



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I712411 B

(45) 公告日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 11 日

(21) 申請案號：107141589

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 13 日

(51) Int. Cl.：

*A61K31/4418 (2006.01)**A61K47/02 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61K47/34 (2017.01)**A61K47/44 (2017.01)**A61P7/06 (2006.01)*

(30) 優先權：2013/06/13 美國

61/834,808

2013/10/10 美國

61/889,478

2013/11/01 美國

61/898,890

2013/11/01 美國

61/898,885

2013/12/05 美國

61/912,185

(71) 申請人：美商阿克比治療有限公司 (美國) AKEBIA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：雪爾維茲羅柏特 SHALWITZ, ROBERT (US)；哈特曼恰洛特

HARTMAN, CHARLOTTE (US)；布奇亞克雪 BUCH, AKSHAY (US)；雪爾維茲愛

沙亞 SHALWITZ, ISAIAH (US)；傑努茲約翰 JANUSZ, JOHN (US)；高登尼爾喬瑟

夫 GARDNER, JOSEPH (US)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

US 2007/299086A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：36 項 圖式數：9 共 173 頁

(54) 名稱

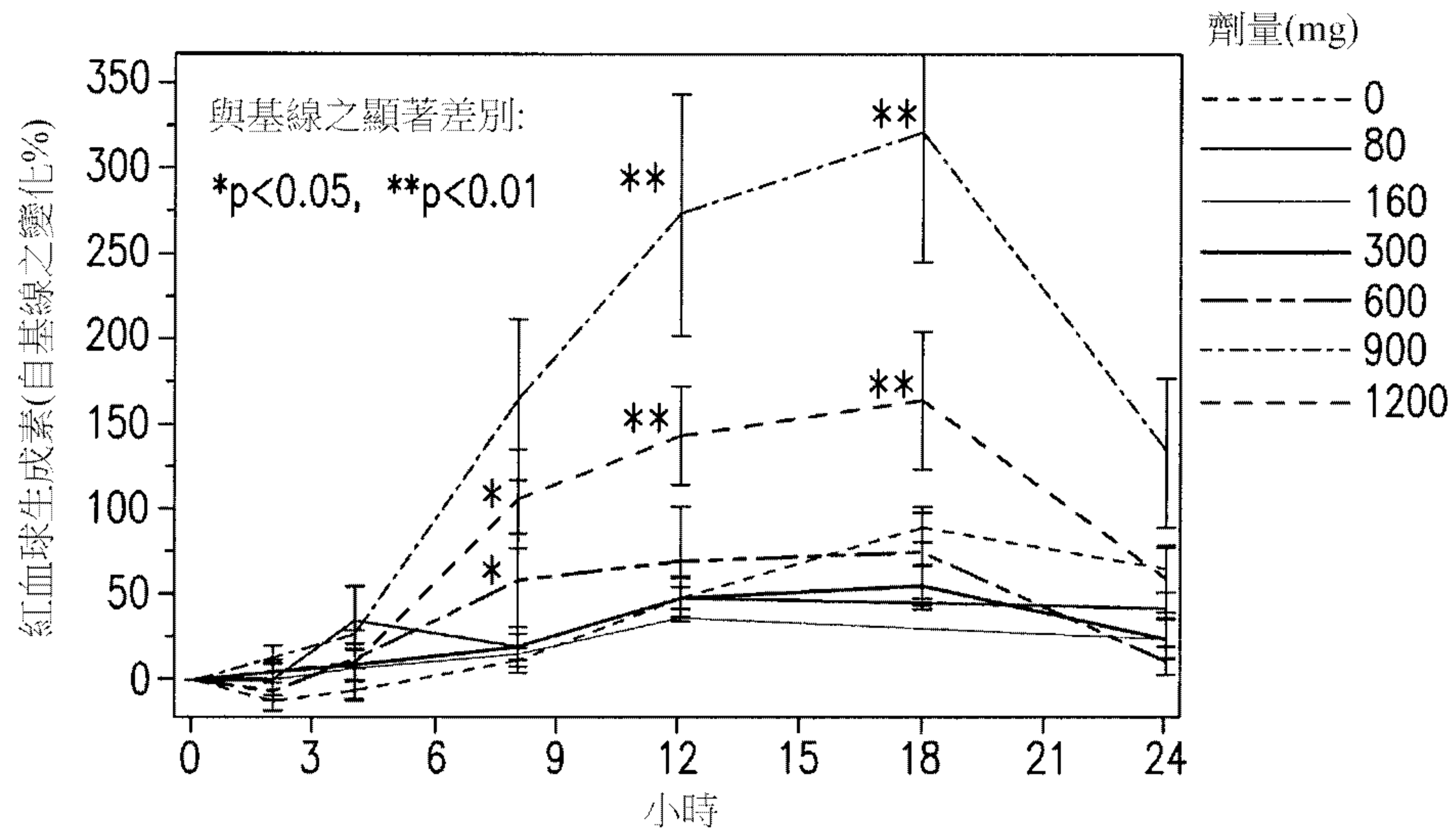
治療貧血之組合物及方法

(57) 摘要

本發明提供使用 HIF 脯胺醯基羥化酶抑制劑治療或預防貧血之特定劑量及給藥方案，該貧血為諸如慢性腎病繼發或關聯之貧血、化學療法關聯或引起之貧血或與 AIDS 關聯之貧血。

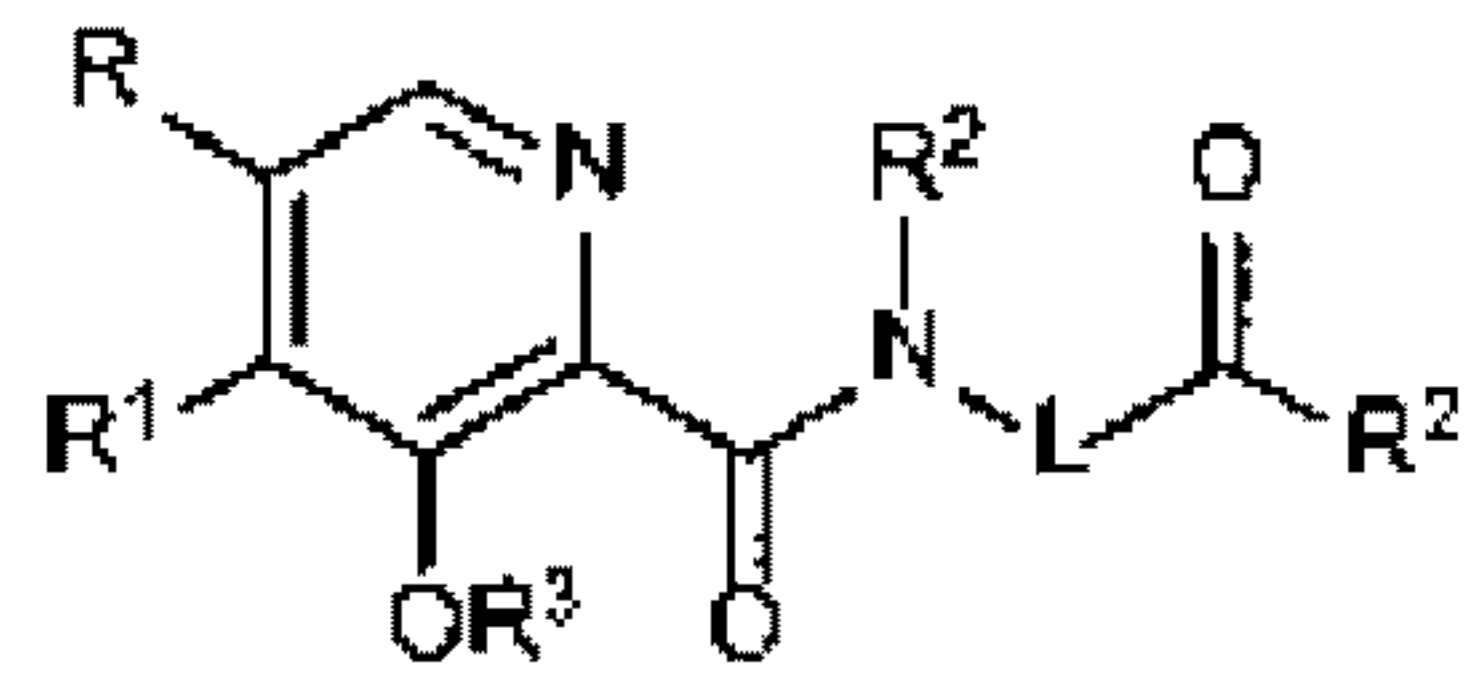
Provided herein are specific doses of, and dosing regimens for, using a HIF prolyl hydroxylase inhibitor in treating or preventing anemia, such as anemia secondary to or associated with chronic kidney disease, anemia associated with or resulting from chemotherapy, or anemia associated with AIDS.

指定代表圖：



【圖1a】

特徵化學式：



式(I)



I712411

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療貧血之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING ANEMIA

【中文】

本發明提供使用HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑治療或預防貧血之特定劑量及給藥方案，該貧血為諸如慢性腎病繼發或關聯之貧血、化學療法關聯或引起之貧血或與AIDS關聯之貧血。

【英文】

Provided herein are specific doses of, and dosing regimens for, using a HIF prolyl hydroxylase inhibitor in treating or preventing anemia, such as anemia secondary to or associated with chronic kidney disease, anemia associated with or resulting from chemotherapy, or anemia associated with AIDS.

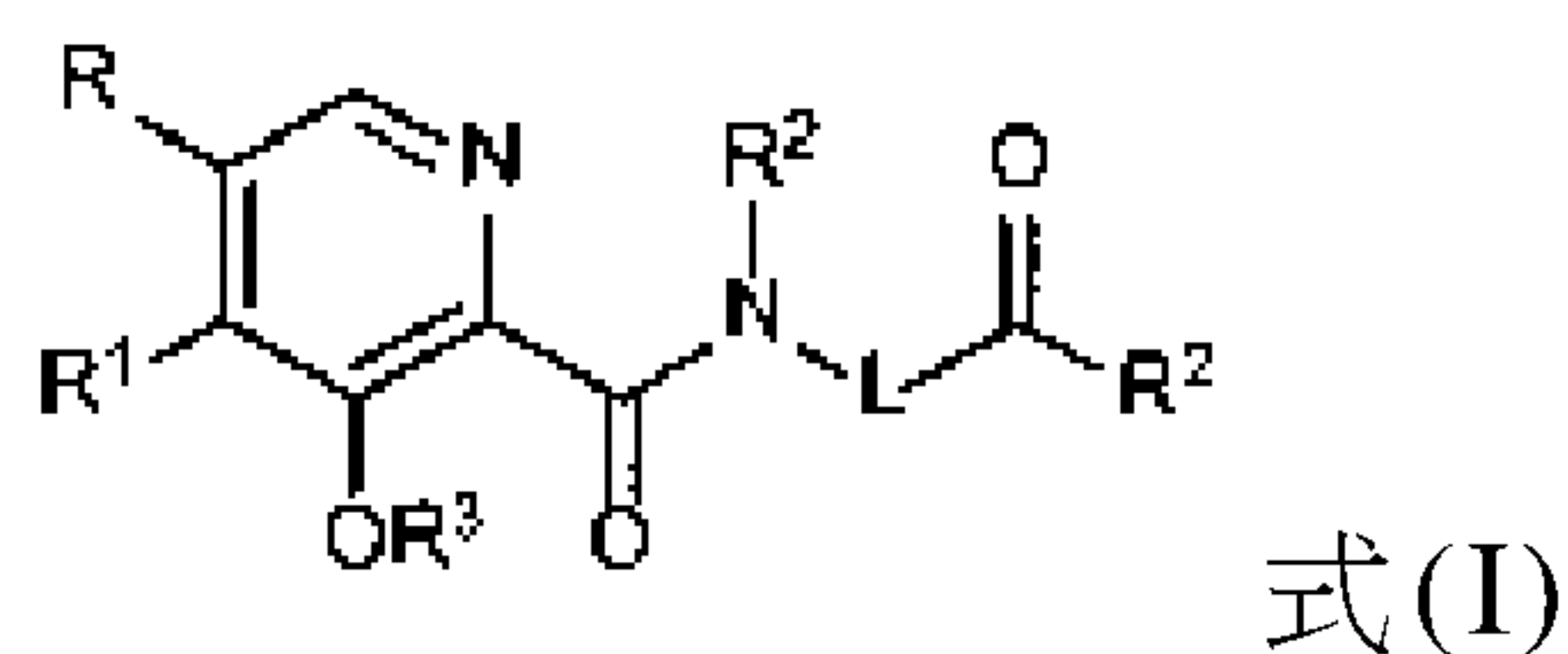
【指定代表圖】

圖1a

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療貧血之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING ANEMIA

【技術領域】

本發明係關於HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑之用於治療或預防貧血之用途，貧血為諸如因慢性腎病繼發或與慢性腎病相關之貧血、與化學療法相關或由化學療法引起之貧血或與AIDS相關之貧血。此外，本發明係關於HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑化合物及其醫藥學上可接受之鹽、包含HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑化合物之組合物，且係關於治療或預防諸如周邊血管疾病(PVD)、冠狀動脈疾病(CAD)、心臟衰竭、缺血、低氧及貧血之疾病之方法。另外，本發明係關於在治療或預防貧血中使用HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑之特定劑量及給藥方案，貧血為諸如因慢性腎病繼發或與慢性腎病相關之貧血、與化學療法相關或由化學療法引起之貧血或與AIDS相關之貧血。

【先前技術】

2.1 低氧誘導因子

低氧誘導因子(HIF)為轉錄因子，其為低氧反應之關鍵調節因子。在低氧反應病狀(亦即細胞環境中之降低的氧含量)下，HIF上調若干目標基因之轉錄，包括彼等編碼紅血球生成素。HIF為包含 α 及 β 次單元之異雙螺旋。儘管 β 次單元通常過量存在且不取決於氧張力，但是HIF- α 次單元僅在低氧病狀下可偵測。就此而言，HIF- α 之積聚基

本上藉由在兩個脯胺酸基團處藉由稱為HIF脯胺醯基羥化酶之脯胺醯基羥化酶族羥基化來調節，其中脯胺酸基團中之一者或兩者之羥基化導致HIF- α 之快速降解。因此，HIF脯胺醯基羥化酶之抑制引起HIF- α 之穩定及積聚(亦即HIF- α 之降解減少)，進而導致可用於HIF雜二聚體之形成及諸如紅血球生成素(*Erythropoietin*)基因之目標基因之上調的HIF- α 之量增加。反之，HIF脯胺醯基羥化酶之活化引起HIF- α 之不穩定(亦即HIF- α 之降解增大)，進而導致可用於HIF雜二聚體之形成及諸如VEGF之目標基因之下調的HIF- α 之量減少。

低氧誘導因子族包括HIF-1- α 、HIF-2- α 及HIF-3- α 。

一種新穎種類之脯胺醯基羥化酶抑制劑及其治療或預防藉由低氧誘導因子(HIF)脯胺醯基羥化酶之調變改善的疾病之用途描述於美國專利第7,811,595號中，其以全文引用的方式併入本文中。此類脯胺醯基羥化酶抑制劑之合成描述於美國專利公開案第2012/0309977號中，其以全文引用的方式併入本文中。此類化合物抑制HIF脯胺醯基羥化酶，進而穩定化HIF- α 。由於穩定化HIF- α ，內源性紅血球生成素(EPO)產生增大。如同所有藥物，用於治療患有諸如貧血之疾病的患者之適當劑量及給藥方案為必需的以達成所需的或最佳治療性作用而無不良作用或非所需副作用。實際上，許多活性化合物在臨床試驗中失效，此係由於不能發現有效及安全的給藥方案。

因此，需要安全、有效且無毒之劑量及給藥方案以避免或減少不良或非所需作用、提供最佳治療性作用或兩者兼具，亦即提供所需治療性特徵。

2.2 紅血球生成素

使用紅血球生成刺激劑治療與慢性腎病(CKD)相關之貧血經常產生長期、超生理紅血球生成素(EPO)含量，其與增大之非所需心臟血管副作用有關，該等非所需心臟血管副作用包括高血壓及血栓栓塞事件。因此需要治療與慢性腎病(CKD)相關之貧血而無長期、超生理紅血球生成素(EPO)含量。

2.3 鐵代謝

HIF調節若干目標基因之轉錄，包括彼等與鐵代謝有關之編碼蛋白質。儘管認為鐵對於活細胞為必需的，但是過量鐵積聚與有毒游離自由基之形成及進行性組織損壞相關。過量鐵亦可導致心臟血管現象及血栓栓塞事件之較高風險。鐵過載可例如藉由輸血或由無效紅血球生成素產生之貧血引起。需要治療貧血而不增大鐵過載之風險。

2.4 鐵調素

在貧血或低氧病狀下，不僅紅血球生成素表現增大產生紅血球生成活性之刺激，而且同時鐵調素基因表現減少。鐵調素阻斷膜鐵轉運蛋白之行為。膜鐵轉運蛋白從細胞當中移動鐵。因此，當個體中鐵調素表現減少時，膜鐵轉運蛋白行為未阻斷，且自細胞釋放鐵，進而增大個體中鐵過載之風險。需要治療貧血而不減少鐵調素之含量，尤其在鐵過載為問題之情況中。已確認紅鐵靈(erythroferrone)為鐵調素之抑制因子 (Kautz 等人 2014, Nature Genetics, Advance Online Publication 於 2014 年 6 月 1 日, Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism)。

【發明內容】

3.1 給藥

本文揭示給藥方案，其中具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1及代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物之特定劑量係根據特定給藥方案投與以調變HIF脯胺醯基羥化酶，進而穩定化HIF- α ，且進而治療貧血(例如因慢性腎病繼發之貧血)。參見描述此等式及化合物之部分5.2。本文進一步揭示具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1及代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物之特定劑量及單位劑型。在特定實施例中，化合物為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些特定實施例中，化合物為化合物1之醫藥學上可接受之鹽。在某些特定實施例中，化合物為化合物1之溶劑合物。在某些特定實施例中，化合物為化合物1之水合物。

在某些實施例中，本文描述治療或預防藉由HIF脯胺醯基羥化酶之調變改善的疾病之方法，該等方法包含向患有藉由HIF脯胺醯基羥化酶之調變改善的疾病之患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1及代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在特定實施

例中，化合物為化合物**1**。在特定實施例中，化合物為化合物**7**。

在某些實施例中，用於本文所描述之用途的具有式**(I)**、式**(II)**、式**(III)**、式**(IV)**或式**(V)**之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**及代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物之日劑量為約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約280 mg、約290 mg、約300 mg、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg、約350 mg、約360 mg、約370 mg、約380 mg、約390 mg、約400 mg、約410 mg、約420 mg、約430 mg、約440 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。在某些實施例中，日劑量為2 mg/kg、2.1 mg/kg、2.2 mg/kg、2.3 mg/kg、2.4 mg/kg、2.5 mg/kg、2.6 mg/kg、2.7 mg/kg、2.8 mg/kg、2.9 mg/kg、3 mg/kg、3.1 mg/kg、3.2 mg/kg、3.3 mg/kg、3.4 mg/kg、3.5 mg/kg、3.6 mg/kg、3.7 mg/kg、3.8 mg/kg、3.9 mg/kg或4 mg/kg。

在某些實施例中，本文提供治療或預防貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)之方法，其包含向患有貧血的患者投與有效量之具有式**(I)**、式**(II)**、式**(III)**、式**(IV)**或式**(V)**之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化

化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**及代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在某些此類實施例中，具有式**(I)**、式**(II)**、式**(III)**、式**(IV)**或式**(V)**之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**及代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物之日劑量，尤其化合物**1**之日劑量為約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約280 mg、約290 mg、約300 mg、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg、約350 mg、約360 mg、約370 mg、約380 mg、約390 mg、約400 mg、約410 mg、約420 mg、約430 mg、約440 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。在某些實施例中，日劑量為2 mg/kg、2.1 mg/kg、2.2 mg/kg、2.3 mg/kg、2.4 mg/kg、2.5 mg/kg、2.6 mg/kg、2.7 mg/kg、2.8 mg/kg、2.9 mg/kg、3 mg/kg、3.1 mg/kg、3.2 mg/kg、3.3 mg/kg、3.4 mg/kg、3.5 mg/kg、3.6 mg/kg、3.7 mg/kg、3.8 mg/kg、3.9 mg/kg或4 mg/kg。

在某些實施例中，本文提供一種單位劑型，其包含約150 mg之量之具有式**(I)**、式**(II)**、式**(III)**、式**(IV)**或式**(V)**之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合

物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**及代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，尤其化合物**1**。在某些此類實施例中，單位劑型為錠劑或膠囊。

在某些實施例中，本文提供維持患有貧血(諸如因慢性腎病繼發的貧血)之患者中之血紅素含量的方法，維持含量在至少約8.0 g/dL且處於或小於約13.0 g/dL、至少約8.5 g/dL且處於或小於13.0 g/dL、至少約9.0 g/dL且處於或小於13.0 g/dL、至少約9.5 g/dL且處於或小於13.0 g/dL或至少約10.0 g/dL且處於或小於約13.0 g/dL，該等方法包含向患有貧血的患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**及代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，尤其化合物**1**。在某些此類實施例中，本文提供維持患有貧血之患者中之血紅素含量在含量為至少約11.0 g/dL，諸如至少約11.0 g/dL且處於或小於約13.0 g/dL，其包含投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**及代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，尤其化合物**1**。在某些此類實施例中，具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化

化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**及代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，尤其化合物**1**之日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。在某些實施例中，日劑量為2 mg/kg、2.1 mg/kg、2.2 mg/kg、2.3 mg/kg、2.4 mg/kg、2.5 mg/kg、2.6 mg/kg、2.7 mg/kg、2.8 mg/kg、2.9 mg/kg、3 mg/kg、3.1 mg/kg、3.2 mg/kg、3.3 mg/kg、3.4 mg/kg、3.5 mg/kg、3.6 mg/kg、3.7 mg/kg、3.8 mg/kg、3.9 mg/kg或4 mg/kg。

在某些實施例中，本文提供使患有貧血(諸如慢性腎病之貧血)之患者中之血紅素含量相對於患者中之基線血紅素含量增加至少約0.1 g/dL、至少約0.2 g/dL、至少約0.3 g/dL、至少約0.4 g/dL、至少約0.5 g/dL、至少約0.6 g/dL、至少約0.7 g/dL、至少約0.8 g/dL、至少約0.9 g/dL、至少約1.0 g/dL、至少約1.1 g/dL、至少約1.2 g/dL、至少約1.3 g/dL、至少約1.4 g/dL或至少約1.5 g/dL的方法，其包含向患有貧血之患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**及代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，較佳化合物**1**。在某些此類實施例中，此類日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化

化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**及代謝物**2**之化合物。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供治療或預防患者中之貧血的方法，其中該方法包含向患者投與醫藥學上有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**及代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，其中醫藥學上有效量適合於使血紅素含量相對於患者中之基線血紅素含量增加至少約0.5 g/dL、至少約0.6 g/dL、至少約0.7 g/dL、至少約0.8 g/dL、至少約0.9 g/dL、至少約1.0 g/dL、至少約1.2 g/dL或至少約1.5 g/dL，同時：

- a)恢復或維持EPO血清含量之日型態(diurnal pattern)；
- b)提高總鐵結合能力；
- c)提高總鐵結合能力而不顯著增加總鐵含量；及/或
- d)不顯著減少鐵調素含量。

在某些實施例中，本文提供將如揭示於部分5.2中之化合物以如揭示於5.5中之劑量用於如揭示於部分5.4及5.7中之疾病、病狀或病症之治療。

3.2 紅血球生成素

在某些實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀之不同方法，其包含向患有與減少的EPO之內源性產生相關之疾病或病狀的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量，以便使血紅素含量相對於患者中之基線血紅素含量升高，當模擬健康個體中之血清EPO含量之日變化時，其中HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1及代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

在某些實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀的方法，其包含向患有與降低的EPO之內源性產生相關之疾病或病狀的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量，以便使血紅素含量相對於患者中之基線血紅素含量升高，其中該等連續劑量中之至少一者之投與與緊接著前述劑量之投與之間的時間週期為充足時間週期以允許患者中之血清EPO含量回復至約基線血清EPO含量，其中HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1及代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在某些此類實施例中，使與外源

性EPO之投與相關的心臟血管副作用及血栓栓塞事件之風險降至最低。

在某些實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀的方法，該等方法包含向患有與降低的EPO之內源性產生相關之疾病或病狀的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量，以便使血紅素含量相對於患者中之基線血紅素含量升高，其中在初始劑量之後的一或多個劑量之添加之前血清EPO含量回復至約基線含量，其中HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1及代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在某些此類實施例中，使與外源性EPO之投與相關的心臟血管副作用及血栓栓塞事件之風險降至最低。

在某些實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀的方法，其包含向患有與降低的EPO之內源性產生相關之疾病或病狀的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量，以便使血紅素含量相對於患者中之基線血紅素含量升高而不使血清EPO含量相對於基線血清EPO含量顯著增加，其中HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化

化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**及代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在某些此類實施例中，使與外源性EPO之投與相關的心臟血管副作用及血栓栓塞事件之風險降至最低。

在某些此類實施例中，在投與本文所揭示之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之劑量約一週、約六天、約五天、約四天、約三天、約兩天、約二十四小時、約十八小時或約十二小時內血清EPO含量回復至約基線含量。

在某些實施例中，血清EPO含量回復至約5 mIU/mL、約4 mIU/mL、約3 mIU/mL、約2 mIU/mL或約1 mIU/mL之基線EPO含量內。

在某些實施例中，歷經一週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經一週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL。

在某些實施例中，歷經兩週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經兩週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL。

在某些實施例中，歷經三週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經三週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.5 g/dL。

在某些實施例中，歷經四週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經四週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.6 g/dL。

在某些實施例中，疾病或病狀為貧血。在某些此類實施例中，貧血為因慢性腎病(CKD)繼發之貧血。在某些此類實施例中，慢性腎病為3、4或5期慢性腎病。在某些此類實施例中，慢性腎病為透析前慢性腎病。

在某些實施例中，投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑每日一次。在某些實施例中，經口投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑。

在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物7或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

在某些實施例中，本文提供將如揭示於部分5.2中之化合物以如揭示於5.5中之劑量，尤其以適合於模擬天然EPO日型態之劑量(參見部分5.3.1)用於治療如揭示於部分5.4及5.7中的疾病、病狀或病症。

3.3 鐵代謝

習知地，已認為為了有效地治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀，諸如貧血或因慢性腎病繼發的貧血，需要血清鐵含量之增加及運鐵蛋白飽和度(TSAT)之增加。出人意料地，已發現與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀或與內源性血紅素產生中之不足相關之疾病或病狀，諸如貧血或因慢性腎病繼發的貧血，可藉由升高總鐵結合能力而不增大血清鐵含量進而產生運鐵蛋白飽和度之減少來有效地治療。因此，與增大的血清鐵含量相關之非所需副作用可減少或避免。

在某些實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀的方法，其包含向患有與降低的EPO之內源性產生相關之疾病或病狀的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量，以便使總鐵結合能力(TIBC)相對於患者中之基線TIBC升高，而不使血清鐵含量相對於基線血清鐵含量顯著增加。

在某些實施例中，本文提供治療或預防個體中之貧血的方法，其中該方法包含向個體投與醫藥學上有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1及代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在某些更特定實施例中，醫藥學上有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1及代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物適合於使TIBC相對於患者中之基線TIBC升高至少約10 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約20 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約30 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約40 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約50 $\mu\text{g/dL}$ 或至少約60 $\mu\text{g/dL}$ 及/或使血紅素含量相對於基線血紅素含量升高至少約0.5 g/dL、至少約0.6 g/dL、至少約0.7 g/dL、至少約0.8 g/dL、至少約0.9 g/dL、至少約1.0 g/dL、至少約1.2 g/dL或至少約1.5 g/dL，同時：

a)恢復或維持EPO血清含量之日型態；及/或

- b)維持治療前總鐵含量(亦即不顯著增加總鐵含量)；及/或
- c)不顯著減少鐵調素含量。

在某些實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀同時使與增大的血清鐵含量關聯之心臟血管副作用及血栓栓塞事件之風險降至最低的方法，該等方法包含向患有與降低的EPO之內源性產生相關之疾病或病狀的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量，以便使總鐵結合能力(TIBC)相對於患者中之基線TIBC升高，而不使血清鐵含量相對於基線血清鐵含量顯著增大。

在某些實施例中，運鐵蛋白飽和度(TSAT)相對於基線TSAT減小。在某些實施例中，血清鐵含量相對於基線血清鐵含量減少。

在某些實施例中，TIBC相對於基線TIBC增大至少約10 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約20 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約30 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約40 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約50 $\mu\text{g/dL}$ 或至少約60 $\mu\text{g/dL}$ 。

在某些實施例中，歷經約1週、歷經約2週、歷經約3週、歷經約4週、歷經約5週或歷經約6週出現TIBC相對於基線TIBC增加。

在某些實施例中，血清鐵含量相對於基線血清鐵含量增大少於約20 $\mu\text{g/dL}$ 、少於約15 $\mu\text{g/dL}$ 、少於約10 $\mu\text{g/dL}$ 或少於約5 $\mu\text{g/dL}$ 。

在某些實施例中，疾病或病狀為貧血。在某些此類實施例中，貧血為因慢性腎病(CKD)繼發之貧血。在某些此類實施例中，慢性腎病為3、4或5期慢性腎病。在某些此類實施例中，慢性腎病為透析前慢性腎病。

在某些實施例中，投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定

劑每日一次。

在某些實施例中，經口投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑。

在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為雜環羧醯胺。在某些此類實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑係選自吡啶羧醯胺、喹啉羧醯胺及異喹啉羧醯胺。在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1及代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

在某些實施例中，本文提供將如揭示於部分5.2中之化合物以如揭示於5.5中之劑量，尤其以如描述於部分5.3.2中之適合於提高總鐵結合能力之劑量用於如揭示於部分5.4及5.7中之疾病、病狀或病症之治療。

3.4 鐵調素

出人意料地，已發現某些類型之貧血，諸如因慢性腎病繼發之非嚴重貧血、因慢性心臟衰竭繼發之非嚴重貧血或老化特發性貧血，可藉由升高血清血紅素含量而不減少鐵調素表現來治療。因此，通常鐵調素表現類似於健康成人中之表現且作用於調節鐵轉運。

在某些實施例中，本文提供治療選自因慢性腎病繼發之非嚴重貧血、因充血性心臟衰竭繼發之非嚴重貧血及老化特發性貧血的疾病

或病狀之方法，其包含向患有因慢性腎病繼發之非嚴重貧血、因充血性心臟衰竭繼發之非嚴重貧血或老化特發性貧血的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量，以便使血清血紅素含量相對於患者中之基線血清血紅素含量升高，而不使鐵調素表現相對於基線鐵調素表現量顯著減少。

在某些實施例中，歷經一週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經一週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL。

在某些實施例中，歷經兩週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經兩週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL。

在某些實施例中，歷經三週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經三週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.5 g/dL。

在某些實施例中，歷經四週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經四週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.6 g/dL。

在某些實施例中，歷經五週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例

中，歷經五週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.6 g/dL。

在某些實施例中，歷經六週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經六週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.6 g/dL。

在某些實施例中，鐵調素表現相對於基線鐵調素表現量減少少於約20%、少於約15%、少於約10%，相對於基線鐵調素表現量減少少於約5%、少於約4%、少於約3%、少於約2%或少於約1%。

在某些實施例中，疾病或病狀為因慢性腎病繼發之非嚴重貧血。在某些實施例中，疾病或病狀為非嚴重充血性心臟衰竭。在某些實施例中，疾病或病狀為老化特發性貧血。

在某些實施例中，投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑每日一次。在某些實施例中，經口投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑。

在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為雜環羧醯胺。在某些此類實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑係選自吡啶羧醯胺、喹啉羧醯胺及異喹啉羧醯胺。

在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1及代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物

或水合物。在一特定實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在一特定實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物**7**或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

在某些實施例中，本文提供將如揭示於部分5.2中之化合物以如揭示於5.5中之劑量，尤其以如描述於部分5.3.3中之適合於治療貧血而不減少鐵調素含量的劑量用於治療如揭示於部分5.4及5.7中之疾病、病狀或病症及/或如描述於部分5.3.4中增加紅鐵靈含量。

【圖式簡單說明】

圖1a顯示歷經二十四小時健康男性成人中之化合物**1**之血清濃度。

圖1b顯示在化合物**1**之投與之後歷經二十四小時健康男性成人中之EPO反應。

圖2顯示在化合物**1**之投與之後歷經二十四小時患有因慢性腎病繼發的貧血之患者中之EPO含量。

圖3顯示歷經二十四小時患有因慢性腎病繼發之貧血之患者中化合物**1**之濃度。

圖4顯示當以不同劑量投與化合物**1**時患有因慢性腎病繼發之貧血之患者中血紅素離基線的變化。

圖5顯示歷經使用化合物**1**之治療六週患有因慢性腎病繼發之貧血的患者中血紅素、網狀紅血球及EPO含量。

圖6顯示在劑量遞增研究中患有因慢性腎病繼發之貧血之患者中血紅素及鐵蛋白離平均基線之平均(\pm SE)絕對變化。

圖7顯示當用化合物**1**治療時歷經六週患有因慢性腎病繼發之貧血的患者中總鐵結合能力之提高，同時亦顯示在血清鐵含量中無顯著增加。

圖8顯示當用化合物**1**治療時歷經六週患有因慢性腎病繼發之貧血的患者中血清血紅素含量相對於基線之增加。

圖9顯示當用化合物**1**治療時，以較低劑量歷經六週，在患有因慢性腎病繼發之貧血之患者中鐵調素表現並未相對於基線減少。

【實施方式】

本申請案主張2013年6月13日提出申請之美國臨時專利申請案第61/834,808號；2013年10月10日提出申請之第61/889,478號；2013年11月1日提出申請之第61/898,890號；2013年11月1日提出申請之第61/898,885號；及2013年12月5日提出申請之第61/912,185號之優先權，其中之每一者以全文引用的方式併入本文中。

在某些實施例中，本文提供治療或預防患者中之貧血之方法，其中該方法包含向患者投與醫藥學上有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**及代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，其中醫藥學上有效量為適合於使血紅素含量相對於患者中之基線血紅素含量增加至少約0.2 g/dL、0.3 g/dL、0.4 g/dL、0.5 g/dL、至少約0.6 g/dL、至少約0.7 g/dL、至少約0.8 g/dL、至少約0.9 g/dL、至少約1.0 g/dL、至少約1.2 g/dL或至少約1.5 g/dL，同時：a)恢復或維持EPO血清含量之

日型態；及/或b)增加總鐵結合能力；及/或c)增加總鐵結合能力而不顯著增加總鐵含量；及/或d)不顯著減少鐵調素含量。

5.1 定義及縮寫

在某些實施例中，如在本說明書之實施方式及申請專利範圍中所使用之詞語「包含(comprise)」及該詞語之其他形式，諸如「包含(comprising)」及「包含(comprises)」意謂包括(但不限於)，且並不意欲排除例如其他添加劑、組分、整數或步驟。在某些實施例中，除非上下文另外明確指示，否則如用於實施方式及所附申請專利範圍之單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該」包括複數個指示物。由此，例如提及「一組合物」包括兩種或兩種以上此類組合物之混合物。在某些實施例中，「視情況(optional)」或「視情況(optionally)」意謂隨後描述之現象或情形可能或不能出現，且實施方式包括其中現象或情況出現之實例及其中現象或情況並未出現之實例。

如本文所使用，「烷基」為具有例如1至12個碳原子、1至9個碳原子、1至6個碳原子、1至4個碳原子或2至6個碳原子之飽和直鏈或分支鏈非環烴。代表性烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基及-正己基；而分支鏈烷基包括-異丙基、-第二丁基、-異丁基、-第三丁基、-異戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基及類似者。

C₁₋₆烷基單元包括以下非限制性實例：甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、異丙基(C₃)、N-丁基(C₄)、第二丁基(C₄)、異丁基(C₄)、第三丁基(C₄)、正戊基(C₅)、第三戊基(C₅)、新戊基(C₅)、異戊基(C₅)、第二戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、正己基(C₆)、異己基(C₆)、新己基(C₆)、3-

甲基戊基(C₆)、4-甲基戊基(C₆)、3-甲基戊-2-基(C₆)、4-甲基戊-2-基(C₆)、2,3-二甲基丁基(C₆)、3,3-二甲基丁-2-基(C₆)、2,3-二甲基丁-2-基(C₆)及類似者。

如本文所使用，「烯基」為含有至少一個碳-碳雙鍵且具有例如1至6個碳原子之部分不飽和直鏈或分支鏈非環烴。代表性烯基包括丙烯基及類似者。

如本文所使用，「炔基」為含有至少一個碳-碳參鍵且具有例如2至6個碳原子之部分不飽和直鏈或分支鏈非環烴。代表性炔基包括丙炔基、丁炔基及類似者。

如本文所使用，「烷氧基」為烷基-O-基團，其中烷基如本文所定義。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基及正丁氧基。

如本文所使用，「環烷基」為具有3至6個碳原子具有單個環狀環之飽和環烷基。代表性環烷基包括環丙基、環丁基及環戊基。

如本文所使用，「環烯基」為含有至少一個碳-碳雙鍵及3至6個碳原子具有單個環狀環之部分不飽和環烷基。代表性環烯基包括環丙烯基及環丁烯基。

如本文所使用，「環烷氧基」為環烷基-O-基團，其中環烷基如本文所定義。代表性環烷氧基包括環丙氧基、環丁氧基及環戊氧基。

如本文所使用，「鹵烷基」為如本文上文所定義之烷基其中一或多個(例如1至5個)氫原子藉由鹵素原子置換。代表性鹵烷基包括CF₃、CHF₂、CH₂F、CCl₃、CF₃CH₂CH₂及CF₃CF₂。

如本文所使用，「鹵環烷基」為如本文上文所定義之環烷基其中

一或多個(例如1至5個)氫原子藉由鹵素原子置換。代表性鹵環烷基包括2,2-二氟環丙基、2,2-二氯環丙基、2,2-二溴環丙基、四氟環丙基、3,3-二氟環丁基及2,2,3,3-四氟環丁基。

如本文所使用，「雜環烷基」為具有4至7個原子、較佳5或6個環原子之飽和環，其中1或2個環成員係選自由O、S及NR''組成之群且其餘原子為碳。環中不存在相鄰氧及/或硫原子。代表性雜環烷基為哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噻唑啶基、1,3-二氧戊環基、1,4-二氧雜環己烷基、噁唑啉基、四氫呋喃基、四氫噻吩基及四氫硫代哌喃基。

如本文所使用，「芳基」為包含6至10個碳原子之芳族單環或多環環系統。代表性芳基包括苯基及萘基。

如本文所使用，「雜芳基」為由2至9個碳原子及1至4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子組成之具有5至10個原子的單環、雙環或苯稠合雜芳族基團，其限制條件為環不包括相鄰氧及/或硫原子。亦包括環氮之N-氧化物。代表性單環雜芳基包括吡啶基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、四唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基及三唑基。代表性雙環雜芳基為萘啶基(例如1,5或1,7)、咪唑并吡啶基、吡啶并嘧啶基及7-氮雜吲哚基。代表性苯稠合雜芳基包括吲哚基、喹啉基、異喹啉基、酞嗪基、苯并噻吩基(亦即硫茛菪基)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基及苯并呋咕基。涵蓋所有位置異構體，例如2-吡啶基、3-吡啶基及4-吡啶基。

