않으나, 유사분열 억제제 (빈카 알칼로이드)를 포함한다. 이는, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 NavelbineTM(비노렐린, 5'-노르 안히드로블라스틴)을 포함한다. 또다른 구현예에서, 암 화학치료제는 토포이소머라아제 I 저해제, 예컨대 캄포테신 화합물을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "캄포테신 화합물"은 CamptosarTM(irinotecan HCL), HycamtinTM(topotecan HCL) 및, 캄포테신 및 그의 유사체로부터 유도된 여타 화합물을 포함한다. 본원에 개시된 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 또다른 카테고리의 암 화학치료제는 포도필로톡신 유도체, 예컨대 에토포사이드, 테니포사이드 및 미토포사이드이다. 본 개시내용은 나아가 알킬화제로도 공지되어 있는 여타 암 화학치료제도 포함하는데, 이는 종양 세포 내 유전 물질을 알킬화시킨다. 이는, 이에 제한되지 않지만, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 질소 머스타드, 트리메틸렌 티오포스포라미드, 카르무스핀, 부술판, 클

로람부실, 벨루스틴, 우라실 머스타드, 클로마파진 및 다카르바진을 포함한다. 개시내용은 화학치료제로서의 항대사약물을 포함한다. 그러한 유형의 약제의 예시는, 싸이토신 아라비노사이드, 플루오로우라실, 메토틱렉세이트, 메르캅토피린, 아자티오프림 및 프로카르바진을 포함한다. 본원에 개시된 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 암 화학치료제의 추가적인 카테고리는 항생제를 포함한다. 예시는, 이에 제한되지 않지만, 독소루비신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 미트라마이신, 미토마이신, 미토마이신 C 및 다우노마이신을 포함한다. 이들 화합물에 대해 시판하여 이용가능한 수많은 리포솜 제형물이 있다. 본 개시내용은 나아가, 이에 제한되지 않지만 항종양 항체, 다카르바진, 아자싸이티딘, 암사크린, 멜팔란, 이포스파미드 및 미톡산트론을 포함하는 여타 암 화학치료제도 포함한다.

[0710] 본원에 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제는, 세포독성제/항신생물제 및 항혈관신생제를 포함하는 여타 항-종양제와 조합하여 투여될 수 있다. 세포독성제/항신생물제는 암세포를 공격하고 죽이는 약제로 정의된다. 일부 세포독성제/항신생물제는 종양 세포 내 유전자 물질을 알킬화시키는 알킬화제, 예를 들어 시스-플라틴, 시클로포스파미드, 질소 머스타드, 트리메틸렌 티오포스포라미드, 카르무스틴, 부술판, 클로람부실, 벨루스틴, 우라실 머스타드, 클로마파진 및 다카르바진이다. 여타 세포독성제/항신생물제는 종양 세포에 대한 항대사약물, 예를 들어 싸이토신 아라비노사이드, 플루오로우라실, 메토틱렉세이트, 메르캅토피린, 아자티오프림 및 프로카르바진이다. 여타 세포독성제/항신생물제는 항생제, 예를 들어 독소루비신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 미트라마이신, 미토마이신 C 및 다우노마이신이다. 이들 화합물에 대해 시판하여 입수가능한 수많은 리포솜 제형물이 있다. 또다른 세포독성제/항신생물제는 유사분열 저해제 (빈카 알칼로이드) 이다. 이들은 빈크리스틴, 빈블라스틴 및 오토포사이드를 포함한다. 다방면의 세포독성제/항신생물제는 택솔 및 그의 유도체, L-아스파라기나아제, 항종양 항체, 다카르바진, 아자싸이티딘, 멜팔란, VM-26, 이포스파미드, 미톡산트론 및 빈데신을 포함한다.

[0711] 본 개시내용에 따른 조성물의 또다른 예시는 하기를 함유한다:

[0712] a) 유효량의 하나 이상의 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염; 및

[0713] b) 감염성 질환 치료를 위한 하나 이상의 백신.

[0714] 개시된 조성물 및 대장염 및 여타 염증성 장 질환 및 증후군 치료에 유용한 화합물을 단독으로 또는, 여타 약물 또는 치료제, 특히 화학치료제 또는 화학치료용 화합물로 조합하여 함유하는 약제학적 제제의 형태는 의도하는 투여 경로에 따라 가변적일 수 있다.

[0715] 경구로 투여되는 제제는 고체, 액체, 에멀전, 현탁액, 또는 겔의 형태 또는 투여 단위 형태, 예를 들어 정제 또는 캡슐일 수 있다. 정제는 통상 사용되는 다른 성분, 예컨대 탈크, 식물성 오일, 폴리올, 검, 젤라틴, 전분, 및 기타 담체와 조합되어 배합될 수 있다. 대장염 및 여타 염증성 장 질환 및 증후군 치료에 유용한 화합물은 용액, 현탁액, 또는 에멀전에 분산되거나 이 중의 적합한 액체 담체와 조합될 수 있다.

