



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102595896 B

(45) 授权公告日 2016. 02. 17

(21) 申请号 201080050210. 1

A61P 35/00(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 11. 05

A61P 9/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/258, 914 2009. 11. 06 US

61/258, 918 2009. 11. 06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 05. 07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/055691 2010. 11. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/057112 EN 2011. 05. 12

(73) 专利权人 爱尔皮奥治疗有限公司

地址 美国俄亥俄州辛辛那提

(72) 发明人 R·塞尔维茨 J·H·加德纳

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 郑霞

(51) Int. Cl.

C07D 213/69(2006. 01)

C07D 417/06(2006. 01)

C07D 401/06(2006. 01)

A61K 31/44(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1072180 A, 1993. 05. 19, 参见权利要求 1-14.

US 20040146964 A1, 2004. 07. 29, 参见说明书第 1-25 页.

CN 1599618 A, 2005. 03. 23, 参见说明书第 1-24 页.

US 20070249550 A1, 2007. 10. 25, 参见权利要求 1-31.

CN 101394843 A, 2009. 03. 25, 参见权利要求 1-28.

CN 1708481 A, 2005. 12. 14, 参见摘要, 权利要求 4-6、8, 说明书第 17 页 VII 实施例 A.

审查员 陈翠翠

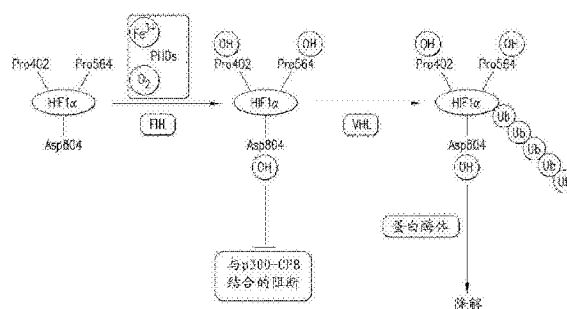
权利要求书7页 说明书98页 附图11页

(54) 发明名称

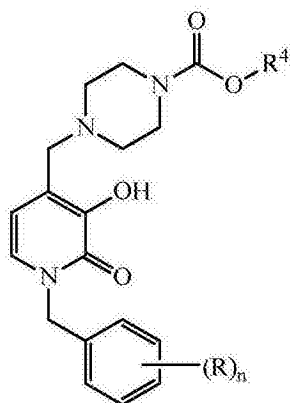
提高低氧诱导因子-1 α 的稳定性的方法

(57) 摘要

本文公开了用于控制低氧诱导转录因子 1- α (HIF-1 α) 的活性以及与其相关的疾病、病症或综合征—尤其是周围血管疾病 (PVD)、冠状动脉疾病 (CAN)、心力衰竭、局部缺血和贫血—的方法。还公开了包含 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的可用于治疗与 HIF-1 α 活性相关的疾病、病症和 / 或综合征的药物组合物。



1. 低氧诱导因子 1- α (HIF-1 α) 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于提高受试者中的低氧诱导因子 1 (HIF-1) 的稳定性的药物的用途, 所述 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂具有下式:



其中 R 代表 0 至 5 个氢的取代基;

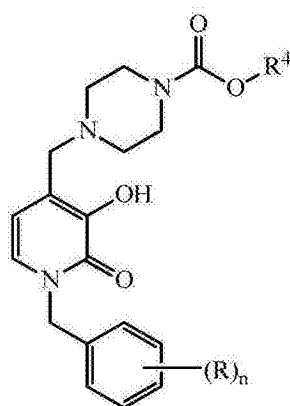
所述取代基选自氟、氯、甲基或甲氧基;

指数 n 是 0 至 5 的整数;

R⁴ 为 C₁-C₄ 直链烷基或 C₃-C₄ 支链烷基; 或

其可药用盐。

2. 低氧诱导因子 1- α (HIF-1 α) 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于提高受试者的细胞免疫应答的药物的用途, 所述 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂具有下式:



其中 R 代表 0 至 5 个氢的取代基;

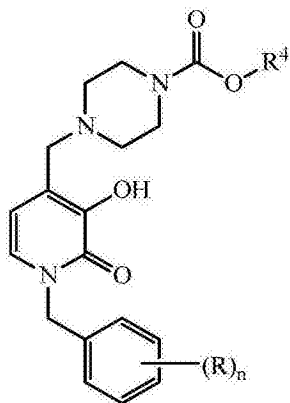
所述取代基选自氟、氯、甲基或甲氧基;

指数 n 是 0 至 5 的整数;

R⁴ 为 C₁-C₄ 直链烷基或 C₃-C₄ 支链烷基; 或

其可药用盐。

3. 低氧诱导因子 1- α (HIF-1 α) 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于预防性地治疗受试者抵抗感染的药物的用途, 所述 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂具有下式:



其中 R 代表 0 至 5 个氢的取代基；

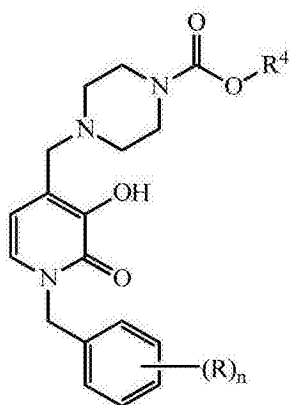
所述取代基选自氟、氯、甲基或甲氧基；

指数 n 是 0 至 5 的整数；

R⁴ 为 C₁-C₄ 直链烷基或 C₃-C₄ 支链烷基；或

其可药用盐。

4. 低氧诱导因子 1- α (HIF-1 α) 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于治疗受试者中由微生物引起的感染的药物的用途, 所述 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂具有下式：



其中 R 代表 0 至 5 个氢的取代基；

所述取代基选自氟、氯、甲基或甲氧基；

指数 n 是 0 至 5 的整数；

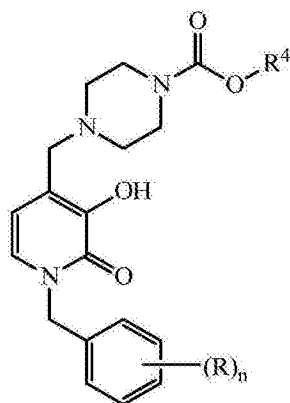
R⁴ 为 C₁-C₄ 直链烷基或 C₃-C₄ 支链烷基；或

其可药用盐。

5. 权利要求 4 的用途, 其中所述感染是由选自细菌、病毒、真菌或寄生虫的病原体引起的。

6. 权利要求 4 的用途, 其中所述感染是由酵母引起的。

7. 低氧诱导因子 1- α (HIF-1 α) 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于抑制受试者的低氧诱导因子 1- α (HIF-1 α) 脯氨酰羟化酶活性的药物的用途, 所述抑制剂具有下式：



其中 R 代表 0 至 5 个氢的取代基；

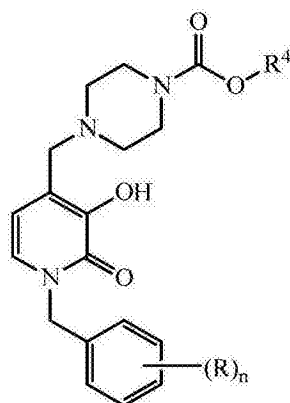
所述取代基选自氟、氯、甲基或甲氧基；

指数 n 是 0 至 5 的整数；

R⁴ 为 C₁-C₄ 直链烷基或 C₃-C₄ 支链烷基；或

其可药用盐。

8. 低氧诱导因子 1- α (HIF-1 α) 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于治疗受试者的贫血的药物的用途,所述抑制剂具有下式：



其中 R 代表 0 至 5 个氢的取代基；

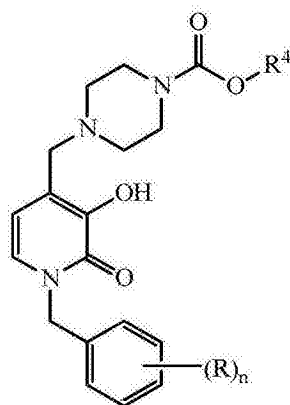
所述取代基选自氟、氯、甲基或甲氧基；

指数 n 是 0 至 5 的整数；

R⁴ 为 C₁-C₄ 直链烷基或 C₃-C₄ 支链烷基；或

其可药用盐。

9. 低氧诱导因子 1- α (HIF-1 α) 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于治疗受试者的创伤的药物的用途,所述抑制剂具有下式：



其中 R 代表 0 至 5 个氢的取代基；

所述取代基选自氟、氯、甲基或甲氧基；

指数 n 是 0 至 5 的整数；

R⁴为 C₁-C₄直链烷基或 C₃-C₄支链烷基；或

其可药用盐。

10. 权利要求 1 至 9 任一项的用途，其中所述 HIF-1 α 4- 脯氨酰羟化酶抑制剂是包含选自以下的阴离子的盐：氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、碳酸根、碳酸氢根、磷酸根、甲酸根、乙酸根、丙酸根、丁酸根、丙酮酸根、乳酸根、草酸根、丙二酸根、马来酸根、琥珀酸根、酒石酸根、富马酸根和柠檬酸根。

11. 权利要求 1 至 9 任一项的用途，其中所述 HIF-1 α 4- 脯氨酰羟化酶抑制剂是包含选自以下的阳离子的盐：铵离子、钠离子、锂离子、钾离子、钙离子、镁离子和铋离子。

12. 权利要求 1 至 9 任一项的用途，其中 R⁴为甲基。

13. 权利要求 1 至 9 任一项的用途，其中 R⁴为乙基。

14. 权利要求 1 至 9 任一项的用途，其中 R⁴为叔丁基。

15. 权利要求 1 至 8 任一项的用途，其中 R 和 n 被选择以提供 4- 氯苄基。

16. 权利要求 1 至 8 任一项的用途，其中 R 和 n 被选择以提供 2- 氯苄基、3- 氯苄基、2- 氟苄基、3- 氟苄基或 4- 氟苄基。

17. 权利要求 1 至 8 任一项的用途，其中 R 和 n 被选择以提供 2, 3- 二氟苄基、2, 4- 二氟苄基、2, 5- 二氟苄基、2, 6- 二氟苄基、2, 3- 二氯苄基、2, 4- 二氯苄基、2, 5- 二氯苄基或 2, 6- 二氯苄基。

18. 权利要求 1 至 8 任一项的用途，其中所述抑制剂为 4-{[1-(4- 氯苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1, 2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基}- 哌嗪-1- 甲酸叔丁酯。

19. 权利要求 1 至 8 任一项的用途，其中所述抑制剂选自：

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

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

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

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

乙酯；

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

乙酯；

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

乙酯；

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

叔丁酯；

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

叔丁酯；

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

甲酯；

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

甲酯；

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

甲酯；

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

乙酯；

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

乙酯；

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

乙酯；

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

叔丁酯；

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

叔丁酯；和

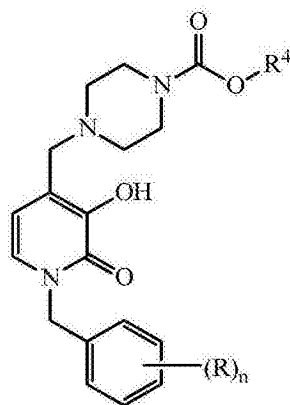
4- {[1-(2- 氟苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸叔

丁酯。

20. 权利要求 1 至 9 任一项的用途，其中所述抑制剂为选自以下的阴离子的可药用盐：氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、碳酸根、碳酸氢根、磷酸根、磺酸氢根、对甲苯磺酸根、甲磺酸根、甲酸根、乙酸根、丙酸根、丁酸根、丙酮酸根、乳酸根、草酸根、丙二酸根、马来酸根、琥珀酸根、酒石酸根、富马酸根、甘醇酸根或柠檬酸根。

21. 一种药物组合物，其包含：

A) 具有下式的 HIF-1 α 脯氨酰氢化酶抑制剂：



其中 R 代表 0 至 5 个氢的取代基；

所述取代基选自氟、氯、甲基或甲氧基；

指数 n 是 0 至 5 的整数；

R⁴为 C₁-C₄直链烷基或 C₃-C₄支链烷基；或

其可药用盐；

B) 一种或多种赋形剂。

22. 权利要求 21 的组合物, 其中所述 HIF-1 α 4- 脯氨酰羟化酶抑制剂是包含选自以下的阴离子的盐: 氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、碳酸根、碳酸氢根、磷酸根、甲酸根、乙酸根、丙酸根、丁酸根、丙酮酸根、乳酸根、草酸根、丙二酸根、马来酸根、琥珀酸根、酒石酸根、富马酸根和柠檬酸根。

23. 权利要求 21 的组合物, 其中所述 HIF-1 α 4- 脯氨酰羟化酶抑制剂是包含选自以下的阳离子的盐: 铵离子、钠离子、锂离子、钾离子、钙离子、镁离子和铋离子。

24. 权利要求 21 至 23 任一项的组合物, 其中 R⁴为甲基。

25. 权利要求 21 至 23 任一项的组合物, 其中 R⁴为乙基。

26. 权利要求 21 至 23 任一项的组合物, 其中 R⁴为叔丁基。

27. 权利要求 22 或 23 的组合物, 其中 R 和 n 被选择以提供 4- 氯苯基。

28. 权利要求 22 或 23 的组合物, 其中 R 和 n 被选择以提供 2- 氯苯基、3- 氯苯基、2- 氟苯基、3- 氟苯基或 4- 氟苯基。

29. 权利要求 22 或 23 的组合物, 其中 R 和 n 被选择以提供 2, 3- 二氟苯基、2, 4- 二氟苯基、2, 5- 二氟苯基、2, 6- 二氟苯基、2, 3- 二氯苯基、2, 4- 二氯苯基、2, 5- 二氯苯基或 2, 6- 二氯苯基。

30. 权利要求 22 或 23 的组合物, 其中所述抑制剂为 4- {[1-(4- 氯苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1, 2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸叔丁酯。

31. 权利要求 22 或 23 的组合物, 其中所述抑制剂选自:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

提高低氧诱导因子-1 α 的稳定性的方法

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求 2009 年 11 月 6 日提交的临时申请号 61 / 258,914 和临时申请号 61 / 258,918 的权益,所述申请全文以引用的方式纳入本文。

技术领域

[0003] 本文公开的是能够稳定低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 和低氧诱导因子-2 α (HIF-2 α) 的脯氨酰羟化酶抑制剂。本文还公开包含一种或多种公开的化合物的药物组合物。另外还公开的是刺激哺乳动物中的细胞免疫应答(例如增强吞噬作用,例如,延长吞噬细胞尤其是角质形成细胞、嗜中性粒细胞的寿命)的方法。因此,所述公开的化合物提供治疗身体免疫应答相关疾病的方法。

发明内容

[0004] 所述公开的化合物稳定 HIF-1 α 和 HIF-2 α ,以及存在于受损免疫系统或者由于存在疾病状态和所述疾病状态(尤其是脓毒症)的表现而耗竭或负担过重的其他因子。所述公开的化合物可用于治疗癌症,并且可与其他癌症治疗药物共给予。此外,所述公开的化合物当与疫苗(例如,流感疫苗、疟疾疫苗、黄热病疫苗、癌症疫苗等)共给予时可用于加强哺乳动物的免疫应答。

附图说明

[0005] 图 1 描绘了 HIF-1 α 在正常氧含量(normoxia)期间的正常代谢途径。

[0006] 图 2 描绘了 60 和 90 分钟时 50 μ M 和 200 μ M 表 VIII 公开的化合物使嗜中性粒细胞杀死金黄色葡萄球菌(*S. aureus*) (Newman 菌株)的作用比对照(DMSO)的增强。

[0007] 图 3 描绘了 10 μ M 表 VIII 公开的化合物使人单核细胞系(U937)抵抗金黄色葡萄球菌(Newman 菌株)的作用比未处理样本增强。

[0008] 图 4 描绘了用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物预处理 1 小时(黑色柱)或预处理 2 小时(阴影柱)后,被金黄色葡萄球菌(Newman 菌株)感染后的处理 U937 细胞相对未处理 U937 细胞中的存活细菌平均百分比。

[0009] 图 5 描绘了用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物预处理 1 小时后被两个金黄色葡萄球菌菌株 Newman(黑色柱)或二甲氧基苯青霉素抗性金黄色葡萄球菌(MRSA)(阴影柱)感染后,处理 U937 细胞相对于未处理 U937 细胞中的存活细菌平均百分比。

[0010] 图 6 描绘了被两个金黄色葡萄球菌菌株 Newman(黑色柱)或 MRSA(阴影柱)感染并用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物处理后的处理 U937 细胞相对于未处理 U937 细胞中的存活细菌平均百分比。

[0011] 图 7 描绘了在先用 100mM 含羞草氨酸(A)、10 μ M 表 VIII 公开的化合物(B)或 2mg / mL 万古霉素(C)处理,再被两个金黄色葡萄球菌菌株 Newman(阴影柱)或 MRSA(黑色柱)感染后,在感染后 2 小时处理 U937 细胞相对于未处理 U937 细胞中的存活细菌平

均百分比。

[0012] 图 8 描绘了无预处理、用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物预处理 1 小时或 2 小时,再被金黄色葡萄球菌 (Newman) 感染之后,处理 U937 细胞相对于未处理 U937 细胞中的存活细菌平均百分比。

[0013] 图 9 描绘了被两个金黄色葡萄球菌菌株 Newman (阴影柱) 或 MRSA (黑色柱) 感染并且用 DMSO (对照)、800 μ M 含羞草氨酸、10 μ M 表 VIII 公开的化合物或者 1 μ g / mL 万古霉素预处理 1 小时的处理 HaCaT 细胞相对于未处理 HaCaT 细胞中的存活细菌平均百分比。所示数据是处理后 2 小时。

[0014] 图 10 描绘了先用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物预处理、再被两个金黄色葡萄球菌菌株 Newman (阴影柱) 或 MRSA (黑色柱) 感染的处理 HaCaT 细胞相对于未处理 HaCaT 细胞中的存活细菌平均百分比。

[0015] 图 11 描绘了由以 1 μ M(E)、10 μ M(F) 和 50 μ M(G) 剂量的表 VIII 公开的化合物处理导致的野生型鼠胚成纤维细胞中的磷酸甘油酸激酶 (PGK) 表达相对于野生型对照 (H) 的上调,以及由以 1 μ M(A)、10 μ M(B) 和 50 μ M(C) 剂量的表 VIII 公开的化合物处理导致的 HIF-1 基因敲除细胞和 HIF-1 基因敲除对照 (D) 中的 PGK 表达上调的缺乏。两种细胞类型都被处理 7 小时。

[0016] 图 12 描绘了由以 1 μ M(E)、10 μ M(F) 剂量的化合物 1-(3-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮处理导致的野生型鼠胚成纤维细胞中的磷酸甘油酸激酶 (PGK) 表达相对于野生型对照 (G) 的上调,以及由以 1 μ M(A)、10 μ M(B) 和 50 μ M(C) 剂量表 VIII 公开的化合物处理导致的 HIF-1 基因敲除细胞和 HIF-1 基因敲除对照 (D) 中的 PGK 表达上调的缺乏。

[0017] 图 13 描绘了由以 1 μ M(E)、10 μ M(F) 和 50 μ M(G) 剂量的表 VIII 公开的化合物处理导致的野生型鼠胚成纤维细胞中的磷酸甘油酸激酶 (PGK) 表达相对于野生型对照 (H) 的上调,以及由以 1 μ M(A)、10 μ M(B) 和 50 μ M(C) 剂量表 VIII 公开的化合物处理导致的 HIF-1 基因敲除细胞和 HIF-1 基因敲除对照 (D) 中的 PGK 表达上调的缺乏。

[0018] 图 14 描绘了由以 1 μ M(E)、10 μ M(F) 和 50 μ M(G) 剂量的表 VIII 公开的化合物处理导致的野生型鼠胚成纤维细胞中的血管内皮生长因子 (VEGF) 表达相对于对照 (H) 的上调,以及由以 1 μ M(A)、10 μ M(B) 和 50 μ M(C) 剂量表 VIII 公开的化合物处理导致的 HIF-1 基因敲除细胞和 HIF-1 基因敲除对照 (D) 中的 VEGF 表达上调的缺乏。两种细胞类型都被处理 7 小时。

[0019] 图 15 描绘了实施例 11 的结果,其中 3 组动物用金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 抗生素敏感 Newman 菌株处理。数据显示,用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物处理的第 1 组 (实心圆 (●)) 动物的皮肤损伤 (创伤) 尺寸相对于接受推注 DMSO 的动物 (实心正方形 (■)) 显著减小。图 15 描绘了被金黄色葡萄球菌 Newman 菌株感染,并在感染后 2 小时时用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物或 DMSO (对照) 处理的小鼠。数据显示,用表 3 公开的化合物 (实心圆 (●)) 或 DMSO (实心正方形 (■)) 处理的动物皮肤损伤 (创伤) 尺寸在统计学上显著减小。

[0020] 图 16 也描绘了实施例 11 的结果,其显示用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物处理的第 1 组动物 (实心圆 (●)) 的皮肤损伤 (创伤) 的尺寸相对于未处理的动物 (实心三角 (▲)) 减小。图 16 描绘被金黄色葡萄球菌的 Newman 菌株感染,并在感染后 2 小时时用 10 μ M 表

VIII 公开的化合物处理或者不处理的小鼠。数据显示用表 VIII 公开的化合物处理的动物（实心圆（●））或未处理的动物（实心三角（▲））的皮肤损伤（创伤）尺寸的减小。

[0021] 图 17 描绘实施例 12 的结果的点状图，其中 3 组动物用金黄色葡萄球菌抗生素敏感 Newman 菌株 [ATCC#25904] 处理。数据显示了标绘在 (A) 下的未处理组的结果，标绘在 (B) 下的用 DMSO 处理的组的结果以及标绘在 (C) 下的用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物处理的组的结果。

[0022] 图 18 也描绘实施例 12 的结果，其中对各组标绘了肾脏中的菌落形成单位的数目：未处理组标绘在 (A) 下，用 DMSO 处理的组标绘在 (B) 下以及用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物处理的组标绘在 (C) 下。

[0023] 图 19 描绘了实施例 13 的结果，其中 2 组动物用酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*) NZ131 [M49 菌株] 处理。数据显示用 0.5mg/kg 表 VIII 公开的化合物处理的第 1 组动物（实心三角（▲））相对于用运载体对照（环糊精）处理的动物（实心圆（●））的皮肤损伤（创伤）的尺寸减小。

[0024] 图 20 也是描绘实施例 12 的结果的点状图，其中用运载体对照（环糊精）处理的动物的实测皮肤损伤的菌落形成单位的数目标绘在 (A) 下，用 0.5mg / kg 表 VIII 公开的化合物处理的组的结果标绘在 (B) 下。

具体实施方式

[0025] 在本说明书和所附的权利要求书中，将涉及多个术语，所述术语将被定义为具有以下含义：

[0026] 在整个本说明书中，除非另外声明，否则词“包括”和该词的变形，例如“包含”或“含有”，应理解为是指包括陈述的整数或步骤或者整数或步骤的组，但不排除任何其他整数或步骤或者整数或步骤的组。

[0027] 必需说明，除非文中另有明确指出，否则说明书和所附权利要求书中所用单数形式“a”、“an”和“the”包括复数个指示物。因此，例如提及“a carrier”时，包括两个或更多个这类载体的混合物，等等。