出於本發明之目的術語「化合物」、「類似物」及「物質之組合

物」充分同樣表示本文所描述之HIF脯胺醯基羥化酶酶抑制劑，包括所有對映異構形式、非對映異構形式、鹽、互變異構體及類似者。本文所揭示之化合物包括所有鹽形式，例如鹼性基團(尤其胺)之鹽以及酸性基團(尤其羧酸)之鹽兩者。以下為可與鹼性基團形成醫藥學上可接受之鹽的陰離子之非限制性實例：氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、硫酸氫根、碳酸根、碳酸氫根、磷酸根、甲酸根、乙酸根、丙酸根、丁酸根、丙酮酸根、乳酸根、乙二酸根、丙二酸根、順丁烯二酸根、丁二酸根、酒石酸根、反丁烯二酸根、檸檬酸根及類似者。以下為可形成本文所描述之化合物上之酸性取代基的陰離子形式之醫藥學上可接受之鹽的陽離子之非限制性實例：鈉、鋰、鉀、鈣、鎂、鋅、銻及類似者。以下為可形成本文所描述之化合物上之酚系、芳基醇或雜芳基醇取代基的陰離子形式之醫藥學上可接受之鹽的陽離子之非限制性實例：鈉、鋰及鉀。在某些實施例中，術語「化合物」、「類似物」及「物質之組合物」在本說明書中可互換使用。

應注意若圖示結構與賦予彼結構的名稱之間存在差異，則應更加以該圖示結構為準。此外，若立體化學結構或結構之一部分未以例如粗體或短劃線表示，則該結構或該結構之部分應理解為涵蓋其所有的立體異構體。

如本文所使用，術語「貧血」係藉由如下血紅素臨限值技術辨識及界定：

年齡或性別組	血紅素臨限值(g/dL)
兒童(0.50-4.99歲)	11.0
兒童(5.00-11.99歲)	11.5
兒童(12.00-14.99歲)	12.0
非懷孕女性(≥15.00歲)	12.0
懷孕女性	11.0
男性(≥15.00歲)	13.0

貧血可為慢性(例如因慢性腎病繼發之貧血，因慢性心臟衰竭繼發之貧血，老化特發性貧血，諸如發炎性腸道疾病或類風濕性關節炎之慢性疾病之貧血，骨髓發育不良症候群、骨髓纖維化及其他再生不全性或發育不良貧血)、亞急性(例如化學療法誘發之貧血，諸如用於治療癌、C型肝炎或其他慢性疾病之減少骨髓產生的化學療法)、急性(例如由於損傷或手術之失血)、營養相關(例如鐵不足或維生素B12不足)或血紅素病(例如鎌狀細胞疾病、地中海貧血症等)或因早產所致之貧血或因自體血液捐獻所致之貧血。

如本文所使用術語「非嚴重貧血」係指患者患有其中血紅素為至少9.0 g/dL之貧血。在某些此類實施例中，非嚴重貧血係指其中患者並不需要輸液之患者中之貧血。

如本文所使用，術語「劑量」意謂待一次投與之一定量的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。劑量可包含單次單位劑型或者可包含多於單次單位劑型(例如單次劑量可包含兩個錠劑)或甚至少於單次單位劑型(例如單次劑量可包含錠劑之一半)。因此，若以450 mg之日劑量、每日一次投與化合物，則化合物之劑量可為每日一次投與之各包含150 mg之化合物的三個錠劑。

如本文所使用，術語「日劑量」意謂在24小時時間段中投與之一定量的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。因此，可一次(亦即每日一次給藥)投與全部日劑量或者每日給藥可分次從而化合物之投與為每日兩次、每日三次或甚至每日四次。當每天而不間斷投與日劑量時，給藥稱為「連續」給藥。

如本文所使用，術語「單位劑型」包括錠劑；囊劑；膠囊(諸如

軟彈性明膠膠囊)；藥囊；扁囊劑；糖衣錠；口含錠；分散體；粉劑；溶液；凝膠；包括懸浮液(例如水性或非水性液體懸浮液)、乳液(例如水包油乳液或油包水液體乳液)、溶液及酞劑之適合於向患者經口或黏膜投與之液體劑型；及可復原以提供適合於向患者經口或非經腸投與之液體劑型的無菌固體(例如結晶或非結晶固體)。單位劑型不必須以單次劑量投與亦或單次單位劑型不必須構成全部劑量。

如本文所使用，「有效量」係指化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物之量足以在疾病之治療中提供治療效益或延緩或使與疾病關聯之症狀減至最少。本文描述某些較佳有效量。在某些實施例中，化合物為本文所揭示之化合物。

如本文所使用，術語「預防(prevent)」、「預防(preventing)」及「預防(prevention)」為技術辨識，且當相對於諸如局部復發(例如疼痛)之病狀、諸如癌之疾病、諸如心臟衰竭或任何其他醫學病狀之症候群複合使用時，在此項技術中充分理解，且包括投與本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，其相對於未接受組合物之個體而言在個體中減少醫學病況之症狀的頻率或延緩醫學病況之症狀的發作。在某些實施例中，化合物為非本文所揭示之化合物。在某些實施例中，病狀為與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀或與內源性血紅素產生中之不足相關之疾病或病狀，諸如貧血或因慢性腎病繼發之貧血。

如本文所使用，術語「治療(treat)」、「治療(treating)」及「治療(treatment)」係指病狀之症狀、臨床症狀及潛在病變之逆轉、減少或阻止以改善或穩定個體之病狀。術語「治療(treat)」及「治療

(treatment)」亦指與疾病關聯之疾病或症狀之根除或改善。在某些實施例中，此類術語係指由向患有此類疾病之患者投與本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物產生之使疾病之擴散或惡化減至最少。

如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指由醫藥學上可接受之無毒酸或鹼(包括無機酸及鹼與有機酸及鹼)製備之鹽。具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1及代謝物2之化合物的適合之醫藥學上可接受之鹼加成鹽包括(但不限於)鈉、鋰、鉀、鈣、鎂、鋅、鈹、銨(包括經烷基取代之銨)、胺基酸(例如離胺酸、鳥胺酸、精胺酸或麩醯胺酸)、緩血酸胺及葡甲胺。適合之無毒酸包括(但不限於)無機酸及有機酸，諸如乙酸、褐藻酸、鄰胺基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烯磺酸、甲酸、反丁烯二酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、乙醇酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙基磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、甲烷磺酸、黏液酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、丁二酸、對胺基苯磺酸、硫酸、酒石酸及對甲苯磺酸。鹽之其他實例在此項技術中已為吾人所熟知，參見例如 Remington 之 Pharmaceutical Sciences, 第 22 版, Pharmaceutical Press, (2012)。

在某些實施例中，「醫藥學上可接受」意謂非生物或者非所需之材料，亦即可將材料連同相關活性化合物投與至個體而不引起臨床上

不可接受之生物作用或以有害方式與含有其之醫藥組合物的其他組分中之任一者相互作用。

如本文所使用，術語「水合物」意謂進一步包括藉由非共價分子間力結合之化學計量或非化學計量之水的本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

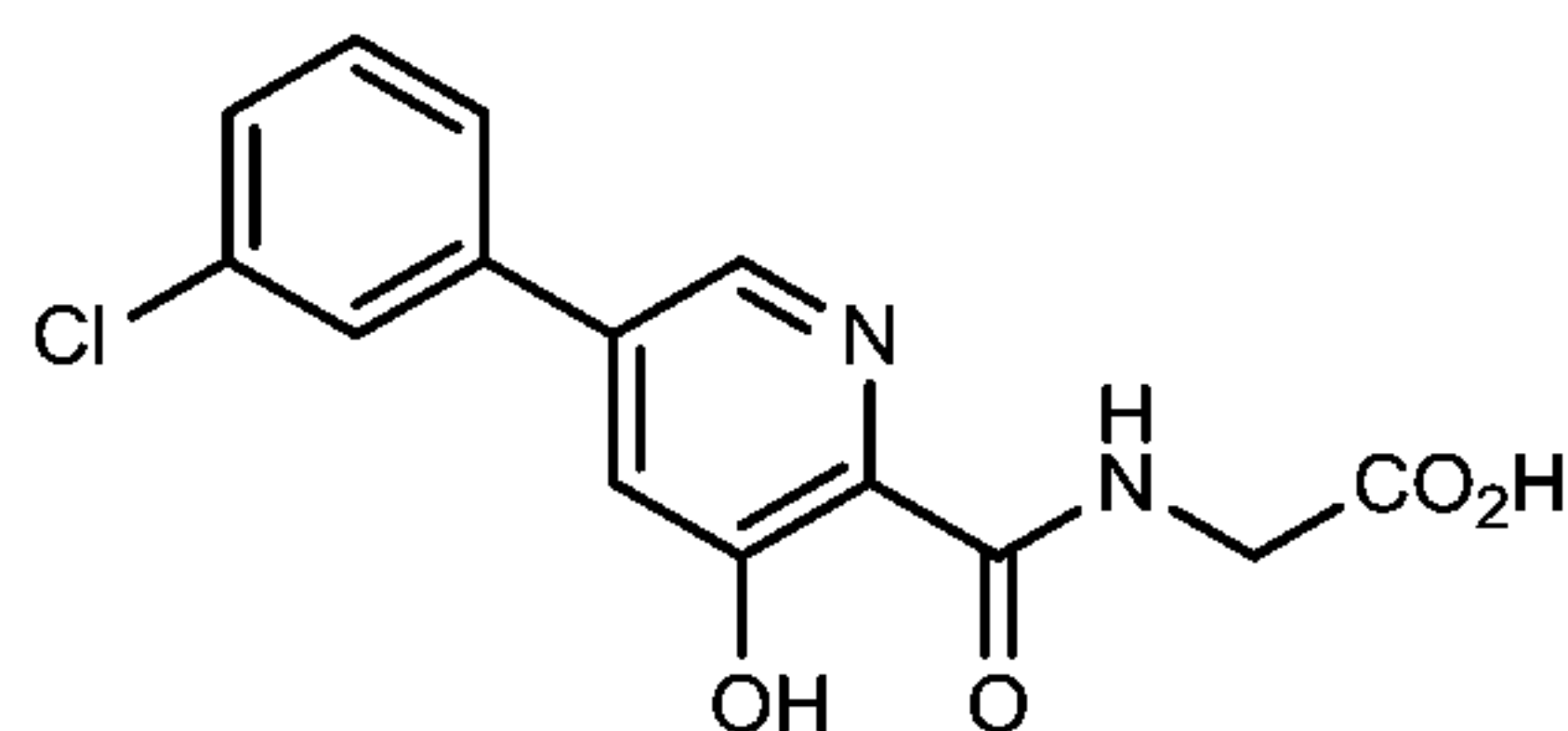
如本文所使用，術語「溶劑合物」意謂進一步包括藉由非共價分子間力結合之化學計量或非化學計算量之溶劑(除水之外)的本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

如本文所使用且除非另外指明，否則術語「約」或「大致」意謂對於如藉由一般技術者所測定之特定值可接受之誤差，其部分取決於如何量測或測定該值。在某些實施例中，「約」或「大致」意謂在1、2、3或4個標準偏差內。在某些實施例中，術語「約」或「大致」意謂在給定值或範圍之50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%內。在某些實施例中，範圍可在本文中表為「約」一個特定值及/或至「約」另一特定值。當表示此類範圍時，另一態樣包括一個特定值及/或至另一特定值。類似地，當藉由使用先行詞「約」將值表示為近似時，應瞭解特定值形成另一態樣。應理解範圍中之每一者之端點既顯著與另一端點相關，且又獨立於另一端點。亦應理解存在多個本文中所揭示之值，且每一值亦在本文中揭示為除該特定值本身之外之「約」該值。舉例而言，若揭示值「10」，則亦揭示「約10」。亦應理解當揭示一值時，則如熟習此項技術者所適當理解亦揭示「小於或等於該值」、「大於或等於該值」及值之間之可能範圍。舉例而言，若揭示值「10」，則亦

揭示「小於或等於10」以及「大於或等於10」。亦應理解在本申請案中以多個不同形式提供數據且此數據表示端點及起點以及該等數據點之任何組合之範圍。舉例而言，若揭示特定數據點「10」及特定數據點「15」，應理解視為揭示大於、大於或等於、小於、小於或等於及等於10與15以及在10與15之間。亦應理解亦揭示在兩個特定單位之間之各單位。舉例而言，若揭示10與15，則亦揭示11、12、13及14。

在某些實施例中，術語個體或患者可指哺乳動物，諸如人類、小鼠、狗、驢、馬、大鼠、天竺鼠、鳥或猴。在特定實施例中，個體或患者為人類個體或患者。

在某些實施例中，本文所提供之化合物為化合物**1**，亦即具有以下結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸



在某些實施例中，化合物可為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸，而在某些替代實施例中，化合物可為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之醫藥學上可接受之鹽。在某些替代實施例中，化合物可為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之溶劑合物。在某些替代實施例中，化合物可為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之水合物。在某些較佳實施例中，本發明係關於呈其母體形式(亦即非鹽、溶劑合物或水合物)之化合物。在某些替代較佳實施例中，本發明係關於化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

如本文所使用，術語「HIF脯胺醯基羥化酶」為技術辨識且可縮寫為「PHD」。HIF脯胺醯基羥化酶亦稱為「含有脯胺醯基羥化酶域之

蛋白質」，其可縮寫為「PHD」。就此而言，存在三個不同PHD同功異型物，PHD1、PHD2及PHD3，亦分別稱為EGLN2、EGLN1及EGLN3或HPH3、HPH2及HPH1。在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶可指酶之特定目標(例如HIF-1 α 脯胺醯基羥化酶、HIF-2 α 脯胺醯基羥化酶及/或HIF-3 α 脯胺醯基羥化酶)。

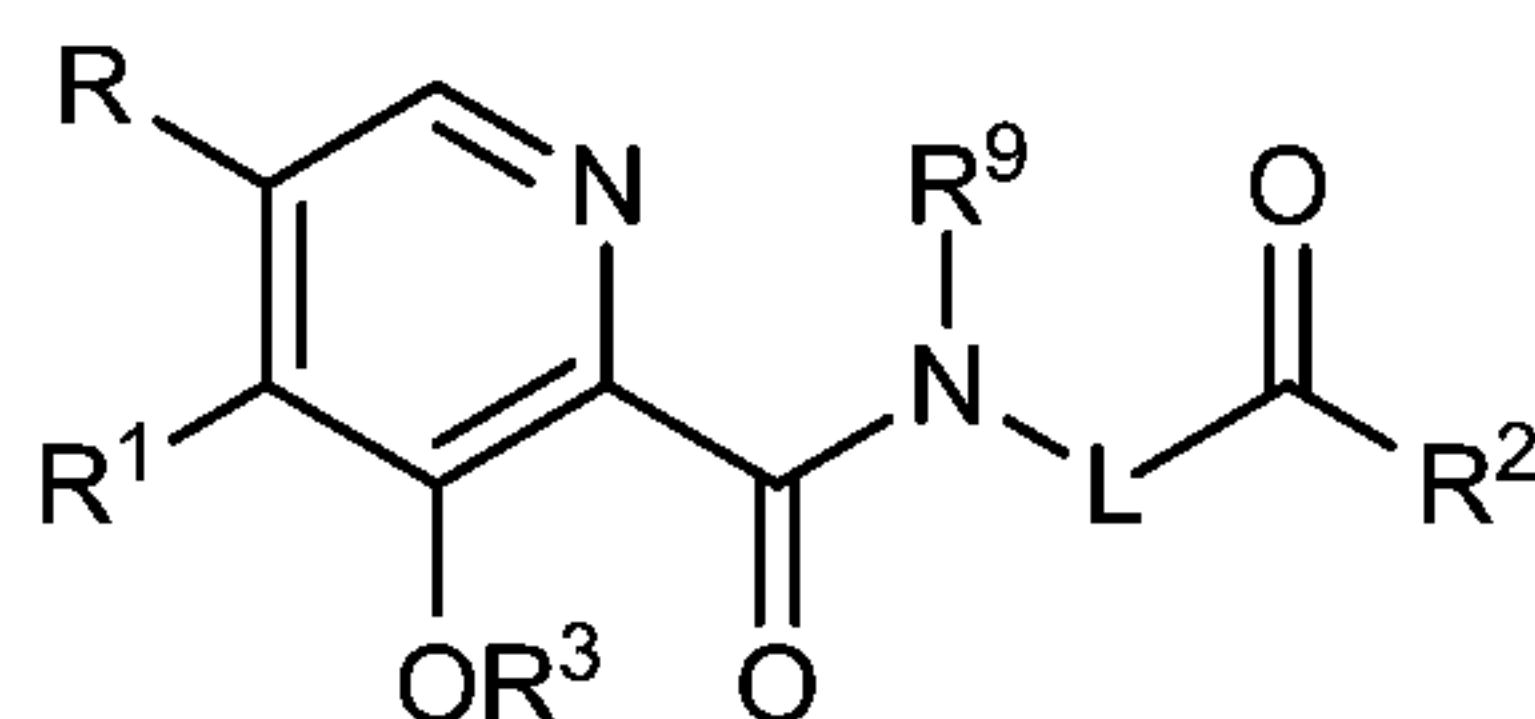
5.2 化合物

在某些實施例中，用本文所提供之方法使用之化合物為HIF脯胺醯基羥化酶之調節劑。在更特定實施例中，用本文所提供之方法使用之化合物為HIF-1- α 脯胺醯基羥化酶之調節劑。在其他更特定實施例中，用本文所提供之方法使用之化合物為HIF-2- α 脯胺醯基羥化酶之調節劑。在某些更特定實施例中，用本文所提供之方法使用之化合物為HIF-2- α 脯胺醯基羥化酶之調節劑，其抗HIF-2- α 脯胺醯基羥化酶比HIF-1- α 脯胺醯基羥化酶更有效至少10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、500%、750%或至少1000%。由此，在某些實施例中，用本文所提供之方法使用之本文所提供之化合物較佳地使HIF-2- α 穩定優於使HIF-1- α 穩定。為測定HIF-2- α 優於HIF-1- α 之較佳穩定化，可使用HIF-1- α 及HIF-2- α ELISA套組測定具有及不具有測試化合物之個體中的HIF-1- α 及HIF-2- α 之濃度。應注意各別套組中之初級抗體為與其他HIF非交叉反應性(亦即抗HIF-1- α 之初級抗體與HIF-1- α 免疫特異反應且並不與HIF-2- α 交叉反應；抗HIF-2- α 之初級抗體與HIF-2- α 免疫特異反應且並不與HIF-1- α 交叉反應)。

在某些實施例中，為HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑

之本發明之化合物為雜環羧醯胺。在某些此類實施例中，雜環羧醯胺係選自吡啶基羧醯胺、喹啉羧醯胺及異喹啉羧醯胺。

在某些實施例中，HIF脯胺醯基羧化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑具有式(I)之結構：



式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，其中

R及R¹各自獨立地為：

- (i) 氫
- (ii) 經取代或未經取代之苯基；或
- (iii) 經取代或未經取代之雜芳基；

該取代基選自：

- (i) C₁-C₄烷基；
- (ii) C₃-C₄環烷基；
- (iii) C₁-C₄烷氧基；
- (iv) C₃-C₄環烷氧基；
- (v) C₁-C₄鹵烷基；
- (vi) C₃-C₄鹵環烷基；
- (vii) 鹵素；
- (viii) 氰基；
- (ix) NHC(O)R⁴；
- (x) C(O)NR^{5a}R^{5b}；及

(xi) 雜芳基；或

(xii) 兩個取代基結合在一起以形成具有5至7個原子之稠環；

R^4 為 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_4 環烷基；

R^{5a} 及 R^{5b} 各自獨立地選自：

(i) 氫；

(ii) C_1 - C_4 烷基；

(iii) C_3 - C_4 環烷基；或

(iv) R^{5a} 與 R^{5b} 結合在一起以形成具有3至7個原子之環；

R^2 係選自：

(i) OR^6

(ii) $NR^{7a}R^{7b}$ ；及

R^6 係選自氫及 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_4 環烷基；

R^{7a} 及 R^{7b} 各自獨立地選自：

(i) 氫；

(ii) C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_4 環烷基；或

(iii) R^{7a} 與 R^{7b} 結合在一起以形成具有3至7個原子之環；

R^3 係選自氫、甲基及乙基；

L為具有結構 $-[C(R^{8a}R^{8b})]_n-$ 之連接單元

R^{8a} 及 R^{8b} 各自獨立地選自氫、甲基及乙基；

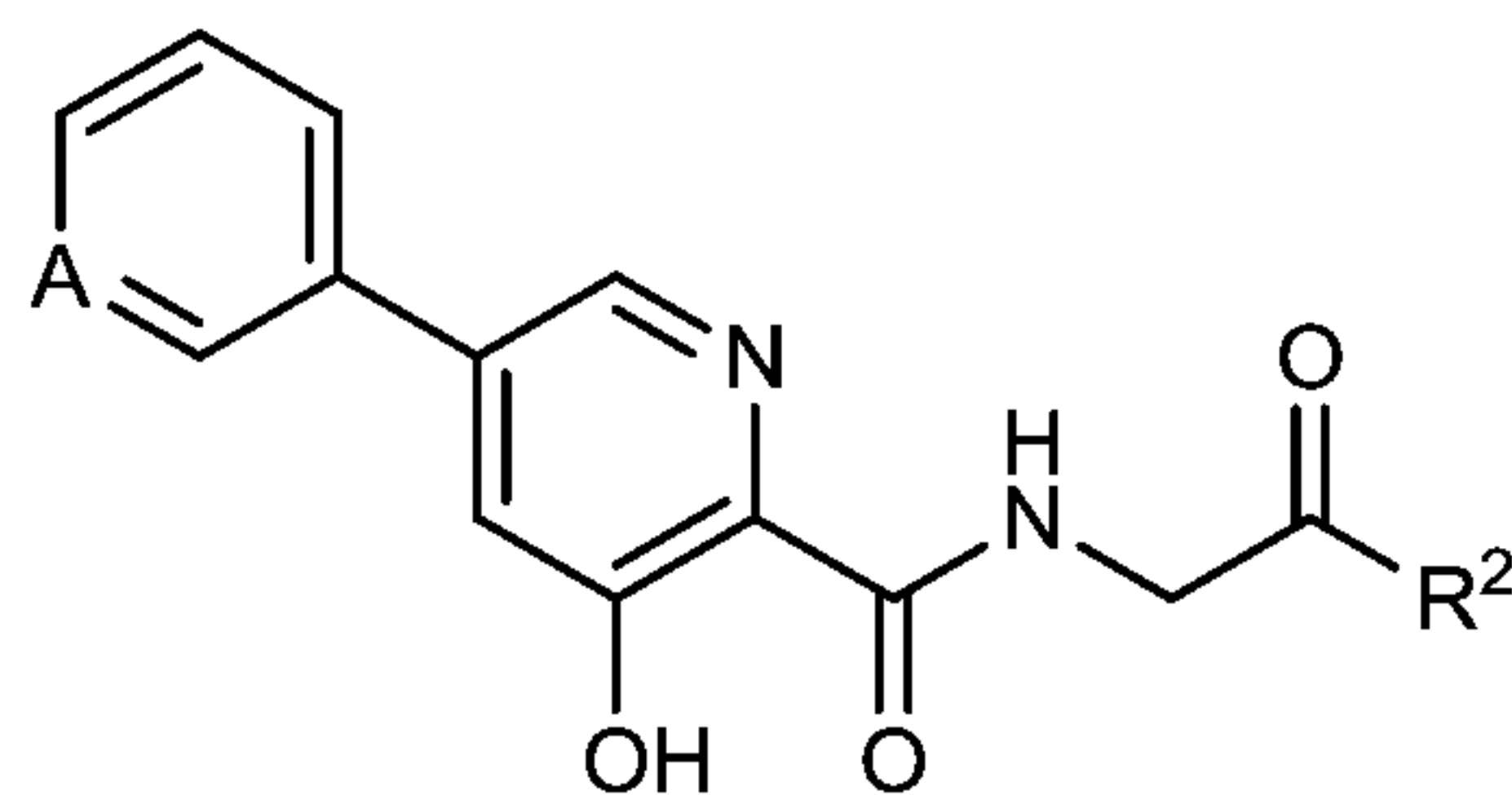
n為1至3之整數；及

R^9 係選自氫及甲基。

在某些更特定實施例中，在式(I)中R及 R^1 不均為氫。

在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑具

有式(II)之結構：



式(II)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，其中

A係選自由CR'、N、N⁺-O⁻及N⁺(C₁-C₆烷基)組成之群；

R'係選自由H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆環烯基、C₂-C₆炔基、C₄-C₇雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、NH₂、NHR''、N(R'')₂、NHC(O)R''、NR''C(O)R''、F、Cl、Br、I、OH、OR''、SH、SR''、S(O)R''、S(O)₂R''、S(O)NHR''、S(O)₂NHR''、S(O)NR''₂、S(O)₂NR''₂、C(O)R''、CO₂H、CO₂R''、C(O)NH₂、C(O)NHR''、C(O)NR''₂、CN、CH₂CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、NH(CN)、N(CN)₂、CH(CN)₂、C(CN)₃組成之群；及

R''係獨立地選自由C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₄-C₇雜環烷基、C₆-C₁₀芳基及C₅-C₁₀雜芳基組成之群；且其中C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基或C₄-C₇雜環烷基視情況經側氧基、NH₂、NHR''、N(R'')₂、F、Cl、Br、I、OH、OR''、SH、SR''、S(O)R''、S(O)₂R''、S(O)NHR''、S(O)₂NHR''、S(O)NR''₂、S(O)₂NR''₂、C(O)R''、CO₂H、CO₂R''、C(O)NH₂、C(O)NHR''、C(O)NR''₂、CN、CH₂CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、NH(CN)、N(CN)₂、CH(CN)₂、C(CN)₃取代；且其中C₆-C₁₀芳基或C₅-C₁₀雜芳基視情況經C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆環烯基、C₂-C₆炔基、C₄-C₇雜環烷基、C₆芳基、C₅-C₆雜芳基、

NH_2 、 NHR'' 、 $\text{N(R}'')$ ₂、 $\text{NHC(O)R}''$ 、 $\text{NR}''\text{C(O)R}''$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 OR'' 、 SH 、 SR'' 、 $\text{S(O)R}''$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}''$ 、 $\text{S(O)NHR}''$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NHR}''$ 、 $\text{S(O)NR}''_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}''_2$ 、 $\text{C(O)R}''$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{R}''$ 、 C(O)NH_2 、 $\text{C(O)NHR}''$ 、 $\text{C(O)NR}''_2$ 、 CN 、 CH_2CN 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH(CN) 、 N(CN)_2 、 CH(CN)_2 或 C(CN)_3 取代；且其中氮上之兩個 R'' 基團可結合在一起以形成具有2至7個碳原子及1至3個選自氮、氧及硫之雜原子之環，雜原子包括兩個 R'' 基團鍵合至其上之氮原子；

R^2 係選自：

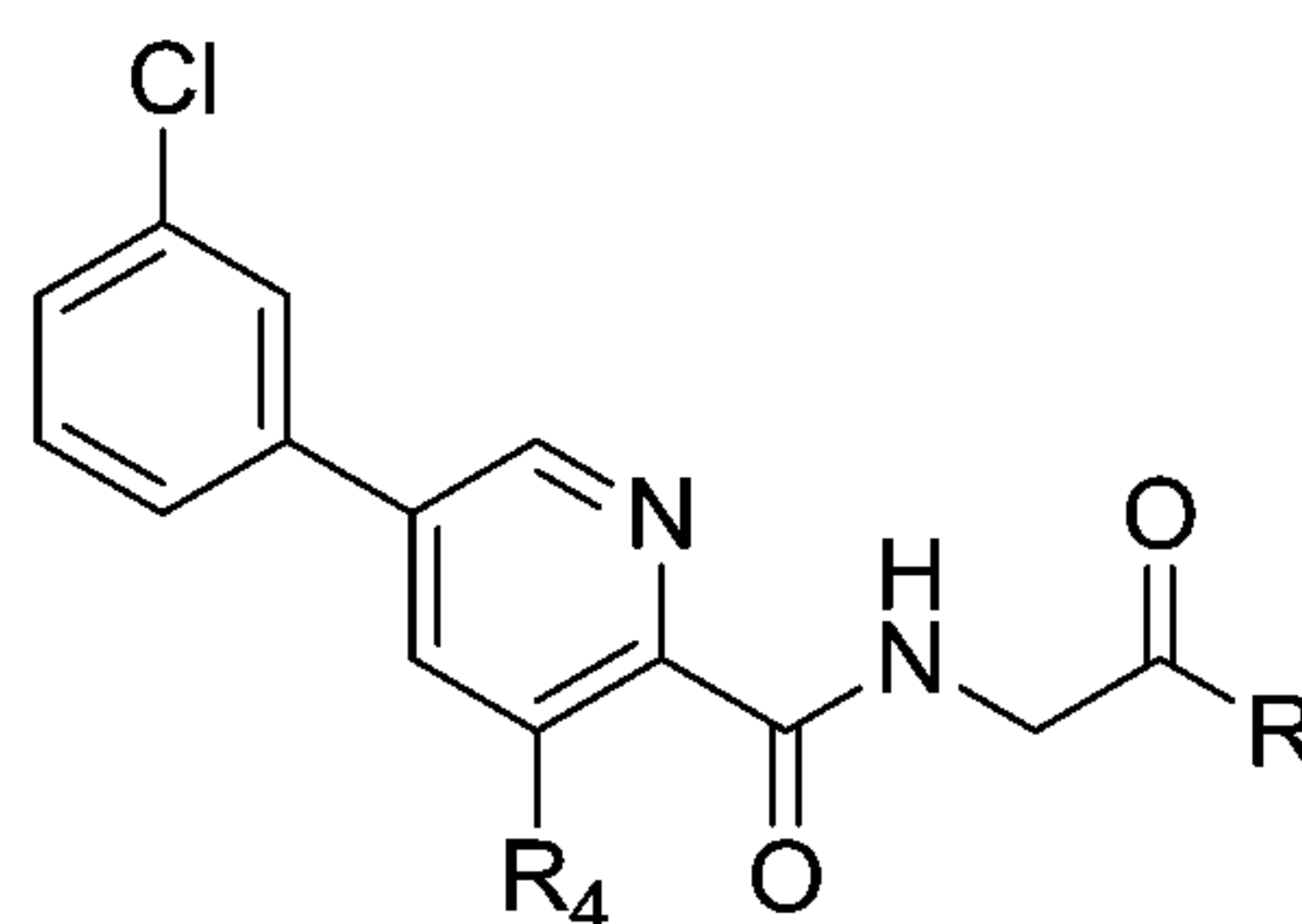
- (i) OR^6 ;
- (ii) $\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ ；及

R^6 係選自氫及 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_4 環烷基；

R^{7a} 及 R^{7b} 各自獨立地選自：

- (i) 氫；
- (ii) C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_4 環烷基；或
- (iii) R^{7a} 與 R^{7b} 結合在一起以形成具有3至7個原子之環。

在某些實施例中，HIF穩定劑為具有式(III)之結構之化合物



式(III)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，其中

R 係選自

- (i) $-\text{OR}^1$ ；或

(ii) $-NR^2R^3$ ；或

(iii) $-OM^1$ ；

R^1 為：

(i) 氫；或

(ii) C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 環烷基；

R^2 及 R^3 各自獨立地選自：

(i) 氫；

(ii) C_1-C_4 烷基或 C_3-C_4 環烷基；或

(iii) 可將 R^2 與 R^3 結合在一起以形成具有2至7個碳原子及1至3個選自氮、氧及硫之雜原子之環，雜原子包括 R^2 及 R^3 鍵合至其上之氮原子；及

M^1 為陽離子；及

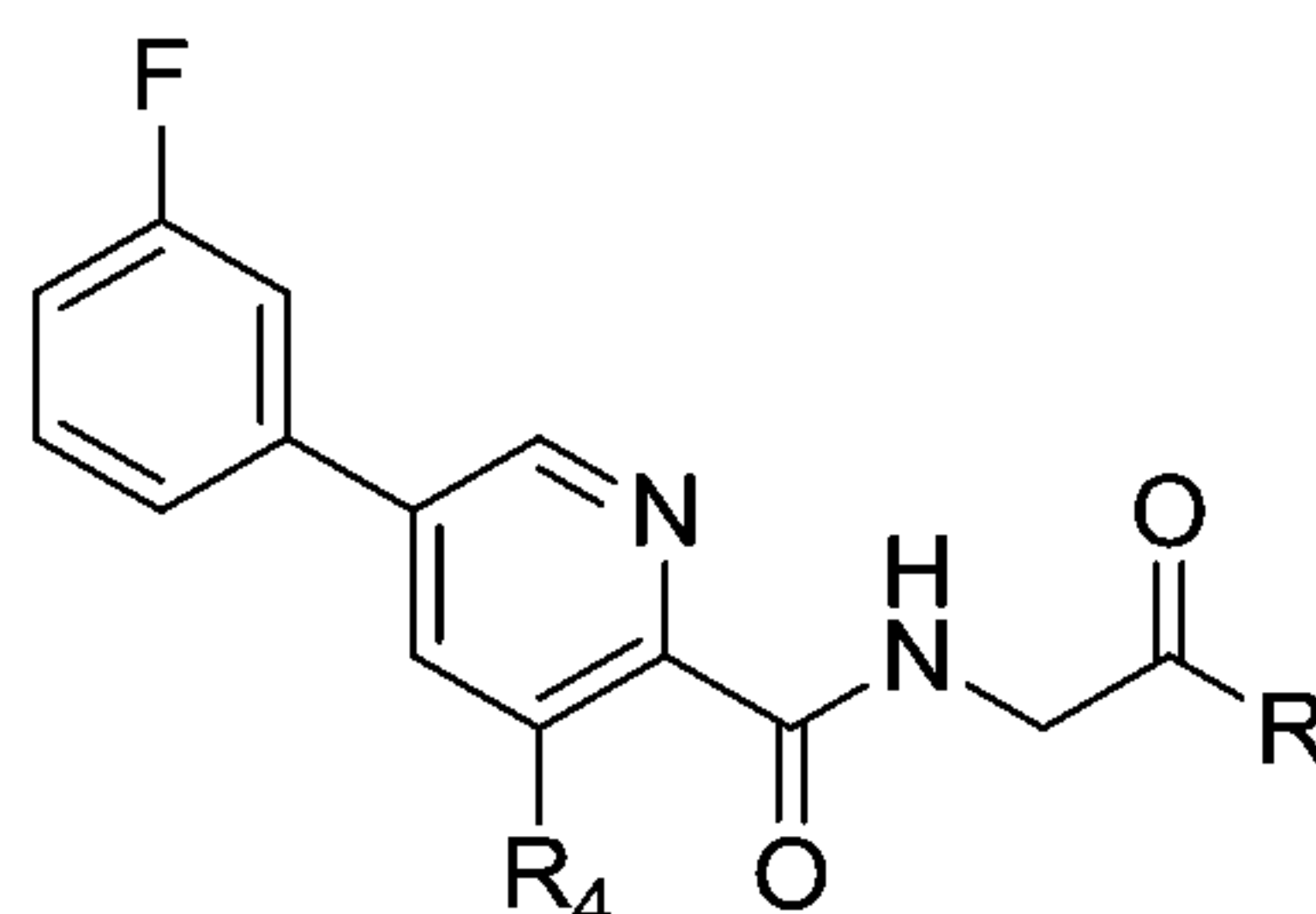
R^4 為：

(i) $-OH$ ；或

(ii) $-OM^2$ ；及

M^2 為陽離子。

在某些實施例中，HIF穩定劑為具有式(IV)之結構之化合物



式(IV)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，其中

R係選自

(i) $-OR^1$ ；或

(ii) $-NR^2R^3$ ；或

(iii) $-OM^1$ ；

R^1 為：

(i) 氫；或

(ii) C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 環烷基；

R^2 及 R^3 各自獨立地選自：

(i) 氫；

(ii) C_1-C_4 烷基或 C_3-C_4 環烷基；或

(iii) 可將 R^2 與 R^3 結合在一起以形成具有2至7個碳原子及1至3個選自氮、氧及硫之雜原子之環，雜原子包括 R^2 及 R^3 鍵合至其上之氮原子；及

M^1 為陽離子；及

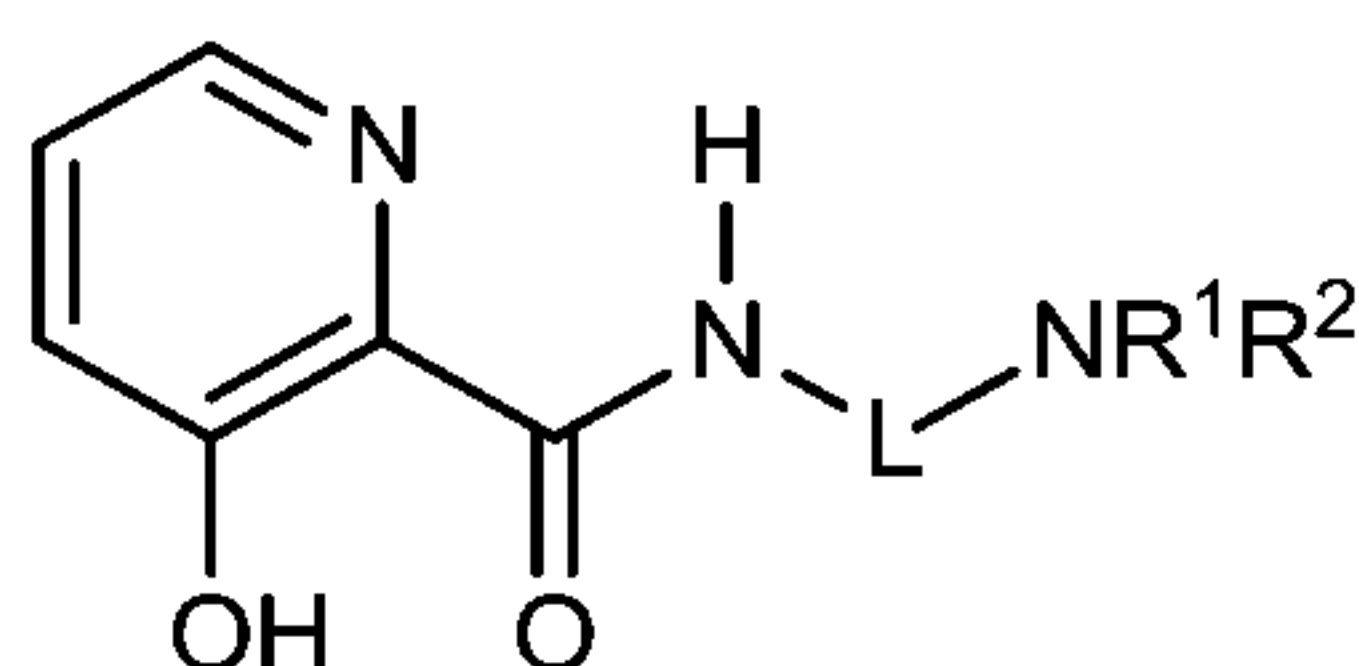
R^4 為：

(i) $-OH$ ；或

(ii) $-OM^2$ ；及

M^2 為陽離子。

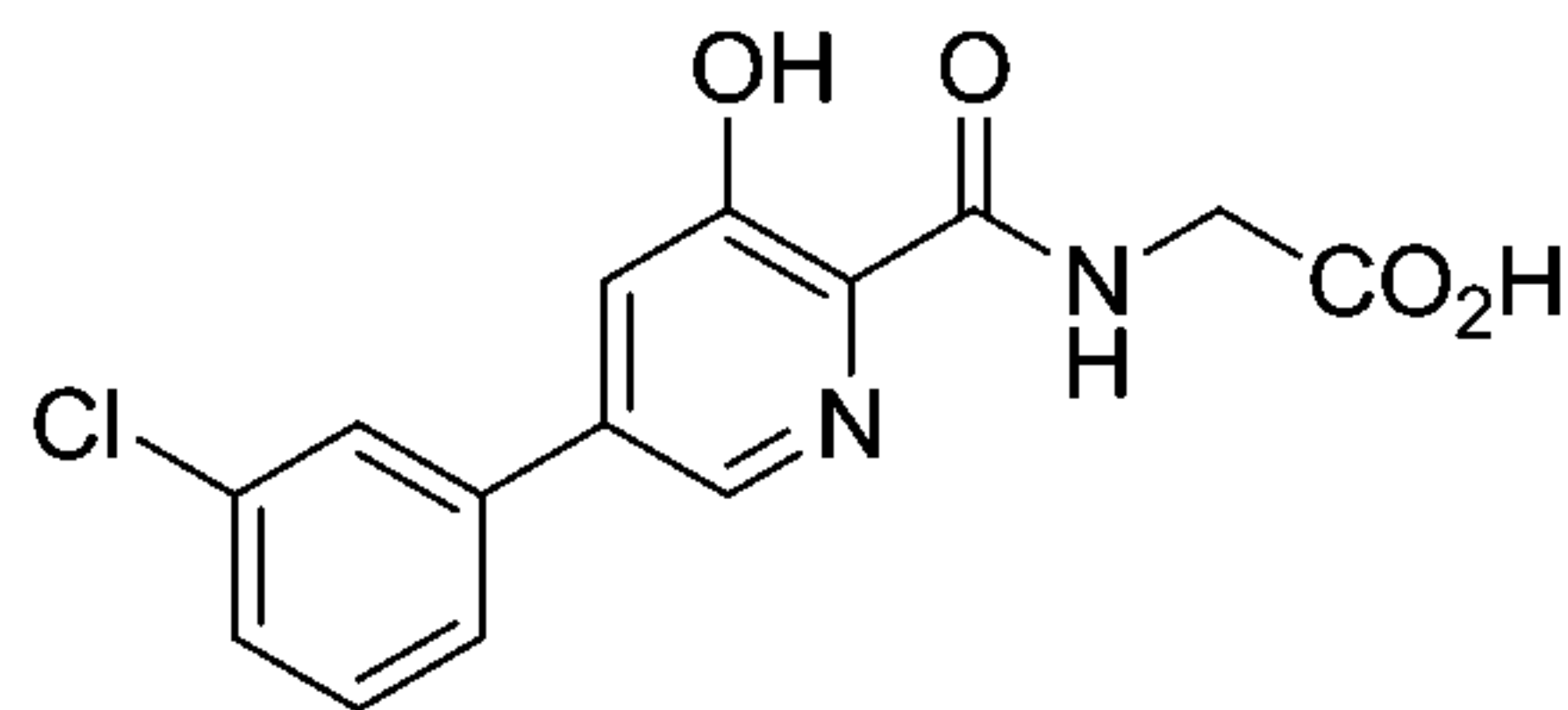
本文所描述之HIF脯胺醯基羧化酶抑制劑化合物為未經取代或經取代之3-羥基-吡啶-2-甲醯胺，其具有顯示於下方式(V)中之結構：