[0716] 주사 (피하, 근육내 또는 정맥내) 에 의도되는 비경구 조성물은 주사 전 액체 중 용액에 대한 액체 또는 고체 형태로서, 또는 에멀전으로서 제조될 수 있다. 이러한 제제는 멸균되고, 정맥내로 주사되기 위한 액체는 등장성이어야만 한다. 적합한 부형제는 예를 들어, 물, 텍스트로오스, 식염수 및 글리세롤이다.

[0717] 본원에 기재된 성분의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여는 본 발명의 범주 내에 포함된다. 이러한 염은 유기 염기 및 무기 염기를 비롯한 약제학적으로 허용가능한 무독성 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기 유래의 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 유기 무독성 염기 유래의 염은 일차, 이차 및 삼차 아민의 염, 염기성 아미노산 등을 포함한다. 약학적 염의 유용한 논의를 위해, 내용이 본원에 참조로서 인용된 문헌 S.M. Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 66:1-19 (1977) 를 참조한다.

[0718] 주사용 성분은 앰플 내, 또는 다중투여 용기 내 단위 투여 형태로 제조될 수 있다. 전달되어야 할 대장염 및 여타 염증성 장 질환 및 증후군 치료에 유용한 화합물 또는 대장염 및 여타 염증성 장 질환 및 증후군 치료에 유용한 화합물을 하나 이상 함유하는 조성물은 유성 또는 바람직하게는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액, 또는 에멀전과 같은 형태로 존재할 수 있다. 대안적으로는, HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 염은 적합한 비히클, 예컨대 멸균 무-발열원 물로, 전달시 재구성하기 위한 동결건조 형태일 수 있다. 재구성되어야 하는 액체 뿐 아니라 동결건조 형태 모두는 작용제, 바람직하게는 완충제를 주사된 용액의 pH 를 적합하게 조절하는데 필요한 양으로 포함할 것이다. 임의의 비경구 사용을 위해, 특히 제형이 정맥내로 투여되는 경우,

용질의 총 농도는 제제를 등장성, 저장성 또는 약한 고장성으로 만들기 위해 제어되어야만 한다. 비이온성 물질, 예컨대 당은 긴장성을 조절하는데 바람직하고, 수크로오스가 특히 바람직하다. 상기 형태 중 임의의 것은 적합한 제형화제, 예컨대 전분 또는 당, 글리세롤 또는 식염수를 추가로 포함할 수 있다. 액체 또는 고체인 단위 투여량 당 조성물은 0.1% 내지 99%의 폴리뉴클레오티드 물질을 함유할 수 있다.

[0719] **절차**

[0720] **EGLN-1 활성 검정**

[0721] EGLN-1 (또는 EGLN-3) 효소 활성을, 질량 분석법 (매트릭스-보조 레이저 탈착 이온화, 이동거리 시간차 (time-of-flight) MS, MALDI-TOF MS) 을 사용하여 측정하였다. 제조합 인간 EGLN-1-179/426 을 상기 및 보충 데이터에서 기재된 바와 같이 제조하였다. 전체 길이 제조합 인간 EGLN-3 을 유사한 방법으로 제조하였으나, 절단된 단백질의 불안정으로 인해 검정에 대해서 His-MBP-TVMV-EGLN-3 융합물을 사용하는 것이 필요하였다. 두 효소 모두에 대해, 잔기 556-574 에 상응하는 HIF-1 α 펩티드를 기질로서 사용하였다. 반응을 총 부피 50 μ L [TrisCl (5 mM, pH 7.5), 아스코르베이트 (120 μ M), 2-옥소글루타레이트 (3.2 μ M), HIF-1 α (8.6 μ M) 및 소 혈청 알부민 (0.01%) 함유] 로 수행하였다. 20 분 내에 기질의 20% 인 히드록실레이트에 대해 사전결정된 양의 효소를 추가하여 반응을 시작하였다. 저해제를 사용하는 경우, 화합물을 10 배 최종 검정 농도에서 디메틸 술폰(DMSO) 중 제조하였다. 실온에서 20 분 후, 10 μ L 의 반응 혼합물을 50 μ L 의 질량 분석법 매트릭스 용액 (α -시아노-4-히드록시나프산, 50% 아세토니트릴/0.1% TFA 중 5 mg/mL, 5 mM NH_4PO_4) 에 옮겨 반응을 중단시켰다. 2 μ L 의 혼합물을, Nd:YAG 레이저 (355 nm, 3 ns 펄스 폭, 200 Hz 반복률) 가 장착된 Applied Biosystems (Foster City, CA) 4700 Proteomics Analyzer MALDI-TOF MS 로 분석하기 위해 MALDI-TOF MS 표적 플레이트 상에 스팟형으로 가하였다. 16 Da 의 수득에 의해 기질로부터 히드록실화 펩티드 생성물을 확인하였다. 기질의 생성물에 대한 전환 % 로서 정의된 데이터를 GraphPad Prism 4 에서 분석하여 IC_{50} 값을 계산하였다.