[0028] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，并且该描述包括该事件或情况发生的情形及其不发生的情形。

[0029] “可药用”意指不是生物学不适或其他方面不适的物质，即所述物质可与相关的活性化合物一起给予个体，而不造成临床上不可接受的生物效应或以有害的方式与包含其的药学组合物的任何其他组分相互作用。在本文中范围可表示为自“约”一个具体值，和 / 或至“约”另一具体值。当表示所述范围时，另一方面包括自所述一个具体值和 / 或至所述另一具体值。类似地，当通过使用前缀“约”将数值表示为近似值时，应理解为所述具体值形成另一方面。还应理解，每个范围的端点在与另一端点相关和独立于另一端点时均是有意义的。

[0030] 除非明确描述为相反，组分的重量百分数是基于包含所述组分的制剂或组合物的总重量计。

[0031] 本文所使用的“有效量”意指“一种或多种所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂在实现所需结果或治疗结果需要的剂量和时间周期下有效的量”。有效量可随本领域中已

知的因素而变化,例如待治疗的人或动物的疾病状况、年龄、性别和重量。虽然具体的剂量方案可能在本文中的实施例中描述,但本领域技术人员应了解,所述剂量方案可改变以提供最佳的治疗响应。例如,可每日给予数个分开的剂量或可就治疗情形紧迫所表示的成比例减少剂量。此外,本公开的组合物可按所需的频率给予,以实现治疗量。

[0032] 本文中通常使用的“混合物”或“掺合物”意指两种或多种不同组分的物理结合物。

[0033] 本文所使用的“赋形剂”包括可包含在一种或多种所公开抑制剂中或与之结合的非治疗活性化合物或非生物活性化合物的任何其他化合物。因此,赋形剂应该是药学上或生物学上可接受的或相关的(例如,赋形剂通常应该对受试者是无毒的)。“赋形剂”包括单种这类化合物,也意欲包括多种赋形剂。

[0034] 本文所使用的“受试者”意指个体。因此,所述“受试者”可包括家养动物(例如,猫、狗等)、家畜(例如,牛、马、猪、绵羊、山羊等)、实验动物(例如,小鼠、兔子、大鼠、豚鼠等),和禽类。“受试者”还可包括哺乳动物,例如灵长类或人。

[0035] “防止”或该词的其他形式如“阻止”或“预防”意指停止具体事件或特征,以稳定或推迟具体事件或特征的发展或进展,或者以使具体事件或特征将发生的几率最小化。防止不要求与对照相比,因为其通常比例如减少更绝对。如本文所使用的,某些事物可被减少但不可被防止,但被减少的某些事物也可被防止。同样,某些事物可被防止但不可被减少,但被防止的某些事物也可被减少。应理解,当使用减少或防止时,除非另外明确指出,否则也明确公开了使用另一词语。

[0036] “减少(reduce)”或该词的其他形式如“减少(reducing)”或“减少(reduction)”意指事件或特征(如,血管渗漏)的降低。应理解,这通常与一些标准值或预计值相关,换句话说它是相对的,但不必总是提及所述标准值或相对值。

[0037] 本文使用的术语“治疗(treat)”或该词的其他形式如“治疗的(treated)”或“治疗(treatment)”意指给予本发明的化合物减轻宿主的疾病或病症,并且/或者减少、抑制或消除与病症相关的具体特征或事件(例如微生物引起的感染)。因此,术语“治疗”包括防止宿主发生病症,特别是当所述宿主容易患所述疾病、但尚未确诊所述疾病之时;抑制病症;以及/或者减轻或反转病症。只要本发明的方法涉及防止病症,就应理解术语“防止”不需要疾病状态完全被阻止。相反,本文使用的术语防止是指本领域技术人员的以下能力:鉴定易感病症的群体,使得可以在疾病发病前给予本发明的化合物。该术语并不意味着所述疾病状态被完全避免。

[0038] 本文中范围可表示为从“约”一个具体值和/或至“约”另一个具体值。当表示这样的范围时,另一方面包括从一个具体值和/或至另一个具体值。类似地,当通过使用前缀“约”将数值表示为近似值时,应理解为是所述具体值形成另一方面。还应理解,每个范围的端点在与另一端点相关和独立于另一端点时均是有意义的。还应理解,本文公开了很多数值,并且每个数值在本文中也公开为除了所述数值本身之外的“约”该具体数值。例如,如果公开了数值“10”,那么也就公开了“约10”。还应理解,当一个数值被公开时,也就公开了“小于或等于”该数值,“大于或等于该数值”,以及数值之间的可能范围,这是为本领域技术人员所适当理解的。例如,如果公开了数值“10”,那么也就公开了“小于或等于10”和“大于或等于10”。还应理解,在整个申请中,数据以多种不同形式提供,并且该数据代表终点和起点以及所述数据点任意结合的范围。例如,如果公开了具体的数据点“10”和具体的

数据点“15”，应理解认为公开了大于、大于或等于、小于、小于或等于、等于 10 和 15 以及 10 和 15 之间的数值。还应理解，还公开了两个具体单位之间的每个单位。例如，如果公开了 10 和 15，那么也公开了 11、12、13 和 14。“抗微生物”是指以任何浓度治疗或控制（例如减少、防止、抑制、瓦解或消除）微生物生长或存活的能力。类似地，术语“抗细菌”、“抗病毒”和“抗真菌”分别是指以任何浓度治疗或控制（例如减少、防止、抑制、瓦解或消除）细菌、病毒和真菌生长或存活的能力。

[0039] 术语“阴离子”是一种类型的离子，包括在术语“离子”的意义范围内。“阴离子”是含净负电荷或者可以使其含净负电荷的任何分子、分子部分（例如两性离子）、分子簇、分子复合体、部分或原子。本文使用的术语“阴离子前体”具体指可以经化学反应（例如脱质子化）转化成阴离子的分子。

[0040] 术语“阳离子”是一种类型的离子，包括在术语“离子”的意义范围内。“阳离子”是含净正电荷或者可以使其含净正电荷的任何分子、分子部分（例如两性离子）、分子簇、分子复合体、部分或原子。本文使用的术语“阳离子前体”具体指可以经化学反应（例如质子化或烷基化）转化成阳离子的分子。

[0041] 本文使用的“化疗剂”包括可与所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂结合使用的任何其他药用活性化合物，例如细胞毒性药物如 6- 羟基甲基酰基富烯、环磷酰胺、达卡巴嗪、卡莫司汀、多柔比星和氨甲蝶呤。其他化疗剂还包括消炎药，即非类固醇类消炎化合物（如阿司匹林）。

[0042] 除非声明为相反，具有仅显示为实线而非楔形或虚线的化学键的式考虑每种可能的同分异构体，例如每种对映异构体、非对映异构体和内消旋化合物，以及同分异构体的混合物，例如外消旋混合物或部分消旋（scalemic）混合物。

[0043] 转录因子低氧诱导因子-1 (HIF-1) 是氧动态平衡的关键调节因子之一。它调节对低氧水平（低氧）的生理应答和心脏病发作、癌症、中风和慢性肺病的病理生理学。HIF-1 是由两个亚基——HIF-1 α 和 HIF-1 β ——组成的异二聚体蛋白。HIF-1 β 是组成型表达，而 HIF-1 α 的表达是由低于 6% 的氧浓度诱导的。HIF-1 异二聚体结合低氧应答元件 (HRE)，一个 5-RCGTG-3 共有序列。目前已经鉴定了数十个受 HIF-1 调节的基因，包括编码参与血管发生、能量代谢、红细胞生成、细胞增殖和生存力、脉管重塑和血管舒缩应答的蛋白的基因。因此，细胞中 HIF 活化的调节对于防止、控制、治愈或者以其他方式影响一系列疾病、疾病状态和病症是关键的。

[0044] 低氧诱导转录因子-1 α (HIF-1 α) 对细胞适应降低的氧可获得性起核心作用。在低氧应激下，活化的 HIF-1 α 以以下方式力争氧动态平衡：不仅通过诱导血管发生和糖酵解来保持细胞内能量产生，而且还通过抑制细胞增殖和 DNA 修复来限制能量消耗。一般而言，HIF-1 α 通过结合基因启动子中的低氧应答元件来活化其靶基因，特别是 EPO、VEGF 和 PGK1 (Wang, G. L. 等人, J Biol Chem(1993) ;268 :21513-21518)。

[0045] 细胞有充足氧供给源的正常健康情况下的 HIF-1 α 很容易被几个 4- 脯氨酰羟化酶之一、尤其是 EGLN1 (本文中称为 HIFPH2)，转变为降解的形式。如上所述，当细胞遭受低氧时，该酶学转变缓慢或者完全停止，HIF-1 α 开始在细胞中积累。当 HIF-1 α 的这一积累发生时，该蛋白质与 HIF-1 β 结合形成活性转录因子复合物 HIF-1。该转录因子随后活化数条生物学途径，所述生物学途径作为对身体低氧状态的应答和减轻身体低氧状态的方式而

存在。这些应答包括,尤其是,血管生成、红细胞生成 (EPO)、葡萄糖代谢 (PGK)、基质改变以及吞噬细胞应答病原体的能力增强。

[0046] 图 1 归纳了正常健康情况下 HIF-1 α 的代谢。所述 HIF-1 α - 亚基在氧含量正常的情况下不稳定;细胞不断合成并且降解这些蛋白质。HIF-1 α 的短半衰期是 O_2 -和铁-依赖性脯氨酰羟化酶 (PH1-3) 家族的副产物,所述 O_2 -和铁-依赖的脯氨酰羟化酶家族的作用引导 HIF-1 α - 亚基通过依赖与 von Hippel-Lindau 肿瘤-抑制蛋白 (vHL) 的相互作用的过程中的遍在蛋白-蛋白酶体途径而降解。在图 1 中,PHD's 代表在天冬酰胺脯氨酰羟化酶存在下起作用、羟化脯氨酸 402 和 564 以及天冬酰胺 804 的脯氨酰羟化酶。从这一点来看,因为羟化的 HIF-1 α 还由于其他因子而被阻止与 p300-CPB 结合,因此遍在蛋白连接酶开始通过 vHL 途径代谢所述羟化的 HIF-1 α 。

[0047] 在需要刺激该应答的患者中,例如,在因周围血管疾病 (PVD) 而需要增组织氧的患者中,抑制所述 HIF1 酶,例如 Eg19 同源物 1 (HIFPH2),将刺激身体自身的血管生成应答而不会造成氧缺乏。此外,在局部缺血疾病中,特别是 CAD 和贫血中,刺激血管生成、红细胞生成和代谢调适可提供治疗益处。HIF-1 α 的上调还提供例如通过增强吞噬细胞的能力而增强免疫的方法。

[0048] 因此,长久以来一直需要控制 HIF-1 α 的活性的方法,其可通过抑制降解 HIF-1 α 的 4-脯氨酰羟化酶的化合物来有效地实现。4-脯氨酰羟化酶——尤其是 HIFPH2 (本文也称之为 EGLN1 或 PHD2) 和 HIFPH3 (本文也称之为 EGLN3 或 PHD-3)——的此种抑制因此提供增加细胞中的 HIF-1 α 浓度的方法,并且因此提供治疗多种疾病或疾病状态的方法。

[0049] 本文公开的是治疗受低氧诱导转录因子水平影响的一种或多种疾病、病症、综合征等的方法。在低氧和正常氧含量期间调节这些因子都可提供再平衡或调节与异常情况——尤其是病原体侵入身体,所述病原体尤其是细菌、真菌、病毒和寄生虫;异常细胞调节(即,癌症局部缺血)和由接种引起的副作用——相关的一种或多种生物学途径的方法。

[0050] 以细胞中的 HIF1 稳定为目标

[0051] HIF-1 α 因通过脯氨酰羟化作用被降解而成为目标,所述脯氨酰羟化作用是氧依赖性修饰,其为被包含 von Hippel-Lindau 肿瘤抑制物 (VHL) 的 E3 遍在蛋白连接酶复合物识别提供信号。以前在文献中被称为 EGLN1、EGLN2 和 EGLN3 的三种脯氨酰羟化酶(已经在哺乳动物中鉴定,其中 EGLN1 也被称作 HIFPH2 或 PHD2, EGLN3 也被称作 HIFPH3 或 PHD3) 以 HIF-1 α 依赖的方式在它们的 mRNA 水平下是低氧可诱导的。HIF-1 α 水平由这些脯氨酰-4-羟化酶通过羟化人的 HIF-1 α 脯氨酸残基 Pro-402 和 Pro-564 来控制 (Ivan, M. et al., (2001) "HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O_2 sensing." Science 292, 464-468; Jaakkola, P. et al., (2001) "Targeting of HIF-1 α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O_2 -regulated prolyl hydroxylation." Science 292, 468-472; and Masson, N. et al., (2001) "Independent function of two destruction domains in hypoxia-inducible factor- α chains activated by prolyl hydroxylation." EMBO J. 20, 5197-5206)。在低氧情况下, EGLN1 和 EGLN3 活性被抑制。

[0052] 受 HIF-1 α 的细胞浓度的积累的刺激,磷酸甘油酸激酶 (PGK) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 得以产生。已经显示 VEGF 的刺激诱导小鼠角膜中功能性新脉管的形成和冠状动

脉疾病狗模型中的血流增强。本公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂增强了多种低氧诱导基因的表达,所述低氧诱导基因包括 VEGF、GAPDH 和红细胞生成素 (EPO)。此外,本公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂增强了细胞质和核中 HIF-1 α 的积累。在皮肤中表达组成型活性 HIF-1 α 的转基因小鼠具有增加的皮肤血管并且具有 13 倍的 VEGF 水平。

[0053] 创伤

[0054] 长期、不愈合的创伤是老年人群病态延长的主要原因。对于出现严重、不愈合皮肤溃疡的卧病在床的患者或糖尿病患者尤其如此。在很多这样的情况下,愈合推迟是因为连续压力或血管阻塞造成的血液供应不足。由于小动脉动脉硬化或静脉淤滞引起的不良毛细血管循环造成无法修复损伤组织。这样的组织常常被没有受到身体的先天防御系统阻止的、增殖的微生物感染,而身体的先天防御系统需要血管化良好的组织来有效地消除病原微生物。因此,大部分治疗性介入集中于恢复流向缺血组织的血流从而使得营养物和免疫因子到达创伤位点。

[0055] 本发明公开的内容涉及治疗受试者的创伤和促进创伤愈合的方法,包括给予需要治疗的受试者有效量的一种或多种公开的化合物。

[0056] 本发明公开的内容涉及一种或多种公开的化合物用于制备用于治疗创伤和促进创伤愈合的药物的用途。

[0057] 抗微生物

[0058] 低氧应答转录因子 HIF-1 α 是体内炎症调节必需的。因此,已经发现 (Peyssonnaud C. et al., "HIF-1 α expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes" J. Clinical Investigation 115(7), pp1808-1815 (2005)) 即使在正常氧含量情况下,细菌感染也会诱导 HIF-1 α 在骨髓细胞中表达,并且 HIF-1 α 调节免疫防御的关键分子效应物(包括颗粒体蛋白酶、抗微生物肽、一氧化氮和 TNF- α) 的产生。细菌感染诱导与微生物杀伤特别相关的一小部分 HIF-1 α 靶基因,从而证明 HIF-1 α 在先天免疫中具有不同于低氧应答的基本功能。因此,HIF-1 α 的功能对于骨髓细胞的杀菌活性和宿主限制感染从初始组织病灶扩散至全身的能力是关键。通过使 vHL 缺失而增加的 HIF-1 α 途径的活性支持骨髓细胞的防御因子产生并且提高杀菌能力。所述公开的化合物诱导 HIF-1 α 活性并且还可以以 HIF-1 α 特异的方式加强细菌杀伤和 NO 产生。这些发现提供增强对微生物(例如,细菌)感染的先天免疫应答的方法。

[0059] 不意欲囿于理论,所述公开的化合物能够通过直接或间接作用于一个或多个起以下作用的细胞过程而增加 HIF-1 蛋白的稳定性:去稳定或代谢稳定 HIF-1 蛋白的存在、保护其不受抑制的细胞组分,或者增加所述蛋白质的活性。或者,所述公开的化合物可以通过抑制或者以其他方式阻断抑制 HIF-1 蛋白活性的化合物的活性来提高 HIF-1 蛋白的活性。因此,本文公开了通过给予增加遭受微生物感染或者有增加的微生物感染风险的受试者中至少一种 HIF-1 蛋白的活性或水平的物质来改善对微生物感染的治疗的方法。

[0060] 在一方面,本文公开的是调节至少一种 HIF-1 蛋白活性的方法。因此,所述公开的方法包括使至少一种 HIF-1 蛋白或 HIF-1 相互作用蛋白与一种或多种所述公开的调节 HIF-1 蛋白活性的化合物接触,或者使所述蛋白质和物质接触。在该实施方案中,所述接触是在体外 (in vitro) 完成的。在另一个实施方案中,所述接触是在体内 (in vivo) 完成的。在又一个实施方案中,所述接触是先体外后体内 (ex vivo) 完成的。

[0061] 在另一方面,本文公开的是治疗被微生物剂感染或者有被微生物剂感染的风险的受试者的方法,包括给予受试者治疗有效量的一种或多种所述公开的化合物。在一个实施方案中,所述化合物增加 HIF-1 的量或活性。在另一个实施方案中,所述微生物剂是病原体。该实施方案的迭代方案涉及病原体,包括细菌、真菌、原生动物、病毒、酵母等。该方面的另一个迭代方案涉及治疗被微生物剂感染或者有被微生物剂感染的风险的受试者的方法,包括提高所述受试者免疫细胞的微生物病原体的杀伤活性。

[0062] 提高 HIF-1 的稳定性的一种方法是抑制 4- 脯氨酰羟化酶的活性,所述 4- 脯氨酰羟化酶起始 HIF-1 的细胞分解从而阻止 HIF-1 α 与 HIF1- β 结合形成 HIF-1。因此,本文公开的是通过提高吞噬作用来提高对例如感染(即,存在例如细菌、病毒、寄生虫、酵母、真菌等病原体)的疾病状态的细胞应答的方法。本文还公开了通过提高细胞免疫应答来治疗癌症的方法,例如,通过稳定 HIF-1 从而提高身体减小肿瘤大小的能力。本文还公开治疗疾病的方法,其中可通过接种来刺激免疫应答。

[0063] 以下化学体系在整个说明书中用于描述和充分公开本公开的范围,并且以具体地指出并清楚地要求包含本公开化合物的单元,然而,除非另外明确定义,否则本文使用的术语与本领域普通技术人员所理解的相同。术语“烃基”表示任何基于碳原子的单元(有机分子),所述单元任选包含一个或多个有机官能团,包括含有无机原子的盐,尤其是羧酸盐、季铵盐。在术语“烃基”的广义含义中有“无环烃基”和“环烃基”类,所述术语用于将烃基单元分为有环类和无环类。

[0064] 当“环烃基”单元涉及以下定义时,在其环上可仅包含碳原子(碳环和芳环),或者在其环上可包含一个或多个杂原子(杂环和杂芳基)。对于“碳环”,环中最少的碳原子数是 3 个碳原子;环丙基。对于“芳”环,环中最少的碳原子数是 6 个碳原子;苯基。对于“杂环”,环中最少的碳原子数是 1 个碳原子;二氮丙啶基(diaziriny1)。环氧乙烷包含 2 个碳原子,是 C_2 杂环。对于“杂芳”环,环中最少的碳原子数是 1 个碳原子;1,2,3,4- 四唑基。以下是本文所用的术语“无环烃基”和“环烃基”的非限制性描述。

[0065] A. 被取代的和未被取代的无环烃基:

[0066] 对于本公开的目的,术语“被取代的和未被取代的无环烃基”包括 3 类单元:

[0067] 1) 直链或支链烷基,其非限制性实例包括,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、异丁基(C_4)、叔丁基(C_4)等;被取代的直链或支链烷基,其非限制性实例包括,羟基甲基(C_1)、氯甲基(C_1)、三氟甲基(C_1)、氨基甲基(C_1)、1- 氯乙基(C_2)、2- 羟基乙基(C_2)、1,2- 二氟乙基(C_2)、3- 羧基丙基(C_3)等。

[0068] 2) 直链或支链烯基,其非限制性实例包括,乙烯基(C_2)、3- 丙烯基(C_3)、1- 丙烯基(也称作 2- 甲基乙烯基)(C_3)、异丙烯基(也称作 2- 甲基乙烯-2- 基)(C_3)、丁烯-4- 基(C_4)等;被取代的直链或支链烯基,其非限制性实例包括,2- 氯乙烯基(也称作 2- 氯乙烯基)(C_2)、4- 羟基丁烯-1- 基(C_4)、7- 羟基-7- 甲基辛-4- 烯-2- 基(C_9)、7- 羟基-7- 甲基辛-3,5- 二烯-2- 基(C_9)等。

[0069] 3) 直链或支链炔基,其非限制性实例包括,乙炔基(C_2)、丙-2- 炔基(也称作炔丙基)(C_3)、丙炔-1- 基(C_3)和 2- 甲基- 己-4- 炔-1- 基(C_7);被取代的直链或支链炔基,其非限制性实例包括,5- 羟基-5- 甲基己-3- 炔基(C_7)、6- 羟基-6- 甲基庚-3- 炔-2- 基(C_8)、5- 羟基-5- 乙基庚-3- 炔基(C_9)等。

[0070] B. 被取代的和未被取代的环烷基：

[0071] 对于本公开的目的，术语“被取代的和未被取代的环烷基”包括 5 类单元：

[0072] 1) 术语“碳环的 (carbocyclic)”在本文中定义为“包括含 3 至 20 个碳原子的环，其中构成所述环的原子限于碳原子，并且各个环还可独立地由能够代替一个或多个氢原子的一个或多个部分取代”。以下是“被取代的和未被取代的碳环”的非限制性实例，包括以下类单元：

[0073] i) 具有单个被取代烃环或未被取代烃环的碳环，其非限制性实例包括，环丙基 (C_3)、2-甲基-环丙基 (C_3)、环丙烯基 (C_3)、环丁基 (C_4)、2,3-二羟基环丁基 (C_4)、环丁烯基 (C_4)、环戊基 (C_5)、环戊烯基 (C_5)、环戊二烯基 (C_5)、环己基 (C_6)、环己烯基 (C_6)、环庚基 (C_7)、环辛基 (C_8)、2,5-二甲基环戊基 (C_5)、3,5-二氯环己基 (C_6)、4-羟基环己基 (C_6) 和 3,3,5-三甲基环己-1-基 (C_6)。

[0074] ii) 具有两个或多个被取代稠合烃环或未被取代稠合烃环的碳环，其非限制性实例包括，八氢环戊二烯基 (C_8)、八氢-1H-茚基 (C_9)、3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-茚-4-基 (C_9)、十氢萘基 (C_{10})、十氢蒽基 (C_{10})。

[0075] iii) 被取代双环烃环或未被取代双环烃环的碳环，其非限制性实例包括，双环-[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.1.1]庚基、1,3-二甲基[2.2.1]庚-2-基、双环[2.2.2]辛基和双环[3.3.3]十一烷基。

