(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0116464
(43) 공개일자 2015년10월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/497 (2006.01) *A61K 31/495* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) *C07D 403/04* (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/497 (2013.01)
A61K 31/495 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7026346(분할)
(22) 출원일자(국제) 2010년11월05일
심사청구일자 2015년10월12일
(62) 원출원 특허 10-2012-7014522
원출원일자(국제) 2010년11월05일
심사청구일자 2012년06월04일
(85) 번역문제출일자 2015년09월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/055691
(87) 국제공개번호 WO 2011/057112
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
샬위츠 로버트
미국 43209 오하이오주 벡슬리 브라이든 로드 2549
가드너 조셉 에이치
미국 45247 오하이오주 신시네티 부머 로드 4060
(74) 대리인
송봉식, 정삼영

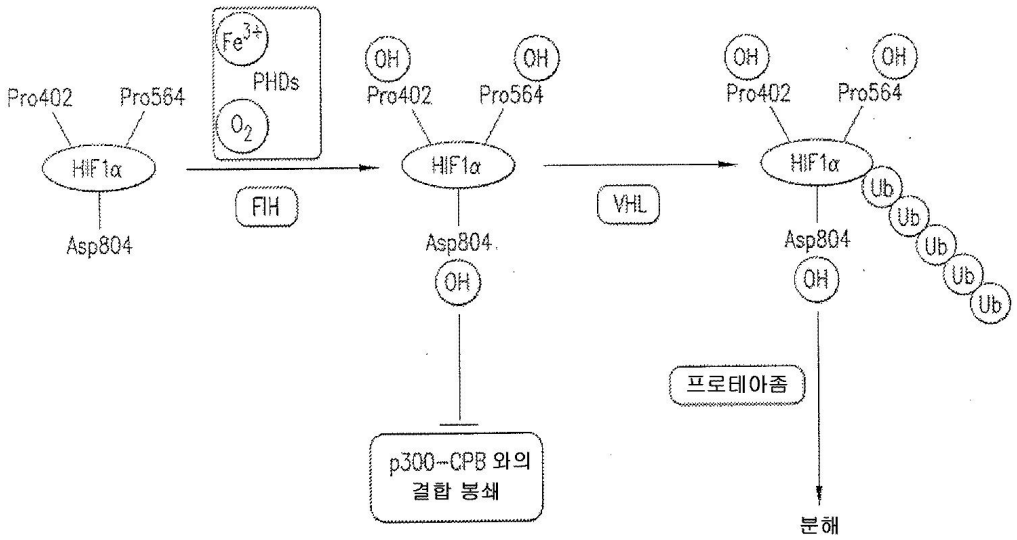
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **저산소증 유발 인자-1 알파의 안정화 증가 방법**

(57) 요 약

본원에 기재된 것은 저산소증 유발 전사 인자 1-알파 (HIF-1α) 의 활성 및 이와 관련된 질환, 상태 또는 증후군, 특히, 말초 혈관 질환 (Peripheral Vascular Disease: PVD), 관상 동맥 질환 (Coronary Artery Disease: CAD), 심부전, 허혈, 및 빈혈의 통제를 위한 방법이다. 추가로 기재된 것은 HIF-1α 의 활성과 관련된 질환, 상태, 및/또는 증후군의 치료에 유용한 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 포함하는 약학 조성물이다.

대 표 도



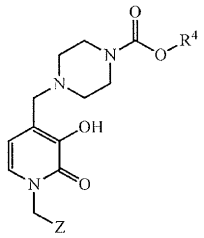
(52) CPC특허분류
C07D 401/06 (2013.01)
C07D 403/04 (2013.01)
C07D 403/06 (2013.01)

명 세 서

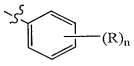
청구범위

청구항 1

하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 미생물에 의해 야기되는 감염을 갖는 대상 내 세포성 면역 반응을 증가시키기 위한 의약:



식 중, Z 는 하기 화학식을 갖고:



R 은 수소에 대한 0 내지 5 개의 치환기를 나타내고; 상기 치환기는 클로로 또는 플루오로로부터 선택되고;

지수 n 은 0 내지 5 의 정수이고;

R^4 는 C_1-C_4 선형 알킬 또는 C_3-C_4 분지형 알킬임.

청구항 2

제 1 항에 있어서, R^4 가 메틸인 의약.

청구항 3

제 1 항에 있어서, R^4 가 에틸인 의약.

청구항 4

제 1 항에 있어서, R^4 가 *tert*-부틸인 의약.

청구항 5

제 1 항에 있어서, Z 가 4-클로로페닐인 의약.

청구항 6

제 1 항에 있어서, Z 가 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 또는 4-플루오로페닐로부터 선택되는 의약.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 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-디클로로페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 의약.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 화합물이 *tert*-부틸

4-{[1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}-피페라진-1-카르복실레이트 또는, 이의 염산염, 황산수소염, 황산염, p-톨루엔술포닐염, 메탄술포닐염 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 염인 의약.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 감염이 박테리아, 바이러스, 효모, 진균 또는 기생충으로부터 선택된 병원체에 의해 야기되는 의약.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 병원체가 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스 또는 스트렙토코쿠스 파이오제네스(*Streptococcus pyogenes*)로부터 선택되는 박테리아인 의약.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 의약이 하나 이상의 항미생물제를 추가로 포함하는 의약.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **우선권**

[0002] 본 출원은 출원 전체가 참조로서 본원에 인용된, 모두 2009 년 11 월 6 일에 출원된, 가출원 일련 번호 61/258,914 및 가출원 일련 번호 61/258,918 의 우선권을 청구한다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본원에 기재된 것은 저산소증 유발 인자-1 알파 (HIF-1α) 뿐 아니라 저산소증 유발 인자-2 알파 (HIF-2α) 를 안정화시킬 수 있는 프롤릴 히드록실라아제 저해제이다. 또한 본원에 기재된 것은 하나 이상의 기재된 화합물을 포함하는 약학 조성물이다. 또한 추가로 기재된 것은 식균작용 증가, 예를 들어, 식세포, 특히, 각질형성세포, 중성구의 수명 연장과 같이 포유동물에서 세포성 면역 반응을 자극하기 위한 방법이다. 이와 같이 기재된 화합물은 신체의 면역 반응과 관련된 질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0005] 기재된 화합물은 HIF-1α 및 HIF-2α 뿐 아니라 제대로 발휘되지 못하는 면역계에 존재하거나 또는 질환 상태의 존재 및 질환 상태의 징후 (특히, 패혈증)에 의해 고갈되거나 과대부과된 기타 인자를 안정화시킨다. 기재된 화합물은 암을 치료하기 위해 사용될 수 있고 기타 암 요법 약물과 동시투여될 수 있다. 또한, 기재된 화합물은 백신, 예를 들어, 플루 백신, 말라리아 백신, 황열병 백신, 암 백신 등과 동시투여되는 경우 포유동물에 의한 면역 반응을 증강시키기 위해 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0006] **도 1** 은 정상산소 상태 (normoxia) 동안 HIF-1α 의 정상적인 대사 경로를 나타낸다.

도 2 는 60 분 및 90 분에서의 표 VIII 에 기재된 화합물 50 μM 및 200 μM 대 대조군 (DMSO) 으로의 S. 아우레우스 (*S. aureus*) (뉴먼 (Newman) 균주) 의 호중구 사멸 증대를 나타낸다.

도 3 은 표 VIII 에 기재된 화합물 10 μM 대 비처리 샘플에 의한 S. 아우레우스 (뉴먼 균주) 에 대한 인간 단핵구 세포주 (U937) 의 증대를 나타낸다.

도 4 는 표 VIII 에 기재된 화합물 10 μM 로의 1 시간 전처리 후 (흑색) 또는 2 시간 전처리 후 (빗금) S. 아우레우스 (뉴먼 균주) 로 감염시킨 후 처리 대 비처리 U937 세포에서의 생존 박테리아 평균 % 를 나타낸다.

도 5 는 표 VIII 에 기재된 화합물 10 μM 로의 1 시간 전처리 후 S. 아우레우스의 2 개 균주, 뉴먼 (흑색) 또는 메티실린 내성 S. 아우레우스 (MRSA) (빗금) 로 감염시킨 후 처리 대 비처리 U937 세포에서의 생존 박테리아

평균 % 를 나타낸다.

도 6 은 S. 아우레우스 2 개 균주, 뉴먼 (흑색) 또는 MRSA (빗금) 으로 감염시키고 표 VIII 에 기재된 화합물 10 μM 로 처리한 후 처리 대 비처리 U397 세포에서의 생존 박테리아 평균 % 를 나타낸다.

도 7 은 감염 후 2 시간에서 100 mM 미모신 (A), 표 VIII 에 기재된 화합물 10 μM (B) 또는 2 mg/mL 의 반코마이신 (C) 으로 처리한 후 S. 아우레우스의 2 개 균주, 뉴먼 (빗금 막대) 또는 MRSA (흑색 막대) 로 감염시킨 후 처리 대 비처리 U937 세포에서의 생존 박테리아 평균 % 를 나타낸다.

도 8 은 비-전처리, 표 VIII 에 기재된 화합물 10 μM 로의 1 시간 전처리 또는 2 시간 전처리 후 S. 아우레우스 (뉴먼) 로 감염시킨 후 처리 대 비처리 U937 세포에서의 생존 박테리아 평균 % 를 나타낸다.

도 9 는 S. 아우레우스의 2 개 균주, 뉴먼 (빗금 막대) 또는 MRSA (흑색 막대) 로 감염되고 DMSO (대조군), 800 μM 미모신, 표 VIII 에 기재된 화합물 10 μM 또는 1 ㎍/mL 반코마이신으로 1 시간 전처리된 처리 대 비처리 HaCaT 세포에서의 생존 박테리아 평균 % 를 나타낸다. 나타낸 데이터는 처리 후 2 시간이다.

도 10 은 표 VIII 에 기재된 화합물 10 μM 로의 전처리 후 S. 아우레우스의 2 개 균주, 뉴먼 (빗금 막대) 또는 MRSA (흑색 막대) 로 감염된 처리 대 비처리 HaCaT 세포에서의 생존 박테리아 평균 % 를 나타낸다.

도 11 은 1 μM (E), 10 μM (F) 및 50 μM (G) 투여량에서의 표 VIII 에 기재된 화합물 대 야생형 대조군 (H) 으로의 처리의 결과로서 야생형 쥐과 배아 섬유아세포에서의 포스포글리세레이트 키나아제 (PGK) 발현의 상향 조절, 및 1 μM (A), 10 μM (B) 및 50 μM (C) 투여량에서의 표 VIII 에 기재된 화합물 및 HIF-1 녹아웃 대조군 (D) 으로의 처리의 결과로서 HIF-1 녹아웃 세포에서의 PGK 발현의 상향 조절의 결여를 나타낸다. 두 세포 유형을 모두 7 시간 동안 처리하였다.

도 12 는 야생형 대조군 (G) 대 1 μM (E), 10 μM (F) 의 투여량에서의 표 VIII 에 기재된 화합물로의 처리 결과로서 야생형 쥐과 배아 섬유아세포에서의 포스포글리세레이트 키나아제 (PGK) 발현의 상향 조절, 및 HIF-1 녹아웃 대조군 (D) 및 1 μM (A), 10 μM (B) 및 50 μM (C) 의 투여량에서의 표 VIII 에 기재된 화합물로의 처리 결과로서 HIF-1 녹 아웃 세포에서의 PGK 발현의 상향 조절의 결여를 나타낸다.

도 13 은 야생형 대조군 (G) 대 1 μM (E), 10 μM (F) 및 50 μM (G) 의 투여량에서의 표 VIII 에 기재된 화합물로의 처리 결과로서 야생형 쥐과 배아 섬유아세포에서의 포스포글리세레이트 키나아제 (PGK) 발현의 상향 조절, 및 HIF-1 녹 아웃 대조군 (D) 및 1 μM (A), 10 μM (B) 및 50 μM (C) 의 투여량에서의 표 VIII 에 기재된 화합물로의 처리 결과로서 HIF-1 녹 아웃 세포에서의 PGK 발현의 상향 조절의 결여를 나타낸다.

도 14 는 대조군 (H) 대 1 μM (E), 10 μM (F) 및 50 μM (G) 의 투여량에서의 표 VIII 에 기재된 화합물로의 처리 결과로서 야생형 쥐과 배아에서의 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 발현의 상향 조절, 및 HIF-1 녹 아웃 대조군 (D) 및 1 μM (A), 10 μM (B) 및 50 μM (C) 의 투여량에서의 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리된 HIF-1 녹 아웃 세포에서의 VEGF 발현의 상향 조절의 결여를 나타낸다. 두 세포 유형을 모두 7 시간 동안 처리하였다.

도 15 는 동물 3 개 군을 스타필로코쿠스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) 항생제 민감성 뉴먼 (Newman) 균주로 처리한, 실시예 11 의 결과를 나타낸다. 데이터는 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리된 제 1 군에서의 동물 (흑색 원형 (●)) 대 DMSO 일시주입을 제공받은 동물 (흑색 사각형 (■)) 에 대한 피부 병변 (상처) 크기에 있어서의 유의한 감소를 나타낸다. 도 15 는 S. 아우레우스의 뉴먼 균주로 감염시킨 후, 감염 후 2 시간에서 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물 또는 DMSO (대조군) 으로 처리한 마우스를 나타낸다. 데이터는 표 VIII 에 기재된 화합물 (흑색 원형 (●)) 또는 DMSO (흑색 사각형 (■)) 로 처리된 동물에 대한 피부 병변 (상처) 크기에 있어서의 통계적으로 유의한 감소를 나타낸다.

도 16 은 또한 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리된 제 1 군에서의 동물 (흑색 원형 (●)) 대 비처리 동물 (흑색 삼각형 (▲)) 에 대한 피부 병변 (상처) 크기에 있어서의 감소를 보이는 실시예 11 의 결과를 나타낸다. **도 16** 은 S. 아우레우스의 뉴먼 균주로 감염시킨 후, 감염 후 2 시간에서 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리하거나 처리하지 않은 마우스를 나타낸다. 데이터는 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리된 동물 (흑색 원형 (●)) 또는 비처리 동물 (흑색 삼각형 (▲)) 에 대한 피부 병변 (상처) 크기에 있어서의 감소를 나타낸다.

도 17 은 동물 3 개 군을 스타필로코쿠스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) 항생제 민감성 뉴먼 (Newman) 균주 [ATCC #25904] 로 처리한, 실시예 12 의 결과를 나타내는 플롯 히스토그램이다. 데이터는 (A) 에 표시

된 비처리군에 대한 결과, (B) 에 표시된 DMSO 처리군에 대한 결과 및 (C) 에 표시된 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로의 처리군에 대한 결과를 보여준다.

도 18 은 또한 신장 내 콜로니 형성 단위의 수를 다양한 군에 대해 표시한 실시예 12 의 결과를 나타낸다: 비처리군은 (A) 에 표시하고, DMSO 로 처리된 군은 (B) 에 표시하고, 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리된 군은 (C) 에 표시한다.

도 19 는 동물 2 개 군을 스트렙토코쿠스 피오게네스 (*Streptococcus pyogenes*) NZ131 [M49 균주] 로 처리한 실시예 13 의 결과를 나타낸다. 데이터는 0.5 mg/kg 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리된 제 1 군에서의 동물 (흑색 삼각형 (▲)) 대 비히클 대조군 (시클로덱스트란) 으로 처리된 동물 (흑색 원형 (●)) 에 대한 피부 병변 (상처) 크기에 있어서의 감소를 나타낸다.

도 20 은 비히클 대조군 (시클로덱스트란) 으로 처리된 동물에서 관찰된 피부 병변에 대한 콜로니 형성 단위의 수를 (A) 에 나타내고 0.5 mg/kg 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리된 군에 대한 결과를 (B) 에 나타낸 실시예 12 의 결과를 또한 나타내는 플롯 히스토그램이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0007] 본 명세서 및 후속하는 특허청구범위에서, 하기의 의미를 갖는 것으로 정의될 다수의 용어들이 언급될 것이다:

[0008] 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 기타 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 군을 배제하지 않음을 의미하는 것으로 이해된다.

[0009] 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용된 바와 같이, 대표 단수는 문맥에서 명확하게 달리 지시하지 않으면 복수 지시 대상을 포함한다는 것에 유의해야 한다. 따라서, 예를 들어 "담체" 를 언급하는 것은 2 가지 이상의 상기 담체들의 혼합물 등도 포함한다.

[0010] "선택적인" 또는 "선택적으로" 는 후속하여 기재되는 사건 또는 상황이 일어나거나 또는 일어나지 않을 수도 있음을 의미하고, 또한 상기 기재내용이 해당 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 그렇지 않은 경우를 포함함을 의미한다.

[0011] "약학적으로 허용되는" 은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 물질을 의미하는데, 즉 물질이 임상적으로 허용불가한 생물학적 유효성을 유발하지 않거나 또는 포함되어 있는 약제학적 조성물의 임의의 기타 구성성분들과 불리한 방식으로 상호작용하지 않는 적절한 활성 화합물과 함께 개인에게 투여될 수 있다. 범위는 본원에서 "약" 하나의 특정 값으로부터 및/또는 "약" 또다른 특정 값까지로 표현될 수 있다. 상기 범위가 표현된 경우, 또다른 양상은 1 개의 특정 값으로부터 및/또는 기타 특정 값까지를 포함한다. 유사하게, 선행사 "약" 을 이용하여 값들이 어림값으로 표현되는 경우, 특정 값이 또다른 양상을 형성한다는 것으로 이해될 것이다. 각 범위의 종결점이 나머지 종결점에 대해 그리고 나머지 종결점과는 독립적으로 유의하다는 것이 추가로 이해될 것이다.

[0012] 구성성분의 중량 백분율은, 달리 구체적으로 언급되지 않는다면, 구성성분이 포함되어 있는 제형물 또는 조성물의 총 중량을 기준으로 한 것이다.

[0013] 본원에 사용된 "유효량" 은 "원하는 결과 또는 치료 결과 달성에 필요한 투여량에서 필요 기간 동안 유효한 하나 이상의 기재된 HIF-1α 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. 특정 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 발명의 조성물은 치료량 달성에 필요한 만큼 빈번하게 투여될 수 있다.

[0014] "혼합물" 또는 "블렌드" 는 일반적으로 본원에서 2 가지 이상의 상이한 구성성분의 물리적인 배합물을 의미하는 것으로 사용된다.

[0015] "부형제" 는 본원에서 치료적으로 또는 생물학적으로 활성 화합물이 아닌, 기재된 하나 이상의 저해제에 포함되어 있거나 또는 그와 조합되어 있을 수 있는 임의의 기타 화합물을 포함하는 것으로 사용된다. 마찬가지로, 부형제는 약학적으로 또는 생물학적으로 허용되거나 또는 적절해야 한다 (예를 들어, 부형제는 일반적으로 대상

에 무독성이어야 한다). "부형제"는 단일한 이러한 화합물을 포함하고, 또한 여러개의 부형제를 포함하는 것을 의도하기도 한다.

[0016] 본원에 사용된 바와 같이, "대상" 은 개체를 의미한다. 따라서, "대상" 은 애완동물 (예를 들어, 고양이, 개 등), 가축 (예를 들어, 소, 말, 돼지, 양, 염소 등), 실험 동물 (예를 들어, 마우스, 토끼, 래트, 기니피그 등) 및 조류를 포함할 수 있다. "대상" 은 또한 영장류 또는 인간과 같은 포유동물을 포함할 수 있다.

[0017] "예방하다" 또는 상기 단어의 다른 활용형, 예컨대 "예방함" 또는 "예방" 으은 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.

[0018] "감소하다" 또는 상기 단어의 기타 형태, 예컨대 "감소함" 또는 "감소" 는 사건 또는 특징 (예를 들어, 혈관 누출) 의 저감을 의미한다. 이것은 전형적으로는 일부 표준 또는 예측값에 상대적인 것이고, 즉 상대적이지만, 해당 표준 또는 상대값을 반드시 참조하는 것이 언제나 필요한 것은 아니라는 점이 이해될 것이다.

[0019] 용어 "치료하다" 또는 상기 단어의 기타 형태, 예컨대 "치료된" 또는 "치료" 는 본원에서 본 발명의 화합물의 투여가 숙주에서 질환 또는 장애를 경감시키고/시키거나 장애 (예를 들어, 미생물에 의해 유발되는 감염) 와 연관된 특별한 특징 또는 사건을 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 "예방함" 은 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.

[0020] 범위는 본원에서 "약" 하나의 특정 값으로부터 및/또는 "약" 또다른 특정 값까지로 표현될 수 있다. 상기 범위가 표현된 경우, 또다른 양상은 1 개의 특정 값으로부터 및/또는 또다른 특정 값까지의 또다른 특정 값을 포함한다. 유사하게, 선행사 "약" 을 이용하여 값들이 어림값으로 표현되는 경우, 특정 값이 또다른 양상을 형성한다는 것으로 이해된다. 추가로, 범위의 각 종결점은 나머지 종결점에 대해 그리고 다른 종결점과는 독립적으로 유의하다. 또한, 본원에 기재된 다수의 값들이 있다는 것과, 각 값이 그 값 자체에 추가하여 "약" 해당 특정 값으로서도 본원에 기재된다는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, 값 "10" 이 기재된 경우, "약 10" 이 또한 기재된다. 1 개의 값이 기재된 경우, 해당 값 "이하", "해당 값 이상" 이 기재되고, 값들 사이의 가능한 범위가 또한 당업자가 적절히 이해할 수 있는 바와 같이 기재된다. 예를 들어, 값 "10" 이 기재된 경우, "10 이하" 뿐만 아니라 "10 이상" 도 또한 기재된다. 또한, 본 출원을 통틀어 데이터는 수많은 상이한 포맷으로 제공되고, 상기 데이터는 종결점 및 시작점을 나타내고, 데이터 지점의 임의의 조합에 대해 범위로 잡는다는 점이 이해될 것이다. 예를 들어, 특정 데이터 지점 "10" 및 특정 데이터 지점 "15" 가 기재된 경우, 10 및 15 초과, 그 이상, 그 미만, 그 이하 뿐만 아니라 10 내지 15 가 기재된 것으로 이해된다. 또한 2 개의 특정 단위 사이의 각 단위가 또한 기재되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 10 및 15 가 기재되면, 11, 12, 13 및 14 가 또한 기재된다. "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.

[0021] 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, 쯔비터이온), 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.

[0022] 용어 "양이온" 은 이온의 한 유형이고, 용어 "이온" 의 의미에 포함되어 있는 것이다. "양이온" 은 총합 양

전하를 포함하거나 또는 총합 양전하를 포함하게 만들어질 수 있는 임의의 분자, 분자의 일부 (예를 들어, 쯔비터이온), 분자들의 클러스터, 분자 착물, 모이어티 (moiety) 또는 원자이다. 용어 "양이온 전구체" 는 본원에서 구체적으로 화학 반응 (예를 들어, 양자화 또는 알킬화) 을 통해 양이온으로 변환될 수 있는 분자를 지칭하도록 사용된다.

[0023] "화학치료제" 는 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제와 병용되어 사용될 수 있는 임의의 기타 약학적으로 활성인 화합물, 예를 들어 세포독성 약물, 예컨대 6-히드록시메틸아실풀벤, 시클로포스파미드, 다카르바진, 카르무스틴, 독소루비신 및 메토트렉세이트를 포함하는 것으로 사용된다. 기타 화학치료제는 또한 항-염증 약물, 즉 비-스테로이드성 항-염증 화합물, 예컨대 아스피린을 포함한다.

[0024] 달리 언급되지 않으면, 쐐기형 또는 점선이 아닌 실선으로만 나타낸 화학 결합을 가진 화학식은 각각의 가능한 이성질체, 예를 들어 각 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 메소 화합물 및 이성질체의 혼합물, 예컨대 라세미 또는 스칼레미 혼합물을 포함한다.

[0025] 전사 인자 저산소증-유도성 인자 1 (HIF-1) 은 산소 항상성의 주요 조절제 중 하나이다. 이는 낮은 산소 수준 (저산소증) 에 대한 생리학적 반응 및 심근경색, 암, 뇌졸중 및 만성 폐 질환에 대한 병태생리를 조절한다.

HIF-1 은 두 가지 서브유닛 HIF-1α 및 HIF-1β 로 이루어지는 이종이량체 단백질이다. HIF-1β 는 본질적으로 발현되는 한편, HIF-1α 의 발현은 6% 미만의 산소 농도에 의해 유도된다. HIF-1 이종이량체는 저산소증 반응 요소 (HRE), 5-RCGTG-3 컨센서스 서열에 결합한다. 지금까지 수십 가지의 HIF-1-조절 유전자가 확인되었는데, 이는 신생혈관형성, 에너지 대사, 적혈구생성, 세포 증식 및 생존성, 혈관 재형성 및 혈관 운동신경 반응에 포함되는 단백질을 코딩하는 유전자를 포함한다. 그러므로, 세포에서 HIF 활성화의 조절은 광범위한 질환, 질환 상태 및 병태를 예방하고, 제어하고, 치료하거나, 다르게는 영향을 주는데 있어서 중요하다.

[0026] 저산소증-유도성 전사 인자 1-알파 (HIF-1α) 는 감소된 산소 이용가능성에 대한 세포 적응에 있어서 중심적 역할을 한다. 저산소성 스트레스 하에서, 활성화된 HIF-1α 는 신생혈관형성 및 해당과정의 유도를 통해 세포 내 에너지 생성을 유지하는 것 뿐 아니라 세포 증식 및 DNA 복구의 저해에 의해 에너지 소비를 제한함으로써 산소 항상성을 얻으려고 노력한다. 일반적으로, HIF-1α 는 유전자 프로모터 중 저산소증-반응 요소에 결합함으로써 이의 표적 유전자, 그 중에서도 *EPO*, *VEGF* 및 *PGK1* 을 활성화시킨다 (Wang, G.L. *et al.*, *J Biol Chem* (1993); **268**: 21513-21518).

[0027] 세포가 충분한 산소 공급을 갖는 정상적인 건강한 조건 하의 HIF-1α 는 여러 4-프롤릴 히드록실라아제 효소 중 하나, 그 중에서도 EGLN1 (본원에서 HIFPH2 로서 지칭함) 에 의해 분해된 형태로 쉽게 전환된다. 상기 언급한 바와 같이, 세포가 저산소증을 거치는 경우, 이러한 효소 변형이 느리거나 전체적으로 중단되며 HIF-1α 가 세포 내에서 축적되기 시작한다. 이러한 HIF-1α 축적이 일어나는 경우, 상기 단백질은 HIF-1β 와 결합하여 활성 전사 인자 복합체 HIF-1 을 형성한다. 상기 전사 인자는 이후 신체의 저산소증 상태를 완화시키기 위한 반응 및 수단으로서 존재하는 여러 생물학적 경로를 활성화시킨다. 이들 반응은, 그 중에서도 신생혈관형성, 적혈구생성 (EPO), 글루코오스 대사 (PGK), 매트릭스 개조 및 병원균에 대해 반응하는 식균세포의 능력 증대를 포함한다.

[0028] **도 1** 은 정상적인 건강한 조건 동안의 HIF-1α 대사를 요약한다. HIF α-서브단위체는 정상 산소 상태 조건 하에서 불안정하며; 세포는 이들 단백질을 계속해서 합성하고 분해한다. HIF-1α 의 짧은 반감기는, HIF α-소단위가 본 히펠-린다우 종양-억제제 단백질 (von Hippel-Lindau tumor-suppressor protein) (vHL) 과의 상호작용에 의존적인 과정에서의 유비퀴틴-프로테아좀 경로에 의해 분해되도록 작용하는 O_2- 및 철-의존적 프롤릴 히드록실라아제 (PH1-3) 의 패밀리의 부산물이다. **도 1** 에서, PHD 는 아스파라기닐 히드록실라아제의 존재 하에 히드록실레이트 프롤린 402 및 564 뿐 아니라 아스파라긴 804 에 대해 작용하는 프롤릴 히드록실라아제를 나타낸다. 이러한 점에서, 히드록실화 HIF-1α 가 또한 다른 인자들로 인해 p300-CPB 와의 결합이 방지되기 때문에, 유비퀴틴 리가아제는 vHL 경로를 통해 히드록실화 HIF-1α 를 대사시키기 시작한다.

[0029] 이러한 반응을 자극할 필요가 있는 환자, 예를 들어 말초 혈관 질환 (PVD) 으로 인해 조직 내 산소 증가가 필요한 환자에서, HIF1 효소, 예를 들어 Egl 나인 (nine) 동족체 1 (HIFPH2) 을 저해하는 것은, 신체의 고유 신생혈관형성 반응을 산소 결핍의 결과 없이 자극할 것이다. 추가로, 허혈성 질환, 그 중에서도 CAD 및 빈혈에서, 대사 적응, 적혈구생성, 신생혈관형성의 자극은 치료적 이득을 제공할 수 있다. HIF-1α 의 상향 조절은 또한 예를 들어 식균세포의 능력을 증가시킴으로써 면역력을 증대시키는 방법을 제공한다.

[0030] 그러므로, HIF-1α 를 분해하는 4-프롤릴 히드록실라아제 효소를 저해하는 화합물에 의해 효과적으로 이루어질

수 있는 HIF-1α 의 활성 제어 방법이 오랫동안 필요해 왔다. 4-프롤릴 히드록실라아제 효소, 그 중에서도 HIFPH2 (본원에서 또한 EGLN1 또는 PHD2 로서 지칭함) 및 HIFPH3 (본원에서 또한 EGLN3 또는 PHD3 으로서 지칭함) 의 저해는, 그로써 세포 내 HIF-1α 의 농도를 증가시키는 방법을 제공함으로써 다양한 질환 또는 질환 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0031] 본원에서는, 저산소증-유도성 전사 인자의 수준에 의해 영향받는 하나 이상의 질환, 병태, 증후군 등의 치료 방법이 기재된다. 저산소증 및 정상 산소 상태 모두 동안의 이들 인자의 조절은, 비정상적 상태, 그 중에서도 병원균, 그 중에서도 박테리아, 진균, 바이러스 및 기생충에 의한 신체 침입, 비정상적 세포 조절, 즉 암 허혈, 및 예방 접종에 의해 야기된 부작용과 연관되는 하나 이상의 생물학적 경로를 재균형잡거나 조절하는 방법을 제공할 수 있다.

[0032] **세포 내 HIF1 안정화 표적**

[0033] HIF-1α 는 프롤릴 히드록실화, 본 히펠-린다우 종양 억제제 (VHL) 를 함유하는 E3 유비퀴틴 리가아제 복합체에 의한 인지에 대한 신호인 산소-의존적 변형을 통한 파괴를 표적으로 한다. 문헌에서 이전에 EGLN1, EGLN2 및 EGLN3 으로서 지칭한 세 가지 프롤릴 히드록실라아제가 포유동물에서 확인된 바 있으며, 그 중에서도 EGLN1 (또한 HIFPH2 또는 PHD2 로서 알려짐) 및 EGLN3 (또한 HIFPH3 또는 PHD3 으로서 알려짐) 은 HIF-1α 의존적 방식으로 이의 mRNA 수준에서 저산소증-유도성이다. HIF-1α 수준은 상기 프롤릴-4-히드록실라아제에 의해 인간에서 HIF-1α 프롤릴 잔기 Pro-402 및 Pro-564 를 히드록실화시켜 조절된다 (Ivan, M. *et al.*, (2001) "HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O_2 sensing." *Science* **292**, 464-468; Jaakkola, P. *et al.*, (2001) "Targeting of HIF-1α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O_2-regulated prolyl hydroxylation." *Science* **292**, 468-472; 및 Masson, N. *et al.*, (2001) "Independent function of two destruction domains in hypoxia-inducible factor-α chains activated by prolyl hydroxylation." *EMBO J.* **20**, 5197-5206). 저산소증 상태 하에서, EGLN1 및 EGLN3 활성은 억제된다.