[0722] **VEGF ELISA 검정**

[0723] HEK293 세포를 DMEM (10% FBS, 1% NEAA, 0.1% 글루타민) 중에서 웰 당 20,000 세포로 96-웰 폴리-리신 코팅 플레이트 내에 시딩하였다. 밤새 인큐베이션한 후, 세포를 100 μ L 의 Opti-MEM (Gibco, Carlsbad, CA) 으로 세척하여 혈청을 제거하였다. DMSO 중 화합물을 Opti-MEM 에서 연속 희석하고 (100 μ M 로 시작) 세포에 추가하였다. 조건화 배지를, Quantikine 인간 VEGF 면역검정 키트 (R&D Systems, Minneapolis, MN) 로 VEGF 에 대해 분석하였다. 450 nm 에서의 광학 밀도 측정을 Spectra Max 250 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 를 사용하여 기록하였다. DFO 자극 % 로서 정의된 데이터를 사용하여, GraphPad Prism 4 소프트웨어 (San Diego, CA) 로 EC_{50} 값을 계산하였다.

[0724] **마우스 허혈성 뒷다리 연구**

[0725] 모든 동물 작업을 실험 동물 사용과 관리에 대한 지침 (National Academy of Sciences; Copyright © 1996) 에 따라 수행하였다. 이들 실험에서는 Charles River Laboratory (Portage, MI) 의 9-10 주령 수컷 C57Bl/6 마우스를 사용하였다. 마우스에 비히클 (수성 카르보네이트 완충액, 50 mM; pH 9.0) 또는 비히클 중 시험 화합물을 50 mg/kg 또는 100 mg/kg 로 경구 투여하였다. 상기 동물을 제 1 일에는 8 AM 및 5 PM 에, 제 2 일에는 8 AM 에 3 회 투여하였다. 최초 투여 1 시간 후, 편측성 동맥 결찰을 이소플루란을 사용하는 마취 하에 수행하였다. 대퇴 동맥을 슬와 동맥의 기원부에 대해 근위로 결찰하였다. 대측성 사지 (contralateral limb) 는 위장 (sham) 수술 절차를 거치게 하였다. 우측 뒷다리와 좌측 뒷다리 사이에 교대 방식으로 결찰을 수행하였다. 제 2 일에 8 AM 투여 2 시간 후, 마우스를 이소플루란으로 마취시키면서 혈액을 심실 스틱 (ventricular stick) 에 의해 수득하였다. EPO 분석용 혈청 샘플을 겔 응고 혈청 분리 튜브를 사용하여 수득하였다. 심장, 간 및 비복근 근육을 수확하고, 액체 질소에서 급속 동결하고, 사용시까지 -80 °C 에서 보관하였다.

[0726] **마우스 혈청 EPO 검정**

[0727] 마우스 혈청 EPO 를, 제조사의 지시사항에 따라 R&D Systems 사제 Mouse Quantikine Erythropoietin ELISA 키트를 사용하여 검출하였다.

[0728] **마우스 조직 HIF 웨스턴 블롯 분석**

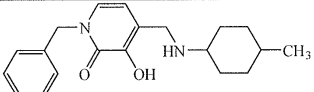
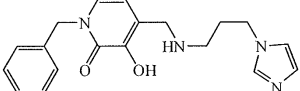
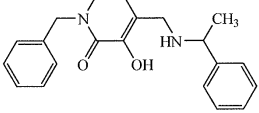
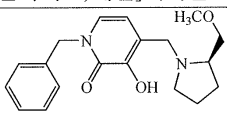
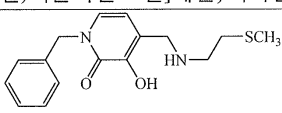
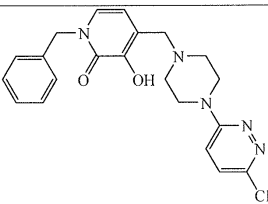
[0729]

-80℃ 에서 보관한 마우스로부터의 조직을, 막자사발과 막자를 사용하여 분말로 만들고, 액체 질소로 냉각시켰다. NE-PER 키트 (Pierce Biotechnology) 를 사용하여 핵 추출물을 제조하였다. 면역침전을 위해, 핵 추출물을 조직 대 항체 비 200:1 로 HIF-1α 에 대한 단일클론 항체 (Novus, Littleton, CO) 에 추가하였다. 현탁액을 4℃ 에서 4 시간 동안 원뿔형 미세원심분리관에서 인큐베이션하였다. 단백질을 A/G-결합 아가로오스 비드 (40 μL 의 50% 현탁액) 를 이후 튜브에 추가하였다. 4℃ 에서 밤새 동축 회전시킨 후, 비드를 빙냉 인산완충식염수로 3 회 세척하였다. 비드를 이후 40 μL 의 Laemmli 샘플 완충액으로 SDS-PAGE 용으로 준비하였다. SDS-PAGE 에서 분리된 단백질을 XCell-II Blot Module system (Invitrogen, Carlsbad, CA) 으로 니트로셀룰로오스 시트 상에 옮겼다. 블롯을, 1:100 희석으로 HIF-1α 에 대한 토끼 항체 (Novus) 와 함께 인큐베이션하기 전에 5% BSA 로 블로킹하였다. 이후 블롯을 Tris-완충 염수/Tween-20 완충액으로 세척하고, 서양고추냉이 퍼옥시다아제-견류게이선된 염소 항-토끼 2 차 항체 (Pierce, Rockford, IL) 와 함께 인큐베이션하였다. 블롯을 ECL 시약 (Amersham, Piscataway, NJ) 으로 현상하였다. 블롯 영상을 Epson Expression 1600 스캐너로 캡처하였다.