式(V)

及其醫藥學上可接受之鹽及互變異構體，其中： L 為 C_{1-6} 烷基；且其中 R^1 及 R^2 獨立地為H或 C_{1-6} 烷基。

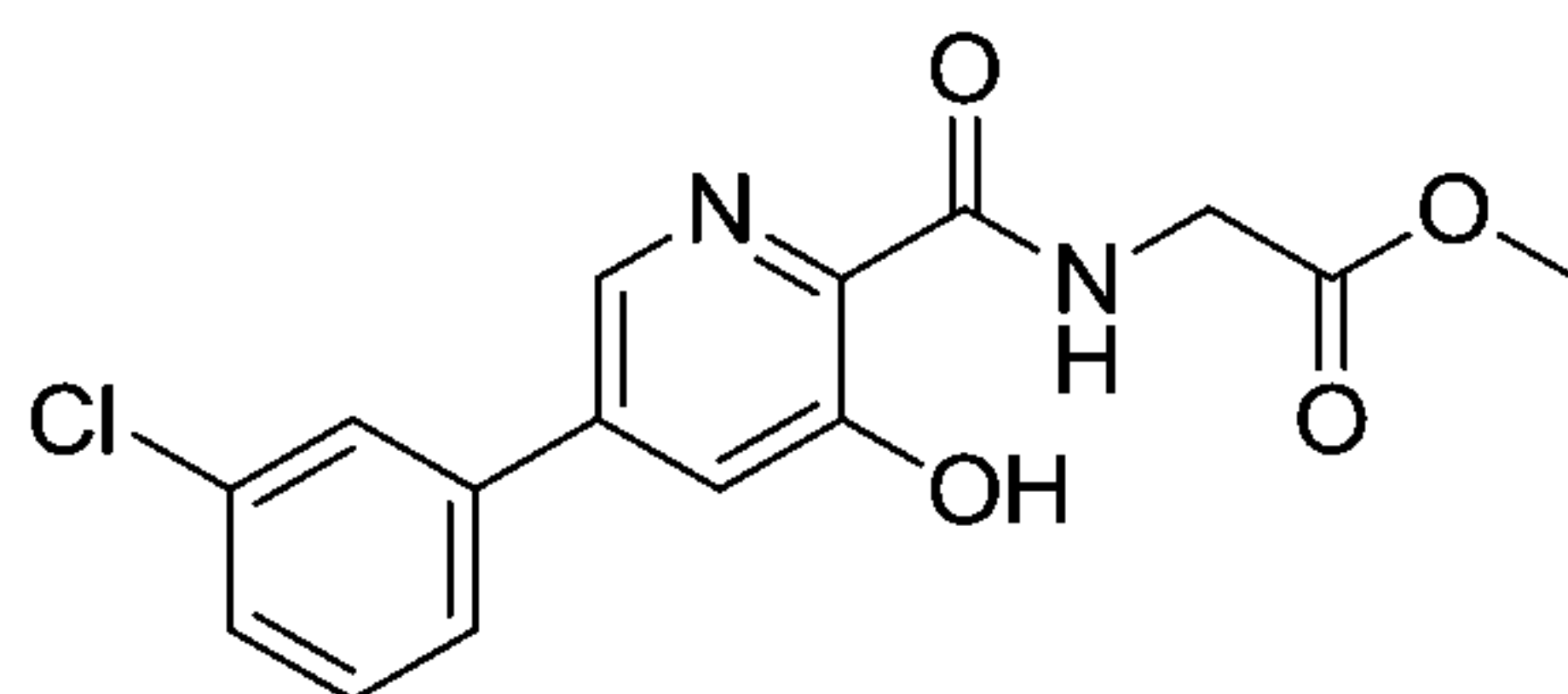
在某些實施例中，HIF脯胺醯基羧化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸(化合物1)：



化合物1

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

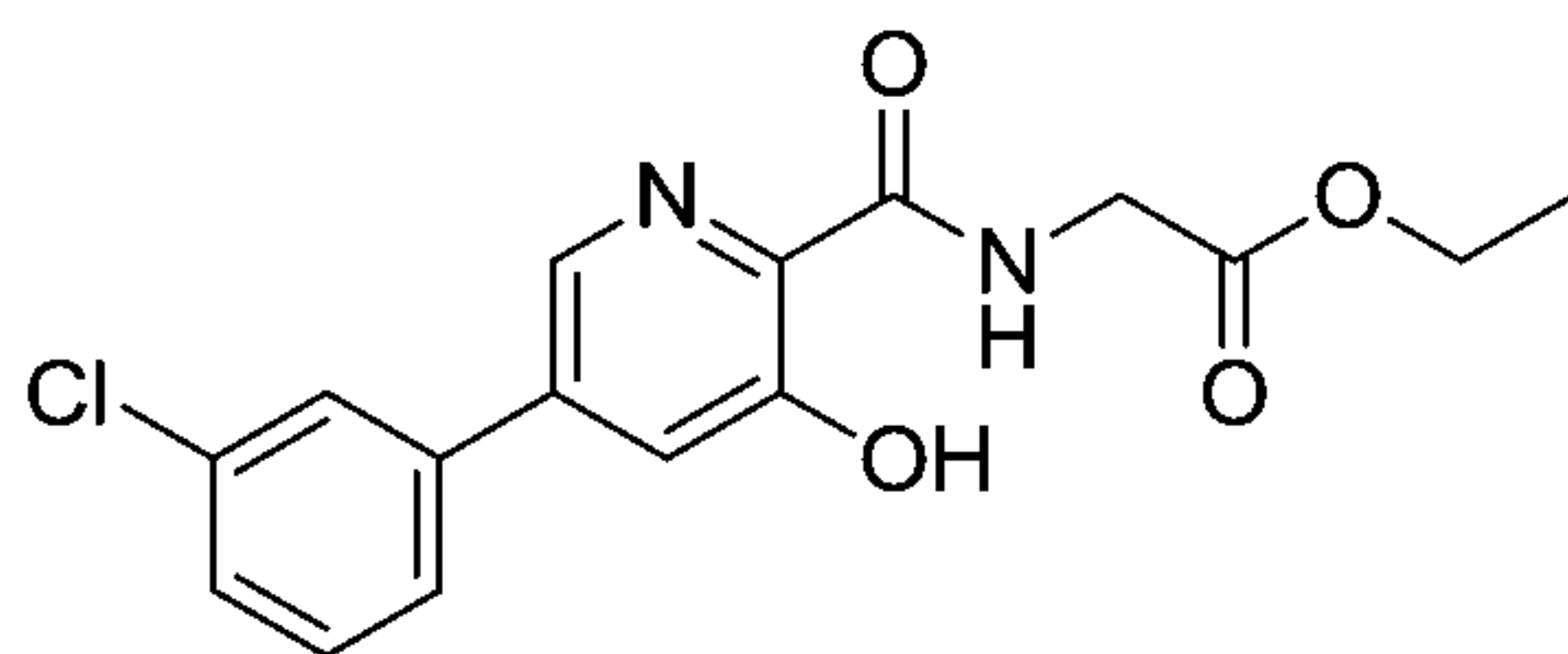
在某些實施例中，HIF穩定劑為具有以下結構之化合物2：



化合物2

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

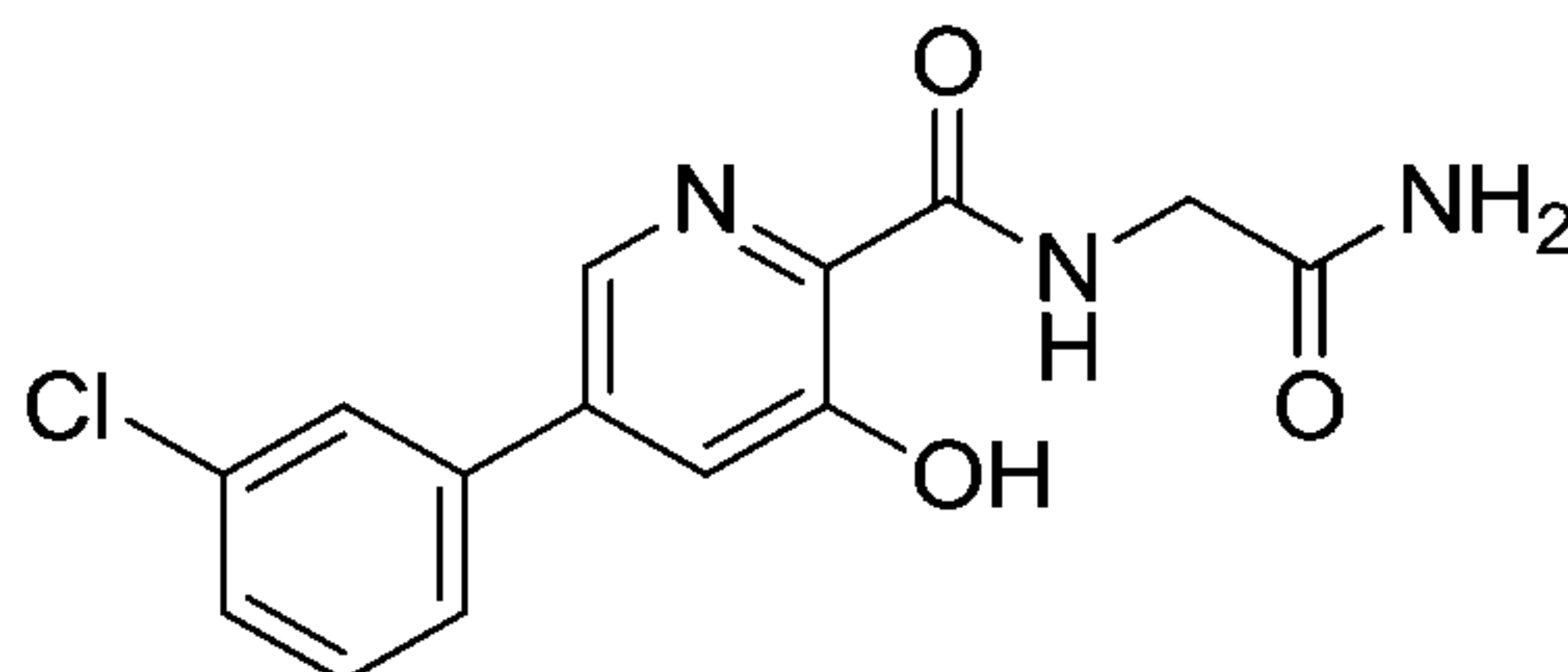
在某些實施例中，HIF穩定劑為具有以下結構之化合物3



化合物3

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

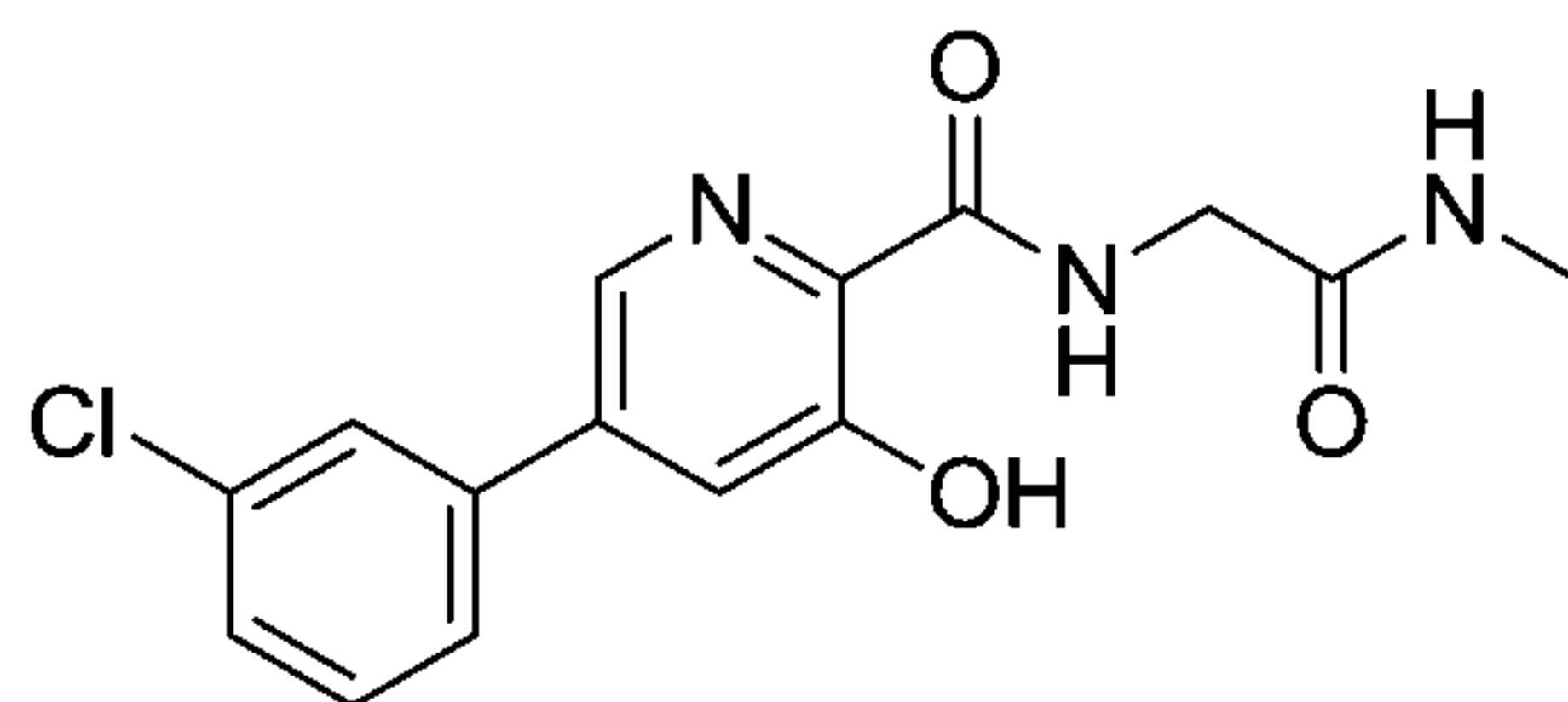
在某些實施例中，HIF穩定劑為具有以下結構之化合物4



化合物4

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

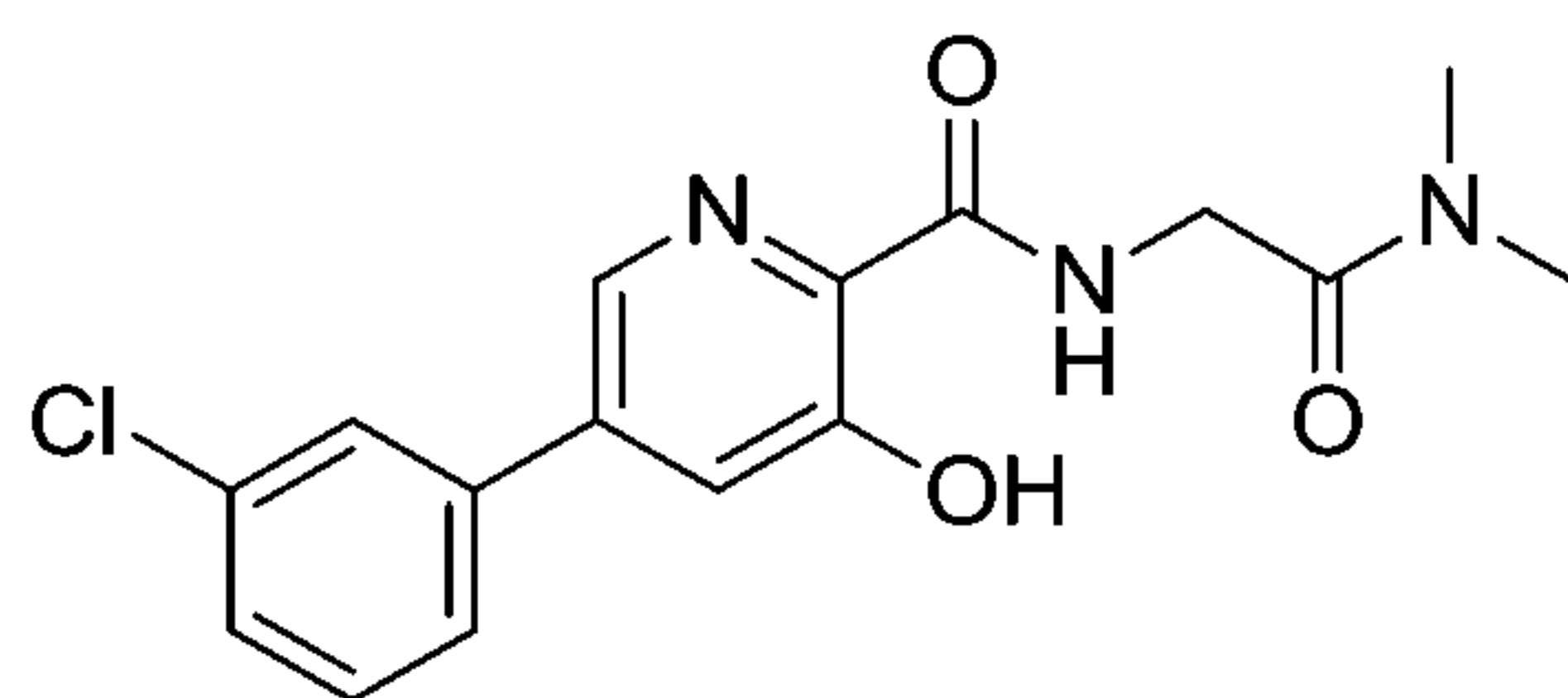
在某些實施例中，HIF穩定劑為具有以下結構之化合物**5**



化合物**5**

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

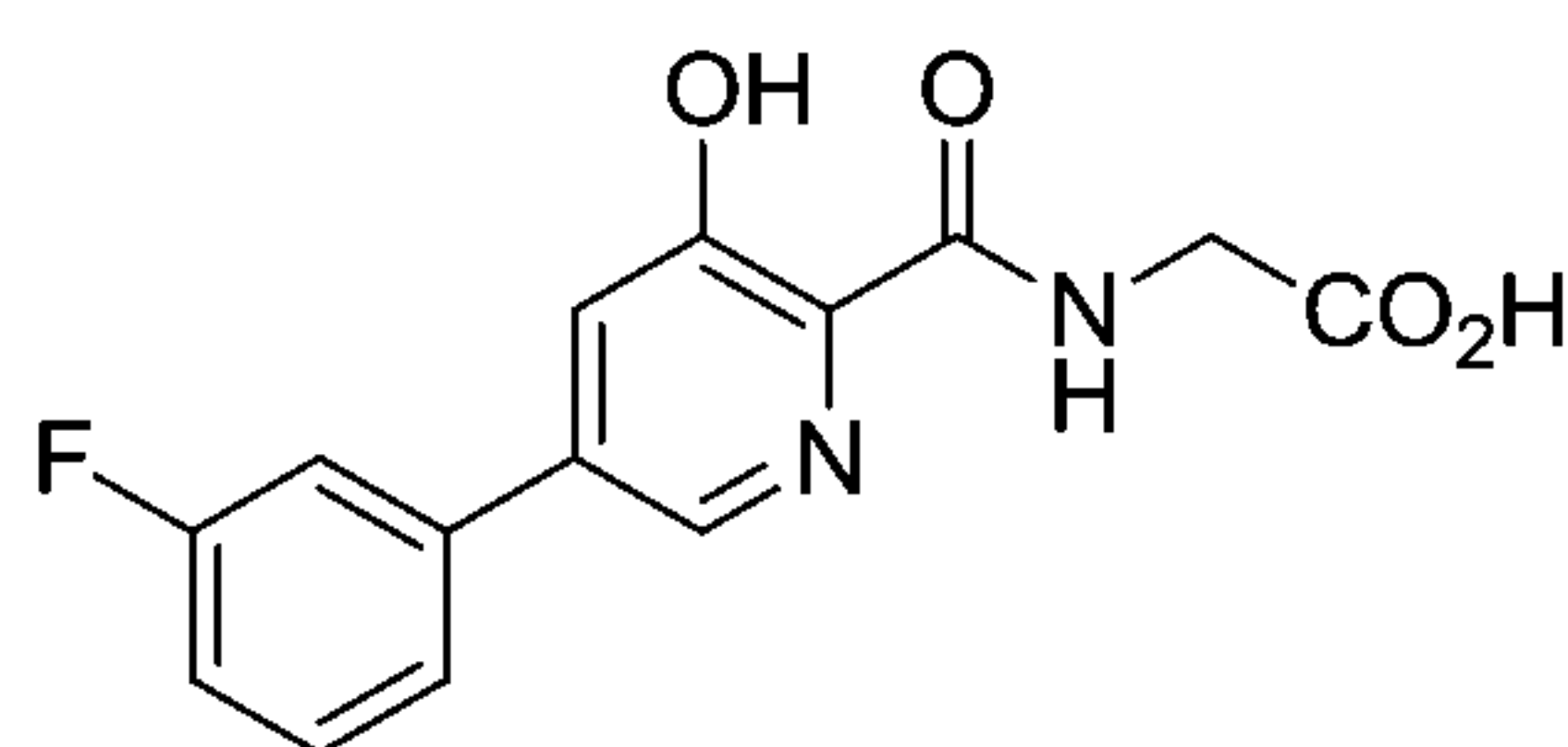
在某些實施例中，HIF穩定劑為具有以下結構之化合物**6**



化合物**6**

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

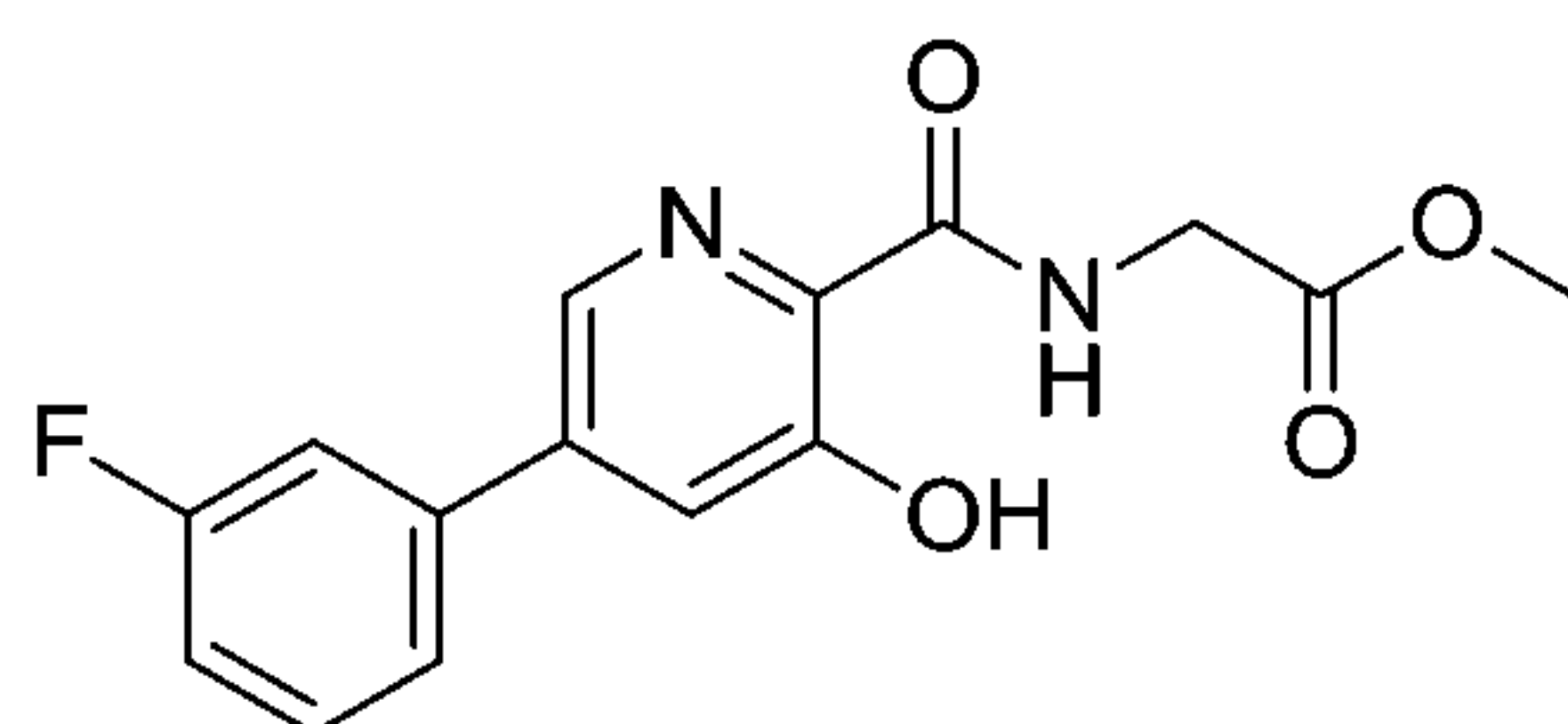
在某些實施例中，HIF脯胺醯基羧化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有以下結構之化合物**7**：