[0034] HIF-1α 의 세포 농도 축적에 의해 포스포글리세레이트 키나아제 (Phosphoglycerate Kinase: PGK) 및 혈관 내피 성장 인자 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) 의 생성이 자극된다. VEGF 의 자극은 마우스 각막에서 기능적 신생-혈관의 형성 및 관상 동맥 질환의 개 모델에서 향상된 혈류를 유도하는 것으로 제시되어 있다. 본 발명의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제는 VEGF, GAPDH 및 에리트로포이에틴 (EPO) 을 포함하는 다발성 저산소증 유발 유전자의 발현의 향상을 가져온다. 부가적으로는, 본 발명의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제는 세포질 및 핵 내 HIF-1α 의 축적을 향상시킨다. 피부에서 본질적으로 활성인 HIF-1α 를 발현하는 유전자이식 마우스는 피부 맥관질이 증가하였고 VEGF 수준의 13 배 증가를 보였다.

[0035] **상처**

[0036] 만성의, 비-치유 상처는 노인 인구에서 장기화되는 이환율의 주요 원인이다. 이것은 특히 중증의, 비-치유 피부 궤양으로 전개된 병태 또는 당뇨병 환자의 경우이다. 이러한 많은 경우에서, 치유 지체는 지속적인 압력 또는 혈관 폐색의 결과로서 부적절한 혈액 공급의 결과이다. 소동맥 죽상경화증 또는 정맥 울혈로 인한 열악한 모세 순환은 손상된 조직의 복구 실패에 기여한다. 이러한 조직은 종종, 병원체성 유기체를 효과적으로 제거하기 위해 잘 혈관화된 조직을 필요로 하는 신체의 선천적 방어계에 의해 제지 없이 증식하는 미생물로 감염된다. 그 결과, 대부분의 치료 개입은 허혈 조직으로 혈류를 복귀시켜 영양분 및 면역 인자가 상처 부위에 접근하게 하도록 하는데 초점을 둔다.

[0037] 본 발명은 유효량의 하나 이상의 기재된 화합물을 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 상처를 치료하고 상처 치유를 촉진시키기 위한 방법에 관한 것이다.

[0038] 본 발명은 상처를 치료하고 상처 치유를 촉진시키기 위한 의약의 제조를 위한 하나 이상의 기재된 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0039] **항균제**

[0040] 저산소증-반응성 전사 인자 HIF-1α 는 생체 내에서 염증 조절에 필수적이다. 이와 같이, (Peyssonnaux C. et al., "HIF-1α expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes" *J. Clinical Investigation* 115(7), pp 1808-1815 (2005)) 에서 박테리아 감염이 심지어 정상산소 상태 하에서도 골수 세포에서 HIF-1α 발현을 유도하고, HIF-1α 는 과립 프로테아제, 항균 펩티드, 산화질소, 및 TNF-α 를 포함하는

면역 방어의 중요한 분자 효과기의 생성을 조절한다는 것이 밝혀졌다. 박테리아 감염은 미생물 사멸과 특이적으로 관련된 HIF-1α 표적 유전자의 서브세트를 유도하여, HIF-1α 가 저산소 반응과 구별되는 선천적 면역성에서 필수적인 기능을 갖는다는 것을 입증하였다. 그러므로, HIF-1α 기능은 골수종 세포 박테리아사멸 활성, 및 초기 조직 병소로부터 감염의 전신적인 퍼짐을 제한하는 숙주의 능력에 중요하다. vHL 결실을 통한 HIF-1α 경로의 증가된 활성은 방어 인자의 골수종 세포 성장을 지지하고 박테리아사멸 능력을 개선시킨다.

기재된 화합물은 HIF-1α 활성을 유도하고 또한 HIF-1α-특이적 방식으로 박테리아 사멸 및 NO 생성을 증강시킬 수 있다. 상기 발견은 미생물, 예를 들어, 박테리아 감염에 대한 선천적 면역 반응을 향상시키기 위한 방법을 제공한다.

[0041] 이론에 제한됨 없이, 기재된 화합물은 HIF-1 단백질의 존재를 안정화시키는 (이를 저해로부터 보호하는) 세포 구성성분을 탈안정화시키거나 대사시키기 위해, 또는 단백질의 활성을 증가시키기 위해 작용하는 하나 이상의 세포성 과정에 대해 직접적으로 또는 간접적으로 작용함으로써, HIF-1 단백질의 안정화를 증가시킬 수 있다.

대안적으로는, 기재된 화합물은 HIF-1 단백질의 활성을 저해하는 화합물의 활성을 저해 또는 다르게는 차단함으로써 HIF-1 단백질의 활성을 증가시킬 수 있다. 이와 같이, 본원에 기재된 것은 미생물 감염으로 고통받는 또는 미생물 감염의 위험이 증가된 대상에서 하나 이상의 HIF-1 단백질의 활성 또는 수준을 증가시키는 성분을 투여함으로써 미생물 감염의 치료를 개선하기 위한 방법이다.

[0042] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 것은 하나 이상의 HIF-1 단백질의 활성을 조절하기 위한 방법이다. 이와 같이, 기재된 방법은 하나 이상의 HIF-1 단백질 또는 HIF-1 상호작용 단백질을, HIF-1 단백질의 활성을 조절하는, 또는 단백질과 기질 사이의 접촉을 야기하는 하나 이상의 기재된 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다. 구현예에서, 접촉은 시험관 내에서 달성된다. 또다른 구현예에서, 접촉은 생체 내에서 달성된다. 추가의 구현예에서, 접촉은 생체 외에서 달성된다.

[0043] 또다른 양상에서, 본원에 기재된 것은 치료학적으로 유효한 양의 하나 이상의 기재된 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 미생물 작용제에 의해 감염될 위험이 있는 또는 감염된 대상을 치료하기 위한 방법이다. 하나의 구현예에서, 화합물은 HIF-1 의 양 또는 활성을 증가시킨다. 또다른 구현예에서, 미생물 작용제는 병원체이다. 본 구현예의 반복은 박테리아, 진균, 원생동물, 바이러스, 효모 등을 포함하는 병원체에 관한 것이다. 본 양상의 또다른 추가의 반복은 대상의 면역 세포의 미생물 병원체-사멸 활성을 증가시키는 것을 포함하는, 미생물 작용제에 의해 감염된 또는 미생물 작용제에 의한 감염 위험이 있는 대상을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0044] HIF-1 의 안정화를 증가시키기 위한 하나의 방법은 HIF-1α 의 세포 분해를 기재하여 HIF-1α 가 HIF-1 을 형성하기 위해 HIF-1β 와 조합되는 것을 방지하여 4-프롤릴 히드록실라아제 효소의 활성을 억제하는 것이다. 이와 같이, 본원에 기재된 것은 식균작용을 증가시킴으로써 감염, 즉 박테리아, 바이러스, 기생충, 효모, 진균 등과 같은 병원체의 존재와 같은 질환 상태에 대한 세포 반응을 증가시키기 위한 방법이다. 또한 본원에 기재된 것은 세포성 면역 반응을 증가시켜, 예를 들어, HIF-1 을 안정화시켜, 종양 크기를 감소시키는 신체의 능력을 증가시킴으로써, 암을 치료하기 위한 방법이다. 추가로 본원에 기재된 것은 면역 반응이 백신화에 의해 촉진될 수 있는, 질환을 치료하기 위한 방법이다.

[0045] 하기의 화학 체계가 본 발명의 범위를 설명하고 실행가능하게 하고, 본 발명의 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-기재 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. 광범위한 의미에서, 용어 "히드로카르빌" 은 히드로카르빌 단위체를 시클릭 및 비-시클릭 (non-cyclic) 계열로 분류하기 위해 사용되는 용어인 계열 "아시클릭 (acyclic) 히드로카르빌" 및 "시클릭 히드로카르빌" 이다.

[0046] 하기 정의와 관련하여, "시클릭 히드로카르빌" 단위체는 고리 내에 오직 탄소 원자만을 포함 (카르보시클릭 및 아릴 고리) 할 수 있거나, 또는 고리 내에 하나 이상의 헤테로원자를 포함 (헤테로시클릭 및 헤테로아릴) 할 수 있다. "카르보시클릭" 고리의 경우, 고리 내 최소 탄소 원자 갯수는 3 개이다; 시클로프로필. "아릴" 고리의 경우, 고리 내 최소 탄소 원자 갯수는 6 개이다; 페닐. "헤테로시클릭" 고리의 경우, 고리 내 최소 탄소 원자 갯수는 1 개이다; 디아지리닐. 에틸렌 옥시드는 2 개의 탄소 원자를 포함하며, C_2 헤테로사이클이다. "헤테로아릴" 고리의 경우, 고리 내 최소 탄소 원자 갯수는 1 개이다; 1,2,3,4-테트라졸릴. 하기는 본원에 사용된 용어 "아시클릭 히드로카르빌" 및 "시클릭 히드로카르빌" 의 비-제한적인 설명이다.

[0047] A. 치환 및 비치환 아시클릭 히드로카르빌:

[0048] 본 발명의 목적을 위해, 용어 "치환 및 비치환 아시클릭 히드로카르빌" 은 3 가지 카테고리의 단위체를 포함한다:

[0049] 1) 선형 또는 분지형 알킬, 이의 비-제한적 예에는 메틸 (C_1), 에틸 (C_2), n-프로필 (C_3), 이소-프로필 (C_3), n-부틸 (C_4), *sec*-부틸 (C_4), 이소-부틸 (C_4), *tert*-부틸 (C_4) 등이 포함됨; 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 이의 비-제한적 예에는 히드록시메틸 (C_1), 클로로메틸 (C_1), 트리플루오로메틸 (C_1), 아미노메틸 (C_1), 1-클로로에틸 (C_2), 2-히드록시에틸 (C_2), 1,2-디플루오로에틸 (C_2), 3-카르복시프로필 (C_3) 등이 포함됨.

[0050] 2) 선형 또는 분지형 알케닐, 이의 비-제한적 예에는 에테닐 (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) 등이 포함됨; 치환된 선형 또는 분지형 알케닐, 이의 비-제한적 예에는 2-클로로에테닐 (*또한* 2-클로로비닐) (C_2), 4-히드록시부텐-1-일 (C_4), 7-히드록시-7-메틸옥트-4-엔-2-일 (C_9), 7-히드록시-7-메틸옥트-3,5-디엔-2-일 (C_9) 등이 포함됨.

[0051] 3) 선형 또는 분지형 알키닐, 이의 비-제한적 예에는 에티닐 (C_2), 프로프-2-이닐 (*또한* 프로파르길) (C_3), 프로핀-1-일 (C_3) 및 2-메틸-헥스-4-인-1-일 (C_7) 등이 포함됨; 치환된 선형 또는 분지형 알키닐, 이의 비-제한적 예에는 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) 등이 포함됨.

[0052] B. 치환 및 비치환 시클릭 히드로카르빌:

[0053] 본 발명의 목적을 위해, 용어 "치환 및 비치환 시클릭 히드로카르빌" 은 5 가지 카테고리의 단위체를 포함한다:

[0054] 1) 용어 "카르보시클릭" 은 본원에서 "3 내지 20 개의 탄소 원자를 포함하는 고리를 포함하고, 여기서 상기 고리를 포함하는 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 카르보시클릭 고리" 의 비-제한적 예이다:

[0055] i) 단일 치환 또는 비치환 탄화수소 고리를 가진 카르보시클릭 고리, 이의 비-제한적 예에는 시클로프로필 (C_3), 2-메틸-시클로프로필 (C_3), 시클로프로페닐 (C_3), 시클로부틸 (C_4), 2,3-디히드록시시클로부틸 (C_4), 시클로부테닐 (C_4), 시클로펜틸 (C_5), 시클로펜테닐 (C_5), 시클로펜타디에닐 (C_5), 시클로헥실 (C_6), 시클로헥세닐 (C_6), 시클로헵틸 (C_7), 시클로옥타닐 (C_8), 2,5-디메틸시클로펜틸 (C_5), 3,5-디클로로시클로헥실 (C_6), 4-히드록시시클로헥실 (C_6), 및 3,3,5-트리메틸시클로헥스-1-일 (C_6) 이 포함됨.

[0056] ii) 2 개 이상의 치환 또는 비치환 융합 탄화수소 고리를 가진 카르보시클릭 고리, 이의 비-제한적 예에는 옥타히드로펜탈레닐 (C_8), 옥타히드로-1*H*-인데닐 (C_9), 3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3*H*-인덴-4-일 (C_9), 데칼리닐 (C_{10}), 데카히드로아줄레닐 (C_{10}) 이 포함됨.

[0057] iii) 치환 또는 비치환 비시클릭 (bicyclic) 탄화수소 고리인 카르보시클릭 고리, 이의 비-제한적 예에는 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]운데카닐이 포함됨.

[0058] 2) 용어 "아릴" 은 본원에서 "하나 이상의 페닐 또는 나프틸 고리를 포함하고, 페닐 또는 나프틸 고리에 융합되어 있는 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 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 단위체를 포함하는 "치환 및 비치환 아릴 고리" 의 비-제한적 예이다:

[0059] i) C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴 고리; 치환 또는 비치환인 페닐 및 나프틸 고리, 이의 비-제한적 예에는 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-나

프틸렌-1-일 (C_{10}) 이 포함됨.

[0060] ii) 1 또는 2 개의 포화 고리와 융합되어 있는 C_6 또는 C_{10} 아릴 고리, 이의 비-제한적 예에는 비시클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리에닐 (C_8) 및 인다닐 (C_9) 이 포함됨.

[0061] 3) 용어 "헤테로시클릭의" 및/또는 "헤테로시클릭" 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, 추가로 헤테로원자를 포함하는 고리가 또한 방향족 고리가 아닌 단위체인, 3 내지 20 개의 원자를 가진 하나 이상의 고리를 포함하는 단위체" 로서 정의된다. 하기는 하기 카테고리의 단위체를 포함하는 "치환 및 비치환 헤테로시클릭 고리" 의 비-제한적 예이다:

[0062] i) 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 단일 고리를 가진 헤테로시클릭 단위체, 이의 비-제한적 예에는 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) 이 포함됨.

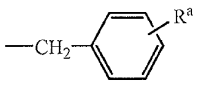
[0063] ii) 2 개 이상의 고리 중 하나가 헤테로시클릭 고리인, 2 개 이상의 고리를 가진 헤테로시클릭 단위체, 이의 비-제한적 예에는 헥사히드로-1*H*-피롤리지닐 (C_7), 3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1*H*-벤조[d]이미다졸릴 (C_7), 3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1*H*-인돌릴 (C_8), 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐 (C_9), 및 데카히드로-1*H*-시클로옥타[b]피롤릴 (C_{10}) 이 포함됨.

[0064] 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 헤테로시클릭 고리" 의 비-제한적 예이다:

[0065] i) 단일 고리를 포함하는 헤테로아릴 고리, 이의 비-제한적 예에는 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), 이속사졸릴 (C_3), 이소티아졸릴 (C_3), 푸라닐 (C_4), 티오페네일 (C_4), 피리미디닐 (C_4), 2-페닐피리미디닐 (C_4), 피리디닐 (C_5), 3-메틸피리디닐 (C_5), 및 4-디메틸아미노피리디닐 (C_5) 이 포함됨.

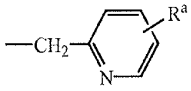
[0066] ii) 2 개 이상의 융합된 고리 중 하나가 헤테로아릴 고리인 2 개 이상의 융합된 고리를 포함하는 헤테로아릴 고리, 이의 비-제한적 예에는 7*H*-푸리닐 (C_5), 9*H*-푸리닐 (C_5), 6-아미노-9*H*-푸리닐 (C_5), 5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미디닐 (C_6), 7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미디닐 (C_6), 피리도[2,3-*d*]피리미디닐 (C_7), 2-페닐벤조[d]티아졸릴 (C_7), 1*H*-인돌릴 (C_8), 4,5,6,7-테트라히드로-1-*H*-인돌릴 (C_8), 퀴녹살리닐 (C_8), 5-메틸퀴녹살리닐 (C_8), 퀴나졸리닐 (C_8), 퀴놀리닐 (C_9), 8-히드록시-퀴놀리닐 (C_9), 및 이소퀴놀리닐 (C_9) 이 포함됨.

[0067] 5) C_1-C_6 알킬렌 단위체에 의해 분자의 또다른 모이어티, 단위체 또는 코어에 연결되어 있는 C_1-C_6 이어진 시클릭 히드로카르빌 단위체 (카르보시클릭 단위체, C_6 또는 C_{10} 아릴 단위체, 헤테로시클릭 단위체 또는 헤테로아릴 단위체). 이어진 시클릭 히드로카르빌 단위체의 비-제한적 예는 하기 화학식을 가진 벤질 C_1-(C_6) 을 포함한다:

[0068] 

[0069] (식 중, R^a 는 선택적으로는 수소에 대한 하나 이상의 독립적으로 선택되는 치환기임). 추가 예는 기타 아

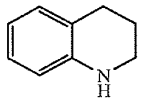
릴 단위체, 특히 (2-히드록시페닐)헥실 C_6-(C_6); 나프탈렌-2-일메틸 C_1-(C_{10}), 4-플루오로벤질 C_1-(C_6), 2-(3-히드록시-페닐)에틸 C_2-(C_6), 뿐만 아니라 치환 및 비치환 C_3-C_{10} 알킬렌카르보시클릭 단위체, 예를 들어 시클로프로필메틸 C_1-(C_3), 시클로펜틸에틸 C_2-(C_5), 시클로헥실메틸 C_1-(C_6) 를 포함한다. 본 카테고리에는 치환 및 비치환 C_1-C_{10} 알킬렌-헤테로아릴 단위체, 예를 들어 하기 화학식을 가진 2-피콜릴 C_1-(C_6) 단위체가 포함된다:

[0070] 

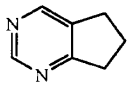
[0071] (식 중, R^a 는 상기 정의된 바와 동일함). 또한, C_1-C_{12} 이어진 시클릭 히드로카르빌 단위체는 C_1-C_{10} 알킬렌 헤테로시클릭 단위체 및 알킬렌-헤테로아릴 단위체를 포함하고, 이의 비-제한적 예는 아지리디닐메틸 C_1-(C_2) 및 옥사졸-2-일메틸 C_1-(C_3) 을 포함한다.

[0072] 본 발명의 목적을 위해, 카르보시클릭 고리는 C_3 내지 C_{20} 이고; 아릴 고리는 C_6 또는 C_{10} 이고; 헤테로시클릭 고리는 C_1 내지 C_9 이고; 헤테로아릴 고리는 C_1 내지 C_9 이다.

[0073] 본 발명의 목적을 위해, 그리고 본 발명을 정의함에 있어서 일관성을 제공하기 위해, 단일 헤테로원자를 포함하는 융합 고리 단위체 및 스피로시클릭 고리, 비시클릭 고리 등은, 당업계에서 대안적인 특징을 가질 수도 있지만, 본원에서 헤테로원자 함유 고리에 상응하는 시클릭 계열에 포함되는 것으로 본원에서 특징지어지고 지칭될 것이다. 예를 들어, 하기 화학식을 갖는 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린:

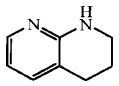
[0074] 

[0075] 은, 본 발명의 목적상 헤테로시클릭 단위체로 간주된다. 하기 화학식을 갖는 6,7-디히드로-5*H*-시클로펜타피리미딘:

[0076] 

[0077] 은, 본 발명의 목적을 위해, 헤테로아릴 단위체로 간주된다. 융합 고리 단위체가 포화 고리 (헤테로시클릭 고리) 및 아릴 고리 (헤테로아릴 고리) 의 두가지 모두에서 헤테로원자를 함유하는 경우, 아릴 고리가 주된 것이고, 본 발명을 설명하는 목적을 위해 본원에서 고리가 배정되는 카테고리 유형을 결정할 것이다.

[0078] 예를 들어, 하기 화학식을 갖는 1,2,3,4-테트라히드로-[1,8]나프트피리딘:

[0079] 

[0080] 은, 본 발명의 목적을 위해, 헤테로아릴 단위체로 간주된다.

[0081] 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 아시클릭 또는 시클릭 히드로카르빌 단위체 또는 모이어티이다" 에서와 같이 본원에 기재된 단위체에 적용된다. 단위체는, 수소 원자를 치환할 때, 히드로카르빌 모이어티의 1 개의 수소 원자, 2 개의 수소 원자 또는 3 개의 수소 원자를 한 번에 대체할 수 있다. 추가로, 상기 치환기는 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 할로겐, 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" 은 본 명세서를 통틀어 히드로카르빌 모이어티, 특히 방향족 고리, 알킬 사슬을 나타내기 위해 사용되는데; 치환기에 의해 대체되는 하나 이상의 수소 원자를 가질 수 있

다. 모이어티가 "치환된" 것으로 기재된 경우, 임의 갯수의 수소 원자들이 대체될 수 있다. 예를 들어, 4-히드록시페닐은 "치환된 방향족 카르보시클릭 고리 (아릴 고리)" 이고; (N,N-디메틸-5-아미노)옥타닐은 "치환된 C_8 선형 알킬 단위체" 이고, 3-구아니디노프로필은 "치환된 C_3 선형 알킬 단위체" 이고, 2-카르복시피리디닐은 "치환된 헤테로아릴 단위체" 이다.

[0082] 하기는 카르보시클릭, 아릴, 헤테로시클릭, 또는 헤테로아릴 단위체 상의 수소 원자들을 치환할 수 있는 단위체의 비-제한적 예이다:

[0083] i) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬; 예를 들어, 메틸 (C_1), 클로로메틸 (C_1), 트리플루오로메틸 (C_1), 아미노메틸 (C_1), 에틸 (C_2), 히드록시메틸 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;

[0084] ii) 치환 또는 비치환 C_2-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 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), 시클로펜타디에닐 (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;

[0085] iii) 치환 또는 비치환 C_2-C_{12} 선형 또는 C_3-C_{12} 분지형 알키닐; 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;

[0086] iv) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 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;

[0087] v) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭; 예를 들어, 본원에 추가로 정의된 바와 같음;

[0088] vi) 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴; 예를 들어, 본원에 추가로 정의된 바와 같음;

[0089] vii) 할로겐; 예를 들어, 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도;

[0090] viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$;

[0091] R^{10} 은 하기로부터 선택됨:

[0092] a) -H;

[0093] b) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬;

[0094] c) C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴 또는 알킬렌아릴;

[0095] d) C_1-C_9 치환 또는 비치환 헤테로시클릭;

[0096] e) C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴;

[0097] ix) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xN(R^{11a})(R^{11b})$;

[0098] R^{11a} 및 R^{11b} 은 각각 독립적으로 하기로부터 선택됨:

[0099] a) -H;

[0100] b) $-OR^{12}$;

[0101] R^{12} 는 수소 또는 C_1-C_4 선형 알킬임;

[0102] c) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬;

[0103] d) C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴;

[0104] e) C_1-C_9 치환 또는 비치환 헤테로시클릭;

[0105] f) C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴; 또는

[0106] g) R^{11a} 및 R^{11b} 는 함께 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;

[0107] x) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xC(O)R^{13}$;

[0108] R^{13} 은 하기임:

[0109] a) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬;

[0110] b) $-OR^{14}$;

[0111] 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 헤테로시클릭, C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴임;

[0112] c) $-N(R^{15a})(R^{15b})$;

[0113] 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} 시클릭 알킬; C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴; C_1-C_9 치환 또는 비치환 헤테로시클릭; C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴 이거나; 또는 R^{15a} 및 R^{15b} 는 함께 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;

[0114] xi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOC(O)R^{16}$;

[0115] R^{16} 은 하기임:

[0116] a) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬;

[0117] b) $-N(R^{17a})(R^{17b})$;

[0118] 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} 시클릭 알킬; C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴; C_1-C_9 치환 또는 비치환 헤테로시클릭; C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴 이거나; 또는 R^{17a} 및 R^{17b} 는 함께 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;

[0119] xii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNR^{18}C(O)R^{19}$;

[0120] R^{18} 는 하기이고:

[0121] a) -H; 또는

[0122] b) 치환 또는 비치환 C_1-C_4 선형, C_3-C_4 분지형, 또는 C_3-C_4 시클릭 알킬;

[0123] R^{19} 는 하기임:

[0124] a) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬;

[0125] b) $-N(R^{20a})(R^{20b})$;

[0126] 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} 시클릭 알킬; C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴; C_1-C_9 치환 또는 비치환 헤테로시클릭; C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴 이거나; 또는 R^{20a} 및 R^{20b} 는 함께 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;

[0127] xiii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xCN$;

[0128] xiv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNO_2$;

[0129] xv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xR^{21}$;

[0130] R^{21} 는 -F, -Cl, -Br 또는 -I 로부터 선택되는 1 내지 21 개의 할로겐 원자로 치환된 C_1-C_{10} 선형, C_3-C_{10} 분지형 또는 C_3-C_{10} 시클릭 알킬임;

[0131] xvi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xSO_2R^{22}$;

[0132] 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 헤테로시클릭; 또는 C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴임;

[0133] R^{23a} 및 R^{23b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

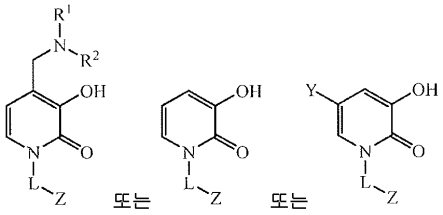
[0134] 지수 x 는 0 내지 5 의 정수임.

[0135] 본원에 기재된 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 비-제한적 예이다: 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 술페이트, 비술페이트, 카보네이트, 비카보네이트, 포스페이트, 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 피루베이트, 락테이트, 옥살레이트, 말로네이트, 말레에이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 푸마레이트, 시트레이트 등. 하기는 산성 기와 염을 형성할 수 있는 양이온의 비-제한적 예이다: 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 비스무트 등.

[0136] 본 발명의 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.

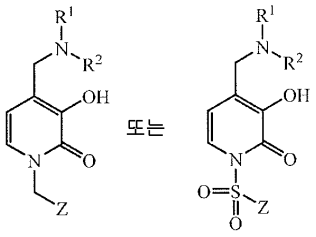
[0137] **HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제**

[0138] 기재된 화합물들은 하기 화학식을 갖고:

[0139] 

[0140] 식 중, L 은 CH_2 또는 SO_2 로부터 선택됨으로써, N-치환된 벤질 또는 N-치환된 술포닐아릴-3-히드록시피리딘-2-(1*H*)-온을 제공한다. Y, R^1 및 R^2 은 하기 본원에서 추가로 정의된다.

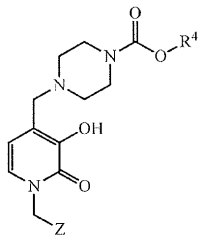
[0141] 하기 화학식을 가진 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제인 *N-치환된* 벤질 및 *N-치환된* 술포닐아릴-4-아미노메틸렌-3-히드록시피리딘-2-(1*H*)-온이 본원에 기재된다:

[0142] 

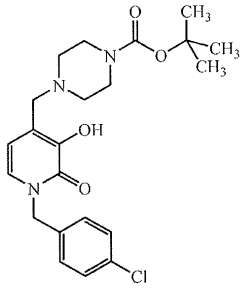
[0143] (식 중, R^1 및 R^2 는 하기 본원에 추가로 정의됨).

[0144] **<u>알킬 피페리진-1-카르복실레이트</u>**

[0145] 상기 화합물들의 한 카테고리는 하기 화학식을 가진 C_1-C_4 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 것으로:

[0146] 

[0147] 식 중, Z 는 클로로 및 플루오로로부터 선택되는 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 치환된 페닐기이고, R^1 및 R^2 는 함께 알킬카르복시 단위체로 치환된 피페라진 고리를 형성하고, 여기서 R^4 는 C_1-C_4 선형 또는 C_3-C_4 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:

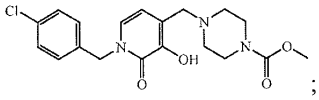
[0148]  .

[0149] R^4 단위체의 한 양상은 R^4 가 *tert*-부틸 (C_4) 인 화합물에 관한 것이다. R^4 단위체의 또다른 양상은 R^4 가 메틸 (C_1) 인 화합물에 관한 것이다. R^4 단위체의 추가 양상은 R^4 가 에틸 (C_2) 인 화합물에 관한 것이다. R^4 단위체의 또다른 양상은 R^4 가 n-프로필 (C_3), 이소-프로필 (C_3), n-부틸 (C_4), *sec*-부틸 (C_4) 및 이소-부틸 (C_4) 로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다. R^4 가 수소가 아니고, 따라서 화학식 "$-CO_2H$" 을 가진 카르복실레이트 단위체는 상기 카테고리에서 명백히 제외되나, 하기 본원에 기재된 기타 카테고리에는 포함될 수 있다.

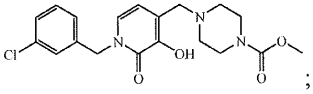
[0150] Z 는 불소 및 염소로부터 선택되는 1 내지 5 개의 할로겐으로 치환된 페닐이다. Z 단위체의 한 양상은 Z 가 4-클로로페닐인 화합물에 관한 것이다. Z 단위체의 또다른 양상은 Z 가 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 또는 4-플루오로페닐로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다. Z 단위체의 또다른 양상은 Z 가 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 2,3-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐 및 2,6-디클로로페닐로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다.

[0151] 하기는 본 카테고리에 따른 화합물의 비-제한적 예이다:

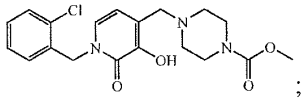
[0152] 하기 화학식을 가진 메틸 4-{[1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}-피페라진-1-카르복실레이트:

[0153]  ;

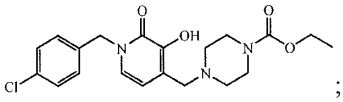
[0154] 하기 화학식을 가진 메틸 4-{[1-(3-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}-피페라진-1-카르복실레이트:

[0155]  ;

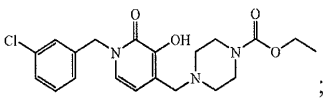
[0156] 하기 화학식을 가진 메틸 4-{[1-(2-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}-피페라진-1-카르복실레이트:

[0157]  ;

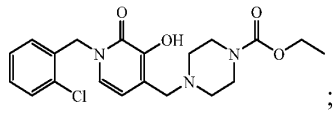
[0158] 하기 화학식을 가진 에틸 4-{[1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}-피페라진-1-카르복실레이트:

[0159]  ;

[0160] 하기 화학식을 가진 에틸 4-{[1-(3-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}-피페라진-1-카르복실레이트:

[0161]  ;

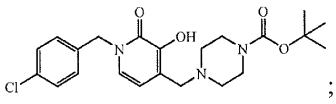
[0162] 하기 화학식을 가진 에틸 4-{[1-(2-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}-피페라진-1-카르복실레이트:



;

[0163]

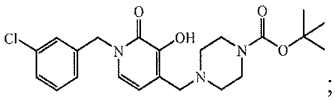
[0164] 하기 화학식을 가진 *tert*-부틸 4-{[1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}-피페라진-1-카르복실레이트:



;

[0165]

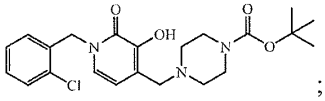
[0166] 하기 화학식을 가진 *tert*-부틸 4-{[1-(3-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}-피페라진-1-카르복실레이트:



;

[0167]

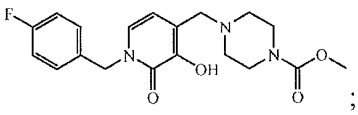
[0168] 하기 화학식을 가진 *tert*-부틸 4-{[1-(2-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}-피페라진-1-카르복실레이트:



;

[0169]

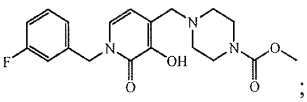
[0170] 하기 화학식을 가진 메틸 4-{[1-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}-피페라진-1-카르복실레이트:



;

[0171]

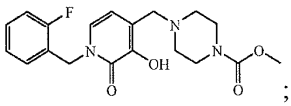
[0172] 하기 화학식을 가진 메틸 4-{[1-(3-플루오로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}-피페라진-1-카르복실레이트:



;

[0173]

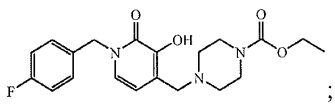
[0174] 하기 화학식을 가진 메틸 4-{[1-(2-플루오로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}-피페라진-1-카르복실레이트:



;

[0175]

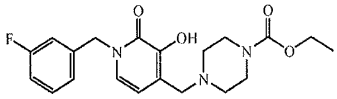
[0176] 하기 화학식을 가진 에틸 4-{[1-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}-피페라진-1-카르복실레이트:



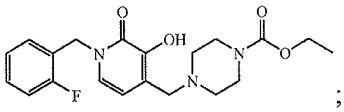
;

[0177]

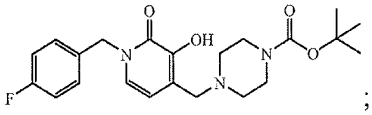
[0178] 하기 화학식을 가진 에틸 4-{[1-(3-플루오로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}-피페라진-1-카르복실레이트:

[0179]  ;

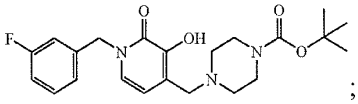
[0180] 하기 화학식을 가진 에틸 4-{[1-(2-플루오로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}-피페라진-1-카르복실레이트:

[0181]  ;

[0182] 하기 화학식을 가진 *tert*-부틸 4-{[1-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}-피페라진-1-카르복실레이트:

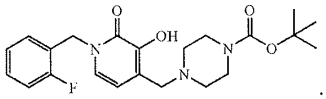
[0183]  ;

[0184] 하기 화학식을 가진 *tert*-부틸 4-{[1-(3-플루오로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}-피페라진-1-카르복실레이트:

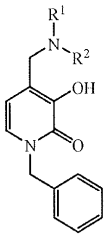
[0185]  ;

[0186] 및

[0187] 하기 화학식을 가진 *tert*-부틸 4-{[1-(2-플루오로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}피페라진-1-카르복실레이트:

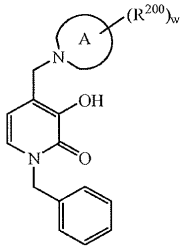
[0188]  .