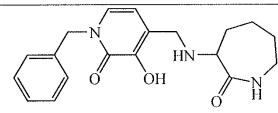
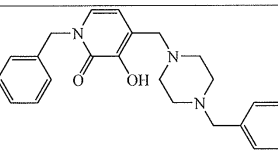
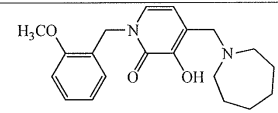
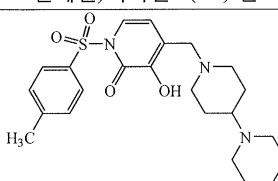
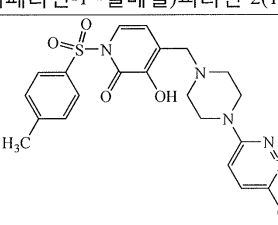
[0730]

하기 표 VIII 은 본 개시물에 따른 화합물에 대한 생체내 반응의 비제한적 예 (예를 들어 HIFPH2 (EGLN1) 저해 및 VEGF 자극) 를 제공한다.

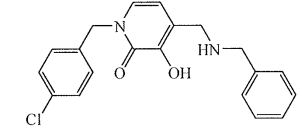
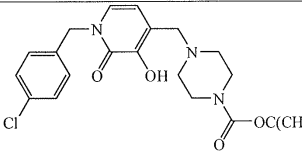
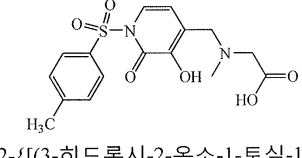
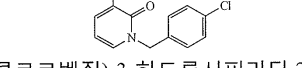
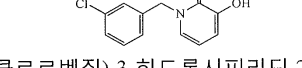
표 VIII

번호	화합물	HIFPH2 IC ₅₀ (μM)	VEGF IC ₅₀ (μM)
C17	 1-벤질-3-히드록시-4-[(4-메틸피페리딘-2(1H)-온	11	27.4
C35	 1-벤질-3-히드록시-4-[[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필아미노]메틸]피리딘-2(1H)-온	12	42.5
C14	 1-벤질-3-히드록시-4-[(1-페닐에틸아미노)메틸]피리딘-2(1H)-온	12	20.6
B5	 (R)-1-벤질-3-히드록시-4-[[2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]메틸]피리딘-2(1H)-온	9	53
C33	 1-벤질-3-히드록시-4-[[2-(메틸티오)에틸아미노]메틸]피리딘-2(1H)-온	16	53
B14	 1-벤질-3-히드록시-4-[[4-(6-클로로피리다진-3-일)피페라진-1-일]메틸]피리딘-2(1H)-온	11	78

[0731]

번호	화합물	HIFPH2 IC ₅₀ (μM)	VEGF IC ₅₀ (μM)
C19	 3-[(1-벤질-3-히드록시-2-옥소-1,2- 디히드로피리딘-4-일)메틸아미노]아제판-2-온	12	62.9
B9	 1-벤질-3-히드록시-4-[(4-벤질피페라진-1- 일)메틸]피리딘-2(1H)-온	17	12.6
A18	 1-(2-메톡시벤질)-3-히드록시-4-(아제판-1- 일메틸)피리딘-2(1H)-온	18	29.2
D10	 1-[(4-메틸페닐)술포닐]-3-히드록시-4-(1,4'- 비피페리딘-1'-일메틸)피리딘-2(1H)-온	4.4	27
D14	 1-[(4-메틸페닐)술포닐]-3-히드록시-4-[[4-(6- 클로로피리다진-3-일)피페라진-1- 일]메틸]피리딘-2(1H)-온	12	19

[0732]

번호	화합물	HIFPH2 IC ₅₀ (μM)	VEGF IC ₅₀ (μM)
C1	 1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-4-[(4-벤질아미노)메틸]피리딘-2(1H)-온	12	42
A41	 <i>tert</i> -부틸 4-[[1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸]피페라진-1-카르복실레이트	14	16.6
E33	 2-[[3-히드록시-2-옥소-1-토실-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸](메틸)아미노}아세트산	21	2.1
F3	 1-(4-클로로벤질)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온	1.2	7.4
F2	 1-(3-클로로벤질)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온	5	>100

[0733]

[0734]

화합물 F2 를 상기 본원에서 기재된 마우스 혈청 EPO 검정에서 추가로 시험하였으며 EPO EC₅₀ = 14 μM 을 갖는 것으로 발견되었다.