化合物**7**

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

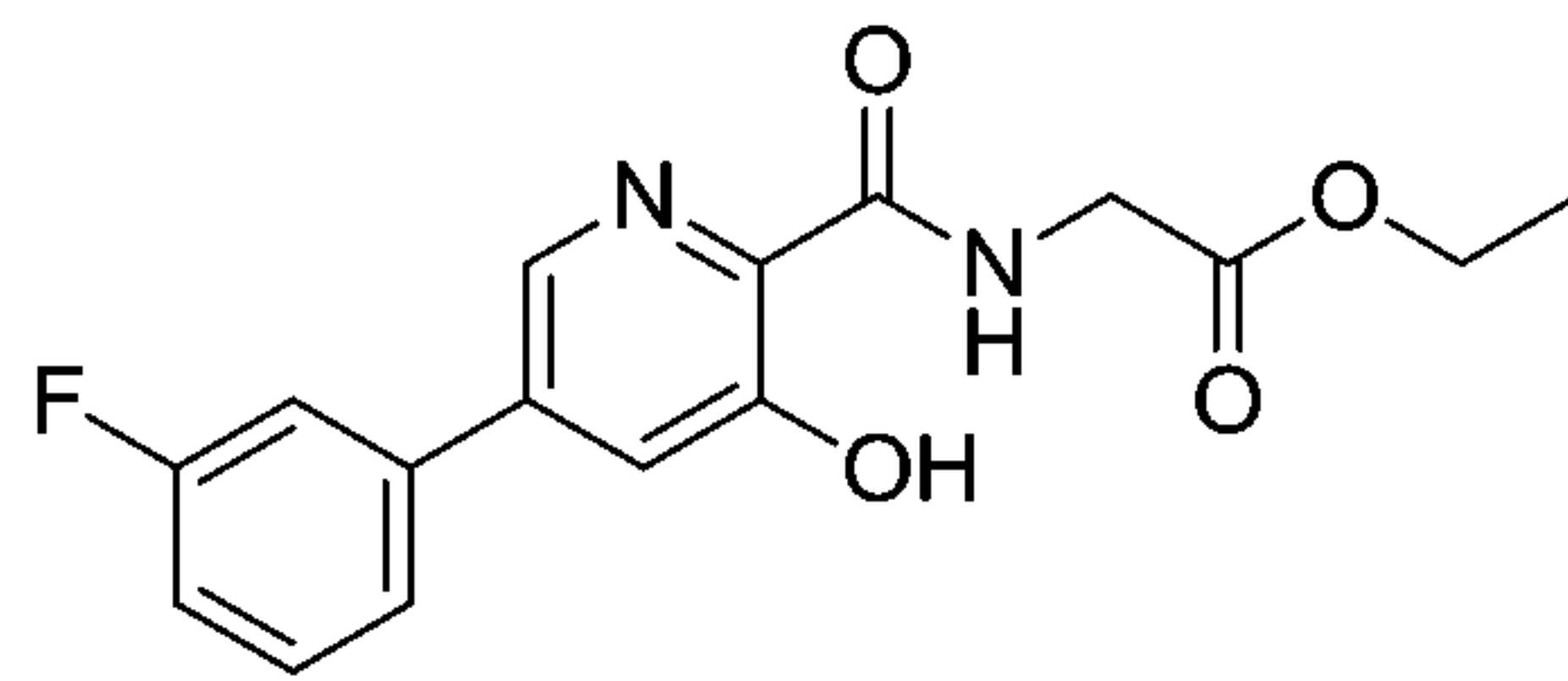
在某些實施例中，HIF穩定劑為具有以下結構之化合物**8**：



化合物**8**

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

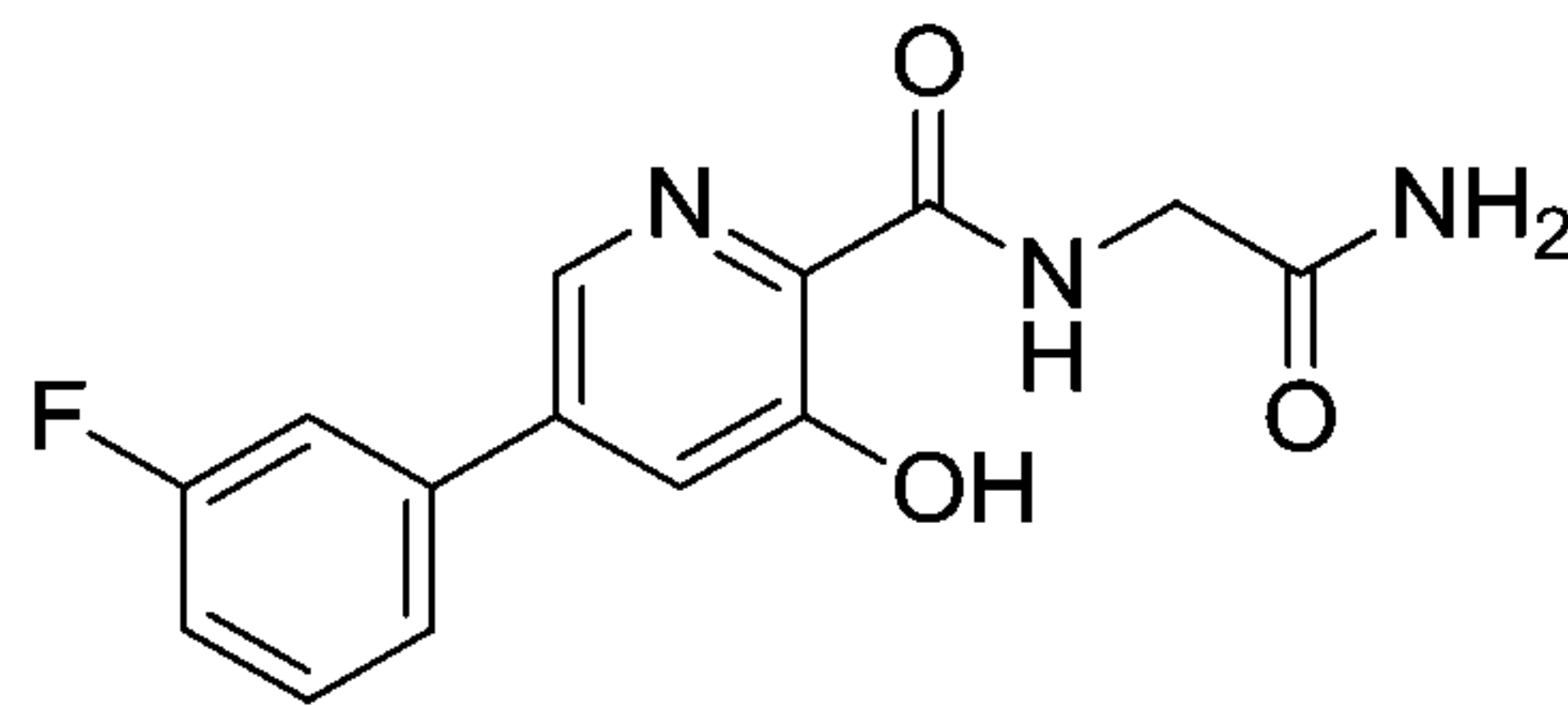
在某些實施例中，HIF穩定劑為具有以下結構之化合物**9**



化合物**9**

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

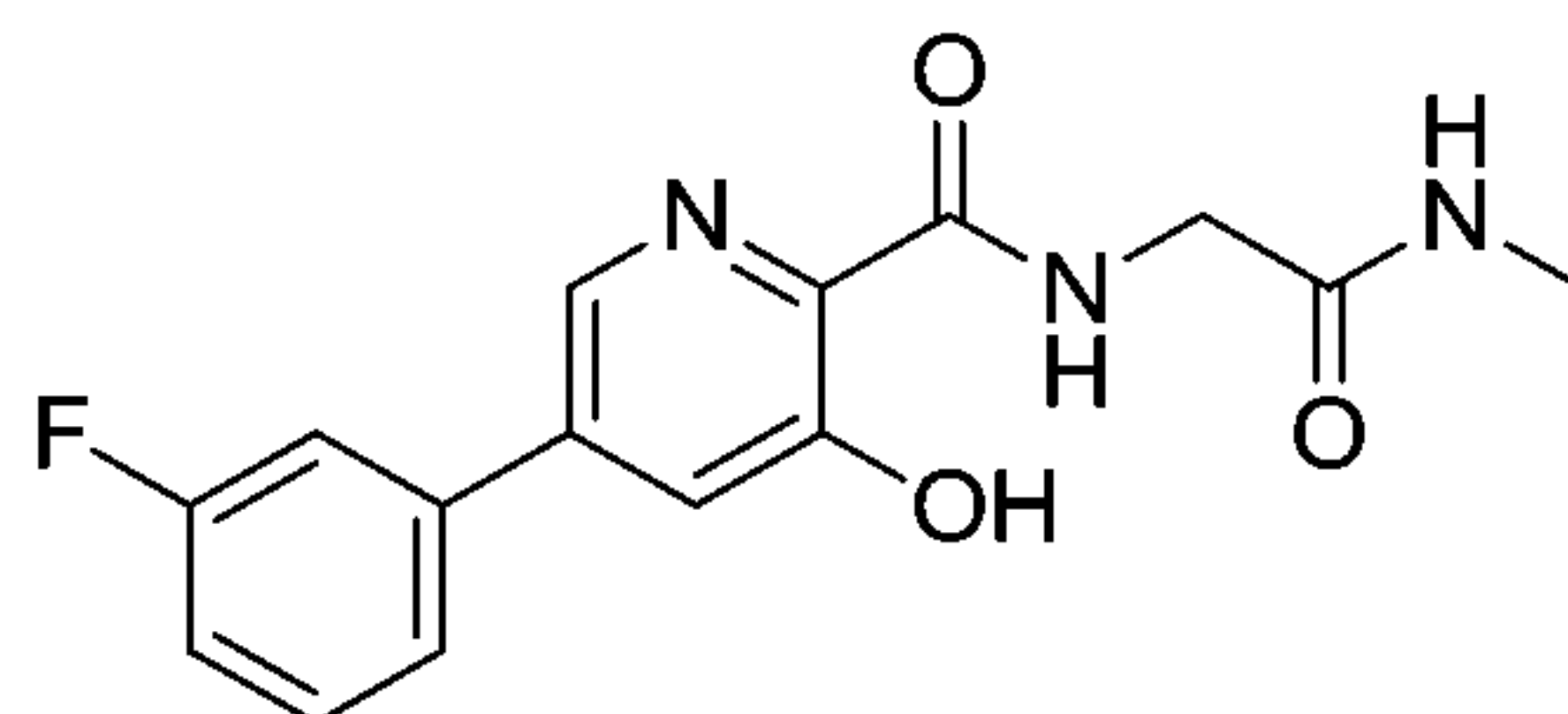
在某些實施例中，HIF穩定劑為具有以下結構之化合物**10**



化合物**10**

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

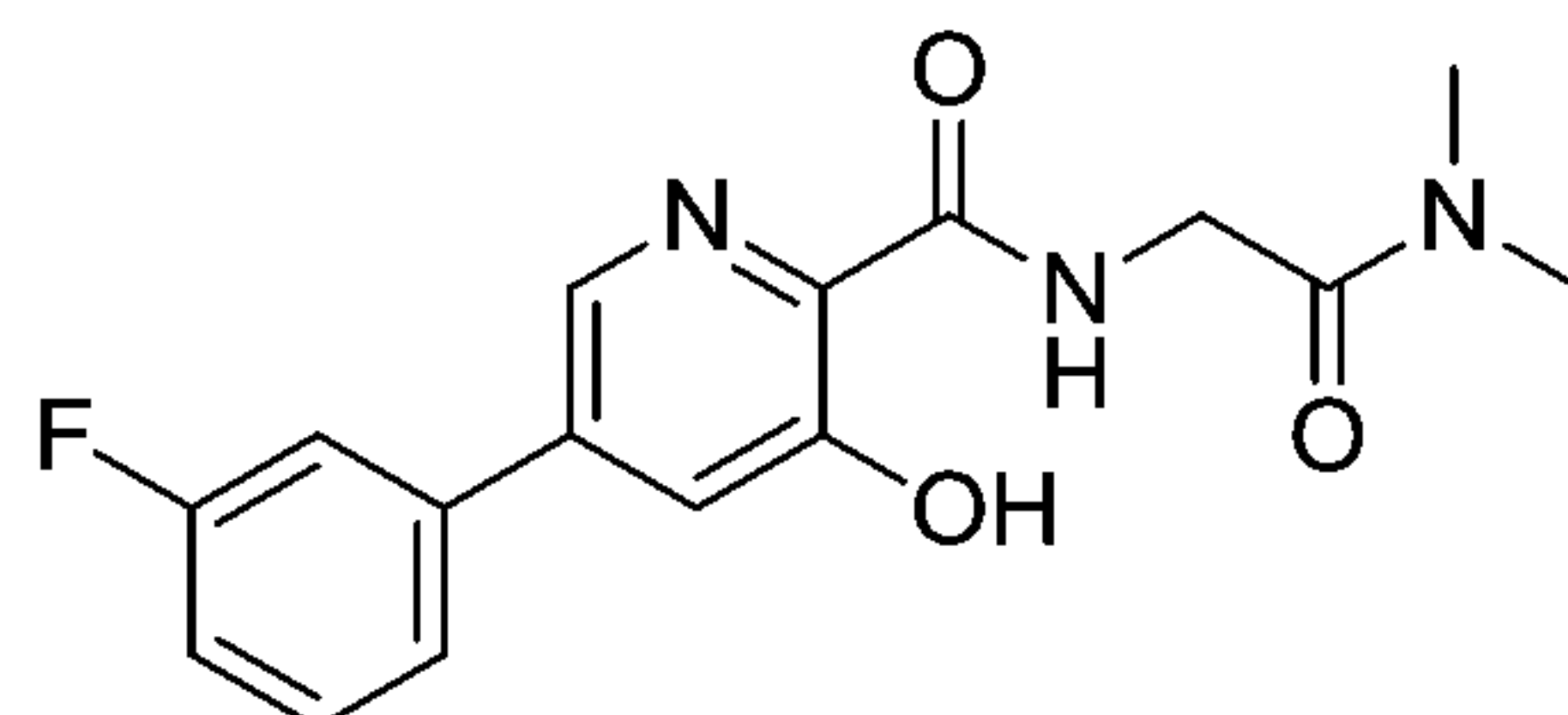
在某些實施例中，HIF穩定劑為具有以下結構之化合物**11**



化合物**11**

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

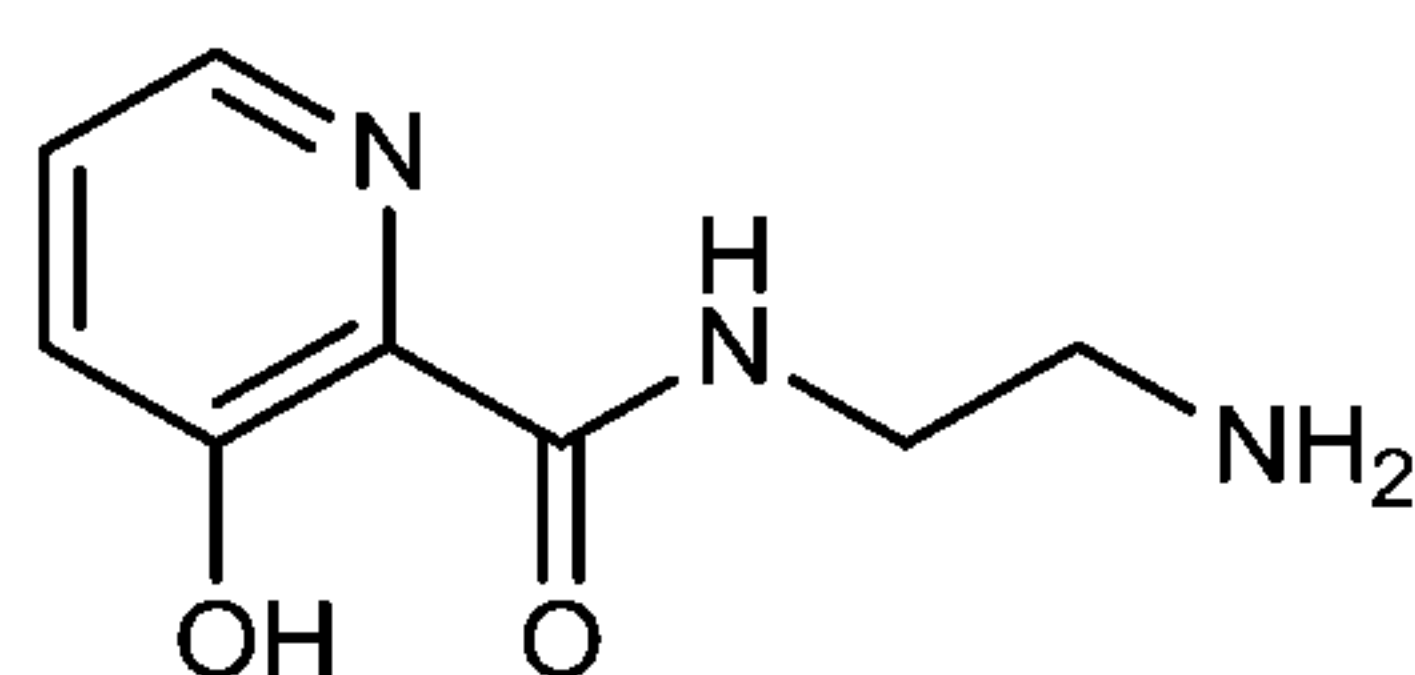
在某些實施例中，HIF穩定劑為具有以下結構之化合物**12**



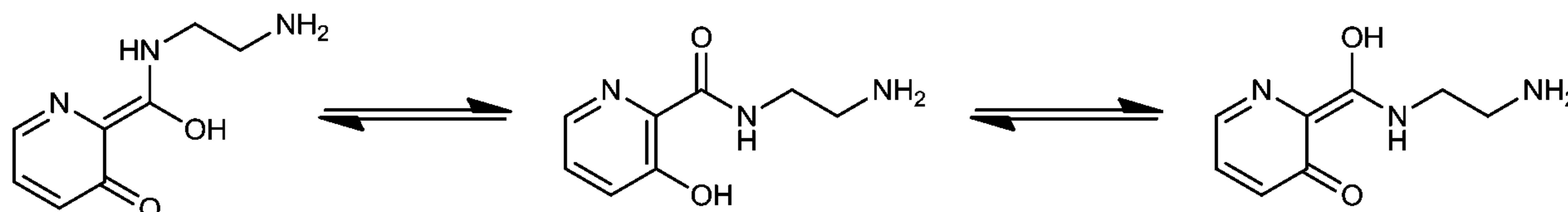
化合物**12**

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

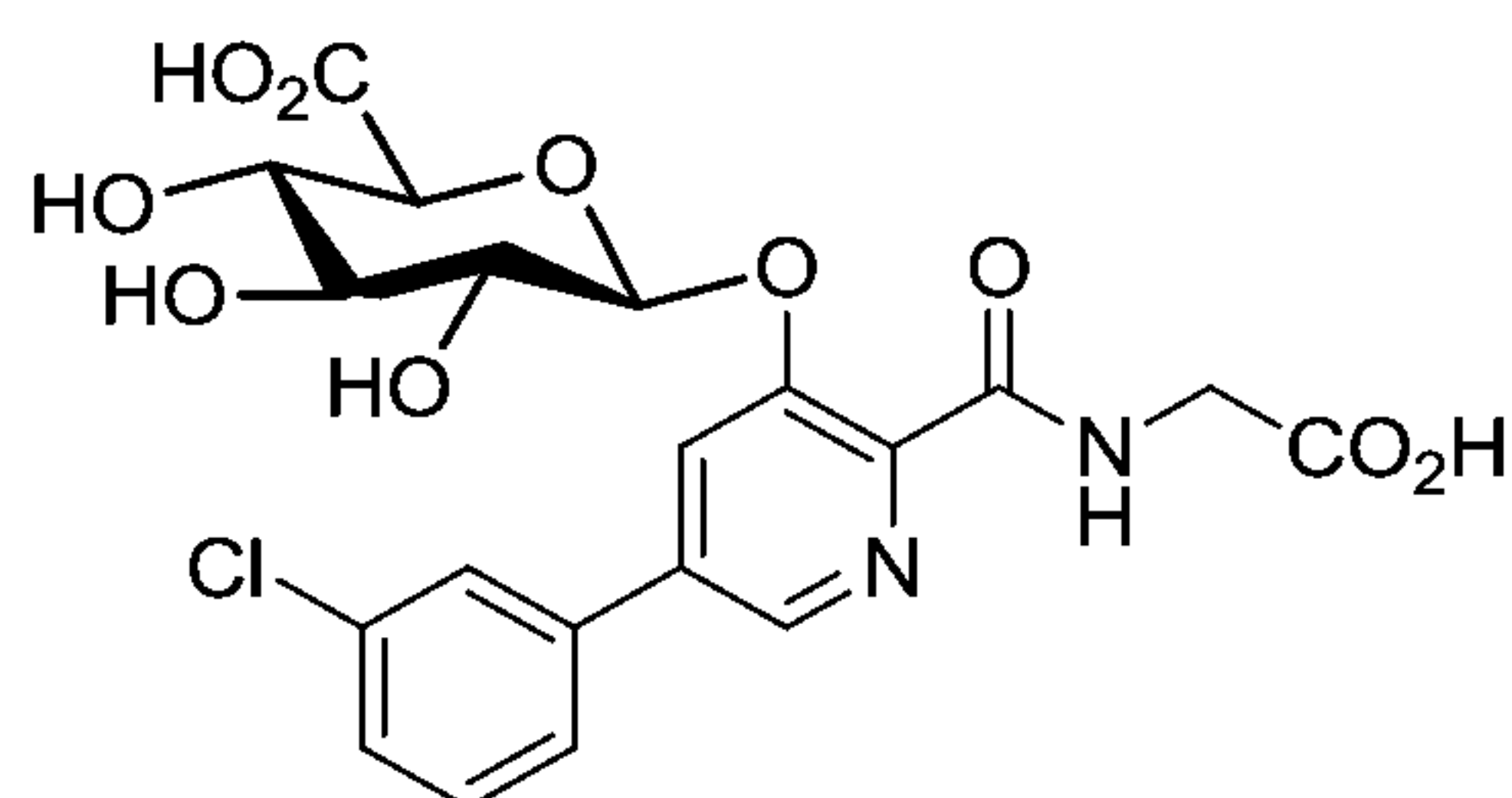
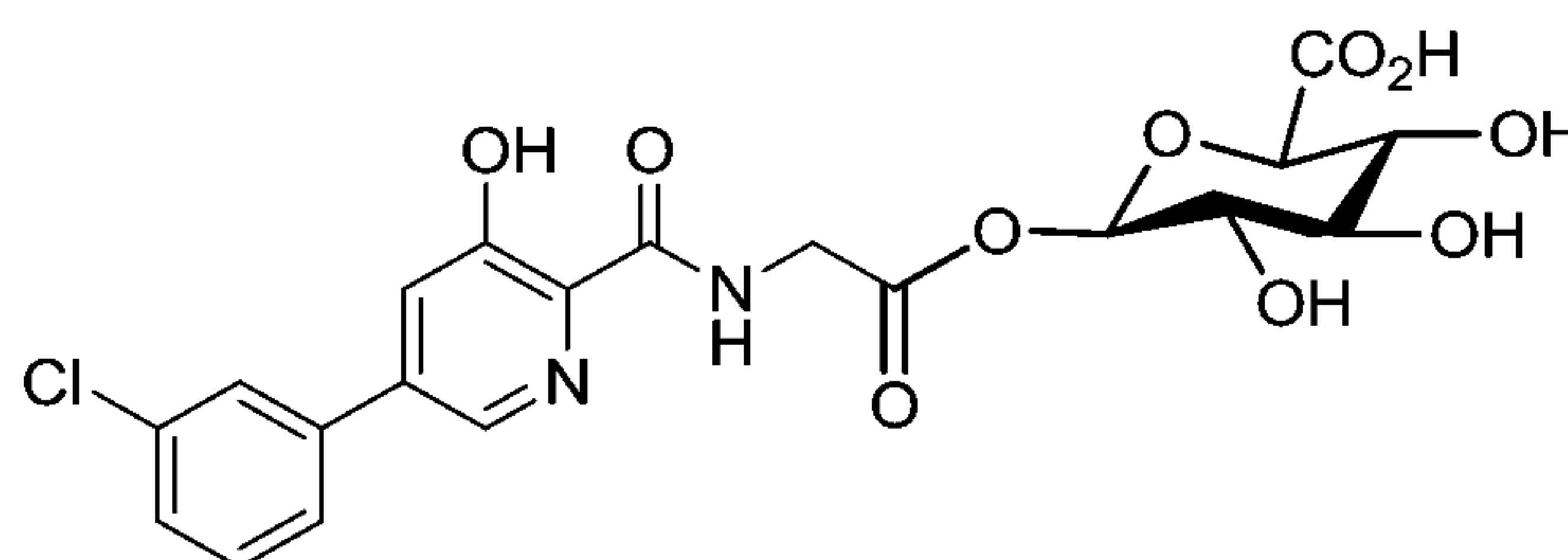
在某些實施例中，HIF穩定劑為具有以下結構之化合物**13**

化合物**13**

其具有名稱N-(2-胺乙基)-3-羥基-吡啶-2-甲醯胺，包括其醫藥學上可接受之鹽及互變異構體。化合物**13**之互變異構體包括以下：



在某些實施例中，具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構之化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**或化合物**13**之化合物的代謝物可用本文所提供之方法使用。在某些更特定實施例中，此類代謝物為酚系葡萄糖苷酸或醯基葡萄糖苷酸。

代謝物**1**代謝物**2**

化合物**13**可使用此項技術中已知之試劑及方法來製備，包括提供於在1987年4月8日公開的中國專利申請公開案第CN 85107182 A號及在1986年3月13日公開的德國專利申請公開案第DE 3530046 A1號中之方法，其中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

5.3 治療及預防之方法

在某些實施例中，本文提供治療及/或預防貧血(諸如因慢性腎病

繼發之貧血)之方法，其包含向患有貧血之患者投與有效量之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑，諸如具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，其中日劑量包含約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約280 mg、約290 mg、約300 mg、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg、約350 mg、約360 mg、約370 mg、約380 mg、約390 mg、約400 mg、約410 mg、約420 mg、約430 mg、約440 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之該化合物，其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。在某些實施例中，日劑量為2 mg/kg、2.1 mg/kg、2.2 mg/kg、2.3 mg/kg、2.4 mg/kg、2.5 mg/kg、2.6 mg/kg、2.7 mg/kg、2.8 mg/kg、2.9 mg/kg、3 mg/kg、3.1 mg/kg、3.2 mg/kg、3.3 mg/kg、3.4 mg/kg、3.5 mg/kg、3.6 mg/kg、3.7 mg/kg、3.8 mg/kg、3.9 mg/kg或4 mg/kg。在某些實施例中，本文提供HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑，諸如具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物

10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，用於治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)之方法中，該方法包含以約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約280 mg、約290 mg、約300 mg、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg、約350 mg、約360 mg、約370 mg、約380 mg、約390 mg、約400 mg、約410 mg、約420 mg、約430 mg、約440 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之該化合物，其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物之日劑量投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。在某些實施例中，日劑量為2 mg/kg、2.1 mg/kg、2.2 mg/kg、2.3 mg/kg、2.4 mg/kg、2.5 mg/kg、2.6 mg/kg、2.7 mg/kg、2.8 mg/kg、2.9 mg/kg、3 mg/kg、3.1 mg/kg、3.2 mg/kg、3.3 mg/kg、3.4 mg/kg、3.5 mg/kg、3.6 mg/kg、3.7 mg/kg、3.8 mg/kg、3.9 mg/kg或4 mg/kg。在某些實施例中，化合物為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些實施例中，化合物為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，化合物為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之溶劑合物。在某些實施例中，化合物為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之水合物。在某些實施例中，化合物為2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)

乙酸。在某些實施例中，化合物為2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸之醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，化合物為2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸之溶劑合物。在某些實施例中，化合物為2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸之水合物。

在某些此類實施例中，日劑量包含約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg之化合物，其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在某些實施例中，日劑量包含約150 mg。在某些實施例中，日劑量包含約300 mg。在某些實施例中，日劑量包含約450 mg。在某些實施例中，日劑量包含約600 mg。

在某些實施例中，慢性腎病為3、4或5期慢性腎病。在某些此類實施例中，慢性腎病為透析前慢性腎病。在某些實施例中，尚未預先治療患者之貧血，諸如因慢性腎病繼發之貧血。在某些替代實施例中，已預先治療患者之貧血，諸如因慢性腎病繼發之貧血。在某些實施例中，患者為對使用重組紅血球生成素之治療頑抗性的。

在某些實施例中，持續投與日劑量。在某些實施例中，無限投與日劑量，諸如多於42個連續日或甚至多於90個連續日。在某些替代實施例中，投與日劑量至少一週及至多30個連續日、至多35個連續日或甚至至多40個連續日。在某些實施例中，經口投與日劑量，每日一次。在某些實施例中，經口投與日劑量，如投與分次劑量每日兩次。在某些實施例中，在一天的特定時間投與日劑量。在更特定實施例中，在午後不久投與日劑量。在一特定實施例中，患者患有慢性腎病且在每日相同時間投與化合物(參見部分5.2)，尤其在上午晚些時候、午後不久，更特定言之在午餐之前、在午餐之後、在午餐與下午兩點

之間、在上午10點與下午兩點之間、在上午10點、上午11點、在下午12點、在下午1點或在下午兩點。

在某些實施例中，患者之血紅素含量維持在8.0 g/dL且處於或低於約13.0 g/dL、至少約8.5 g/dL且處於或低於13.0 g/dL、至少約9.0 g/dL且處於或低於13.0 g/dL、至少約9.5 g/dL且處於或低於13.0 g/dL或至少約10.0 g/dL且處於或低於約13.0 g/dL之含量。在某些此類實施例中，血紅素含量維持在至少約11.0 g/dL且處於或低於約13.0 g/dL之含量。在某些此類實施例中，血紅素含量維持在至少約11.0 g/dL且處於或低於約12.0 g/dL之含量。在某些實施例中，針對患者之高度、性別及年齡調整此等值。

在某些實施例中，投與本文所提供之化合物(參見部分5.2)產生血紅素含量相對於基線血紅素含量增加至少約0.1 g/dL、至少約0.2 g/dL、至少約0.3 g/dL、至少約0.4 g/dL、至少約0.5 g/dL、至少約0.6 g/dL、至少約0.7 g/dL、至少約0.8 g/dL、至少約0.9 g/dL、至少約1.0 g/dL、至少約1.1 g/dL、至少約1.2 g/dL、至少約1.3 g/dL、至少約1.4 g/dL或至少約1.5 g/dL之增加。

在某些實施例中，視情況將化合物與另一藥劑組合投與。在某些此類實施例中，其他藥劑為鐵補充劑，諸如硫酸亞鐵、葡糖酸亞鐵或反丁烯二酸亞鐵，其可在化合物之投與之後至少兩個小時投與。在某些實施例中，以使得鐵蛋白維持在約50 ng/ml與約300 ng/ml之間之含量的量投與鐵補充劑。在某些實施例中，以約50 mg之元素鐵之日劑量經口投與鐵補充劑。在某些實施例中，根據需求投與鐵補充劑，然而在某些替代實施例中，持續及/或無限投與鐵補充劑。

在某些實施例中，其他藥劑為紅血球生成刺激劑(ESA)，諸如紅血球生成素模擬劑。在某些實施例中，其他藥劑為rhEPO產品，諸如依伯汀(epoetin) α 、依伯汀 β 、達貝泊汀(darbepoetin)或聚乙二醇肽(peginesatide)。在某些實施例中，投與ESA作為補救治療，然而在某些替代實施例中，持續及/或無限投與ESA。

在某些此類實施例中，在治療療程期間調整具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物之日劑量。特定言之，使用常規測試監測治療，諸如例如血壓、血容比、血紅素含量及/或紅血球數。依據此等測試之結果，調整日劑量，亦即增加或減少。在更特定實施例中，使用約50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg、400 mg、410 mg、420 mg、430 mg、440 mg之日劑量或以約450 mg之日劑量的化合物，其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物開始治療。在某些實施例中，隨後增加日劑量約50 mg、100 mg、150 mg或200 mg。在某些實施例中，隨後減少日劑量約50 mg、100 mg、150 mg或200 mg。在某些實施例中，化合物為化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在某些實施例

中，化合物為化合物**7**或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)之方法，其包含向患有貧血之患者投與日劑量之具有式**(I)**、式**(II)**、式**(III)**、式**(IV)**或式**(V)**之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物；在投與日劑量之化合物之後量測患者中之血紅素含量，且隨後又一時間段後，其中當患者中之血紅素含量小於約10.0 g/dL且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已減少小於約0.5 g/dL時；或當患者中之血紅素含量小於約10.0 g/dL且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已變化至多約0.4 g/dL時；或當患者中之血紅素含量在約10.0 g/dL與約10.9 g/dL之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已減少小於約0.5 g/dL時；投與比日劑量大150 mg之調整日劑量之化合物。在某些實施例中，時間段為約一週至約八週，諸如約兩週至約七週、約三週至約六週或約四週。在一特定實施例中，化合物為化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在一特定實施例中，化合物為化合物**7**或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)之方法，其包含向患有貧血之患者投與日劑量之具有式**(I)**、式**(II)**、式**(III)**、式**(IV)**或式**(V)**之結構的化合物或選自化合物**1**、化合

物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物；在投與日劑量之化合物之後量測患者中之血紅素含量，且隨後又一時間段後，其中當患者中之血紅素含量小於約10.0 g/dL且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已增加大於約1.5 g/dL時；或當患者中之血紅素含量在約10.0 g/dL與約10.9 g/dL之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已增加大於約1.5 g/dL時；或當血紅素含量在約11.0 g/dL與約12.2 g/dL之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已增加約1.0 g/dL與約1.4 g/dL之間時；或當血紅素含量在約12.3 g/dL與約12.9 g/dL之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量減少至多約0.4 g/dL或增加至多約0.4 g/dL時；或當患者中之血紅素含量在約12.3 g/dL與約12.9 g/dL之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已增加約0.5 g/dL至約0.9 g/dL時；投與比日劑量小150 mg之調整日劑量之化合物。在某些實施例中，化合物之日劑量為約450 mg。在某些實施例中，化合物為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些實施例中，化合物為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，化合物為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之溶劑合物。在某些實施例中，化合物為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之水合物。在某些實施例中，化合物為2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些實施例中，化合物為2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸之醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，化合物為2-(5-

(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸之溶劑合物。在某些實施例中，化合物為2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸之水合物。在某些實施例中，時間段為約一週至約八週，諸如約兩週至約七週、約三週至約六週或約四週。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)之方法，其包含向患有貧血之患者投與日劑量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物；在投與日劑量之化合物之後量測患者中之血紅素含量，且隨後又一時間段後，其中當患者中之血紅素含量在約11.0 g/dL與約12.2 g/dL之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已增加大於約1.5 g/dL時；或當患者中之血紅素含量在約12.3 g/dL與約12.9 g/dL之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已增加約1.0 g/dL與約1.4 g/dL之間時；或當患者中之血紅素含量在約12.3 g/dL與約12.9 g/dL之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已增加大於約1.5 g/dL時；或投與比日劑量小300 mg之調整日劑量之化合物。在某些實施例中，化合物之日劑量為約450 mg。在某些實施例中，化合物為{[5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些實施例中，化合物為{[5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，化合物為{[5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之溶劑合物。在某些實施例中，化合物為{[5-(3-氟苯基)-3-羥基吡

啉-2-羰基]胺基}乙酸之水合物。在某些實施例中，化合物之日劑量為約450 mg。在某些實施例中，化合物為2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些實施例中，化合物為2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸之醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，化合物為2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸之溶劑合物。在某些實施例中，化合物為2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸之水合物。在某些實施例中，時間段為約一週至約八週，諸如約兩週至約七週、約三週至約六週或約四週。

在某些實施例中，本發明係關於治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)之方法，其包含向患有貧血之患者投與日劑量之化合物，該化合物為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，其中日劑量為約450 mg。

在某些此類實施例中，日劑量增加約150 mg從而化合物之日劑量為約600 mg。在某些實施例中，日劑量減少約150 mg，從而化合物之日劑量為約300 mg。在某些實施例中，日劑量減少約300 mg，從而化合物之日劑量為約150 mg。

在某些實施例中，化合物為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些實施例中，化合物為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，化合物為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之溶劑合物。在某些實施例中，化合物為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之水合物。

在某些實施例中，慢性腎病為3、4或5期慢性腎病。在某些此類

實施例中，慢性腎病為透析前慢性腎病。在某些實施例中，尚未預先治療患者之貧血，諸如因慢性腎病繼發之貧血。在某些替代實施例中，已預先治療患者之貧血，諸如因慢性腎病繼發之貧血。

在某些實施例中，本發明係關於治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)之方法，其包含向患有貧血之患者投與日劑量之化合物，該化合物為{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物；在投與日劑量之化合物之後量測患者中之血紅素含量，且隨後又一時間段後，其中當患者中之血紅素含量在約11.0 g/dL與約12.2 g/dL之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已增加大於約1.5 g/dL時；或當患者中之血紅素含量在約12.3 g/dL與約12.9 g/dL之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已增加約1.0 g/dL與約1.4 g/dL之間時；或當患者中之血紅素含量在約12.3 g/dL與約12.9 g/dL之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已增加大於約1.5 g/dL時；或投與比日劑量小300 mg之調整日劑量之化合物。在某些實施例中，化合物之日劑量為約450 mg。

5.3.1 血清紅血球生成素之日變化(Diurnal Variation)

健康成年男性之I期臨床試驗顯示化合物**1** (HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑)能夠在投與之後二十四小時內增加血清血紅素含量而血清EPO含量回復至大約基線含量。出乎意料地，隨後發現在患有降低紅血球生成素(EPO)內源性產生相關之疾病或病狀或與內源性血紅素產生不足相關之疾病或病狀(諸如貧血或慢性腎病繼發之貧血)之患者中，經由投與連續劑量之本文所揭示類型的HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑化合物，可能增加該等患者之血清血紅素含量同時模擬健康個體中

血清EPO含量之日變化且未顯著升高患者之基線血清EPO含量。由於許多原因，此為出人意料的結果。舉例而言，因為事實上在此類不健康患者中化合物之半衰期與在健康成年男性中之半衰期相比長大致兩倍，此結果出人意料。因此，熟習此項技術者會預期在腎臟損傷患者中回復至基線EPO含量會顯著耗時更長，可能導致通常與投與外源性EPO關聯之長期、超生理EPO含量及不欲之副作用。另外，由於在人類中腎臟為紅血球生成素產生之主要來源，此結果出人意料。因此，尤其關於患有與腎臟損害關聯的疾病或病狀之患者，熟習此項技術者不會預期本文所提供化合物之投與可引起患者之血清血紅素含量之增加同時亦模擬健康個體中血清EPO含量之日變化且未升高患者之基線血清EPO含量。此出人意料的结果使得向患有降低紅血球生成素(EPO)內源性產生相關之疾病或病狀或與內源性血紅素產生相關之疾病或病狀(諸如貧血或慢性腎病繼發之貧血)的患者投與充足數目之連續劑量之如本文所揭示化合物(諸如化合物**1**)，以使血紅素含量相對於患者之基線血紅素含量升高，而同時模擬健康個體中血清EPO含量之日變化，且未顯著增加血清紅血球生成素(EPO)之基線含量。

在某些實施例中，本文提供治療及/或預防個體中之貧血的方法，該方法包含向個體投與醫藥學上有效量之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑，其中醫藥學上有效量適合於模擬血清紅血球生成素之日變化。更特定言之，投與醫藥學上有效量之本文所提供之化合物使EPO mRNA及/或EPO蛋白質之低谷含量相對於在治療之前的EPO mRNA及/或EPO蛋白質之波谷含量及/或相對於不患有貧血之個體中之EPO mRNA及/或EPO蛋白質之波谷含量增加約0%、至多5%、

10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或至多50%，同時在相同時間在晝夜循環期間使血清EPO之峰值含量相對於在治療之前的血清EPO之峰值含量(或與健康非貧血個體相比)增加至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%或至少150%。在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

更特定言之，醫藥學上有效量適合於模擬血清紅血球生成素之日變化而不使血清紅血球生成素增加超過基線含量，其中基線含量為不患有貧血之健康志願者中的EPO之日基線。

在某些實施例中，如依據藉由歷經24小時時間週期繪製EPO蛋白質含量之曲線下方之面積，醫藥學上有效量適合於增加EPO含量。在此期間EPO蛋白質含量處於其日最低含量(低谷)之12小時時間段為「低谷時間段」；在此期間EPO蛋白質含量處於其日最高含量(峰值)之12小時時間段為「峰值時間段」。在某些實施例中，EPO含量之增加之至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或至少95%或100%出現在峰值時間段期間。

在某些實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀之方法，其包含向患有與降低的EPO之

內源性產生相關之疾病或病狀的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量，以便使血紅素含量相對於患者中之基線血紅素含量升高，同時模擬健康個體中之血清EPO含量之日變化。在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在一特定實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在一特定實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物7或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在某些此類實施例中，使與外源性EPO之投與相關的心臟血管副作用及血栓栓塞事件之風險降至最低。

更特定言之，向患有與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀的個體投與本文所提供之化合物係以一劑量進行，該劑量使EPO mRNA及/或EPO蛋白質之低谷含量相對於在治療之前的EPO mRNA及/或EPO蛋白質含量之低谷含量及/或相對於不患有貧血之個體中之EPO mRNA及/或EPO蛋白質之低谷含量增加約0%、至多5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或至多50%，同時在相同時間在晝夜循環期間使EPO mRNA及/或EPO蛋白質之峰值含量相對於在治療之前的EPO mRNA及/或EPO蛋白質之峰值含量及/或相對於不患有貧血之個體中之EPO mRNA及/或EPO蛋白質之低谷含

量增加至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或至少 100%。

更特定言之，醫藥學上有效量適合於模擬患有與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀的個體中之血清紅血球生成素之日變化，而不使血清紅血球生成素增加超過基線含量，其中基線含量為沒有貧血之健康志願者中之EPO之日基線。在某些此類實施例中，模擬日循環(diurnal cycle)但血清EPO含量之每日變化之振幅增加。舉例而言，在峰值時間段期間EPO含量增加至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或至少95%或100%但低谷含量未顯著增加。

在某些此類實施例中，在投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之劑量之約一週、約六天、約五天、約四天、約三天、約兩天、約二十四小時、約十八小時或約十二小時內血清EPO含量回復至約基線含量。

在某些實施例中，血清EPO含量回復至約5 mIU/mL、約4 mIU/mL、約3 mIU/mL、約2 mIU/mL或約1 mIU/mL之EPO基線含量內。

在某些實施例中，歷經一週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經一週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL。

在某些實施例中，歷經兩週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷

經兩週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL。

在某些實施例中，歷經三週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經三週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.5 g/dL。

在某些實施例中，歷經四週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經四週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.6 g/dL。

在某些實施例中，疾病或病狀為貧血。在某些此類實施例中，貧血為因慢性腎病(CKD)繼發之貧血。在某些此類實施例中，慢性腎病為3、4或5期慢性腎病。在某些此類實施例中，慢性腎病為透析前慢性腎病。

在某些實施例中，投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑每日一次。在某些實施例中，經口投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑。

在某些實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀的方法，其包含向患有與降低的EPO之內源性產生相關之疾病或病狀的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量，以便使血紅素含量相對於患者中之基線血紅素含量升高，其中在該等連續劑量中之至少一者之投與與緊接著前述劑量之投與之間的時間週期為充足時間週期以允許患者中之血清EPO含量回復至約基線血清EPO含量。在某些更特定實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構之化合物或選自化合物1、化合

物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在更特定實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在更特定實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物**7**或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在某些此類實施例中，使與外源性EPO之投與相關的心臟血管副作用及血栓栓塞事件之風險降至最低。

在某些此類實施例中，在投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之劑量之約一週、約六天、約五天、約四天、約三天、約兩天、約二十四小時、約十八小時或約十二小時內血清EPO含量回復至約基線含量。

在某些實施例中，血清EPO含量回復至約5 mIU/mL、約4 mIU/mL、約3 mIU/mL、約2 mIU/mL或約1 mIU/mL之EPO基線含量內。

在某些實施例中，歷經一週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經一週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL。

在某些實施例中，歷經兩週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經兩週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL。

在某些實施例中，歷經三週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷

經三週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.5 g/dL。

在某些實施例中，歷經四週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經四週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.6 g/dL。

在某些實施例中，疾病或病狀為貧血。在某些此類實施例中，貧血為因慢性腎病(CKD)繼發之貧血。在某些此類實施例中，慢性腎病為3、4或5期慢性腎病。在某些此類實施例中，慢性腎病為透析前慢性腎病。

在某些實施例中，投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑每日一次。在某些實施例中，經口投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑。

在某些實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀之方法，其包含向患有與降低的EPO之內源性產生相關之疾病或病狀的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量以便使血紅素含量相對於患者中之基線血紅素含量升高，其中在初始劑量之後的一或多個劑量之添加之前血清EPO含量回復至約基線含量。在某些更特定實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構之化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在某些特定實施例中，化合物為化合物1。在某些特定實施例中，化合物為化合

物7。在某些此類實施例中，使與外源性EPO之投與相關的心臟血管副作用及血栓栓塞事件之風險降至最低。

在某些此類實施例中，在投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之劑量之約一週、約六天、約五天、約四天、約三天、約兩天、約二十四小時、約十八小時或約十二小時內血清EPO含量回復至約基線含量。

在某些實施例中，血清EPO含量回復至約5 mIU/mL、約4 mIU/mL、約3 mIU/mL、約2 mIU/mL或約1 mIU/mL之EPO基線含量內。

在某些實施例中，歷經一週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經一週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL。

在某些實施例中，歷經兩週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經兩週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL。

在某些實施例中，歷經三週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經三週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.5 g/dL。

在某些實施例中，歷經四週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經四週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.6 g/dL。

在某些實施例中，疾病或病狀為貧血。在某些此類實施例中，貧血為因慢性腎病(CKD)繼發之貧血。在某些此類實施例中，慢性腎

病為3、4或5期慢性腎病。在某些此類實施例中，慢性腎病為透析前慢性腎病。

在某些實施例中，投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑每日一次。在某些實施例中，經口投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑。

在某些實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病況的方法，該等方法包含向患有與降低的EPO之內源性產生相關之疾病或病況的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量以便使血紅素含量相對於患者中之基線血紅素含量升高而不使血清EPO含量相對於基線血清EPO含量顯著增加，其中HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在一特定實施例中，化合物為化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在一特定實施例中，化合物為化合物7或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在某些此類實施例中，使與外源性EPO之投與相關的心臟血管副作用及血栓栓塞事件之風險降至最低。

在某些此類實施例中，在投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之劑量之約一週、約六天、約五天、約四天、約三天、約兩天、約二十四小時、約十八小時或約十二小時內血清EPO含量回復至

約基線含量。

在某些實施例中，血清EPO含量回復至約5 mIU/mL、約4 mIU/mL、約3 mIU/mL、約2 mIU/mL或約1 mIU/mL之EPO基線含量內。

在某些實施例中，歷經一週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經一週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL。

在某些實施例中，歷經兩週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經兩週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL。

在某些實施例中，歷經三週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經三週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.5 g/dL。

在某些實施例中，歷經四週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經四週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.6 g/dL。

在某些實施例中，疾病或病狀為貧血。在某些此類實施例中，貧血為因慢性腎病(CKD)繼發之貧血。在某些此類實施例中，慢性腎病為3、4或5期慢性腎病。在某些此類實施例中，慢性腎病為透析前慢性腎病。

在某些實施例中，投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑每日一次。在某些實施例中，經口投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑。

在正常、健康成人中，在紅血球生成素(EPO)之血清含量中存在標準日變化其中在血清含量中存在上升隨後回復至基線血清EPO含量。也就是說，在24小時時間段期間在血清中可偵測EPO且顯示波動，在下午具有伴以最大含量之較顯著的節律，其後回復至在個體之間變化的基線含量。

可測定血清EPO含量，例如使用活體內生物分析、活體外生物分析及免疫分析。在某些實施例中，使用諸如ELISA分析之免疫分析測定本文所描述之血清EPO含量。

可測定血清血紅素含量，例如使用標準方法CBC，其中紅血球溶解且鐵氰化鉀將血紅素氧化成變性血紅素，其與氰化鉀組合形成氰化變性血紅素。以分光光度法量測棕色且報告對應的血紅素。

在某些實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀或與降低的血紅素之產生相關之疾病或病狀的方法，其包含向患有與降低的EPO之內源性產生相關之疾病或病狀的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量，以便使血紅素含量相對於患者中之基線血紅素含量升高，同時模擬健康個體中之血清EPO含量之日變化。在某些此類實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀或與降低的血紅素之產生相關之疾病或病狀同時使與外源性EPO之投與關聯的心臟血管副作用及血栓栓塞事件之風險降至最低的方法。在一特定實施例中，化合物為化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在一特定實施例中，化合物為化合物**7**或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

在某些實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀或與降低的血紅素之產生相關之疾病或病狀的方法，其包含向患有與降低的EPO之內源性產生相關之疾病或病狀的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量，以便使血紅素含量相對於患者中之基線血紅素含量升高，其中該等連續劑量中之至少一者之投與與緊接著前述劑量之投與之間的時間週期為充足時間週期以允許患者中之血清EPO含量回復至約基線血清EPO含量。在某些此類實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀或與降低的血紅素之產生相關之疾病或病狀同時使與外源性EPO之投與關聯的心臟血管副作用及血栓栓塞事件之風險降至最低的方法。在一特定實施例中，化合物為化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在一特定實施例中，化合物為化合物**7**或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

在某些實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀或與降低的血紅素之產生相關之疾病或病狀的方法，其包含向患有與降低的EPO之內源性產生相關之疾病或病狀的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量，以便使血紅素含量相對於患者中之基線血紅素含量升高，其中在初始劑量之後的一或多個劑量之添加之前血清EPO含量回復至約基線含量。在某些此類實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀或與降低的血紅素之產生相關之疾病或病狀同時使與外源性EPO之投與關聯的心臟血管副

作用及血栓栓塞事件之風險降至最低的方法。在一特定實施例中，化合物為化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在一特定實施例中，化合物為化合物**7**或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

在某些實施例中,本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀或與降低的血紅素之產生相關之疾病或病狀的方法，其包含向患有與降低的EPO之內源性產生相關之疾病或病狀的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量，以便使血紅素含量相對於患者中之基線血紅素含量升高而不相對於基線血清EPO含量顯著增加血清EPO含量。在某些此類實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀或與降低的血紅素之產生相關之疾病或病狀同時使與外源性EPO之投與關聯的心臟血管副作用及血栓栓塞事件之風險降至最低的方法。在一特定實施例中，化合物為化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在一特定實施例中，化合物為化合物**7**或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

在某些此類實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀或與降低的血紅素之產生相關之疾病或病狀同時使與外源性EPO之投與關聯的心臟血管副作用及血栓栓塞事件之風險降至最低的方法。

在某些實施例中，在投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之劑量之一週內、六天內、五天內、四天內、三天內、兩天內、二十四小時內、十八小時內或十二小時內血清EPO含量回復至約基線

含量。

在某些實施例中，血清 EPO 含量回復至約 5 mIU/mL、約 4 mIU/mL、約 3 mIU/mL、約 2 mIU/mL 或約 1 mIU/mL 之 EPO 基線含量內。

在某些實施例中，歷經諸如約一週、約兩週、約三週或約四週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約 0.1 g/dL 與 1.0 g/dL 之間、約 0.1 g/dL 與約 0.9 g/dL 之間、約 0.1 g/dL 與約 0.8 g/dL 之間、約 0.1 g/dL 與約 0.7 g/dL 之間、約 0.1 g/dL 與約 0.6 g/dL 之間或約 0.1 g/dL 與約 0.5 g/dL 之間。在某些實施例中，歷經諸如約一週、約兩週、約三週或約四週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高至少約 0.1 g/dL、約 0.2 g/dL、約 0.3 g/dL、約 0.4 g/dL、約 0.5 g/dL、約 0.6 g/dL、約 0.7 g/dL、約 0.8 g/dL、約 0.9 g/dL 或約 1.0 g/dL。

在某些實施例中，歷經一週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約 0.1 g/dL。在某些實施例中，歷經兩週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約 0.1 g/dL。在某些實施例中，歷經三週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約 0.5 g/dL。在某些實施例中，歷經四週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約 0.6 g/dL。