[0189] 화합물의 또다른 카테고리는 하기 화학식을 가진 *N*-비치환-벤질-4-아미노메틸-3-히드록시피리딘-2-(1*H*)-온이고, 여기서 Z 는 비치환 페닐기이다:

[0190] 

[0191] (식 중, R^1 및 R^2 는 함께 치환 또는 비치환 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성함).

[0192] 본 카테고리의 제 1 양상은 하기 화학식을 가진 화합물에 관한 것이다:

[0193] 

[0194] (식 중, R^1 및 R^2 는 함께 2 내지 20 개의 탄소 원자 및 1 내지 7 개의 헤테로원자를 가진 고리 A 로 나타내는 치환 또는 비치환 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고, R^{200} 은 수소에 대한 0 내지 40 개의 치환기를 나타내고, 지수 w 는 0 내지 40 의 정수임). 고리의 비-제한적 예는 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.

[0195] 각 R^{200} 단위체는 독립적으로 하기로부터 선택되고:

[0196] i) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 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;

[0197] ii) 치환 또는 비치환 C_2-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 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), 시클로펜타디에닐 (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;

[0198] iii) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형 또는 C_3-C_{12} 분지형 알키닐; 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;

[0199] 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;

[0200] v) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭; 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;

[0201] 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), 티오페네일 (C_4), 피리미디닐 (C_4), 피리디닐 (C_5) 등;

[0202] vii) 할로겐; 예를 들어, -F, -Cl, -Br 또는 -I;

[0203] viii) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yOR^{24}$;

[0204] R^{24} 는 하기로부터 선택됨:

[0205] a) -H;

[0206] b) 치환 또는 비치환 C_2-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬;

[0207] c) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴 또는 C_7 또는 C_{10} 알킬렌아릴; 예를 들어, 페닐 또는 벤질;

[0208] d) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭;

[0209] e) 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴;

[0210] 예를 들어, -OH, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_3$,

[0211] $-CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 및 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;

[0212] ix) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yN(R^{25a})(R^{25b})$;

[0213] R^{25a} 및 R^{25b} 는 각각 독립적으로 하기로부터 선택됨:

[0214] a) -H;

[0215] b) $-OR^{26}$;

[0216] R^{26} 은 수소 또는 C_1-C_4 선형 알킬임;

[0217] c) 치환 또는 비치환 C_2-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬;

[0218] d) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴;

[0219] e) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭;

[0220] f) 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴; 또는

[0221] g) R^{25a} 및 R^{25b} 는 함께 3 내지 10 개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 0 내지 3 개의 헤테로 원자를 가진 치환 또는 비치환 고리를 형성할 수 있음;

[0222] 예를 들어, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -NHOH, $-NHOCH_3$,

[0223] $-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NH(CH_2CH_3)$ 등;

[0224] x) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yC(O)R^{27}$;

[0225] R^{27} 은 하기임:

[0226] a) 치환 또는 비치환 C_2-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬;

[0227] b) $-OR^{28}$;

[0228] 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 헤테로시클릭, 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴임;

[0229] c) $-N(R^{29a})(R^{29b})$;

[0230] 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} 시클릭 알킬; 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴, 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭, 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴 이거나; 또는 R^{29a} 및 R^{29b} 는 함께 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, $-COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_3$,

[0232] $-COCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$, 등;

[0233] xi) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yOC(O)R^{30}$;

[0234] R^{30} 은 하기임:

[0235] a) C_1-C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬;

[0236] b) $-N(R^{31a})(R^{31b})$;

[0237] 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} 시클릭 알킬; 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴, 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭, 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴 이거나; 또는 R^{31a} 및 R^{31b} 는 함께 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;

[0238] 예를 들어, $-C(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-OC(O)NH_2$, $-CH_2OC(O)NH_2$,

[0239] $-OC(O)NHCH_3$, $-CH_2OC(O)NHCH_3$, $-OC(O)N(CH_3)_2$,

[0240] $-CH_2OC(O)N(CH_3)_2$, 등;

[0241] xii) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yNR^{32}C(O)R^{33}$;

[0242] R^{32} 는 하기이고:

[0243] a) -H; 또는

[0244] b) 치환 또는 비치환 C_1-C_4 선형, C_3-C_4 분지형, 또는 C_3-C_4 시클릭 알킬;

[0245] R^{33} 은 하기임:

[0246] a) 치환 또는 비치환 C_2-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬;

[0247] b) $-N(R^{34a})(R^{34b})$;

[0248] 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} 시클릭 알킬; 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴, 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭, 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴;

C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴이거나; 또는 R^{34a} 및 R^{34b} 는 함께 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;

[0249] 예를 들어, $-NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NH_2$,

[0250] $-CH_2NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHCH_3$, $-CH_2NHC(O)NHCH_3$,

[0251] $-OC(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)N(CH_3)_2$, 등;

[0252] xiii) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yCN$; 예를 들어; $-CN$, $-CH_2CN$, 및 $-CH_2CH_2CN$;

[0253] xiv) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yNO_2$; 예를 들어; $-NO_2$, $-CH_2NO_2$, 및 $-CH_2CH_2NO_2$;

[0254] xv) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yR^{35}$; 예를 들어, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, 또는 $-CBr_3$;

[0255] R^{35} 는 -F, -Cl, -Br 또는 -I 로부터 선택되는 1 내지 21 개의 할로겐 원자로 치환된 C_1-C_{10} 선형, C_3-C_{10} 분지형, 또는 C_3-C_{10} 시클릭 알킬임;

[0256] xvi) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_ySO_2R^{36}$;

[0257] 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 헤테로시클릭; 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴임;

[0258] 예를 들어, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$, 및 $-CH_2SO_2C_6H_5$; 및

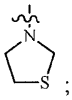
[0259] xv) 고리 탄소 원자 상의 2 개의 수소 원자들이 치환되어 =O, =S, 또는 =NH 단위체를 형성할 수 있음;

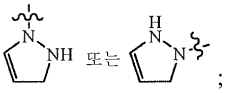
[0260] R^{37a} 및 R^{37b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0261] 지수 y 는 0 내지 5 의 정수임.

[0262] 본 양상의 제 1 구현예는 R^1 및 R^2 는 함께 5-원의 치환 또는 비치환 C_1-C_4 헤테로시클릭 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_4 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있는 화합물에 관한 것이고, 이의 비-제한적 예는 하기로부터 선택되는 고리를 포함한다:

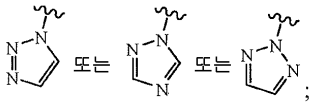
i) ;

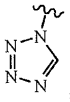
ii)  ;

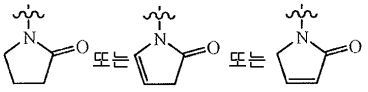
ii)  ;

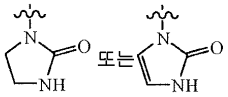
iii) ;

iv) ;

v)  ;

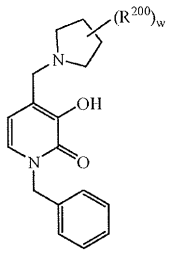
vi)  ;

vii)  ; 또는

viii)  .

[0263]

[0264] 본 구현예의 제 1 반복은 하기 화학식을 가진 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제에 관한 것이다:



[0265]

[0266] (식 중,

[0267] R^{200} 은 고리 수소에 대한 0 내지 2 개의 치환기를 나타내고,

[0268] 수소에 대한 치환기는 독립적으로 하기로부터 선택됨:

[0269] i) C_1-C_4 선형 또는 C_3-C_4 분지형 알킬;

[0270] ii) C_1-C_4 선형 또는 C_3-C_4 분지형 알콕시;

[0271] iii) 히드록실;

[0272] iv) 시아노;

[0273] v) 니트로;

[0274] vi) 아미노, 메틸아미노, 또는 디메틸아미노;

[0275] vii) 카르복시, 메틸 카르복시; 또는 에틸 카르복시;

[0276] viii) 포르밀, 아세틸, 또는 프로피오닐;

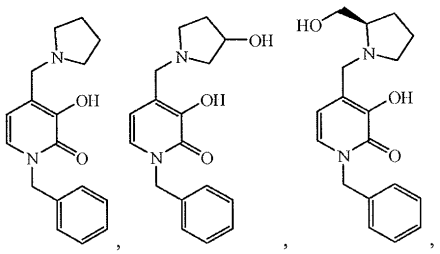
[0277] ix) 아미도, 메틸 아미도, 또는 디메틸 아미도;

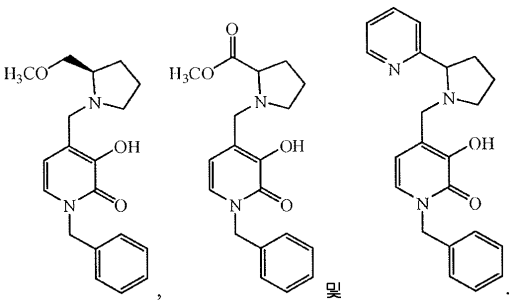
[0278] x) 할로겐;

[0279] xi) 헤테로시클릭; 또는

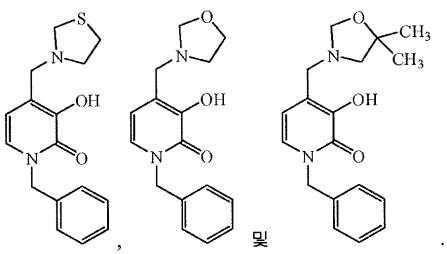
[0280] xii) 헤테로아릴).

[0281] 본 반복의 비-제한적 예는 하기 화학식을 가진 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 포함한다:

[0282] 

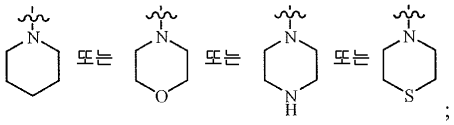
[0283] 
및 .

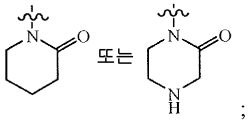
[0284] 본 구현의 추가 반복은 R^1 및 R^2 는 함께 고리 내에 1 개 초과의 헤테로원자를 가진 5-원의 치환 또는 비치환 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성하는 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제에 관한 것이다. 비-제한적 예는 하기를 포함한다:

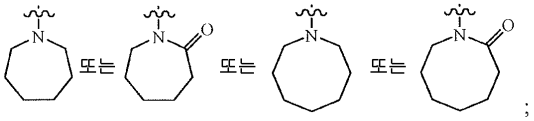
[0285] 
및 .

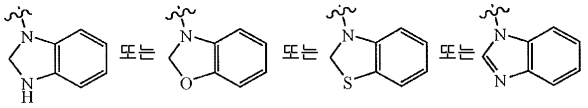
[0286] 본 양상의 또다른 구현예는 R^1 및 R^2 는 함께 치환 또는 비치환 C_4-C_{11} 헤테로시클릭 또는 치환 또는 비치환 C_4-C_{11} 헤테로아릴 고리를 형성하는 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제에 관한 것이고, 이의 비-제한적 예는 하

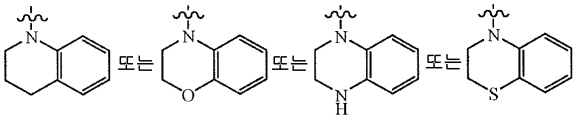
기로부터 선택된다:

i)  ;

ii)  ;

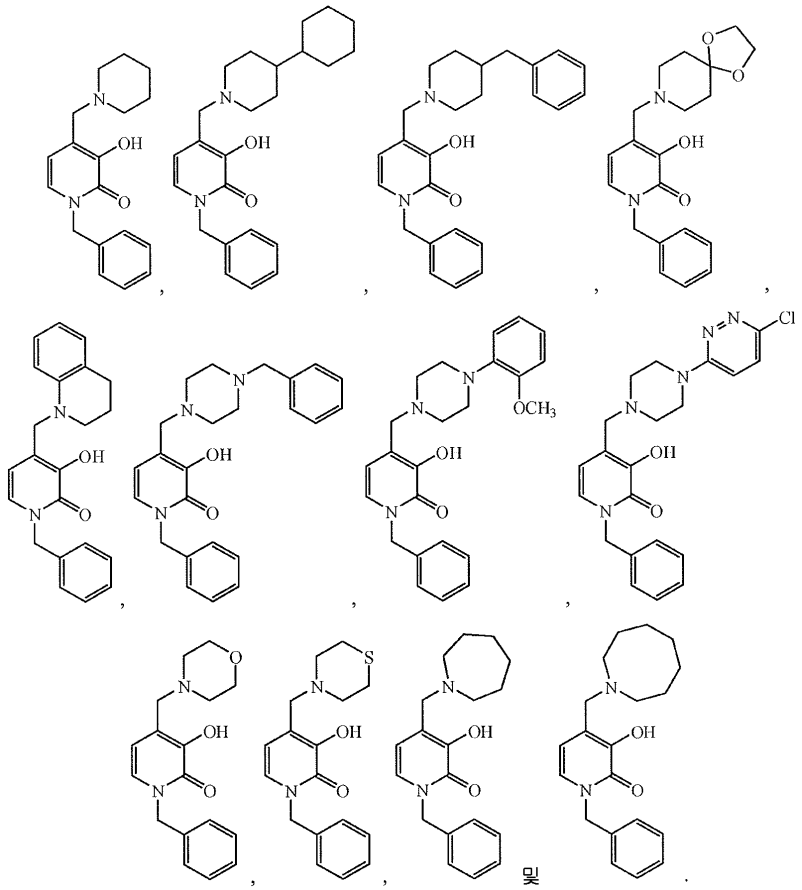
[0287] iii)  ;

iv)  ; 또는

v)  .

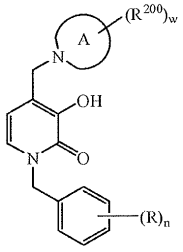
[0288]

[0289] 본 구현예의 비-제한적 예는 하기를 포함한다:



[0290] 및

[0291] 화합물들의 또다른 카테고리는 하기 화학식을 갖는다:



[0292]

[0293] (식 중, R^{200} 및 지수 w 는 상기 본원에 정의된 것과 동일하고, R 은 수소에 대한 0 내지 5 개의 치환기를 나타내고, 여기서 각 R 은 독립적으로 하기로부터 선택됨:

[0294] i) C_1-C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 시클릭 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;

[0295] ii) C_2-C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 시클릭 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), 시클로펜타디

에닐 (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;

[0296] iii) C_2-C_{12} 치환 또는 비치환 선형 또는 분지형 알키닐; 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;

[0297] 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;

[0298] v) C_1-C_9 치환 또는 비치환 헤테로시클릭; 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;

[0299] 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;

[0300] vii) 할로겐; 예를 들어, -F, -Cl, -Br 또는 -I;

[0301] viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$;

[0302] R^{10} 은 하기로부터 선택됨:

[0303] a) -H;

[0304] b) C_1-C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬;

[0305] c) C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴 또는 알킬렌아릴;

[0306] d) C_1-C_9 치환 또는 비치환 헤테로시클릭;

[0307] e) C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴;

[0308] 예를 들어, -OH, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$,

[0309] $-OCH_2CH_2CH_3$, 및 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;

[0310] ix) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xN(R^{11a})(R^{11b})$;

[0311] R^{11a} 및 R^{11b} 은 각각 독립적으로 하기로부터 선택됨:

[0312] a) -H;

[0313] b) $-OR^{12}$;

[0314] R^{12} 는 수소 또는 C_1-C_4 선형 알킬임;

[0315] c) C_1-C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬;

[0316] d) C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴;

[0317] e) C_1-C_9 치환 또는 비치환 헤테로시클릭;

[0318] f) C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴; 또는

[0319] g) R^{11a} 및 R^{11b} 는 함께 3 내지 10 개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 0 내지 3 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 고리를 형성함;

[0320] 예를 들어, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHOH$, $-NHOCH_3$,

[0321] $-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NH(CH_2CH_3)$ 등;

[0322] x) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xC(O)R^{13}$;

[0323] R^{13} 은 하기임:

[0324] a) C_1-C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬;

[0325] b) $-OR^{14}$;

[0326] 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 헤테로시클릭, C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴임;

[0327] c) $-N(R^{15a})(R^{15b})$;

[0328] R^{15a} 및 R^{15b} 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬; C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴; C_1-C_9 치환 또는 비치환 헤테로시클릭; C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴이거나; 또는 R^{15a} 및 R^{15b} 는 함께 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;

[0329] 예를 들어, $-COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_3$,

[0330] $-COCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$, 등;

[0331] xi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOC(O)R^{16}$;

[0332] R^{16} 은 하기임:

[0333] a) C_1-C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬;

[0334] b) $-N(R^{17a})(R^{17b})$;

[0335] R^{17a} 및 R^{17b} 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬; C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴; C_1-C_9 치환 또는 비치환 헤테로시클릭; C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴이거나; 또는 R^{17a} 및 R^{17b} 는 함께 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;

[0336] xii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNR^{18}C(O)R^{19}$;

[0337] R^{18} 은 하기이고:

[0338] a) $-H$; 또는

[0339] b) C_1-C_4 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬;

[0340] R^{19} 는 하기임:

[0341] a) C_1-C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬;

[0342] b) $-N(R^{20a})(R^{20b})$;

[0343] R^{20a} 및 R^{20b} 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{12} 치환 또는 비치환 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬; C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환 아릴; C_1-C_9 치환 또는 비치환 헤테로시클릭; C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴이거나; 또는 R^{20a} 및 R^{20b} 는 함께 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;

[0344] 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;

[0345] xiii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xCN$; 예를 들어; $-CN$, $-CH_2CN$, 및 $-CH_2CH_2CN$;

[0346] xiv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNO_2$; 예를 들어; $-NO_2$, $-CH_2NO_2$, 및 $-CH_2CH_2NO_2$;

[0347] xv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xR^{21}$; 예를 들어, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, 또는 $-CBr_3$;

[0348] R^{21} 은 -F, -Cl, -Br 또는 -I 로부터 선택되는 1 내지 21 개의 할로겐 원자로 치환된 C_1-C_{10} 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬임;

[0349] xvi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xSO_2R^{22}$;

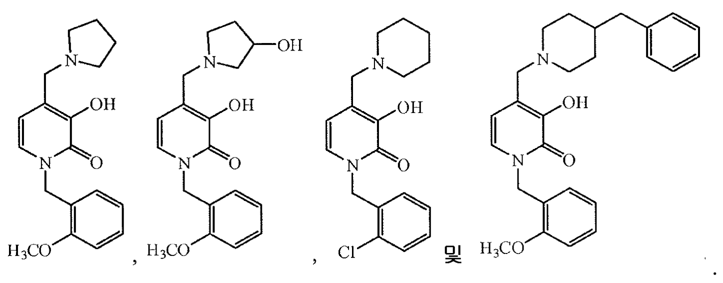
[0350] R^{22} 는 수소, 히드록실, 치환 또는 비치환 C_1-C_4 선형 또는 분지형 알킬; 치환 또는 비치환 C_6, C_{10}, 또는 C_{14} 아릴; C_7-C_{15} 알킬렌아릴; C_1-C_9 치환 또는 비치환 헤테로시클릭; 또는 C_1-C_{11} 치환 또는 비치환 헤테로아릴임;

[0351] 예를 들어, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$ 및 $-CH_2SO_2C_6H_5$;

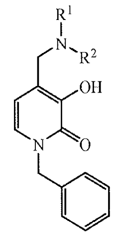
[0352] R^{23a} 및 R^{23b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0353] 지수 x 는 0 내지 5 의 정수임).

[0354] 본 카테고리의 비-제한적 예는 하기 화학식을 가진 화합물을 포함한다:

[0355] 

[0356] 화합물의 추가 카테고리는 하기 화학식을 가진 비치환 *N*-벤질-4-아미노메틸-3-히드록시피리딘-2-(1*H*)-온에 관한 것이다:

[0357] 

[0358] (식 중, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 하기로부터 선택됨:

[0359] i) 수소;

[0360] ii) 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬;

[0361] iii) 치환 또는 비치환 C_2-C_{10} 선형, 분지형 또는 시클릭 알케닐;

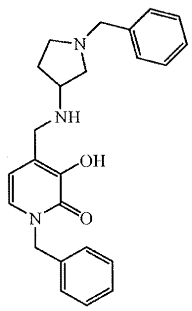
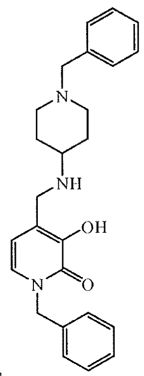
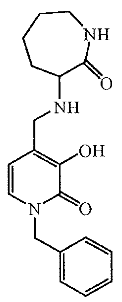
[0362] iv) 치환 또는 비치환 C_2-C_{10} 선형 또는 분지형 알키닐;

[0363] v) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴;

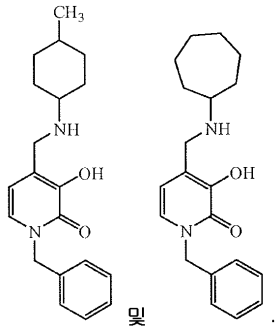
[0364] vi) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭; 또는

[0365] vii) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로아릴).

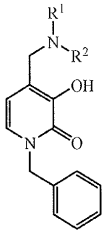
[0366] 본 카테고리의 제 1 양상은 R^2 가 수소이고, R^1 이 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭 또는 C_1-C_9 헤테로아릴인 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제에 관한 것이다. 제 1 구현예에서, R^1 은 치환된 헤테로시클릭기이고, 이의 비-제한적 예는 아지리디닐 (C_2), 아제티디닐 (C_3), 피롤리디닐 (C_4), 모르폴리닐 (C_4), 피페라지닐 (C_4), 피페리디닐 (C_4), 피페리딘-2-오닐 (발레로락탐) (C_5), 및 아제판-2-오닐 (카프로락탐) (C_6) 을 포함하고, 여기서 R^1 단위체는 고리 내의 임의의 위치에서 질소 원자에 결합될 수 있다. 추가로, C_1-C_9 헤테로시클릭 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 비-제한적 예는 하기를 포함한다:

[0367]  ,  및  .

[0368] 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 비-제한적 예는 하기를 포함한다:

[0369]  및 .

[0370] 화합물의 추가 카테고리는 하기 화학식을 가진 비치환 *N*-벤질-4-아미노메틸-3-히드록시피리딘-2-(1*H*)-온에 관한 것이다:

[0371] 

[0372] (식 중,

[0373] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 선형 또는 분지형 알킬이고,

[0374] 알킬 단위체는 하기로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 단위체로 치환될 수 있음:

[0375] i) C_1-C_8 선형, 분지형, 또는 시클릭 알콕시;

[0376] ii) 히드록시;

[0377] iii) 할로겐;

[0378] iv) 시아노;

[0379] v) 아미노, C_1-C_8 모노-알킬아미노, C_1-C_8 디-알킬아미노;

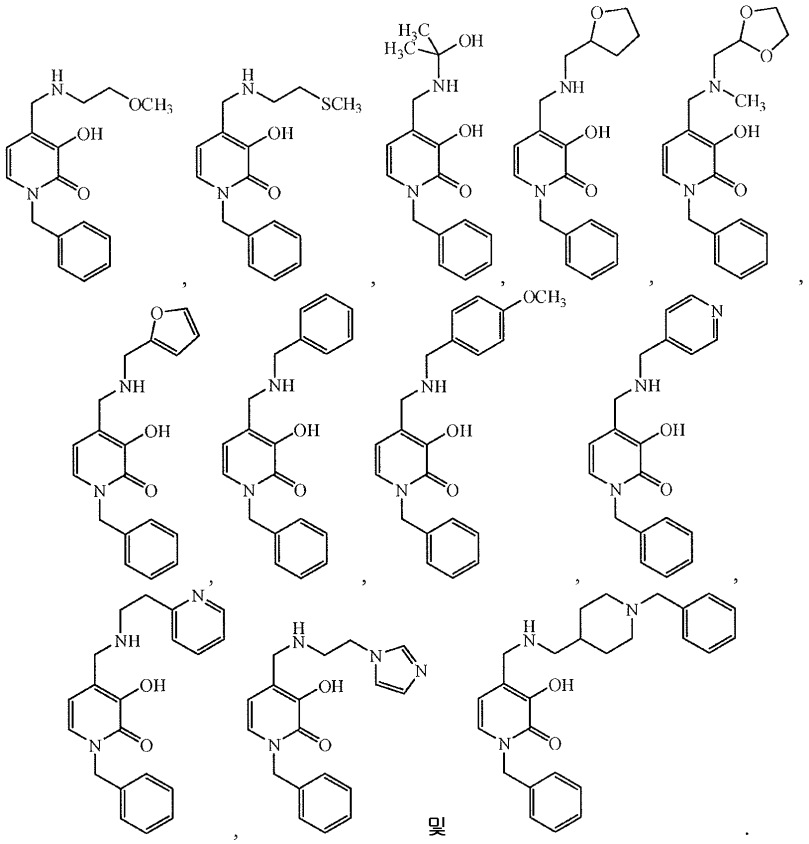
[0380] vi) $-SR^{40}$; R^{40} 은 수소 또는 C_1-C_4 선형 또는 분지형 알킬임;

[0381] vii) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴;

[0382] viii) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭; 또는

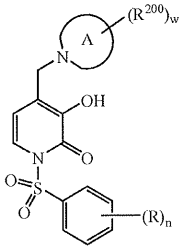
[0383] ix) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로아릴).

[0384] 본 카테고리의 비-제한적 예는 하기를 포함한다:



[0385] 및

[0386] 기재된 화합물의 또다른 추가의 카테고리는 하기 화학식을 갖는다:



[0387]

[0388] (식 중,

[0389] R^{200} 및 지수 w 는 상기 본원에 정의된 것과 동일하고,

[0390] R 은 수소에 대한 0 내지 5 개의 치환기를 나타내고,

[0391] 각 R 은 독립적으로 하기로부터 선택됨:

[0392] i) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 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;

[0393] ii) 치환 또는 비치환 C_2-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 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), 시클로펜타디에닐 (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;

[0394] iii) 치환 또는 비치환 C_2-C_{12} 선형 또는 C_3-C_{12} 분지형 알키닐; 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;

[0395] 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;

[0396] v) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭; 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;

[0397] 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), 티오페네일 (C_4), 피리미디닐 (C_4), 피리디닐 (C_5) 등;

[0398] vii) 할로겐; 예를 들어, -F, -Cl, -Br 또는 -I;

[0399] viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$;

[0400] R^{10} 은 하기로부터 선택됨:

[0401] a) -H;

[0402] b) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬;

[0403] c) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴 또는 C_7 또는 C_{10} 알킬렌아릴;

[0404] d) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭;

[0405] e) 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴;

[0406] 예를 들어, -OH, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$,

[0407] $-OCH_2CH_2CH_3$, 및 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;

[0408] ix) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xN(R^{11a})(R^{11b})$;

[0409] R^{11a} 및 R^{11b} 는 각각 독립적으로 하기로부터 선택됨:

[0410] a) -H;

[0411] b) $-OR^{12}$;

[0412] R^{12} 는 수소 또는 C_1-C_4 선형 알킬임;

[0413] c) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬;

[0414] d) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴;

[0415] e) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭;

[0416] f) 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴; 또는

[0417] g) R^{11a} 및 R^{11b} 는 함께 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;

[0418] 예를 들어, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHOH$, $-NHOCH_3$,

[0419] $-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NH(CH_2CH_3)$ 등;

[0420] x) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xC(O)R^{13}$;

[0421] R^{13} 은 하기임:

[0422] a) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬;

[0423] b) $-OR^{14}$;

[0424] 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 헤테로시클릭, 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴임;

[0425] c) $-N(R^{15a})(R^{15b})$;

[0426] 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} 시클릭 알킬; 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴; 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭; 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴이거나; 또는 R^{15a} 및 R^{15b} 는 함께 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;

[0427] 예를 들어, $-COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_3$,

[0428] $-COCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$, 등;

[0429] xi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOC(O)R^{16}$;

[0430] R^{16} 은 하기임:

[0431] a) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬;

[0432] b) $-N(R^{17a})(R^{17b})$;

[0433] 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} 시클릭 알킬; 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴; 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭; 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴이거나; 또는 R^{17a} 및 R^{17b} 는 함께 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;

[0434] xii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNR^{18}C(O)R^{19}$;

[0435] R^{18} 은 하기이고:

[0436] a) -H; 또는

[0437] b) 치환 또는 비치환 C_1-C_4 선형, C_3-C_4 분지형 또는 C_3-C_4 시클릭 알킬;

[0438] R^{19} 는 하기임:

[0439] a) 치환 또는 비치환 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬;

[0440] b) $-N(R^{20a})(R^{20b})$;

[0441] 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} 시클릭 알킬; 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴; 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭; 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴 이거나; 또는 R^{20a} 및 R^{20b} 는 함께 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;

[0442] 예를 들어, $-NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NH_2$,

[0443] $-CH_2NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHCH_3$, $-CH_2NHC(O)NHCH_3$, $-OC(O)N(CH_3)_2$,

[0444] $-CH_2NHC(O)N(CH_3)_2$, 등;

[0445] xiii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xCN$; 예를 들어; -CN, $-CH_2CN$, 및 $-CH_2CH_2CN$;

[0446] xiv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNO_2$; 예를 들어; $-NO_2$, $-CH_2NO_2$, 및 $-CH_2CH_2NO_2$;

[0447] xv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xR^{21}$; 예를 들어, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, 또는 $-CBr_3$;

[0448] R^{21} 은 -F, -Cl, -Br 또는 -I 로부터 선택되는 1 내지 21 개의 할로겐 원자로 치환된 C_1-C_{10} 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬임;

[0449] vi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xSO_2R^{22}$;

[0450] 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 헤테로시클릭; 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_{11} 헤테로아릴임;

[0451] 예를 들어, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$ 및 $-CH_2SO_2C_6H_5$;

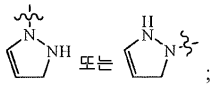
[0452] R^{23a} 및 R^{23b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0453] 지수 x 는 0 내지 5 의 정수임).