[0735]

개시된 화합물, 조성물 및 방법은 HIF-1α 및 HIF-2α 뿐만 아니라, 제대로 발현되지 못하는 면역 시스템에 존재하거나 또는 질환 상태 및 질환 상태의 징후, 특히 설사 및 장 통증의 존재에 의해 무력화되거나 또는 흡수당하는 여타 인자들을 안정화시킨다. 개시된 화합물들은 대장염 및 여타 염증성 장 질환, 특히 불확정 대장염, 크론씨 병, 과민성 대장 증후군 및 허혈성 대장염의 치료에 사용될 수 있고, 여타 장 질환 치료 약물과 병용투여될 수 있다.

[0736]

유도된 대장염 연구

[0737]

대장염은 문헌 [Karhausen JO, *et al.* "Epithelial hypoxia inducible factor-1 is protective in murine experimental colitis." *J. Clin. Invest.* 2004;114:1098-1106] 에 기재된 바와 같이 2,4,6-트리니트로벤젠술폰산 (TNBS) 을 이용하여 대상체 동물에서 유도되었다. 간략하게, 제 1 내지 7 일째에 100% 에탄올 중 1% TNBS (Sigma-Aldrich) 의 피내 적용 (epicutaneous application) 후, 제 +7 일 째에 50% 에탄올 중 2.5% TNBS 용액을 5 μl/체중 g 으로 직장내 투여하여 마우스를 감염시켰다. 비히클-대조군 동물은 해당 부피의 50% 에탄올만을 수용했다. 처리에 대한 초기 응답을 보인 동물들만 연구에 포함시켰다; 상기 응답은 대장염 유발 후 5% 의 체중 감소로 정의된다. 추가 파라미터로서, 대장 길이가 맹장의 가장 먼 측면으로부터 직장의 가장 끝 측면까지의 거리의 측정에 의해 결정된다.

[0738]

화합물 A41 은 목덜미로의 100 mL 이하 주사를 통해 매일 투여되었다. 동물들은 표 VIII 에 개시된 0.3, 1.0, 또는 5.0 mg/kg 의 화합물 또는 100 μl 시클로헥스틴 비히클로 처리했다. 모든 군에서 주사 부위에서는 털갈이 및 탈모가 관찰되었다. 검시 동안 뒷덜미 부위의 반복되는 주사 및 비히클 적체로 인해 경미한 섬유증이 또한 관찰되었다.

[0739]

동물의 체중은 질환 유도 1 일 전 (제 -1 일) 에 실험 과정에 걸쳐 매 24 시간마다 측정했다. 희생시, 대장

길이를 측정하여 섬유증 및 단축화를 평가했다. 분석을 위해 대장을 절제했다. 시료를 취해 조직학적 분석을 위해 4% 포르말린에 고정시켰다. 적혈구 용적률 분석용 심장 천자에 의해 혈액을 취하고, 나머지는 혈청 분석을 위해 저장했다.

[0740] 도 1 은 상기 연구 결과를 도시한다. TNSB-유도성 대장염을 수용하지 않고 비히클만을 수용한 대조군은 흑색 원 (●) 으로 표시된 선으로 나타났다. 상기 선은 평탄하고, 상기 군에 의해 체중이 본질적으로 감소되지 않았음을 보여준다. 흑색 사각형 (■) 으로 나타낸 데이터는 TNSB-유도성 대장염을 갖고 있고, 비히클을 이용한 예비-처리만 수용한 대조군 동물을 나타낸다. 따라서, 표 VIII 에 개시된 화합물의 예비-처리 투여량을 수용하지 않은 2 개 군의 동물에 대해서, 흑색 원 (●) 은 건강한 동물을 나타내는 반면, 흑색 사각형 (■) 은 TNSB-유도성 대장염이 있는 동물을 나타낸다. 상기 두 선을 비교하면, TNSB-유도성 대장염은 유도된 질환을 가진 미처리 동물에서 약 20% 이상의 체중 감소를 유발한다는 것이 증명된다.

[0741] 표 VIII 에 개시된 화합물 5 mg/kg 로 예비처리한 TNSB-유도성 대장염이 있는 동물 (백색 원 (○)) 은 본 연구 과정 동안 그의 체중을 유지했다. 표 VIII 에 개시된 화합물 5 mg/kg 로 예비처리한 TNSB-유도성 대장염이 없는 동물 (흑색 삼각형 (▲)) 은 약간의 체중 감소가 있었으나, 본 연구 과정 동안 체질량이 정상 부근으로 되 돌아왔다.

[0742] 표 VIII 에 개시된 화합물 1 mg/kg 로 예비처리된 TNSB-유도성 대장염이 있는 동물 (흑색 마름모 (◆)) 은 1 일째에 그의 체질량의 약 10% 을 상실했으나, 본 연구의 나머지 기간 동안 체질량을 회복하기 시작했다. 표 VIII 에 개시된 화합물 0.3 mg/kg 로 예비처리한 TNSB-유도성 대장염이 있는 동물 (흑색 역삼각형 (▼)) 은 3 일째에 더 느린 속도로 그의 체질량을 상실했다.