[0076] 2) 术语“芳基”在本文中定义为“包含至少一个苯环或萘环的单元，其中不存在稠合于所述苯环或萘环的杂芳环或杂环，且各个环还可独立地由能够替代一个或多个氢原子的一个或多个部分取代”。以下是“被取代的和未被取代的芳环”的非限制性实例，包括以下类单元：

[0077] i) C_6 或 C_{10} 被取代芳环或未被取代芳环；无论被取代或未被取代的苯环和萘环，其非限制性实例包括，苯基 (C_6)、萘-1-基 (C_{10})、萘-2-基 (C_{10})、4-氟苯基 (C_6)、2-羟基苯基 (C_6)、3-甲基苯基 (C_6)、2-氨基-4-氟苯基 (C_6)、2-(N,N-二乙基氨基)苯基 (C_6)、2-氰基苯基 (C_6)、2,6-二叔丁基苯基 (C_6)、3-甲氧基苯基 (C_6)、8-羟基萘-2-基 (C_{10})、4,5-二甲氧基萘-1-基 (C_{10}) 和 6-氰基-萘-1-基 (C_{10})。

[0078] ii) 与 1 或 2 个饱和环稠合的 C_6 或 C_{10} 芳环，其非限制性实例包括，双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯基 (C_8) 和二氢茚基 (C_9)。

[0079] 3) 术语“杂环的”和 / 或“杂环”在本文中定义为“包含一个或多个具有 3 至 20 个碳原子的环的单元，其中在至少一个环中的至少一个原子是选自氮 (N)、氧 (O) 或硫 (S) 的杂原子或者 N、O 和 S 的混合物，并且另外其中包含杂原子的环也不是芳环”。以下是“被取代杂环和未被取代杂环”的非限制性实例，其包括以下类单元：

[0080] i) 具有含一个或多个杂原子的单环的杂环单元，其非限制性实例包括，二氮丙啶基 (C_1)、吡丙啶基 (C_2)、尿唑基 (C_2)、氮杂环丁基 (C_3)、吡唑烷基 (C_3)、咪唑烷基 (C_3)、噁唑烷基 (C_3)、异噁唑烷基 (C_3)、噻唑烷基 (C_3)、异噻唑烷基 (C_3)、氧杂噻唑烷酮基 (C_3)、噁唑烷酮基 (C_3)、乙内酰脲基 (C_3)、四氢呋喃基 (C_4)、吡咯烷基 (C_4)、吗啉基 (C_4)、哌嗪基 (C_4)、哌啶基 (C_4)、二氢吡喃基 (C_5)、四氢吡喃基 (C_5)、哌啶-2-酮基 (戊内酰胺) (C_5)、2,3,4,5-四氢-1H-氮杂基 (azepinyl) (C_6)、2,3-二氢-1H-吡啶 (C_6) 和 1,2,3,4-四氢喹啉 (C_9)。

[0081] ii) 具有其中之一为杂环的 2 个或多个环的杂环单元，其非限制性实例包括六

氢-1H-吡咯烷基 (C_7)、3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-苯并[d]咪唑基 (C_7)、3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-吲哚基 (C_9)、1,2,3,4-四氢喹啉基 (C_9) 和十氢-1H-环辛[b]吡咯基 (C_{10})。

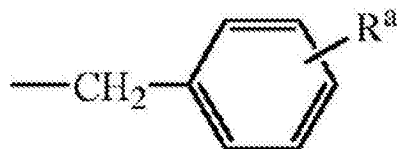
[0082] 4) 术语“杂芳基”在本文中定义为“包括一个或多个含 5 至 20 个原子的环, 其中在至少一个环中的至少一个原子是选自氮 (N)、氧 (O) 或硫 (S) 的杂原子或者 N、O 和 S 的混合物, 并且另外其中至少包含杂原子的环之一是芳环”。以下是“被取代杂环和未被取代杂环”的非限制性实例, 其包括以下类单元:

[0083] i) 含单环的杂芳环, 其非限制性实例包括, 1,2,3,4-四唑基 (C_4)、[1,2,3] 三唑基 (C_3)、[1,2,4] 三唑基 (C_3)、三嗪基 (C_3)、噻唑基 (C_3)、1H-咪唑基 (C_3)、噁唑基 (C_3)、异噁唑基 (C_3)、异噻唑基 (C_3)、呋喃基 (C_4)、苯硫基 (C_4)、嘧啶基 (C_4)、2-苯基嘧啶基 (C_4)、吡啶基 (C_5)、3-甲基吡啶基 (C_5) 和 4-二甲基氨基吡啶基 (C_5)。

[0084] ii) 含其中之一为杂芳环的 2 个或多个稠合环的杂芳环, 其非限制性实例包括: 7H-嘌呤基 (C_5)、9H-嘌呤基 (C_5)、6-氨基-9H-嘌呤基 (C_5)、5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶基 (C_6)、7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基 (C_6)、吡啶并[2,3-d]嘧啶基 (C_7)、2-苯基苯并[d]噻唑基 (C_7)、1H-吲哚基 (C_8)、4,5,6,7-四氢-1H-吲哚基 (C_8)、喹啉基 (C_8)、5-甲基喹啉基 (C_8)、喹唑啉基 (C_8)、喹啉基 (C_9)、8-羟基-喹啉基 (C_9) 和异喹啉基 (C_9)。

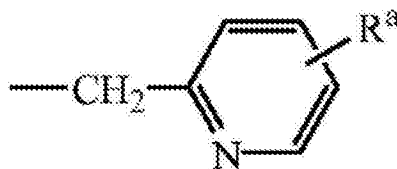
[0085] 5) C_1 - C_6 连接的 (tethered) 环烷基单元 (无论是碳环单元、 C_6 或 C_{10} 芳基单元、杂环单元或杂芳基单元), 其通过 C_1 - C_6 亚烷基单元连接至所述分子的另一部分、单元或核心。连接的环烷基单元的非限制性实例包括具有下式的苄基 C_1 -(C_6):

[0086]



[0087] 其中 R^a 任选是一个或多个独立选择的对氢的取代基。其他实例包括其他芳基单元, 尤其是 (2-羟基苯基) 己基 C_6 -(C_6); 萘-2-基甲基 C_1 -(C_{10})、4-氟苄基 C_1 -(C_6)、2-(3-羟基苯基) 乙基 C_2 -(C_6), 还有被取代的和未被取代的 C_3 - C_{10} 亚烷基碳环单元, 例如环丙基甲基 C_1 -(C_3)、环戊基乙基 C_2 -(C_5)、环己基甲基 C_1 -(C_6)。该类中包括被取代的和未被取代的 C_1 - C_{10} 亚烷基-杂芳基单元, 例如具有下式的 2-吡啶甲基 C_1 -(C_6) 单元:

[0088]



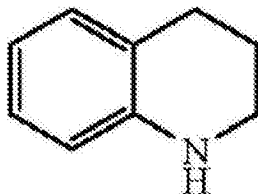
[0089] 其中 R^a 是与以上所定义的相同。另外, C_1 - C_{12} 连接的环烷基单元包括 C_1 - C_{10} 亚烷基杂环单元和亚烷基-杂芳基单元, 其非限制性实例包括, 吡丙啶基甲基 C_1 -(C_2) 和噁唑-2-基甲基 C_1 -(C_3)。

[0090] 对于本公开的目的, 碳环选自 C_3 至 C_{20} ; 芳环选自 C_6 或 C_{10} ; 杂环选自 C_1 至 C_9 ; 杂芳环选自 C_1 至 C_9 。

[0091] 对于本公开的目的, 并为提供对本公开定义中的一致性, 包含单一杂原子的稠合环单元以及螺环、双环等在本文中将以与含杂原子的环对应的环家族表征并由其涵盖, 但

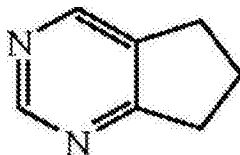
本领域技术人员可有另外的表征。例如,对于本公开的目的,具有下式的 1,2,3,4- 四氢喹啉:

[0092]



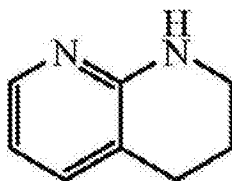
[0093] 被认为是杂环单元。对于本公开的目的,具有下式的 6,7- 二氢 -5H- 环戊并嘧啶:

[0094]



[0095] 被认为是杂芳基单元。当稠合环单元在饱和环(杂环)和芳环(杂芳环)二者中都包含杂原子时,对于描述本公开的目的,以芳环为主并且芳环决定所述环在本文中被分配的种类类型。例如,对于本公开的目的,具有下式的 1,2,3,4- 四氢 -[1,8] 二氮杂萘:

[0096]



[0097] 被认为是杂芳基单元。

[0098] 术语“被取代的”在说明书中通篇使用。术语“被取代的”适用于这样的单元,即在本文中描述为“被取代的单元或部分”是烃基单元或部分,无论是无环的还是环状的,其一个或多个氢原子被本文下文所定义的一个取代基或多个取代基替代”。当取代氢原子时,所述单元每次能够替代烃基部分的一个氢原子、两个氢原子或三个氢原子。另外,这些取代基可替代两个相邻碳上的两个氢原子从而形成所述取代基、新的部分或单元。例如,要求单一氢原子替代的被取代单元包括卤素、羟基等。两个氢原子替代包括羰基、肟基等。自相邻碳原子的两个氢原子替代包括环氧基等。三个氢原子取代包括氰基等。术语被取代的在本说明书中通篇使用以表明烃基部分(尤其是芳环、烷基链)可含有一个或多个被取代基替代的氢原子。当一个部分被描述为“被取代”时,任何数目的氢原子可被替代。例如,4- 羟基苯基是“被取代的芳族碳环(芳环)”,(N, N- 二甲基 -5- 氨基) 辛基是“被取代的 C₈直链烷基单元”,3- 胍基丙基是“被取代的 C₃直链烷基单元”,2- 羧基吡啶基是“被取代的杂芳基单元”。

[0099] 以下是可取代碳环、芳基、杂环或杂芳基单元上氢原子的单元的非限制性实例:

[0100] i) 被取代或未被取代的 C₁-C₁₂直链、C₃-C₁₂支链或 C₃-C₁₂环烷基;例如,甲基(C₁)、氯甲基(C₁)、三氟甲基(C₁)、氨基甲基(C₁)、乙基(C₂)、羟甲基 1- 氯乙基(C₂)、2- 羟乙基(C₂)、1,2- 二氟乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、3- 羧丙基(C₃)、环丙基(C₃)、2- 甲基 - 环丙基(C₃)、正丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、环丁基(C₄)、2,3- 二羟基环丁基(C₄)、戊基(C₅)、环戊基(C₅)、己基(C₆)、环己基(C₆)等;

[0101] ii) 被取代或未被取代的 C_2-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环烯基；例如，乙烯基 (C_2)、2-氯乙烯基（也称为 2-氯乙烯基 (chlorovinyl)）(C_2)、3-丙烯基 (C_3)、1-丙烯基（也称为 2-甲基乙烯基）(C_3)、异丙烯基（也称为 2-甲基乙烯-2-基）(C_3)、丁烯-4-基 (C_4)、4-羟丁烯-1-基 (C_4)、环丁烯基 (C_4)、环戊烯基 (C_5)、环戊二烯基 (C_5)、环己烯基 (C_6)、7-羟基-7-甲基辛-4-烯-2-基 (C_9) 和 7-羟基-7-甲基辛-3,5-二烯-2-基 (C_9) 等；

[0102] iii) 被取代或未被取代的 C_2-C_{12} 直链或 C_3-C_{12} 支链炔基；例如，乙炔基 (C_2)、丙-2-炔基（也称为炔丙基）(C_3)、丙炔-1-基 (C_3)、2-甲基-己-4-炔-1-基 (C_7)、5-羟基-5-甲基己-3-炔基 (C_7)、6-羟基-6-甲基庚-3-炔-2-基 (C_8)、5-羟基-5-乙基庚-3-炔基 (C_9) 等；

[0103] iv) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；例如，苯基、2-氯苯基、3-羟基苯基、4-硝基苯基、2-氟-4-甲基苯基、3,5-二硝基苯基、8-羟基萘-1-基、6-磺酰基萘-2-基等；

[0104] v) 被取代或未被取代的 C_1-C_9 杂环；例如，如本文进一步定义的；

[0105] vi) 被取代或未被取代的 C_1-C_{11} 杂芳基；例如，如本文进一步定义的；

[0106] vii) 卤素；例如，氟、氯、溴和碘；

[0107] viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$ ；

[0108] R^{10} 选自：

[0109] a) -H；

[0110] b) 被取代或未被取代的 C_1-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环烷基；

[0111] c) C_6 或 C_{10} 被取代或未被取代的芳基或亚烷基芳基；

[0112] d) C_1-C_9 被取代或未被取代的杂环；

[0113] e) C_1-C_{11} 被取代或未被取代的杂芳基；

[0114] ix) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xN(R^{11a})(R^{11b})$ ；

[0115] R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立地选自：

[0116] a) -H；

[0117] b) $-OR^{12}$ ；

[0118] R^{12} 为氢或 C_1-C_4 直链烷基；

[0119] c) 被取代或未被取代的 C_1-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环烷基；

[0120] d) C_6 或 C_{10} 被取代或未被取代的芳基；

[0121] e) C_1-C_9 被取代或未被取代的杂环；

[0122] f) C_1-C_{11} 被取代或未被取代的杂芳基；或

[0123] g) R^{11a} 和 R^{11b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环；

[0124] x) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xC(O)R^{13}$ ；

[0125] R^{13} 为：

[0126] a) 被取代或未被取代的 C_1-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环状烷基；

[0127] b) $-OR^{14}$ ；

[0128] R^{14} 为氢、被取代或未被取代的 C_1-C_4 直链烷基、 C_6 或 C_{10} 被取代或未被取代的芳基、 C_1-C_9 被取代或未被取代的杂环、 C_1-C_{11} 被取代或未被取代的杂芳基；

[0129] c) $-N(R^{15a})(R^{15b})$ ；

[0130] R^{15a} 和 R^{15b} 各自独立地为氢、被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环烷基； C_6 或 C_{10} 被取代或未被取代的芳基； C_1 - C_9 被取代或未被取代的杂环； C_1 - C_{11} 被取代或未被取代的杂芳基；或者 R^{15a} 和 R^{15b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有3-10个碳原子和0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的环；

[0131] $xi) - [C(R^{23a})(R^{23b})]_x OC(O)R^{16}$ ；

[0132] R^{16} 为：

[0133] a) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环烷基；

[0134] b) $-N(R^{17a})(R^{17b})$ ；

[0135] R^{17a} 和 R^{17b} 各自独立地为氢、被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环烷基； C_6 或 C_{10} 被取代或未被取代的芳基； C_1 - C_9 被取代或未被取代的杂环； C_1 - C_{11} 被取代或未被取代的杂芳基；或 R^{17a} 和 R^{17b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有3-10个碳原子和0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的环；

[0136] $xii) - [C(R^{23a})(R^{23b})]_x NR^{18}C(O)R^{19}$ ；

[0137] R^{18} 为：

[0138] a) $-H$ ；或

[0139] b) 被取代或未被取代的 C_1 - C_4 直链、 C_3 - C_4 支链或 C_3 - C_4 环状烷基；

[0140] R^{19} 为：

[0141] a) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烷基；

[0142] b) $-N(R^{20a})(R^{20b})$ ；

[0143] R^{20a} 和 R^{20b} 各自独立地为氢、被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烷基； C_6 或 C_{10} 被取代或未被取代的芳基； C_1 - C_9 被取代或未被取代的杂环； C_1 - C_{11} 被取代或未被取代的杂芳基；或 R^{20a} 和 R^{20b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有3-10个碳原子和0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的环；

[0144] $xiii) - [C(R^{23a})(R^{23b})]_x CN$ ；

[0145] $xiv) - [C(R^{23a})(R^{23b})]_x NO_2$ ；

[0146] $xv) - [C(R^{23a})(R^{23b})]_x R^{21}$ ；

[0147] R^{21} 为被1-21个选自 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 的卤素原子取代的 C_1 - C_{10} 直链、 C_3 - C_{10} 支链或 C_3 - C_{10} 环状烷基；

[0148] $xvi) - [C(R^{23a})(R^{23b})]_x SO_2R^{22}$ ；

[0149] R^{22} 为氢、羟基、被取代或未被取代的 C_1 - C_4 直链或 C_3 - C_4 支链烷基；被取代或未被取代的 C_6 、 C_{10} 或 C_{14} 芳基； C_7 - C_{15} 亚烷基芳基； C_1 - C_9 取代或未被取代的杂环；或 C_1 - C_{11} 取代或未被取代的杂芳基；

[0150] R^{23a} 和 R^{23b} 各自独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基；并且

[0151] 指数 x 为0至5的整数。

[0152] 本文公开的化合物包括所有盐形式，例如，碱性基团（尤其是胺）的盐以及酸性基团（尤其是羧酸）的盐。以下是可与碱性基团形成盐的阴离子的非限制性实例：氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、碳酸根、碳酸氢根、磷酸根、甲酸根、乙酸根、丙酸根、丁酸根、丙酮酸根、乳酸根、草酸根、丙二酸根、马来酸根、琥珀酸根、酒石酸根、延胡索酸根、柠檬酸根等。以下是可形成酸性基团的盐的阳离子的非限制性实例：钠离子、锂离子、钾离子、钙

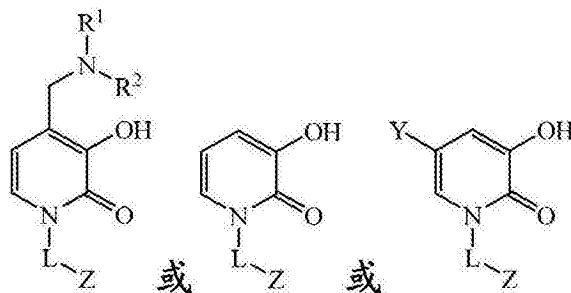
离子、镁离子、铋离子等。

[0153] 对于本公开的目的,术语“化合物”、“类似物”和“物质的组合物”可同样地彼此替代,包括所有对映异构体形式、非对映体形式、盐等,以及术语“化合物”、“类似物”和“物质的组合物”。

[0154] HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂

[0155] 所公开的化合物具有下式:

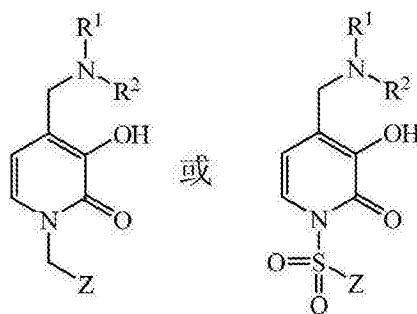
[0156]



[0157] 其中 L 选自 CH_2 或 SO_2 , 从而得到 N-取代的苄基或 N-取代的磺酰基芳基-3-羟基吡啶-2-(1H)-酮。Y、 R^1 和 R^2 在下文中进一步定义。

[0158] 本文公开了 N-取代的苄基和 N-取代的磺酰基芳基-4-氨基亚甲基-3-羟基吡啶-2-(1H)-酮, 其是具有下式的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂:

[0159]

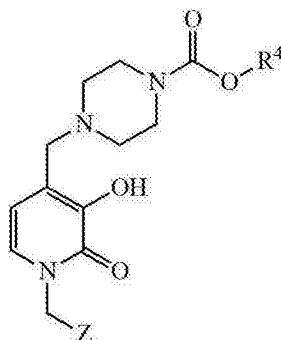


[0160] 其中 R^1 和 R^2 在下文中进一步定义。

[0161] 哌嗪-1-甲酸烷基酯

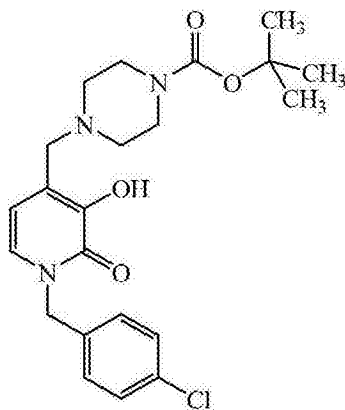
[0162] 这些化合物的一个类别涉及具有下式的 4-[(1-N-(氯-或氟-取代的)-苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基} 哌嗪-1-甲酸 C_1 - C_4 直链或支链烷基酯:

[0163]



[0164] 其中 Z 为被 1-5 个选自氯和氟的卤素原子取代的苄基, R^1 和 R^2 一起形成一个被

烷基羧基单元取代的哌嗪环,其中 R^4 选自 C_1 - C_4 直链或 C_3 - C_4 支链烷基,例如,具有下式的 4-[[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯:



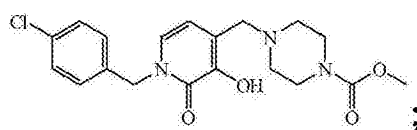
[0166] R^4 单元的一方面涉及其中 R^4 为叔丁基 (C_4) 的化合物。 R^4 单元的另一方面涉及其中 R^4 为甲基 (C_1) 的化合物。 R^4 单元的又一方面涉及其中 R^4 为乙基 (C_2) 的化合物。 R^4 单元的再一方面涉及其中 R^4 选自正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4) 和异丁基 (C_4) 的化合物。 R^4 不为氢,因此,具有式 $-\text{CO}_2\text{H}$ 的羧化物单元明确排除在该类别之外,但可以包括在下文描述的其他类别中。

[0167] Z 为被 1-5 个选自氟和氯的卤素取代的苯基。Z 单元的一个方面涉及其中 Z 为 4-氯苯基的化合物。Z 单元的另一个方面涉及其中 Z 选自 2-氯苯基、3-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基或 4-氟苯基的化合物。Z 单元的又一个方面涉及其中 Z 选自 2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基和 2,6-二氯苯基的化合物。

[0168] 以下是该类别化合物的非限制性实例:

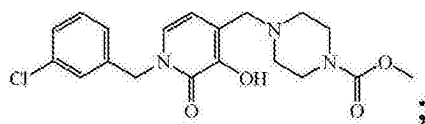
[0169] 具有下式的 4-[[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基]-哌嗪-1-甲酸甲酯:

[0170]



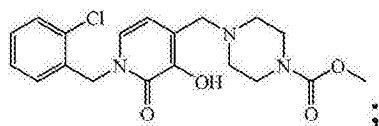
[0171] 具有下式的 4-[[1-(3-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基]-哌嗪-1-甲酸甲酯:

[0172]



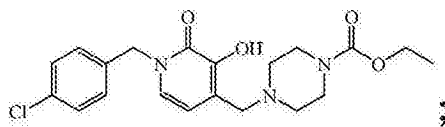
[0173] 具有下式的 4-[[1-(2-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基]-哌嗪-1-甲酸甲酯:

[0174]



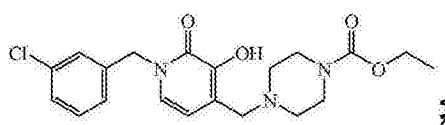
[0175] 具有下式的 4-([1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸乙酯:

[0176]



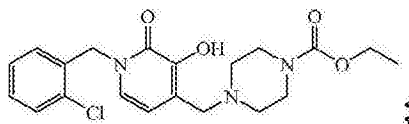
[0177] 具有下式的 4-([1-(3-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸乙酯:

[0178]



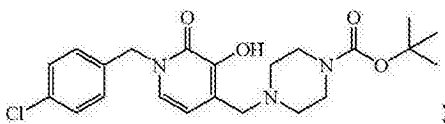
[0179] 具有下式的 4-([1-(2-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸乙酯:

[0180]



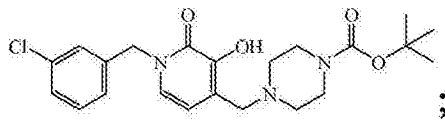
[0181] 具有下式的 4-([1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

[0182]



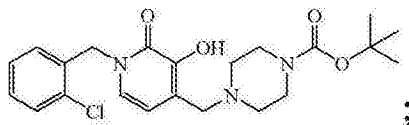
[0183] 具有下式的 4-([1-(3-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

[0184]



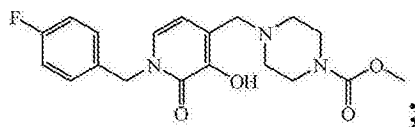
[0185] 具有下式的 4-([1-(2-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

[0186]



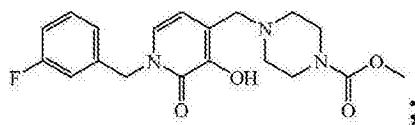
[0187] 具有下式的 4-([1-(4-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸甲酯:

[0188]



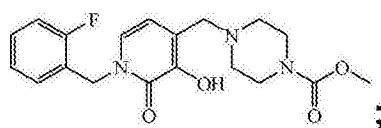
[0189] 具有下式的 4-([1-(3-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸甲酯：

[0190]



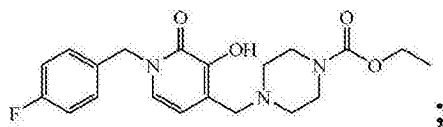
[0191] 具有下式的 4-([1-(2-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸甲酯：

[0192]



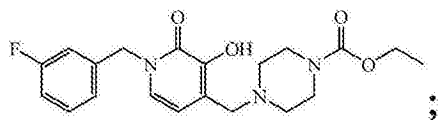
[0193] 具有下式的 4-([1-(4-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸乙酯：

[0194]



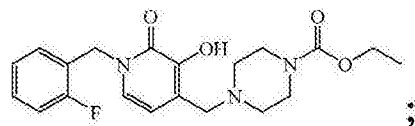
[0195] 具有下式的 4-([1-(3-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸乙酯：

[0196]



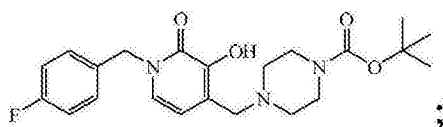
[0197] 具有下式的 4-([1-(2-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸乙酯：

[0198]



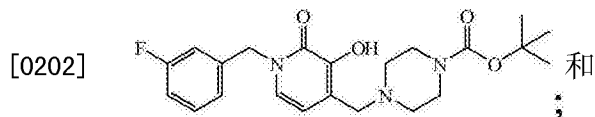
[0199] 具有下式的 4-([1-(4-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯：

[0200]



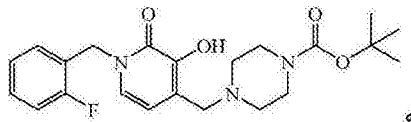
[0201] 具有下式的 4-([1-(3-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲

基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯：



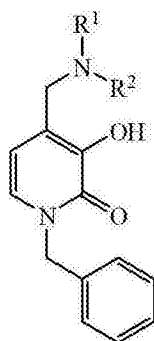
[0203] 具有下式的 4-([1-(2-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯：

[0204]



[0205] 另一化合物类别涉及具有下式的 N-未被取代的-苄基-4-氨基甲基-3-羟基吡啶-2-(1H)-酮，其中 Z 为未被取代的苯基基团：

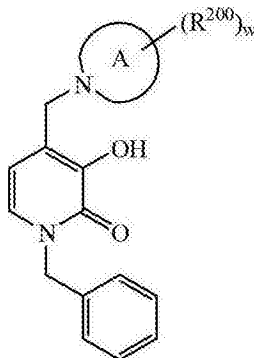
[0206]



[0207] 其中 R¹和 R²一起形成一个被取代或未被取代的杂环或杂芳环。

[0208] 该类别的第一方面涉及具有下式的化合物：

[0209]



[0210] 其中 R¹和 R²一起形成一个被取代或未被取代的具有 2-20 个碳原子和 1-7 个杂原子的环 A 表示的杂环或杂芳环；R²⁰⁰表示 0-40 个氢的取代基。指数 w 为 0-40 的整数。所述环的非限制性实例包括二氮丙啶基 (C₁)、1,2,3,4-四唑基 (C₁)、吡丙啶基 (C₂)、尿唑基 (C₂)、[1,2,3]三唑基 (C₂)、[1,2,4]三唑基 (C₂)、氮杂环丁基 (C₃)、吡唑烷基 (C₃)、咪唑烷基 (C₃)、噁唑烷基 (C₃)、异噁唑啉基 (C₃)、异噁唑基 (C₃)、噻唑烷基 (C₃)、异噻唑基 (C₃)、异噻唑啉基 (C₃)、噁噻唑烷酮基 (C₃)、噁唑烷酮基 (C₃)、乙内酰脲基 (C₃)、1H-咪唑基 (C₃)、吡咯烷基 (C₄)、吗啉基 (C₄)、哌嗪基 (C₄)、哌啶基 (C₄)、哌啶-2-酮基 (戊内酰胺) (C₅)、7H-嘌呤基 (C₅)、9H-嘌呤基 (C₅)、6-氨基-9H-嘌呤基 (C₅)、2,3,4,5-四氢-1H-氮杂基 (C₆)、5H-吡咯并 [3,2-d] 嘧啶基 (C₆)、7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶基 (C₆) 和 1,2,3,4-四氢喹啉 (C₉)。

[0211] 每个 R^{200} 单元独立地选自：

[0212] i) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烷基；例如，甲基 (C_1)、(C₁)、氯甲基 (C_1)、三氟甲基 (C_1)、氨基甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、羟甲基 1-氯乙基 (C_2)、2-羟乙基 (C_2)、1,2-二氟乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、3-羧丙基 (C_3)、环丙基 (C_3)、2-甲基-环丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、环丁基 (C_4)、2,3-二羟基环丁基 (C_4)、戊基 (C_5)、环戊基 (C_5)、己基 (C_6) 和环己基 (C_6) 等；

[0213] ii) 被取代或未被取代的 C_2 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烯基；例如，乙烯基 (C_2)、2-氯乙烯基 (也称为 2-氯乙烯基) (C_2)、3-丙烯基 (C_3)、1-丙烯基 (也称为 2-甲基乙烯基) (C_3)、异丙烯基 (也称为 2-甲基乙烯-2-基) (C_3)、丁烯-4-基 (C_4)、4-羟丁烯-1-基 (C_4)、环丁烯基 (C_4)、环戊烯基 (C_5)、环戊二烯基 (C_5)、环己烯基 (C_6)、7-羟基-7-甲基辛-4-烯-2-基 (C_9) 和 7-羟基-7-甲基辛-3,5-二烯-2-基 (C_9) 等；

[0214] iii) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链或 C_3 - C_{12} 支链炔基；例如，乙炔基 (C_2)、丙-2-炔基 (也称为炔丙基) (C_3)、丙炔-1-基 (C_3)、2-甲基-己-4-炔-1-基 (C_7)、5-羟基-5-甲基己-3-炔基 (C_7)、6-羟基-6-甲基庚-3-炔-2-基 (C_8)、5-羟基-5-乙基庚-3-炔基 (C_9) 等；

[0215] iv) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；例如，苯基 (C_6)、萘-1-基 (C_{10})、萘-2-基 (C_{10})、4-氟苯基 (C_6)、2-羟苯基 (C_6)、3-甲基苯基 (C_6)、2-氨基-4-氟苯基 (C_6)、2-(N,N-二乙氨基) 苯基 (C_6)、2-氰苯基 (C_6)、2,6-二-叔丁基苯基 (C_6)、3-甲氧苯基 (C_6)、8-羟基萘-2-基 (C_{10})、4,5-二甲氧萘-1-基 (C_{10})、6-氰-萘-1-基 (C_{10}) 等；

[0216] v) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环；例如，二氮丙啶基 (C_1)、吡丙啶基 (C_2)、尿唑基 (C_2)、氮杂环丁基 (C_3)、吡唑烷基 (C_3)、咪唑烷基 (C_3)、噁唑烷基 (C_3)、异噁唑啉基 (C_3)、异噁唑基 (C_3)、噻唑烷基 (C_3)、异噻唑基 (C_3)、异噻唑啉基 (C_3)、噁噻唑烷酮基、(C_3)、噁唑烷酮基 (C_3)、乙内酰脲基 (C_3)、四氢呋喃基 (C_4)、吡咯烷基 (C_4)、吗啉基 (C_4)、哌嗪基 (C_4)、哌啶基 (C_4)、二氢吡喃基 (C_5)、四氢吡喃基 (C_5)、哌啶-2-酮基 (戊内酰胺) (C_5) 等；

[0217] vi) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{11} 杂芳基；例如，1,2,3,4-四唑基 (C_1)、[1,2,3] 三唑基 (C_2)、[1,2,4] 三唑基 (C_2)、三嗪基 (C_3)、噻唑基 (C_3)、1H-咪唑基 (C_3)、噁唑基 (C_3)、呋喃基 (C_4)、噻吩基 (C_4)、噻啶基 (C_4)、吡啶基 (C_5) 等；

[0218] vii) 卤素；例如，-F、-Cl、-Br 或 -I；

[0219] viii) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yOR^{24}$ ；

[0220] R^{24} 选自：

[0221] a) -H；

[0222] b) 被取代或未被取代的 C_2 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烷基；

[0223] c) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基或 C_7 或 C_{10} 亚烷基芳基；例如，苯基或苄基

[0224] d) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环；

[0225] e) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{11} 杂芳基；

[0226] 例如，-OH、-CH₂OH、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃ 和 -CH₂OCH₂CH₂CH₃；

[0227] ix) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yN(R^{25a})(R^{25b})$ ；

[0228] R^{25a} 和 R^{25b} 各自独立地选自：

- [0229] a) -H ;
- [0230] b) -OR²⁶ ;
- [0231] R²⁶为氢或 C₁-C₄直链烷基 ;
- [0232] c) 被取代或未被取代的 C₂-C₁₂直链、C₃-C₁₂支链或 C₃-C₁₂环状烷基 ;
- [0233] d) 被取代或未被取代的 C₆或 C₁₀芳基 ;
- [0234] e) 被取代或未被取代的 C₁-C₉杂环 ;
- [0235] f) 被取代或未被取代的 C₁-C₁₁杂芳基 ;或者
- [0236] g) R^{25a}和 R^{25b}可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环 ;
- [0237] 例如, -NH₂、-CH₂NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHOH、-NHOCCH₃、-NH(CH₂CH₃)、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂NH(CH₂CH₃) 等 ;
- [0238] x) -[C(R^{37a})(R^{37b})]_yC(O)R²⁷ ;
- [0239] R²⁷为 :
- [0240] a) 被取代或未被取代的 C₂-C₁₂直链、C₃-C₁₂支链或 C₃-C₁₂环状烷基 ;
- [0241] b) -OR²⁸ ;
- [0242] R²⁸为氢、被取代或未被取代的 C₁-C₄直链烷基、被取代或未被取代的 C₆或 C₁₀芳基、被取代或未被取代的 C₁-C₉杂环、被取代或未被取代的 C₁-C₁₁杂芳基 ;
- [0243] c) -N(R^{29a})(R^{29b}) ;
- [0244] R^{29a}和 R^{29b}各自独立地为氢、被取代或未被取代的 C₂-C₁₂直链、C₃-C₁₂支链或 C₃-C₁₂环状烷基 ;被取代或未被取代的 C₆或 C₁₀芳基、被取代或未被取代的 C₁-C₉杂环、被取代或未被取代的 C₁-C₁₁杂芳基 ;或 R^{29a}和 R^{29b}可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环 ;
- [0245] 例如, -COCH₃、-CH₂COCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂COCH₂CH₃、-COCH₂CH₂CH₃、-CH₂COCH₂CH₂CH₃ 等 ;
- [0246] xi) -[C(R^{37a})(R^{37b})]_yOC(O)R³⁰ ;
- [0247] R³⁰为 :
- [0248] a) C₁-C₁₂被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基 ;
- [0249] b) -N(R^{31a})(R^{31b}) ;
- [0250] R^{31a}和 R^{31b}各自独立地为氢、被取代或未被取代的 C₂-C₁₂直链、C₃-C₁₂支链或 C₃-C₁₂环状烷基 ;被取代或未被取代的 C₆或 C₁₀芳基、被取代或未被取代的 C₁-C₉杂环、被取代或未被取代的 C₁-C₁₁杂芳基 ;或 R^{31a}和 R^{31b}可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环 ;
- [0251] 例如, -OC(O)CH₃、-CH₂OC(O)CH₃、-OC(O)NH₂、-CH₂OC(O)NH₂、-OC(O)NHCH₃、-CH₂OC(O)NHCH₃、-OC(O)N(CH₃)₂、-CH₂OC(O)N(CH₃)₂ 等 ;
- [0252] xii) -[C(R^{37a})(R^{37b})]_yNR³²C(O)R³³ ;
- [0253] R³²为 :
- [0254] a) -H ;或者
- [0255] b) 被取代或未被取代的 C₁-C₄直链、C₃-C₄支链或 C₃-C₄环状烷基 ;
- [0256] R³³为 :

[0257] a) 被取代或未被取代的 C_2-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环状烷基；

[0258] b) $-N(R^{34a})(R^{34b})$ ；

[0259] R^{34a} 和 R^{34b} 各自独立地为氢、被取代或未被取代的 C_2-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环状烷基；被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、被取代或未被取代的 C_1-C_9 杂环、被取代或未被取代的 C_1-C_{11} 杂芳基； C_1-C_{11} 取代或未被取代的杂芳基；或 R^{34a} 和 R^{34b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环；

[0260] 例如， $-NHC(O)CH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-CH_2NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)NHCH_3$ 、 $-OC(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)N(CH_3)_2$ 等；

[0261] xiii) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yCN$ ；例如， $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 和 $-CH_2CH_2CN$ ；

[0262] xiv) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yNO_2$ ；例如， $-NO_2$ 、 $-CH_2NO_2$ 和 $-CH_2CH_2NO_2$ ；

[0263] xv) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yR^{35}$ ；例如， $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 或 $-CBr_3$ ；

[0264] R^{35} 为被 1-21 个选自 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 的卤素原子取代的 C_1-C_{10} 直链、 C_3-C_{10} 支链或 C_3-C_{10} 环状烷基；

[0265] xvi) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_ySO_2R^{36}$ ；

[0266] R^{36} 为氢、羟基、被取代或未被取代的 C_1-C_4 直链或 C_3-C_4 支链烷基；被取代或未被取代的 C_6 、 C_{10} 或 C_{14} 芳基； C_7-C_{15} 亚烷基芳基；被取代或未被取代的 C_1-C_9 杂环；或被取代或未被取代的 C_1-C_{11} 杂芳基；

[0267] 例如， $-SO_2H$ 、 $-CH_2SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-SO_2C_6H_5$ 和 $-CH_2SO_2C_6H_5$ ；并且

[0268] xvii) 环碳原子上的两个氢原子可以被取代以形成 $=O$ 、 $=S$ 或 $=NH$ 单元；

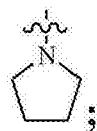
[0269] R^{37a} 和 R^{37b} 各自独立地为氢或 C_1-C_4 烷基；并且

[0270] 指数 y 为 0 至 5 的整数。

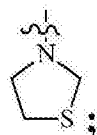
[0271] 该方面的第一实施方案涉及其中 R^1 和 R^2 一起形成一个 5 元被取代或未被取代的 C_1-C_4 杂环或者被取代或未被取代的 C_1-C_4 杂芳环的化合物，其非限制性实例包括选自如下结构的环：

[0272]

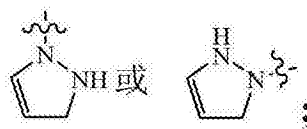
i)



ii)



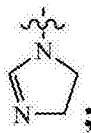
ii)



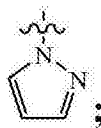
iii)

[0273]

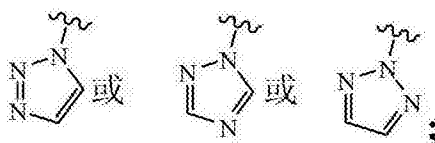
iv)



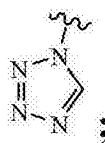
v)



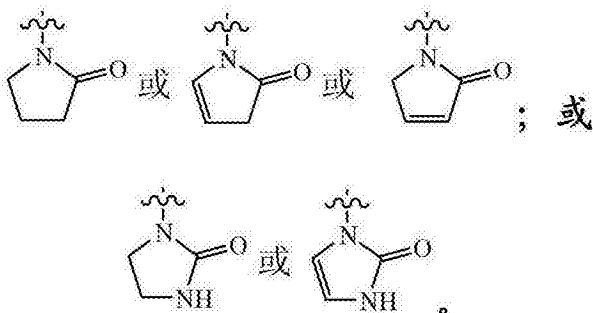
vi)



vii)

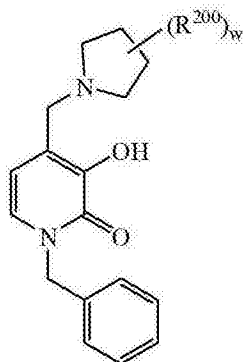


viii)



[0274] 该实施方案的第一迭代方案涉及具有下式的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂：

[0275]



[0276] R^{200} 代表环氢的 0-2 个取代基, 其中所述氢的取代基独立地选自：

[0277] i) C_1 - C_4 直链或 C_3 - C_4 支链烷基；

[0278] ii) C_1 - C_4 直链或 C_3 - C_4 支链烷氧基；

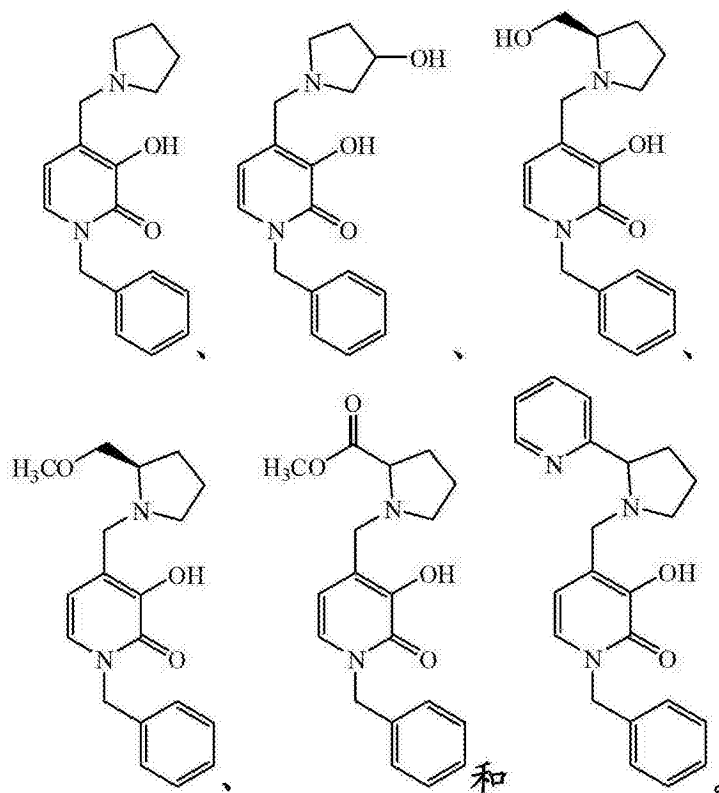
[0279] iii) 羟基；

[0280] iv) 氰基；

[0281] v) 硝基；

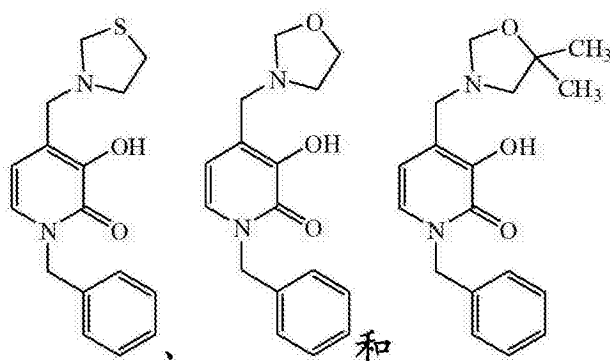
[0282] vi) 氨基、甲基氨基或二甲基氨基；

- [0283] vii) 羧基、甲基羧基 ;或乙基羧基 ;
 [0284] viii) 甲酰基、乙酰基或丙酰基 ;
 [0285] ix) 酰胺基、甲基酰胺基或二甲基酰胺基 ;
 [0286] x) 卤素 ;
 [0287] xi) 杂环 ;或
 [0288] xii) 杂芳基。
 [0289] 该迭代方案的非限制性实例包括具有下式的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂 :
 [0290]



[0291] 该实施方案的另一个迭代方案涉及其中 R^1 和 R^2 一起形成一个环中具有多于一个杂原子的 5 元被取代或未被取代的杂环或杂芳环的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。非限制性实例包括 :

[0292]

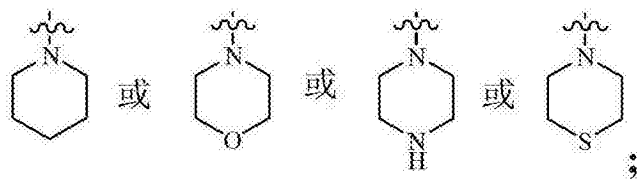


[0293] 该方面的另一实施方案涉及其中 R^1 和 R^2 一起形成一个被取代或未被取代的 C_4 - C_{11} 杂环或者被取代或未被取代的 C_4 - C_{11} 杂芳环的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂, 其非限制性

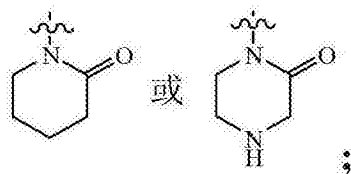
实例选自：

[0294]

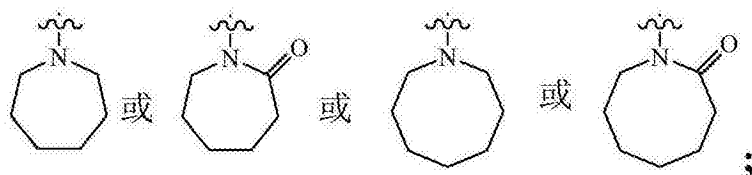
i)



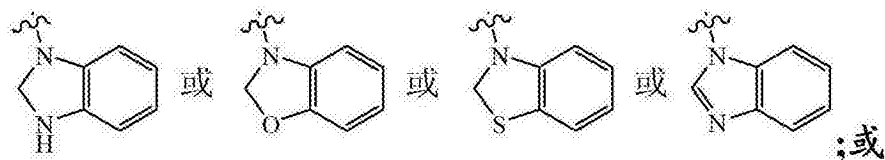
ii)