在某些實施例中，本文提供治療或預防貧血(例如因慢性腎病繼發或與慢性腎病關聯之貧血，因慢性心臟病繼發之貧血，老化特發性貧血，慢性疾病之貧血，骨髓發育不良症候群、骨髓纖維化、其他再生不全性或發育不良貧血，化學療法誘發之貧血(包括用於治療癌、C 型肝炎之化學療法或其他減少骨髓產生之慢性藥物治療)，由失血產

生之貧血，由鐵不足產生之貧血，由維生素B12不足產生之貧血，鐮狀細胞疾病或地中海貧血症)的方法，其包含向患有貧血之患者投與有效量之本文所揭示之化合物(諸如化合物**1**)，其中響應如上文所描述之該投與在患者中模擬EPO表現之日型態。在某些實施例中，本文提供治療或預防貧血(例如因慢性腎病繼發或與慢性腎病關聯之貧血，因慢性心臟病繼發之貧血，老化特發性貧血，慢性疾病之貧血，骨髓發育不良症候群、骨髓纖維化、其他再生不全性或發育不良貧血，化學療法誘發之貧血(包括用於治療癌、C型肝炎之化學療法或其他減少骨髓產生之慢性藥物治療)，由失血產生之貧血，由鐵不足產生之貧血，由維生素B12不足產生之貧血，鐮狀細胞疾病或地中海貧血症)的方法，其包含向患有貧血之患者投與有效量之本文所揭示之化合物(諸如化合物**1**)，其中響應如上文所描述之該投與在患者中模擬EPO表現之日型態。在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)之方法，其包含向患有貧血之患者投與有效量之本文所揭示之化合物(諸如化合物**1**)，其中響應如上文所描述之該投與在患者中模擬EPO表現之日型態。

在某些實施例中，本文提供治療或預防因慢性腎病(CKD)繼發之貧血，其包含向患有因CKD繼發之貧血的患者投與有效量之本文所揭示之化合物，諸如化合物**1**。此類日劑量可經口投與，較佳每日一次。在某些實施例中，投與日劑量每日一次。在某些實施例中，CKD為1、2、3、4或5期慢性腎病。在某些此類實施例中，CKD為3、4或5期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為1期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為2期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為3期慢性腎病。在

某些實施例中，CKD為4期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為5期慢性腎病。在某些實施例中，慢性腎病為透析前慢性腎病。在某些實施例中，患者為透析患者且此等患者可稱為患有末期腎病(ESRD)。在某些此類實施例中，貧血(諸如因CKD或ESRD繼發之貧血)可為對使用紅血球生成刺激劑之治療頑抗性的，紅血球生成刺激劑包括rhEPO產品，諸如依伯汀 α 、依伯汀 β 、達貝泊汀或聚乙二醇肽。在某些實施例中，已預先治療患者之貧血，而在某些替代實施例中，尚未預先治療患者之貧血。

在某些實施例中，患者為患有慢性腎病之患者。在某些更特定實施例中，患者不具有內源性EPO晝夜循環表現型態。在某些實施例中，投與化合物(亦即揭示於部分5.2中之化合物)以模擬EPO之正常及內源性晝夜型態(亦即健康人之型態)，從而EPO表現之峰值出現在下午6點與之間。在某些實施例中，在使得EPO峰值比皮質醇峰值更早之時間投與化合物，特定言之，該時間使得EPO峰值先於皮質醇峰值約1小時、約2小時、約3小時、約4小時、約5小時、約6小時、約7小時或約8小時。在某些實施例中，皮質醇峰值在早晨。在某些實施例中，在上午8點、上午9點、上午10點、上午11點、下午12點、下午1點或下午2點投與化合物。在某些實施例中，在早餐之後投與化合物。在某些實施例中，在早餐與上午8點之間、上午9點、上午10點、上午11點、下午12點、下午1點或下午2點投與化合物。在某些實施例中，在午餐之前投與化合物。在某些實施例中，在早餐與午餐之間投與化合物。在某些實施例中，在午餐之後投與化合物。在某些實施例中，在午餐與下午2點之間投與化合物。在某些實施例中，每天在同

一時間或在約同一時間投與化合物。在一特定實施例中，本文提供治療患有慢性腎病之個體中之貧血的方法，其中在每天早晨與下午兩點之間在相同時間投與100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約280 mg、約290 mg、約300 mg、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg、約350 mg、約360 mg、約370 mg、約380 mg、約390 mg、約400 mg、約410 mg、約420 mg、約430 mg、約440 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之日劑量。

5.3.2 總鐵結合能力

2a期臨床試驗顯示在3、4或5期CKD患者中，在投與6週後相較於安慰劑治療之患者，化合物1 (HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑)能夠增加TIBC含量。出乎意料地，TIBC含量之增加並非與血清鐵含量之增加關聯。此外，亦發現化合物1產生劑量相關的TIBC之增加及TSAT之減少，表明化合物1之投與產生增強之鐵移動。

在某些實施例中，本文提供治療或預防與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀之方法，其包含向患有與降低的EPO之內源性產生相關之疾病或病狀的患者投與醫藥學上有效量之如本文所揭示之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑，其中醫藥學上有效量之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑適合於使患者中之總鐵結合能力增加至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或至少50%。在更特定實施例中，醫藥學上有效量適合於使患者中之總鐵結合能力增加至少5%、10%、15%、20%、

25%、30%、35%、40%、45%或至少50%而總血清鐵含量不增加或增加至多1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%或至多25%。在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物7或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

在某些實施例中，本文提供治療藉由增加內源性紅血球生成素(EPO)產生可治療之疾病或病狀之方法，其包含向患有藉由增加EPO之內源性產生可治療之疾病或病狀的患者投與醫藥學上有效量之如本文所揭示之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑，其中醫藥學上有效量之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑適合於使患者中之總鐵結合能力增加至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或至少50%。在更特定實施例中，醫藥學上有效量適合於使患者中之總鐵結合能力增加至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或至少50%而總血清鐵含量不增加或增加至多1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%或至多25%。在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自

化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物**7**或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

在某些實施例中，本文提供治療或預防患者中之貧血之方法，其包含向患有貧血之患者投與醫藥學上有效量之如本文所揭示的HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑，其中醫藥學上有效量之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑適合於使患者中之總鐵結合能力增加至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或至少50%。在更特定實施例中，醫藥學上有效量適合於使患者中之總鐵結合能力增加至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或至少50%而總血清鐵含量不增加或增加至多1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%或至多25%。在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基

經化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物7或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

在某些實施例中，貧血為例如因慢性腎病繼發或與慢性腎病關聯之貧血，因慢性心臟病繼發之貧血，老化特發性貧血，慢性疾病之貧血，骨髓發育不良症候群、骨髓纖維化、其他再生不全性或發育不良貧血，化學療法誘發之貧血(包括用於治療癌、C型肝炎之化學療法或其他減少骨髓產生之慢性藥物治療)，由失血產生之貧血，由鐵不足產生之貧血，由維生素B12不足產生之貧血，鎌狀細胞疾病或地中海貧血症。

在某些更特定的實施例中，貧血為因慢性腎病(CKD)繼發之貧血且可經口投與HIF脯胺醯基經化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之日劑量，較佳每日一次。在某些實施例中，投與日劑量每日一次。在某些實施例中，CKD為1、2、3、4或5期慢性腎病。在某些此類實施例中，CKD為3、4或5期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為1期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為2期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為3期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為4期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為5期慢性腎病。在某些實施例中，慢性腎病為透析前慢性腎病。在某些實施例中，患者為透析患者且此等患者可稱為患有末期腎病(ESRD)。在某些此類實施例中，貧血(諸如因CKD或ESRD繼發之貧血)可為對使用紅血球生成刺激劑之治療頑抗性的，紅血球生成刺激劑包括rhEPO產品，諸如依伯汀 α 、依伯汀 β 、達貝泊汀或聚乙二醇。在某些實施例中，已預先治療患者之貧血，而在某些替代實施例中，尚未預先治療患者之貧血。

在某些實施例中，與降低的內源性EPO產生相關之疾病或病狀為貧血，諸如因慢性腎病繼發之貧血。在某些實施例中，藉由增加內源性EPO產生可治療之疾病或病狀為貧血，諸如因慢性腎病繼發之貧血。

在某些實施例中，本文提供治療或預防與患者之降低的內源性血紅素產生相關之疾病或病狀的方法，其包含向患有與降低的內源性血紅素產生相關之疾病或病狀的患者投與醫藥學上有效量之如本文所揭示之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑，其中醫藥學上有效量之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑適合於使患者中之總鐵結合能力增加至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或至少50%。在更特定實施例中，醫藥學上有效量適合於使患者中之總鐵結合能力增加至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或至少50%而總血清鐵含量不增加或增加至多1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%或至多25%。在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物7或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

在某些實施例中，本文提供治療藉由增加內源性血紅素產生可治療之疾病或病狀之方法，其包含向患有藉由增加內源性血紅素產生可治療之疾病或病狀的患者投與醫藥學上有效量之如本文所揭示之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑，其中醫藥學上有效量之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑適合於使患者中之總鐵結合能力增加至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或至少50%。在更特定實施例中，醫藥學上有效量適合於使患者中之總鐵結合能力增加至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或至少50%而總血清鐵含量不增加或增加至多1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%或至多25%。在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物7或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

在某些實施例中，與降低的內源性血紅素產生相關之疾病或病狀為貧血，諸如因慢性腎病繼發之貧血。在某些實施例中，可藉由增加內源性血紅素產生治療之疾病或病狀為貧血，諸如因慢性腎病繼發之貧血。

在某些實施例中，可使用基於菲洛嗪(FerroZine)方法而無去蛋白作用之測試來測定血清鐵。在羅氏模組儀器(Roche Modular Instrument)上利用羅氏診斷試劑(Roche Diagnostics Reagent)分析標本。在酸性條件下，由運鐵蛋白釋放鐵。清潔劑使血脂樣品澄清。抗壞血酸根將釋放的 Fe^{3+} 離子還原成 Fe^{2+} 離子，其隨後與菲洛嗪反應以形成染色錯合物。顏色強度與鐵濃度成正比且可以光度法量測。

在某些實施例中，可藉由將血清添加至含有已知濃度之鐵的鹼性緩衝劑/還原劑溶液中以飽和運鐵蛋白上之可用結合位點來測定不飽和鐵結合能力(UIBC)。菲洛嗪色原體僅與 Fe^{2+} 反應；因此，添加鐵還原劑以確保全部鐵以亞鐵狀態存在。過量未結合二價鐵與菲洛嗪色原體反應以形成洋紅色錯合物，其以分光光度法量測。不飽和鐵結合能力(UIBC)等於以所添加之鐵溶液之濃度與過量未結合鐵量測的差值。血清TIBC等於總血清鐵加UIBC且因此可使用UIBC及血清鐵測定之結果計算。

總鐵結合能力(TIBC)為血液結合鐵與運鐵蛋白之能力的量測且藉由抽取血液且量測血液可運載之鐵之最大量來進行。因此，TIBC代表循環運鐵蛋白之量，循環運鐵蛋白含有兩個將鐵由鐵儲存位點傳輸至紅血球系祖細胞之結合位點。

血清鐵含量量測確定有多少鐵在血漿中。存在於血清中之鐵之量取決於使儲存於細胞中的鐵移動之能力。藉由共同起作用以調節輸出至血漿之鐵之量的膜鐵轉運蛋白及鐵調素控制鐵移動之此過程。膜鐵轉運蛋白使鐵在細胞中及在細胞外移動，同時鐵調素調節膜鐵轉運蛋白之行為，進而確定釋放鐵進入血漿亦或保持在細胞中。因此，依

據膜鐵轉運蛋白及鐵調素之活性有可能具有較大量之儲存於細胞中之鐵，但相對較低含量之血清鐵。

在某些實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀的方法，其包含向患有與降低的EPO之內源性產生相關之疾病或病狀的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量，以便使TIBC相對於患者中之基線TIBC升高，而不使血清鐵含量相對於基線顯著增加。在某些此類實施例中，本文提供治療與降低的EPO之內源性產生相關之疾病或病狀同時使與增加的血清鐵含量關聯之心臟血管副作用及血栓栓塞事件之風險降至最低的方法。在某些此類實施例中，疾病或病狀為貧血，諸如因慢性腎病繼發之貧血。

在某些實施例中，本文提供治療藉由增加內源性紅血球生成素(EPO)產生可治療之疾病或病狀之方法，其包含向患有與降低的EPO之內源性產生相關藉由增加內源性EPO產生可治療之疾病或病狀的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量，以便使TIBC相對於患者中之基線TIBC升高，而不使血清鐵含量相對於基線顯著增加。在某些此類實施例中，本文提供治療藉由增加EPO之內源性產生可治療之疾病或病狀同時使與增加的血清鐵含量關聯之心臟血管副作用及血栓栓塞事件之風險降至最低的方法。在某些此類實施例中，疾病或病狀為貧血，諸如因慢性腎病繼發之貧血。

在某些實施例中，TIBC相對於基線TIBC增加約10 $\mu\text{g/dL}$ 、約20 $\mu\text{g/dL}$ 、約30 $\mu\text{g/dL}$ 、約40 $\mu\text{g/dL}$ 、約50 $\mu\text{g/dL}$ 、約60 $\mu\text{g/dL}$ 、約70 $\mu\text{g/dL}$ 、約80 $\mu\text{g/dL}$ 、約90 $\mu\text{g/dL}$ 或約100 $\mu\text{g/dL}$ 。在某些實施例中，

TIBC增加至少約10 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約20 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約30 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約40 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約50 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約60 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約70 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約80 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約90 $\mu\text{g/dL}$ 或至少約100 $\mu\text{g/dL}$ 。在某些實施例中，TIBC增加約10 $\mu\text{g/dL}$ 與約60 $\mu\text{g/dL}$ 之間、約10 $\mu\text{g/dL}$ 與約50 $\mu\text{g/dL}$ 之間、約10 $\mu\text{g/dL}$ 與約40 $\mu\text{g/dL}$ 之間、約10 $\mu\text{g/dL}$ 與約30 $\mu\text{g/dL}$ 之間或約10 $\mu\text{g/dL}$ 與約20 $\mu\text{g/dL}$ 之間。在某些實施例中，TIBC增加20 $\mu\text{g/dL}$ 與約60 $\mu\text{g/dL}$ 之間、約30 $\mu\text{g/dL}$ 與約60 $\mu\text{g/dL}$ 之間、40 $\mu\text{g/dL}$ 與約60 $\mu\text{g/dL}$ 之間或約50 $\mu\text{g/dL}$ 與約60 $\mu\text{g/dL}$ 之間。

在某些此類實施例中，歷經約1週、約2週、約3週、約4週、約5週或約6週出現TIBC相對於基線TIBC增加。

在某些實施例中，血清鐵含量相對於基線血清鐵含量增加少於約20 $\mu\text{g/dL}$ 、少於約15 $\mu\text{g/dL}$ 、少於約10 $\mu\text{g/dL}$ 或少於約5 $\mu\text{g/dL}$ 。在某些實施例中，血清鐵含量增加約0 $\mu\text{g/dL}$ 與約20 $\mu\text{g/dL}$ 之間、約0 $\mu\text{g/dL}$ 與約15 $\mu\text{g/dL}$ 之間、約0 $\mu\text{g/dL}$ 與約10 $\mu\text{g/dL}$ 之間或約0 $\mu\text{g/dL}$ 與約5 $\mu\text{g/dL}$ 之間。

5.3.3 鐵調素含量

2a期臨床試驗顯示在3、4或5期CKD患者中，化合物1 (HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑)能夠在投與後6週使血清血紅素含量相較於基線及相較於安慰劑治療之患者增加。出乎意料地，血紅素含量之增加並非與鐵調素含量之減少關聯。

在某些實施例中，本文提供治療或預防與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀的方法，其包含向患有與降低的EPO之內源性產生相關之疾病或病狀的患者投與醫藥學上有效量之

HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑，其中醫藥學上有效量適合於在晝夜循環期間使血清EPO之峰值含量相對於血清EPO之低谷含量增加至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%或至少150%而不使鐵調素之血清含量相對於在HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之投與之前的鐵調素含量減少多於1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或多於20%。在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物7或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在某些實施例中，與降低的內源性EPO產生相關之疾病或病狀為貧血，諸如因慢性腎病繼發之非嚴重貧血、因充血性心臟衰竭繼發之非嚴重貧血及老化特發性貧血。

在某些實施例中，本文提供治療或預防藉由增加紅血球生成素(EPO)之內源性產生可治療之疾病或病狀的方法，其包含向患有藉由增加EPO之內源性產生可治療之疾病或病狀的患者投與醫藥學上有效量之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑，其中醫藥學上有效量

適合於在晝夜循環期間使血清EPO之峰值含量相對於血清EPO之低谷含量增加至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%或至少150%而不使鐵調素之血清含量相對於在HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之投與之前的鐵調素含量減少多於1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或多於20%。在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物7或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在某些實施例中，藉由增加內源性EPO產生可治療之疾病或病狀為貧血，諸如因慢性腎病繼發之非嚴重貧血、因充血性心臟衰竭繼發之非嚴重貧血及老化特發性貧血。

在某些實施例中，本文提供治療或預防與內源性血紅素產生相關之疾病或病狀之方法，其包含向患有與內源性血紅素產生相關之疾病或病狀的患者投與醫藥學上有效量之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑，其中醫藥學上有效量適合於使血紅素含量之峰值含量相對於在治療之前的鐵調素含量增加至少2%、3%、4%、5%、6%、

7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%或至少20%而不使鐵調素之血清含量相對於在HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之投與之前的鐵調素含量減少多於1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、或多於20%。在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物7或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在某些實施例中，與降低的內源性血紅素產生相關之疾病或病狀為貧血，諸如因慢性腎病繼發之非嚴重貧血、因充血性心臟衰竭繼發之非嚴重貧血及老化特發性貧血。

在某些實施例中，本文提供治療或預防藉由增加內源性血紅素產生可治療之疾病或病狀之方法，其包含向患有藉由增加內源性血紅素產生可治療之疾病或病狀的患者投與醫藥學上有效量之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑，其中醫藥學上有效量適合於使血紅素含量之峰值含量相對於在治療之前的鐵調素含量增加至少2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%或至少20%而不使鐵調素之血清含量相對於在

HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之投與之前的鐵調素含量減少多於1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或多於20%。在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物7或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在某些實施例中，藉由增加內源性EPO產生可治療之疾病或病狀為貧血，諸如因慢性腎病繼發之非嚴重貧血、因充血性心臟衰竭繼發之非嚴重貧血及老化特發性貧血。

在某些實施例中，本文提供治療或預防患者中之貧血之方法，其包含向患有貧血之患者投與醫藥學上有效量之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑，其中醫藥學上有效量適合於使血紅素含量之峰值含量相對於在治療之前的鐵調素含量增加至少2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%或至少20%而不使鐵調素之血清含量相對於在HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之投與之前的鐵調素含量減少多於1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或多於20%。在某些實施

例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。特定言之，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物7或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在某些實施例中，藉由增加內源性EPO產生可治療之疾病或病狀為貧血，諸如因慢性腎病(CKD)繼發之非嚴重貧血、因充血性心臟衰竭繼發之非嚴重貧血及老化特發性貧血。在某些實施例中，貧血為例如因慢性腎病繼發或與慢性腎病關聯之貧血，因慢性心臟病繼發之貧血，老化特發性貧血，慢性疾病之貧血，骨髓發育不良症候群、骨髓纖維化、其他再生不全性或發育不良貧血，化學療法誘發之貧血(包括用於治療癌、C型肝炎之化學療法或其他減少骨髓產生之慢性藥物治療)，由失血產生之貧血，由鐵不足產生之貧血，由維生素B12不足產生之貧血，鐮狀細胞疾病或地中海貧血症。

在某些實施例中，此類日劑量可經口投與，較佳每日一次。在某些實施例中，投與日劑量每日一次。在某些實施例中，CKD為1、2、3、4或5期慢性腎病。在某些此類實施例中，CKD為3、4或5期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為1期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為2期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為3期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為4期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為5期慢性腎

病。在某些實施例中，慢性腎病為透析前慢性腎病。在某些實施例中，患者為透析患者且此等患者可稱為患有末期腎病(ESRD)。在某些此類實施例中，貧血(諸如因CKD或ESRD繼發之貧血)可為對使用紅血球生成刺激劑之治療頑抗性的，紅血球生成刺激劑包括rhEPO產品，諸如依伯汀 α 、依伯汀 β 、達貝泊汀或聚乙二醇肽。在某些實施例中，已預先治療患者之貧血，而在某些替代實施例中，尚未預先治療患者之貧血。

在某些實施例中，可測定鐵調素表現，如描述於 Ganz, T等人, 「Immunoassay for human serum hepcidin」 Blood 112: 4292-4297 (2008)中。簡言之，根據製造商之方案在葡萄球菌蛋白A管柱上純化人類鐵調素之抗體；用抗體塗佈96孔培養盤且使用100 μ L(標準樣品)或200 μ L(具有極低濃度之鐵調素)的於含有0.05%吐溫-20(TBS-吐溫20)之參緩衝生理鹽水中之血清的1:20稀釋液或尿液的1:10稀釋液培育，伴以添加10 ng/ml之生物素標記鐵調素25作為跟蹤器。藉由於含有跟蹤器之TBS-吐溫20緩衝液中之合成鐵調素4000 ng/ml的連續2倍稀釋液製備標準曲線。藉由質譜及藉由使用表現HEK-293細胞之膜鐵轉運蛋白綠色螢光蛋白質之生物分析檢驗合成鐵調素與生物素標記鐵調素之完整性及生物活性。在洗滌之後，使用抗生蛋白鏈菌素-過氧化酶及四甲基聯苯胺完善分析。藉由硫酸停止酶促反應，且在DTX 880微量培養盤讀取器上在450 nm處讀取培養盤。使用GraphPad Prism軟體以12點擬合來擬合標準曲線。隨後擬合曲線用於將樣品吸光度讀數轉換成鐵調素濃度。

可測定血清血紅素含量，例如使用標準方法CBC，其中紅細胞溶

解且鐵氰化鉀將血紅素氧化成變性血紅素，其與氰化鉀組合形成氰化變性血紅素。以分光光度法量測棕色且報告對應的血紅素。

在某些實施例中，本文提供治療與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀的方法，其包含向患有與降低的EPO之內源性產生相關之疾病或病狀的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量，以便使血清血紅素含量相對於基線血清血紅素含量升高，而不使鐵調素相對於基線含量顯著增加。在某些實施例中，與降低的內源性EPO產生相關之疾病或病狀係選自因慢性腎病繼發之非嚴重貧血、因充血性心臟衰竭繼發之非嚴重貧血及老化特發性貧血。

在某些實施例中，本文提供治療藉由增加紅血球生成素(EPO)之內源性產生可治療之疾病或病狀的方法，其包含向患有藉由增加內源性EPO產生可治療之疾病或病狀的患者投與充足數目之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量，以便使血清血紅素含量相對於基線血清血紅素含量升高，而不使鐵調素相對於基線含量顯著增加。在某些此類實施例中，疾病或病狀為貧血，諸如因慢性腎病繼發之非嚴重貧血、因充血性心臟衰竭繼發之非嚴重貧血或老化特發性貧血。在某些實施例中，藉由增加內源性EPO產生可治療之疾病或病狀係選自因慢性腎病繼發之非嚴重貧血、因充血性心臟衰竭繼發之非嚴重貧血及老化特發性貧血。

在某些實施例中，歷經諸如約一週、約兩週、約三週、約四週、約五週或約六週之時間段血清血紅素之含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間、約0.1 g/dL與約0.9 g/dL之間、約

0.1 g/dL與約0.8 g/dL之間、約0.1 g/dL與約0.7 g/dL之間、約0.1 g/dL與約0.6 g/dL之間或約0.1 g/dL與約0.5 g/dL之間。在某些實施例中，歷經諸如約一週、約兩週、約三週、約四週、約五週或約六週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高至少約0.1 g/dL、約0.2 g/dL、約0.3 g/dL、約0.4 g/dL、約0.5 g/dL、約0.6 g/dL、約0.7 g/dL、約0.8 g/dL、約0.9 g/dL或約1.0 g/dL。

在某些實施例中，歷經一週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL。在某些實施例中，歷經兩週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL。在某些實施例中，歷經三週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.5 g/dL。在某些實施例中，歷經四週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.6 g/dL。在某些實施例中，歷經五週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.6 g/dL。在某些實施例中，歷經六週之時間段血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.6 g/dL。

在某些實施例中，鐵調素表現相對於基線鐵調素表現量減少少於約20%、少於約15%、少於約10%、少於約5%、少於約4%、少於約3%、少於約2%或少於約1%。在某些實施例中，鐵調素表現相對於基線鐵調素表現量減少約0%與約20%之間、約0%與約15%之間、約0%與約10%之間或約0%與約5%之間、約0%與約4%之間、約0%與約3%之間、約0%與約2%之間或約0%與約1%之間。在某些實施例中，鐵調素表現相對於基線鐵調素表現量減少約20%、約15%、約10%、約5%、約4%、約3%、約2%或約1%。

5.3.4 紅鐵靈含量

在某些實施例中，本文提供治療選自因慢性腎病繼發之非嚴重貧血、因充血性心臟衰竭繼發之非嚴重貧血及老化特發性貧血之疾病或病狀的方法，其包含向患有因慢性腎病繼發之非嚴重貧血、因充血性心臟衰竭繼發之非嚴重貧血或老化特發性貧血的患者投與充足數日之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之連續劑量，以便使血清血紅素含量相對於患者中之基線血清血紅素含量升高而不使紅鐵靈表現相對於基線紅鐵靈表現量顯著增加。

在某些實施例中，歷經一週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經一週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL。

在某些實施例中，歷經兩週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經兩週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL。

在某些實施例中，歷經三週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經三週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.5 g/dL。

在某些實施例中，歷經四週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經四週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.6 g/dL。

在某些實施例中，歷經五週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經五週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.6 g/dL。

在某些實施例中，歷經六週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.1 g/dL與約1.0 g/dL之間。在某些此類實施例中，歷經六週之時間段血清血紅素含量相對於基線血紅素含量升高約0.6 g/dL。

在某些實施例中，如藉由例如RNA (參見SEQ ID NO: 3)之qRT-PCR所量測，紅鐵靈轉錄相對於基線紅鐵靈轉錄量增加少於約20%、少於約15%、少於約10%，相對於基線紅鐵靈轉錄量增加少於約5%、少於約4%、少於約3%、少於約2%或少於約1%。

在某些實施例中，如藉由例如紅鐵靈蛋白質(參見SEQ ID NO:2)之西方墨點所量測，紅鐵靈蛋白質表現相對於基線紅鐵靈表現量增加少於約20%、少於約15%、少於約10%，相對於基線紅鐵靈表現量增加少於約5%、少於約4%、少於約3%、少於約2%或少於約1%。

在某些實施例中，疾病或病狀為因慢性腎病繼發之非嚴重貧血。在某些實施例中，疾病或病狀為非嚴重充血性心臟衰竭。在某些實施例中，疾病或病狀為老化特發性貧血。

在某些實施例中，投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑每日一次。在某些實施例中，經口投與HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑。

在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為

雜環羧醯胺。在某些此類實施例中，HIF脯胺醯基羧化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑係選自吡啶羧醯胺、喹啉羧醯胺及異喹啉羧醯胺。

在某些實施例中，HIF脯胺醯基羧化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1及代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在一特定實施例中，HIF脯胺醯基羧化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在一特定實施例中，HIF脯胺醯基羧化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為化合物7或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

5.4 與HIF脯胺醯基羧化酶調變關聯之疾病

本發明亦關於治療及/或預防及/或控制尤其周邊血管疾病(PVD)；冠狀動脈疾病(CAD)；心臟衰竭；缺血；貧血；傷口癒合；潰瘍；缺血潰瘍；不充分血液供應；不佳毛細管循環；小動脈動脈粥樣硬化；靜脈鬱滯；動脈粥樣硬化病變(例如在冠狀動脈中)；絞痛症；心肌梗塞；糖尿病；高血壓；伯格斯病(Burgers disease)；與VEGF、GAPDH及/或EPO之異常含量關聯之疾病；克羅恩氏病(Crohn's disease)；潰瘍性結腸炎；牛皮癬；類肉瘤病；類風濕性關節炎；血管瘤；奧斯勒-韋伯-任督病(Osler-Weber-Rendu disease)；遺傳出血性毛細管擴張；固態或血源性腫瘤及後天性免疫不全症候群；心房心律不齊；組織(諸如：諸如心肌及心臟心室之心肌組織，骨骼肌肉，諸如來自小腦之神經組織，諸如胃、腸、胰臟、肝、脾及肺之內

臟)中之缺血組織損壞；及諸如手指及腳趾之末端附屬物。特定言之，本文提供治療及/或預防及/或控制尤其周邊血管疾病(PVD)；冠狀動脈疾病(CAD)；心臟衰竭；缺血；貧血；傷口癒合；潰瘍；缺血潰瘍；不充分血液供應；不佳毛細管循環；小動脈動脈粥樣硬化；靜脈鬱滯；動脈粥樣硬化病變(例如在冠狀動脈中)；絞痛症；心肌梗塞；糖尿病；高血壓；伯格斯病(Burgers disease)；與VEGF、GAPDH及/或EPO之異常含量關聯之疾病；克羅恩氏病(Crohn's disease)；潰瘍性結腸炎；牛皮癬；類肉瘤病；類風濕性關節炎；血管瘤；奧斯勒-韋伯-任督病(Osler-Weber-Rendu disease)；遺傳出血性毛細管擴張；固態或血源性腫瘤及後天性免疫不全症候群；心房心律不齊；組織(諸如：諸如心肌及心臟心室之心臟組織，骨骼肌肉，諸如來自小腦之神經組織，諸如胃、腸、胰臟、肝、脾及肺之內臟)中之缺血組織損壞；及諸如手指及腳趾之末端附屬物的方法，其中該方法包含投與醫藥學上有效量之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑，其中醫藥學上有效量適合於減輕此等疾病之至少一個症狀之嚴重性或頻率，同時：

- a)恢復或維持EPO血清含量之日型態；
- b)提高總鐵結合能力；
- c)提高總鐵結合能力而不顯著增加總鐵含量；及/或
- d)不顯著減少鐵調素含量。

動脈粥樣硬化PVD可以三個方式存在：

- 1)基於非侵入性測試(通常物理測驗)診斷之無症狀的PVD；
- 2)伴以運動情況下之腿部疼痛之症狀的間歇性跛行；及

3)伴以休息時腿部疼痛及肢體有預兆缺血變化(通常未癒合或感染皮膚潰瘍)之嚴重肢體缺血。

本發明亦關於調節缺血組織中之血流量、氧遞送及/或能量利用的方法，其中該等方法可包含向人類投與有效量之一或多種本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體。

本文中所述之化合物及組合物可具有多個效用，且滿足若干未滿足的醫療需求，尤其：

1)提供作為HIF脯胺醯基羥化酶有效之抑制劑之組合物，進而刺激人類組織中的血管生成反應，進而提供增加缺血組織中之血流量、氧遞送及能量利用之方法；

2)提供作為人類蛋白質HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑有效之組合物，且從而增加HIF-1 α 之濃度產生更大活性且維持細胞低氧之正常反應的不同生物路徑；

3)提供在刺激細胞中之EPO反應中有效的組合物，且從而促進藉由控制紅血球系祖細胞增殖及分化成紅血球來維持紅血球；

4)提供在刺激血管生成反應中有效之組合物，且從而增加血管之數目及密度，且由此緩解高血壓及糖尿病之不良後果，尤其跛行、缺血潰瘍、加速高血壓及腎衰竭；

5)提供活化低氧細胞中之血管內皮生長因子(VEGF)基因轉錄的組合物，由此增加重要生物反應之刺激，尤其血管擴張、血管滲透性及內皮細胞遷移及增殖。

6)提供誘發低氧細胞中之可溶性VEGF、VEGF之抑制劑之產生的組合物，由此增加重要生物反應之刺激，尤其抗血管生成活性。

因此，此等及其他未滿足的醫療需求藉由本發明之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑來解決，該等HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑能夠調節由HIF脯胺醯基羥化酶之不充分調節所導致的缺血組織中之血流量、氧遞送及能量利用。熟習此項技術者亦將認識到HIF-1- α 脯胺醯基羥化酶之抑制將對於人類組織及除彼等在本發明中特別指出的症狀或疾病病況之外的症狀及疾病病況之緩解具有其他正面醫療作用。然而，如起因於關於與血管生成過程相關之疾病病況及病狀的更大詳情，此等尚未揭示或尚未知的病狀將正面地受刺激主體自身對低氧及其他低血液氧病狀之反應的組合物影響。

在某些實施例中，本文提供治療或預防藉由HIF脯胺醯基羥化酶之調變改善之疾病或病症的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有藉由HIF脯胺醯基羥化酶之調變改善之疾病的患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，在24小時時間段過程中投與化合物一次至三次，諸如一次、兩次或三次。在某些此類實施例中，本文提供治療或預防藉由HIF脯胺醯基羥化酶之調變改善之疾病的方法，其包含向患有藉由HIF脯胺醯基羥化酶之調變改善之疾病或病症的患者投與有效量之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸每日一次。在某些此類

實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，本文提供治療或預防藉由HIF脯胺醯基羥化酶之調變改善之疾病的方法，其包含向患有藉由HIF脯胺醯基羥化酶之調變改善之疾病或病症的患者投與有效量之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸每日一次。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供治療或預防藉由抑制HIF脯胺醯基羥化酶(例如PHD1、PHD2及/或PHD3)改善之疾病或病症的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有藉由抑制HIF脯胺醯基羥化酶改善之疾病或病症的患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲

吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。在某些此類實施例中，本文提供治療或預防藉由抑制PHD1改善之疾病或病症的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有藉由抑制PHD1改善之疾病或病症的患者投與有效量之5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，本文提供治療或預防藉由抑制PHD1改善之疾病或病症的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有藉由抑制PHD1改善之疾病或病症的患者投與有效量之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，本文提供治療或預防藉由抑制PHD2改善之疾病或病症的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有藉由抑制PHD2改善之疾病或病症的患者投與有效量之5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，本文提供治療或預防藉由抑制PHD2改善之疾病或病症的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有藉由抑制PHD2改善之疾病或病症的患者投與有效量之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，本文提供治療或預防藉由抑制PHD3改善之疾病或病症的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有藉由抑制PHD3改善之疾病或病症的患者投與有效量之5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，本文提供治療或預防藉由抑制PHD3改善之疾病或病症的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有藉由抑制PHD3改善之疾病或病症的患者投與有效量之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基

甲吡啶醯胺)乙酸。

在某些實施例中，本文提供治療或預防藉由穩定HIF- α （例如HIF-1- α 、HIF-2- α 及/或HIF-3- α ）改善之疾病或病症的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有藉由穩定HIF- α 改善之疾病或病症的患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之{[5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。在某些此類實施例中，本文提供治療或預防藉由穩定HIF-1 α 改善之疾病或病症的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有藉由穩定HIF-1- α 改善之疾病或病症的患者投與有效量之5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，本文提供治療或預防藉由穩定HIF-1 α 改善之疾病或病症的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有藉由穩

定HIF-1- α 改善之疾病或病症的患者投與有效量之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，本文提供治療或預防藉由穩定HIF-2- α 改善之疾病或病症的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有藉由抑制HIF-2- α 改善之疾病或病症的患者投與有效量之5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，本文提供治療或預防藉由穩定HIF-2- α 改善之疾病或病症的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有藉由抑制HIF-2- α 改善之疾病或病症的患者投與有效量之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。

在某些此類實施例中，本文提供治療或預防藉由穩定HIF-3- α 改善之疾病或病症的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有藉由穩定HIF-3- α 改善之疾病或病症的患者投與有效量之5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，本文提供治療或預防藉由穩定HIF-3- α 改善之疾病或病症的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有藉由穩定HIF-3- α 改善之疾病或病症的患者投與有效量之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。

在某些實施例中，本文提供治療或預防與降低的紅血球生成素(EPO)之內源性產生相關之疾病或病狀的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有與降低的EPO之內源性產生相關之疾病或病症的患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化

合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供治療或預防貧血(例如因慢性腎病繼發或與慢性腎病關聯之貧血，因慢性心臟病繼發之貧血，老化特發性貧血，慢性疾病之貧血，骨髓發育不良症候群、骨髓纖維化、其他再生不全性或發育不良貧血，化學療法誘發之貧血(包括用於治療癌、C型肝炎之化學療法或其他減少骨髓產生之慢性藥物治療)、由失血產生之貧血、由鐵不足產生之貧血、由維生素B12不足產生之貧血、鎌狀細胞疾病或地中海貧血症)的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有貧血的患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基

甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)的方法，其包含向患有貧血之患者投與有效量之5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)的方法，其包含向患有貧血之患者投與有效量之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供治療或預防因慢性腎病(CKD)繼發之貧血，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有因CKD繼發之貧血的患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約

600 mg或約750 mg之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。在某些實施例中，投與日劑量每日一次。在某些實施例中，CKD為1、2、3、4或5期慢性腎病。在某些此類實施例中，CKD為3、4或5期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為1期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為2期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為3期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為4期慢性腎病。在某些實施例中，CKD為5期慢性腎病。在某些實施例中，慢性腎病為透析前慢性腎病。在某些實施例中，患者為透析患者且此等患者可稱為患有末期腎病(ESRD)。在某些此類實施例中，貧血(諸如因CKD或ESRD繼發之貧血)可為對使用紅血球生成刺激劑之治療頑抗性的，紅血球生成刺激劑包括rhEPO產品，諸如依伯汀 α 、依伯汀 β 、達貝泊汀或聚乙二醇。在某些實施例中，已預先治療患者之貧血，而在某些替代實施例中，尚未預先治療患者之貧血。

在某些實施例中，本文提供治療或預防血管生成相關疾病或病症之方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有血管生成相關疾病或病症的患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基

甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些實施例中，本文提供調節血管生成之方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患者投與有效量之5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些實施例中，本文提供調節血管生成之方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患者投與有效量之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供治療或預防受VEGF或GAPDH之含量影響之疾病或病症的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有受VEGF或GADPH之含量影響之疾病或病症的患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，日

劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供促進傷口癒合之方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向具有傷口的患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供促進損壞組織之血管再形成或增加血管結構之方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向具有損壞組織的患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化

化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些實施例中，本文提供使缺血組織血管形成之方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向具有缺血組織的患者投與有效量之5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些實施例中，本文提供使缺血組織血管形成之方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向具有缺血組織的患者投與有效量之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供促進皮膚移植替代之生長的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向具有皮膚移植的患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實

施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供在引導組織再生(GTR)之情形下促進組織修復的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供治療或預防選自糖尿病性視網膜病變、黃斑變性、癌、鎌狀細胞貧血、類肉瘤、梅毒、彈性假黃瘤、佩吉特氏病(Paget's disease)、靜脈堵塞、動脈堵塞、頸動脈阻塞性疾

病、慢性葡萄膜炎/玻璃體炎、分支桿菌感染、萊姆氏病(Lyme's disease)、全身性紅斑狼瘡、早產兒視網膜病、伊爾斯氏病(Eales' disease)、白塞氏病(Behcet's disease)、引起視網膜炎或脈絡膜炎之感染、假定眼組織漿菌病、貝斯特病(Best's disease)、近視、眼凹點、斯特格氏病(Stargardt's disease)、睫狀體扁平部炎、慢性視網膜剝離、黏性過大症候群、弓蟲病、創傷雷射後併發症、與虹膜紅變關聯之疾病及增生性玻璃體視網膜病變、克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎、牛皮癬、類肉瘤病、類風濕性關節炎、血管瘤、奧斯勒-韋伯-任督病或遺傳出血性毛細管擴張、固態或血源性腫瘤、後天性免疫不全症候群、骨骼肌肉及心肌缺血、中風、冠狀動脈疾病、周邊血管疾病及冠狀動脈疾病的方法，其包含根據本文所描述之配藥及/或劑量及/或給藥方案向患有此類疾病或病症之患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每