[0454] 본 카테고리의 한 양상 구현예는 R^1 및 R^2 는 함께 5-원의 치환 또는 비치환 C_1-C_4 헤테로시클릭 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_4 헤테로아릴 고리를 형성하는 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제에 관한 것이고, 이의 비-제한적 예는 하기로부터 선택되는 고리를 포함한다:

i) ;

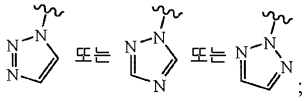
ii) ;

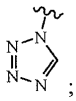
ii)  ;

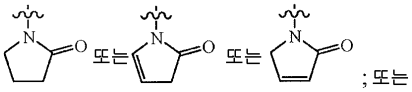
[0455]

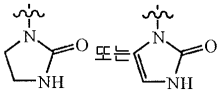
iii) ;

iv) ;

v)  ;

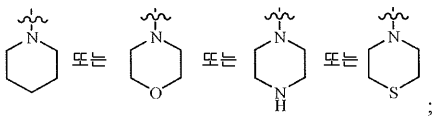
vi)  ;

vii)  ;또는

viii)  .

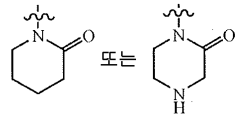
[0456]

[0457] 본 카테고리의 또다른 양상은 R^1 및 R^2 는 함께 치환 또는 비치환 C_4-C_{11} 헤테로시클릭 또는 치환 또는 비치환 C_4-C_{11} 헤테로아릴 고리를 형성하는 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제에 관한 것이고, 이의 비-제한적 예는 하기로부터 선택된다:

i)  ;

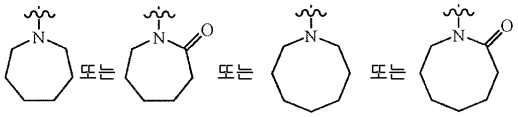
ii)

[0458]



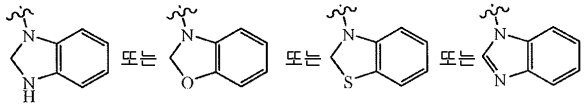
;

iii)



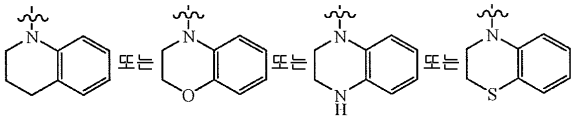
;

iv)



;또는

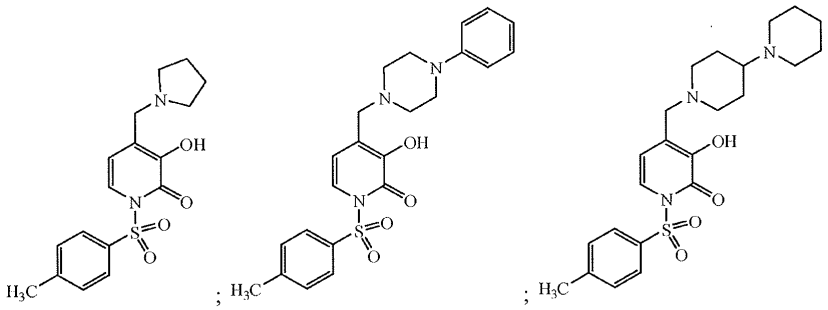
v)



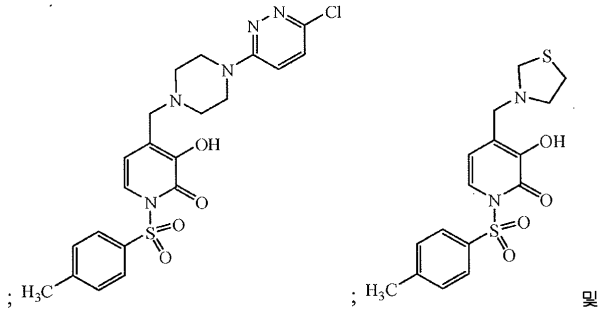
.

[0459]

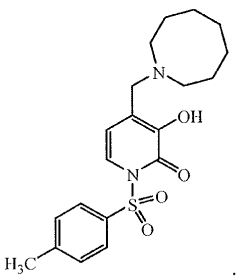
[0460] 본 카테고리의 비-제한적 예는 하기 화학식을 갖는 화합물을 포함한다:



; ; ;



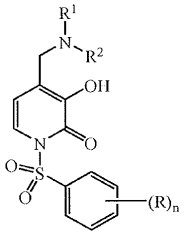
; ; 및



.

[0461]

[0462] 기재된 화합물의 추가 카테고리는 하기 화학식을 갖는다:

[0463] 

[0464] (식 중,

[0465] R 은 페닐 고리 수소 원자에 대한 1 내지 5 개의 임의의 치환기를 나타내고,

[0466] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 선형 또는 분지형 알킬이고,

[0467] 알킬 단위체는 하기로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 단위체로 치환될 수 있음:

[0468] i) C_1-C_8 선형, C_3-C_8 분지형, 또는 C_3-C_8 시클릭 알콕시;

[0469] ii) 히드록시;

[0470] iii) 할로겐;

[0471] iv) 시아노;

[0472] v) 아미노, C_1-C_8 모노-알킬아미노, C_1-C_8 디-알킬아미노;

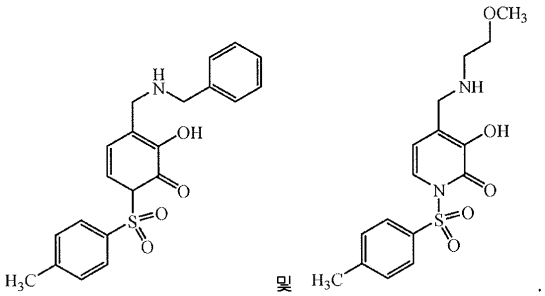
[0473] vi) $-SR^{40}$; R^{40} 는 수소 또는 C_1-C_4 선형 또는 분지형 알킬임;

[0474] vii) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴;

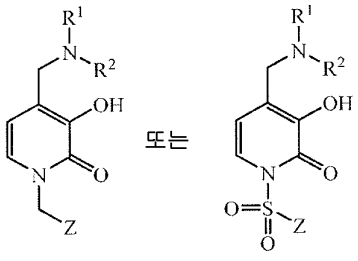
[0475] viii) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭; 또는

[0476] ix) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로아릴).

[0477] 본 카테고리의 비-제한적 예는 하기를 포함한다:

[0478]  및 .

[0479] 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 또다른 카테고리는 하기 화학식을 가진 화합물에 관한 것이다:

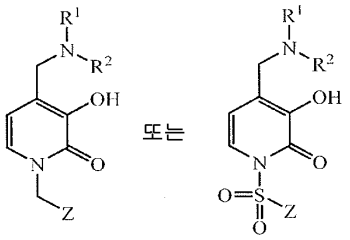
[0480] 

[0481] (식 중,

[0482] R^1 및 R^2 는 함께 치환 또는 비치환 피페라진 고리를 형성할 수 있고,

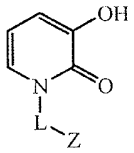
[0483] 고리 상의 치환기는 상기 정의된 R^{200} 에 대한 정의와 같음).

[0484] 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 또다른 카테고리는 하기 화학식을 갖는다:

[0485] 

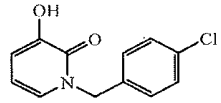
[0486] (식 중, R^1 및 R^2 는 함께 2 내지 20 개의 탄소 원자 및 1 내지 7 개의 헤테로원자를 가진 치환 또는 비치환 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 형성된 고리는 피페라진 고리를 배제함).

[0487] 대상에서 세포성 면역 반응을 자극하기 위해 사용될 수 있는 하기 화학식을 가진 *N-치환된* 벤질 또는 *N-치환된* 술포닐아릴-3-히드록시피리딘-2-(1*H*)-온이 또한 본원에 기재된다:

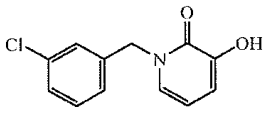
[0488] 

[0489] (상기 화합물에 대해, Z 및 L 은 상기 본원에 기재된 것과 동일함). 상기 화합물의 비-제한적 예는 하기를 포함한다:

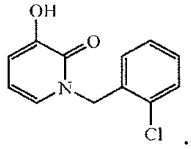
[0490] 하기 화학식을 가진 1-(4-클로로벤질)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온:

[0491]  ;

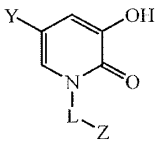
[0492] 하기 화학식을 가진 1-(3-클로로벤질)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온:

[0493]  ; 및

[0494] 하기 화학식을 가진 1-(2-클로로벤질)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온:

[0495]  .

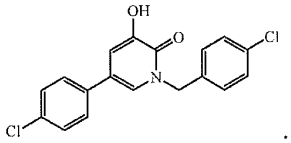
[0496] 추가로 하기 화학식을 가진 *N-치환된* 벤질 또는 *N-치환된* 술포닐아릴-5-치환된-3-히드록시피리딘-2-(1*H*)-온이 본원에 기재된다:

[0497] 

[0498] (식 중, Y 는 치환 또는 비치환 페닐이고, Z 및 L 은 상기 본원에 정의된 것과 동일함).

[0499] Y 의 한 양상은 1 내지 5 개의 할로겐 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 양상은 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.

[0500] 본 카테고리에 따른 화합물의 비-제한적 예는 하기 화학식을 가진 1-(4-클로로벤질)-5-(4-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1*H*)-온을 포함한다:

[0501] 

.

[0502] 추가로 비-제한적 예는 하기를 포함한다:

[0503] 1-(2-클로로벤질)-5-(2-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0504] 1-(2-클로로벤질)-5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0505] 1-(2-클로로벤질)-5-(4-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0506] 1-(3-클로로벤질)-5-(2-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0507] 1-(3-클로로벤질)-5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0508] 1-(3-클로로벤질)-5-(4-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0509] 1-(4-클로로벤질)-5-(2-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0510] 1-(4-클로로벤질)-5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0511] 1-(2-플루오로벤질)-5-(2-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0512] 1-(2-플루오로벤질)-5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0513] 1-(2-플루오로벤질)-5-(4-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0514] 1-(3-플루오로벤질)-5-(2-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0515] 1-(3-플루오로벤질)-5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0516] 1-(3-플루오로벤질)-5-(4-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0517] 1-(4-플루오로벤질)-5-(2-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0518] 1-(4-플루오로벤질)-5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온

[0519] 1-(4-플루오로벤질)-5-(4-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온

[0520] 1-(2-클로로벤질)-5-(2-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0521] 1-(2-클로로벤질)-5-(3-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0522] 1-(2-클로로벤질)-5-(4-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0523] 1-(3-클로로벤질)-5-(2-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0524] 1-(3-클로로벤질)-5-(3-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0525] 1-(3-클로로벤질)-5-(4-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0526] 1-(4-클로로벤질)-5-(2-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0527] 1-(4-클로로벤질)-5-(3-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0528] 1-(4-클로로벤질)-5-(4-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온

[0529] 1-(2-플루오로벤질)-5-(2-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0530] 1-(2-플루오로벤질)-5-(3-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0531] 1-(2-플루오로벤질)-5-(4-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0532] 1-(3-플루오로벤질)-5-(2-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0533] 1-(3-플루오로벤질)-5-(3-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0534] 1-(3-플루오로벤질)-5-(4-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

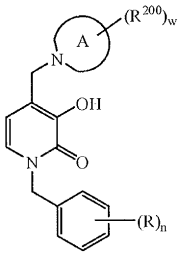
[0535] 1-(4-플루오로벤질)-5-(2-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온;

[0536] 1-(4-플루오로벤질)-5-(3-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온; 및

[0537] 1-(4-플루오로벤질)-5-(3-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2(1H)-온.

[0538] 기재된 화합물은, 본원에 명백히 예시되지 않은 기재된 화합물의 범주 내 아속 화합물의 제조를 위한 합성 전략용 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.

[0539] 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 카테고리 I 은 하기 화학식을 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0540] 

[0541] (식 중,

[0542] A 는 2 내지 20 개 탄소 원자 및 1 내지 7 개 헤테로원자를 갖는 치환 또는 비치환 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리이고,

[0543] R^{200} 은 수소에 대한 0 내지 40 개 치환기를 나타내고,

[0544] R 은 상기 본원에서 정의된 바와 같은 수소에 대한 1 내지 5 개 치환기를 나타내고,

[0545] 지수 n 은 1 내지 5 임).

[0546] 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	1*H*-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

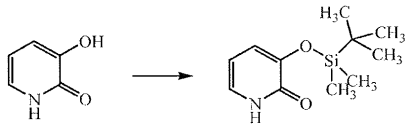
[0547]

번호	R	A 고리
A19	3-메톡시	아조칸-1-일
A20	3-메톡시	3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-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	1*H*-이미다졸-1-일
A28	4-클로로	피페리딘-1-일
A29	4-클로로	4-벤질피레리딘-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(2*H*)-일
A41	4-클로로	4-*tert*-부톡시카르보닐피페라진-1-일

[0548]

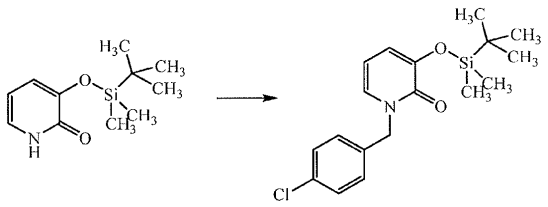
[0549] 이러한 카테고리의 기재된 화합물은 본원에서 하기 반응식 I 에서 개략적으로 나타내고 실시예 1 에서 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0550] 반응식 I



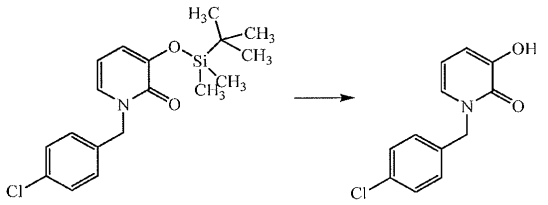
[0551] I

[0552] 시약 및 조건: (a) TBDMSCl, 이미다졸, DMF: rt, 30 분.



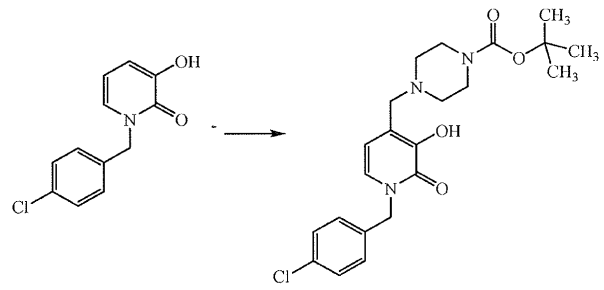
[0553] 1 2

[0554] 시약 및 조건: (b) (4-클로로)벤질 클로라이드, Cs_2CO3, THF; rt.



[0555] 2 3

[0556] 시약 및 조건: (c) 5 M HCl, EtOH; 30 분.



[0557] 3 4

[0558] 시약 및 조건: (d)(i) H_2CHO, AcOH, t-Boc-피페라진, EtOH; 3 일.

[0559] **실시예 1**

[0560] ***tert*-부틸-{[1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]**메틸}피페라진-1-카르복실레이트 (4)

[0561] 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 분위기 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 교반시켰다. 수득된 용액을 이후 물 (300 mL) 에 붓고 혼합물을 *tert*-부틸 메틸 에테르 (3 x 500 mL) 로 추출하였다. 수합된 유기층을 물 (300 mL), 염수 (300 mL) 로 세정한 후 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제 생성물을 헵탄으로부터 결정화하여 16.3 g (53% 수율) 의 원하는 생성물을 수득하였다.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) 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).

[0562]

[0563] 3-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)-1-(3-클로로벤질)-1*H*-피리딘-2-온 (2) 의 제조: 불활성 분위기 하에 0℃ 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 $CsCO_3$ (2.17 g, 6.66 mmol) 의 용액에 적가하였다. 반응 용액을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반을 지속하였다. 수득된 용액을 물 (40 mL) 로 희석한 후 EtOAc (3 x 30 mL) 로 추출하였다. 수합된 유기층을 염수 (30 mL) 로 세정한 후 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제 생성물을 실리카를 통해 정제하여 (EtOAc:헵탄 4:1) 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0564] 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 첨가하였다. 반응을 출발 물질의 소멸에 대해 TLC 로 모니터링하고, 30 분 내에 완료하였다. 유기층을 디켄팅하고, 수성상을 디클로로메탄 (2 x 50 mL) 으로 추출하였다. 수합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 디클로로메탄으로부터 재결정화하였다. 수율은 거의 정량적이었다.

^{1}H 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).

[0565]

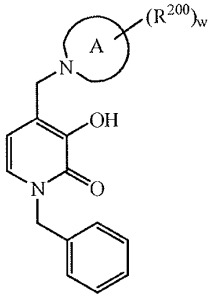
[0566] *tert*-부틸-{[1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일]메틸}피페라진-1-카르복실레이트 (4) 의 제조: *tert*-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (97.6 mmol), 포름알데히드 (37% 용액 8 mL, 97.6 mmol) 및 아세트산 (8 mL) 을 에탄올 (350 mL) 에 용해하고, 상기 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 에탄올 (350 mL) 중 1-(4-클로로벤질)-3-히드록시피리딘-2(1*H*)-온, 3, (48.8 mmol) 의 용액을 30 분에 걸쳐 적가하였다. 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.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) d 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).

[0567]

[0568] 기재된 생물학적 데이터는 A41 에 관한 것이다.

[0569] 기재된 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 카테고리 II 는 하기 화학식을 갖는 화합물에 관한 것이다:



[0570]

[0571] (식 중,

[0572] A 는 2 내지 20 개 탄소 원자 및 1 내지 7 개 헤테로원자를 갖는 치환 또는 비치환 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리이고,

[0573] R^{200} 은 수소에 대한 0 내지 40 개 치환기를 나타냄).

[0574] 표 II 는 이러한 카테고리에 따른 화합물의 대표예를 제공한다.

표 II

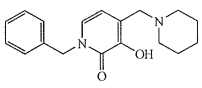
번호	A 고리
B1	피롤리딘-1-일
B2	3-히드록시피롤리딘-1-일
B3	2-(피르딘-2-일)피롤리딘-1-일
B4	2-메틸카르복시피롤리딘-1-y 일

[0575]

번호	A 고리
B5	2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일
B6	티아졸리딘-3-일
B7	1*H*-이미다졸-1-일
B8	피페리딘-1-일
B9	4-벤질피레리딘-1-일
B10	1,4'-비피페리디닐-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*H*)-일

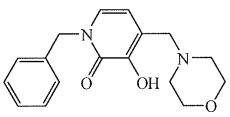
[0576]

[0577] 카테고리 II 에 따른 화합물은 반응식 I 에서 하기 본원에서 대략적으로 나타내고 실시예 1 에서 기재된 절차에 따라 제조될 수 있다. 하기는 카테고리 II 에 따른 저해제의 추가예이다.



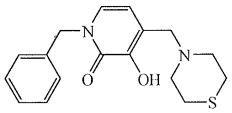
1-벤질-3-히드록시-4-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.81 (m, 6H), 3.07 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.31 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, CD_3OD) δ 85.5; 13C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.3, 22.7, 51.8, 52.5, 53.1, 106.4, 117.4, 127.7, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 147.4, 158.0; ES MS(M+1) 299.12; HRMS $C_{18}H_{22}N_2O_2$, 에 대한 산출값 298.38. 실측값 (M+1) 299.17.

[0578]



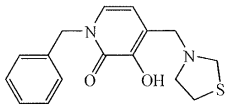
1-벤질-3-히드록시-4-(모르폴린-4-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.25 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.31 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 6H); ^{19}FNMR (300 MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (300 MHz, DMSO) δ 51.6, 51.8, 53.4, 63.5, 107.9, 119.1, 127.8, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 147.5, 158.3; ES MS(M+1) 301.12; HRMS $C_{17}H_{20}N_2O_3$ 에 대한 산출값 300.35.

[0579]



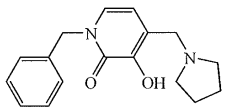
1-벤질-3-히드록시-4-(티오모르폴린-4-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온:

[0580] ^{1}HNMR(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 $C_{17}H_{20}N_2O_2S$ 에 대한 산출값 316.42. 실측값: (M+1) 317.13.



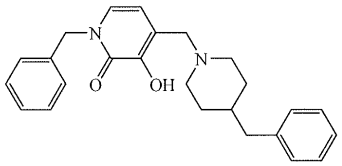
1-벤질-3-히드록시-4-(티아졸리딘-3-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}HNMR

[0581] (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}FNMR (300 MHz, DMSO) δ 87.9; ^{13}CNMR (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; $C_{18}H_{19}N_2O_4SF$ 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.



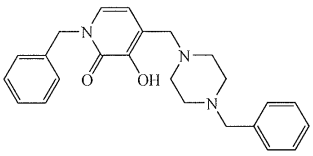
1-벤질-3-히드록시-4-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR

[0582] (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; $C_{19}H_{21}F_3N_2O_4$ 에 대한 분석 산출값 C, 57.28; H, 5.31; N, 7.03. 실측값: C, 57.10; H, 5.11, N, 7.02.



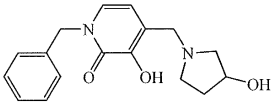
1-벤질-3-히드록시-4-(4-벤질피페리딘-1-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H

[0583] 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 $C_{25}H_{28}N_2O_2$ 에 대한 산출값 388.50. 실측값 (M+1) 389.22.



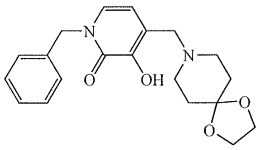
1-벤질-3-히드록시-4-(4-벤질피페라진-1-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.11 (broad s, 4H), 3.81 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.46 (m, 5H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.2; 13C (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 390.21; HRMS $C_{24}H_{27}N_3O_2$ 에 대한 산출값 389.49. 실측값 (M+1) 390.21.

[0584]



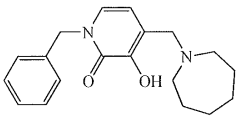
1-벤질-3-히드록시-4-[(3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO) δ 1.90 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.47 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 89.0; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 51.8, 52.6, 61.3, 68.6, 107.4, 117.9, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 146.7, 157.6; ES MS(M+1) 301.13; HRMS $C_{17}H_{20}N_2O_3$ 에 대한 산출값 300.35. 실측값: (M+1) 301.15.

[0585]



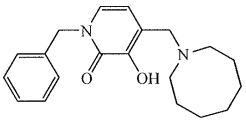
1-벤질-3-히드록시-4-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4,5]데크-8-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.90 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.93 (s, 4H), 4.19 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 10.01 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.3; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 31.7, 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 $C_{20}H_{24}N_4O_2$ 에 대한 산출값 356.42. 실측값 (M+1) 357.18.

[0586]



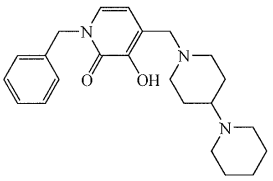
1-벤질-3-히드록시-4-아제판-1-일메틸피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.61 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 22.8, 26.4, 51.8, 53.4, 54.4, 107.6, 117.2, 127.9, 128.0, 18.2, 128.9, 137.3, 147.2, 157.6; ES MS(M+1) 313.18; HRMS $C_{19}H_{24}N_2O_4$ 에 대한 산출값 312.41. 실측값 (M+1) 313.19.

[0587]



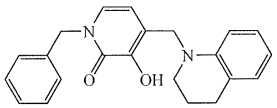
1-벤질-3-히드록시-4-(아조칸-1-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.59 (m, 10H), 3.18 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ; ES MS(M+1) 327.2; HRMS $C_{20}H_{26}N_2O_2$ 에 대한 산출값 326.43. 실측값 (M+1) 327.20.

[0588]



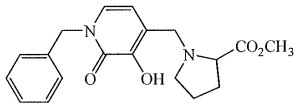
1-벤질-3-히드록시-(1,4'-비피페리디닐-1'-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.43-1.98 (m, 10H), 2.21 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 3.43 (m, 3H), 4.12 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 9.85 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.6, 22.9, 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 $C_{23}H_{31}N_3O_2$ 에 대한 산출값 383.51. 실측값 (M+1) 382.25.

[0589]



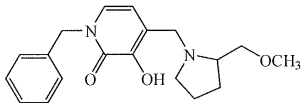
1-벤질-3-히드록시-4-[(3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.13 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.23-7.41 (m, 10H), 10.15 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 25.4; 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 $C_{22}H_{22}N_2O_2$ 에 대한 산출값 346.42. 실측값 (M+1) 347.17.

[0590]



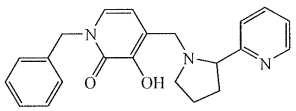
메틸 1-[(1-벤질-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)메틸]피롤리딘-2-카르복실레이트: ^{1}H NMR (300 MHz,.DMSO) δ 2.01 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.30 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.27 (d, 6.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 6H), ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.3; 13C NMR (75 MHz, DMSO) δ; ES MS(M+1) 343.20; HRMS $C_{19}H_{22}N_2O_4$ 에 대한 산출값 342.39. 실측값 (M+1)

[0591]



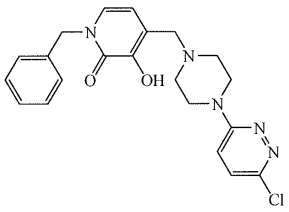
1-벤질-3-히드록시-4-{[2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]메틸}피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.71 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); 9.60 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.3; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 329.2;

[0592] HRMS $C_{19}H_{24}N_2O_3$ 에 대한 산출값 328.41. 실측값 (M+1)



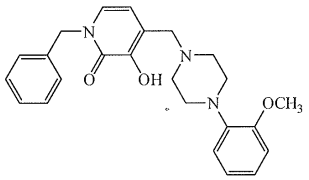
1-벤질-3-히드록시-4-{[2-(피르딘-2-일)피롤리딘-1-일]메틸}피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.12 (m, 4H), 3.39 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.60 (m,. 1H), 5.10 (m, 2H), 6.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.33 (m, 6H), 7.44 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.0; ES MS(M+1) 362.22; HRMS $C_{22}H_{23}N_3O_2$ 에 대한 산출값 361.44. 실측값

[0593] (M+1).



1-벤질-3-히드록시-4-[4-(6-클로로피리다진-3-일)피페라진-1-일메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H 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.

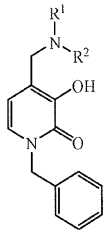
[0594] HRMS $C_{21}H_{22}ClN_5N_3O_2$ 에 대한 산출값 411.88. 실측값 (M+1) 412.76.



1-벤질-3-히드록시-4-[4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H 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; 13C 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 $C_{24}H_{27}N_3O_3$ 에 대한 산출값 405.49.

[0595] 실측값 (M+1) 406.21.

[0596] 기재된 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 카테고리 III 은 하기 화학식을 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0597]  .

[0598] (식 중,

[0599] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 선형 또는 분지형 알킬이며,

[0600] 상기 알킬 단위체는 독립적으로 하기에서 선택되는 하나 이상의 단위체에 의해 치환될 수 있음:

[0601] i) C_1-C_8 선형, C_3-C_8 분지형 또는 C_3-C_8 시클릭 알콕시;

[0602] ii) 히드록시;

[0603] iii) 할로겐;

[0604] iv) 시아노;

[0605] v) 아미노, C_1-C_8 모노-알킬아미노, C_1-C_8 디-알킬아미노;

[0606] vi) $-SR^{40}$; R^{40} 은 수소 또는 C_1-C_4 선형 또는 C_3-C_4 분지형 알킬임;

[0607] vii) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴;

[0608] viii) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭; 또는

[0609] ix) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로아릴).

[0610] 하기 본원의 표 III 은 이러한 카테고리에 포함되는 화합물의 비-제한적 예를 제공한다.

표 III

[0611]

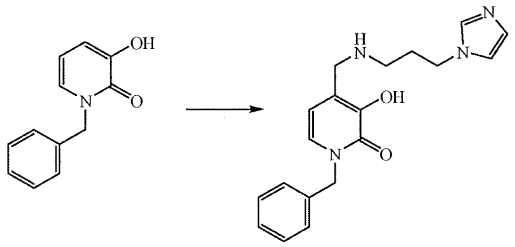
번호	R^1	R^2
C1	벤질	수소
C2	4-메톡시벤질	수소
C3	4-플루오로벤질	수소
C4	4-클로로벤질	수소
C5	4-메틸벤질	수소
C6	2-(피리딘-2-일)에틸	수소
C7	[1,3]디옥솔란-2-일메틸	수소
C8	테트라히드로푸란-2-일메틸	수소

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	시클로헵틸	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*H*-이미다졸-1-일)프로필	메틸
C36	시클로헵틸	메틸
C37	4-메틸시클로헥실	메틸
C38	1-벤질피페리딘-4-일	메틸
C39	아제판-2-온-3-일	메틸
C40	1-벤질피롤리딘-3-일	메틸

[0612]

[0613] 이러한 카테고리의 기재된 화합물은 본원에서 하기 반응식 II 에서 대략적으로 나타내고 실시예 2 에서 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0614] 반응식 II



5 6

[0615]

[0616] 시약 및 조건: (a)(i) HCHO, EtOH; 0.5 시간 (ii) 3-(1-*H*-이미다졸-1-일)프로판-1-아민; 2 시간.

[0617] **실시예 2**

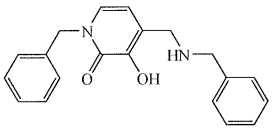
[0618] **1-벤질-3-히드록시-4-{[3-(1-*H*-이미다졸-1-일)프로필아미노]메틸}-피리딘-**2(1*H*)-온 (6)

[0619] *N*-벤질-3-히드록시피리딘-2(1*H*)-온 (5) 은, (4-클로로)벤질 클로라이드에 대해 단계 (b) 에서 벤질 브로마이드 또는 벤질 클로라이드를 치환함으로써 실시예 1 에 따라 제조될 수 있다.

[0620] 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 첨가하고 반응물을 12 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 메탄올 (2 mL) 에 용해하고, 물/아세토니트릴로 용리하는 분취용 HPLC 를 통해 정제하여 원하는 생성물을 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득하였다.

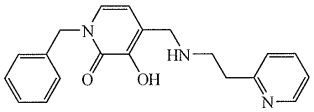
[0621] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.19 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.30 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H); 5.17 (s, 2H), 6.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.11 (s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 26.5, 44.0, 46.0, 51.8, 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 $C_{19}H_{22}N_4O_2$ 에 대한 산출값 338.44. 실측값 (M+1) 339.18.

[0622] 하기는 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 이러한 양상의 추가적인 비-제한적 예이다.



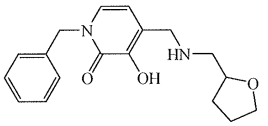
1-벤질-3-히드록시-4-(벤질아미노메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO) δ 4.01 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (m, 11H), 9.16 (broad s, 1H); ^{19}FNMR(252 MHz, DMSO) δ 88.6; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ; ES MS(M+1) 321.16; $C_{22}H_{21}F_3N_2O_4$ 에 대한 분석 산출값 C, 60.83; H, 4.87; N, 6.45. 실측값: C, 60.75; H, 4.56; N, 6.34.

[0623]



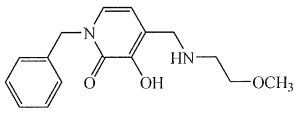
1-벤질-3-히드록시-4-{[(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.26 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 5.17 (s, 2H); 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (m, 6H), 7.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 8.84 (m, 2H), 9.32 (broad s, 1H); ^{19}FNMR(252 MHz, DMSO) δ 88.6; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 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 $C_{20}H_{21}N_3O_2$ 에 대한 산출값 335.40. 실측값: 336.16.

[0624]



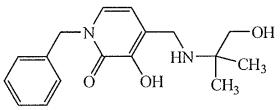
1-벤질-3-히드록시-4-{[(테트라히드로푸란-2-일메틸)아미노]메틸}피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.56 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 4.09 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); 8.91 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR(75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 315.16; HRMS. $C_{18}H_{22}N_2O_3$ 에 대한 산출값 314.38. 실측값 (M+1) 315.16.