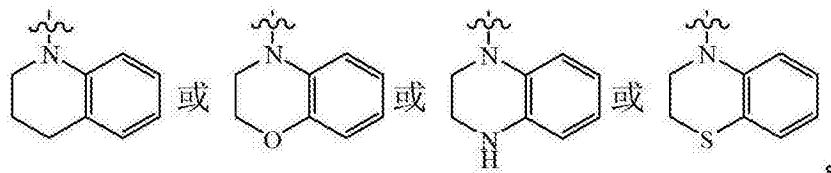
iii)



iv)

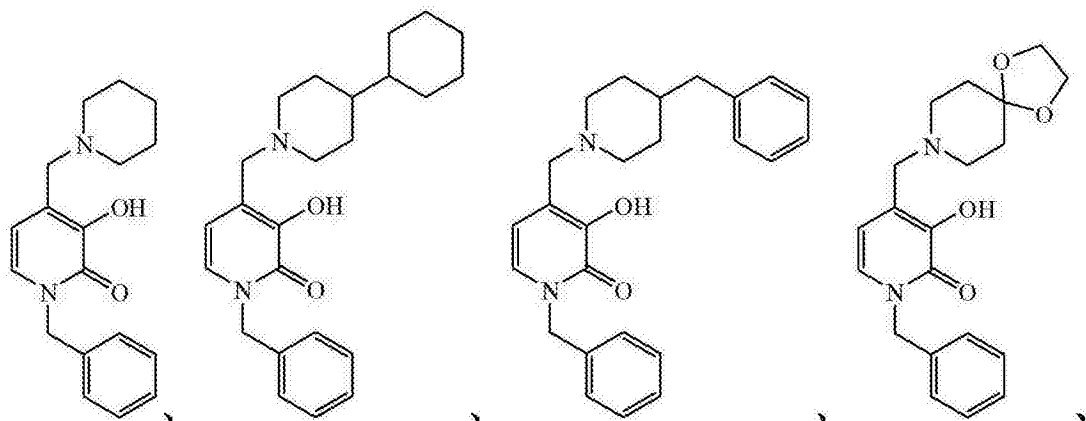


v)

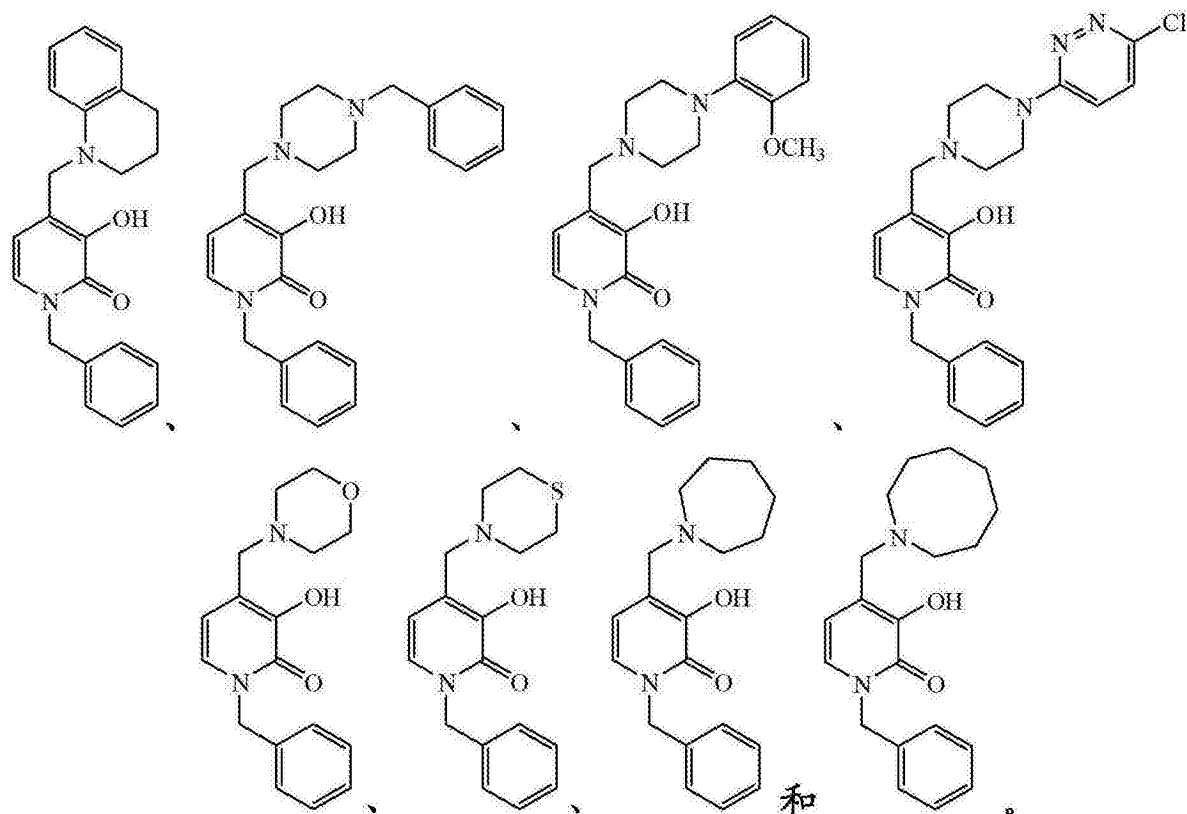


[0295] 该实施方案的非限制性实例包括：

[0296]

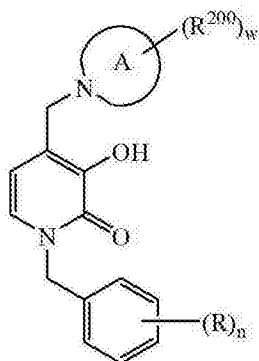


[0297]



[0298] 另一类别的化合物具有下式：

[0299]



[0300] 其中 R²⁰⁰和指数 w 与上文定义相同。R 代表 0-5 个氢的取代基，其中每个 R 独立地选自：

[0301] i) C₁-C₁₂被取代或被未取代的直链、支链或环状烷基；例如，甲基 (C₁)、(C₁)、氯甲基 (C₁)、三氟甲基 (C₁)、氨基甲基 (C₁)、乙基 (C₂)、羟甲基 1-氯乙基 (C₂)、2-羟乙基 (C₂)、1,2-二氟乙基 (C₂)、正丙基 (C₃)、异丙基 (C₃)、3-羧丙基 (C₃)、环丙基 (C₃)、2-甲基-环丙基 (C₃)、正丁基 (C₄)、仲丁基 (C₄)、异丁基 (C₄)、叔丁基 (C₄)、环丁基 (C₄)、2,3-二羟基环丁基 (C₄)、戊基 (C₅)、环戊基 (C₅)、己基 (C₆) 和环己基 (C₆) 等；

[0302] ii) C₂-C₁₂被取代或未被取代的直链、支链或环状烯基；例如，乙烯基 (C₂)、2-氯乙烯基 (也称为 2-氯乙烯基) (C₂)、3-丙烯基 (C₃)、1-丙烯基 (也称为 2-甲基乙烯基) (C₃)、异丙烯基 (也称为 2-甲基乙烯-2-基) (C₃)、丁烯-4-基 (C₄)、4-羟丁烯-1-基 (C₄)、环丁烯基 (C₄)、环戊烯基 (C₅)、环戊二烯基 (C₅)、环己烯基 (C₆)、7-羟基-7-甲基辛-4-烯-2-基

(C₉) 和 7-羟基-7-甲基辛-3,5-二烯-2-基 (C₉) 等;

[0303] iii) C₂-C₁₂被取代或未被取代的直链或支链炔基;例如,乙炔基 (C₂)、丙-2-炔基 (也称为炔丙基) (C₃)、丙炔-1-基 (C₃)、2-甲基-己-4-炔-1-基 (C₇);5-羟基-5-甲基己-3-炔基 (C₇)、6-羟基-6-甲基庚-3-炔-2-基 (C₈)、5-羟基-5-乙基庚-3-炔基 (C₉) 等;

[0304] iv) C₆或 C₁₀被取代或未被取代的芳基;例如,苯基 (C₆)、萘-1-基 (C₁₀)、萘-2-基 (C₁₀)、4-氟苯基 (C₆)、2-羟苯基 (C₆)、3-甲基苯基 (C₆)、2-氨基-4-氟苯基 (C₆)、2-(N,N-二乙氨基)苯基 (C₆)、2-氰苯基 (C₆)、2,6-二-叔丁基苯基 (C₆)、3-甲氧苯基 (C₆)、8-羟基萘-2-基 (C₁₀)、4,5-二甲氧萘-1-基 (C₁₀)、6-氰-萘-1-基 (C₁₀) 等;

[0305] v) C₁-C₉被取代或未被取代的杂环;例如,二氮丙啶基 (C₁)、吡丙啶基 (C₂)、尿唑基 (C₂)、氮杂环丁基 (C₃)、吡唑烷基 (C₃)、咪唑烷基 (C₃)、噁唑烷基 (C₃)、异噁唑啉基 (C₃)、异噁唑基 (C₃)、噻唑烷基 (C₃)、异噻唑基 (C₃)、异噻唑啉基 (C₃)、噁噻唑烷酮基 (C₃)、噁唑烷酮基 (C₃)、乙内酰脲基 (C₃)、四氢呋喃基 (C₄)、吡咯烷基 (C₄)、吗啉基 (C₄)、哌嗪基 (C₄)、哌啶基 (C₄)、二氢吡喃基 (C₅)、四氢吡喃基 (C₅)、哌啶-2-酮基 (戊内酰胺) (C₅) 等;

[0306] vi) C₁-C₁₁被取代或未被取代的杂芳基;例如,1,2,3,4-四唑基 (C₁)、[1,2,3]三唑基 (C₂)、[1,2,4]三唑基 (C₂)、三嗪基 (C₃)、噻唑基 (C₃)、1H-咪唑基 (C₃)、噁唑基 (C₃)、呋喃基 (C₄)、噻吩基 (C₄)、嘧啶基 (C₄)、吡啶基 (C₅) 等;

[0307] vii) 卤素;例如,-F、-Cl、-Br 或 -I;

[0308] viii) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR¹⁰;

[0309] R¹⁰选自:

[0310] a) -H;

[0311] b) C₁-C₁₂被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基;

[0312] c) C₆或 C₁₀被取代或未被取代的芳基或亚烷基芳基;

[0313] d) C₁-C₉被取代或未被取代的杂环;

[0314] e) C₁-C₁₁被取代或未被取代的杂芳基;

[0315] 例如, -OH、-CH₂OH、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃和 -CH₂OCH₂CH₂CH₃;

[0316] ix) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xN(R^{11a})(R^{11b});

[0317] R^{11a}和 R^{11b}各自独立地选自:

[0318] a) -H;

[0319] b) -OR¹²;

[0320] R¹²为氢或 C₁-C₄直链烷基;

[0321] c) C₁-C₁₂被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基;

[0322] d) C₆或 C₁₀被取代或未被取代的芳基;

[0323] e) C₁-C₉被取代或未被取代的杂环;

[0324] f) C₁-C₁₁被取代或未被取代的杂芳基;或者

[0325] g) R^{11a}和 R^{11b}可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环;

[0326] 例如, -NH₂、-CH₂NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHOH、-NHCH₃、-NH(CH₂CH₃)、-CH₂NHCH₃、-CH₂

$N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NH(CH_2CH_3)$ 等；

[0327] $x)-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xC(O)R^{13}$ ；

[0328] R^{13} 为：

[0329] a) C_1-C_{12} 被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基；

[0330] b) $-OR^{14}$ ；

[0331] R^{14} 为氢、被取代或未被取代的 C_1-C_4 直链烷基、 C_6 或 C_{10} 被取代或未被取代的芳基、 C_1-C_9 被取代或未被取代的杂环、 C_1-C_{11} 被取代或未被取代的杂芳基；

[0332] c) $-N(R^{15a})(R^{15b})$ ；

[0333] R^{15a} 和 R^{15b} 各自独立地为氢、 C_1-C_{12} 被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基； C_6 或 C_{10} 被取代或未被取代的芳基； C_1-C_9 被取代或未被取代的杂环； C_1-C_{11} 被取代或未被取代的杂芳基；或者 R^{15a} 和 R^{15b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环；

[0334] 例如， $-COCH_3$ 、 $-CH_2COCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2COCH_2CH_3$ 、 $-COCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$ 等；

[0335] $xi)-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOC(O)R^{16}$ ；

[0336] R^{16} 为：

[0337] a) C_1-C_{12} 被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基；

[0338] b) $-N(R^{17a})(R^{17b})$ ；

[0339] R^{17a} 和 R^{17b} 各自独立地为氢、 C_1-C_{12} 被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基； C_6 或 C_{10} 被取代或未被取代的芳基； C_1-C_9 被取代或未被取代的杂环； C_1-C_{11} 被取代或未被取代的杂芳基；或者 R^{17a} 和 R^{17b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环；

[0340] $xii)-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNR^{18}C(O)R^{19}$ ；

[0341] R^{18} 为：

[0342] a) $-H$ ；或者

[0343] b) C_1-C_4 被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基；

[0344] R^{19} 为：

[0345] a) C_1-C_{12} 被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基；

[0346] b) $-N(R^{20a})(R^{20b})$ ；

[0347] R^{20a} 和 R^{20b} 各自独立地为氢、 C_1-C_{12} 被取代或未被取代的直链、支链或环状烷基； C_6 或 C_{10} 被取代或未被取代的芳基； C_1-C_9 被取代或未被取代的杂环； C_1-C_{11} 被取代或未被取代的杂芳基；或者 R^{20a} 和 R^{20b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环；

[0348] 例如， $-NHC(O)CH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-CH_2NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)NHCH_3$ 、 $-OC(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)N(CH_3)_2$ 等；

[0349] $xiii)-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xCN$ ；例如， $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 和 $-CH_2CH_2CN$ ；

[0350] $xiv)-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNO_2$ ；例如， $-NO_2$ 、 $-CH_2NO_2$ 和 $-CH_2CH_2NO_2$ ；

[0351] $xv)-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xR^{21}$ ；例如， $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 或 $-CBr_3$ ；

[0352] R^{21} 为被 1-21 个选自 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 的卤素原子取代的 C_1-C_{10} 直链、支链或环

状烷基；

[0353] xvi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xSO_2R^{22}$;

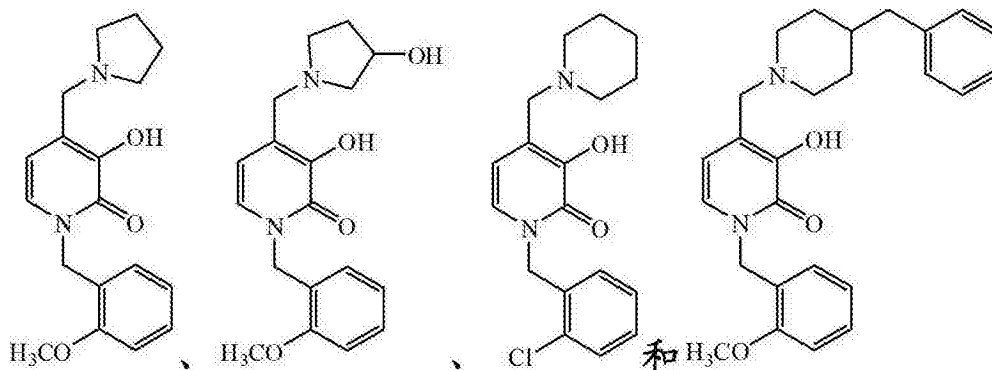
[0354] R^{22} 为氢、羟基、被取代或未被取代的 C_1 - C_4 直链或支链烷基；被取代或未被取代的 C_6 、 C_{10} 或 C_{14} 芳基； C_7 - C_{15} 亚烷基芳基； C_1 - C_9 被取代或未被取代的杂环；或 C_1 - C_{11} 被取代或未被取代的杂芳基；例如， $-SO_2H$ 、 $-CH_2SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-SO_2C_6H_5$ 和 $-CH_2SO_2C_6H_5$ ；

[0355] R^{23a} 和 R^{23b} 各自独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基；并且

[0356] 指数 x 为 0 至 5 的整数。

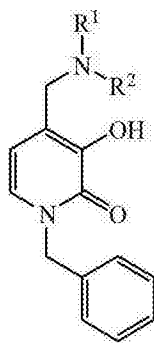
[0357] 该类别的非限制性实例包括具有下式的化合物：

[0358]



[0359] 另一类别的化合物涉及具有下式的未被取代的 N-苄基-4-氨基甲基-3-羟基吡啶-2-(1H)-酮：

[0360]



[0361] 其中 R^1 和 R^2 各自独立地选自：

[0362] i) 氢；

[0363] ii) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 直链、支链或环状烷基；

[0364] iii) 被取代或未被取代的 C_2 - C_{10} 直链、支链或环状烯基；

[0365] iv) 被取代或未被取代的 C_2 - C_{10} 直链或支链炔基；

[0366] v) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；

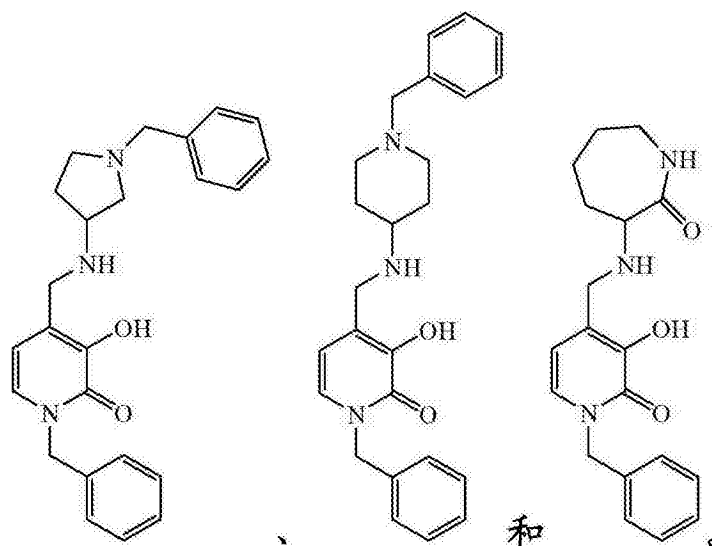
[0367] vi) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环；或

[0368] vii) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂芳基。

[0369] 该类别的第一方面涉及其中 R^2 为氢且 R^1 为被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环或 C_1 - C_9 杂芳基的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。在第一个实施方案中， R^1 为被取代的杂环基团，其非限制性实例包括吡丙啶基 (C_2)、氮杂环丁基 (C_3)、吡咯烷基 (C_4)、吗啉基 (C_4)、哌嗪基 (C_4)、哌啶基 (C_4)、哌啶-2-酮基 (戊内酰胺) (C_5) 和氮杂环庚-2-酮基 (己内酰胺) (C_6)，

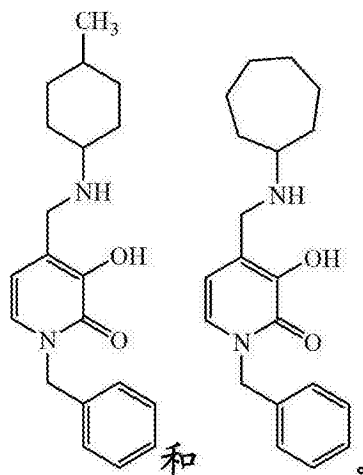
其中所述 R^1 单元可以结合于所述环中任意位置处的氮原子。另外,所述 C_1-C_9 杂环或 C_1-C_9 杂芳环可以在无论环碳或环杂原子(例如环氮)的任意位置被取代。该实施方案的非限制性实例包括:

[0370]



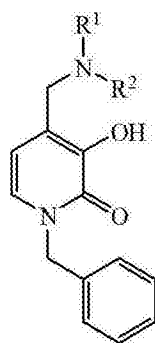
[0371] 在另一个实施方案中, R^2 为氢且 R^1 为被取代或未被取代的 C_3-C_{12} 环烷基, 其中所述环烷基环可以在任意环位置处被取代。该实施方案的非限制性实例包括:

[0372]



[0373] 又一化合物类别涉及具有下式的未被取代的 N-苄基-4-氨基甲基-3-羟基吡啶-2-(1H)-酮:

[0374]



[0375] R^1 和 R^2 各自独立地为氢或者被取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基,其中所述烷基单元可以被一个或多个独立选自如下基团的单元取代:

[0376] i) C_1 - C_8 直链、支链或环状烷氧基;

[0377] ii) 羟基;

[0378] iii) 卤素;

[0379] iv) 氰基;

[0380] v) 氨基、 C_1 - C_8 单-烷基氨基、 C_1 - C_8 二-烷基氨基;

[0381] vi) $-SR^{40}$; R^{40} 为氢或 C_1 - C_4 直链或支链烷基;

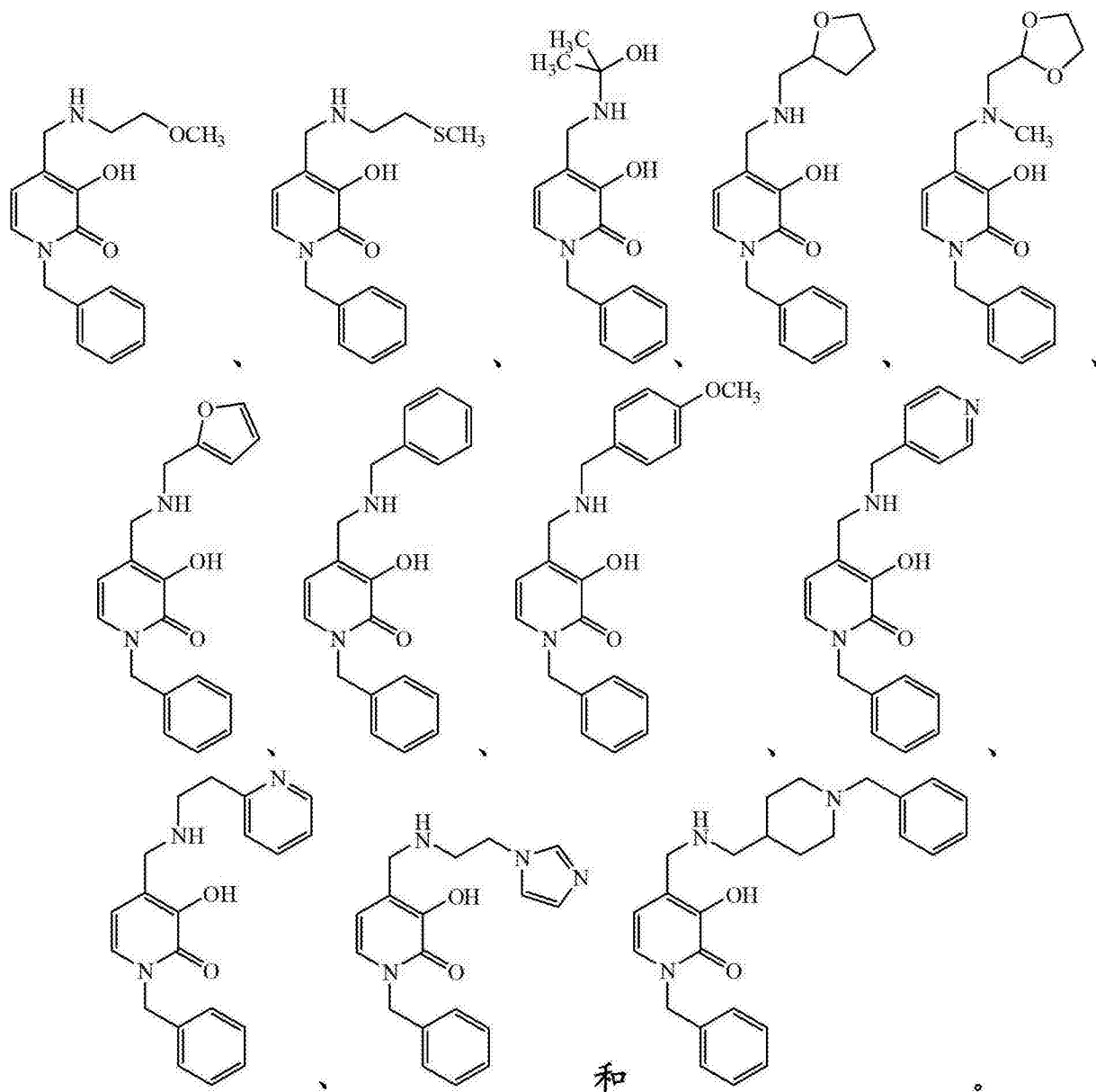
[0382] vii) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基;