日兩次或每日三次，較佳每日一次。

5.5 劑量及給藥方案

本文描述不同參數以導引用於預防及/或治療描述於部分5.4中之諸如貧血(例如因慢性腎病繼發之貧血)之不同疾病及病症的HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之給藥方案。此部分提供若干用於HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑之此類用途之特定劑量。在某些實施例中，此類劑量為治療開始時之初始劑量。在其他實施例中，此類劑量為在治療療程期間一段時間後經調整的劑量。在某些實施例中，HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在一特定實施例中，化合物為化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。在一特定實施例中，化合物為化合物7或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如慢性腎病繼發之貧血)之方法，其包含向患有貧血的患者投與具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯

胺)乙酸)之每日劑量，該每日劑量在約100 mg與約1,200 mg之間、約200 mg與約1,000 mg之間、約400 mg與約800 mg之間，或約450 mg與約600 mg之間，或約300 mg與約600 mg之間。在某些實施例中，具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)之每日劑量在約150 mg與約600 mg之間。在某些實施例中，化合物之每日劑量在約150 mg與約300 mg之間、約300 mg與約600 mg之間，或約600 mg與約750 mg之間。在某些實施例中，每日劑量為約100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、1,000 mg、1,050 mg、1,100 mg、1,150 mg或甚至約1,200 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些實施例中，每日劑量為至少約300 mg、至少約450 mg或甚至至少約600 mg。

在某些實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、

約600 mg或約750 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。在某些實施例中，日劑量並非240 mg、370 mg、500 mg或630 mg之化合物**1**。在某些實施例中，日劑量為約240 mg、370 mg、500 mg或約630 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)的方法，其包含向患有貧血的患者投與化合物之日劑量，該化合物為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)，其中持續及/或無限投與該

化合物。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)的方法，其包含向患有貧血的患者投與具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)之日劑量，其中該日劑量為約450 mg。在某些此類實施例中，約450 mg之日劑量包含三個單位劑型(諸如三個錠劑)，各自包含約150 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)的約450 mg之日劑量可增加約150 mg，從而化合物之日劑量為約600 mg。在某些

實施例中，具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)的450 mg之日劑量可減少約150 mg，從而化合物之日劑量為約300 mg。在某些實施例中，具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)之日劑量可減少約300 mg，從而化合物之日劑量為約150 mg。在某些實施例中，日劑量可增加或減少約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg。在某些實施例中，日劑量可增加或減少約75 mg與300 mg之間、約100 mg與約300 mg之間、約125 mg與約300 mg之間、約150 mg與約300 mg之間、約175 mg與約300 mg之間、約200 mg與約300 mg之間、約225 mg與約300 mg之間、約250 mg與約300 mg之間或約275 mg與約300 mg之間之量。在某些實施例中，日劑量可增加或減少約75 mg與約250 mg之間、約100 mg與約225 mg之間或約125 mg與約200 mg之間之量。在某些此類實施例中，日劑量不超過約600 mg或約750 mg。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)的方法，其包含向患有貧血之患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)，其中可持續及/或無限投與該化合物，諸如多於42個連續日。在某些此類實施例中，化合物之日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)的方法，其包含向患有貧血之患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。

之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)，其中患者之血紅素含量維持在至少約10.0 g/dL且處於或低於約13.0 g/dL之含量。在某些此類實施例中，血紅素含量維持在至少約11.0 g/dL且處於或低於約13.0 g/dL之含量。在某些此類實施例中，血紅素含量維持在至少約11.0 g/dL且處於或低於約12.0 g/dL之含量。在某些此類實施例中，化合物之日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)的方法，其包含向患有貧血之患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)，其中患者之血紅素含量相對於基線血紅素含量增加至少約1.2 g/dL。在某些此類實施例中，化合物之日劑量為

約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。

在某些實施例中，若血紅素含量處於或大於13.0 g/dL，則可暫停具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)之投與。在某些此類實施例中，一旦血紅素含量處於或低於12.5 g/dL可重新開始化合物之投與。

在某些實施例中，監測血紅素含量且可基於血紅素含量及/或血紅素含量中之變化調整具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)之劑量。

在某些實施例中，可藉由使具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)的量增加亦或減少約150 mg或甚至300 mg來調整劑量。

在某些實施例中，在一時間段之後具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)的日劑量可增加，在向患者提供化合物之日劑量之日開始。在某些實施例中，時間段為約一週至約八週，諸如約兩週至約七週、約三週至約六週或約四週。

在某些實施例中，在一時間段中具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)之日劑量可調整一次。在某些實施例中，時間段為約一週至

約八週，諸如約兩週至約七週、約三週至約六週或約四週。

在某些實施例中，若血紅素含量相對於基線血紅素含量已增加多於 1.2 g/dL，則具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)之日劑量不增加。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)的方法，其包含向患有貧血之患者投與化合物之日劑量，該化合物為具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)；在化合物之日劑量之投與之後量測患者中之血紅素含量且隨後一時間段後再次量測，其中當患者中之血紅素含量少於約 10.0 g/dL 且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已減少少於約 0.5 g/dL 時；或當患者中之血紅素含量少於約 10.0 g/dL 且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已變化至多約 0.4 g/dL 時；或當患者中之血紅素含量在約 10.0 g/dL 與約 10.9 g/dL 之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已減少少於約 0.5

g/dL時；投與比日劑量大約150 mg之經調整的化合物之日劑量。在某些此類實施例中，投與化合物每日一次且可經口投與。在某些實施例中，日劑量為約450 mg，從而當日劑量增加約150 mg時，調整日劑量為約600 mg。在某些實施例中，時間段為約一週至約八週，諸如約兩週至約七週、約三週至約六週或約四週。在某些實施例中，日劑量可增加或減少約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg。在某些實施例中，日劑量可增加或減少約75 mg與300 mg之間、約100 mg與約300 mg之間、約125 mg與約300 mg之間、約150 mg與約300 mg之間、約175 mg與約300 mg之間、約200 mg與約300 mg之間、約225 mg與約300 mg之間、約250 mg與約300 mg之間或約275 mg與約300 mg之間之量。在某些實施例中，日劑量可增加或減少約75 mg與約250 mg之間、約100 mg與約225 mg之間或約125 mg與約200 mg之間之量。在某些實施例中，調整日劑量不超過約600 mg或約750 mg。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)的方法，其包含向患有貧血之患者投與具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸)之日劑量；在化合物之日劑量之投與之後量測患者中之血紅素含量且隨後一時間段後再次量測，其中當患者中之血紅素含量少於約10.0 g/dL且血紅素

含量相較於先前時間段所量測的含量已增加大於約 1.5 g/dL時；或當患者中之血紅素含量在約 10.0 g/dL與約 10.9 g/dL之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已增加大於約 1.5 g/dL時；或當患者中之血紅素含量在約 11.0 g/dL與約 12.2 g/dL之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已增加約 1.0 g/dL與約 1.4 g/dL之間時；或當患者中之血紅素含量在約 12.3 g/dL與約 12.9 g/dL之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已減少至多約 0.4 g/dL或增加至多約 0.4 g/dL時；或當患者中之血紅素含量在約 12.3 g/dL與約 12.9 g/dL之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已增加約 0.5 g/dL至約 0.9 g/dL時投與比日劑量少 150 mg之經調整的化合物之日劑量。在某些此類實施例中，投與化合物每日一次且可經口投與。在某些實施例中，日劑量為約 450 mg，從而當日劑量減少約 150 mg時，調整日劑量為約 300 mg。在某些實施例中，時間段為約一週至約八週，諸如約兩週至約七週、約三週至約六週或約四週。在某些實施例中，日劑量可增加或減少約 75 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 275 mg 或約 300 mg。在某些實施例中，日劑量可增加或減少約 75 mg與 300 mg之間、約 100 mg與約 300 mg之間、約 125 mg與約 300 mg之間、約 150 mg與約 300 mg之間、約 175 mg與約 300 mg之間、約 200 mg與約 300 mg之間、約 225 mg與約 300 mg之間、約 250 mg與約 300 mg之間或約 275 mg與約 300 mg之間之量。在某些實施例中，日劑量可增加或減少約 75 mg與約 250 mg之間、約 100 mg與約 225 mg之間或約 125 mg與約 200 mg之間之量。在某些實施例中，調整日劑量不超過約 600 mg

或約750 mg。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)的方法，其包含向患有貧血的患者投與具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)之日劑量；在化合物之日劑量之投與之後量測患者中之血紅素含量且隨後一時間段後再次量測，其中當患者中之血紅素含量在約11.0 g/dL與約12.2 g/dL之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已增加大於約1.5 g/dL時；或當患者中之血紅素含量在約12.3 g/dL與約12.9 g/dL之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已增加約1.0 g/dL與約1.4 g/dL之間時；或當患者中之血紅素含量在約12.3 g/dL與約12.9 g/dL之間且血紅素含量相較於先前時間段所量測的含量已增加大於約1.5 g/dL時投與比日劑量少約300 mg之經調整的化合物之日劑量。在某些實施例中，投與化合物每日一次且可經口投與。在某些實施例中，日劑量為約450 mg，從而當初始日劑量減少約300 mg時，調整日劑量為約150 mg。在某些實施例中，時間段為約一週至約八週，諸如約兩週至約七週、約三週至約六週或約四週。在某些實施例中，日劑量可增加或減少約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg。在某些實施例中，日劑量可增加或減少約75

mg與300 mg之間、約100 mg與約300 mg之間、約125 mg與約300 mg之間、約150 mg與約300 mg之間、約175 mg與約300 mg之間、約200 mg與約300 mg之間、約225 mg與約300 mg之間、約250 mg與約300 mg之間或約275 mg與約300 mg之間之量。在某些實施例中，日劑量可增加或減少約75 mg與約250 mg之間、約100 mg與約225 mg之間或約125 mg與約200 mg之間之量。在某些實施例中，調整日劑量不超過約600 mg或約750 mg。

在某些實施例中，本文提供治療經歷血液透析之患者中的與CKD相關之貧血之方法，其中該方法包含在開始血液透析階段之前的約8小時、7小時、6小時、5小時、4小時、3小時、2小時或1小時或在約7小時至8小時之間、6小時至7小時之間、5小時至6小時之間、4小時至5小時之間、3小時至4小時之間、2小時至3小時之間、1小時至2小時之間或至多約1小時向患者投與醫藥學上有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物。

在某些實施例中，本文提供治療經歷血液透析之患者中的與CKD相關之貧血之方法，其中該方法包含在完成血液透析階段之後的約8小時、7小時、6小時、5小時、4小時、3小時、2小時或1小時或在約7小時至8小時之間、6小時至7小時之間、5小時至6小時之間、4小時至5小時之間、3小時至4小時之間、2小時至3小時之間、1小時至2小時之間或至多約1小時向患者投與醫藥學上有效量之具有式(I)、式

(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物。

在某些實施例中，本文所提供之方法進一步包含監測步驟，其中測定具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物之代謝物的血清濃度。在更特定實施例中，測定具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物之酚系葡萄糖苷酸及/或醯基葡萄糖苷酸的血清濃度。在更特定實施例中，測定化合物1之酚系葡萄糖苷酸及/或醯基葡萄糖苷酸亦即代謝物1或代謝物2(參見部分5.2)之血清濃度。在某些更特定實施例中，根據代謝物之血清濃度調整日劑量。

5.6 組合治療

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)的方法，其包含與另一藥劑組合投與具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或

其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。可經由治療之個體組分之同步、連續或單獨的給藥來達成此類組合治療。另外，當作為此類組合治療之組分投與時，具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)及其他藥劑可為協同的，從而可使組分之任一者或兩者之日劑量相較於通常將提供為單一藥物治療的任一組分之劑量減少。或者，當作為此類組合治療之組分投與時，具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)及其他藥劑可為添加劑，從而可使各個組分之日劑量與通常將提供為單一藥物治療的任一組分之劑量類似或相同。

在某些實施例中，本文提供治療因慢性腎病繼發之非嚴重貧血、因充血性心臟衰竭繼發之非嚴重貧血及老化特發性貧血的方法，其包含向患有貧血之患者投與日劑量之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或

HIF- α 穩定劑，諸如具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，本文所揭示之化合物，諸如化合物**1**)，其中持續及/或無限投與化合物，且其中與另一藥劑一起投與化合物。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)的方法，其包含向患有貧血之患者投與具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)，其中視情況與諸如硫酸亞鐵、葡糖酸亞鐵或反丁烯二酸亞鐵之鐵補充劑組合投與該化合物。在某些此類實施例中，在化合物之投與之後至少一小時、至少兩小時、至少三小時、至少四小時或甚至至少六小時投與鐵補充劑。在某些實施例中，以使得鐵蛋白維持在約50 ng/ml與約300 ng/ml之間之含量的量投與鐵補充劑。在某些實施例中，以至少約50 mg之元素鐵之日劑量經口投與鐵補充劑。在某些實施例中，以約50 mg之元素鐵之日劑量經口投與鐵補充劑。在某些實施例中，靜脈內投與鐵補充劑。在某些實施例中，持續及/或無限投與鐵補充劑，諸如多於42個連續日。在某些替代實施例

中，根據需求投與鐵補充劑從而鐵蛋白維持在約 50 ng/ml 與約 300 ng/ml 之間之含量。在某些此類實施例中，化合物之日劑量為約 150 mg、約 300 mg、約 450 mg、約 600 mg 或約 750 mg 之具有式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 或式 (V) 之結構的化合物或選自化合物 1、化合物 2、化合物 3、化合物 4、化合物 5、化合物 6、化合物 7、化合物 8、化合物 9、化合物 10、化合物 11、化合物 12、化合物 13、代謝物 1 或代謝物 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或 2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約 150 mg、約 300 mg、約 450 mg 或約 600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病繼發之貧血)的方法，其包含向患有貧血之患者投與具有式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 或式 (V) 之結構的化合物或選自化合物 1、化合物 2、化合物 3、化合物 4、化合物 5、化合物 6、化合物 7、化合物 8、化合物 9、化合物 10、化合物 11、化合物 12、化合物 13、代謝物 1 或代謝物 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或 2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)，其中視情況與諸如紅血球生成素模擬劑之紅血球生成刺激劑(ESA)組合投與該化合物。在某些此類實施例中，ESA 為 rhEPO 產品，包括(但不限於)依伯汀 α 、依伯汀 β 、達貝泊汀或聚乙二醇。在某些此類實施例中，投與 ESA 作為補救治療。在某些替代實施例中，持續及/或無限投與 ESA，諸如多於 42 個連續日。在某些

此類實施例中，化合物之日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

5.7 患者群體

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病(CKD)繼發之貧血)的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有貧血之患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)，其中患者為至少50歲、至少60歲、至少65歲、至少70歲、或甚至至少80歲。在某些實施例中，患者為老年患者。在某些實施例中，患者為小於18歲。在某些實施例中，患者為小兒患者。在某一實施例中，患者為至少18歲。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、

約450 mg、約600 mg或約750 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病(CKD)繼發之貧血)的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有貧血之患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)，其中患者為選自白人、美籍西班牙人、黑人及亞洲人之亞群之一員。在某些實施例中，患者為選自男性及女性之亞群之一員。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化

合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因慢性腎病(CKD)繼發之貧血)的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有貧血之患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)，其中患者患有另外的選自癌、AIDS、充血性心臟衰竭、左心室肥大、糖尿病、高血壓、血脂異常、慢性心臟衰竭、中風、疲勞、抑鬱及認知障礙或其任何組合之疾病或病狀。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為

約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因CKD繼發之貧血)的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有貧血的患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)，其中患者為對使用諸如紅血球生成素模擬劑之ESA之治療頑抗性的。在某些實施例中，ESA為rhEPO產品，包括(但不限於)依伯汀 α 、依伯汀 β 、達貝泊汀或聚乙二醇肽。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因CKD繼發之貧血)的

方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有貧血的患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)，其中患者具有至少15%、至少18%或甚至至少20%之運鐵蛋白飽和度(TSAT)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因CKD繼發之貧血)的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有貧血的患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物

12、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)，其中患者具有至少50 ng/ml或甚至至少100 ng/ml之鐵蛋白含量。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因CKD繼發之貧血)的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有貧血的患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)，其中患者具有至少50 ng/ml之鐵蛋白含量以及至少18%之運鐵蛋白飽和度或至少100 ng/ml之鐵蛋白含量以及至少15%之運鐵蛋白飽和度。在某些此類實

施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因CKD繼發之貧血)的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有貧血的患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)，其中患者具有小於 42kg/m^2 或小於 44 kg/m^2 之身體質量指數(BMI)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物

或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供治療貧血(諸如因CKD繼發之貧血)的方法，其包含根據本文所描述之劑量及/或給藥方案向患有貧血之患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)，其中在使用該化合物之治療之起始的11週或12週內患者已經受紅血球輸液。在某些替代實施例中，在使用該化合物之治療之起始的11週或12週內患者尚未經受紅血球輸液。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg或約750 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，日劑量為約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg。此類日劑量可經口投與，每日一次、

每日兩次或每日三次，較佳每日一次。

在某些實施例中，本文提供治療因慢性腎病繼發之非嚴重貧血、因充血性心臟衰竭繼發之非嚴重貧血及老化特發性貧血的方法，其包含向患有貧血的患者投與日劑量之本文所揭示之化合物，諸如化合物**1**，其中持續及/或無限投與該化合物。

在某些實施例中，本文提供治療及/或預防患者中之鐵過載的方法，該方法包含向患者投與有效量之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些實施例中，根據本文所描述之劑量及/或給藥方案進行該投與步驟。

5.8 醫藥組合物

醫藥組合物可用於個別、單次單位劑型之製備中。本文所提供之醫藥組合物及劑型包含如本文所提供之化合物或其(例如母體化合物)醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。醫藥組合物及劑型可進一步包含一或多種賦形劑。

在某些實施例中，醫藥組合物及劑型包含一或多種賦形劑。適合之賦形劑為熟習藥劑學技術者所熟知，且適合之賦形劑之非限制性實例提供於本文中。特定賦形劑是否適合於併入醫藥組合物或劑型中取決於此項技術中所熟知之多種因素，該等因素包括(但不限於)將劑

型投與至患者之方式。舉例而言，諸如錠劑之口服劑型可含有不適用於非經腸劑型之賦形劑。特定賦形劑之適合性亦可取決於劑型中之特定活性成分。舉例而言，一些活性成分之分解可藉由一些賦形劑(諸如乳糖)或當曝露於水時而加速。包含一級胺或二級胺之活性成分尤其易發生該加速之分解。因此，提供含有極少(若存在)乳糖其他單醣或雙醣之醫藥組合物及劑型。如本文所使用，術語「不含乳糖」意謂所存在之乳糖(若存在)的量不足以實質上提高活性成份之降解速率。

不含乳糖組合物可包含此項技術中所熟知且列舉於例如美國藥典(USP) 25 NF20 (2002)中之賦形劑。一般而言，不含乳糖組合物包含醫藥學上相容及醫藥學上可接受之量的活性成份、黏合劑/填充劑及潤滑劑。在一個實施例中，不含乳糖劑型包含活性成份、微晶纖維素、預膠凝澱粉及硬脂酸鎂。

亦提供無水醫藥組合物及劑型，此係由於水可促進一些化合物之降解。舉例而言，添加水(例如5%)在醫藥技術中被廣泛接受為模擬長期儲存之方式以便測定隨時間流逝調配物之諸如存放期限或穩定性之特徵。參見，例如Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 第二版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, 第379-80頁。實際上，水及熱加速一些化合物之分解。因此，水對調配物的影響可非常顯著，此係由於在調配物之製造、加工、封裝、儲存、出貨及使用期間常碰到水分及/或濕氣。

無水醫藥組合物應以維持其無水性質之方式來製備及儲存。因此，在一個實施例中，無水組合物係使用已知預防暴露於水之材料來封裝，從而其可包括於適合之調配套組中。適合之封裝之實例包括

(但不限於)：密封箔、塑膠、單位劑量容器(例如小瓶)、發泡包裝及條帶包裝。

亦提供包含一或多種降低活性成份將分解之速率的化合物之醫藥組合物及劑型。在本文中稱作「穩定劑」之此類化合物包括(但不限於)抗氧化劑，諸如抗壞血酸、pH緩衝液或鹽緩衝液。

類似賦形劑之量及類型，劑型中活性成份之量及特定類型可視諸如(但不限於)將其投與至患者之途徑的因素而不同。

5.8.1 口服劑型

適合於經口投與之醫藥組合物可以離散劑型提供，該等離散劑型諸如(但不限於)：錠劑(例如咀嚼錠劑)、囊片、膠囊及液體(例如調味糖漿)。此類劑型含有預定量之活性成分，且可藉由熟習此項技術者熟知之藥劑學方法製備。一般參見Remington之The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott Williams & Wilkins(2005)。

本文所提供之口服劑型係藉由根據習知醫藥混合技術將精細混雜物中之活性成份與至少一種賦形劑組合來製備。視投與所需之製劑形式而定，賦形劑可採用多種形式。舉例而言，適合於在口服液體或氣溶膠劑型中使用之賦形劑包括(但不限於)水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑及著色劑。適合於在固體口服劑型(例如散劑、錠劑、膠囊及囊片)中使用之賦形劑之實例包括(但不限於)澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑。

在一個實施例中，口服劑型為錠劑或膠囊，在此狀況下採用固體賦形劑。在另一實施例中，錠劑可藉由標準水性或非水性技術塗佈。此類劑型可藉由任何藥劑學方法來製備。一般而言，醫藥組合物

及劑型係藉由將活性成份與液體載劑、細粉狀固體載劑或二者均一旦精細混雜，且隨後必要時使產物定形成所需外觀來製備。

舉例而言，錠劑可藉由壓製或模製來製備。壓製型錠劑可藉由在適合之機器中將活性成份壓製成自由流動形式(諸如散劑或顆粒)來製備，視情況將活性成份與賦形劑混合。模製錠劑可藉由在適合之機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物而製成。

本文所提供之可用於口服劑型中的賦形劑之實例包括(但不限於)黏合劑、填充劑、崩解劑及潤滑劑。適合於在醫藥組合物及劑型中使用之黏合劑包括(但不限於)玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、或其他澱粉、明膠、諸如阿拉伯膠之天然及合成膠、海藻酸鈉、海藻酸、其他海藻酸鹽、粉末狀黃蓍、瓜爾膠、纖維素及其衍生物(例如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、預膠凝澱粉、羥丙基甲基纖維素(例如第2208、2906、2910號)、微晶纖維素及其混合物。

微晶纖維素之適合之形式包括(但不限於)以 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105 (可獲自 FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA)及其混合物銷售之物質。特定黏合劑為以 AVICEL RC-581 銷售之微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉之混合物。適合之無水或低水分含量賦形劑或添加劑包括 AVICEL-PH-103™ 及澱粉 1500 LM。微晶纖維素之其他適合之形式包括(但不限於)矽化微晶纖維素，諸如以 PROSOLV 50、PROSOLV 90、PROSOLV HD90、PROSOLV 90 LM 及其混合物銷售之物質。

適合於在本文所提供之醫藥組合物及劑型中使用之填充劑之實例包括(但不限於)滑石、碳酸鈣(例如顆粒或散劑)、微晶纖維素、粉末狀纖維素、葡萄糖結合劑、高嶺土、甘露糖醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預膠凝澱粉及其混合物。在一個實施例中，醫藥組合物中之黏合劑或填充劑係以醫藥組合物或劑型之約50 wt%至約99 wt%存在。

在某些實施例中，填充劑可包括(但不限於)氧化乙烯與氧化丙烯之嵌段共聚物。此類嵌段共聚物可以POLOXAMER或PLURONIC銷售，且包括(但不限於)POLOXAMER 188 NF、POLOXAMER 237 NF、POLOXAMER 338 NF、POLOXAMER 437 NF及其混合物。

在某些實施例中，填充劑可包括(但不限於)異麥芽糖、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、赤藻糖醇及其混合物。

崩解劑可在組合物中使用以提供當暴露於水性環境時崩解之錠劑。含有過多崩解劑之錠劑可能在儲存期間崩解，而彼等含有過少崩解劑之錠劑可能不以所需速率或在所需條件下崩解。因此，既不過多亦不過少而有害地改變活性成份釋放之足夠量之崩解劑可用以形成固體口服劑型。所使用之崩解劑之量根據調配物之類型變化，且對於一般技術者易於辯別。在一個實施例中，醫藥組合物包含約0.5 wt%至約15 wt%之崩解劑或約1 wt%至約5 wt%之崩解劑。

可在醫藥組合物及劑型中使用之崩解劑包括(但不限於)：瓊脂-瓊脂、海藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、普維酮(povidone)、交聯普維酮(crospovidone)、波拉克林鉀(polacrillin potassium)、羥基乙酸澱粉鈉、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉、其他澱粉、預膠凝澱粉、其他澱粉、黏土、其他海藻酸、其他纖維素、膠及其混

合物。

可在醫藥組合物及劑型中使用之潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕礦物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、瓊脂及其混合物。其他潤滑劑包括例如矽酸鹽矽膠(AEROSIL200, 由Baltimore, MD之W.R. Grace Co.製造)、合成二氧化矽之凝聚型氣溶膠(由Plano, TX之Degussa Co.出售)、CAB-O-SIL(由Boston, MA之Cabot Co.銷售之熱解膠態二氧化矽產品)及其混合物。若完全使用, 則潤滑劑可以占其所併入之醫藥組合物或劑型之小於約1 wt%之量使用。

在某些實施例中, 口服劑型包含化合物、矽化微晶纖維素、羥基乙酸澱粉鈉、氧化乙烯與氧化丙烯之嵌段共聚物、硬脂醯反丁烯二酸鈉及膠態二氧化矽。在某些實施例中, 口服劑型包含口服劑型之約5 wt%至約75 wt%之量的化合物、約15 wt%至約85 wt%之量的矽化微晶纖維約2 wt%至約10 wt%之量的羥基乙酸澱粉鈉、約2 wt%至約10 wt%之量的氧化乙烯與氧化丙烯之嵌段共聚物、0.2 wt%至約2 wt%之量的硬脂醯反丁烯二酸鈉及約0.2 wt%至約2 wt%之量的膠態二氧化矽。

在某些實施例中, 口服劑型包含化合物、微晶纖維素、異麥芽糖、羥基乙酸澱粉鈉、月桂基硫酸鈉、聚維酮、膠態二氧化矽及硬脂酸鎂。在某些實施例中, 口服劑型包含口服劑型之約40 wt%至約50 wt%之量的化合物、約40 wt%至約50 wt%之量的微晶纖維素、0 wt%

至約5 wt%之量的異麥芽糖、約5 wt%至約10 wt%之量的羥基乙酸澱粉鈉、0.2 wt%至約2 wt%之量的月桂基硫酸鈉、約2 wt%至約10 wt%之量的聚維酮、0.1 wt%至約1 wt%之量的膠態二氧化矽及約0.1 wt%至約1 wt%之量的硬脂酸鎂。

在某些實施例中，本文提供包含約100 mg與約1,200 mg之間、約200 mg與約1,000 mg之間、約400 mg與約800 mg之間或約450 mg與約600 mg之間之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)的單位劑型。

在某些實施例中，本文提供包含約100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、1,000 mg、1,050 mg、1,100 mg、1,150 mg或甚至約1,200 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**、化合物**13**、代謝物**1**或代謝物**2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)的單位劑型。在某些實施例

中，單位劑型包含約40 mg、約120 mg、約150 mg、約185 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg或甚至約315 mg之具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之結構的化合物或選自化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、化合物12、化合物13、代謝物1或代謝物2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物(特定言之，{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或2-(5-(3-氟苯基)-3-羥基甲吡啶醯胺)乙酸)。在某些此類實施例中，單位劑型為包含約40 mg、約120 mg、約185 mg、約200 mg、約200 mg、約250 mg或甚至約300 mg之化合物之膠囊。在某些此類實施例中，單位劑型為包含約150 mg之化合物之錠劑。在某些此類實施例中，單位劑型為包含約315 mg之化合物之錠劑。

用於經口投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性成份外，液體劑型亦可含有通常用於該項技術之惰性稀釋劑，諸如例如水或其他溶劑，增溶劑及諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯之乳化劑及其混合物。

除惰性稀釋劑外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、香味劑及防腐劑。

除活性抑制劑之外，懸浮液亦可含有懸浮劑，例如乙氧基化、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨

潤土、瓊脂-瓊脂及黃蓍及其混合物。

藉由以下非限制性實例說明某些實施例。

實例

6.1 研究設計

2b期，進行隨機、雙盲、安慰劑對照研究以分析在患有因CKD繼發之貧血的個體之給藥20週期間經口投與之5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸的血液學藥力學反應、安全性及耐受性，腎小球濾過率(GFR)分類G3a-G5(透析前)。僅尚未接受透析之G5患者包括於該研究中。

基於在篩選時個體之紅血球生成刺激劑(erythropoiesis stimulating agent, ESA)情況將其分配至研究組(未經歷治療、預先治療或積極治療)。使用中央隨機化系統，在各個研究組內以雙盲方式以2:1比率將個體分配至5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或安慰劑，且對於每日一次經口投與的450 mg之總劑量以每日一次各150 mg之三(3)個錠劑開始給藥。個體將隨機化以維持經安慰劑治療與經5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸治療之個體之間的平衡，相對於：1) CKD情況(GFR分類G3a/b, G4或G5)；及2)其是否患有糖尿病。

在門診基礎上每日一次服用研究藥物連續20週。在給藥期間在各個研究隨訪時監測血紅素(HGB)且用於確定是否應調整研究藥物之劑量。以血紅素之公克每分升之血液(g/dL)報告血紅素(Hb)濃度。因為紅血球大致為33%血紅素，所以全血之血紅素濃度通常為血容比(HCT)之約三分之一。傳統上，使用氰化變性血紅素方法量測血紅

素，其中將溶解劑添加至稀釋血液樣品。溶解劑使樣品中之全部紅細胞破裂且釋放血紅素進入體液以使得樣品隨後為血紅素之溶液。血紅素轉化成稱作氰化變性血紅素之形式且藉由波長設定在氰化變性血紅素之峰值吸光度之分光光度計來讀取濃度。隨後由溶液之光學密度計算血紅素之濃度。

或者，可使用可量測毛細管、靜脈或動脈全血中之血紅素濃度之HemoCue®裝置來測定血紅素濃度。HemoCue®光析槽中之反應為改良的疊氮化變性血紅素反應。藉由去氧膽酸鈉使紅血球膜崩解，釋放血紅素。亞硝酸鈉使血紅素鐵自亞鐵轉化成正鐵狀態以形成變性血紅素，隨後其與疊氮化合物組合以形成疊氮化變性血紅素。出於混濁之補償，光度計使用雙波長量測方法，570 nm及880 nm。

最後，可使用諸如提供血紅素之非侵入性及連續監測之Masimo總血紅素(SpHb®)之非侵入性方法來測定血紅素濃度。

根據劑量調整準則(參見下文)調整劑量。在研究期間按需要指定鐵補充以維持50 ng/ml與300 ng/ml之間之鐵蛋白含量。

雖然此研究之主要結果為HGB反應，但是此研究亦將評價特定神經認知功能及患者報告結果(PRO)量測以分析對認知、憂鬱情緒及疲勞之影響。

6.2 神經認知及患者報告結果量測之評價。

此研究將包括特定神經認知及PRO量測之評價以分析對認知、憂鬱情緒及疲勞之影響。患有因CKD繼發之貧血的患者經受多個可使用有效治療減至最少及/或緩解之有害症狀。此等症狀包括認知障礙、憂鬱情緒、疲勞及其他症狀。

6.3 個體之選擇及停藥。

基於以下入選及排除標準選擇研究之個體。

入選標準。個體必須滿足以下所有入選標準而符合條件：

1. 年齡為18至82歲，入選；
2. GFR類別為G3a-G5之慢性腎病(按照改善全球腎病預後組織2012慢性腎病之評價及處理之臨床實務準則)的診斷，其尚未接受透析且並不預期在研究時間段內開始透析；
3. 在篩選隨訪時所計算的估算腎小球濾過率(eGFR) ≥ 10 mL/分鐘/1.73 m²且 ≤ 65 mL/分鐘/1.73 m²。(使用2009 CKD-EPI肌酐方程式計算eGFR)；
4. 因CKD繼發之貧血以及滿足以下組中之一者之標準的ESA情況及篩選HGB
 - 未經治療(從未接受ESA[組1])以及在篩選時HGB ≤ 10.5 g/dL；
 - 或
 - 預先治療(預先接受 ≥ 1 劑量之ESA且在篩選時已斷開ESA治療 ≥ 11 週[組2])以及在篩選時HGB ≤ 10.5 g/dL；或
 - 積極治療(在篩選之前積極地且一致地用ESA治療最少3個月，其中ESA之劑量在最後兩次劑量投與期間已不變化且在前述3個月期間規定的ESA給藥時間間隔為 ≤ 4 週[組3])以及在篩選時HGB ≥ 9.5 g/dL且 ≤ 12 g/dL。不落入此等三個組中之一者的個體不能參與。
5. 鐵蛋白 ≥ 50 ng/ml以及運鐵蛋白飽和度(TSAT) $\geq 18\%$ ，或鐵蛋白 ≥ 100 ng/ml以及TSAT $\geq 15\%$ 。
6. 理解研究之程序及要求且提供保護衛生信息公開之書面知情

同意書及授權。

排除標準。表現以下中之任一者之個體不具有參加研究之資格：

1. 懷孕或哺乳之女性及不能或不願意使用可接受之避孕方法的育齡婦女；
2. 不能或不願意使用可接受之避孕方法的未切除輸精管之男性個體；
3. $BMI > 44.0 \text{ kg/m}^2$ ；
4. 主要由於溶血作用(溶血性貧血)、活動性出血或最近失血之貧血；
5. 在篩選隨訪之前在11週內紅血球輸液，或預期需要在研究期間輸液；
6. 在篩選隨訪之前在先前21天內男性荷爾蒙治療；
7. 在篩選隨訪之前在過去4週內靜脈內鐵；
8. 活性感染之跡象，除非中間監測者及研究者同意個體適合於此研究；
9. 慢性肝病之病史或肝功能障礙之跡象(天冬胺酸轉胺酶(AST)或丙胺酸轉胺酶(ALT) $> 1.8 \times$ 標準上限(ULN)，鹼性磷酸酶 $> 2 \times$ ULN或總膽紅素 $> 1.5 \times$ ULN)；
10. 以 $QTc > 500$ 毫秒篩選心電圖(使用用於心跳速率校正方法之Bazett's公式)；
11. 不受控高血壓(在篩選時舒張血壓 > 110 毫米汞柱或收縮壓 > 190 毫米汞柱)；

12. 紐約心臟協會分級III或IV充血性心臟衰竭；
13. 在篩選隨訪之前在6個月內心肌梗塞、急性冠狀症候群或中風；
14. 骨髓發育不良症候群或骨髓纖維化之病史；
15. 已知患有對於治療症狀性或對於治療頑抗性之糖尿病胃輕癱之個體(在研究中糖尿病自身並不排除個體之合格性)；
16. 在先前2年中活性惡性疾病之任何病史或惡性疾病之治療，除了治愈的原位切除之皮膚基底細胞癌、皮膚鱗狀細胞癌、宮頸癌或經切除之良性結腸息肉；
17. 全身性紅斑性狼瘡症(SLE)之病史；
18. 在試驗期間可能需要治療之老年性黃斑變性(AMD)、糖尿病黃斑水腫或活性糖尿病增生視網膜病(疾病自身不排除在外)；
19. 在先前3個月內需要有效治療之深靜脈血栓(DVT)之病史；
20. 含鐵血黃素沈積症之病史；
21. 預先或預定器官移植或幹細胞或骨髓移植之病史(不排除角膜移植)；
22. 在篩選隨訪之前在45天或研究性藥物之5個半衰期內使用研究性藥物或參與研究性研究，以較長者計；
23. 先前參與此研究或先前於另一臨床研究中接收5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或先前接收另一HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑；
24. 可增加與研究參與或研究藥物投與關聯之風險或可干擾研究結果之解釋及研究者判斷之其他嚴重急性或慢性醫療或精神病狀或

實驗室異常將使得個體不適合於研究參加。

6.4 個體治療

在篩選時基於個體之ESA情況將其分配至研究組(未經歷治療、預先治療、或積極治療)。在隨機化之前組3 (積極治療)中之個體將使其ESA中斷。隨機化及研究藥物之第一劑量應在個體應已另外接受其先前ESA治療之下一劑量之大致同一時間進行。

分配至5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸或安慰劑之個體將將以三個錠劑(各150 mg)、每日一次給藥。將每日一次服用研究藥物連續20週。

在整個研究中監測HGB以確定是否調整或暫停研究藥物之劑量。根據劑量調整準則調整劑量。劑量變化係藉由改變每日服用之錠劑數目來實現，每個錠劑包含150 mg之化合物1。

在研究期間研究者可按需要規定鐵補充以維持在研究期間研究者應按需要規定鐵補充以維持鐵蛋白 ≥ 50 ng/mL且 ≤ 300 ng/mL。一般而言，僅口服鐵可用於治療且可規定50 mg之元素鐵之最小日劑量。當個體之鐵蛋白降至界定範圍(≥ 50 ng/mL至 ≤ 300 ng/mL)內時鼓勵研究者規定鐵補充以防止其降至該範圍之下限以下。鐵蛋白含量 > 300 ng/ml之個體應不接受鐵補充(口服或靜脈內)。

已經接受口服鐵補充作為其治療計劃之一部分的個體可繼續其現行治療方案(只要其鐵蛋白 ≤ 300 ng/mL且其正接受口服50 mg元素鐵之最小日劑量之治療性等效物即可)。在隨機化時已經接受口服鐵補充作為其治療計劃之一部分但鐵蛋白 > 300 ng/mL的個體應停止其現行鐵治療方案。

若HGB上升至 ≥ 13.0 g/dL則應暫停研究藥物之給藥，且應直至HGB降低至 ≤ 12.5 g/dL才重新開始。(應在暫停該劑量之前考慮可暫時使HGB含量變化之因素)。在此時間週期期間應每2週評估HGB。

當HGB已降低至 ≤ 12.5 g/dL時，按以下重新開始研究藥物之給藥按：1)若在暫停給藥之前的兩週時間段內個體已減少其劑量，則將以最近劑量恢復給藥；或2)若在暫停給藥之前的兩週時間段內個體並未減少其劑量，則將以比個體所服用之最後劑量少150 mg之劑量恢復給藥。

劑量調整準則

1. 在實施任何劑量變化或劑量暫停之前，應考慮可暫時使HGB含量變化之因素(例如諸如體液過載或脫水之體液平衡、感染、住院、輸液、遺漏劑量、急性失血)。若懷疑臨時因素為HGB變化之主要原因，則研究者可選擇延緩劑量調整至多7天。應藉由在7天內重複HGB來確定推遲或進行劑量調整之決定(用經由中央實驗室進行之CBC證明)。

2. 應基於HGB量測來調整劑量。

3. 出於耐受性或HGB，在任何時間均允許減少劑量。

4. 遵循劑量調整準則(表1)可在第4週開始增加劑量。在第12週隨訪之後不能增加劑量。一般而言，每四週時間段應進行僅一次劑量調整。

5. 若個體之HGB距給藥前平均值已增加 ≥ 1.2 g/dL，則不應增加研究藥物之劑量。

6. 可用的劑量包括：每日150 mg (1個錠劑)、300 mg (2個錠劑)

劑)、450 mg (3個錠劑)及600 mg (4個錠劑)。

7. 將基於以下標準進行劑量調整：

表1：劑量調整準則

自先前4週之HGB變化(g/dL)	當前隨訪時之HGB值(g/dL)				
	< 10.0	10.0至10.9	11.0至12.2	12.3至12.9	≥13.0
≤ -0.5	增加1劑量*	增加1劑量*	無變化	無變化	停止藥物且再評價††
-0.4至+0.4	增加1劑量*	無變化**	無變化	減少1劑量†	停止藥物且再評價††
+0.5至+0.9	無變化	無變化	無變化	減少1劑量†	停止藥物且再評價††
+1.0至+1.4	無變化	無變化	減少1劑量†	減少2劑量†	停止藥物且再評價††
≥ + 1.5	減少1劑量†	減少1劑量†	減少2劑量†	減少2劑量†	停止藥物且再評價††

*若HGB距給藥前平均值已增加 ≥ 1.2 g/dL，則不應增加研究藥物之劑量。最高劑量為每日600 mg。已經處於最高劑量之個體將繼續處於每日600 mg。在第12週隨訪之後不能增加劑量。