[0743] 도 2a, 2b 및 2c 는 연구 4 일 이내에 동물들에 대한 3 가지 임상적 질환 표식자의 반전을 도시한다. 대장 길이는 대장 염증의 마커이고, 염증과 연관된 섬유증 증가로 인해 증가되는 단축화로서 반영된다.

[0744] 도 2a 는 하기 처리군에서 발견된 백분율 대장 길이를 도시한다: (A) 건강한 마우스; (B) 제 -1 일부터 표 VIII 에 개시된 화합물 5mg/kg 로 처리된 TNBS-유도성 대장염이 있는 마우스; (C) 제 +2 일부터 표 VIII 에 개시된 화합물 5mg/kg 로 처리된 TNBS-유도성 대장염이 있는 마우스; 및 (D) 비히클만을 수용한 TNBS-유도성 대장염이 있는 마우스.

[0745] 도 2b 는 본 연구에서 처리한 동물들에 대한 질환 활성 스코어를 도시한다. 체중의 변화 및 전반적 외양 (모발, 활기) 을 고려하여 염증의 심각성을 육안으로 보이게 문서로 기록했다. 복부 개방 직후 분변 및 직장 출혈, 및 대장의 색상, 확대 및 장막 외양에 스코어를 매겼다. 최대 육안 스코어 12 포인트는 다음과 같은 내용에 따라 할당되었다: 성체 마우스가 매 주 5% 이상의 체중 증가함에 따라, 5% 초과와 체중 변화는 0 으로 스코어를 매기고, 0-5% 증가 = 1, 체중 감소 = 2. 모발이 정상이면 (0) 이고, 윤기가 없으면 (1); 마우스가 생기가 있으면 (0) 이고, 또는 활기가 없으면 (1). 분변이 정상이면 (0), 반액상이면 (1), 액상이면 (2). 직장 출혈에는 1 포인트를 부여했다. 대장 색상은 정상이면 (0), 적색이면 (1); 팽창이 없으면 (0), 두드러지면 (1). 장막 측면이 정상이면 (0), 두꺼워졌으면 (1). 도 2b 에 도시된 군은 하기와 같다: (A) 건강한 마우스; (B) 제 -1 일로부터 표 VIII 에 개시된 화합물 5mg/kg 로 처리된 TNBS-유도된 대장염을 가진 마우스; (C) 제 +2 일부터 표 VIII 에 개시된 화합물 5mg/kg 로 처리된 TNBS-유도된 대장염을 가진 마우스; 및 (D) 비히클만을 수용한 TNBS-유도된 대장염을 가진 마우스.

[0746] 참고문헌은, Cooper HS *et al.* "linicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis" *Lab Invest.* 1993 Aug;69(2):238, 49.

[0747] 도 2c 는 비히클을 수용한 동물 (A), 에탄올 비히클만을 수용한 TNBS 유도성 대장염이 있는 동물 (B), 표 VIII 에 개시된 화합물 10 mg/kg 을 수용한 TNBS 유도성 대장염이 없는 동물 (C); 표 VIII 에 개시된 화합물 10 mg/kg 을 수용한 TNBS 유도성 대장염이 있는 동물 (D) 에 대한 장간막 림프절 (MLN) 총 백혈구 계수를 나타낸다. 상기 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 표 VIII 에 개시된 화합물을 이용한 처리를 수용한 동물들은 약물을 수용하지 않은 유도된 대장염이 있는 동물에 비해 더 낮은 백혈구 계수를 가졌다.

[0748] 도 3 은 본 연구에서 다양한 군에 대한 적혈구 용적률 (hematocrit) 수준에서의 변화를 도시한다. 군 A (건강한 대조군) 은 TNSB-유도성 대장염에 적용되지 않았고, 오직 예비-처리 비히클만을 수용했고; 군 B 는 TNSB-유도성 대장염에 적용되었고 오직 비히클만을 이용한 예비-처리를 수용했고; 군 C 는 TNSB-유도성 대장염에 적용되지 않았고, 표 VIII 에 개시된 화합물 5 mg/kg 의 예비-처리를 수용했고; 군 D 는 TNSB-유도성 대장염에 적용되었고, 표 VIII 에 개시된 화합물 0.3 mg/kg 의 예비-처리를 수용했고; 군 E 는 TNSB-유도성 대장염에 적용

되었고, 표 VIII 에 개시된 화합물 1 mg/kg 의 예비-처리를 수용했고; 군 F 는 TNSB-유도성 대장염에 적용되었고, 표 VIII 에 개시된 화합물 5 mg/kg 의 예비-처리를 수용했다. 이들 데이터로부터 증명되는 바와 같이, 표 VIII 에 개시된 화합물로 예비-처리된 동물에 대해서는 적혈구 용적률 수준에서의 변화가 없었다.