[0383] viii) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环;或

[0384] ix) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂芳基。

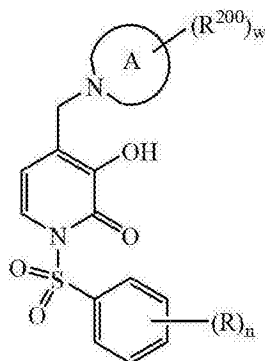
[0385] 该类别的非限制性实例包括:

[0386]



[0387] 再一类别的所公开化合物具有下式：

[0388]



[0389] 其中 R^{200} 和指数 w 与上文定义相同。R 代表 0-5 个氢的取代基、其中每个 R 独立地选自：

[0390] i) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烷基；例如，甲基 (C_1)、(C₁)、氯甲基 (C_1)、三氟甲基 (C_1)、氨基甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、羟甲基 1-氯乙基 (C_2)、2-羟乙基 (C_2)、1,2-二氟乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、3-羧丙基 (C_3)、环丙基 (C_3)、2-甲基-环丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、环丁基 (C_4)、2,3-二羟基环丁基 (C_4)、戊基 (C_5)、环戊基 (C_5)、己基 (C_6) 和环己基 (C_6) 等；

[0391] ii) 被取代或未被取代的 C_2 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烯基；例如，乙烯基 (C_2)、2-氯乙烯基（也称为 2-氯乙烯基）(C_2)、3-丙烯基 (C_3)、1-丙烯基（也称为 2-甲基乙烯基）(C_3)、异丙烯基（也称为 2-甲基乙烯-2-基）(C_3)、丁烯-4-基 (C_4)、4-羟丁烯-1-基 (C_4)、环丁烯基 (C_4)、环戊烯基 (C_5)、环戊二烯基 (C_5)、环己烯基 (C_6)、7-羟基-7-甲基辛-4-烯-2-基 (C_9) 和 7-羟基-7-甲基辛-3,5-二烯-2-基 (C_9) 等；

[0392] iii) 被取代或未被取代的 C_2 - C_{12} 直链或 C_3 - C_{12} 支链炔基；例如，乙炔基 (C_2)、丙-2-炔基（也称为炔丙基）(C_3)、丙炔-1-基 (C_3)、2-甲基-己-4-炔-1-基 (C_7)；5-羟基-5-甲基己-3-炔基 (C_7)、6-羟基-6-甲基庚-3-炔-2-基 (C_8)、5-羟基-5-乙基庚-3-炔基 (C_9) 等；

[0393] iv) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；例如，苯基 (C_6)、萘-1-基 (C_{10})、萘-2-基 (C_{10})、4-氟苯基 (C_6)、2-羟苯基 (C_6)、3-甲基苯基 (C_6)、2-氨基-4-氟苯基 (C_6)、2-(N,N-二乙氨基)苯基 (C_6)、2-氰苯基 (C_6)、2,6-二-叔丁基苯基 (C_6)、3-甲氧苯基 (C_6)、8-羟基萘-2-基 (C_{10})、4,5-二甲氧萘-1-基 (C_{10})、6-氰-萘-1-基 (C_{10}) 等；

[0394] v) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环；例如，二氮丙啶基 (C_1)、吡丙啶基 (C_2)、尿唑基 (C_2)、氮杂环丁基 (C_3)、吡唑烷基 (C_3)、咪唑烷基 (C_3)、噁唑烷基 (C_3)、异噁唑啉基 (C_3)、异噁唑基 (C_3)、噻唑烷基 (C_3)、异噻唑基 (C_3)、异噻唑啉基 (C_3)、噁噻唑烷酮基 (C_3)、噁唑烷酮基 (C_3)、乙内酰脲基 (C_3)、四氢呋喃基 (C_4)、吡咯烷基 (C_4)、吗啉基 (C_4)、哌嗪基 (C_4)、哌啶基 (C_4)、二氢吡喃基 (C_5)、四氢吡喃基 (C_5)、哌啶-2-酮基（戊内酰胺）(C_5) 等；

[0395] vi) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{11} 杂芳基；例如，1,2,3,4-四唑基 (C_1)、[1,2,3] 三唑基 (C_2)、[1,2,4] 三唑基 (C_2)、三嗪基 (C_3)、噻唑基 (C_3)、1H-咪唑基 (C_3)、噁唑基 (C_3)、呋喃基 (C_4)、噻吩基 (C_4)、嘧啶基 (C_4)、吡啶基 (C_5) 等；

[0396] vii) 卤素；例如、-F、-Cl、-Br 或 -I；

- [0397] viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$;
- [0398] R^{10} 选自:
- [0399] a) $-H$;
- [0400] b) 被取代或未被取代的 C_1-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环状烷基;
- [0401] c) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基或 C_7 或 C_{10} 亚烷基芳基;
- [0402] d) 被取代或未被取代的 C_1-C_9 杂环;
- [0403] e) 被取代或未被取代的 C_1-C_{11} 杂芳基;
- [0404] 例如, $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 和 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;
- [0405] ix) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xN(R^{11a})(R^{11b})$;
- [0406] R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立地选自:
- [0407] a) $-H$;
- [0408] b) $-OR^{12}$;
- [0409] R^{12} 为氢或 C_1-C_4 直链烷基;
- [0410] c) 被取代或未被取代的 C_1-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环状烷基;
- [0411] d) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基;
- [0412] e) 被取代或未被取代的 C_1-C_9 杂环;
- [0413] f) 被取代或未被取代的 C_1-C_{11} 杂芳基;或
- [0414] g) R^{11a} 和 R^{11b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环;
- [0415] 例如, $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHOCH_3$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NH(CH_2CH_3)$ 等;
- [0416] x) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xC(O)R^{13}$;
- [0417] R^{13} 为:
- [0418] a) 被取代或未被取代的 C_1-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环状烷基;
- [0419] b) $-OR^{14}$;
- [0420] R^{14} 为氢、被取代或未被取代的 C_1-C_4 直链烷基、被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、被取代或未被取代的 C_1-C_9 杂环、被取代或未被取代的 C_1-C_{11} 杂芳基;
- [0421] c) $-N(R^{15a})(R^{15b})$;
- [0422] R^{15a} 和 R^{15b} 各自独立地为氢、被取代或未被取代的 C_1-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环状烷基;被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基;被取代或未被取代的 C_1-C_9 杂环;被取代或未被取代的 C_1-C_{11} 杂芳基;或 R^{15a} 和 R^{15b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有 3-10 个碳原子和 0-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的环;
- [0423] 例如, $-COCH_3$ 、 $-CH_2COCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2COCH_2CH_3$ 、 $-COCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$ 等;
- [0424] xi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOC(O)R^{16}$;
- [0425] R^{16} 为:
- [0426] a) 被取代或未被取代的 C_1-C_{12} 直链、 C_3-C_{12} 支链或 C_3-C_{12} 环状烷基;
- [0427] b) $-N(R^{17a})(R^{17b})$;

[0428] R^{17a} 和 R^{17b} 各自独立地为氢、被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烷基；被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环；被取代或未被取代的 C_1 - C_{11} 杂芳基；或者 R^{17a} 和 R^{17b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有3-10个碳原子和0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的环；

[0429] xii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNR^{18}C(O)R^{19}$ ；

[0430] R^{18} 为：

[0431] a) -H；或

[0432] b) 被取代或未被取代的 C_1 - C_4 直链、 C_3 - C_4 支链或 C_3 - C_4 环状烷基；

[0433] R^{19} 为：

[0434] a) 被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烷基；

[0435] b) $-N(R^{20a})(R^{20b})$ ；

[0436] R^{20a} 和 R^{20b} 各自独立地为氢、被取代或未被取代的 C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 环状烷基；被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环；被取代或未被取代的 C_1 - C_{11} 杂芳基；或者 R^{20a} 和 R^{20b} 可以一起形成一个被取代或未被取代的具有3-10个碳原子和0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的环；

[0437] 例如， $-NHC(O)CH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-CH_2NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)NHCH_3$ 、 $-OC(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)N(CH_3)_2$ 等；

[0438] xiii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xCN$ ；例如， $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 和 $-CH_2CH_2CN$ ；

[0439] xiv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNO_2$ ；例如， $-NO_2$ 、 $-CH_2NO_2$ 和 $-CH_2CH_2NO_2$ ；

[0440] xv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xR^{21}$ ；例如， $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 或 $-CBr_3$ ；

[0441] R^{21} 为被1-21个选自-F、-Cl、-Br或-I的卤素原子取代的 C_1 - C_{10} 直链、支链或环状烷基；

[0442] xvi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xSO_2R^{22}$ ；

[0443] R^{22} 为氢、羟基、被取代或未被取代的 C_1 - C_4 直链或 C_3 - C_4 支链烷基；被取代或未被取代的 C_6 、 C_{10} 或 C_{14} 芳基； C_7 - C_{15} 亚烷基芳基；被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环；或被取代或未被取代的 C_1 - C_{11} 杂芳基；例如， $-SO_2H$ 、 $-CH_2SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-SO_2C_6H_5$ 和 $-CH_2SO_2C_6H_5$ ；

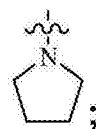
[0444] R^{23a} 和 R^{23b} 各自独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基；并且

[0445] 指数x为0至5的整数。

[0446] 该类别的一方面实施方案涉及其中 R^1 和 R^2 一起形成一个5元被取代或未被取代的 C_1 - C_4 杂环或者被取代或未被取代的 C_1 - C_4 杂芳环的HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂，其非限制性实例包括选自如下的环：

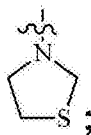
[0447]

i)

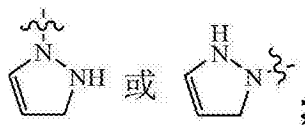


[0448]

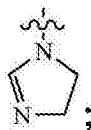
ii)



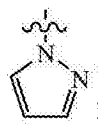
ii)



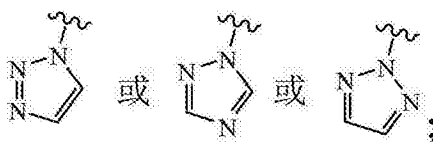
iii)



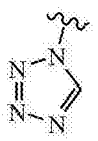
iv)



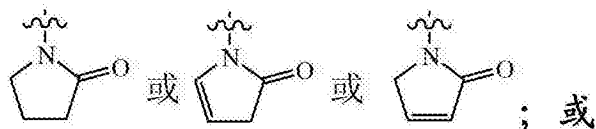
v)



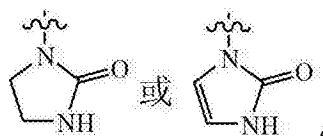
vi)



vii)



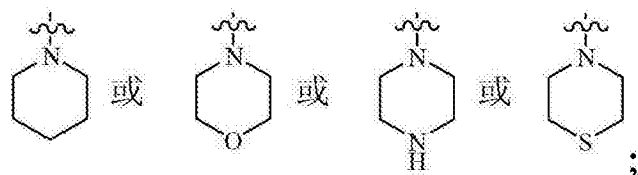
viii)



[0449] 该类别的另一方面涉及其中 R^1 和 R^2 一起形成一个被取代或未被取代的 C_4 - C_{11} 杂环或者被取代或未被取代的 C_4 - C_{11} 杂芳环的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂, 其非限制性实例选自:

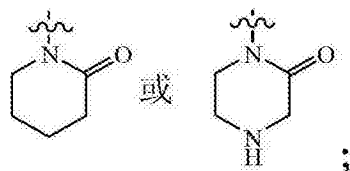
[0450]

i)

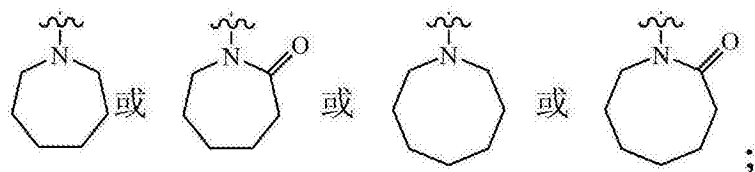


ii)

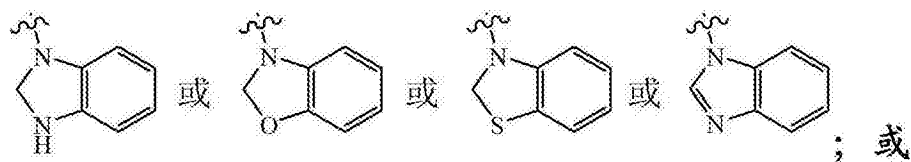
[0451]



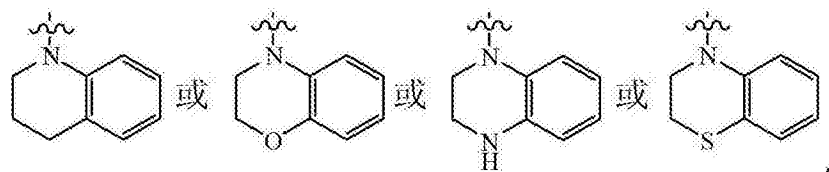
iii)



iv)

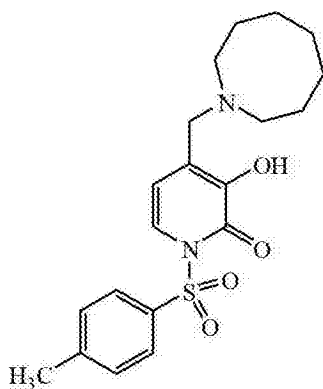
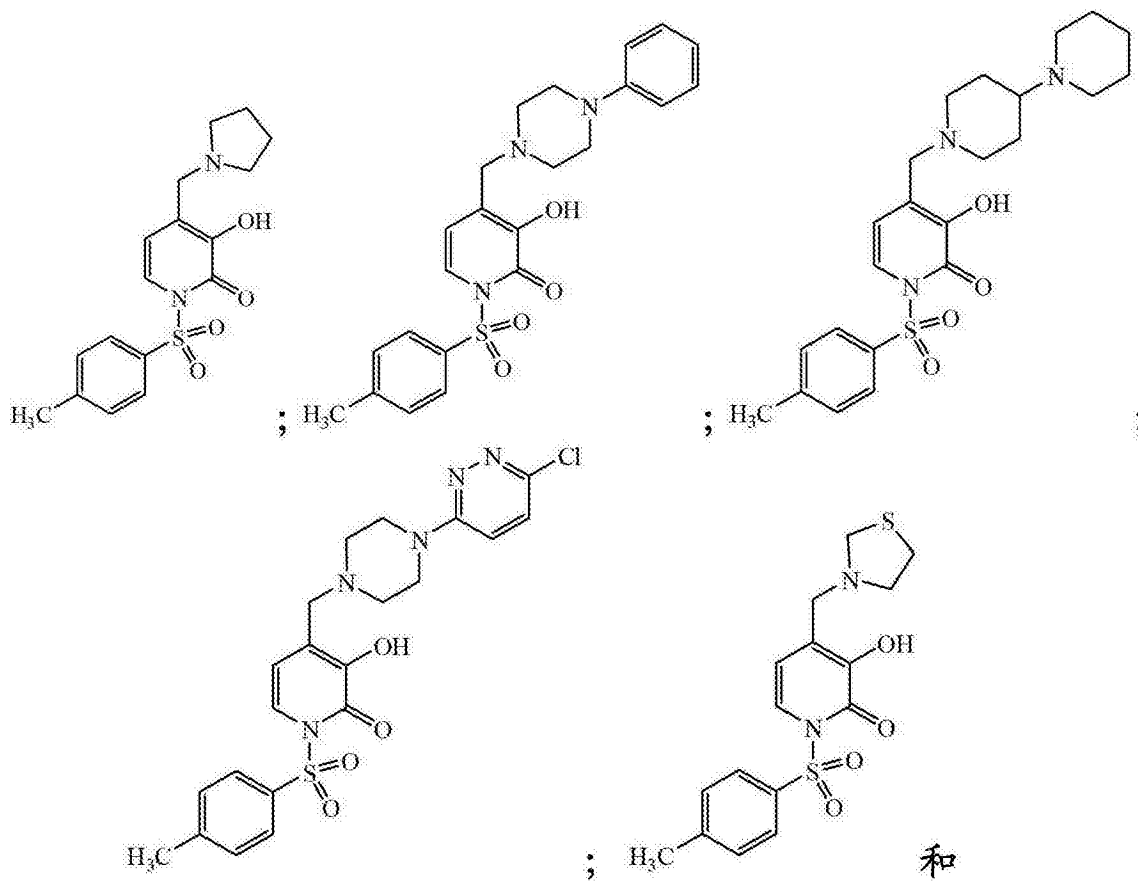


v)



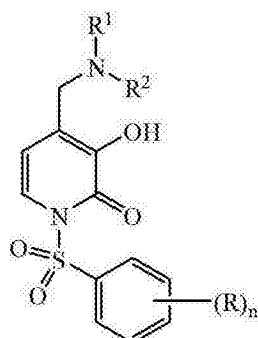
[0452] 该类别的非限制性实例包括具有下式的化合物：

[0453]



又一类所公开的化合物具有下式：

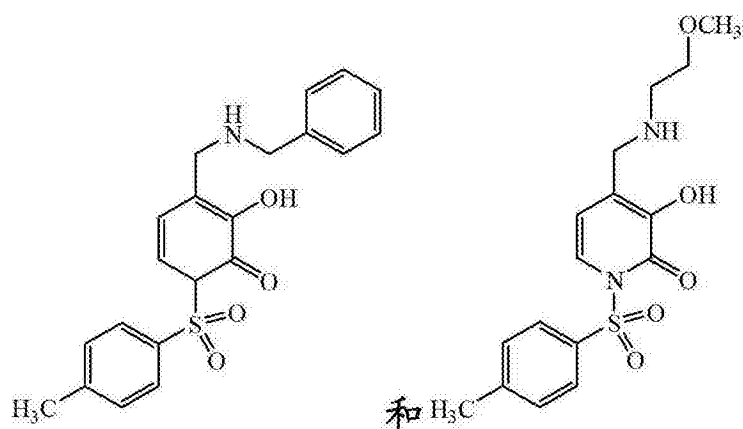
[0456]



[0457] 其中 R 代表 1 至 5 个苯环氢原子的可取代基, R^1 和 R^2 各自独立地为氢或者被取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基, 其中所述烷基单元可以被一个或多个独立选自如

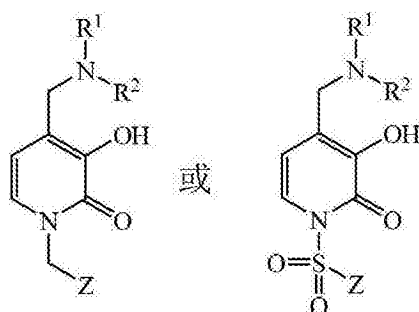
下基团的单元取代：

- [0458] i) C_1-C_8 直链、 C_3-C_8 支链或 C_3-C_8 环状烷氧基；
- [0459] ii) 羟基；
- [0460] iii) 卤素；
- [0461] iv) 氰基；
- [0462] v) 氨基、 C_1-C_8 单-烷基氨基、 C_1-C_8 二-烷基氨基；
- [0463] vi) $-SR^{40}$ ； R^{40} 为氢或 C_1-C_4 直链或支链烷基；
- [0464] vii) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；
- [0465] viii) 被取代或未被取代的 C_1-C_9 杂环；或
- [0466] ix) 被取代或未被取代的 C_1-C_9 杂芳基。
- [0467] 该类别的非限制性实例包括：
- [0468]



[0469] 再一类所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂涉及具有下式的化合物：

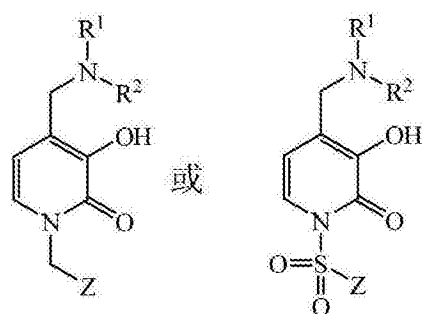
[0470]



[0471] 其中 R^1 和 R^2 一起形成一个被取代或未被取代的哌嗪环，所述环上的取代基如上文对 R^{200} 所定义。

[0472] 再一类所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂具有下式：

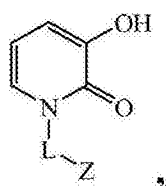
[0473]



[0474] 其中 R^1 和 R^2 可以一起形成一个具有 2-20 个碳原子和 1-7 个杂原子的被取代或未被取代的杂环或杂芳环, 其中所形成的环不包括 ~~排除~~ 哌嗪环。

[0475] 本文还公开了具有下式的 N-取代的苄基或 N-取代的磺酰基苄基-3-羟基吡啶-2-(1H)-酮:

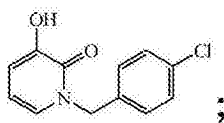
[0476]



[0477] 其可用于刺激受试者中的细胞免疫应答。对于这些化合物, Z 和 L 与上文公开相同。这些化合物的非限制性实例包括:

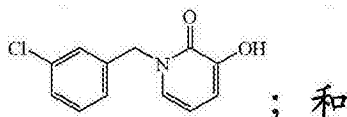
[0478] 具有下式的 1-(4-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮:

[0479]



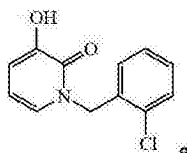
[0480] 具有下式的 1-(3-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮:

[0481]



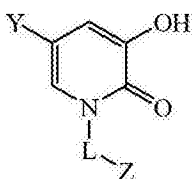
[0482] 具有下式的 1-(2-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮:

[0483]



[0484] 本文还公开了具有下式的 N-取代的苄基或 N-取代的磺酰基苄基-5-取代的-3-羟基吡啶-2-(1H)-酮:

[0485]