[0625]



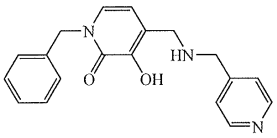
1-벤질-3-히드록시-4-[(2-메톡시에틸아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.13 (broad s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.59 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.91 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.4; ^{13}C NMR (252 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 289.13; HRMS $C_{16}H_{20}N_2O_3$ 에 대한 산출값 288.34. 실측값 (M+1) 289.15.

[0626]



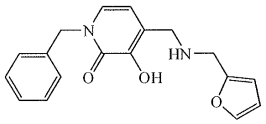
1-벤질-3-히드록시-4-[(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.27 (s, 6H), 3.49 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.47 (broad s, 2H), 9.94 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.7; 13C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 303.19; HRMS $C_{17}H_{22}N_2O_3$ 에 대한 산출값 302.37. 실측값 (M+1) 303.17.

[0627]



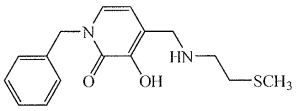
1-벤질-3-히드록시-4-[(피리딘-4-일메틸아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4.07 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); 7.62 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 8.71 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.0; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ; ES MS(M+1) 322.17; HRMS $C_{19}H_{19}N_3O_2$ 에 대한 산출값 321.37. 실측값 (M+1) 322.15.

[0628]



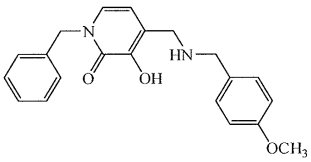
1-벤질-3-히드록시 4-{[(푸란-2-일메틸)아미노]메틸}피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4.00 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.65 (m ,1H), 7.34 (m, 6H), 7.80 (m, 1H), 9.27 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.3; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 323.15; HRMS $C_{18}H_{18}N_2O_3$에 대한 산출값 310.35. 실측값 (M+1)

[0629]



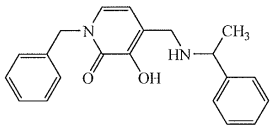
1-벤질-3-히드록시-4-{[2-(메틸티오)에틸아미노]메틸}피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.10 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 89.0; ES MS(M+1) 305.14, HRMS $C_{16}H_{20}N_2O_2S$ 에 대한 산출값 304.41. 실측값 (M+1)

[0630]



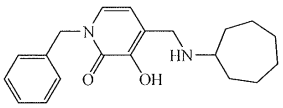
1-벤질-3-히드록시-4-[(4-메톡시벤질아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.70 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H), 7.34 (m, 6H); 9.07 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 89.0; ES MS(M+1) 351.10; HRMS $C_{21}H_{22}N_2O_3$ 에 대한 산출값 350.41. 실측값 (M+1) 351.17.

[0631]



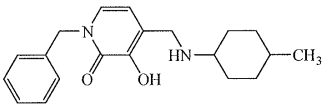
1-벤질-3-히드록시-4-[(1-페닐에틸아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.71-3.93 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (m, 11H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 19.6, 42.5, 51.7, 58.0, 106.8, 119.3, 128.0, 128.1, 128.2, 128.9, 129.3, 129.4, 137.3, 145.9, 158.3; ES MS(M+1) 335.13; HRMS $C_{21}H_{22}N_2O_2$ 에 대한 산출값 334.41. 실측값 (M+1) 335.17.

[0632]



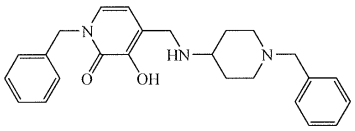
1-벤질-3-히드록시-4-(시클로헵틸아미노메틸)피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.55 (m, 10H), 2.03 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.99 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 6H), 8.65 (broad s, 2H), 9.98 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.6; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 23.0, 27.2, 30.4, 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 $C_{20}H_{26}N_2O_2$에 대한 산출값 326.43. 실측값 (M+1) 327.20.

[0633]



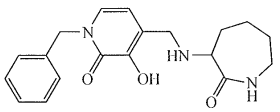
1-벤질-3-히드록시-4-[(4-메틸시클로헥실아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.38 (m, 4H),1.74 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.05 (broad s, 2H), 9.98 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.9; ES MS(M+1) 327.14; HRMS $C_{20}H_{26}N_2O_2$에 대한 산출값 326.43; 실측값 (M+1) 372.20.

[0634]



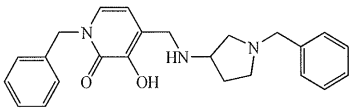
1-벤질-3-히드록시-4-[(1-벤질피페리딘-4-일아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.77 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.30 (m, 3H), 3.46 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), .29 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.49 (s, 5H), 9.12 (broad s, 1H), 10.05 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252 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 $C_{25}H_{28}N_3O_2$에 대한 산출값 403.52. 실측값 (M+1) 404.23.

[0635]



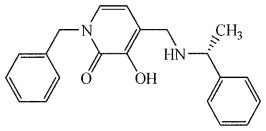
3-[(1-벤질-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)메틸아미노]아제판-2-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.25 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 3.18 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.31 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 9.07 (broad s, 2H), 9.90 (broad 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 $C_{19}H_{23}N_3O_3$에 대한 산출값 341.40. 실측값 (M+1) 342.18.

[0636]



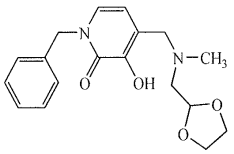
1-벤질-3-히드록시-4-[(1-벤질피롤리딘-3-일아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.22 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 3.39 (m, 3H), 3.68 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30-7.52 (m, 11H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 27.1, 43.4, 51.8, 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 $C_{24}H_{27}N_3O_2$에 대한 산출값 389.49. 실측값 (M+1) 390.21.

[0637]



(*R*)-1-벤질-3-히드록시-4-[(1-페닐에틸아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H 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; $C_{21}H_{22}N_2O_2$에 대한 분석 산출값 334.41. 실측값 (M+1) 335.31.

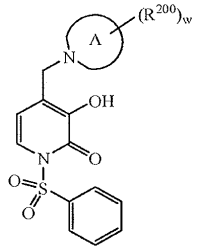
[0638]



1-벤질-3-히드록시-4-[([1,3]디옥솔란-2-일메틸메틸아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H 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 $C_{18}H_{22}N_2O_4$에 대한 산출값 330.38. 실측값 (M+1) 331.16.

[0639]

[0640] 기재된 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 카테고리 IV 는 하기 화학식을 갖는 화합물에 관한 것이다:



[0641]

[0642] (식 중, A 는 1 개 이상의 R^{200} 단위체에 의해 임의로 치환된 고리를 나타냄). 표 IV 는 본 카테고리의 비-제한적인 예를 제공한다.

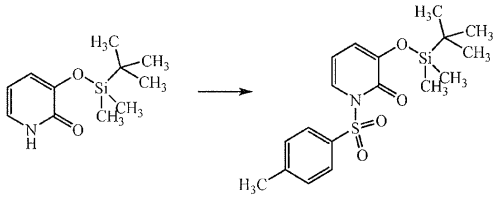
표 IV

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*H*-이미다졸-1-일
D8	피페리딘-1-일
D9	4-벤질피페리딘-1-일
D10	1,4'-비피페리디닐-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*H*)-일

[0643]

[0644] 본 카테고리의 기재된 화합물은 반응식 III 에 하기 본원에 요약되고 실시예 3 에 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다.

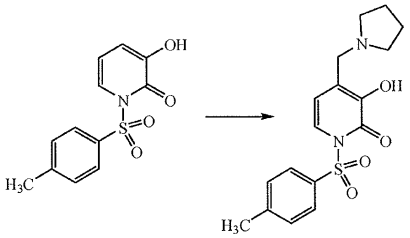
[0645] 반응식 III



1 7

[0646]

[0647] 시약 및 조건: (a) (i) n-BuLi, TsCl, THF; -78 ℃ 내지 rt, 1hr; (ii) HCl, MeOH; rt, 1 hr.



7 8

[0648]

[0649] 시약 및 조건: (b) 피롤리딘, HCHO, H_2O/EtOH; rt, 12hr.

[0650] **실시예 3**

[0651] **1-(4'-메틸벤젠술포닐)-3-히드록시-4-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온** (8)

[0652] **1-(4'-메틸벤젠술포닐)-3-히드록시피리딘-2(1*H*)-온 (7):** 건조 질소 분위기 하에 -78 ℃ 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-메틸벤젠술포닐 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, Na_2SO_4 로 건조시키고 농축하였다. 수합된 유기층을 Na_2SO_4 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.

^{1}H 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).

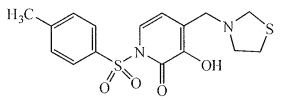
[0653]

[0654] **1-(4'-메틸벤젠술포닐)-3-히드록시-4-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온** (8): 1-(4'-메틸벤젠술포닐)-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/아세토니트릴로 용리한 분취용 HPLC 를 통해 정제하여 원하는 생성물을 산출하였다.

^{1}H 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); ^{19}F 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 $C_{17}H_{20}N_2O_4S$, 에 대한 산출값 348.42. 실측값 (M+1) 349.42.

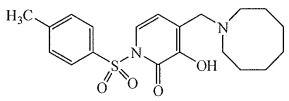
[0655]

[0656] 다음은 본 카테고리에 따른 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 추가의 비-제한적인 예이다.



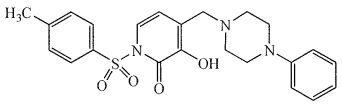
1-(4'-메틸벤젠술포닐)-3-히드록시-4-티아졸리딘-3-일메틸피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 6.6 MHz, 2H), 3.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 6.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 87.9; ^{13}C 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 $C_{16}H_{18}N_2O_4S_2$ 에 대한 산출값 366.46. 실측값 (M+1) 367.43.

[0657]



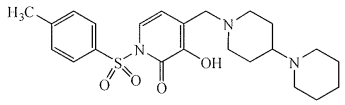
1-(4'-메틸벤젠술포닐)-3-히드록시-4-아조칸-1 일메틸피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.59 (m, 10H), 2.44 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 6.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR (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 $C_{20}H_{26}N_2O_4S$ 에 대한 산출값 390.18. 실측값 (M+1) 391.23.

[0658]



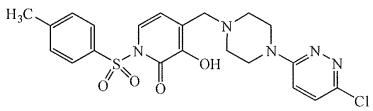
1-(4'-메틸벤젠술포닐)-3-히드록시-4-(4-페닐피페라진-1-일메틸)-피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H NMR (300 MHz,. DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 3.13 (m, 8H), 3.43 (s, 2H), 6.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 9m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, 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 $C_{23}H_{25}N_3O_5S$ 에 대한 산출값 439.53. 실측값 (M+1) 440.16.

[0659]



1-(4'-메틸벤젠술포닐)-3-히드록시-4-[1,4']비피페리디닐-1'-일메틸 피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H 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 $C_{23}H_{31}N_3O_4S$ 에 대한 산출값 445.58. 실측값 (M+1) 446.21.

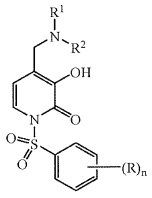
[0660]



1-(4'-메틸벤젠술포닐)-3-히드록시-4-[4-(6-클로로피리다진-3-일)피페라진-1-일메틸]피리딘-2(1*H*)-온: ^{1}H 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 $C_{21}H_{25}ClN_5O_4S$ 에 대한 산출값 475.95. 실측값 (M+1) 476.11.

[0661]

[0662] HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 카테고리 V 는 하기 화학식을 갖는 화합물에 관한 것이다:



[0663]

[0664] (식 중,

[0665] R 은 페닐 고리 수소 원자에 대한 1 내지 5 개의 임의의 치환기를 나타내고,

[0666] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 선형 또는 분지형 알킬이고,

[0667] 알킬 단위체는 하기로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 단위체로 치환될 수 있음:

[0668] i) C_1-C_8 선형, C_3-C_8 분지형, 또는 C_3-C_8 시클릭 알콕시;

[0669] ii) 히드록시;

[0670] iii) 할로겐;

[0671] iv) 시아노;

[0672] v) 아미노, C_1-C_8 모노-알킬아미노, C_1-C_8 디-알킬아미노;

[0673] vi) $-SR^{40}$; (식 중 R^{40} 은 수소 또는 C_1-C_4 선형 또는 C_3-C_4 분지형 알킬임);

[0674] vii) 치환 또는 비치환 C_6 또는 C_{10} 아릴;

[0675] viii) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로시클릭; 또는

[0676] ix) 치환 또는 비치환 C_1-C_9 헤테로아릴).

[0677] 표 V 는 본 카테고리의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 비-제한적인 예를 제공한다.

표 V

[0678]

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

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-일	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-일프로필	수소
E16	4-메틸	시클로헵틸	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-일프로필	메틸
E37	4-메틸	시클로헵틸	메틸
E38	4-메틸	4-메틸시클로헥실	메틸

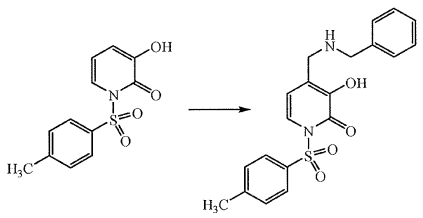
[0679]

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

[0680]

[0681] 본 카테고리의 기재된 화합물은 하기 본원에 반응식 IV 에 요약되고 실시예 4 에 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0682] 반응식 IV



7 9

[0683]

[0684] 시약 및 조건: (a) 벤질 브로마이드, HCHO, H_2O/EtOH; rt, 12hr.

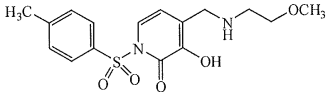
[0685] **실시예 4**

[0686] **1-(4'-메틸벤젠술포닐)-3-히드록시-4-[(벤질아미노)메틸]-피리딘-2(1*H*)-온** (9)

[0687] **1-(4'-메틸벤젠술포닐)-3-히드록시-4-(벤질아미노메틸)피리딘-2(1*H*)-온 (9):** 1-(4'-메틸벤젠술포닐)-3-히드록시피리딘-2(1*H*)-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/아세토니트릴로 용리한 분취용 HPLC 를 통해 정제하여 원하는 생성물을 트리플루오르아세테이트 염으로서 산출하였다.

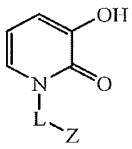
[0688] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) d 2.44 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.1 Hz), 7.40 (m, 7H), 7.52 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 9.71 (broad s, 2H), 10.44 (broad s, 1H); ES MS(M+1) 396.67; HRMS $C_{20}H_{20}N_2O_4S$ 에 대한 산출값 384.45. 실측값 (M+1) 385.12.

[0689] 다음은 본 카테고리의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 추가의 비-제한적인 예이다.



[0690] **1-(4'-메틸벤젠술포닐)-3-히드록시-4-[(2-메톡시에틸아미노)메틸]-피리딘-2(1*H*)-온:** ^{1}H 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); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.6; ^{13}C 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 $C_{16}H_{20}N_2O_5S$ 에 대한 산출값 352.41. 실측값 (M+1) 353.11.

[0691] HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 카테고리 VI 은 하기 화학식을 갖는 화합물에 관한 것이다:



[0692]

[0693] (식 중, L 은 CH_2 또는 SO_2 로부터 선택되고, Z 는 치환 또는 비치환 페닐임). 본 카테고리에 따른 저해제의 비-제한적인 예는 하기 표 VI 에 기재된다.

표 VI

[0694]

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
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

[0695]

[0696] 본 카테고리 내에 포함되는 화합물은 Z 가 CH_2 인 경우 반응식 I 에 따라, Z 가 SO_2 인 경우 반응식 III 에 따라 제조될 수 있다.

[0697] **약학적으로 허용가능한 염**

[0698] 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제는 약학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 대상에게 의도되는 저해제 전달과 더욱 상용성인 또는 제형의 상용성을 위한 기재된 저해제의 형태로 제공하기 위해 조제자에 의해 사용될 수 있다.

[0699] 다음은 *tert*-부틸-{[1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}피페라진-1-카르복실레이트인, 기재된 저해제의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법의 예이다.

[0700] 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.

[0701] 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 수득될 때까지 환류로 가열하였다. 가열을 중지하고 여전히 고온일 때 메탄술폰산 (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.

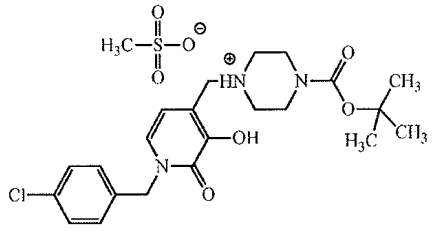
[0702] 하기 본원의 표 VII 는 유기 및 무기 산으로부터 형성된 *tert*-부틸-{[1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]메틸}피페라진-1-카르복실레이트의 약학적으로 허용가능한 염의 예를 제공한다.

표 VII

산	수율	순도*	M.P. (°C)	색상
자유 염기	--	99.3%	183-184	핑크
HCl	90%	99.7%	185-186	백색
H_2SO_4	93%	99.7%	175 (dec.)	연핑크
p-톨루엔술포닐	74%	99.8%	185-186	백색
메탄술포닐	79%	99.9%	155-157	백색

[0703] * HPLC 분석으로 결정

[0704] ^{1}H NMR 분석을 사용하여 예를 들어, 상기 본원에 형성된 메실레이트 염은 하기 화학식을 갖는 것으로 염의 형태를 측정하였다:

[0705] 

[0706] ^{1}H NMR 분석을 사용하여 분자의 어떤 부위에서 염 형성이 일어나는지를 측정하였다. 피페라진과 피리디논 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 크게 변하지 않았다. 상기 데이터는 피페라진 고리의 삼차 아민 질소가 염 형태로 양자화된다는 것을 나타낸다. 또한, 코어 화합물에 대한 메탄 술포닐 단위체의 메틸 양자의 통합은 1 당량의 산의 존재를 나타낸다.

[0707] 조제자는 임의의 바람직한 방법에 의해 기재된 저해제의 약학적으로 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-카

르복실레이트 메탄술포네이트 (26.6 mg) 의 현탁액을 25 ℃ 이하 온도의 수조에서 20 분 동안 초음파분쇄한다. 현탁액을 여과하여 임의의 불용성 염을 제거한다. 맑은 여과액 (200 μL) 을 증류된 탈이온수 (800 μL) 로 희석하고 HPLC 분석에 적용한다. 다음은 상기 표 VII 에 요약된 약학적으로 허용가능한 염에 대한 결과이다.

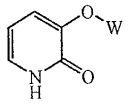
염	용해도 (mg/mL)	순도*
자유 염기	~0.001	99.3%
히드로클로라이드	5.9	99.7%
수소술포네이트	13.2	99.7%
p-톨루엔술포네이트	2.3	99.8%
메탄술포네이트	16.6	99%

[0708] * HPLC 분석으로 결정

[0709] 다음은 기재된 저해제의 약학적으로 허용가능한 염을 형성하기 위해 사용될 수 있는 다른 산의 비-제한적인 예이다: 아세테이트, 시트레이트, 말레에이트, 숙시네이트, 락테이트, 글리콜레이트 및 타르트레이트.

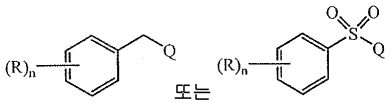
[0710] 본원에 추가로 기재된 것은 하기 단계를 포함하는, 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 제조 방법이다:

[0711] a) 히드록시피리딘-2(1*H*)-온의 히드록실 잔기를 보호하여 하기 화학식을 갖는 보호된 피리돈을 제조하는 단계:

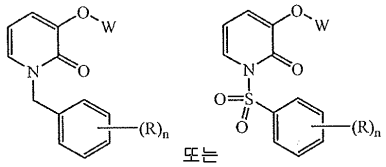
[0712] 

[0713] (식 중, W 는 보호기를 나타냄);

[0714] b) 보호된 피리돈을 하기 화학식을 갖는 화합물:

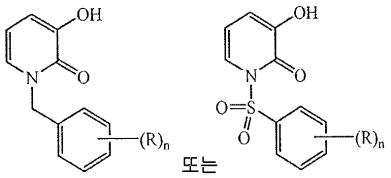
[0715] 

[0716] (식 중, R 은 본원에 정의된 바와 같은 수소에 대한 1 내지 5 개의 치환기를 나타내고, 지수 n 은 0 내지 5 의 정수이고, Q 는 이탈기임) 과 반응시켜, 하기 화학식을 갖는 O-보호된 N-벤질 피리돈 또는 N-술포닐페닐 피리돈을 형성하는 단계:

[0717] 

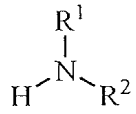
;

[0718] c) O-보호된 N-벤질 피리돈 또는 N-술포닐페닐 피리돈으로부터 보호기를 제거하여 하기 화학식을 갖는 N-벤질 피리돈 또는 N-술포닐페닐 피리돈을 형성하는 단계:

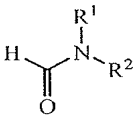
[0719] 

;

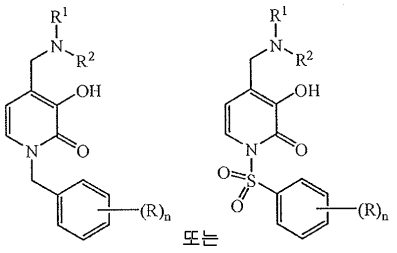
[0720] d) 하기 화학식을 갖는 아민을:

[0721] 

[0722] (식 중, R^1 및 R^2 는 본원에 정의된 바와 동일함), 포름알데히드와 반응시켜 하기 화학식을 갖는 N-포르밀아민을 형성하는 단계:

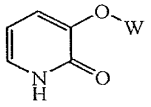
[0723]  ; 및

[0724] e) 단계 (d) 에서 형성된 N-포르밀아민을 단계 (c) 에서 형성된 N-벤질 피리돈 또는 N-술포닐페닐 피리돈과 반응시켜 하기 화학식을 갖는 화합물을 형성하는 단계:

[0725]  또는 .

[0726] **단계 (a) O-보호된 히드록시피리딘-2(1*H*)-온의 제조**

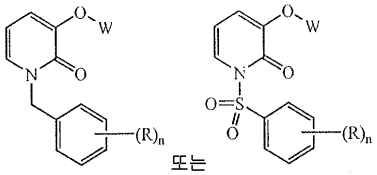
[0727] 단계 (a) 는 하기 화학식을 갖는 O-보호된 히드록시피리딘-2(1*H*)-온의 형성에 관한 것이다:

[0728]  .

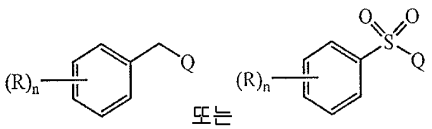
[0729] (W 는 임의의 보호기일 수 있음). 보호기의 비-제한적인 예에는 카르바메이트, 예를 들어, *tert*-부톡시카르보닐 및 메톡시카르보닐, 알킬실란, 예를 들어, 트리메틸실릴 및 *tert*-부틸디메틸실릴 등이 포함된다.

[0730] **단계 (b) O-보호된 *N*-벤질 히드록시피리딘-2(1*H*)-온 또는 O-보호된 N-술포닐**페닐 히드록시피리딘-2(1*H*)-온의 제조

[0731] 단계 (b) 는 하기 화학식을 갖는 O-보호된 N-벤질 히드록시피리딘-2(1*H*)-온 또는 O-보호된 N-술포닐페닐 히드록시피리딘-2(1*H*)-온의 형성에 관한 것이다:

[0732]  또는 .

[0733] 단계 (a) 에서 형성된 보호된 히드록시피리딘-2(1*H*)-온은 하기 화학식을 갖는 화합물과 반응한다:

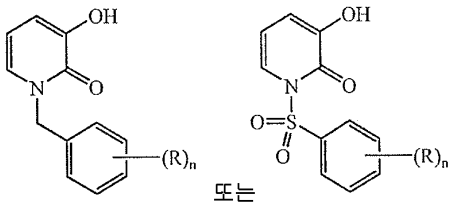
[0734] 

[0735] (식 중, Q 는 보호된 히드록시피리딘-2(1*H*)-온 고리 질소에 의해 제거될 수 있는 이탈기임).

[0736] **단계 (c) *N*-벤질-3-히드록시피리딘-2(1*H*)-온 또는 *N*-술포닐페닐-3-히드록시**피리딘-2(1*H*)-온의 제조

[0737] 단계 (c) 는 하기 화학식을 갖는 *N*-벤질-3-히드록시피리딘-2(1*H*)-온 또는 *N*-술포닐페닐-3-히드록시피리딘-

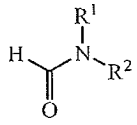
2(1*H*)-온의 형성에 관한 것이다:

[0738]  또는 .

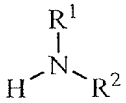
[0739] 이때 단계 (b) 에서 형성된 O-보호된 *N*-벤질 히드록시피리딘-2(1*H*)-온 또는 O-보호된 *N*-술포닐페닐 히드록시피리딘-2(1*H*)-온은 페닐 고리 상의 수소에 대한 임의의 R 치환기와 상용가능한 방식으로 보호기 W 를 제거하는데 적합한 하나 이상의 시약과 반응한다.

[0740] **단계 (d) N-포르밀아민 신톤의 제조**

[0741] 단계 (d) 는 하기 화학식을 갖는 *N*-포르밀아민 신톤의 형성에 관한 것이다:

[0742]  .

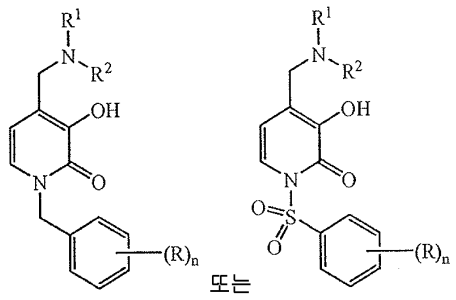
[0743] N-포르밀아민은 하기 화학식을 갖는 아민을:

[0744] 

[0745] 포름알데히드 또는 포름알데히드를 제자리에서 생성할 수 있는 시약과 반응시켜 형성된다.

[0746] **단계 (e) 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 제조**

[0747] 단계 (e) 는 단계 (d) 에서 형성된 *N*-포르밀아민을 단계 (c) 에서 형성된 *N*-벤질-3-히드록시피리딘-2(1*H*)-온 또는 *N*-술포닐페닐-3-히드록시피리딘-2(1*H*)-온과 반응시킴에 의한, 최종 기재된 하기 화학식을 갖는 화합물의 형성에 관한 것이다:

[0748]  또는 .

[0749] **제형**

[0750] **<u>의약 및 약학 조성물</u>**

[0751] 본 발명은 추가로 의약 또는 약학 조성물의 제조에 유용한 조성물 또는 제형에 관한 것이다. 기재된 인간 단백질 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 포함하는 기재된 의약 또는 약학 조성물은 하기를 포함할 수 있다:

[0752] a) 유효량의 본 발명에 따른 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제; 및

[0753] b) 하나 이상의 부형제.

[0754] HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제의 저해에 의한 HIF-1 의 증가된 안정화에 의해 영향을 받는 질환 또는 병태에는 PVD, CAD, 심부전, 허혈, 빈혈, 상처 치유, 항미생물 활성, 증가된 식균작용, 항암활성, 및 백신의 유효성의 증

가가 포함된다.

[0755] 본 발명의 목적을 위해 용어 "부형제" 및 "담체" 는 본 발명의 명세서를 통틀어 상호교환적으로 사용되고 상기 용어는 본원에서 "안정하고 효과적인 약학 조성물을 제형화하는 실시에 사용되는 성분" 으로서 정의된다.

[0756] 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.

[0757] 본 발명에 따른 조성물의 비-제한적인 예는 하기를 포함한다:

[0758] a) 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg 의, 본 발명에 따른 하나 이상의 인간 단백질 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제; 및

[0759] b) 하나 이상의 부형제.

[0760] 본 발명에 따른 또다른 예는 하기 조성물에 관한 것이다:

[0761] a) 약 0.01 mg 내지 약 100 mg 의, 본 발명에 따른 하나 이상의 인간 단백질 프롤릴 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제; 및

[0762] b) 하나 이상의 부형제.

[0763] 본 발명에 따른 추가의 예는 하기 조성물에 관한 것이다:

[0764] a) 약 0.1 mg 내지 약 10 mg 의, 본 발명에 따른 하나 이상의 인간 단백질 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제; 및

[0765] b) 하나 이상의 부형제.

[0766] 본 발명에 따른 조성물의 또다른 추가의 예는 하기를 포함한다:

[0767] a) 유효량의, 본 발명에 따른 하나 이상의 인간 단백질 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제; 및

[0768] b) 본원에 추가로 기재되는 바와 같은 하나 이상의 화학치료제 또는 화학치료 화합물.

[0769] 본 발명에 따른 조성물의 좀더 또다른 추가의 예는 하기를 포함한다:

[0770] a) 유효량의, 본 발명에 따른 하나 이상의 인간 단백질 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제; 및

[0771] b) 감염성 질환 치료용의 하나 이상의 백신.

[0772] 본 발명은 추가로 빈혈 치료용 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도에 관한 것이다.

[0773] 본 발명은 추가로 세포성 면역 증가용 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도에 관한 것이다.

[0774] 본 발명은 추가로 암 치료용 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도에 관한 것이다.

[0775] 본 발명은 추가로 HIF-1 안정화 증가용 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도에 관한 것이다.

[0776] 본 발명은 추가로 빈혈 치료용 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도에 관한 것이다.

[0777] 본 발명은 추가로 말초 혈관 질환 치료용 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도에 관한 것이다.

[0778] 본 발명은 추가로 상처 치료용 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제

저해제의 용도에 관한 것이다.

[0779] 본 발명은 추가로 항균제인 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도에 관한 것이다.

[0780] 본 발명은 추가로 죽상경화 병변 치료용 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도에 관한 것이다.

[0781] 본 발명은 추가로 당뇨병 치료용 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도에 관한 것이다.

[0782] 본 발명은 추가로 고혈압 치료용 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도에 관한 것이다.

[0783] 본 발명은 추가로 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), 글리세르알데히드 3-포스페이트 데히드로게나아제 (GAPDH), 및 에리트로포이에틴 (EPO) 의 수준에 영향을 받는 질환 치료용 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도에 관한 것이다.

[0784] 본 발명은 추가로 크론병 및 궤양대장염, 건선, 사르코이드증, 류마티스 관절염, 혈관종, 오슬러-웨버-렌두씨병, 또는 유전성 출혈 모세혈관확장증, 고형 또는 혈액 유래 종양 및 습득 면역 결핍 증후군으로부터 선택된 질병 치료용 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도에 관한 것이다.

[0785] 본 발명은 추가로 당뇨망막병증, 황반변성, 암, 낫형적혈구 빈혈, 사르코이드, 매독, 탄성섬유 가성 황색종, 파제트병, 정맥폐쇄, 동맥폐쇄, 경동맥 폐쇄성 질환, 만성 포도막염/유리체염, 미코박테리아 감염, 라임 질환, 전신 루프스 홍반증, 미숙아망막병증, 일스병, 베체트병, 망막염 또는 맥락막염을 야기하는 감염, 추정 눈 히스토플라스마증, 베스트병, 근시, 시와, 스타가르트병, 주변포도막염, 만성 망막 박리, 과다점성증후군, 톡소포자충증, 트라우마 및 레이저후 합병증, 피부홍조 관련 질환, 및 증식유리체망막병증으로부터 선택된 질병 치료용 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도에 관한 것이다.

[0786] HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 단독, 또는 또다른 약물 또는 기타 치료제, 특히, 화학치료제 또는 화학치료 화합물과 조합으로 포함하는 기재된 조성 및 약학 제제의 형태는 의도된 투여 경로에 따라 달라질 수 있다.

[0787] 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. HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제는 용액, 현탁액, 또는 에멀전에 분산되거나 이 중의 적합한 액체 담체와 조합될 수 있다.

[0788] 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, 덱스트로오스, 식염수 및 글리세롤이다.

[0789] 본원에 기재된 성분의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 본 발명의 범주 내에 포함된다. 이러한 염은 유기 염기 및 무기 염기를 비롯한 약학적으로 허용가능한 무독성 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기 유래의 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 약학적으로 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.