**對於基線HGB ≥ 10.0 g/dL且至第8週或第12週其HGB相較於基線已不增加 > 0.4 g/dL之個體而言，研究者可增加一個劑量。

†最低劑量為每日150 mg。除非個體之HGB增加至 ≥ 13.0 g/dL，否則已經處於最低劑量之個體將繼續處於每日150 mg。

††若HGB升高至 ≥ 13.0 g/dL則將暫停給藥，且直至HGB降低至 ≤ 12.5 g/dL才重新開始。應在暫停劑量之前考慮可暫時使HGB含量變化之因素。在此時間週期期間將每2週評估HGB。

視情況選用之ESA急救 在第6週開始，將允許(儘管將不需要)個體使其HGB用ESA治療急救。除已經歷個體之貧血或貧血症狀之臨床上顯著惡化之外，個體亦必須滿足ESA急救的HGB標準。將藉由在基線下個體之ESA情況來確定啟動補救治療之標準及補救治療之目標急救HGB。ESA急救將由研究者酌情處理。

研究者應使用其地方協會之實施補救治療之ESA給藥準則。當如

列舉於表2中達到目標急救HGB時應中斷ESA治療。

表2：視情況選用之ESA補救治療之HGB標準及目標急救HGB

篩選時之ESA情況 (HGB (g/dL))	ESA急救*之HGB (g/dL)標準	目標急救HGB (g/dL)
未經歷治療	≤ 9.0	基線或9.0，以較高者計；最高10.0
預先治療	≤ 9.0	基線或9.0，以較高者計；最高10.0
積極治療	≤ 9.4	10.0

接受補救治療之個體應繼續服用研究藥物。在ESA補救治療之開始或期間應不改變或調整研究藥物之劑量。除非HGB升高至≥ 13.0 g/dL，否則在ESA補救治療中研究藥物之劑量應維持。若HGB升高至≥ 13.0 g/dL，則研究藥物之給藥及ESA補救治療應暫停。在完成ESA急救之後，應繼續按照劑量調整準則調整研究藥物劑量。

6.5 醫藥組合物

6.5.1 40 mg、200 mg及300 mg膠囊調配物

按以下製備膠囊調配物：

物質	膠囊，40 mg	膠囊，200 mg	膠囊，300mg
化合物1 (母體)	40 mg	200 mg	300 mg
ProSolv® HD 90	464.5 mg	224.8 mg	124.8 mg
Explotab® 羥基乙酸澱粉鈉，NF	28.5 mg	24.0 mg	24.0 mg
Poloxamer 188 NF	28.5 mg	24.0 mg	24.0 mg
PRUV®	5.7 mg	4.8 mg	4.8 mg
Cab-O-Sil M-5P	2.85 mg	2.40 mg	2.40 mg
總計	570 mg	480.0 mg	480.0 mg

6.5.2 120 mg、185 mg、250 mg及315 mg膠囊調配物

按以下製備膠囊調配物：

物質	膠囊，120 mg	膠囊，185 mg	膠囊，250 mg	膠囊，315 mg
化合物1 (母體)	120.00 mg	185.00 mg	250.00 mg	315.00 mg
ProSolv® HD 90	304.80 mg	239.80 mg	173.60 mg	107.40 mg
Explotab® 羥基乙酸澱粉鈉，NF	24.00 mg	24.00 mg	24.00 mg	24.00 mg
Poloxamer 188 NF	24.00 mg	24.00 mg	24.00 mg	24.00 mg
PRUV®	4.80 mg	4.80 mg	4.80 mg	4.80 mg
Cab-O-Sil M-5P	2.40 mg	2.40 mg	3.60 mg	4.80 mg
總計	480.00 mg	480.00 mg	480.00 mg	480.00 mg

6.5.3 150 mg 錠劑調配物

按以下製備錠劑調配物：

物質	賦形劑等級	量(mg)
顆粒內組分		
化合物1	-----	150.0
微晶纖維素，USP/NF	Avicel® PH105	158.4
異麥芽糖，USP/NF	Galen IQ 801	9.53
Explotab® 羥基乙酸澱粉鈉，NF	Explotab®	10.70
月桂基硫酸鈉，NF	-----	3.57
聚維酮，USP/NF	Kollidon®25	8.92
純化水或注射用水，USP ¹	-----	視需要
顆粒外組分		
Explotab® 羥基乙酸澱粉鈉，NF	Explotab®	14.28
膠態二氧化矽，NF	Cab-O-Sil	0.89
硬脂酸鎂，NF	Hyqual® 5712	0.71
總計		357.0

縮寫：NF = 國家處方集，USP = 美國藥典

¹在處理期間移除

6.5.4 315 mg 錠劑調配物

使用濕式造粒方法按以下製備315 mg 錠劑調配物：

物質	賦形劑等級	量(mg)
顆粒內組分		
化合物1 (母體)		315.0
微晶纖維素，USP/NF	Avicel® PH105	317.9
異麥芽糖，USP/NF	Galen IQ 801	20.00
Explotab® 羥基乙酸澱粉鈉，NF	Explotab®	22.50
月桂基硫酸鈉，NF		7.500
Povidone, USP/NF	Kollidon® 25	33.75
注射用純化水，USP		視需要
顆粒外組分		
Explotab® 羥基乙酸澱粉鈉，NF	Explotab®	30.00
膠態二氧化矽，NF	Cab-O-Sil	1.875
硬脂酸鎂，NF	Hyqual® 5712	1.5
總計		750.0

6.5.5 替代315 mg錠劑調配物

可使用濕式造粒方法按以下製備315 mg錠劑調配物：

物質	賦形劑等級	量(mg)
顆粒內組分		
化合物1 (母體)		315.0
微晶纖維素，USP/NF	Avicel® PH105	317.9
Explotab®羥基乙酸澱粉鈉，NF	Explotab®	22.50
月桂基硫酸鈉，NF		7.500
聚維酮，USP/NF	Kollidon® 25	33.75
注射用純化水，USP		視需要
顆粒外組分		
Explotab®羥基乙酸澱粉鈉，NF	Explotab®	30.00
膠態二氧化矽，NF	Cab-O-Sil	1.875
硬脂酸鎂，NF	Hyqual® 5712	1.5
總計		730.0

6.5.6 100 mg錠劑調配物

可使用濕式造粒方法按以下製備100 mg錠劑調配物：

物質	賦形劑等級	量(mg)
顆粒內組分		
化合物1	-----	100.0
微晶纖維素，USP/NF	Avicel® PH105	105
異麥芽糖，USP/NF	Galen IQ 801	6.5
Explotab®羥基乙酸澱粉鈉，NF	Explotab®	7.1
月桂基硫酸鈉，NF	-----	2.4
聚維酮，USP/NF	Kollidon®25	5.9
純化水或注射用水，USP ¹	-----	視需要
顆粒外組分		
Explotab®羥基乙酸澱粉鈉，NF	Explotab®	9.5
膠態二氧化矽，NF	Cab-O-Sil	0.6
硬脂酸鎂，NF	Hyqual® 5712	0.5
總計		237.5

縮寫：NF = 國家處方集，USP = 美國藥典

¹在處理期間移除

6.5.7 250 mg錠劑調配物

可使用濕式造粒方法按以下製備250 mg錠劑調配物：

物質	賦形劑等級	量(mg)
顆粒內組分		
化合物 1	-----	250.0
微晶纖維素，USP/NF	Avicel® PH105	263
異麥芽糖，USP/NF	Galen IQ 801	15.8
Explotab® 羥基乙酸澱粉鈉，NF	Explotab®	17.8
月桂基硫酸鈉，NF	-----	5.9
聚維酮，USP/NF	Kollidon®25	16.0
純化水或注射用水，USP ¹	-----	視需要
顆粒外組分		
Explotab® 羥基乙酸澱粉鈉，NF	Explotab®	23.8
膠態二氧化矽，NF	Cab-O-Sil	1.5
硬脂酸鎂，NF	Hyqual® 5712	1.2
總計		595.0

縮寫：NF = 國家處方集，USP = 美國藥典

¹在處理期間移除

6.6 EPO之日循環

迄今獲得之臨床資料表明化合物**1**以類似於生理日反應方式刺激適度的EPO含量中之劑量比例每日增加，而不增加基線EPO。在此等研究中，化合物**1**已於藥物動力學及藥效學中展示明確及一致的劑量反應型態以及EPO、網狀紅血球及HGB中之連續增加。血液學反應已伴有鐵相關參數中之劑量反應變化，伴以鐵調素及鐵蛋白中減少及總鐵結合能力(TIBC)之增加。變化之此組合表明化合物**1**經由協調反應增加血細胞生成。此外，隨著EPO之每日峰值含量中之適度增加達成此，但無基本(劑量前)含量之增加(以模擬健康個體中之生理日反應的方式)。

6.6.1 I期研究

在1期研究中，EPO之升高與投與之化合物**1**之劑量成比例。在1a期單一遞增劑量(SAD)研究中，當與安慰劑($p < 0.01$)比較時在900 mg及1200 mg組中在給藥之後8、12、18及24小時觀察到顯著的劑量依賴性升高(圖1)。另外，在8小時($p = 0.034$)600 mg群體具有顯著的增加。

在1b期多個遞增劑量(MAD)研究中觀察到類似反應。峰值EPO濃度展示劑量反應增加。不管給藥組，在下一早晨劑量之前EPO濃度基本上回復至基線，由此維持日反應型態。在第7天，安慰劑組具有與500 mg組類似之EPO反應特徵，可能同樣由研究期間之靜脈切開術之失血驅使(第-1天至第8天大致230 mL)。

6.6.2 IIa期研究

使用紅血球生成刺激劑(ESA)之與慢性腎病(CKD)關聯之貧血之現行治療可引起持續數天之循環紅血球生成素(EPO)之超生理含量、可能與增加的心臟血管副作用及血栓栓塞事件關聯之特徵。在患有因CKD繼發之貧血的患者中以500 mg之劑量投與之化合物**1**顯示在24小時內回復至基線EPO含量(圖2)。此係真實的，儘管事實上在患有因CKD繼發之貧血的患者中化合物**1**之半衰期相較於健康個體(圖1b)之半衰期顯著更長(圖3)。化合物**1**顯示誘發CKD患者中EPO含量中之適度的每日增加，模擬健康個體中之生理日反應。在隨機化雙盲、安慰劑對照2a期試驗中，以下劑量組中之患有3、4或5期CKD(未接受透析)之93個患者接受安慰劑或化合物**1**：每日一次240、370、500或630 mg歷時6週。在第6週，如圖5中所示相較於所有劑量組中之基線及相較於安慰劑(ANOVA, $p < 0.0001$)化合物**1**使HGB顯著增加。發生HGB增加而不增加基本(劑量前)EPO含量(在每日化合物**1**劑量之前)。第6

週之結果亦揭示劑量總鐵結合能力中之相關增加及鐵調素之減少，表明增強之鐵移動。如圖4中所示存在始於最低劑量之HGB之明確劑量反應增加。在基線、第2週、治療結束時且追蹤量測紅血球生成素。如圖5中所示，血紅素含量隨時間推移增加，而EPO之血清含量未隨時間推移顯著增加。由此，化合物**1**藉由以類似於生理日反應之方式誘發EPO含量之適度的每日增加及藉由促進鐵移動來顯著增加貧血CKD患者中之HGB。

在2a期劑量遞增研究中，10個CKD患者接受化合物**1**每日一次歷時28天。在3期CKD患者中以400 mg且在4期CKD患者中以300 mg開始給藥。每週劑量增加100 mg而絕對網狀紅血球數(ARC)未在基線(BL)平均值上增加18,000。包括3及4期CKD患者之結果展示血紅素自BL處之9.91 g/dL升高至第29天之10.54 g/dL。鐵蛋白自BL處之334.10 ng/ml減少至第29天時的271.70 ng/ml，表明化合物**1**為充分耐受的且以劑量相關方式在患有3或4期CKD之患者中增加血紅素而減少鐵蛋白。曆研究療程之時間血紅素之一致升高及鐵蛋白之同時下降表明化合物**1**之有效日劑量在300 mg與400 mg之間開始。圖6顯示血紅素及鐵蛋白之距平均基線之平均(\pm SE)絕對變化。

6.7 總鐵結合能力

在隨機化雙盲、安慰劑對照2a期臨床試驗中，以下劑量組中之患有3、4或5期CKD (未接受透析)之93個患者接受安慰劑或化合物**1**：每日一次240、370、500或630 mg歷時6週。在第6週，如圖7中所示相較於所有劑量組中之基線及相較於安慰劑(ANOVA, $p < 0.0001$)化合物**1**使TIBC顯著增加。發生TIBC增加而不增加血清鐵含量(相對於基

線)。在第6週時之結果亦揭示劑量相關的TIBC之增加及TSAT之減少，由於缺乏血清鐵含量之增加，表明增強的鐵移動。在基線、第2週、第4週、治療結束(第6週)時且追蹤量測TIBC及血清鐵含量。

6.8 鐵調素表現

在隨機化、雙盲、安慰劑對照之2a期試驗中，患有3、4或5期CKD之93個患者(未接受透析)以如下劑量組接受安慰劑或化合物**1**：每日一次240、370、500或630 mg歷時6週。在第6週，如圖8中所示，相較於所有劑量組中之基線及相較於安慰劑，化合物**1**使血紅素含量顯著增加(ANOVA, $p < 0.0001$)。明顯地，如圖9中所示，在低劑量之化合物**1** (諸如240 mg組)下，血清血紅素之增加未伴有鐵調素表現之減少。

6.9 *N*-(2-胺乙基)-3-羥基-吡啶-2-甲醯胺

6.9.1 程序

EGLN-1活性分析：使用質譜分析(基質輔助雷射解吸電離，飛行時間MS，MALDI-TOF MS，關於分析詳情，參見參考文獻(Greis等人，2006))來測定EGLN-1 (或EGLN-3)酶活性。如上文及補充資料中所描述來製備重組人類EGLN-1-179/426。以相似方式製備全長重組人類EGLN-3；然而由於裂解蛋白質之不穩定性，對於分析需要使用His-MBP-TVMV-EGLN-3融合體。對於兩種酶，將對應於殘基556-574 (DLDLEALAPYIPADDDDFQL)之HIF-1 α 肽用作受質。以含有TrisCl (5 mM, pH 7.5)、抗壞血酸鹽(120 μ M)、2-側氧基戊二酸酯(3.2 μ M)、HIF-1 α (8.6 μ M)及牛血清蛋白(0.01%)之50 μ L之總體積進行反應。添加經預先確定以在20分鐘內使20%受質羥基化之量的酶以開始反應。

當使用抑制劑時，以10倍最終分析濃度於二甲亞砷中製備化合物。在室溫下20分鐘之後，藉由將10 μ L之反應混合物轉移至50 μ L之質譜分析基質溶液(α -氰基-4-羥基肉桂酸，於50%乙腈/0.1% TFA中5 mg/ml，5 mM NH_4PO_4)中來停止反應。將兩微升之混合物點樣至MALDI-TOF MS目標盤上用於分析，該分析使用配備有Nd:YAG雷射(355 nm，3納秒脈寬，200 Hz重複速率)之Applied Biosystems (Foster City, CA) 4700蛋白質組研究分析儀MALDI-TOF MS。藉由16 Da之增加自受質確認羥基化肽產物。於GraphPad Prism 4中分析定義為受質至產物之百分比轉化率之數據以計算 IC_{50} 值。

VEGF ELISA分析：以於DMEM (10%FBS，1%NEAA，0.1%麩醯胺酸)中每孔20,000細胞將HEK293細胞接種於經聚離胺酸塗佈之96孔盤中。培育隔夜之後，用100 μ L之Opti-MEM (Gibco, Carlsbad, CA)洗滌細胞以移除血清。將於DMSO中之化合物**13**於Opti-MEM中連續稀釋(以100 μ M開始)且添加至細胞中。使用Quantikine人類VEGF免疫分析套組(R&D Systems, Minneapolis, MN)來分析條件培養基之VEGF。使用Spectra Max 250 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)記錄在450 nm下之光學密度量測值。定義為DFO刺激之%的數據用於使用GraphPad Prism 4軟體(San Diego, CA)計算 EC_{50} 值。

小鼠缺血後肢研究：根據實驗室動物之護理及使用指南(the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)(美國國家科學院(National Academy of Sciences)；版權©1996)及機構動物護理及使用委員會準則(the Institutional Animal Care and Use Committee guidelines)在Procter and Gamble Pharmaceuticals進行所有動物操作。

來自Charles River Laboratory (Portage, MI)之九至十週齡雄性C57B1/6小鼠用於研究。向小鼠經口給與媒劑(水性碳酸鹽緩衝液，50 mM；pH 9.0)或於媒劑中50 mg/kg或100 mg/kg之化合物**13**。向動物給藥三次：第1天上午8點及下午5點、第2天上午8點。在第一劑量之後一個小時，在使用異氟醚之麻醉下進行單側動脈接合。接近膈動脈之起點接合股動脈。對側肢可經受偽手術程序。以交替方式在右側與左側後肢之間進行接合。在第2天之上午8點給藥之後兩小時，在用異氟醚麻醉小鼠的同時藉由心室棒獲得血液。使用凝膠塊血清分離管獲得EPO分析之血清樣品。採集心、肝及腓肚肌，於液氮中急凍且在-80°C下儲存直至使用。

小鼠血清EPO分析：使用來自R&D Systems之小鼠Quantikine紅血球生成素ELISA套組根據製造商之說明偵測小鼠血清EPO。

小鼠組織HIF西方墨點分析：使用液氮冷凍之研鉢及研杵將儲存在-80°C下之小鼠組織碾成粉末。使用NE-PER套組(Pierce Biotechnology)製備細胞核提取物。為進行免疫沈澱，以200:1之組織:抗體比率將細胞核提取物添加至HIF-1 α 之單株抗體(Novus, Littleton, CO)。在4°C下於圓錐形微型離心管中培育懸浮液4小時。隨後將蛋白質A/G-偶合瓊脂糖顆粒(40 μ l之50%懸浮液)添加至離心管。在4°C下滾揉隔夜之後，用冰冷磷酸鹽緩衝生理食鹽水洗滌珠粒3次。隨後用40 μ L之勒姆利(Laemmli)樣品緩衝液製備珠粒用於SDS-PAGE。用XCell-II墨點模組系統(Invitrogen, Carlsbad, CA)將在SDS-PAGE上分離之蛋白質轉移至硝化纖維薄片上。在與1:100稀釋之HIF-1 α 之兔抗體(Novus)培育一起之前用5%BSA阻斷墨點。隨後可用Tris緩衝生理食

鹽水/Tween-20緩衝液洗滌墨點且與辣根過氧化酶結合山羊抗兔二次抗體 (Pierce, Rockford, IL) 一起培育。用 ECL 試劑 (Amersham, Piscataway, NJ)使墨點顯色。用Epson Expression 1600掃描儀捕獲墨點之影像。

6.9.2 推定的HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑之實驗分析

研究目標：為分析推定的低氧誘導因子(HIF)脯胺醯基羥化酶抑制劑對抑制HIF脯胺醯基羥化酶酶活性且從而穩定HIF (HRE螢光素酶活性)及增加人類細胞株(Hep3B細胞)中之EPO產生(EPO免疫分析)之活性。

物質與方法：細胞培養：人類肝細胞癌(Hep3B)細胞係獲自美國模式培養物保藏所(ATCC, Mannassas, VA)且根據ATCC建議培養。在37°C下於95%空氣及5%CO₂之氛圍中於含濕氣培育箱中培養細胞。將化合物**13**稀釋成於DMSO (Sigma)中之50 mM之儲備濃度。

細胞處理：將Hep3B細胞接種在24孔培養盤上。用HIF報告質體(pHRE螢光素酶)轉染Hep3B培養物之亞群整夜。(參見Sheta等人, Oncogene. 2001年11月15日; 20(52): 7624-34) 使細胞曝露於媒劑(1:1000 DMSO)或在37°C下於95%空氣及5%CO₂之氛圍中於含濕氣培育箱中以50 μm測試化合物**13**歷時18小時。

分析：在48小時培養之後，隨後收集細胞清液層，在4°C下以15,000 × g離心15分鐘以沈降碎片。

活體外EPO誘導分析：根據製造商之說明藉由特定的免疫分析(MesoScale Discovery, Gaithersburg, MD)來分析分泌EPO含量。

活體外HIF脯胺醯基羥化酶抑制分析：使用雙螢光素酶報告分析

(Promega, Madison, WI, USA)來分析細胞溶解物。使觀察到的螢火蟲螢光素酶活性標準化成共轉染海腎螢光素酶。

研究結果：測試化合物**13**以便獲得與DMSO媒劑作為陰性對照組相比其抑制HIF脯胺醯基羥化酶酶活性且從而於人類細胞株(Hep3B細胞)中活體外穩定HIF (HRE螢光素酶活性)及增加EPO產生(EPO免疫分析)之能力。一式兩份地分析化合物**13**。計算超過媒劑對照組之倍數變化。以50 μm 之濃度測試化合物**13**。若化合物具有超過對照組 ≤ 1.0 倍數之活性，則認為其為惰性。活體外EPO誘導分析及活體外HIF脯胺醯基羥化酶抑制分析之所得值顯示於表1.活體外EPO誘導分析及表2.活體外HIF脯胺醯基羥化酶抑制分析中。出人意料地，發現化合物**13**既抑制HIF脯胺醯基羥化酶酶活性亦增加EPO產生。

表1.活體外EPO誘導分析

樣品	平均值[EPO] (mIU/mL)	標準差	倍數變化
媒劑	3.0736	0.059382	1
化合物 13	8.9137	0.76616	2.9001

表2.活體外HIF脯胺醯基羥化酶抑制分析

樣品	平均HIF PH抑制活性(相對螢光素酶)	標準差	倍數變化
媒劑	1	0.21	1
化合物 13	3.6	1.01	3.6

儘管已說明並描述本發明之特定實施例，但熟習此項技術者將顯而易見的是，在不背離本發明之精神及範疇的情況下可作出各種其他變化及修改。因此，意欲在隨附申請專利範圍中涵蓋在本發明之範疇內的所有此等變化及修改。

【序列表】

<110> 美商阿克比治療有限公司

<120> 治療貧血之組合物及方法

<130> 13296-030-228

<140>

<141>

<150> US 61/843,808

<151> 2013-06-13

<150> US 61/889,478

<151> 2013-10-10

<150> US 61/898,885

<151> 2013-11-01

<150> US 61/898,890

<151> 2013-11-01

<150> US 61/912,185

<151> 2013-12-05

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 19

<212> PRT

<213> 未知

<220>

<223> HIF-1a肽

<400> 1

Asp Leu Asp Leu Glu Ala Leu Ala Pro Tyr Ile Pro Ala Asp Asp Asp
1 5 10 15

Phe Gln Leu

<210> 2

<211> 354

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 人類紅鐵靈蛋白質

<300>

<308> AHL84165.1

<309> 2014-03-18
 <313> (1)..(354)

<400> 2

Met Ala Pro Ala Arg Arg Pro Ala Gly Ala Arg Leu Leu Leu Val Tyr
 1 5 10 15

Ala Gly Leu Leu Ala Ala Ala Ala Ala Gly Leu Gly Ser Pro Glu Pro
 20 25 30

Gly Ala Pro Ser Arg Ser Arg Ala Arg Arg Glu Pro Pro Pro Gly Asn
 35 40 45

Glu Leu Pro Arg Gly Pro Gly Glu Ser Arg Ala Gly Pro Ala Ala Arg
 50 55 60

Pro Pro Glu Pro Thr Ala Glu Arg Ala His Ser Val Asp Pro Arg Asp
 65 70 75 80

Ala Trp Met Leu Phe Val Arg Gln Ser Asp Lys Gly Val Asn Gly Lys
 85 90 95

Lys Arg Ser Arg Gly Lys Ala Lys Lys Leu Lys Phe Gly Leu Pro Gly
 100 105 110

Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Pro Ile Ile Pro
 115 120 125

Pro Glu Ala Leu Leu Lys Glu Phe Gln Leu Leu Leu Lys Gly Ala Val
 130 135 140

Arg Gln Arg Glu Arg Ala Glu Pro Glu Pro Cys Thr Cys Gly Pro Ala
 145 150 155 160

Gly Pro Val Ala Ala Ser Leu Ala Pro Val Ser Ala Thr Ala Gly Glu
 165 170 175

Asp Asp Asp Asp Val Val Gly Asp Val Leu Ala Leu Leu Ala Ala Pro
 180 185 190

Leu Ala Pro Gly Pro Arg Ala Pro Arg Val Glu Ala Ala Phe Leu Cys
 195 200 205

Arg Leu Arg Arg Asp Ala Leu Val Glu Arg Arg Ala Leu His Glu Leu

210	215	220
Gly Val Tyr Tyr Leu Pro Asp Ala Glu Gly Ala Phe Arg Arg Gly Pro 225 230 235 240		
Gly Leu Asn Leu Thr Ser Gly Gln Tyr Arg Ala Pro Val Ala Gly Phe 245 250 255		
Tyr Ala Leu Ala Ala Thr Leu His Val Ala Leu Gly Glu Pro Pro Arg 260 265 270		
Arg Gly Pro Pro Arg Pro Arg Asp His Leu Arg Leu Leu Ile Cys Ile 275 280 285		
Gln Ser Arg Cys Gln Arg Asn Ala Ser Leu Glu Ala Ile Met Gly Leu 290 295 300		
Glu Ser Ser Ser Glu Leu Phe Thr Ile Ser Val Asn Gly Val Leu Tyr 305 310 315 320		
Leu Gln Met Gly Gln Trp Thr Ser Val Phe Leu Asp Asn Ala Ser Gly 325 330 335		
Cys Ser Leu Thr Val Arg Ser Gly Ser His Phe Ser Ala Val Leu Leu 340 345 350		

Gly Val

<210> 3
 <211> 1065
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <223> 人類紅鐵靈(FAM132B) mRNA

<300>
 <308> KF984314
 <309> 2014-03-18
 <313> (1)..(1065)

<400> 3	atggccccgg cccgccgccc cgccggagcc cgcctgctgc tcgtctacgc gggcctgctg	60
	gccgccgccc ccgccggcct ggggtccccg gagcctgggg cgccctcgag gagccgcgcc	120
	cgcagggagc cgccgcccgg gaacgagctg ccccggggcc ccggggagag ccgcgcgggg	180

ccggccgctc gtccgccgga gcccaccgct gagcgtgcac acagcgtcga cccccgggac 240
gcctggatgc tcttcgtcag gcagagtgac aagggtgtca atggcaagaa gaggagcagg 300
ggcaaggcca agaagctgaa gttcggcttg ccagggcccc ctgggcctcc cggccccag 360
ggccccccag gcccacatcat cccaccgag gcgctgctga aggagtcca gctgctgctg 420
aaaggtgcgg tgcggcagcg ggagcgcgcg gagcccgaac cctgtacgtg tggccccgcc 480
gggccggtcg ctgcgagcct cgccccggtc tcggccaccg ccggggagga cgacgacgac 540
gtggtggggg acgtgctggc actgctggcc gcgcccctgg ccccggggcc gcgggcgccc 600
cgcgtggagg ccgctttcct ctgccgcctg cgccgggacg cgttggtgga gcggcgcgcg 660
ctgcacgagc ttggcgtcta ctacctgcc gacgccgagg gtgccttccg ccgcggccccg 720
ggcctgaact tgaccagcgg ccagtacagg gcgcccgtgg ctggcttcta cgctctcgcc 780
gccacgctgc acgtggcgct cggggagccg ccgaggaggg ggccgcccgc cccccgggac 840
cacctgcgcc tgctcatctg catccagtc cggtgccagc gcaacgcctc cctggaggcc 900
atcatgggcc tggagagcag cagtgagctc ttcaccatct ctgtgaatgg cgtcctgtac 960
ctgcagatgg ggcagtggac ctccgtgttc ttggacaacg ccagcggctg ctccctcaca 1020
gtgcgcagtg gctcccactt cagtgctgtc ctccctgggcg tgtga 1065

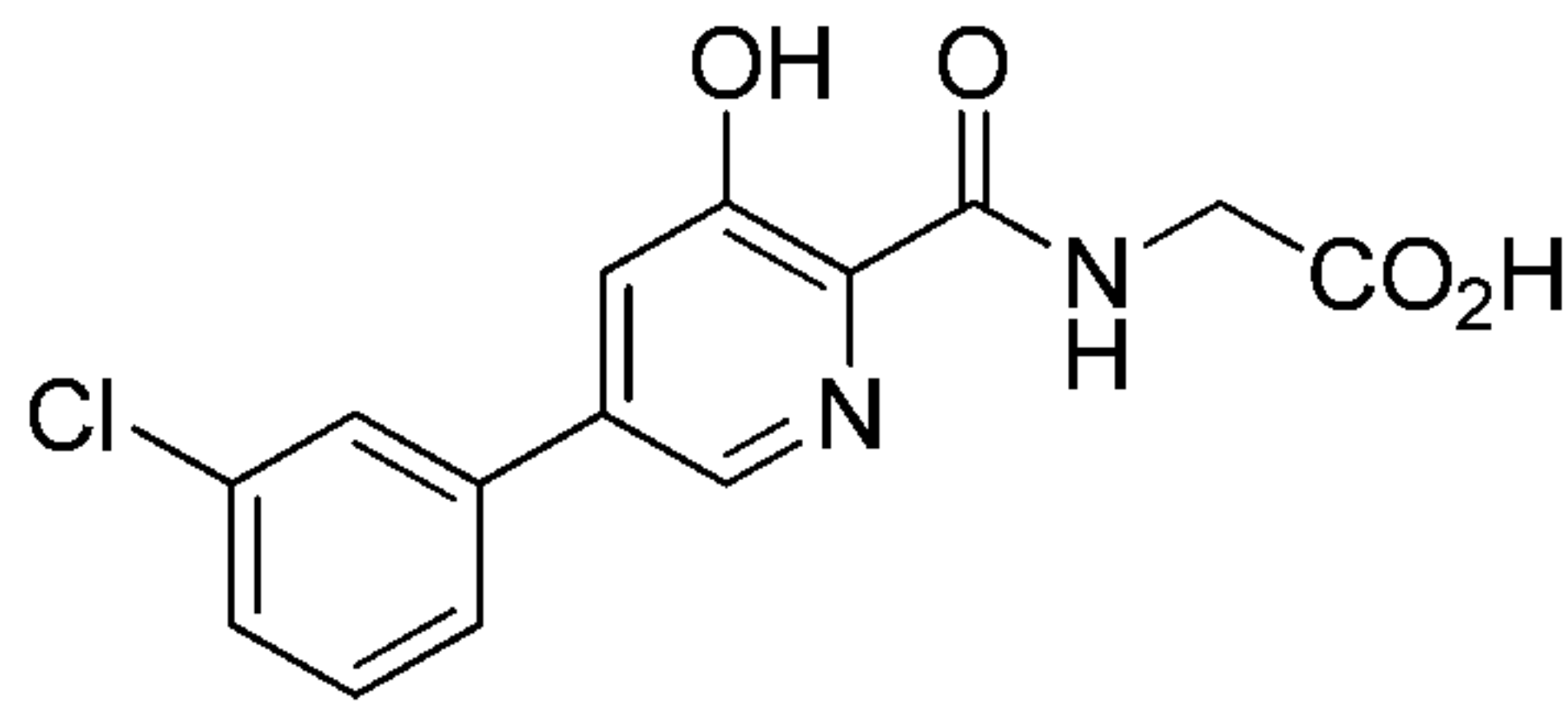
【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種口服劑型調配物，其為一種包含顆粒內組分及顆粒外組分的錠劑，

其中

該顆粒內組分包含下式之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺



基}乙酸，

(化合物1)或其醫藥學上可接受之

鹽、微晶纖維素及羥基乙酸澱粉鈉；

該顆粒外組分包含羥基乙酸澱粉鈉、膠態二氧化矽及硬脂酸鎂；且

其中該錠劑係製備為以約150-600 mg之劑量投與化合物1。

【第2項】

如請求項1之口服劑型調配物，其中該顆粒內組分進一步包含月桂基硫酸鈉及/或聚維酮(povidone)。

【第3項】

如請求項1或2之口服劑型調配物，其中該顆粒內組分進一步包含異麥芽糖(isomalt)。

【第4項】

如請求項2之口服劑型調配物，其中該顆粒內組分包含：

約42%至約43%以重量計之化合物1；

約42%至約44%以重量計之微晶纖維素；

約3%以重量計之羥基乙酸澱粉鈉；

約1%以重量計之月桂基硫酸鈉；
約2.5%至約4.6%以重量計之聚維酮；及
視情況約3%以重量計之異麥芽糖；
且其中該顆粒外組分包含：
約4%以重量計之羥基乙酸澱粉鈉；
約0.2%至約0.3%以重量計之膠態二氧化矽；及
約0.2%以重量計之硬脂酸鎂。

【第5項】

如請求項1或4之口服劑型調配物，其中該顆粒內組分包含約150 mg之化合物1。

【第6項】

如請求項1或4之口服劑型調配物，其中該顆粒內組分包含約315 mg之化合物1。

【第7項】

如請求項1或4之口服劑型調配物，其中該顆粒內組分包含約100 mg之化合物1。

【第8項】

如請求項1或4之口服劑型調配物，其中該顆粒內組分包含約250 mg之化合物1。

【第9項】

如請求項4之口服劑型調配物，其中該顆粒內組分包含異麥芽糖。

【第10項】

如請求項4之口服劑型調配物，其中該顆粒內組分不包含異麥芽糖。

【第11項】

如請求項1或2之口服劑型調配物，其中該錠劑由濕式造粒方法所製備。

【第12項】

一種如請求項1至11中任一項之口服劑型調配物的用途，其係用於製備治療非透析依賴性(non-dialysis dependent)之慢性腎病繼發之貧血的藥物，其中該藥物包含總每日劑量約150 mg、約300 mg、約450 mg或約600 mg之化合物1。

【第13項】

一種如請求項1至11中任一項之口服劑型調配物的用途，其係用於製備治療慢性腎病繼發之貧血的藥物，其中該治療包含向具慢性腎病繼發之貧血患者投與充足數目之連續劑量之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑，其中該患者具有下列中之至少2者、3者、4者、5者或全部：(i)小於60 mL/分鐘/1.73 m²之估算腎小球濾過率(eGFR)，其中該患者並未接受透析且並不預期在開始治療後3個月內開始透析，(ii) 在開始治療前，小於10.0 g/dL的血紅素，(iii) 在治療開始後4週內，鐵蛋白含量等於或高於100 ng/mL，(iv) 在治療開始後4週內，運鐵蛋白飽和度(TSAT)含量等於或高於20%，(v) 在治療開始後4週內，葉酸量測值等於或高於正常值的下限，(vi) 在治療開始後4週內，維生素B12量測值等於或高於正常下限，及(vii)年齡為至少18歲。

【第14項】

一種如請求項1至11中任一項之口服劑型調配物的用途，其係用於製備治療慢性腎病繼發之貧血的藥物，其中該治療包含向具慢性腎病繼發之貧血患者投與充足數目之連續劑量之HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑或HIF- α 穩定劑，其中該患者具有下列中之至少2者、3者、4者、5者或全部：(i)小於65 mL/分鐘/1.73 m²之估算腎小球濾過率(eGFR)，其中該患者並未接受透析且並不預期在開始治療後3個月內開始透析，(ii) 在開始治療前，小於10.0 g/dL的血紅素，(iii) 在治療開始後4週內，鐵蛋白含量等於或高於50 ng/mL，(iv) 在治療開始後4週內，運鐵蛋白飽和度(TSAT)含量等於或高於15%，(v) 在治療開始後4週內，葉酸量測值等於或高於正常值的下限，(vi) 在治療開始後4週內，維生素B12量測值等於或高於正常下限，及(vii)年齡為至少18歲。

【第15項】

一種如請求項1至11中任一項之口服劑型調配物的用途，其係用於製備治療具慢性腎病患者之貧血的藥物，其中該治療包含：

向該患者投與初始日劑量的化合物1；若在化合物1的初始日劑量每日投與4週後Hgb未比基線值增加超過0.5 g/dL，則化合物1的日劑量增加150 mg/天，並每4週增加日劑量150 mg/天，直至Hgb高於10.0 g/dL；

若Hgb在治療期間快速升高，則日劑量減少150 mg/天；若Hgb低於10.0 g/dL，則日劑量增加150 mg/天；

若Hgb含量超過11.0 g/dL，則中斷治療直至Hgb降至10.5 g/dL或

更低，然後每日恢復投與，日劑量減少150 mg/天；及

若需要調整劑量使Hgb維持在所需含量，則日劑量調整150 mg/天。

【第16項】

一種如請求項1至11中任一項之口服劑型調配物的用途，其係用於製備治療具慢性腎病患者之貧血的藥物，其中該治療包含：

向該患者投與初始日劑量的化合物1；若在化合物1的初始日劑量每日投與4週後Hgb未比基線值增加超過0.5 g/dL，則化合物1的日劑量增加150 mg/天，並每4週增加日劑量150 mg/天，直至Hgb高於10.0g/dL；

若Hgb在治療期間快速升高，則日劑量減少150 mg/天；若Hgb低於10.0 g/dL，則日劑量增加150 mg/天；

若Hgb含量超過12.0 g/dL，則日劑量減少150 mg/天，且若Hgb含量超過13.0 g/dL，則中斷治療直至Hgb降至12.5 g/dL或更低，且然後恢復每日投與，每日劑量減少150 mg/天；及

若需要調整劑量使Hgb維持在所需含量，則日劑量調整150 mg/天。

【第17項】

一種如請求項1至11中任一項之口服劑型調配物的用途，其係用於製備治療具慢性腎病患者之貧血的藥物，其中該治療包含：

向該患者投與初始日劑量的化合物1；若需要調整劑量使Hgb維持在所需含量，則日劑量調整150 mg/天；

若Hgb在治療期間快速升高，則日劑量減少150 mg/天；若Hgb低

於10.0 g/dL，則日劑量增加150 mg/天；若Hgb含量超過11.0 g/dL，則中斷治療直至Hgb降至10.5 g/dL或更低，然後再次投與，日劑量減少150 mg/天。

【第18項】

一種如請求項1至11中任一項之口服劑型調配物的用途，其係用於製備治療具慢性腎病患者之貧血的藥物，其中該治療包含：

向該患者投與初始日劑量的化合物1；若需要調整劑量使Hgb維持在所需含量，則日劑量調整150 mg/天；

若Hgb在治療期間快速升高，則日劑量減少150 mg/天；若Hgb低於10.0 g/dL，則日劑量增加150 mg/天；且若Hgb含量超過12.0 g/dL，則日劑量減少150 mg/天，且若Hgb含量超過13.0 g/dL，則中斷治療直至Hgb降至12.5 g/dL或更低，然後再次投與，日劑量減少150 mg/天。