[0749] 이종이식 모델: 마우스 대장 26 암종

[0750] 누드 마우스 (Harlan Sprague Dawley, Inc., Indianapolis IN) 에 Mouse Colon 26 종양 세포의 현탁액을 포함하는 0.9% NaCl 혼합물 0.1 mL 를 이용해 우측 측면에 피하 접종했다 (약 1×10^6 세포/마우스). 접종 9 일 후, 결과로서 수득한 종양을 버니어 캘리퍼를 이용해 측정하고, 종양 중량을 하기 식을 이용해 산출했다:

$$\text{종양 중량 (mg)} = \frac{\text{너비 (mm)}^2 \times \text{길이 (mm)}}{2}$$

[0752] 식 중, 너비는 종양의 최소 직경으로 취할 수 있고, 길이는 종양의 최대 직경으로 취할 수 있다. 이어서, 75 내지 144 mg 범위의 종양을 가진 24 마리의 마우스를 선별했다. 마우스를 무작위로 각각 8 마리씩 3 개의 군으로 무리지어었다. 제 1 일에 페어-매칭 (pair-matching) 시 각 동물의 체중을 취해 기록했다. 이어서, 이후에는 종양 측정에 동반하여 매 주 2 회씩 체중을 취했다. 참고문헌은, Britten C.D. *et al.*, "Enhanced antitumor activity of 6-hydroxymethyl-acylfulvene in combination with irinotecan and 5-fluorouracil in the HT29 human colon tumor xenograft model." *Cancer Res* 1999;59:1049-53, 이는 전문이 본원에 참고문헌으로 포함됨.

[0753] 제 1 일에 시작하여, 5-플루오로우라실 (5-FU) 을 각 동물에 5 일 동안 매일 1 회씩 정맥내 투여했다 (군 1-3). 제 2 일에 시작하여, 표 VIII 에 개시된 화합물을 3 가지 투여량 (제 2, 4 및 6 일) 에 대해 투여량 5 mg/kg (군 2) 또는 10 mg/kg (군 3) 으로 이들에 한 번씩 피하 투여했다. 대조군 종양 중량이 평균 1926.9 mg 에 이르렀을 때 제 27 일에 연구를 중단했다. 마우스를 희생시키고, 모든 마우스로부터 종양을 수집했다. 모든 동물들이 본 연구의 전체 과정 내내 생존했다. 각 종양의 실제 체중을 기록했다. 하기의 표 IX 는 본 연구의 결과를 보여준다.

표 IX

군	약물	투여량 (mg/kg)	경로	종양 중량	종양 성장 억제	평균 종양 축소
1	5-FU	10	IV	1926.9 ± 284.9	--	--
2	5-FU	10	IV	1398.0 ± 384.6	18.5 (7/8)	52.0 (1/8)
	저해제*	5	SC			
3	5-FU	10	IV	1118.2 ± 378.9	24.3 (6/8)	87.5 (1/8)
	저해제*	10	SC			

* 저해제는 표 VIII 에 개시된 화합물임

[0755] 표 IX 에서 증명되는 바와 같이, 전체 종양 중량은 5-플루오로우라실만을 수용한 군 1 에서보다, 5-플루오로우라실과 병용해 표 VIII 에 개시된 화합물을 수용한 두 군에서 현저히 감소했다. 군 3 에서의 동물에 대한 평균 종양 축소는 종양이 완전 축소된 동물에 비해 87% 였다.

[0756] 키트

[0757] 또한, 소장 상피 조직에 영향을 주는 하나 이상의 질환 또는 상태, 특히 크론씨 병, 궤양성 대장염, 교원성 대장염, 림프성 대장염, 허혈성 대장염, 전환성 대장염, 베체트 증후군 및 불확정 대장염을 앓고 있거나 또는 그것으로 진단된 인간 또는 포유류에 전달될 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제를 포함하는 키트가 개시된다. 상기 키트는 인간 또는 포유류에 전달되는 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 포함하는 조성물의 하나 이상의 포장 단위 용량을 포함할 수 있다. 전달되는 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제가 사용 전 포장되는 단위 투여량 앰플 또는 다용량 용기는, 이의 약제학적으로 유효한 용량, 또는 다수 유효 용량에 적

합한 물질을 함유하는 폴리뉴클레오티드 또는 용액의 양이 동봉되는 밀봉된 용기를 포함할 수 있다. HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제는 멸균 제형으로서 포장될 수 있으며, 밀봉된 용기는 사용시까지 제형의 멸균성이 보존되도록 설계된다.

[0758] 개시된 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제는 또한, 코, 인후 또는 기관지와 같은 신체의 공동 (cavity) 에 활성 치료제를 에어로졸 형태로 전달하기 위해 액체, 에멀전 또는 현탁액 중 존재할 수 있다. 이들 제제 중 다른 혼합제에 대한 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 비는 필요로 하는 투여 형태에 따라 가변적일 것이다.