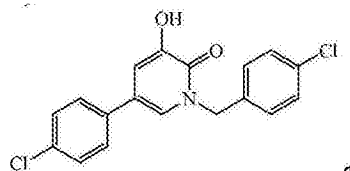


[0486] 其中 Y 为被取代或未被取代的苯基, Z 和 L 与上文的定义相同。

[0487] Y 的一个方面涉及被 1-5 个卤素原子取代的苯基, 例如, Y 选自 2- 氯苯基、3- 氯苯基、2- 氟苯基、3- 氟苯基或 4- 氟苯基。Y 单元的又一方面涉及其中 Y 选自 2,3- 二氟苯基、2,4- 二氟苯基、2,5- 二氟苯基、2,6- 二氟苯基、2,3- 二氯苯基、2,4- 二氯苯基、2,5- 二氯苯基和 2,6- 二氯苯基的化合物。

[0488] 该类别化合物的非限制性实例包括具有下式的 1-(4- 氯苄基)-5-(4- 氯苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H) 酮:

[0489]



[0490] 另外的非限制性实例包括:

[0491] 1-(2- 氯苄基)-5-(2- 氯苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0492] 1-(2- 氯苄基)-5-(3- 氯苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0493] 1-(2- 氯苄基)-5-(4- 氯苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0494] 1-(3- 氯苄基)-5-(2- 氯苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0495] 1-(3- 氯苄基)-5-(3- 氯苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0496] 1-(3- 氯苄基)-5-(4- 氯苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0497] 1-(4- 氯苄基)-5-(2- 氯苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0498] 1-(4- 氯苄基)-5-(3- 氯苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0499] 1-(2- 氟苄基)-5-(2- 氯苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0500] 1-(2- 氟苄基)-5-(3- 氯苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0501] 1-(2- 氟苄基)-5-(4- 氯苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0502] 1-(3- 氟苄基)-5-(2- 氯苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0503] 1-(3- 氟苄基)-5-(3- 氯苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0504] 1-(3- 氟苄基)-5-(4- 氯苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0505] 1-(4- 氟苄基)-5-(2- 氯苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0506] 1-(4- 氟苄基)-5-(3- 氯苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮

[0507] 1-(4- 氟苄基)-5-(4- 氯苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮

[0508] 1-(2- 氯苄基)-5-(2- 氟苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0509] 1-(2- 氯苄基)-5-(3- 氟苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0510] 1-(2- 氯苄基)-5-(4- 氟苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0511] 1-(3- 氯苄基)-5-(2- 氟苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0512] 1-(3- 氯苄基)-5-(3- 氟苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0513] 1-(3- 氯苄基)-5-(4- 氟苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0514] 1-(4- 氯苄基)-5-(2- 氟苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

[0515] 1-(4- 氯苄基)-5-(3- 氟苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮;

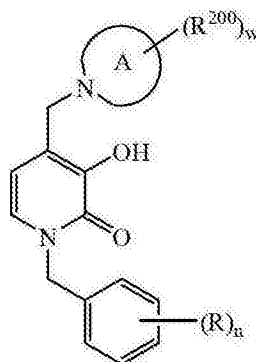
[0516] 1-(4- 氯苄基)-5-(3- 氟苄基)-3- 羟基吡啶-2(1H)- 酮

- [0517] 1-(2-氟苄基)-5-(2-氟苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0518] 1-(2-氟苄基)-5-(3-氟苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0519] 1-(2-氟苄基)-5-(4-氟苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0520] 1-(3-氟苄基)-5-(2-氟苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0521] 1-(3-氟苄基)-5-(3-氟苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0522] 1-(3-氟苄基)-5-(4-氟苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0523] 1-(4-氟苄基)-5-(2-氟苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；
 [0524] 1-(4-氟苄基)-5-(3-氟苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮；和
 [0525] 1-(4-氟苄基)-5-(3-氟苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮。

[0526] 为严格地以非限制性方式描述制备本文未进行明确示例的化合物范围内亚属化合物的合成策略的替换方案之目的,可将所公开的化合物分成几个类别。这种主观分类不意味着任何本文所述化合物或物质的组合物的生物功效的任何增加或降低。

[0527] 所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的类别 I 涉及具有下式的化合物：

[0528]



[0529] 其中 A 为具有 2-20 个碳原子和 1-7 个杂原子的被取代或未被取代的杂环或杂芳环, R^{200} 表示 0-40 个氢的取代基, R 代表上文定义的 1-5 个氢的取代基, 指数 n 为 1-5。表 I 提供了该类别化合物的代表性实例。

[0530] 表 I

[0531]

编号	R	A 环
A1	3-甲氧基	吡咯烷-1-基
A2	3-甲氧基	3-羟基吡咯烷-1-基
A3	3-甲氧基	2-(吡啶-2-基)吡咯烷-1-基
A4	3-甲氧基	2-甲基羧基吡咯烷-1-基
A5	3-甲氧基	2-(甲氧甲基)吡咯烷-1-基
A6	3-甲氧基	噻唑烷-3-基

A7	3- 甲氧基	1H- 咪唑 -1- 基
A8	3- 甲氧基	哌啶 -1- 基
A9	3- 甲氧基	4- 苄基哌啶 -1- 基
A10	3- 甲氧基	1,4'- 联哌啶基 -1'- 基
A11	3- 甲氧基	哌嗪 -1- 基
A12	3- 甲氧基	4- 苄基哌嗪 -1- 基
A13	3- 甲氧基	4-(2- 甲氧苯基) 哌嗪 -1- 基甲基
A14	3- 甲氧基	4-(6- 氯哒嗪 -3- 基) 哌嗪 -1- 基
A15	3- 甲氧基	1,4- 二氧杂 -8- 氮杂螺 [4,5] 癸 -8- 基

[0532]

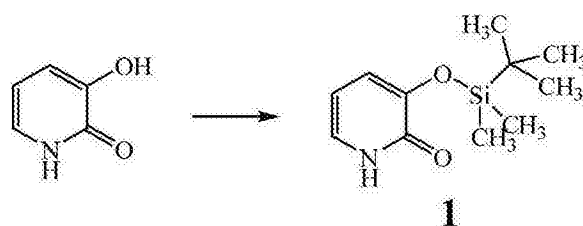
编号	R	A 环
A16	3- 甲氧基	吗啉 -4- 基
A17	3- 甲氧基	硫代吗啉 -4- 基
A18	3- 甲氧基	氮杂环庚 -1- 基
A19	3- 甲氧基	氮杂环辛 -1- 基
A20	3- 甲氧基	3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基
A21	4- 氯	吡咯烷 -1- 基
A22	4- 氯	3- 羟基吡咯烷 -1- 基
A23	4- 氯	2-(吡啶 -2- 基) 吡咯烷 -1- 基
A24	4- 氯	2- 甲基羧基吡咯烷 -1- 基
A25	4- 氯	2-(甲氧甲基) 吡咯烷 -1- 基
A26	4- 氯	噻唑烷 -3- 基
A27	4- 氯	1H- 咪唑 -1- 基
A28	4- 氯	哌啶 -1- 基

A29	4- 氯	4- 苄基哌啶-1- 基
A30	4- 氯	1,4'- 联哌啶基-1'- 基
A31	4- 氯	哌嗪-1- 基
A32	4- 氯	4- 苄基哌嗪-1- 基
A33	4- 氯	4-(2- 甲氧苯基) 哌嗪-1- 基甲基
A34	4- 氯	4-(6- 氯哒嗪-3- 基) 哌嗪-1- 基
A35	4- 氯	1,4- 二氧杂-8- 氮杂螺[4,5] 癸-8- 基
A36	4- 氯	吗啉-4- 基
A37	4- 氯	硫代吗啉-4- 基
A38	4- 氯	氮杂环庚-1- 基
A39	4- 氯	氮杂环辛-1- 基
A40	4- 氯	3,4- 二氢喹啉-1(2H)- 基
A41	4- 氯	4- 叔丁氧羰基哌嗪-1- 基

[0533] 该类别所公开的化合物可以通过下文路线 I 中列出且在实施例 1 中描述的步骤制备。

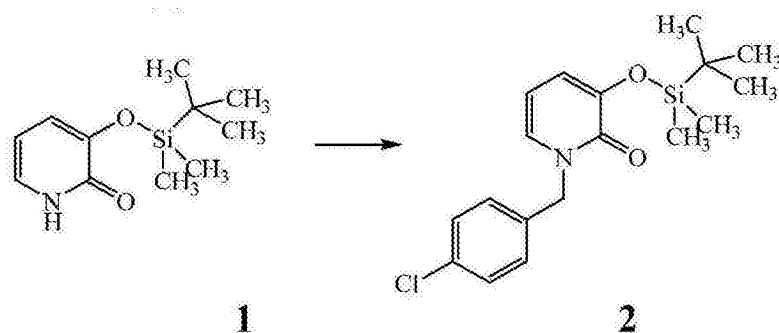
[0534] 路线 I

[0535]



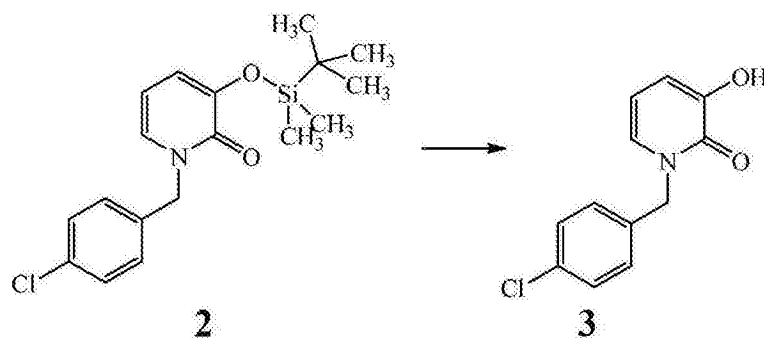
[0536] 试剂和条件：(a) TBDMSCl, 咪唑, DMF : 室温, 30 分钟。

[0537]



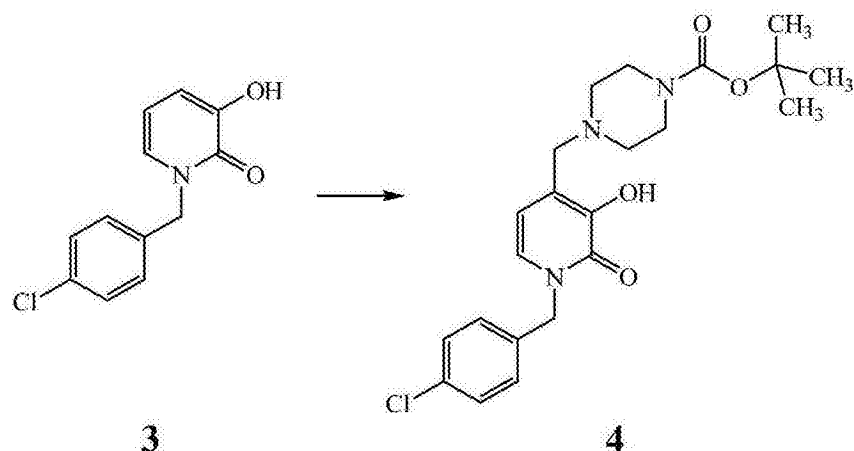
[0538] 试剂和条件 : (b) (4- 氯) 苄基氯, Cs_2CO_3 , THF ; 室温。

[0539]



[0540] 试剂和条件 : (c) 5M HCl, EtOH ; 30 分钟。

[0541]



[0542] 试剂和条件 : (d) (i) H_2CHO , AcOH, t-Boc- 哌嗪, EtOH ; 3 天。

[0543] 实施例 1

[0544] { [1-(4- 氯苄基)-3- 羟基 -2- 氧代 -1, 2- 二氢吡啶 -4- 基] 甲基 } 哌嗪 -1- 甲酸叔丁酯 (4)

[0545] 制备 3-(叔丁基二甲基硅氧)-1H- 吡啶 -2- 酮 (1) : 将 3- 羟基吡啶 -2(1H)- 酮 (15g, 135mmol) 和咪唑 (23g, 338mmol) 在惰性气氛下悬浮于二甲基甲酰胺 (200mL) 中。在室温下, 经 30 分钟的时间将叔丁基二甲基氯硅烷 (20.5g, 136mmol) 在二甲基甲酰胺 (200mL) 中的溶液逐滴加入。然后使所述反应系搅拌过夜。然后将所得到的溶液倒入水 (300mL), 以叔丁基甲基醚 (3×500mL) 萃取所述混合物。将合并的有机层用水 (300mL) 和盐水 (300mL) 洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂, 从庚烷结晶粗产物, 得到 16.3g (53% 产率) 所需产品。

[0546] ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ ppm 12.98 (1H, m); 6.91 (1H, dd, $J = 1.8\text{Hz}$, $J = 7.2\text{Hz}$); 6.81 (1H, dd, $J = 1.8\text{Hz}$, $J = 7.2\text{Hz}$); 6.02-6.007 (1H, m); 0.90 (9H, s), 和 0.17 (6H, s)。

[0547] 制备 3-(叔丁基二甲基硅氧)-1-(3- 氯苄基)-1H- 吡啶 -2- 酮 (2) : 在 0°C 下, 在惰性气氛下将 4- 氯苄基氯 (4.44mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液逐滴加入 3-(叔丁基二甲基硅氧)-1H- 吡啶 -2- 酮, 1, (1g, 4.44mmol) 和 CsCO_3 (2.17g, 6.66mmol) 在 THF (10mL) 的溶液中。使所述反应溶液升至室温, 并连续搅拌过夜。将所得到的溶液用水 (40mL) 稀释, 然后以 EtOAc (3×30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。在减压下

除去溶剂,经二氧化硅(EtOAc:庚烷 4:1)纯化粗产物,得到白色固体的所需产品。

[0548] 制备 1-(4-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮(3):在室温下,向 3-(叔丁基二甲基硅氧)-1-(3-氯苄基)-1H-吡啶-2-酮,2,(2.36g,10mmol)在 EtOAc(25mL)中的溶液剧烈搅拌加入 5M HCl(25mL)。对所述反应通过 TLC 监测原料的消失,并在 30 分钟内完成。将有机层倒出,以二氯甲烷(2×50mL)萃取水层。将合并的有机层经 Na₂SO₄干燥并在减压下除去溶剂。从二氯甲烷重结晶粗产物。产率几乎是定量的。

[0549] ¹H NMR(360MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.12(2H, s); 6.13(1H, t, J = 7.04); 6.71(1H, dd, J = 7.04, 1.59); 7.23-7.28(2H, m); 7.36-7.43(2H, m); 9.10(1H, br. s)。

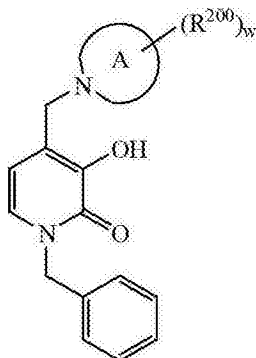
[0550] 制备 {[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4):将哌嗪-1-甲酸叔丁酯(97.6mmol)、甲醛(8mL37%溶液(soln.)), 97.6mmol)和乙酸(8mL)溶解于乙醇(350mL)中并在室温下将所述溶液搅拌 1 小时。经 30 分钟将 1-(4-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮,3,(48.8mmol)在乙醇(350mL)中的溶液逐滴加入。在搅拌 3 天后,加入甲醛(3mL)并将所述反应系加热至 50℃,其后在减压下浓缩所述反应溶液至大约 500mL。通过结晶从乙醇得到所需的产物。

[0551] ¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ ppm 1.46(s, 9H); 2.38-2.57(m, 4H); 3.40-3.49(m, 4H); 3.51(s, 2H); 5.13(s, 2H); 6.13(d, J=7.16Hz), 1H); 6.79(d, J = 7.16Hz, 1H); 7.20-7.41(m, 4H); 8.33-8.85(m, 1H)。

[0552] 所公开的生物数据涉及 A41。

[0553] 所公开的脯氨酰羟化酶抑制剂的类别 II 涉及具有下式的化合物:

[0554]



[0555] 其中 A 为一个具有 2-20 个碳原子和 1-7 个杂原子的被取代或未被取代的杂环或杂芳环, R²⁰⁰表示 0-40 个氢的取代基。表 II 提供了该类别化合物的代表性实例。

[0556] 表 II

[0557]

编号	A 环
B1	吡咯烷-1-基
B2	3-羟基吡咯烷-1-基
B3	2-(吡啶-2-基)吡咯烷-1-基

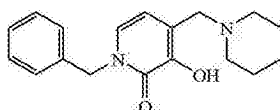
B4	2- 甲基羧基吡咯烷 -1- 基
B5	2-(甲氧甲基) 吡咯烷 -1- 基
B6	噻唑烷 -3- 基
B7	1H- 咪唑 -1- 基
B8	哌啶 -1- 基
B9	4- 苄基哌啶 -1- 基
B10	1, 4'- 联哌啶基 -1'- 基
B11	哌嗪 -1- 基
B12	4- 苄基哌嗪 -1- 基
B13	4-(2- 甲氧苯基) 哌嗪 -1- 基甲基
B14	4-(6- 氯哒嗪 -3- 基) 哌嗪 -1- 基

[0558]

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

[0559] 类别 II 的化合物可以依照路线 I 中列出且在实施例 1 中公开的步骤制备。以下是类别 II 的抑制剂的另外的实例。

[0560]

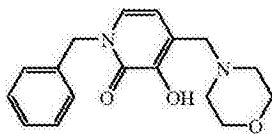


[0561] 1- 苄基 -3- 羟基 -4-(哌啶 -1- 基甲基) 吡啶 -2(1H)- 酮 :

[0562] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 1.81(m, 6H), 3.07(m, 2H), 3.51(m, 2H), 4.23(s, 2H), 5.24(s, 2H), 6.31(d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.35(m, 6H); ^{19}F NMR(252MHz, CD_3OD) δ 85.5; ^{13}C

NMR (75MHz, DMSO) δ 21.3, 22.7, 51.8, 52.5, 53.1, 106.4, 117.4, 127.7, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 147.4, 158.0; ES MS (M+1) 299.12; HRMS Calcd. For $C_{18}H_{22}N_2O_2$, 298.38. Found (M+1) 299.17.

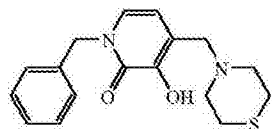
[0563]



[0564] 1-苄基-3-羟基-4-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2(1H)-酮:

[0565] 1H NMR (300MHz, DMSO) δ 3.25 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.31 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.35 (m, 6H); ^{19}F NMR (300MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (300MHz, DMSO) δ 51.6, 51.8, 53.4, 63.5, 107.9, 119.1, 127.8, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 147.5, 158.3; ESMS (M+1) 301.12; HRMS Calcd. For $C_{17}H_{20}N_2O_3$, 300.35.

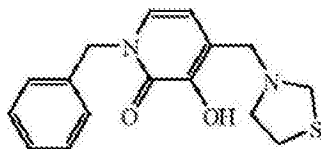
[0566]



[0567] 1-苄基-3-羟基-4-(硫代吗啉-4-基甲基)吡啶-2(1H)-酮:

[0568] 1H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.92 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.29 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 9.97 (s, 1H); ^{19}F NMR (300MHz, DMSO) δ 88.4; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 24.3, 51.9, 53.4, 53.7, 107.9, 110.9, 127.8, 128.0, 128.2, 128.8, 137.2, 147.6, 157.6; ES MS (M+1) 317.14; HRMS Calcd. For $C_{17}H_{20}N_2O_2S$, 316.42. Found: (M+1) 317.13.

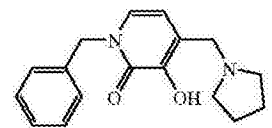
[0569]



[0570] 1-苄基-3-羟基-4-(噻唑烷-3-基甲基)吡啶-2(1H)-酮:

[0571] 1H NMR (300MHz, DMSO) δ 3.09 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.42 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 10.48 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (300MHz, DMSO) δ 87.9; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 28.3, 48.3, 50.1, 56.3, 57.0, 107.4, 122.1, 127.8, 128.2, 128.8, 137.4, 146.3, 157.6; ES MS (M+1) 303.08; Anal. Calcd for $C_{18}H_{19}N_2O_4SF$, C, 51.92; H, 4.60; N, 6.73; S, 7.70. Found: C, 51.67; H, 4.48; N, 6.69; S, 7.65.

[0572]

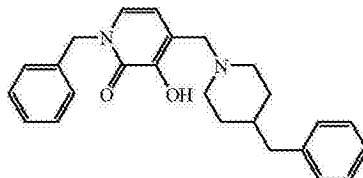


[0573] 1-苄基-3-羟基-4-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2(1H)-酮:

[0574] 1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.96 (s, 4H), 3.16 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.23 (s, 4H),

5. 17 (s, 2H), 6. 34 (d, J=7. 2Hz, 1H), 7. 34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88. 7; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 22. 8, 50. 9, 51. 8, 53. 7, 107. 3, 118. 0, 128. 0, 128. 2, 128. 9, 137. 3, 146. 7, 157. 6; ESMS (M+1) 285. 13; Anal. Calcd. For $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$, C, 57. 28; H, 5. 31; N, 7. 03. Found :C, 57. 10; H, 5. 11, N, 7. 02.

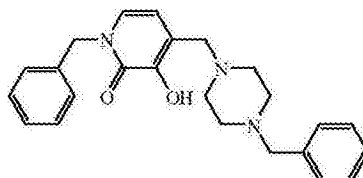
[0575]



[0576] 1-苄基-3-羟基-4-(4-苄基哌啶-1-基甲基)吡啶-2(1H)-酮:

[0577] ^1H NMR (DMSO) δ 1. 43 (m, 2H), 1. 72 (m, 4H), 2. 96 (m, 2H), 3. 41 (m, 3H), 4. 09 (s, 2H), 5. 16 (s, 2H), 6. 34 (d, J=7. 2Hz, 1H), 7. 35 (m, 11H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88. 8; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 389. 21; HRMS Calcd. For $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$, 388. 50. Found (M+1) 389. 22.

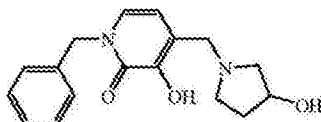
[0578]



[0579] 1-苄基-3-羟基-4-(4-苄基哌嗪-1-基甲基)吡啶-2(1H)-酮:

[0580] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 3. 11 (broad s, 4H), 3. 81 (s, 2H), 4. 18 (s, 2H), 5. 15 (s, 2H), 6. 24 (d, J=7. 2Hz, 1H), 7. 34 (m, 6H), 7. 46 (m, 5H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88. 2; ^{13}C (75MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 390. 21; HRMS Calcd. For $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 389. 49. Found (M+1) 390. 21.

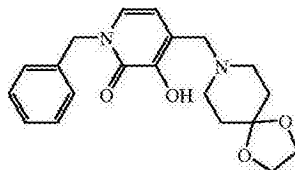
[0581]



[0582] 1-苄基-3-羟基-4-[(3-羟基吡咯烷-1-基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0583] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1. 90 (m, 1H), 3. 18 (m, 2H), 3. 47 (m, 3H), 4. 24 (s, 2H), 4. 43 (s, 1H), 5. 17 (s, 2H), 6. 34 (d, J=7. 2Hz, 1H), 7. 34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 89. 0; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 51. 8, 52. 6, 61. 3, 68. 6, 107. 4, 117. 9, 128. 0, 128. 2, 128. 9, 137. 3, 146. 7, 157. 6; ES MS (M+1) 301. 13; HRMS Calcd. For $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 300. 35. Found : (M+1) 301. 15.