[0790] 주사용 성분은 앰플 내, 또는 다중투여 용기 내 단위 투여 형태로 제조될 수 있다. 전달되어야 할 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 또는 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 포함하는 조성물은 유성 또는 바람직하게는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액, 또는 에멀전과 같은 형태로 존재할 수 있다. 대안적으로는, HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 염은 적합한 비히클, 예컨대 멸균 무-발열원 물로, 전달시 재구성하기 위한 동결건조 형태일 수 있다. 재구성되어야하는 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 바

람직하고, 수크로오스가 특히 바람직하다. 상기 형태 중 임의의 것은 적합한 제형화제, 예컨대 전분 또는 당, 글리세롤 또는 식염수를 추가로 포함할 수 있다. 액체 또는 고체이든 단위 투여량 당 조성물은 0.1% 내지 99% 의 폴리뉴클레오티드 물질을 함유할 수 있다.

[0791] **방법**

[0792] **HIF-1 의 안정화와 관련된 방법**

[0793] 침입 미생물의 박멸은 먼저 모든 개인에서 미리 존재하고 감염 수 분 내에 작용하는 선천적 면역 메카니즘에 의존한다. 대식세포 및 중성구를 포함하는 식세포 유형은, 이들이 적응 면역 반응의 도움 없이 많은 병원체를 인지, 소화 및 파괴할 수 있기 때문에 선천적 면역에서 중요한 역할을 한다. 선천적 방어에서 골수 세포의 유효성은 저 산소 환경에서 기능하는 이들의 능력을 반영한다. 건강한 조직에서 산소 분압이 일반적으로 20-70 mm HG (즉, 2.5-9% 산소) 인 반면, 상처 및 괴사 조직 부위에서 훨씬 더 적은 수준 (<1% 산소) 이라고 기술된다 (Arnold *et al., Br J Exp Pathol* 68, 569 (1987); Vogelberg & Konig, Clin Investig 71, 466 (1993); Negus *et al., Am J Pathol* 150, 1723 (1997)). 또한 (Zinkernagel A. S. *et al.*, "Pharmacologic Augmentation of Hypoxia-Inducible Factor-1α with Mimosine Boosts the Bactericidal Capacity of Phagocytes" J. Infectious Diseases (2008):197: 214-217) 에서는 HIF-1α 아고니스크 미모신이 용량-의존적 방식으로 선도 병원체 스타필로코쿠스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) 를 사멸시키고 S. 아우레우스 (*S. aureus*) 피부 감염의 쥣과 모델에서 병반 크기를 감소시키는 인간 식세포 및 전혈의 능력을 증강시킬 수 있다는 것이 제시된다.

[0794] 대식세포는 면역 반응에 관여하는 효과기 세포의 하나의 집단이다. 자연적 면역성에서의 이들의 역할은 식균작용의 매개 뿐 아니라, 사이토카인 및 세포독성 매개체의 방출을 포함한다. 이들은 또한 항원 제시 및 면역조절성 사이토카인의 방출을 통한 습득 면역성의 발달을 용이하게 한다. 비록 대식세포는 면역 효과기이지만, 이들은 박테리아, 원생동물, 기생충, 및 바이러스와 같은 요인에 의해 감염되기 쉽다 (The Macrophage, C. E. Lewis & J.O'D. McGee. eds., IRL Press at Oxford University Press, New York, N.Y., 1992). 대식세포를 감염시킬 수 있는 바이러스는 여러 RNA 바이러스, 예컨대 홍역 바이러스 (MV) (예를 들어, Joseph et al., *J. Virol*. 16, 1638-1649, 1975), 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) (Midulla et al., *Am. Rev. Respir.* Dis. 140, 771-777, 1989), 및 인간 면역결핍 바이러스 유형 1 (HIV-1) (Meltzer and Gendelman, in Macrophage Biology and Activation, S. W. Russell and S. Gordon, eds., Springer-Verlag, New York, N.Y., pp. 239-263(1992: Potts *et al., Virology* 175, 465-476, 1990) 을 포함한다.

[0795] 본원에 기재된 것은 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제와 세포를 생체 내, 시험관 내, 또는 생체 외에서 접촉시키는 것을 포함하는, 세포 내 HIF-1 안정화를 증가시키기 위한 방법이다.

[0796] 또한 본원에 기재된 것은 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 이를 필요로 하는 인간 또는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 증가된 세포성 면역을 필요로 하는 인간 또는 포유동물의 세포성 면역 반응을 증가시키기 위한 방법이다.

[0797] 추가로 본원에 기재된 것은 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 이를 필요로 하는 인간 또는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 감소된 세포성 면역을 유발하는 의학적 병태로 진단된 인간 또는 포유동물의 세포성 면역 반응을 증가시키기 위한 방법이다.

[0798] 더욱 추가로 본원에 기재된 것은 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 이를 필요로 하는 인간 또는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 감소된 세포성 면역을 유발하는 의학적 병태로 진단된 인간 또는 포유동물의 세포성 면역 반응을 증가시키기 위한 방법이다.

[0799] 좀더 추가로 본원에 기재된 것은 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 이를 필요로 하는 인간 또는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 감소된 세포성 면역을 유발하는 의학적 병태가 있는 인간 또는 포유동물의 세포성 면역 반응을 증가시키기 위한 방법이다.

[0800] 이와 같이, 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 및 임의의 동시-투여된 화합물은 국소로, 구강으로, 경구로, 경피로, 피하로, 눈, 질, 직장 및 코의 점막으로, 정맥내로, 및 근육내로 세포에 투여되거나 세포와 접촉될 수 있다.

[0801] **암치료 관련 방법**

[0802] 본원에서 사용된 바와 같은 암은 "비조절된 방식으로 증식하는 경향이 있는, 일부 경우에서는 전이되는 경향이

있는 세포의 비정상 성장" 으로서 본원에 정의된다. 이와 같이, 전이성 및 비-전이성 암 모두가 기재된 방법에 의해 치료될 수 있다.

[0803] 기재된 것은 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 암이 있는 인간 또는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 또는 포유동물에서 암을 치료하기 위한 방법이다.

[0804] 또한 본원에 기재된 것은 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제와 함께 하나 이상의 화학치료제 또는 화학치료 화합물을 인간 또는 포유동물에게 동시투여하는, 암이 있는 것으로 진단된 인간 또는 포유동물을 치료하기 위한 방법이다.

[0805] 다음은 악성 및 비-악성 암의 비-제한적인 예이다: 급성 림프구성 백혈병 (Acute Lymphoblastic); 급성 골수성 백혈병 (Acute Myeloid Leukemia); 부신피질암 (Adrenocortical Carcinoma); 소아 부신피질암 (Adrenocortical Carcinoma, Childhood); 충수암 (Appendix Cancer); 기저세포 암종 (Basal Cell Carcinoma); 간외 담도암 (Bile Duct Cancer, Extrahepatic); 방광암 (Bladder Cancer); 골암 (Bone Cancer); 골육종 (Osteosarcoma) 및 악성 섬유성 조직구종 (Malignant Fibrous Histiocytoma); 소아 뇌간교종 (Brain Stem Glioma, Childhood); 성인 뇌종양 (Brain Tumor, Adult); 뇌종양 (Brain Tumor), 소아 뇌간교종 (Brain Stem Glioma, Childhood); 뇌종양, 소아 중추신경계 비정형 기형/횡문근양 종양 (Central Nervous System Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor, Childhood); 중추 신경계 배아종 (Central Nervous System Embryonal Tumors); 소뇌별아교세포종 (Cerebellar Astrocytoma); 소뇌별아교세포종 (Cerebral Astrocytoma)/악성 교종 (Malignant Glioma); 두개인두종 (Craniopharyngioma); 뇌실막모세포종 (Ependymoblastoma); 뇌실막종 (Ependymoma); 속질모세포종 (Medulloblastoma); 속질상피종 (Medulloepithelioma); 등도분화의 송과 실질세포 종양 (Pineal Parenchymal Tumors of Intermediate Differentiation); 천막위 원시 신경외배엽종양 (Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors) 및 송과체모세포종 (Pineoblastoma); 시각경로 및 시상하부 신경아교종 (Visual Pathway and Hypothalamic Glioma); 뇌 및 척추 종양 (Brain and Spinal Cord Tumors); 유방암 (Breast Cancer); 기관지내 종양 (Bronchial Tumors); 버킷 림프종 (Burkitt Lymphoma); 유암종 (Carcinoid Tumor); 위장관 유암종 (Carcinoid Tumor, Gastrointestinal); 중추신경계 비정형 기형/횡문근양 종양 (Central Nervous System Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor); 중추 신경계 배아종 (Central Nervous System Embryonal Tumors); 중추신경계 림프종 (Central Nervous System Lymphoma); 소뇌별아교세포종 (Cerebellar Astrocytoma); 소아 소뇌별아교세포종/악성 교종 (Cerebral Astrocytoma/Malignant Glioma, Childhood); 자궁경부암 (Cervical Cancer); 소아 척삭종 (Chordoma, Childhood); 만성 림프성 백혈병 (Chronic Lymphocytic Leukemia); 만성 골수성 백혈병 (Chronic Myelogenous Leukemia); 만성 골수 증식 질환 (Chronic Myeloproliferative Disorders); 대장암 (Colon Cancer); 직장암 (Colorectal Cancer); 두개인두종 (Craniopharyngioma); 피부 T-세포 림프종 (Cutaneous T-Cell Lymphoma); 식도암 (Esophageal Cancer); 종양의 유잉 패밀리 (Ewing Family of Tumors); 고환외 배세포종 (Extragonadal Germ Cell Tumor); 간외 담도암 (Extrahepatic Bile Duct Cancer); 안암으로서, 안구내 흑색종 (Eye Cancer, Intraocular Melanoma); 안암으로서, 망막모세포종 (Eye Cancer, Retinoblastoma); 담낭암 (Gallbladder Cancer); 위암 (Gastric (Stomach) Cancer); 위장관 악성 종양 (Gastrointestinal Carcinoid Tumor); 위장관 기질종양 (Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)); 두개외 생식세포 종양 (Germ Cell Tumor, Extracranial); 고환외 생식 세포 종양 (Germ Cell Tumor, Extragonadal); 난소 생식 세포 종양 (Germ Cell Tumor, Ovarian); 임신성 융모성 종양 (Gestational Trophoblastic Tumor); 신경아교종 (Glioma); 소아 뇌간 신경아교종 (Glioma, Childhood Brain Stem); 신경아교종으로서의, 소아 뇌 별아교세포종 (Glioma, Childhood Cerebral Astrocytoma); 신경아교종으로서의, 소아 시각경로 및 시상하부 신경아교종 (Glioma, Childhood Visual Pathway and Hypothalamic); 털세포 백혈병 (Hairy Cell Leukemia); 두경부암 (Head and Neck Cancer); 간암 (hepatocellular (Liver) Cancer); 랑게르한스 세포의 조직구증 (Histiocytosis, Langerhans Cell); 호지킨 림프종 (Hodgkin Lymphoma); 피열후두개 암 (Hypopharyngeal Cancer); 시상하부 및 시각경로 신경아교종 (Hypothalamic and Visual Pathway Glioma); 안구내 흑색종 (Intraocular Melanoma); 췌도 세포종 (Islet Cell Tumors); 신장암 (Kidney (Renal Cell) Cancer); 랑게르한스 세포 조직구증 (Langerhans Cell Histiocytosis); 후두암 (Laryngeal Cancer); 급성 림프모구 백혈병 (Leukemia, Acute Lymphoblastic); 급성 골수성 백혈병 (Leukemia, Acute Myeloid); 만성 림프구성 백혈병 (Leukemia, Chronic Lymphocytic); 만성 골수성 백혈병 (Leukemia, Chronic Myelogenous); 털세포 백혈병 (Leukemia, Hairy Cell); 구순 및 구강암 (Lip and Oral Cavity Cancer); 간암 (Liver Cancer); 비소세포 폐암 (Lung Cancer, Non-Small Cell); 소세포 폐암 (Lung Cancer, Small Cell); AIDS 관련 림프종 (Lymphoma, AIDS-Related); 버킷 림프종 (Lymphoma, Burkitt); 피부 T-세포 림프종 (Lymphoma, Cutaneous T-Cell); 호지킨 림프종 (Lymphoma, Hodgkin); 비-호지킨 림프종 (Lymphoma, Non-Hodgkin); 원발성 중추 신경계 림프종

(Lymphoma, Primary Central Nervous System); 왈덴스트롬 마크로불린혈증 (Macroglobulinemia, Waldenstrom); 뼈의 악성 섬유조직구종 (Malignant Fibrous Histiocytoma of Bone) 및 골육종 (Osteosarcoma); 수모세포종 (Medulloblastoma); 흑색종 (Melanoma); 안내 흑색종 (Melanoma, Intraocular (Eye)); 메르켈 세포 암 (Merkel Cell Carcinoma); 중피종 (Mesothelioma); 잠복 원발성의 전이성 편평상피 경부암 (Metastatic Squamous Neck Cancer with Occult Primary); 구강암 (Mouth Cancer); 소아의 다발성 내분비 샘종증 증후군 (Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome, (Childhood)); 다발 골수종 (Multiple Myeloma)/형질 세포 종양 (Plasma Cell Neoplasm); 균상 식육종 (Mycosis Fungoides); 골수형성이상 증후군 (Myelodysplastic Syndromes); 골수형성이상/골수증식 질환 (Myelodysplastic/Myeloproliferative Diseases); 만성 골수성 백혈병 (Myelogenous Leukemia, Chronic); 성인 급성 골수성 백혈병 (Myeloid Leukemia, Adult Acute); 소아 급성 골수성 백혈병 (Myeloid Leukemia, Childhood Acute); 다발성 골수종 (Myeloma, Multiple); 만성 골수증식 질환 (Myeloproliferative Disorders, Chronic); 비강 및 부비동 암 (Nasal Cavity and Paranasal Sinus Cancer); 비인두암 (Nasopharyngeal Cancer); 신경모세포종 (Neuroblastoma); 비소세포폐암 (Non-Small Cell Lung Cancer); 구강암 (Oral Cancer); 구강암 (Oral Cavity Cancer); 입인두암 (Oropharyngeal Cancer); 뼈육종 (Osteosarcoma) 및 뼈의 악성 섬유 조직구종 (Malignant Fibrous Histiocytoma of Bone); 난소암 (Ovarian Cancer); 상피성 난소암 (Ovarian Epithelial Cancer); 난소 생식 세포 종양 (Ovarian Germ Cell Tumor); 난소 저악성 잠재성 종양 (Ovarian Low Malignant Potential Tumor); 췌장암 (Pancreatic Cancer); 췌장암으로서, 췌도 세포 종양 (Pancreatic Cancer, Islet Cell Tumors); 유두종증 (Papillomatosis); 부갑상선암 (Parathyroid Cancer); 음경암 (Penile Cancer); 인두암 (Pharyngeal Cancer); 크롬친화세포종 (Pheochromocytoma); 등도분화의 송과 실질세포 종양 (Pineal Parenchymal Tumors of Intermediate Differentiation); 송과체모세포종 (Pineoblastoma) 및 천막위 원시 신경외배엽종양 (Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors); 하수체 종양 (Pituitary Tumor); 형질 세포 종양 (Plasma Cell Neoplasm)/다발 골수종 (Multiple Myeloma); 흉막폐아세포종 (Pleuropulmonary Blastoma); 원발성 중추신경계 림프종 (Primary Central Nervous System Lymphoma); 전립선암 (Prostate Cancer); 직장암 (Rectal Cancer); 신장암 (Renal Cell (Kidney) Cancer); 신우 및 요관 이행세포암 (Renal Pelvis and Ureter, Transitional Cell Cancer); 15 번 염색체 상의 NUT 유전자와 관련된 기도 암종 (Respiratory Tract Carcinoma Involving the NUT Gene on Chromosome 15); 망막모세포종 (Retinoblastoma); 횡문근육종 (Rhabdomyosarcoma); 침샘암 (Salivary Gland Cancer); 종양의 유잉 패밀리의 육종 (Sarcoma, Ewing Family of Tumors); 카포시 육종 (Sarcoma, Kaposi); 연조직 육종 (Sarcoma, Soft Tissue); 요관 육종 (Sarcoma, Uterine); 세자리 증후군 (Sezary Syndrome); 피부암 (비흑색종) (Skin Cancer (Nonmelanoma)); 피부암 (흑색종) (Skin Cancer (Melanoma)); 메르켈 세포 피부 암종 (Skin Carcinoma, Merkel Cell); 소세포 폐암 (Small Cell Lung Cancer); 소장암 (Small Intestine Cancer); 연조직 육종 (Soft Tissue Sarcoma); 편평세포 암종 (Squamous Cell Carcinoma); 잠복 원발성의 전이성 편평상피 경부암 (Squamous Neck Cancer with Occult Primary, Metastatic); 위암 (Stomach (Gastric) Cancer); 천막위 원시 신경외배엽종양 (Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors); 피부 T-세포 림프종 (T-Cell Lymphoma, Cutaneous); 고환암 (Testicular Cancer); 인후두암 (Throat Cancer); 가슴샘종 (Thymoma) 및 흉선 암종 (Thymic Carcinoma); 갑상선암 (Thyroid Cancer); 신우 및 요관 이행세포암 (Transitional Cell Cancer of the Renal Pelvis and Ureter); 임신성 융모 종양 (Trophoblastic Tumor, Gestational); 요도암 (Urethral Cancer); 자궁내막 자궁암 (Uterine Cancer, Endometrial); 자궁 육종 (Uterine Sarcoma); 질암 (Vaginal Cancer); 외음부암 (Vulvar Cancer); 왈덴스트륌 마크로글로불린혈증 (Waldenstrom Macroglobulinemia) 및 윌름 종양 (Wilms Tumor).

[0806] 추가로 본원에 기재된 것은 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제, 하나 이상의 화학치료제 또는 화학치료 화합물을 함께 인간 또는 포유동물에게 동시투여하는 것을 포함하는, 인간 또는 포유동물에서 암을 치료하기 위한 방법이다.

[0807] 또한 본원에 기재된 것은 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제, 하나 이상의 화학치료제 또는 화학치료 화합물을 함께 인간 또는 포유동물에게 동시투여하는 것을 포함하는, 암이 있는 것으로 진단된 인간 또는 포유동물을 치료하기 위한 방법이다.

[0808] "화학치료제" 또는 "화학치료 화합물" 은 암 치료에 유용한 약품 화합물이다. 기재된 HIF-1α 저해제와 조합으로 사용될 수 있는 화학치료 암 약제에는 유사분열 억제제 (빈카 알칼로이드) 가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 여기에는, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 Navelbine™ (비노렐빈,5'-노르안히드로블라스틴)이 포함된다. 또다른 구현예에서, 화학치료 암 약제에는 토포이소머라아제 I 억제제, 예컨대 캄토테신 화합물이 포함된다. 본원에 사용된 바와 같은 "캄토테신 화합물" 에는 Camptosar™ (irinotecan HCL),

Hycamtin™ (topotecan HCL) 및 캄토테신 및 그의 유사체로부터 유도된 기타 화합물이 포함된다. 본원에 기재된 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 화학요법 암 약제의 또다른 카테고리는 포도필로톡신 유도체, 예컨대 에토포시드, 테니포시드 및 미토포다지드이다. 본 발명은 추가로 알킬화제로 알려진 기타 화학요법 암 약제를 포함하며, 이는 종양 세포 내 유전자 물질을 알킬화시킨다. 여기에는 시스플라틴, 시클로포스파미드, 질소 머스타드, 트리메틸렌 티오포스포르아미드, 카르무스틴, 부술판, 클로람부실, 벨루스틴, 우라실 머스타드, 클로마파진 및 다카르바진이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 본 발명은 화학치료제로서 항대사약물을 포함한다. 이러한 유형의 약제의 예에는 사이토신 아라비노사이드, 플루오로우라실, 메토트렉세이트, 메르캅토퓨린, 아자티오프림, 및 프로카르바진이 포함된다. 본원에 기재된 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 화학치료 암 약제의 추가적인 카테고리에는 항생제가 포함된다. 예에는 독소루비신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 미트라마이신, 미토마이신, 미토마이신 C 및 다우노마이신이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 상기 화합물에 대해 시판되어 입수가능한 수많은 리포좀 제형이 있다. 본 발명은 추가로, 항종양 항체, 다카르바진, 아자사이티딘, 암사크린, 멜팔란, 이포스파미드 및 미톡사트론을 포함하나 이에 제한되지 않는 기타 화학치료 암 약제를 포함한다.

[0809] 본원에 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제는 세포독성/항신생물제 및 항혈관형성제를 포함하는 기타 항종양 약제와 조합되어 투여될 수 있다. 세포독성/항신생물 약제는 암 세포를 공격 및 사멸시키는 약제로서 정의된다. 일부 세포독성/항신생물제는 알킬화제이며, 이는 종양 세포 내 유전자 물질을 알킬화시키며, 예를 들어 시스플라틴, 시클로포스파미드, 질소 머스타드, 트리메틸렌 티오포스포르아미드, 카르무스틴, 부술판, 클로르암부실, 벨루스틴, 우라실 머스타드, 클로마파진 및 다카바진이 있다. 기타 세포독성/항신생물제는 종양 세포에 대한 항대사약물이며, 예를 들어 사이토신 아라비노시드, 플루오로우라실, 메토트렉세이트, 메르캅토퓨린, 아자티오프림, 및 프로카르바진이 있다. 기타 세포독성/항신생물제는 항생제이며, 예를 들어 독소루비신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 미트라마이신, 미토마이신, 미토마이신 C 및 다우노마이신이 있다. 상기 화합물들에 대해 시판되어 입수가능한 수많은 리포좀 제형물이 있다. 또다른 세포독성/항신생물제는 유사분열 억제제 (빈카 알칼로이드) 이다. 여기에는, 빈크리스틴, 빈블라스틴 및 에토포사이드가 포함된다. 다양한 세포독성/항신생물제에는 택솔 및 그의 유도체, L-아스파라기나아제, 항종양 항체, 다카르바진, 아자사이티딘, 암사크린, 멜팔란, VM-26, 이포스파미드, 미톡산트론 및 빈데신이 포함된다.

[0810] 항혈관형성제는 당업계에 널리 공지되어 있다. 기재된 방법 및 조성물에 사용하기에 적합한 항혈관형성제에는 항-VEGF 항체가 포함되며, 여기에는 인간화 및 키메라성 항체, 항-VEGF 앱타머 및 안티센스 올리고뉴클레오티드가 포함된다. 기타 공지된 혈관형성 저해제에는 안지오스타틴, 엔도스타틴, 인터페론, 인터류킨 1 (α 및 β 포함), 인터류킨 12, 레티노산, 및 메탈로프로테이나제-1 및 -2 의 조직 저해제 (TIMP-1 및 -2) 가 포함된다. 토포이소머라아제, 예컨대 라족산, 항혈관형성 활성이 있는 토포이소머라아제 II 억제제를 포함하는 소형 분자들이 또한 사용될 수 있다.

[0811] 기재된 HIF-1α 저해제와 조합하여 사용될 수 있는 기타 항암제에는 하기의 것이 포함되나 이에 제한되지 않는다: 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 히드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티마이드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나아제; 아스페린; 아자사이티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 비칼루타마이드; 비산트렌 히드로클로라이드; 비스나파이드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 술페이트; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부술판; 칵티노마이신; 칼루스테론; 카라세마이드; 카르베티메르; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 히드로클로라이드; 카르젤레신; 세데핀골; 클로람부실; 시롤레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파마이드; 시타라빈; 다카르바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 히드로클로라이드; 데시타빈; 덱소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 히드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 히드로클로라이드; 엘라사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 히드로클로라이드; 에르불로졸; 에소루비신 히드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라부스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포사이드; 에토포사이드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 히드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티나이드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루오로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 나트륨; 겜시타빈; 겜시타빈 히드로클로라이드; 히드록시우레아; 이다루비신 히드로클로라이드; 이포스파미드; 일모포신; 인터류킨 II (재조합 인터류킨 II 또는 rIL2 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-Ia; 인터페론 감마-Ib; 이프로플라틴; 이리노테칸 히드로클로라이드; 란레오타이드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤라이드 아세테이트; 리아로졸 히드로클로라이드;

로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 록속산트론 히드로클로라이드; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로레타민 히드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 메르캅토퓨린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미틴도마이드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스페르; 미토탄; 미톡산트론 히드로클로라이드; 미코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 페가스파르가아제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플레오마이신 술페이트; 페르포스파미드; 피포브로만; 피포술판; 피록산트론 히드로클로라이드; 플리카마이신; 플로메스탄; 포르피메르 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 히드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 히드로클로라이드; 피라조푸린; 리보프린; 로글리티마이드; 사핀골; 사핀골 히드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 히드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 술포레누르; 탈리소마이신; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔록산트론 히드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포사이드; 테록시론; 테스톨락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트리프토렐린; 투불로졸 히드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레오타이드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 술페이트; 빈크리스틴 술페이트; 빈데신; 빈데신 술페이트; 비네피딘 술페이트; 빈글리시네이트 술페이트; 빈류로신 술페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 술페이트; 빈졸리딘 술페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 조루비신 히드로클로라이드. 기타 항암 약물에는 하기가 포함되나 이에 제한되지 않는다: 20-epi-1,25 디히드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실풀벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데슬류킨; ALL-TK 안타고니스트; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레불린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐라이드; 아나스트로졸; 안드로그라폴라이드; 혈관형성 저해제; 안타고니스트 D; 안타고니스트 G; 안타렐릭스; 항-등쪽 형태형성 단백질-1; 안티안드로겐, 전립선 암종; 안티에스트로겐; 안티네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 아폽토시스 유전자 조절제; 아폽토시스 조절제; 아푸린산; ara-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 디아미나아제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자타이로신; 바카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 안타고니스트; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베툴린산; bFGF 저해제; 비칼루타마이드; 비산트렌; 비스아지리디닐스페르민; 비스나파이드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 술폭시민; 칼시포트리오; 칼포스틴 C; 캄토테신 유도체; 카나르폭스 IL-2; 카페시타빈; 카르복사마이드-아미도-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유도성 저해제; 카르젤레신; 카제인 키아나제 저해제 (ICOS); 카스타노스페르민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로르린; 클로로퀴녹살린 술폰아미드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 쿠라신 A; 시클로펜타트라퀴논; 시클로플라탐; 시페마이신; 시타라빈 옥포스페이트; 세포가수분해 인자; 사이토스타틴; 다클릭시마브; 데시타빈; 디히드로디데민 B; 데슬로렐린; 덱사메타손; 덱시포스파마이드; 덱스라족산; 덱스베라파밀; 디아지쿠온; 디뎀닌 B; 디독스; 디에틸노르스페르민; 디히드로-5-아자사이티딘; 디히드로택솔, 9-; 디옥사마이신; 디페닐스피로무스틴; 도세탁셀; 도코사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드로나비놀; 두오카르마이신 SA; 에브셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로마브; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미테푸르; 에피루비신; 에피리스테라이드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 아고니스트; 에스트로겐 안타고니스트; 에타니다졸; 에토포사이드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티니드; 필그라스팀; 피나스테라이드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 히드로클로라이드; 포르페니멕스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 갈륨 니트레이트; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나아제 저해제; 겜시타빈; 글루타티온 저해제; 헵술팜; 헤레굴린; 헥사메틸렌 비스아세트아미드; 히페리신; 이바드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이미다졸크리돈; 이미퀴모드; 면역자극 펩티드; 인슐린형 성장 인자-1 수용체 저해제; 인터페론 아고니스트; 인터페론; 인터류킨; 요벤구안; 요오독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플락트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀라이드; 카할랄라이드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오타이드; 레이나마이신; 레노그라스팀; 렌티난 술페이트; 렙톨스타틴; 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; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오니나아제; 메토클로프라마이드; MIF 저해제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스팀; 미스매치 이중 가닥 RNA; 미토구아존; 미토락톨; 미토마

이신 유사체; 미토나파이드; 미토톡신 섬유아세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스팀; 단일클론 항체, 인간 융모성 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; 나그레스팁; 날록손 + 펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스팀; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 중성 엔도펩티다아제; 니룰타마이드; 니사마이신; 산화질소 조절제; 니트록시드 산화방지제; 니트룰린; O6-벤질구아닌; 옥트레오타이드; 오키세논; 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤; 온단세트론; 오라신; 경구용 사이토카인 유도제; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우로마이신; 파클리탁셀; 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도체; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파낙실트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤리프틴; 페가스파르가아제; 펠데신; 펜토산 폴리술페이트 나트륨; 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 나트륨; 포르피로마아신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 12; 프로테아좀 저해제; 단백질 A-기반 면역 조절제; 단백질 키나아제 C 저해제; 단백질 키나아제 C 저해제, 마이크로아갈; 단백질 타이로신 포스파타아제 저해제; 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라아제 저해제; 푸르푸린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 콘쥬게이트; 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; 사인토핀; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스팀; Sdi 1 모방체; 세무스틴; 세네센스 유도성 저해제 1; 센스 올리고뉴클레오티드; 신호 전달 저해제; 신호 전달 조절제; 단일 사슬 항원 결합 단백질; 시조피란; 소보족산; 나트륨 보로카프테이트; 나트륨 페닐아세테이트; 솔베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스포기스타틴 1; 스쿠알라민; 줄기 세포 저해제; 줄기 세포 분열 저해제; 스티피아미드; 스토멜리신 저해제; 술피노신; 수퍼액티브 혈관작용성 소장 펩티드 안타고니스트; 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오다이드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라피릴륨; 텔로머라아제 저해제; 테모포르핀; 테모졸로마이드; 템포사이드; 테트라클로로데카옥시드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 아고니스트; 티모트리난; 흉선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오푸르푸린; 티라파자민; 티타노오센 비클로라이드; 탑센틴; 토레미펜; 전능성 줄기 세포 인자; 번역 저해제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트리프토렐린; 트로피세트론; 투로스테라이드; 타이로신 키나아제 억제제; 티르포스틴; UBC 저해제; 우베니멕스; 비뇨생식동-유도성 성장 저해 인자; 우로키나아제 수용체 안타고니스트; 바프레타이드; 바리올린 B; 벡터 시스템, 적혈구 유전자 요법; 벨라레솔; 베라민; 베르딘스; 베르테포핀; 비노렐빈; 빈잘틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코르브; 및 지노스타틴 스티말라머. 한 구현예에서, 항암 약물은 5-플루오로우라실, 택솔 또는 류코보린이다.

[0812] **미생물 연관 병태의 치료와 관련된 방법**

[0813] 기재된 것은 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 인간 또는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 미생물에 의한 감염에 대항하여 인간 또는 포유동물을 예방적으로 치료하기 위한 방법이다.

[0814] 추가로 기재된 것은 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 인간 또는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 또는 포유동물이 미생물에 감염되었을 때 미생물의 병독성을 감소시키기 위한 방법이다.

[0815] 또다른 추가로 기재된 것은 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 인간 또는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 미생물에 의해 야기된 인간 또는 포유동물에서의 감염을 치료하기 위한 방법이다.

[0816] 또한 추가로 기재된 것은 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 인간 또는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 미생물에 의해 야기된 감염으로 진단된 인간 또는 포유동물을 치료하기 위한 방법이다.

[0817] 또한 기재된 것은 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 인간 또는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 또는 포유동물에서 인간 또는 포유동물로 미생물에 의해 야기되는 질환의 전

염을 예방하기 위한 방법이다.

[0818] 더욱 또한 추가로 기재된 것은 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 인간 또는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 수술 절차 동안 인간 또는 포유동물의 감염을 예방하기 위한 방법이다.

[0819] 미생물은 임의의 양성 또는 병독성 미생물, 예를 들어, 박테리아, 바이러스, 효모, 진균 또는 기생충일 수 있다. 하기는 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제에 의해 영향을 받을 수 있는 미생물의 비-제한적인 예이다. 용어 "영향을 받은" 은 미생물의 병독성이 감소, 소실 또는 제거되는 것을 의미한다. 병독성의 감소, 소실 또는 제거 야기는 HIF-1 의 안정화로부터 및/또는 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 투여로 인한 식균작용의 증가된 수준으로부터 일어날 수 있다.