【第19項】

如請求項13至18中任一項之用途，其中該患者患有非透析依賴性之慢性腎病。

【第20項】

如請求項13至18中任一項之用途，其中該患者有在接受透析。

【第21項】

如請求項15或16之用途，其中緊接在第一次投與化合物1之前測定基線值。

【第22項】

如請求項15至18中任一項之用途，其中若Hgb在任2週期間內升高超過1.0 g/dL，則Hgb快速升高。

【第23項】

如請求項15至18中任一項之用途，其中最高日劑量為600 mg/天。

【第24項】

如請求項15至18中任一項之用途，其中在治療療程期間中，每4週之每日劑量增加頻率不超過一次。

【第25項】

如請求項15至18中任一項之用途，其中在治療療程期間中，每4週之每日劑量減少頻率超過一次。

【第26項】

如請求項15至18中任一項之用途，其中該初始日劑量為300 mg/天。

【第27項】

如請求項26之用途，其中該初始日劑量以各150 mg化合物1之2個錠劑的形式投與。

【第28項】

如請求項15至18中任一項之用途，其中該初始日劑量為450 mg/天。

【第29項】

如請求項28之用途，其中該初始日劑量以各150 mg化合物1之3個錠劑的形式投與。

【第30項】

如請求項15至18中任一項之用途，其中該初始日劑量在早晨投

與。

【第31項】

如請求項25之用途，其中該初始日劑量在上午7點至下午2點之間投與。

【第32項】

一種如請求項1至11中任一項之口服劑型調配物的用途，其係用於製備治療貧血的藥物。

【第33項】

如請求項32之用途，其中該貧血係因慢性腎病繼發或與慢性腎病關聯之貧血。

【第34項】

如請求項33之用途，其中該慢性腎病係3、4或5期慢性腎病。

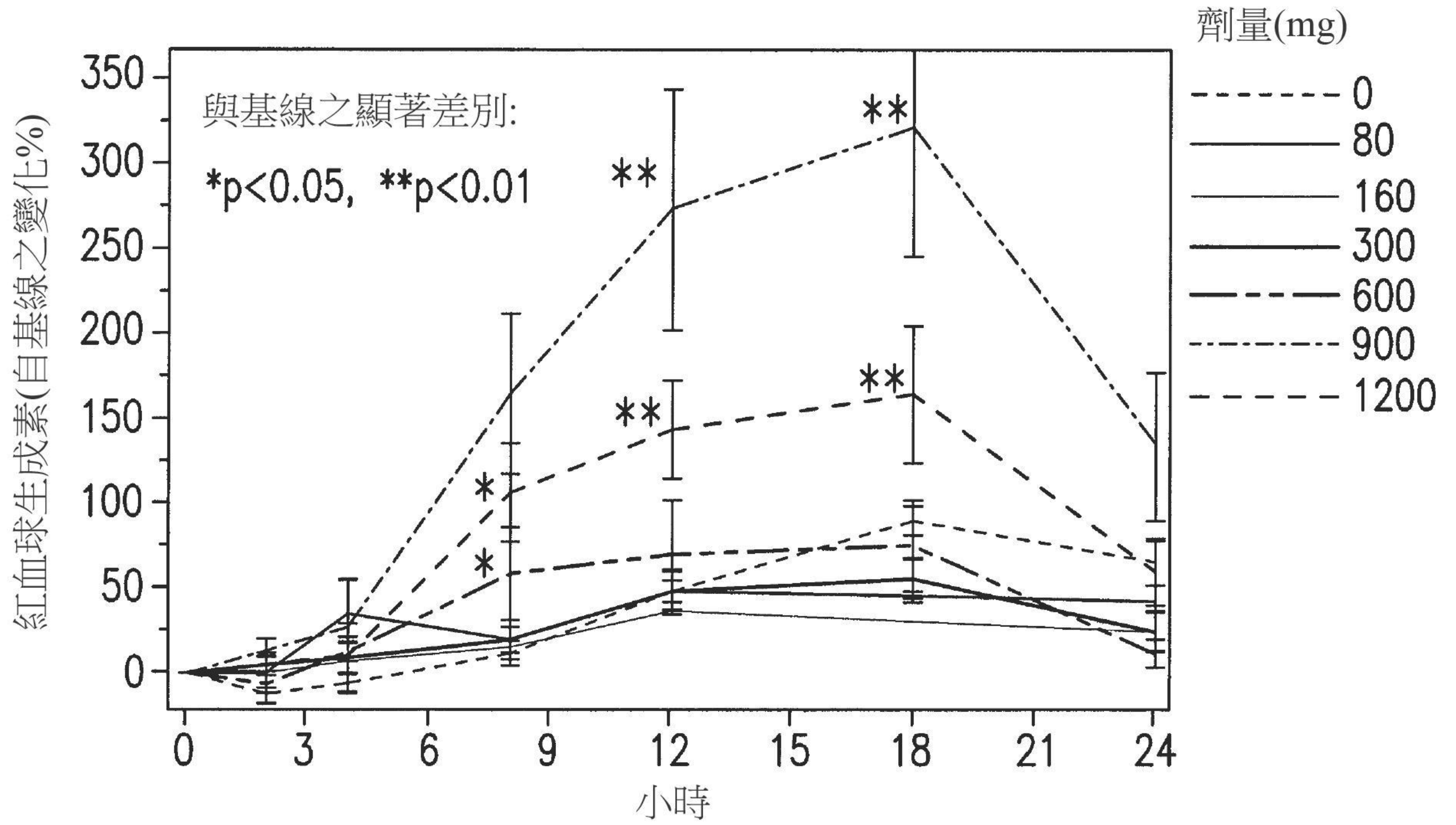
【第35項】

如請求項33之用途，其中該慢性腎病係透析前慢性腎病。

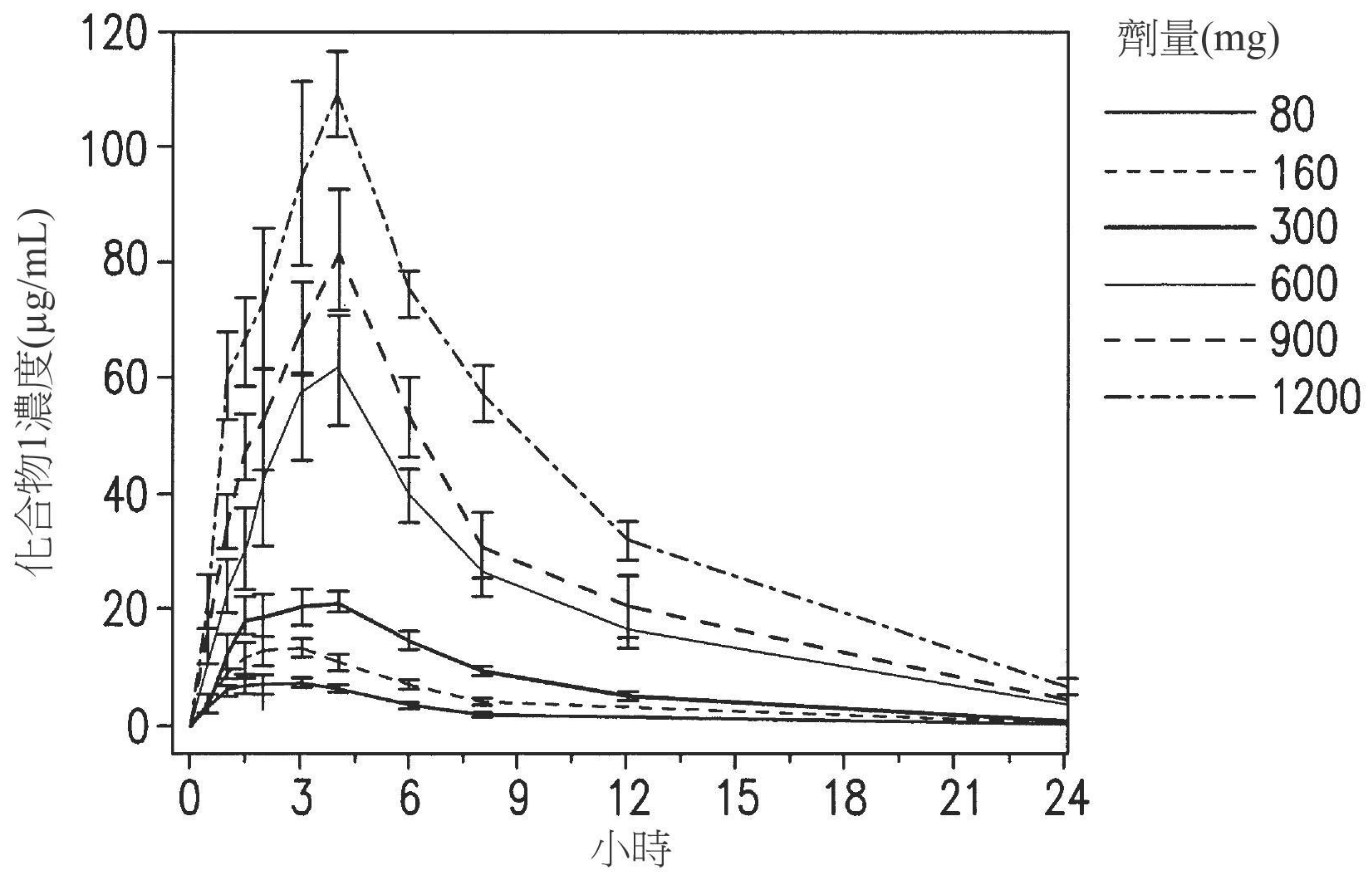
【第36項】

如請求項33之用途，其中該慢性腎病係透析依賴性慢性腎病。

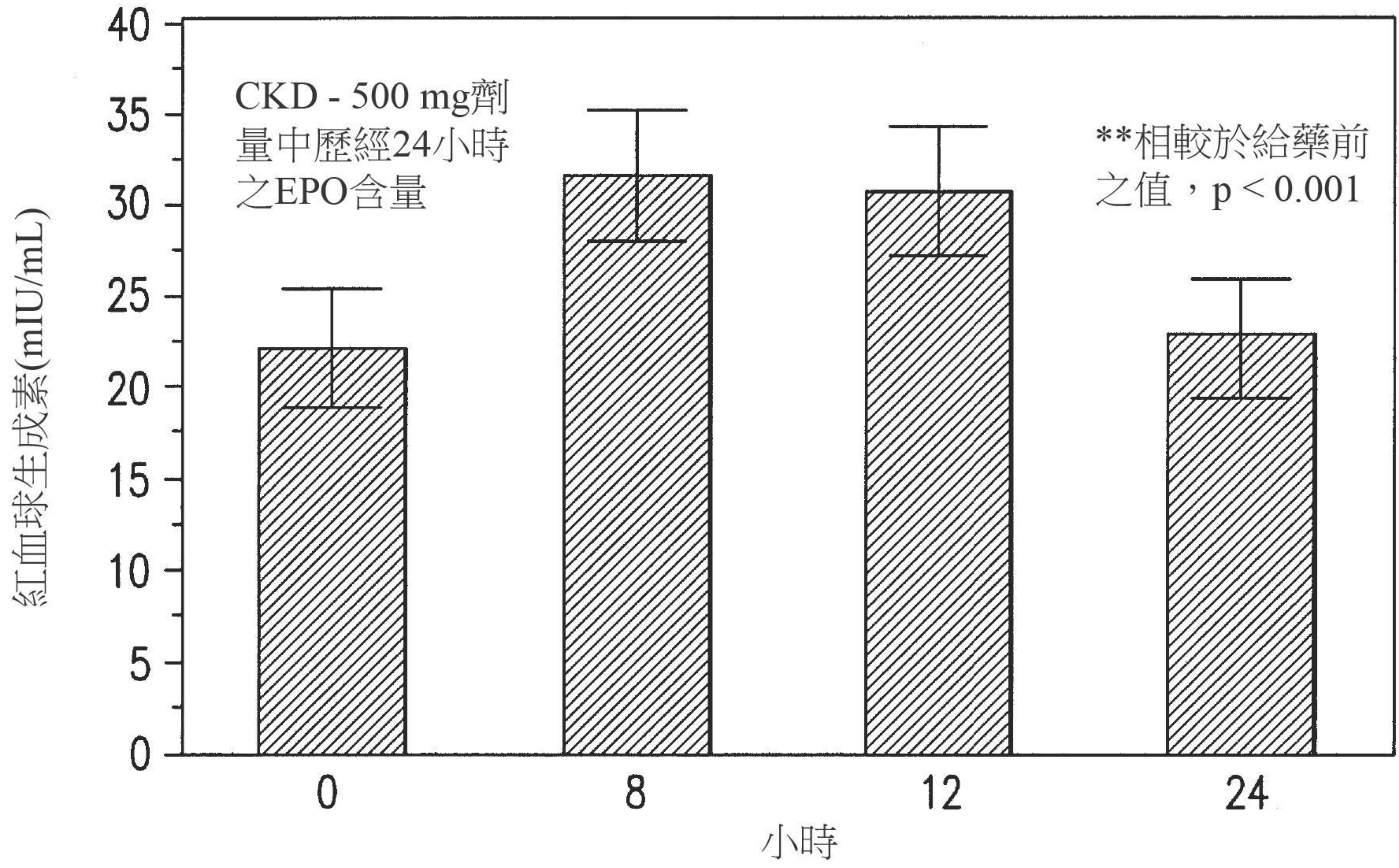
【發明圖式】



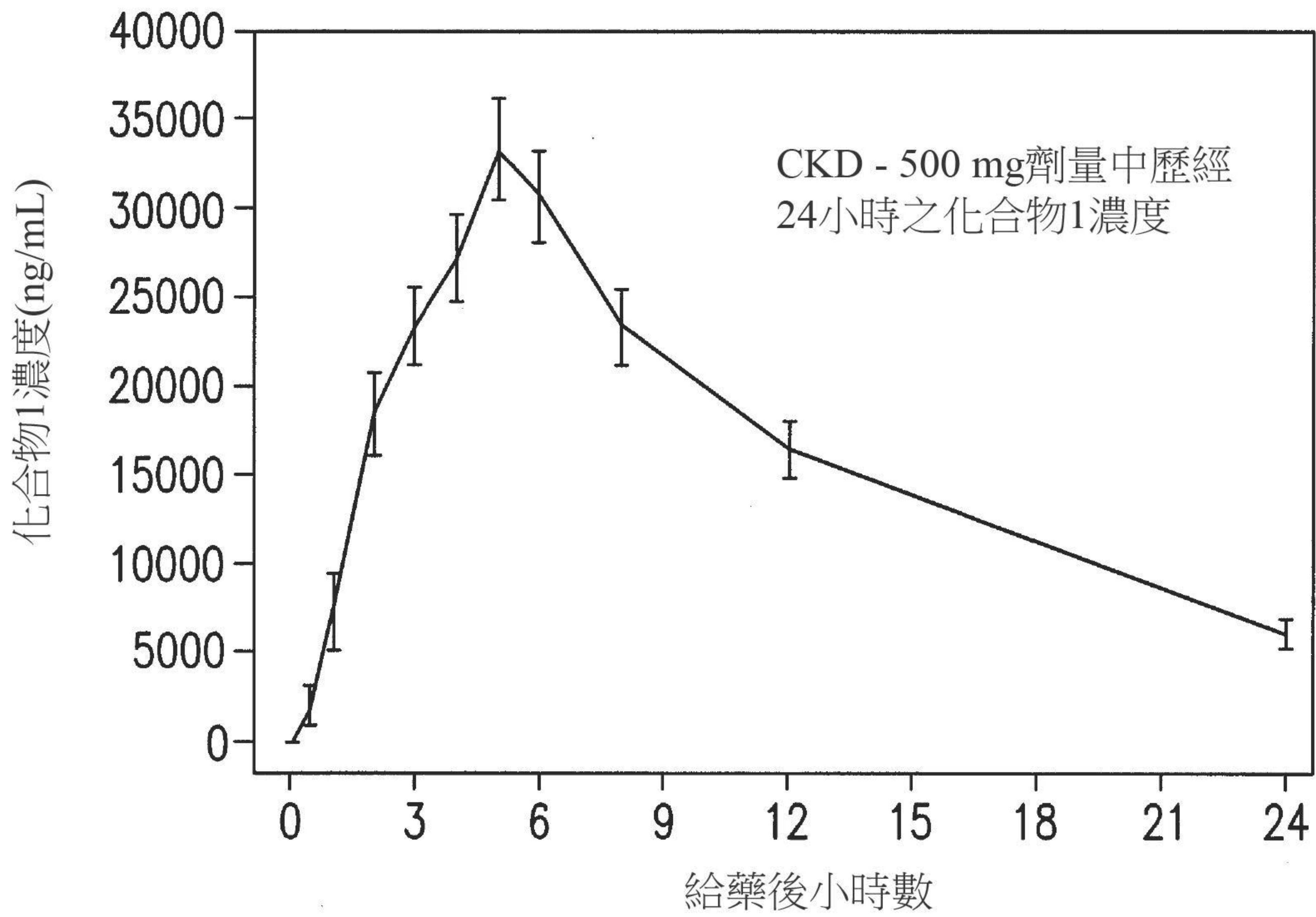
【圖1a】



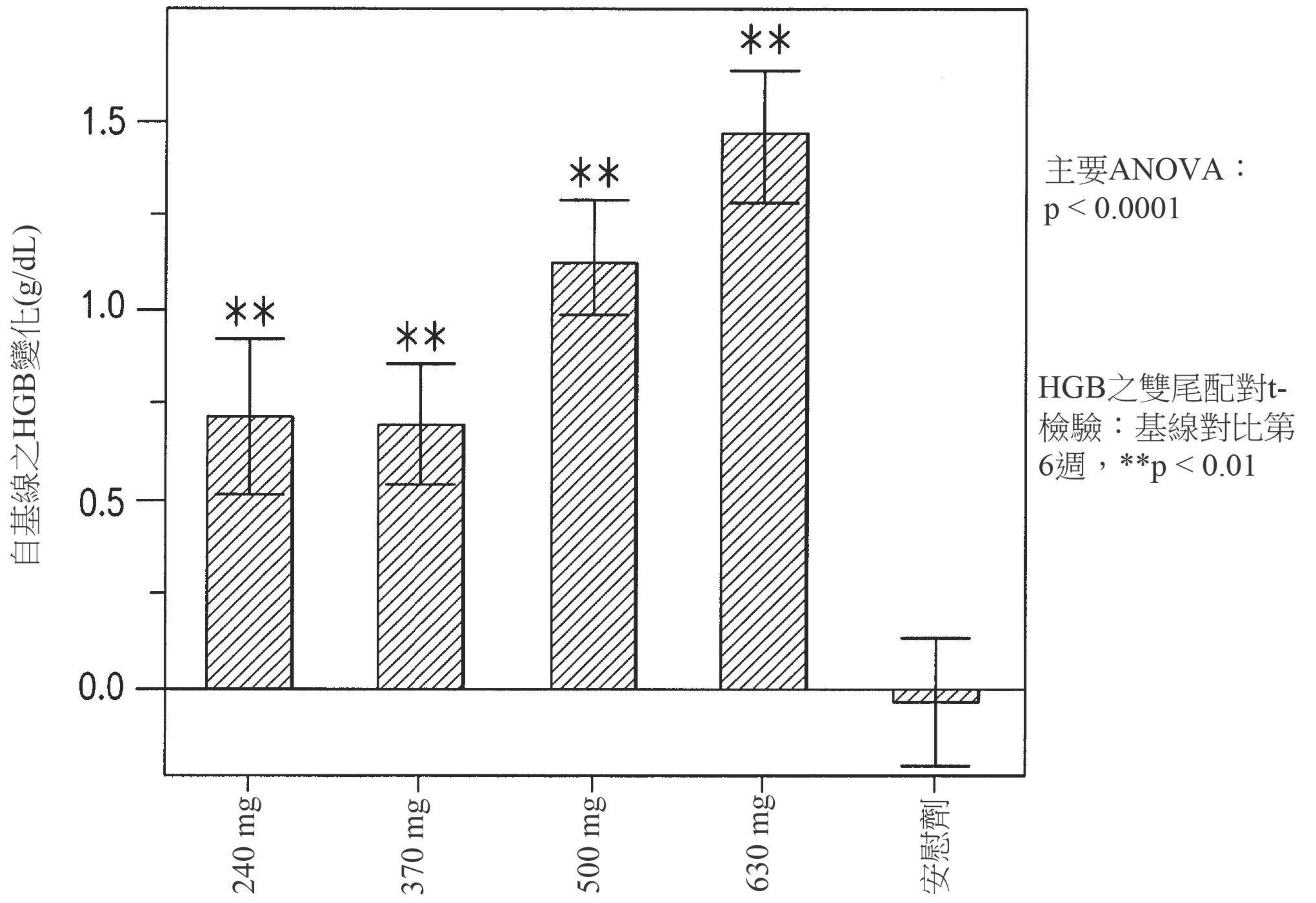
【圖1b】



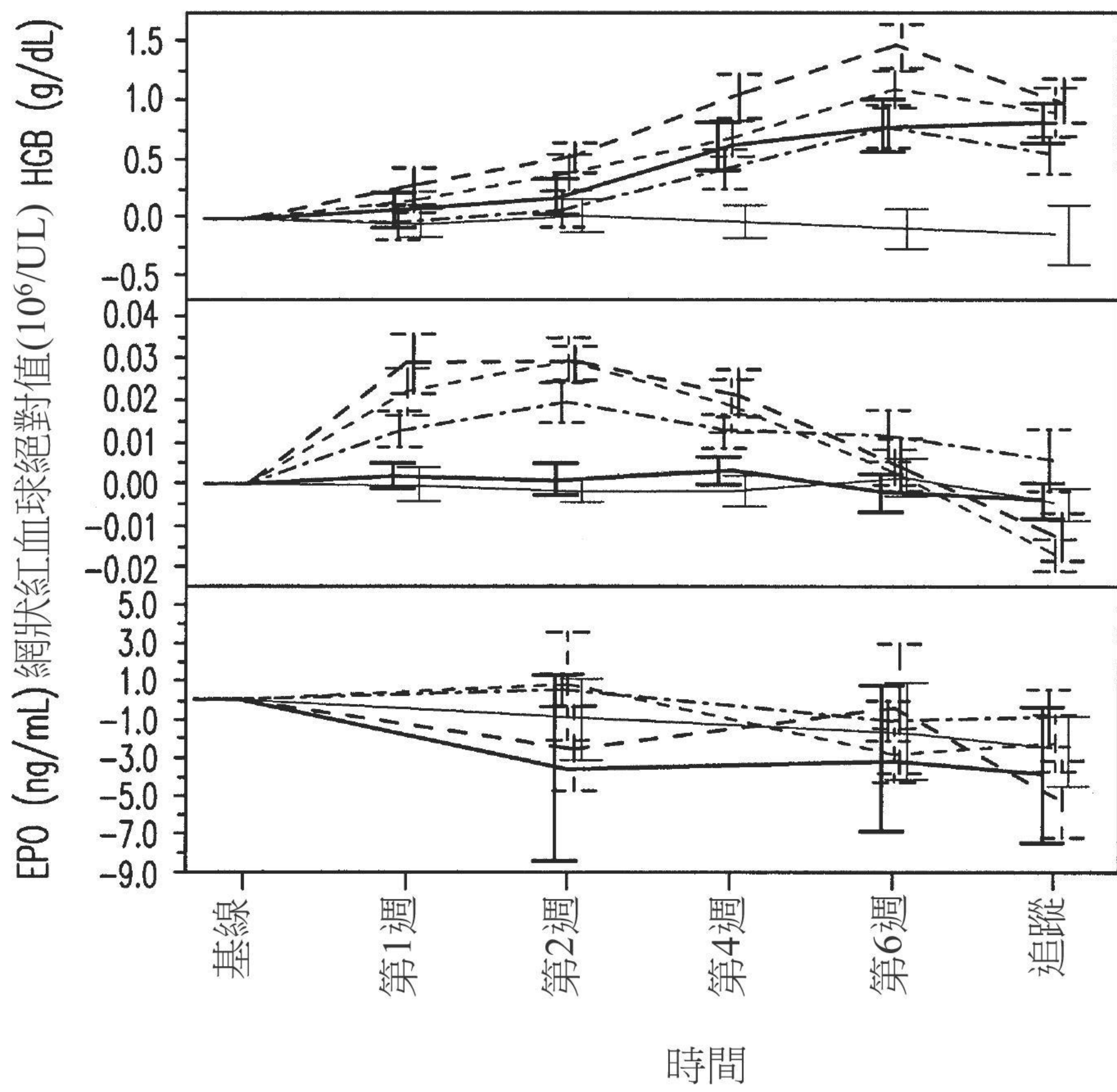
【圖2】



【圖3】



【圖4】



對比安慰劑之HGB統計學

劑量	第1週	第2週	第4週	第6週
240			*	**
370				**
500			*	**
630			**	**

*p<0.05; **p<0.01

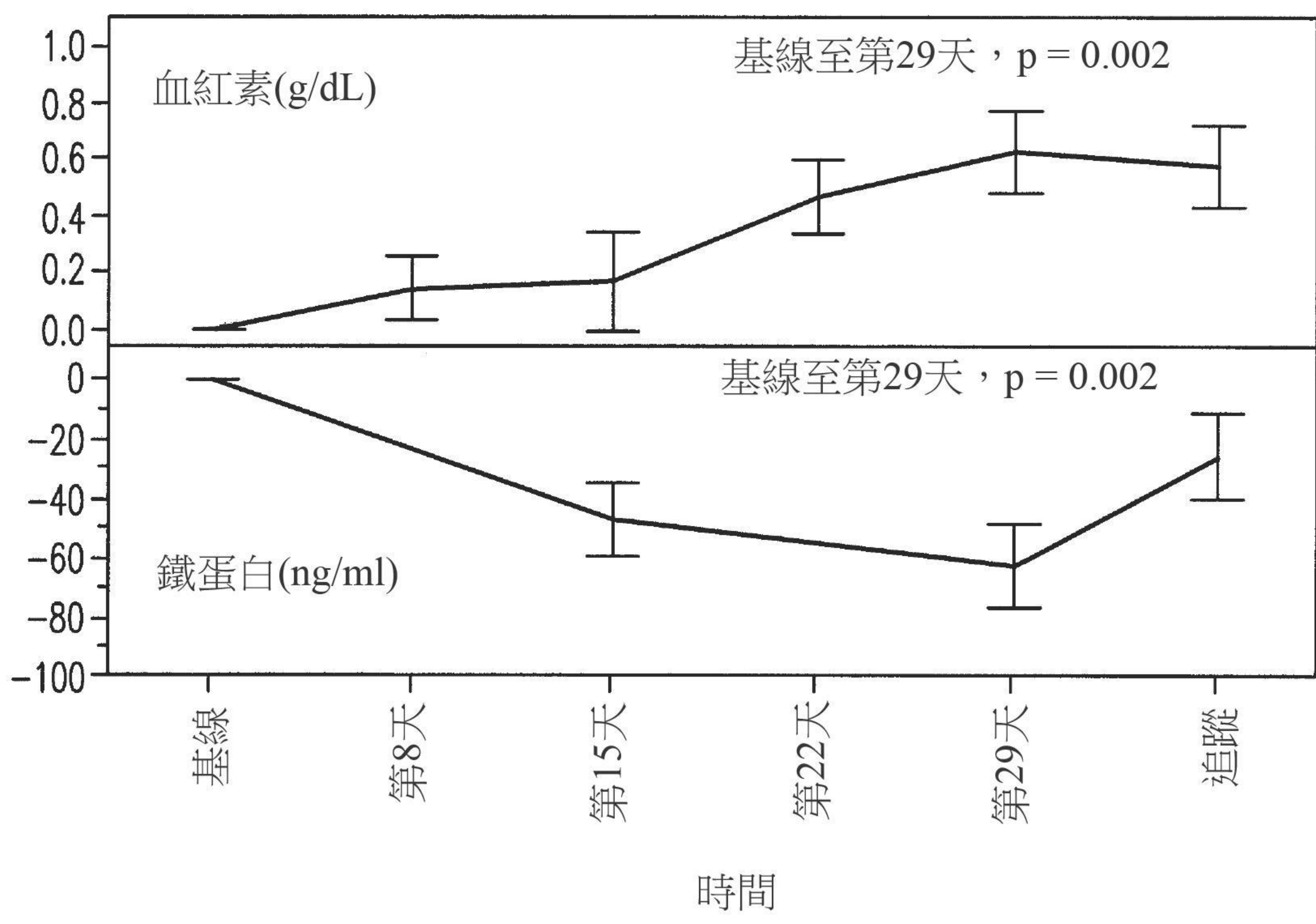
對比安慰劑之網狀紅血球絕對值統計學

劑量	第1週	第2週	第4週	第6週
240				
370		**		
500	*	**	**	
630	**	**	**	

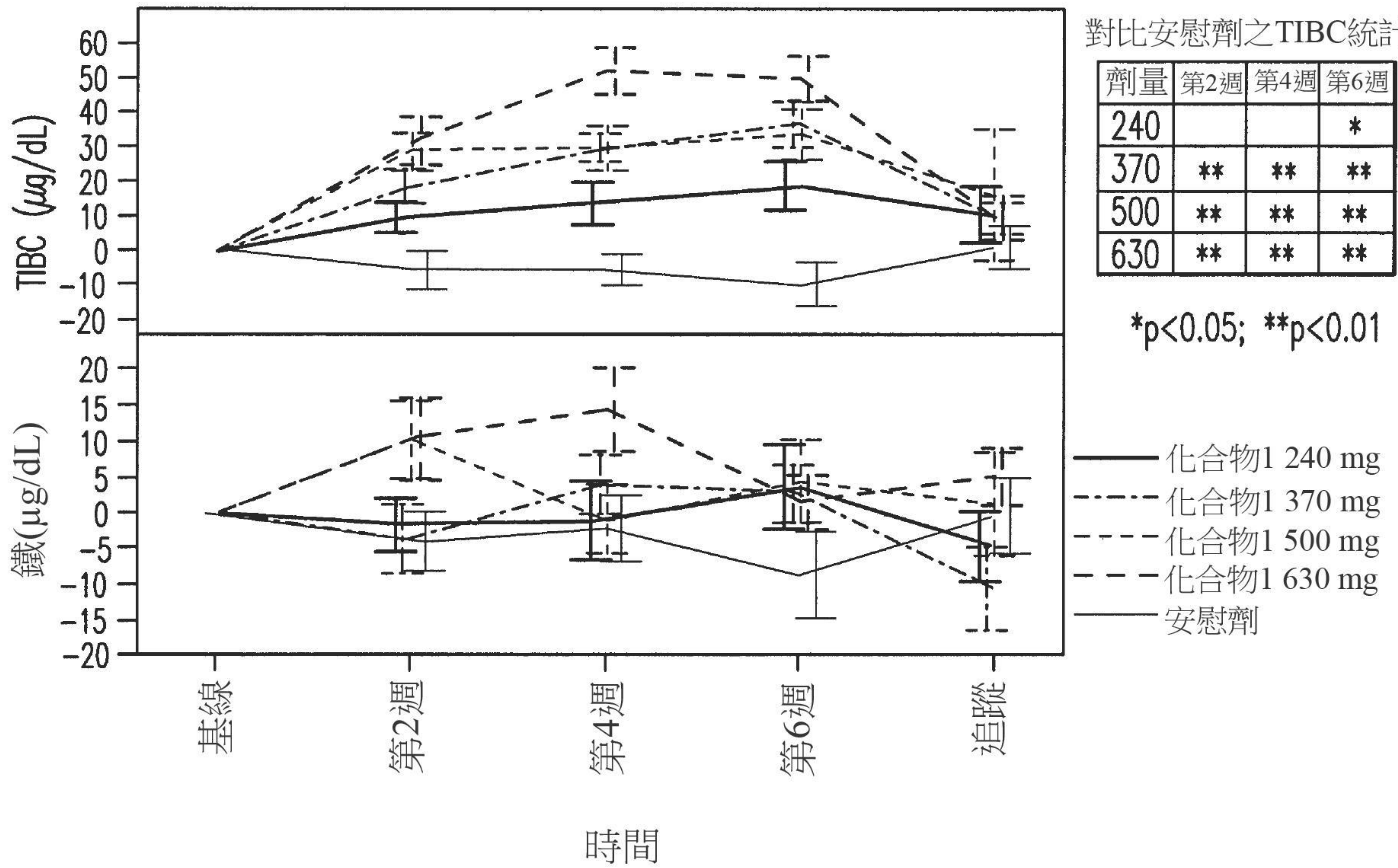
*p<0.05; **p<0.01

- 治療
- 化合物1 240 mg
 - - - 化合物1 370 mg
 - - - 化合物1 500 mg
 - - - 化合物1 630 mg
 - 安慰劑

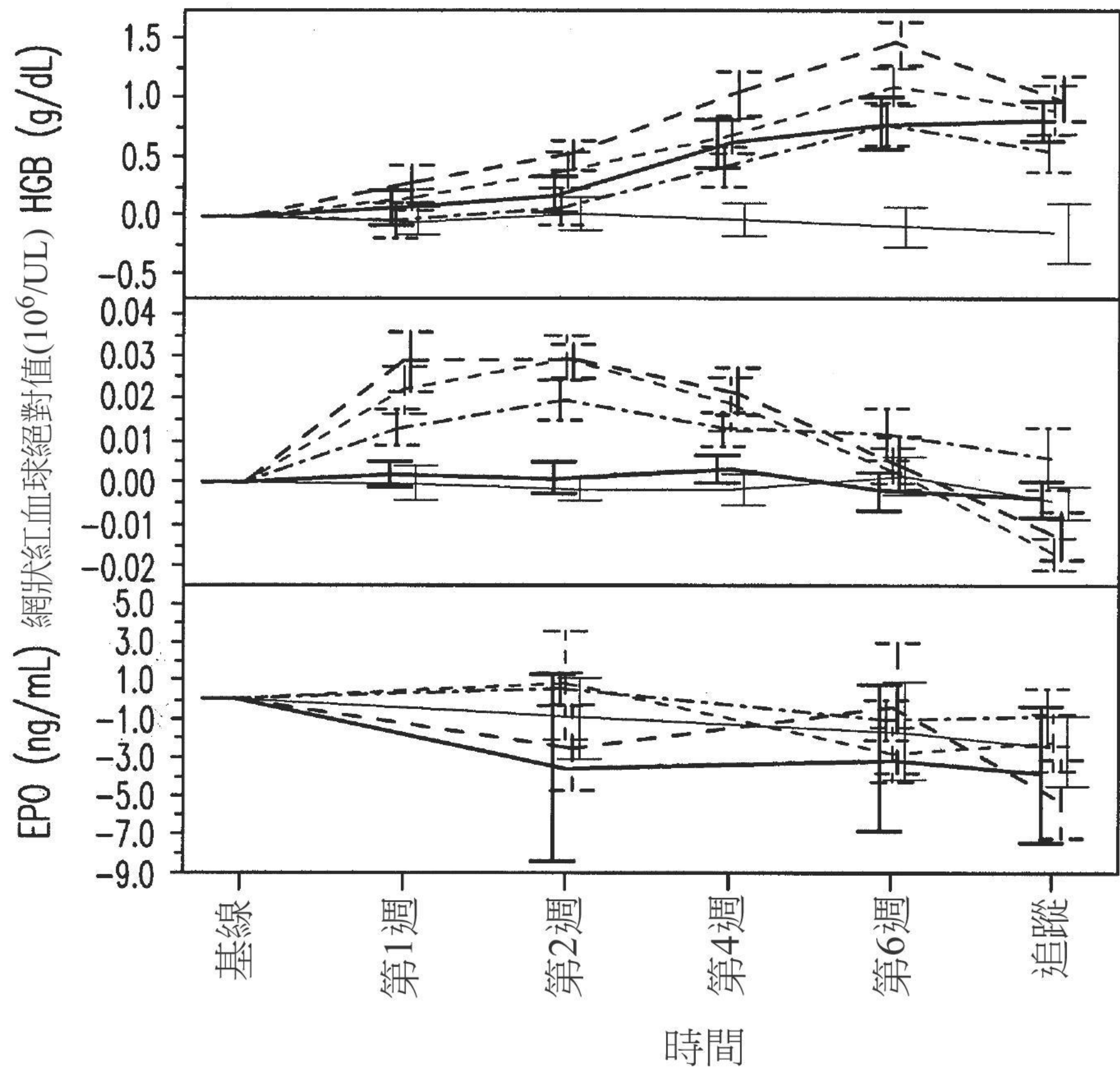
【圖5】



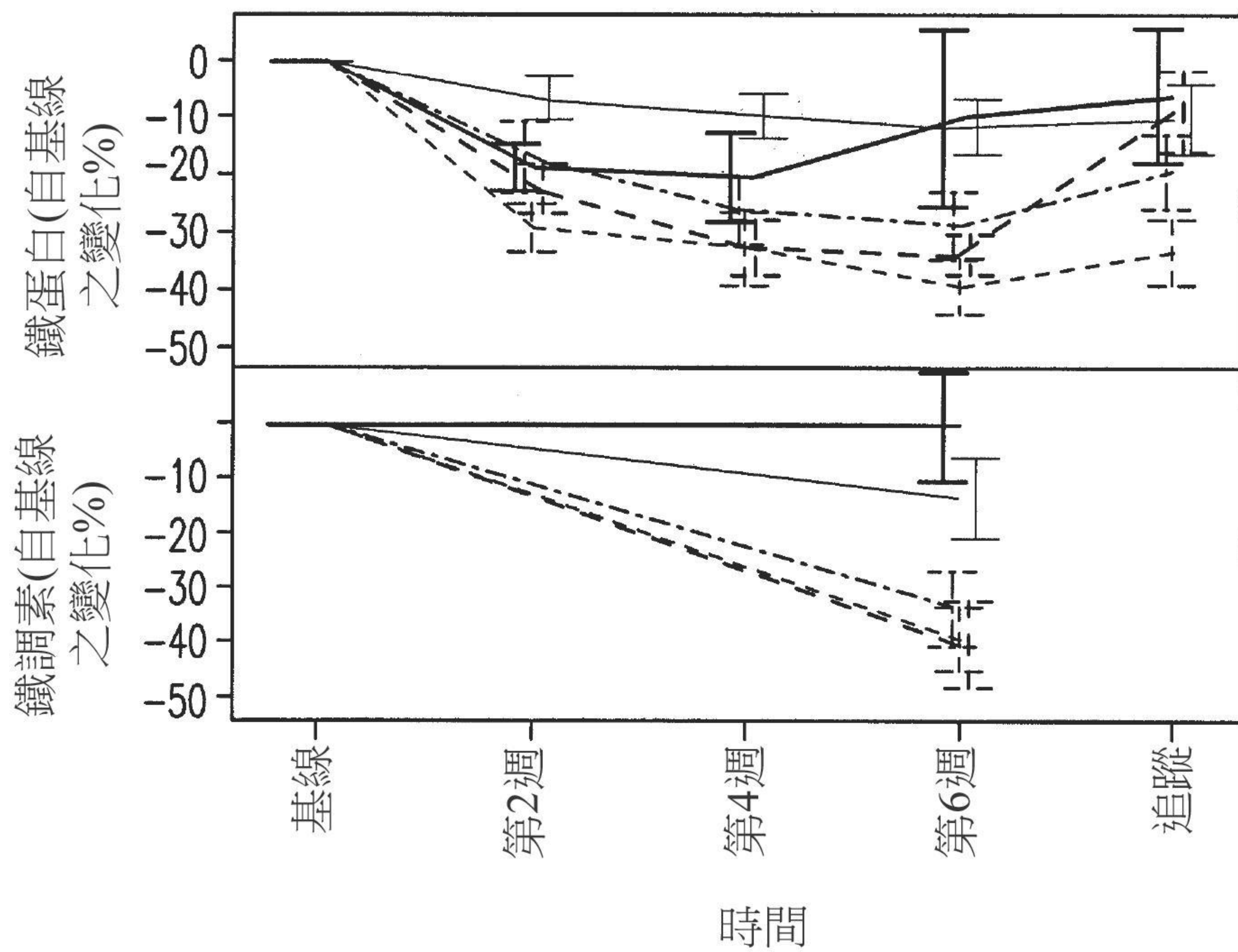
【圖6】



【圖7】



【圖8】



【圖9】

對比安慰劑之HGB統計學

劑量	第1週	第2週	第4週	第6週
240			*	**
370				**
500			*	**
630			**	**

*p<0.05; **p<0.01

對比安慰劑之網狀紅血球
絕對值統計學

劑量	第1週	第2週	第4週	第6週
240				
370		**		
500	*	**	**	
630	**	**	**	

*p<0.05; **p<0.01

治療

- 化合物1 240 mg
- - - 化合物1 370 mg
- · - 化合物1 500 mg
- · · 化合物1 630 mg
- 安慰劑

對比安慰劑之鐵蛋白%
統計學

劑量	第2週	第4週	第6週
240			
370			
500	*	*	*
630	**	*	

*p<0.05; **p<0.01

對比安慰劑之鐵
調素%統計學

劑量	第6週
240	
370	
500	0.06
630	*

*p<0.05

治療

- 化合物1 240 mg
- - - 化合物1 370 mg
- · - 化合物1 500 mg
- · · 化合物1 630 mg
- 安慰劑