[0759] 투여의 의도 방식에 따라, 약학 조성물은 고체, 반고체 또는 액체 투여 형태, 예를 들어 정제, 좌제, 알약, 캡슐, 분말, 액체, 현탁액, 로션, 크림, 젤 등의 형태로, 바람직하게는 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태로 존재할 수 있다. 조성물은 상기 나타난 바와 같이, 유효량의 HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하며, 추가적으로 기타 약물, 약제학적 약제, 담체, 보조제, 희석제 등을 포함할 수 있다.

[0760] 고체 조성물에 대한, 통상적인 무독성 고체 담체는 예를 들어 약학용 등급의 만니톨, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 탈크, 셀룰로오스, 글루코오스, 수크로오스, 마그네슘 카르보네이트 등을 포함한다. 약제학적으로 투여가능한 액체 조성물은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 활성 화합물 및 임의의 약학 보조제를 부형제, 예를 들어 물, 염수 수성 덱스트로오스 (saline aqueous dextrose), 글리세롤, 에탄올 등에 용해하고, 분산시키는 등에 의해 용액 또는 현탁액을 형성시킴으로써 제조될 수 있다. 필요시, 투여할 약학 조성물은 또한 소량의 비독성 보조 물질 예컨대 습윤제 또는 에멀전화제, pH 완충제 등, 예를 들어 나트륨 아세테이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 나트륨 아세테이트, 트리에탄올아민 올레이트 등을 함유할 수 있다. 이러한 투여 형태를 제조하는 실제적인 방법은 알려져 있거나, 당업자에게 명백할 것이다 (예를 들어, 상기 참조한 "Remington's Pharmaceutical Sciences" 참조).

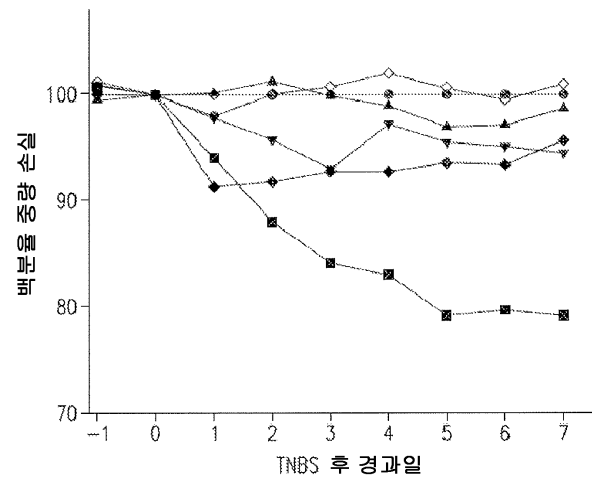
[0761] 사용하는 경우, 비경구 투여는 일반적으로 주사를 특징으로 한다. 주사가능 물질은 통상적인 형태로, 액체 용액 또는 현탁액, 주사 전 액체 중 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태, 또는 에멀전으로서 제조될 수 있다. 비경구 투여에 대한 보다 최근에 개정된 접근 방식은 지효성 (slow release) 또는 서방성 (sustained release) 시스템의 사용을 포함하여, 일정 수준의 투여량이 유지되게 한다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제 3,710,795 호를 참조한다.

[0762] HIF-1 α 프롤릴 히드록실라아제 저해제가 포유류에게 전달되는 경우, 상기 포유류는 비-인간 영장류, 말, 돼지, 토끼, 개, 양, 염소, 소, 고양이, 기니아 피그 또는 설치류일 수 있다. 인간 및 포유류라는 용어는 특정 연령 또는 성별을 표시하지는 않는다. 따라서, 성인 및 신생 대상 뿐 아니라 태아 (남 또는 여) 가 포함되는 것으로 의도된다. 환자, 대상, 인간 또는 포유류는 질환 또는 장애로 피해를 입는 대상을 지칭한다. 용어 "환자" 는 인간 및 가축 대상을 포함한다.

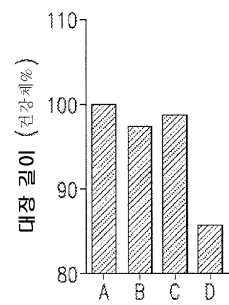
[0763] 본 개시물의 특정 구현예를 설명하고 기재하였으나, 본 개시물의 취지 및 범주를 벗어나지 않고 다양한 기타 변화 및 변형을 가할 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 그러므로, 본 개시물의 범주 내에 있는 모든 이러한 변화 및 변형이 첨부된 특허청구범위에서 포함되는 것으로 의도된다.

도면

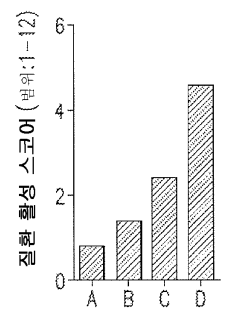
도면1



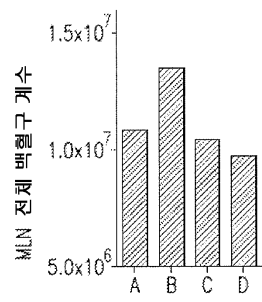
도면2a



도면2b



도면2c



도면3