[0820] 아시네토박테르 칼코아세티쿠스 (*Acinetobacter calcoaceticus*), 아시네토박테르 하에몰라이티쿠스 (*Acinetobacter haemolyticus*), 아에로모나스 히드로필리아 (*Aeromonas hydrophilia*), 아그로박테리움 투메파시엔스 (*Agrobacterium tumefaciens*), 바실러스 안트라시스 (*Bacillus anthracis*), 바실러스 할로듀란스 (*Bacillus halodurans*), 바실러스 서브틸리스 (*Bacillus subtilis*), 박테로이데스 디스타소니스 (*Bacteroides distasonis*), 박테로이데스 에게르티이 (*Bacteroides eggerthii*), 박테로이데스 프라길리스 (*Bacteroides fragilis*), 박테로이데스 오발루스 (*Bacteroides ovalus*), 박테로이데스 3452 A (*Bacteroides 3452A*) 상동 그룹, 박테로이데스 스플란키니쿠스 (*Bacteroides splanchnicus*), 박테로이데스 테타이오타오미크론 (*Bacteroides thetaiotaomicron*), 박테로이데스 유니포르미스 (*Bacteroides uniformis*), 박테로이데스 불가투스 (*Bacteroides vulgatus*), 보르데텔라 브론키셉티카 (*Bordetella bronchiseptica*), 보르데텔라 파라페르투스시스 (*Bordetella parapertussis*), 보르데텔라 페르투스시스 (*Bordetella pertussis*), 보렐리아 버그도르페리 (*Borrelia burgdorferi*), 브란하멜라 카타랄리스 (*Branhamella catarrhalis*), 브루셀라 멜리텐시스 (*Brucella melitensis*), 부르크홀데리아 세파시아 (*Burkholderia cepacia*), 부르크홀데리아 슈도말레이 (*Burkholderia pseudomallei*), 캄필로박테르 콜로이 (*Campylobacter coli*), 캄필로박테르페투스 (*Campylobacterfetus*), 캄필로박테르 제주니 (*Campylobacter jejuni*), 카울로박테르 크레센투스 (*Caulobacter crescentus*), 시트로박테르 프레운디이 (*Citrobacter freundii*), 클로스트리듐 디피실레 (*Clostridium difficile*), 클로스트리듐 페르프린겐스 (*Clostridium perftingens*), 코리네박테리움 디프테리아에 (*Corynebacterium diphtheriae*), 코리네박테리움 글루타미쿰 (*Corynebacterium glutamicum*), 코리네박테리움 울세란스 (*Corynebacterium ulcerans*), 에드워드시엘라 타르다 (*Edwardsiella tarda*), 엔테로박테르 아에로게네스 (*Enterobacter aerogenes*), 에르비니아 크리산테미 (*Erwinia chrysanthemi*), 엔테로박테르 클로아사에 (*Enterobacter cloacae*), 엔테로코쿠스 파에칼리스 (*Enterococcus faecalis*), 엔테로코쿠스 파에시움 (*Enterococcus faecium*), 에스케리챠 콜라이 (*Escherichia coli*), 프란시셀라 툴라렌시스 (*Francisella tularensis*), 가드네렐라 바지날리스 (*Gardnerella vaginalis*), 하에모필루스 듀크레이 (*Haemophilus ducreyi*), 하에모필루스 하에몰리티쿠스 (*Haemophilus haemolyticus*), 하에모필루스 인플루엔자에 (*Haemophilus influenzae*), 하에모필루스 파라하에몰리티쿠스 (*Haemophilus parahaemolyticus*), 하에모필루스 파라인플루엔자에 (*Haemophilus parainfluenzae*), 헬리코박테르 파일로리 (*Helicobacter pylori*), 클레브시엘라 옥시토카 (*Klebsiella oxytoca*), 클렙시엘라 프뉴모니아에 (*Klebsiella pneumoniae*), 클루이베라 크라이오크레센스 (*Kluyvera cryocrescens*), 레지오넬라 프뉴모필라 (*Legionella pneumophila*), 리스테리아 인노쿠아 (*Listeria innocua*), 리스테리아 모노사이토게네스 (*Listeria monocytogenes*), 리스테리아 웰쉬메리 (*Listeria welshimeri*), 메타노사르시나 아세티보란스 (*Methanosarcina acetivorans*), 메타노사르시나 마제이 (*Methanosarcina mazei*), 모르가넬라 모르가니이 (*Morganella morganii*), 마이코박테리움 아븀 (*Mycobacterium avium*), 마이코박테리움 인트라셀룰라레 (*Mycobacterium intracellulare*), 마이코박테리움 레프라에 (*Mycobacterium leprae*), 마이코박테리움 튜베르클로시스 (*Mycobacterium tuberculosis*), 메소리조븀 로티 (*Mesorhizobium loti*), 네이세리아 고노호에아에 (*Neisseria gonorrhoeae*), 네이세리아 메닌기티디스 (*Neisseria meningitidis*), 파스퇴렐라 하에몰리티카 (*Pasteurella haemolytica*), 파스퇴렐라 물토시다 (*Pasteurella multocida*), 프로비덴시아 알칼리파시엔스 (*Providencia alcalifaciens*), 프로비덴시아 레트게리 (*Providencia rettgeri*), 프로비덴시아 스투아르티이 (*Providencia stuartii*), 프로테우스 미라빌리스 (*Proteus mirabilis*), 프루테우스 불가리스 (*Proteus vulgaris*), 슈도모나스 아시도보란스 (*Pseudomonas acidovorans*), 슈도모나스 아에루기노사 (*Pseudomonas aeruginosa*), 슈도모나스 알칼리제네스 (*Pseudomonas alcaligenes*), 슈도모나스 플루오레센스 (*Pseudomonasfluorescens*), 슈도모나스 푸티다 (*Pseudomonas putida*), 랄스토니아 솔라나세아룸 (*Ralstonia solanacearum*), 살모넬라 엔테리카 아종 엔테리드티디스 (*Salmonella enterica subsp. enteridtidis*), 살모넬라 엔테리카 아종 파라티피 (*Salmonella enterica subsp. paratyphi*), 살모넬라 엔테리카 아종 티피무리움 (*Salmonella enterica, subsp.*

typhimurium), 살모넬라 엔테리카 아종 티피 (*Salmonella enterica, subsp. typhi*), 세라티아 마르세센스 (*Serratia marcescens*), 시겔라 다이센테리아에 (*Shigella dysenteriae*), 시겔라 플렉스네리 (*Shigella flexneri*), 시겔라 손네이 (*Shigella sonnei*), 시노리조븀 멜리로티 (*Sinorhizobium meliloti*), 스타필로코쿠스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*), 스타필로코쿠스 크리세티 (*Streptococcus criceti*), 스타필로코쿠스 에피뎀미디스 (*Staphylococcus epidemmidis*), 스타필로코쿠스 하에몰리티쿠스 (*Staphylococcus haemolyticus*), 스타필로코쿠스 호미니스 (*Staphylococcus hominis*), 스타필로코쿠스 하이이쿠스 (*Staphylococcus hyicus*), 스타필로코쿠스 인테르메디우스 (*Staphylococcus intermedius*), 스테노트로포모나스 말토필리아 (*Stenotrophomonas maltophilia*), 스타필로코쿠스 사카로라이티쿠스 (*Staphylococcus saccharolyticus*), 스타필로코쿠스 사프로파이티쿠스 (*Staphylococcus saprophyticus*), 스타필로코쿠스 시우리 (*Staphylococcus sciuri*), 스트렙토마이세스 아베르미틸리스 (*Streptomyces avermitilis*), 스트렙토마이세스 코엘리콜로르 (*Streptomyces coelicolor*), 스트렙토코쿠스 아갈락티아에 (*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코쿠스 프뉴모니아에 (*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코쿠스 파이오제네스 (*Streptococcus pyogenes*), 술포발블로부스 소피아타리쿠스 (*Sulfobalblobus soffiataricus*), 테르모토가 마리티마 (*Thermotoga maritima*), 비브리오 콜레라에 (*Vibrio cholerae*), 비브리오 파라하에모락티쿠스 (*Vibrio parahaemolyticus*), 보게셀라 인디고페라 (*Vogesella indigofera*), 잔토모나스 악소노포디스 (*Xanthomonas axonopodis*), 잔토모나스 캄페스트리스 (*Xanthomonas campestris*), 예르시니아 엔테로콜리티카 (*Yersinia enterocolitica*), 예르시니아 인테르미디아 (*Yersinia intermedia*), 예르시니아 페스티스 (*Yersinia pestis*), 및 예르시니아 슈도투베르쿨로시스 (*Yersinia pseudotuberculosis*).

[0821] **백신화 또는 접종과 관련된 방법**

[0822] 본원에 기재된 것은 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제와 조합된 백신을 인간 또는 포유동물에게 동시투여하는 것을 포함하는, 백신의 유효성을 향상시키기 위한 방법이다.

[0823] 백신의 비-제한적인 예는 간염, 인플루엔자, 홍역, 풍진, 파상풍, 폴리오, 광견병 등에 대항하는 항체를 자극하기 위한 백신이다.

[0824] 그러므로, 기재된 방법은 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제 및 임의의 동시투여된 화합물을 국소로, 구강으로, 경구로, 경피로, 피하로, 눈, 질, 직장 및 코의 점막으로, 정맥내로, 및 근육내로 투여하는 것 (또는 세포와 접촉시키는 경우에는 시험관 내, 생체 내 또는 생체 외로) 을 포함한다.

[0825] 다음은 본 발명에 따른 방법의 비-제한적인 예이다.

[0826] 세포를 생체 내, 시험관 내, 또는 생체 외에서, 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포 내 HIF-1 안정화를 증가시키기 위한 방법.

[0827] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 증가된 세포성 면역을 필요로 하는 대상의 세포성 면역 반응을 증가시키기 위한 방법.

[0828] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 감소된 세포성 면역을 유발하는 의학적 병태로 진단된 대상의 세포성 면역 반응을 증가시키기 위한 방법.

[0829] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 감소된 세포성 면역을 유발하는 의학적 병태로 진단된 대상의 세포성 면역 반응을 증가시키기 위한 방법.

[0830] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 저해제를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 감소된 세포성 면역을 유발하는 의학적 병태가 있는 대상의 세포성 면역 반응을 증가시키기 위한 방법.

[0831] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 저해제를 암이 있는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 암을 치료하기 위한 방법.

[0832] 유효량의 하나 이상의 HIF-1α 저해제를 암으로 진단된 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상 내 세포 HIF-1의 수준을 안정화시켜 면역 반응을 증가시킴으로써 암으로 진단된 대상을 치료하기 위한 방법.

[0833] 유효량의, 하나 이상의 화학치료제 또는 화학치료 화합물 및 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 포함하는 조성물을 암으로 진단된 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상 내 세포 HIF-1 의 수준을 안정화시켜 면역 반응을 증가시킴으로써 암으로 진단된 대상을 치료하기 위한 방법.

[0834] 유효량의 하나 이상의 HIF-1α 저해제를 암이 있는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상 내 세포 HIF-1 의

수준을 안정화시켜 면역 반응을 증가시킴으로써 대상에서 암을 치료하기 위한 방법.

[0835] 유효량의, 하나 이상의 화학치료제 또는 화학치료 화합물 및 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 포함하는 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상 내 세포 HIF-1 의 수준을 안정화시켜 면역 반응을 증가시킴으로써 대상에서 암을 치료하기 위한 방법.

[0836] 유효량의 하나 이상의 HIF-1α 저해제를 암으로 진단된 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 암으로 진단된 대상을 치료하기 위한 방법.

[0837] 유효량의, 하나 이상의 화학치료제 또는 화학치료 화합물 및 하나 이상의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 포함하는 조성물을 암으로 진단된 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 암으로 진단된 대상을 치료하기 위한 방법.

[0838] 하나 이상의 화학치료제 또는 화학치료 화합물 및 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 동시투여함으로써, 암으로 진단된 대상을 치료하기 위한 방법.

[0839] 하나 이상의 화학치료제 또는 화학치료 화합물 및 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 동시투여함으로써, 암을 갖는 대상을 치료하기 위한 방법.

[0840] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 감염에 대항하여 대상에서 감염을 예방적으로 치료하기 위한 방법.

[0841] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 미생물에 의해 야기된 대상에서의 감염을 치료하기 위한 방법.

[0842] 유효량의 하나 이상의 HIF-1α 저해제를 감염이 있는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 감염이 박테리아, 바이러스, 효모, 진균 또는 기생충으로부터 선택된 병원체에 의해 야기되는, 대상에서의 감염을 치료하기 위한 방법.

[0843] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 미생물에 의해 야기된 감염이 있는 것으로 진단된 대상을 치료하기 위한 방법.

[0844] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 하나의 대상에서 또다른 대상으로의 미생물에 의해 야기된 질환의 전염을 예방하기 위한 방법.

[0845] 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제와 조합된 백신을 대상에게 동시투여하는 것을 포함하는, 백신의 유효성을 향상시키기 위한 방법.

[0846] 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제와 조합된 백신을 포함하는 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 백신의 유효성을 향상시키기 위한 방법.

[0847] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-4α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 저산소증 유발 인자-1 알파 (HIF-1α) 4-프롤릴 히드록실라아제 활성을 저해하여 HIF-1 의 세포 수준을 안정화시키기 위한 방법.

[0848] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상과 접촉시키는 것을 포함하는, 대상에서 저산소증 유발 인자-1 (HIF-1) 의 세포 수준을 조절하기 위한 방법.

[0849] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 정상 산소증 상태 동안 대상에서 HIF-1 의 세포 수준을 증가시키기 위한 방법.

[0850] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 빈혈을 치료하기 위한 방법.

[0851] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 빈혈을 갖는 것으로 진단된 대상을 치료하기 위한 방법.

[0852] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 혈관형성을 증가시키기 위한 방법.

[0853] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 증가된 혈관형성에 대한 필요를 갖는 대상을 치료하기 위한 방법.

[0854] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 패혈증을 치료하기 위한 방법.

[0855] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 패혈증을 갖는 것으로 진단된 대상을 치료하기 위한 방법.

[0856] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 말초 혈관 질환을 치료하기 위한 방법.

[0857] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 말초 혈관 질환을 갖는 것으로 진단된 대상을 치료하기 위한 방법.

[0858] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 상처를 치료하기 위한 방법.

[0859] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 상처를 갖는 대상을 치료하기 위한 방법.

[0860] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 상처의 감염을 예방하기 위한 방법.

[0861] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 당뇨병을 치료하기 위한 방법.

[0862] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병을 갖는 것으로 진단된 대상을 치료하기 위한 방법.

[0863] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 고혈압을 치료하기 위한 방법.

[0864] 유효량의 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 고혈압을 갖는 것으로 진단된 대상을 치료하기 위한 방법.

[0865] 다음은 추가로 기재된 것이다:

[0866] 상처 치료용 의약의 제조를 위한, 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도.

[0867] 암 치료용 의약의 제조를 위한, 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도.

[0868] 감소된 세포성 면역성을 갖는 대상에서의 세포성 면역 증가용 의약의 제조를 위한, 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도.

[0869] 감소된 면역 반응을 갖는 대상에서의 면역 반응 증가용 의약의 제조를 위한, 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도.

[0870] 감염 치료용 의약의 제조를 위한, 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도.

[0871] 감염이 병원체에 의해 야기되는, 대상에서의 감염의 예방적 방지용 의약의 제조를 위한, 하나 이상의 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 용도.

[0872] **절차**

[0873] **EGLN-1 활성 검정**

[0874] 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. 재조합 인간 EGLN-1-179/426 을 상기 및 보충 데이터에서 기재된 바와 같이 제조하였다. 전체 길이 재조합 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-1α 펩티드를 기질로서 사용하였다. 반응을 총 부피 50 μL [TrisCl (5 mM, pH 7.5), 아스코르베이트 (120 μM), 2-옥소글루타레이트 (3.2 μM), HIF-1α (8.6 μM) 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 농

도에서 디메틸 술폭시드 중 제조하였다. 실온에서 20 분 후, 10 μL 의 반응 혼합물을 50 μL 의 질량 분석법 매트릭스 용액 (α-시아노-4-히드록시신남산, 50% 아세토니트릴/0.1% TFA 중 5 mg/mL, 5 mM NH_4PO_4) 에 옮겨 반응을 중단시켰다. 2 μL 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 퀩티드 생성물을 확인하였다. 기질의 생성물에 대한 전환 % 로서 정의된 데이터를 GraphPad Prism 4 에서 분석하여 IC_{50} 값을 계산하였다.

[0875] **VEGF ELISA 검정**

[0876] 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 μL 의 Opti-MEM (Gibco, Carlsbad, CA) 으로 세정하여 혈청을 제거하였다. DMSO 중 화합물을 Opti-MEM 에서 연속 희석하고 (100 μM 로 시작) 세포에 첨가하였다. 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.

[0877] **마우스 허혈성 뒷다리 연구**

[0878] 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 카보네이트 완충액, 50 mM; pH 9.0) 또는 비히클 중 시험 화합물을 50 mg/kg 또는 100 mg/kg 에서 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 마취하에 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 ℃ 에서 보관하였다.

[0879] **마우스 혈청 EPO 검정**

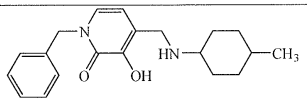
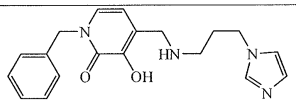
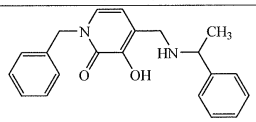
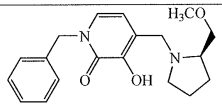
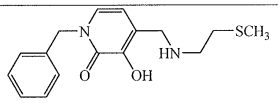
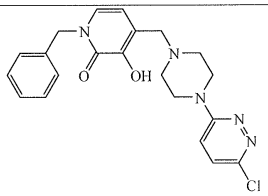
[0880] 마우스 혈청 EPO 를, 제조사의 지시사항에 따라 R&D Systems 사제 Mouse Quantikine Erythropoietin ELISA 키트를 사용하여 검출하였다.

[0881] **마우스 조직 HIF 웨스턴 블롯 분석**

[0882] -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 첨가하였다. 현탁액을 4℃ 에서 4 시간 동안 원뿔형 미세원심분리관에서 인큐베이션하였다. 단백질 A/G-결합 아가로오스 비드 (40 μL 의 50% 현탁액) 를 이후 튜브에 첨가하였다. 4℃ 에서 밤새 동축 회전시킨 후, 비드를 빙냉 인산완충식염수로 3 회 세정하였다. 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 세정하고, 서양고추냉이 퍼옥시다아제-컨쥬게이션된 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 캡쳐하였다.

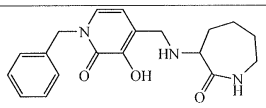
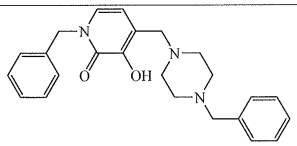
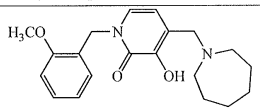
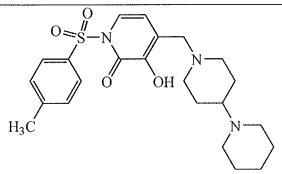
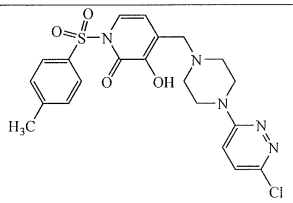
[0883] 하기 표 VIII 은 본 발명에 따른 화합물에 대한 생체내 반응의 비-제한적 예 (예를 들어 HIFPH2 (EGLN1) 저해 및 VEGF 자극) 를 제공한다.

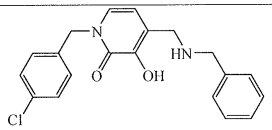
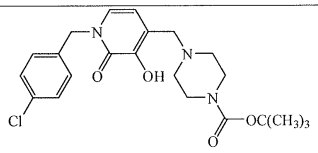
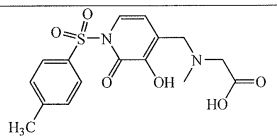
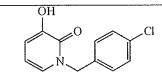
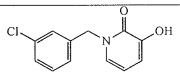
표 VIII

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

[0884]

[0885]

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(1*H*)-온	17	12.6
A18	 1-(2-메톡시벤질)-3-히드록시-4-(아제판-1-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온	18	29.2
D10	 1-[(4-메틸페닐)술포닐]-3-히드록시-4-(1,4'-비피페리딘-1'-일메틸)피리딘-2(1*H*)-온	4.4	27
D14	 1-[(4-메틸페닐)술포닐]-3-히드록시-4-{[4-(6-클로로피리다진-3-일)피페라진-1-일]메틸}피리딘-2(1*H*)-온	12	19

번호	화합물	HIFPH2 IC_{50} (μM)	VEGF IC_{50} (μM)
C1	 1-(4-클로로벤질)-3-히드록시-4-[(4-벤질아미노)메틸]피리딘-2(1*H*)-온	12	42
A41	 *tert*-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

[0886]

[0887] 화합물 F2 를 상기 본원에서 기재된 마우스 혈청 EPO 검정에서 추가로 시험하였으며 EPO EC_{50} = 14 μM 을 갖는 것으로 발견되었다.

[0888] **증대된 호중구 활성**

[0889] 본 발명의 한 양상은 기재된 화합물이 제공할 수 있는 증가된 호중구 활성 및 증가된 호중구 수명에 관한 것이다. 하기는 기재된 화합물에 의한 증가된 식세포 작용 방법 및 예시를 제공한다. 하기 예에서 스타필로코쿠스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) 뉴먼 세포주는 ATCC # 25904 이고 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스 균주는 ATCC # 33591 이며, U937 세포주는 ATCC # CRL-1593.2 이다. HaCaT 세포를 [Boukamp P *et al*., "Normal keratinization in a spontaneously immortalized aneuploid human keratinocyte cell line." *J Cell Biol*. (1988) Mar:106(3):761-71] 의 절차에 의해 생성시켰다.

[0890] 박테리아 검정을 위해, S. 아우레우스 (ATCC 33591) 를 Todd-Hewitt 브로쓰 (THB) 에서 대수기 (OD_{600} 0.4 또는 ~5 x 10^7 cfu/mL) 까지 성장시킨 후 펠렛화하고, 세정하고 PBS 또는 RPMI 1640 조직-배양 배지에서 원하는 농도로 재현탁하였다. 건강한 지원자로부터의 정맥혈을 전혈 및 호중구 단리에 사용할 수 있다. 호중구는 제조사의 지시사항에 따라 PolyMorphPrep 키트 (Axis Shield) 를 사용하여 정제될 수 있다. 인간 단핵세포 세포주 U937 은 RPMI 1640 + 10% 송아지 태아 혈청, 1 mmol/L NaPyr, 10 mmol/L HEPES 및 글루코오스에서 증식될 수 있다. 전혈 또는 식세포는 미모신 (Sigma-Aldrich) (0-500 μmol/L) 과 함께 2-4 시간 동안 예비인큐베이션된 후 S. 아우레우스 (300 μL 의 전혈에 추가된 100 μL 중 10^5 cfu 또는 단리된 식세포에 대해 세포당 1 박테리아의 MOI 로) 로 챌린지될 수 있다. 생존하는 S. 아우레우스 콜로니-형성 단위의 수측정을 위해, 이후 분취액을 30 분 (전혈 및 호중구) 또는 60 분 (U937 단핵구) 후 THB 아가에 플레이팅하였다.

[0891] **실시예 5**

[0892] 50 μM 및 200 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물, 디메틸 술폭시드 (DMSO) 로 이루어지는 대조군과 함께, 단리

된 인간 호중구를 37℃ 에서 1 시간 동안 예비인큐베이션하였다. 스타필로코쿠스 아우레우스 (뉴먼 균주)를 이후 대략 0.1 의 MOI (10 호중구 마다 1 박테리아) 로 호중구에 첨가하였다. 샘플을 60 분 및 90 분에 채취하였는데, 호중구를 물에 용해시키고, 총 잔여 박테리아를 Todd-Hewitt 브로쓰 (THB) 아가 플레이트에서 수측정하였다.

[0893] **도 2** 는 50 μM 및 200 μM 농도에서 S. 아우레우스 (뉴먼 균주) 의 사멸 증대를 제공하는데 있어서의 표 VIII 에 기재된 화합물 대 대조군의 유효성을 나타낸다. **도 2** 에서 볼 수 있듯이, 감염 후 90 분에서, 대략 절반의 콜로니 형성 단위가 200 μM 농도에서 부재하였다.

[0894] **실시예 6**

[0895] 인간 단핵구 세포주 U937 로부터의 세포를, 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물 및 DMSO 로 이루어지는 대조군과 함께, 5% CO_2 의 분위기 하에 37℃ 에서 2 시간 동안 예비인큐베이션하였다. 스타필로코쿠스 아우레우스 (병독성 뉴먼 균주) 를 이후 대략 1 의 MOI (1 세포 마다 1 박테리아) 로 세포에 첨가하였다. 샘플을 감염 후 30, 60, 90 및 120 분에 채취하였다. U937 세포를 Triton™ 으로 용해하고, 박테리아 잔여량을 THB 아가 플레이트에서 수측정하였다.

[0896] **도 3** 에서 나타낸 바와 같이, 4-프롤릴 히드록실라아제 저해제인 표 VIII 에 기재된 화합물은 대조군 (DMSO) 과 비교시 S. 아우레우스를 사멸시키는데 있어서 효과적이었다. 120 분에서, 표 VIII 에 기재된 화합물은 단핵구 세포가 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리되는 경우 뉴먼 균주 S. 아우레우스를 84% 사멸시킴으로써, 연장된 호중구 수명으로 인한 식세포작용 증가를 나타내었다.

[0897] **실시예 7**

[0898] 인간 단핵구 세포주 U937 로부터의 세포 2 개 샘플을 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 전처리하였다. 2 개 샘플 모두 5% CO_2 의 분위기 하에 37℃ 에서, 1 개 샘플은 1 시간 동안 예비인큐베이션하고 다른 샘플은 2 시간 동안 예비인큐베이션하였다. 이후 S. 아우레우스 (병독성 뉴먼 균주) 를 대략 1-2 의 MOI (1 세포 마다 1-2 박테리아) 로 세포에 첨가하였다. 세포의 분취액을 감염 후 30, 60, 90 및 120 분에서 각각의 샘플로부터 제거하고, U937 세포를 즉시 Triton™ 으로 용해하고, 총 잔여 박테리아를 THB 아가 플레이트에서 수측정하였다.

[0899] **도 4** 에서 나타낸 바와 같이, 1 시간 동안 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 전처리한 U937 단핵구 세포 (흑색 막대) 는 감염 후 120 분에서 존재하는 콜로니 형성 단위가 거의 없었던 한편, 감염 전 2 시간 전처리한 세포는 비처리한 세포에 비해 대략 15% 의 존재하는 콜로니 형성 단위를 가졌다. 또한, **도 4** 는 U937 단핵구 세포가 S. 아우레우스 (뉴먼 균주) 에 노출된 후 1 시간 내에, 존재하는 콜로니 형성 단위의 수가 HIF-1α 저해제로 처리되지 않은 세포에 대해 유의하게 감소되었음을 나타낸다.

[0900] **실시예 8**

[0901] 인간 단핵구 세포주 U937 로부터의 세포 2 개 샘플을 5% CO_2 의 분위기 하에 37℃ 에서 1 시간 동안 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 전처리하였다. S. 아우레우스 (뉴먼 균주) 를 1 개 샘플에 추가하고, 다른 샘플은 메티실린 내성 S. 아우레우스 (MRSA) 에 첨가하였다. 두 박테리아 모두 대략 2-3 의 MOI (1 세포 마다 2-3 박테리아) 로 첨가하였다. 세포의 분취액을 감염 후 30, 60, 90 및 120 분에 각각의 샘플로부터 제거하였다. U937 세포를 즉시 Triton™ 으로 용해하고, 총 잔여 박테리아를 THB 아가 플레이트에서 수측정하였다.

[0902] **도 5** 에서 나타낸 바와 같이, 감염 후 120 분에서, MRSA 감염 세포는 흑색 막대로 나타낸 바와 같은 대조군에 비해, 단지 25% 의 존재하는 콜로니 형성 단위의 평균 % 를 가졌다. 또한 **도 5** 에서 나타낸 바와 같이, 감염 후 60 분에서 S. 아우레우스의 뉴먼 균주는 대조군에 비해, 단지 대략 12% 의 존재하는 콜로니 형성 단위의 평균 % 를 가졌으며, 빗금 막대로 나타내는 바로서 감염 후 120 분에서 콜로니 형성 단위가 거의 존재하지 않았다.

[0903] **실시예 9**

[0904] 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리된 인간 단핵구 세포주 U937 로부터의 세포 2 개 샘플을 S. 아우레우스 (뉴먼 균주) 및 메티실린 내성 S. 아우레우스 (MRSA) 로 감염시켰다. 두 박테리아 모두 대략 2-3 의 MOI (1 세포 마다 2-3 박테리아) 로 첨가하였다. 세포의 분취액을 감염 후 30, 60, 90 및 120 분에 각각의

샘플로부터 제거하였다. U937 세포를 즉시 Triton™ 으로 용해하고, 총 잔여 박테리아를 THB 아가 플레이트에서 수측정하였다.

[0905] **도 6** 에서 나타낸 바와 같이, 표 VIII 에 기재된 화합물로 전처리하지 않아도, 감염 후 60 분에서, S. 아우레우스의 뉴먼 균주는 흑색 막대로 나타내는 바와 같이, 대조군에 비해 단지 25% 의 존재하는 콜로니 형성 단위의 평균 % 를 가졌다. MRSA 균주는 빗금 막대로 나타내는 바와 같이, 대조군에 비해 대략 40% 미만의 존재하는 콜로니 형성 단위의 평균 % 로 감소되었다.

[0906] **실시예 10**

[0907] 인간 단핵구 세포주 U937 로부터의 세포 3 개 샘플을 100 μM 미모신, 2 μg/mL 반코마이신 또는 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리하였다. 각각의 샘플을 S. 아우레우스 (뉴먼 균주) 또는 메티실린 내성 S. 아우레우스 (MRSA) 로 감염시켰다. 두 박테리아 모두 대략 2-3 의 MOI (1 세포 마다 2-3 박테리아) 로 첨가하였다. 감염 후 120 분에 모든 6 개 샘플로부터 분취액을 채취하고, U937 세포를 즉시 Triton™ 으로 용해하고 총 잔여 박테리아를 THB 아가 플레이트에서 수측정하였다.

[0908] **도 7** 에서 나타낸 바와 같이, 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물은 미모신 처리 세포에 비해, 두 박테리아 균주 모두, 즉 S. 아우레우스, 뉴먼 (빗금 막대) 또는 MRSA (흑색 막대) 의 사멸을 증대시켰다. **도 7** 에서 추가로 나타낸 바와 같이, 뉴먼 균주를 나타내는 빗금 막대를 참조하여, 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리한 샘플은 반코마이신으로 처리한 세포보다 더 낮은 존재하는 콜로니 형성 단위의 평균 % 를 가졌다. MRSA 로 감염된 U937 세포 (흑색 막대) 는 비처리 세포에 대해 대략 40% 의 존재하는 콜로니 형성 단위를 가졌으며 미모신 처리 세포의 수의 절반 미만을 가졌다.

[0909] **도 8** 은 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리시 감염 후 30, 60, 90 및 120 분에서의 인간 단핵구 세포 (U937) 용 대조군에 대한 존재하는 콜로니 형성 단위의 평균 % (뉴먼 균주) 를 나타낸다. 흑색 막대는 S. 아우레우스로의 감염 시기에 시작하는 표 VIII 에 기재된 화합물로의 처리를 나타내고, 빗금 막대는 표 VIII 에 기재된 화합물로 전처리된 세포를 나타내며, 백색 막대는 S. 아우레우스로의 감염 전 2 시간에 전처리된 세포를 나타낸다.

[0910] **도 9** 는 HaCaT 세포가 상기 실시예에 따라 800 μM 미모신, 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물 또는 1 μg/mL 반코마이신으로 1 시간 동안 전처리된 후 S. 아우레우스 (뉴먼 균주, 빗금 막대) 및 메티실린 내성 S. 아우레우스 (MRSA, 흑색 막대) 가 접종된 경우, 감염 후 120 분 대 DMSO (대조군) 에 존재하는 콜로니 형성 단위의 평균 % 를 나타낸다. **도 10** 은 HaCaT 세포가 상기 실시예에 따라 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 1 시간 동안 전처리되는 경우, S. 아우레우스의 뉴먼 균주 (빗금 막대) 및 MRSA (흑색 막대) 에 대한 감염 후 30, 60, 90 및 120 분에서의 존재하는 콜로니 형성 단위의 평균 % 를 나타낸다.

[0911] **도 11** 은 야생형 대조군 (H) 대 1 μM (E), 10 μM (F) 및 50 μM (G) 의 투여량에서의 표 VIII 에 기재된 화합물로의 처리 결과로서 야생형 쥐과 배아 섬유아세포에서의 포스포글리세레이트 키나아제 (PGK) 발현의 상향 조절, 및 HIF-1 녹 아웃 대조군 (D) 및 1 μM (A), 10 μM (B) 및 50 μM (C) 의 투여량에서의 표 VIII 에 기재된 화합물로의 처리 결과로서 HIF-1 녹 아웃 세포에서의 PGK 발현의 상향 조절의 결여를 나타낸다. 두 세포 유형을 모두 7 시간 동안 처리하였다.

[0912] **도 12** 는 야생형 대조군 (G) 대 1 μM (E), 10 μM (F) 의 투여량에서의 표 VIII 에 기재된 화합물로의 처리 결과로서 야생형 쥐과 배아 섬유아세포에서의 포스포글리세레이트 키나아제 (PGK) 발현의 상향 조절, 및 HIF-1 녹 아웃 대조군 (D) 및 1 μM (A), 10 μM (B) 및 50 μM (C) 의 투여량에서의 표 VIII 에 기재된 화합물로의 처리 결과로서 HIF-1 녹 아웃 세포에서의 PGK 발현의 상향 조절의 결여를 나타낸다.

[0913] **도 13** 은 야생형 대조군 (H) 대 1 μM (E), 10 μM (F) 및 50 μM (G) 의 투여량에서의 표 VIII 에 기재된 화합물로의 처리 결과로서 야생형 쥐과 배아 섬유아세포에서의 포스포글리세레이트 키나아제 (PGK) 발현의 상향 조절, 및 HIF-1 녹 아웃 대조군 (D) 및 1 μM (A), 10 μM (B) 및 50 μM (C) 의 투여량에서의 표 VIII 에 기재된 화합물로의 처리 결과로서 HIF-1 녹 아웃 세포에서의 PGK 발현의 상향 조절의 결여를 나타낸다.

[0914] 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 는 세포에서 HIF-1 의 존재에 의존적이다. **도 14** 는 대조군 (H) 대 1 μM (E), 10 μM (F) 및 50 μM (G) 의 투여량에서의 표 VIII 에 기재된 화합물로의 처리 결과로서 야생형 쥐과 배아에서의 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 발현의 상향 조절, 및 HIF-1 녹 아웃 대조군 (D) 및 1 μM (A), 10 μM (B) 및 50 μM (C) 의 투여량에서의 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리된 HIF-1 녹 아웃 세포에서의 VEGF 발현의

상향 조절의 결여를 나타낸다. 두 세포 유형을 모두 7 시간 동안 처리하였다. **도 14** 에서 볼 수 있듯이, 10 μM (F) 및 50 μM (G) 에서 투여하는 경우 VEGF 가 증가하였다. HIF-1 녹 아웃 세포에서, 야생형 대조군 (H) 및 HIF-1 녹 아웃 대조군 (D) 에 비해, HIF-1 녹 아웃 세포가 1 μM (A), 10 μM (B) 및 50 μM (C) 에서 투여되는 경우 PGK 상향 조절은 증가하지 않았다.

[0915] **상처 치유**

[0916] **실시예 11**

[0917] 24 마리 마우스를 3 개 군으로 나누었다. 제 0 일에 피하 주사에 의해 제 2 군 동물에 박테리아 접종물 (스타필로코쿠스 아우레우스 항생제 민감성 뉴먼 균주 [ATCC #25904]) 을 투여하고, 감염 후 2 시간에 시작하여 6 일 동안 표 VIII 에 기재된 화합물 10 μM 를 투여하였다 (제 0-5 일). 제 1 군에 DMSO 를 피하 주사하였다. 제 3 군은 대조군으로서 역할하였으며 처리를 받지 않았다. 병변 크기를 연구 동안 매일 모니터링하였다. 개방형 상처만을 병변으로서 고려하였으며; 개방형 상처가 없는 덩어리 (bumps) 및 백색 반점은 병변 크기에 대해 측정하지 않았다. 제 7 일에, 최종 병변 크기를 측정하고 마우스를 피부 및 신장에서의 박테리아 부하 (bacterial load) 측정을 위해 희생시켰다. 감염 후 제 7 일에 최종 병변 크기 측정 후 마우스를 희생시키고 병변 피부 조직 및 양쪽 신장 모두를 수집하였다. 피부 및 신장을 인산완충식염수에서 균질화시키고, 연속 희석하고, Todd-Hewitt 아가 플레이트에 플레이팅하여 박테리아의 콜로니 형성 단위를 수측정하였다.

[0918] **도 15** 는 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리된 제 1 군에서의 동물 (흑색 원형 (●)) 대 DMSO 로 처리된 동물 (흑색 사각형 (■)) 에 대한 피부 병변 (상처) 크기에 있어서의 유의한 감소를 나타낸다. **도 15** 에서 나타낸 바와 같이, 마우스를 S. 아우레우스의 뉴먼 균주로 감염시킨 후, 감염 후 2 시간에서 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물 또는 DMSO (대조군) 으로 처리하였다. 데이터는 표 VIII 에 기재된 화합물 (흑색 원형 (●)) 또는 DMSO (흑색 사각형 (■)) 로 처리된 동물에 대한 피부 병변 (상처) 크기에 있어서의 통계적으로 유의한 감소를 나타낸다.

[0919] **도 16** 은 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리된 제 1 군에서의 동물 (흑색 원형 (●)) 대 비처리 동물 (흑색 삼각형 (▲)) 에 대한 피부 병변 (상처) 크기에 있어서의 유의한 감소를 나타낸다. **도 16** 에서 나타낸 바와 같이, 마우스를 S. 아우레우스의 뉴먼 균주로 감염시킨 후, 감염 후 2 시간에서 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리하거나 처리하지 않았다. 데이터는 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리된 동물 (흑색 원형 (●)) 또는 비처리 동물 (흑색 삼각형 (▲)) 에 대한 피부 병변 (상처) 크기에 있어서의 감소를 나타낸다.

[0920] **실시예 12**

[0921] 24 마리 마우스를 3 개 군으로 나누었다. 제 0 일에 피하 주사에 의해 제 1 군 동물에 박테리아 접종물 (스타필로코쿠스 아우레우스 항생제 민감 뉴먼 균주 [ATCC #25904]) 을 투여하고, 감염 후 2 시간에 시작하여 6 일 동안 표 VIII 에 기재된 화합물 10 μM 를 투여하였다 (제 0-5 일). 제 2 군에 DMSO 를 피하 주사하였다. 제 3 군은 대조군으로서 역할하였으며 처리를 받지 않았다. 병변 크기를 연구 동안 매일 모니터링하였다. 개방형 상처만을 병변으로서 고려하였으며; 개방형 상처가 없는 덩어리 및 백색 반점은 병변 크기에 대해 측정하지 않았다. 감염 후 제 7 일에, 최종 병변 크기 측정 후 마우스를 희생시키고 병변 피부 조직 및 양쪽 신장 모두를 수집하였다. 피부 및 신장을 인산완충식염수에서 균질화시키고, 연속 희석하고, Todd-Hewitt 아가 플레이트에 플레이팅하여 박테리아의 콜로니 형성 단위를 수측정하였다.

[0922] **도 17** 은 피부 조직 1 g 당 관찰된 콜로니 형성 단위의 수를 나타낸 플롯 히스토그램이다. 직선은 각각의 군에 대한 평균 값을 나타낸다. 비처리군에 대한 결과는 (A) 에 표시하고, DMSO 처리군에 대한 결과는 (B) 에 표시하고, 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로의 처리군에 대한 결과는 (C) 에 표시하였다.

[0923] **도 18** 은 동물의 신장에서 발견된 박테리아의 관찰된 콜로니 형성 단위의 플롯이다. 비처리군에 대한 결과는 (A) 에 표시하고, DMSO 처리군에 대한 결과는 (B) 에 표시하고, 10 μM 의 표 VIII 에 기재된 화합물로의 처리군에 대한 결과는 (C) 에 표시하였다. 이들 데이터에서 볼 수 있듯이, 표 VIII 에서 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제로 처리된 동물 절반은 신장에 박테리아를 갖지 않았는데, 이는 표 VIII 에 기재된 화합물이 상처로부터 신장으로 감염이 퍼지는 것을 전신적으로 방지할 수 있었다는 것을 나타낸다.

[0924] **실시예 13**

[0925] 20 마리 마우스를 2 개 군으로 나누었다. 제 0 일에 피하 주사에 의해 제 1 군 동물에 박테리아 접종물 (스

트렙토코쿠스 피오게네스 (*Streptococcus pyogenes*) NZ131 [M49 균주]) 을 투여하고, 감염 전 2 시간에 시작하여 4 일 동안 1 일 1 회 표 VIII 에 기재된 화합물로 전처리하였다 (제 0-3 일). 0.5 mg/kg 의 투여량으로 피하 주사하기 전에 표 VIII 에 기재된 화합물을 시클로덱스트란 중에서 제형화하고 증류수로 희석하였다. 병변 크기를 연구 동안 매일 모니터링하였다. 개방형 상처만을 병변으로서 고려하였으며; 개방형 상처가 없는 덩어리 및 백색 반점은 병변 크기에 대해 측정하지 않았다. 감염 후 4 일에, 최종 병변 크기 측정 후 마우스를 희생시키고 병변 피부 조직 및 양쪽 신장 모두를 수집하였다. 피부 및 신장을 인산완충식염수에서 균질화시키고, 연속 희석하고, Todd-Hewitt 아가 플레이트에 플레이팅하여 박테리아의 콜로니 형성 단위를 수측정하였다.

[0926] **도 19** 는 동물 2 개 군을 스트렙토코쿠스 피오게네스 NZ131 [M49 균주] 로 처리한 실시예 13 의 결과를 나타낸다. 데이터는 0.5 mg/kg 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리된 제 1 군에서의 동물 (흑색 삼각형 (▲)) 대 비히클 대조군 (시클로덱스트란) 으로 처리된 동물 (흑색 원형 (●)) 에 대한 피부 병변 (상처) 크기에 있어서의 감소를 나타낸다. **도 20** 은 비히클 대조군 (시클로덱스트란) 으로 처리된 동물에서의 관찰된 피부 병변에 대한 콜로니 형성 단위의 수를 (A) 에 나타내고 0.5 mg/kg 의 표 VIII 에 기재된 화합물로 처리된 군에 대한 결과를 (B) 에 나타낸 실시예 12 의 결과를 또한 나타내는 플롯 히스토그램이다.

[0927] **키트**

[0928] 인간, 포유동물 또는 세포에 전달되는 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 포함하는 키트가 또한 기재된다. 상기 키트는 인간, 포유동물 또는 세포에 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 약학적으로 유효한 용량, 또는 다수 유효 용량에 적합한 물질을 함유하는 폴리뉴클레오티드 또는 용액 양이 동봉되는 밀봉된 용기를 포함할 수 있다. HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제는 멸균 제형으로서 포장될 수 있으며, 밀봉된 용기는 사용시까지 제형의 멸균성이 보존되도록 설계된다.

[0929] 기재된 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제는 또한, 코, 인후 또는 기관지와 같은 신체의 공동 (cavity) 에 활성 치료제를 에어로졸 형태로 전달하기 위해 액체, 에멀젼 또는 현탁액 중 존재할 수 있다. 이들 제제 중 다른 혼합제에 대한 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제의 비는 필요로 하는 투여 형태에 따라 가변적일 것이다.

[0930] 투여의 의도 방식에 따라, 약학 조성물은 고체, 반고체 또는 액체 투여 형태, 예를 들어 정제, 좌제, 알약, 캡슐, 분말, 액체, 현탁액, 로션, 크림, 겔 등의 형태로, 바람직하게는 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태로 존재할 수 있다. 조성물은 상기 나타낸 바와 같이, 유효량의 HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제를 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하며, 추가적으로 기타 약물, 약제, 담체, 보조제, 희석제 등을 포함할 수 있다.

[0931] 고체 조성물에 대한, 통상적인 무독성 고체 담체는 예를 들어 약학용 등급의 만니톨, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 탈크, 셀룰로오스, 글루코오스, 수크로오스, 마그네슘 카보네이트 등을 포함한다. 약학적으로 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 무독성 보조 물질 예컨대 습윤제 또는 유화제, pH 완충제 등, 예를 들어 나트륨 아세테이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 나트륨 아세테이트, 트릴에탄올아민 올레에이트 등을 함유할 수 있다. 이러한 투여 형태를 제조하는 실제적인 방법은 알려져 있거나, 당업자에게 명백할 것이다 (예를 들어, 상기 참조한 "*Remington's Pharmaceutical Sciences*" 참조).

[0932] 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 에멀젼으로서 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.

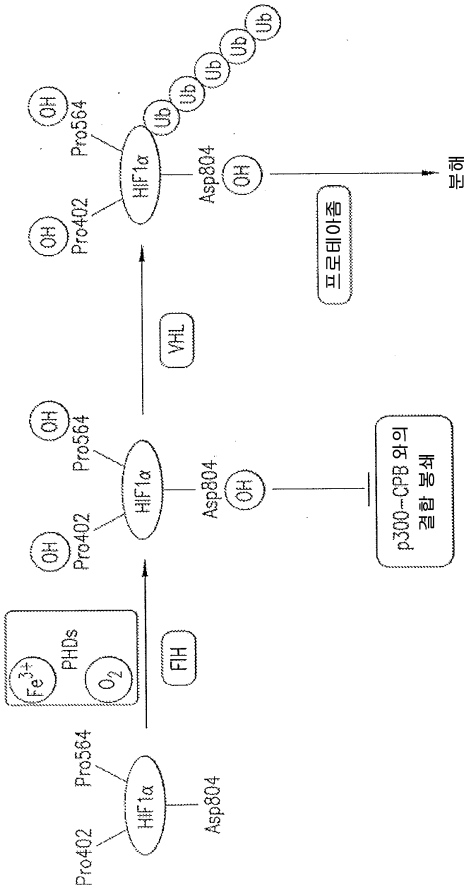
[0933] HIF-1α 프롤릴 히드록실라아제 저해제가 인간 외의 포유동물에게 전달되는 경우, 상기 포유동물은 비-인간 영장류, 말, 돼지, 토끼, 개, 양, 염소, 소, 고양이, 기니피그 또는 설치류일 수 있다. 인간 및 포유동물이라

는 용어는 특정 연령 또는 성별을 표시하지는 않는다. 따라서, 성체 및 신생 대상 뿐 아니라 태아 (남성 또는 여성) 가 포함되는 것으로 의도된다. 환자, 대상, 인간 또는 포유동물은 질환 또는 장애로 피해를 입는 대상을 지칭한다. 용어 "환자" 는 인간 및 가축 대상을 포함한다.

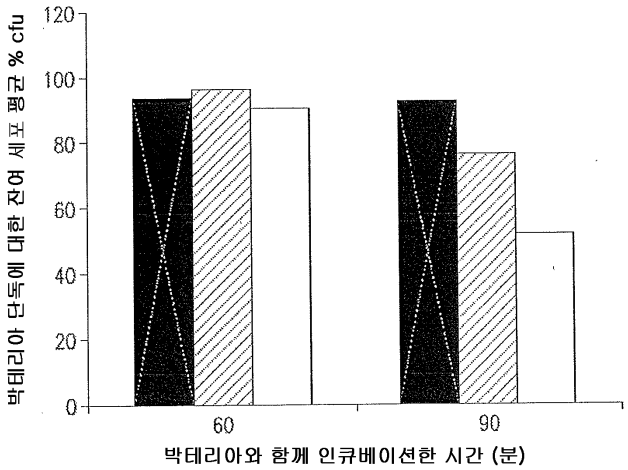
[0934] 본 발명의 특정 구현예를 설명하고 기재하였으나, 본 발명의 취지 및 범주를 벗어나지 않고 다양한 기타 변화 및 변형을 가할 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 그러므로, 본 발명의 범주 내에 있는 모든 이러한 변화 및 변형이 첨부된 특허청구범위에서 포함되는 것으로 의도된다.

도면

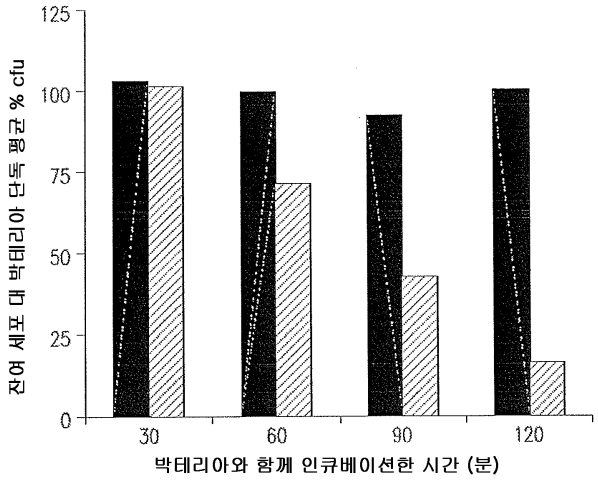
도면1



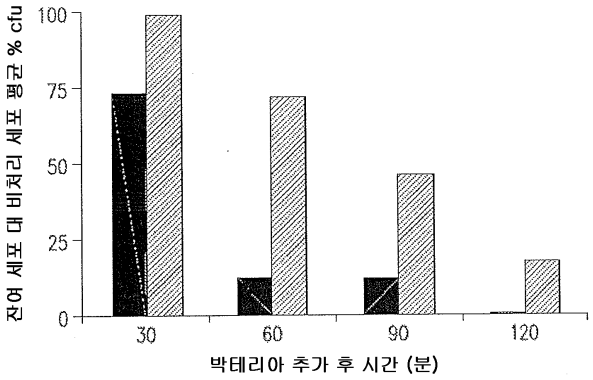
도면2


박테리아 단독에 대한 잔여 세포 평균 % cfu
120
100
80
60
40
20
0
60
90
박테리아와 함께 인큐베이션한 시간 (분)

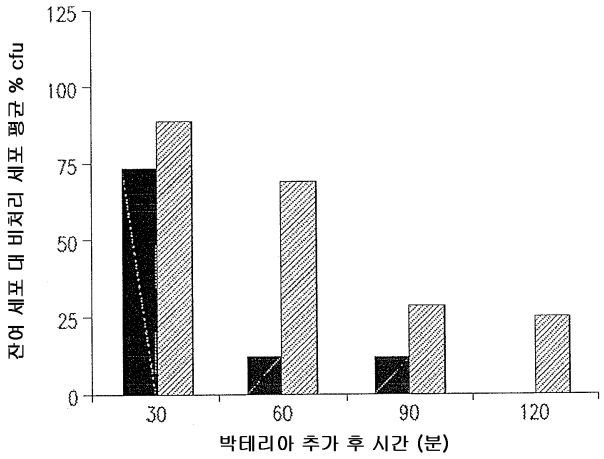
도면3


잔여 세포 대 박테리아 단독 평균 % cfu
125
100
75
50
25
0
30
60
90
120
박테리아와 함께 인큐베이션한 시간 (분)

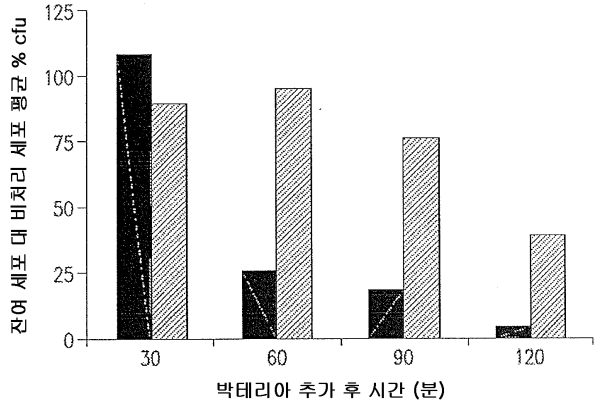
도면4


잔여 세포 대 비처리 세포 평균 % cfu
100
75
50
25
0
30
60
90
120
박테리아 추가 후 시간 (분)

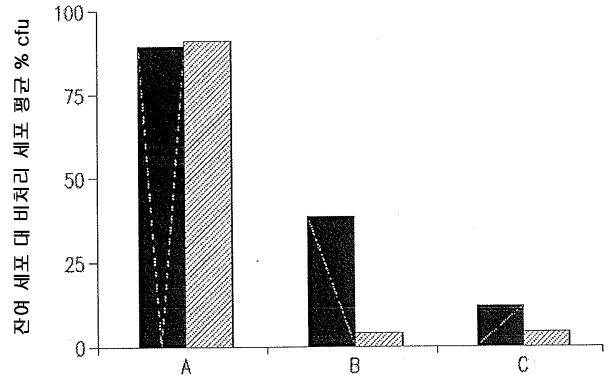
도면5


125
100
75
50
25
0
잔여 세포 대 비처리 세포 평균 % cfu
30
60
90
120
박테리아 추가 후 시간 (분)

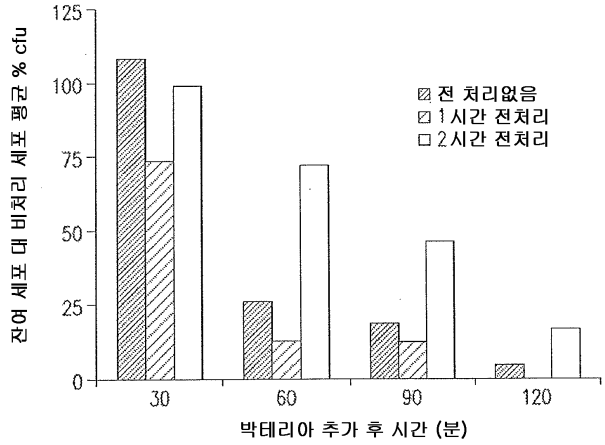
도면6


125
100
75
50
25
0
잔여 세포 대 비처리 세포 평균 % cfu
30
60
90
120
박테리아 추가 후 시간 (분)

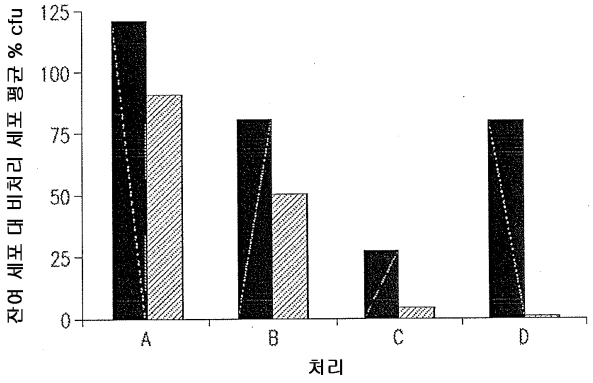
도면7


100
75
50
25
0
잔여 세포 대 비처리 세포 평균 % cfu
A
B
C

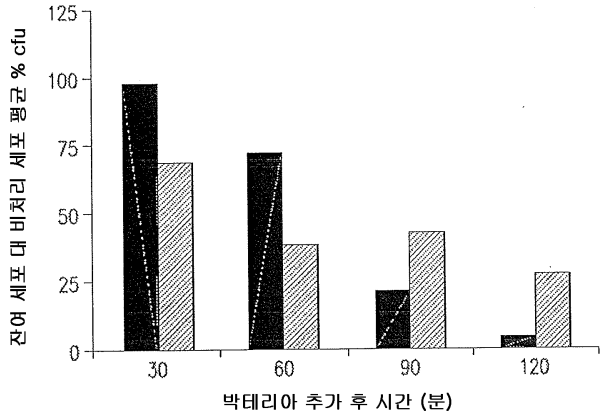
도면8


125
100
75
50
25
0
잔여 세포 대 비처리 세포 평균 % cfu
전 처리없음
1시간 전처리
2시간 전처리
30
60
90
120
박테리아 추가 후 시간 (분)

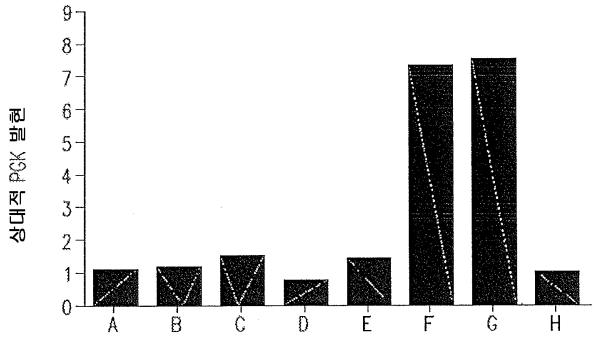
도면9


125
100
75
50
25
0
잔여 세포 대 비처리 세포 평균 % cfu
A
B
C
D
처리

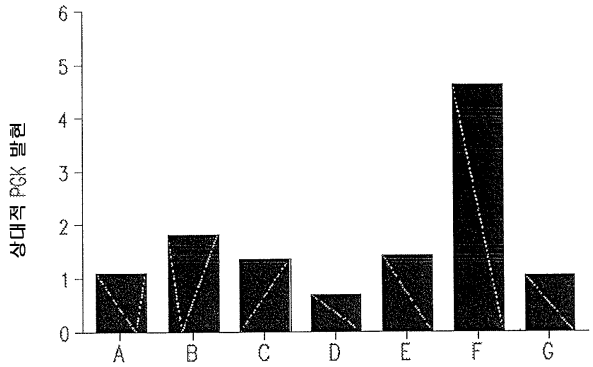
도면10


125
100
75
50
25
0
잔여 세포 대 비처리 세포 평균 % cfu
30
60
90
120
박테리아 추가 후 시간 (분)

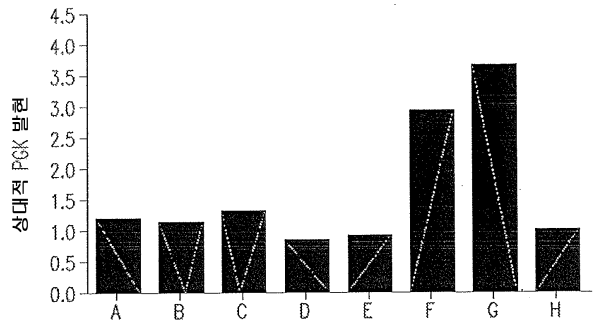
도면11



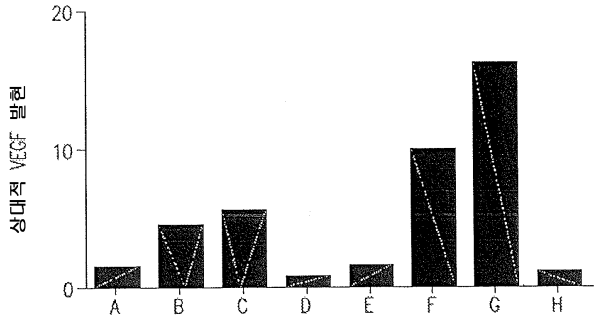
도면12



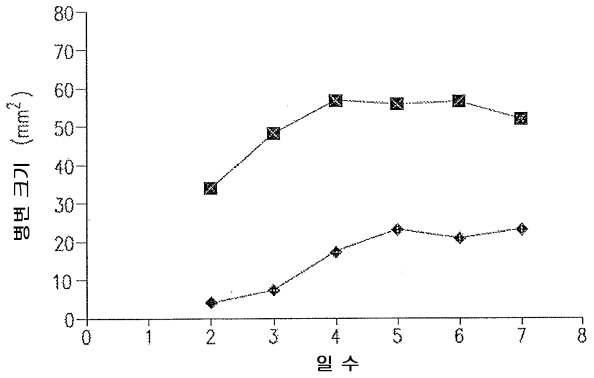
도면13



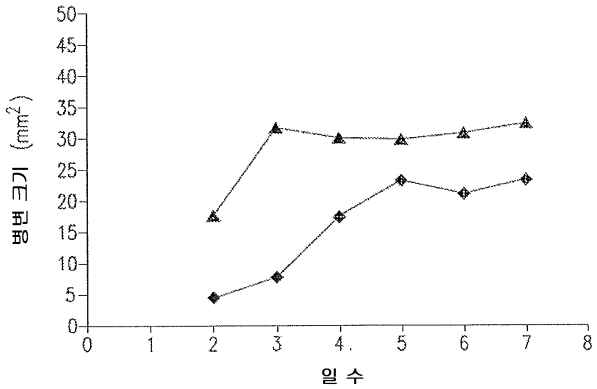
도면14



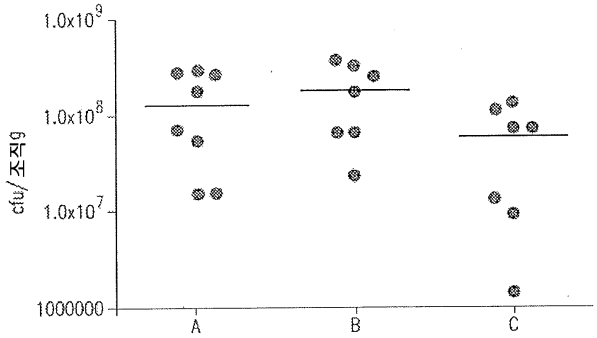
도면15



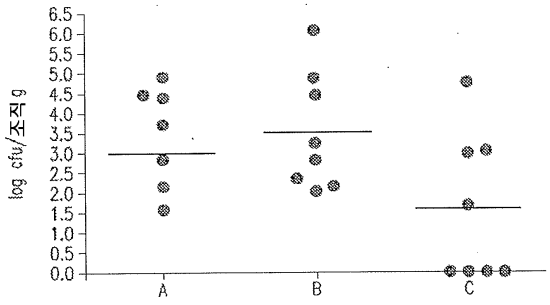
도면16



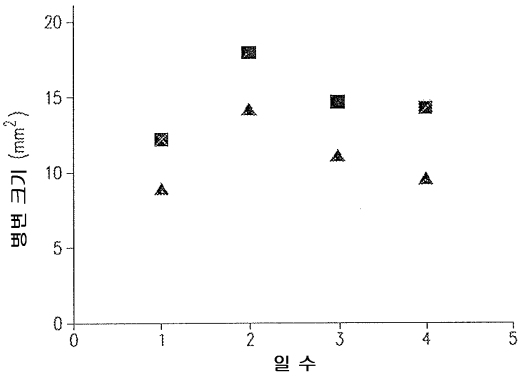
도면17



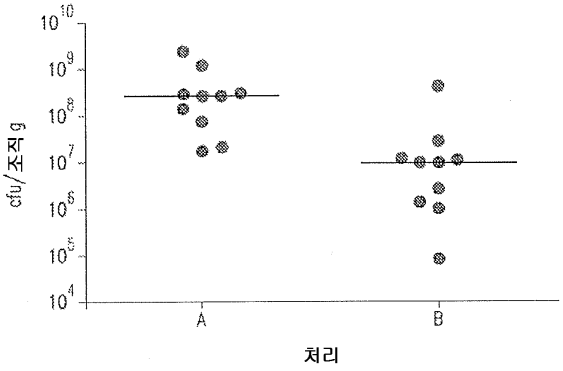
도면18



도면19


병변 크기 (mm²)
20
15
10
5
0
0
1
2
3
4
5
일 수

도면20


cfu/조직 g
10¹⁰
10⁹
10⁸
10⁷
10⁶
10⁵
10⁴
A
B
처리