[0584]

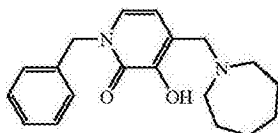


[0585] 1-苄基-3-羟基-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基甲基)吡

啉-2(1H)-酮:

[0586] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 1.90(m, 4H), 3.11(m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.93(s, 4H), 4.19(s, 2H), 5.16(s, 2H), 6.34(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34(m, 6H), 10.01(broad s, 1H); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88.3; ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ 31.7, 50.7, 51.9, 52.5, 64.5, 101.1, 108.0, 116.5, 127.8, 128.0, 128.3, 128.9, 137.3, 147.5, 157.6; ES MS(M+1) 357.19; HRMS Calcd. For $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, 356.42. Found(M+1) 357.18.

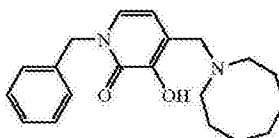
[0587]



[0588] 1-苄基-3-羟基-4-氮杂环庚-1-基甲基吡啉-2(1H)-酮:

[0589] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 1.61(m, 4H), 1.80(m, 4H), 3.20(m, 4H), 4.17(s, 2H), 5.16(s, 2H), 6.34(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34(m, 6H); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ 22.8, 26.4, 51.8, 53.4, 54.4, 107.6, 117.2, 127.9, 128.0, 18.2, 128.9, 137.3, 147.2, 157.6; ES MS(M+1) 313.18; HRMS Calcd. For $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$, 312.41. Found(M+1) 313.19.

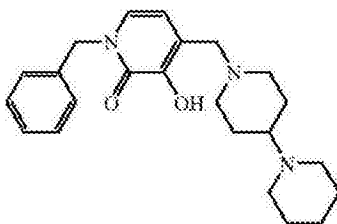
[0590]



[0591] 1-苄基-3-羟基-4-(氮杂环辛-1-基甲基)吡啉-2(1H)-酮:

[0592] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 1.59(m, 10H), 3.18(m, 2H), 3.38(m, 2H), 4.17(s, 2H), 5.16(s, 2H), 6.34(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34(m, 6H); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 327.2; HRMS Calcd. For $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 326.43. Found(M+1) 327.20.

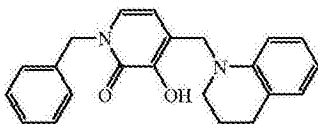
[0593]



[0594] 1-苄基-3-羟基-(1,4'-联哌啉基-1'-基甲基)吡啉-2(1H)-酮:

[0595] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 1.43-1.98(m, 10H), 2.21(m, 2H), 3.01(m, 4H), 3.43(m, 3H), 4.12(s, 2H), 5.16(s, 2H), 6.34(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34(m, 6H), 9.85(broad s, 1H); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ 21.6, 22.9, 23.8, 49.6, 50.5, 51.8, 53.0, 59.5, 108.0, 127.8, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 147.5, 157.6; ES MS(M+1) 382.4; HRMS Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$, 383.51. Found(M+1) 382.25.

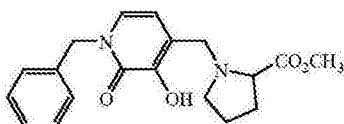
[0596]



[0597] 1-苄基-3-羟基-4-[(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0598] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 3.13(t, J = 6.3Hz, 2H), 3.52(m, 2H), 4.28(s, 2H), 4.41(s, 2H), 5.18(s, 2H), 6.34(d, J = 7.2Hz, 1H), 7.23-7.41(m, 10H), 10.15(broad s, 1H); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ 25.4; 49.3, 51.8, 52.7, 52.9, 107.6, 11.6, 116.8, 126.9, 127.0, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.8, 128.9, 131.7, 137.3, 147.3, 157.6; ES MS(M+1) 347.40; HRMS Calcd. For $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 346.42. Found(M+1) 347.17.

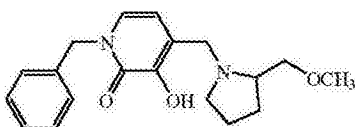
[0599]



[0600] 1-[(1-苄基-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基]吡咯烷-2-甲酸甲酯:

[0601] ^1H NMR(300MHz, .DMSO) δ 2.01(m, 3H), 2.45(m, 1H), 3.26(m, 1H), 3.53(m, 1H), 3.69(s, 3H), 4.30(m, 3H), 5.17(s, 2H), 6.27(d, 6.9Hz, 1H), 7.35(m, 6H), ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88.3; ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 343.20; HRMS Calcd. For $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, 342.39. Found(M+1)

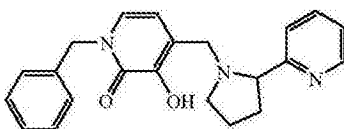
[0602]



[0603] 1-苄基-3-羟基-4-[[2-(甲氧甲基)吡咯烷-1-基]甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0604] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 1.71(m, 1H), 1.84(m, 1H), 1.99(m, 1H), 2.15(m, 1H), 3.19(m, 1H), 3.30(s, 3H), 3.41(m, 1H), 3.62(m, 2H), 3.77(m, 1H), 4.15(m, 1H), 4.39(m, 1H), 5.17(s, 2H), 6.34(d, J = 7.2Hz, 1H), 7.34(m, 6H); 9.60(broad s, 1H); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88.3; ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 329.2; HRMS Calcd. For $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, 328.41. Found(M+1)

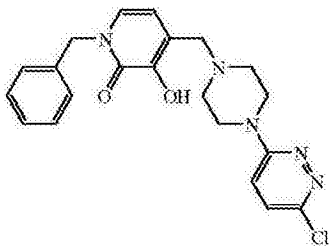
[0605]



[0606] 1-苄基-3-羟基-4-[[2-(吡啶-2-基)吡咯烷-1-基]甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0607] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 2.12(m, 4H), 3.39(m, 1H), 3.63(m, 1H), 4.07(m, 2H), 4.60(m, .1H), 5.10(m, 2H), 6.15(d, J = 6.9Hz, 1H), 7.33(m, 6H), 7.44(m, 1H), 8.05(d, J = 8.1Hz, 1H), 8.59(d, J = 4.8Hz, 1H), 8.74(s, 1H); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88.0; ES MS(M+1) 362.22; HRMS Calcd. For $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$, 361.44. Found(M+1).

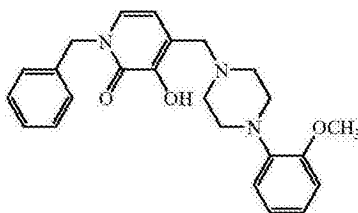
[0608]



[0609] 1-苄基-3-羟基-4-[4-(6-氯吡啶-3-基)哌嗪-1-基甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0610] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 3.18 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 4.46 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.62 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.48 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 11.5 (broad s, 1H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 42.1, 50.3, 51.9, 52.5, 108.2, 116.2; 118.0, 128.0, 128.2, 128.9, 129.8, 137.3, 147.4, . 157.6, 158.8; ES MS (M+1) 476.09. HRMS Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_2$, 411.88. Found (M+1) 412.76.

[0611]

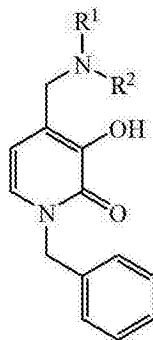


[0612] 1-苄基-3-羟基-4-[4-(2-甲氧苯基)哌嗪-1-基甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0613] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.95 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 47.2, 51.8, 53.0, 55.3, 108.1, 112.2, 114.8, 116.2, 118.6, 121.2, 123.8, 127.8, 128.0, 128.9, 137.3, 139.6, 147.5, 152.2, 157.6; ES MS (M+1) 405.82; HRMS Calcd. For $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, 405.49. Found (M+1) 406.21.

[0614] 所公开的脯氨酰羟化酶抑制剂类别 III 涉及具有下式的化合物:

[0615]



[0616] R^1 和 R^2 各自独立地为氢或者被取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基, 其中所述烷基单元可以被一个或多个独立选自如下基团的单元取代:

[0617] i) C_1 - C_8 直链、 C_3 - C_8 支链或 C_3 - C_8 环状烷氧基;

[0618] ii) 羟基;

[0619] iii) 卤素;

[0620] iv) 氰基;

[0621] v) 氨基、 C_1 - C_8 单-烷基氨基、 C_1 - C_8 二-烷基氨基;

- [0622] vi) -SR⁴⁰; R⁴⁰为氢或 C₁-C₄直链或 C₃-C₄支链烷基 ;
- [0623] vii) 被取代或未被取代的 C₆或 C₁₀芳基 ;
- [0624] viii) 被取代或未被取代的 C₁-C₉杂环 ;或
- [0625] ix) 被取代或未被取代的 C₁-C₉杂芳基。
- [0626] 本文下表 III 提供了该类别包含的化合物的非限制性实例。
- [0627] 表 III
- [0628]

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

[0629]

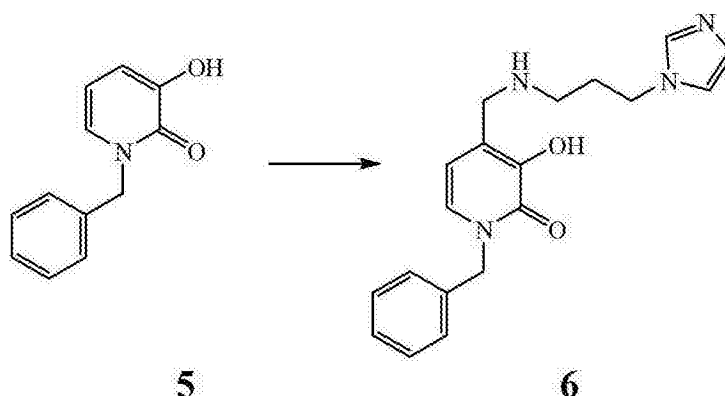
编号	R ¹	R ²
C12	呋喃 -2- 基甲基	氢
C13	2- (甲基硫) 乙基	氢
C14	1- 苯乙基	氢
C15	3- 咪唑 -1- 基丙基	氢
C16	环庚基	氢
C17	4- 甲基环己基	氢

C18	1- 苄基哌啶 -4- 基	氢
C19	氮杂环庚 -2- 酮 -3- 基	氢
C20	1- 苄基吡咯烷 -3- 基	氢
C21	苄基	甲基
C22	4- 甲氧苄基	甲基
C23	4- 氟苄基	甲基
C24	4- 氯苄基	甲基
C25	4- 甲基苄基	甲基
C26	2-(吡啶 -2- 基) 乙基	甲基
C27	[1,3] 二氧戊 -2- 基甲基	甲基
C28	四氢呋喃 -2- 基甲基	甲基
C29	2- 甲氧乙基	甲基
C30	1- 羟基 -2- 甲基丙 -2- 基	甲基
C31	吡啶 -4- 基甲基	甲基
C32	呋喃 -2- 基甲基	甲基
C33	2-(甲基硫) 乙基	甲基
C34	1- 苄乙基	甲基
C35	3-(1H- 咪唑 -1- 基) 丙基	甲基
C36	环庚基	甲基
C37	4- 甲基环己基	甲基
C38	1- 苄基哌啶 -4- 基	甲基
C39	氮杂环庚 -2- 酮 -3- 基	甲基
C40	1- 苄基吡咯烷 -3- 基	甲基

[0630] 所公开的该类别的化合物可以通过下文路线 II 中列出且在实施例 2 中描述的步骤制备。

[0631] 路线 II

[0632]



[0633] 试剂和条件 : (a) (i) HCHO, EtOH; 0.5 小时 (ii) 3-(1-H-咪唑-1-基)丙-1-胺; 2 小时。

[0634] 实施例 2

[0635] 1-苄基-3-羟基-4-{[3-(1-H-咪唑-1-基)丙基氨基]甲基}-吡啶-2(1H)-酮 (6)

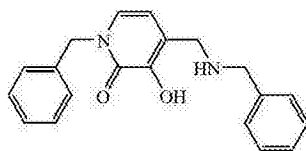
[0636] N-苄基-3-羟基吡啶-2(1H)-酮 (5) 可以依照实施例 1 通过将苄基溴或苄基氯替代步骤 (b) 中的 (4-氯)苄基氯而制备。

[0637] 1-苄基-3-羟基-4-{[3-(1-H-咪唑-1-基)丙基氨基]甲基}吡啶-2(1H)-酮 (6) : 将 N-苄基-3-羟基吡啶-2(1H)-酮 (5) (250mg, 1.23mmol) 和甲醛 (200mg, 273 当量) 在乙醇水溶液 (10mL) 中合并搅拌 30 分钟。然后加入 3-(1-H-咪唑-1-基)丙-1-胺 (340mg, 2.7mmol) 并使所述反应系搅拌 12 小时。通过蒸发除去溶剂, 将残留物溶解于甲醇 (2mL) 中并经制备型 HPLC 以水 / 乙腈洗脱进行纯化, 得到三氟乙酸盐形式的所需产物。

[0638] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.19 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.30 (t, J = 6.6Hz, 2H); 5.17 (s, 2H), 6.30 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.36 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.11 (s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 26.5, 44.0, 46.0, 51.8, 106.8, 118.7, 120.5, 122.2, 127.9, 128.2, 128.9, 135.8, 137.4, 146.0, 158.2; ES MS (M+1) 339.05; HRMS Calcd. For $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$, 338.44. Found (M+1) 339.18.

[0639] 以下是该方面所公开 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的另外的非限制性实例。

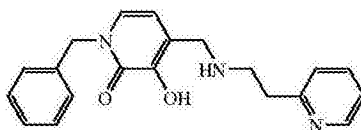
[0640]



[0641] 1-苄基-3-羟基-4-(苄基氨基甲基)吡啶-2(1H)-酮 :

[0642] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 4.01 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.36 (m, 11H), 9.16 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.6; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 321.16; Anal. Calcd. For $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$, C, 60.83; H, 4.87; N, 6.45. Found : C, 60.75; H, 4.56; N, 6.34.

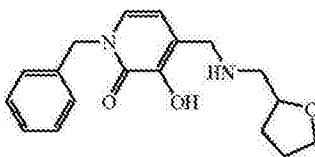
[0643]



[0644] 1-苄基-3-羟基-4-[(2-(吡啶-2-基)乙氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0645] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 3.26 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 5.17 (s, 2H); 6.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.38 (m, 6H), 7.86 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 8.84 (m, 2H), 9.32 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.6; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 31.5, 44.1, 46.3, 51.8, 106.9, 114.8, 127.1, 128.1, 128.8, 137.4, 143.8, 146.1, 155.3, 157.5, 158.4; ES MS (M+1) 336.18; HRMS Calcd For $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$, 335.40. Found: 336.16.

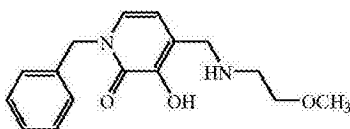
[0646]



[0647] 1-苄基-3-羟基-4-[(4,5,6,7-四氢呋喃-2-基甲基)氨基]甲基吡啶-2(1H)-酮:

[0648] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.56 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 4.09 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 6H); 8.91 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 315.16; HRMS. Calcd. For $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 314.38. Found (M+1) 315.16.

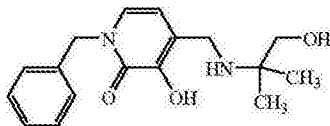
[0649]



[0650] 1-苄基-3-羟基-4-[(2-甲氧乙氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0651] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 3.13 (broad s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 4.02 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.91 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.4; ^{13}C NMR (252MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 289.13; HRMS Calcd. For $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 288.34. Found (M+1) 289.15.

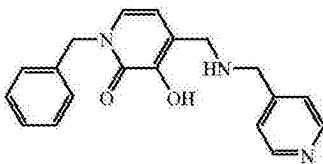
[0652]



[0653] 1-苄基-3-羟基-4-[(1-羟基-2-甲基丙-2-基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0654] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.27 (s, 6H), 3.49 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.47 (broad s, 2H), 9.94 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 303.19; HRMS Calcd. For $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 302.37. Found (M+1) 303.17.

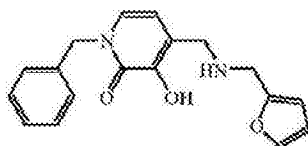
[0655]



[0656] 1-苄基-3-羟基-4-[(吡啶-4-基甲基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0657] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 4.07 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); 7.62 (d, J = 5.7Hz, 2H), 8.71 (d, J = 4.5Hz, 2H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.0; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 322.17; HRMS Calcd. For $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$, 321.37. Found (M+1) 322.15.

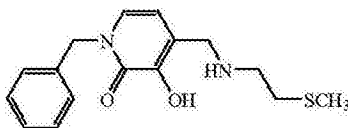
[0658]



[0659] 1-苄基-3-羟基-4-[(呋喃-2-基甲基)氨基]甲基吡啶-2(1H)-酮:

[0660] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 4.00 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.27 (d, J = 6.9Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.80 (m, 1H), 9.27 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.3; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 323.15; HRMS Calcd. For $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$, 310.35. Found (M+1)

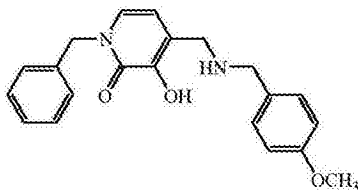
[0661]



[0662] 1-苄基-3-羟基-4-[[2-(甲基硫)乙氨基]甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0663] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.10 (s, 3H), 2.74 (t, J = 6.9Hz, 2H), 3.16 (t, J = 8.1Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 89.0; ES MS (M+1) 305.14, HRMS Calcd. For $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 304.41. Found (M+1)

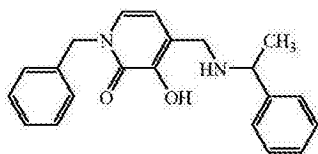
[0664]



[0665] 1-苄基-3-羟基-4-[(4-甲氧苄基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0666] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 3.70 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.28 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.0Hz, 4H), 7.34 (m, 6H); 9.07 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 89.0; ES MS (M+1) 351.10; HRMS Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 350.41. Found (M+1) 351.17.

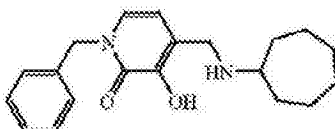
[0667]



[0668] 1-苄基-3-羟基-4-[(1-苯乙氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0669] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.59 (d, J = 7.2Hz, 3H), 3.71-3.93 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.28 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.34 (m, 11H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 19.6, 42.5, 51.7, 58.0, 106.8, 119.3, 128.0, 128.1, 128.2, 128.9, 129.3, 129.4, 137.3, 145.9, 158.3; ES MS (M+1) 335.13; HRMS Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 334.41. Found (M+1) 335.17.

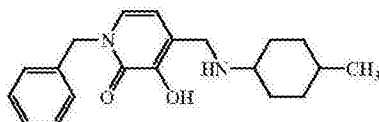
[0670]



[0671] 1-苄基-3-羟基-4-(环庚基氨基甲基)吡啶-2(1H)-酮:

[0672] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.55 (m, 10H), 2.03 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.99 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.32 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.35 (m, 6H), 8.65 (broad s, 2H), 9.98 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.6; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 23.0, 27.2, 30.4, 41.6, 51.7, 58.9, 107.0, 111.7, 127.9, 128.0, 128.2, 128.8, 137.4, 146.0, 157.5; ES MS (M+1) 327.13; HRMS Calcd. For $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 326.43. Found (M+1) 327.20.

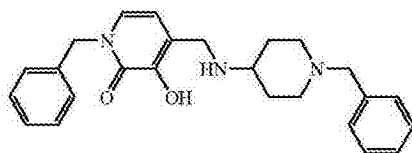
[0673]



[0674] 1-苄基-3-羟基-4-[(4-甲基环己基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0675] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 0.93 (d, J = 6.9Hz, 3H), 1.38 (m, 4H), 1.74 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.05 (broad s, 2H), 9.98 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.9; ES MS (M+1) 327.14; HRMS Calcd. For $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 326.43; Found (M+1) 327.20.

[0676]

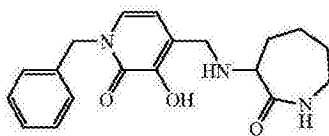


[0677] 1-苄基-3-羟基-4-[(1-苄基哌啶-4-基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0678] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.77 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.30 (m, 3H), 3.46 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.30 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.49 (s, 5H), 9.12 (broad s, 1H), 10.05 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.8; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 27.1, 43.4, 51.8, 52.1, 54.2, 54.7, 57.6, 106.9, 118.5, 128.0, 128.1, 128.8, 129.3, 129.8, 130.7, 131.3, 137.3, 146.2, 157.4; ES MS (M+1) 404.56; HRMS Calcd.

For $C_{25}H_{28}N_3O_2$, 403. 52. Found (M+1) 404. 23.

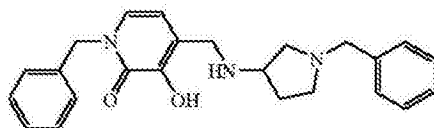
[0679]



[0680] 3-[(1-苄基-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基氨基]氮杂环庚-2-酮:

[0681] 1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1. 25 (m, 1H), 1. 59 (m, 2H), 1. 74 (m, 1H), 1. 92 (m, 1H), 2. 10 (m, 1H), 3. 18 (m, 3H), 4. 03 (s, 2H), 4. 2 (m, 1H), 5. 17 (s, 2H), 6. 33 (d, $J = 7. 5Hz$, 1H), 7. 34 (m, 6H), 8. 31 (t, $J = 5. 4Hz$, 1H), 9. 07 (broad s, 2H), 9. 90 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88. 4; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 27. 0, 27. 2, 28. 4, 43. 4, 51. 7, 59. 3, 107. 1, 118. 9, 127. 8, 127. 9, 128. 1, 128. 9, 137. 4, 146. 0, 157. 5, 166. 3; ES MS (M+1) 342. 01; HRMS Calcd. For $C_{19}H_{23}N_3O_3$, 341. 40. Found (M+1) 342. 18.

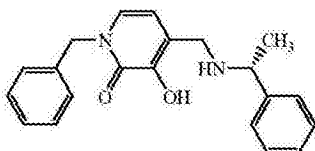
[0682]



[0683] 1-苄基-3-羟基-4-[(1-苄基吡咯烷-3-基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0684] 1H NMR (300MHz, DMSO) δ 2. 22 (m, 2H), 2. 42 (m, 1H), 3. 39 (m, 3H), 3. 68 (m, 1H), 4. 06 (s, 2H), 4. 39 (s, 2H), 5. 17 (s, 2H), 6. 33 (d, $J = 7. 5Hz$, 1H), 7. 30-7. 52 (m, 11H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88. 5; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 27. 1, 43. 4, 51. 8, 52. 1, 54. 2, 54. 7, 57. 5, 106. 9, 118. 5, 128. 0, 128. 8, 129. 3, 129. 8, 130. 7, 131. 3, 137. 3, 146. 2, 157. 5; ES MS (M+1) 390. 14; HRMS Calcd. For $C_{24}H_{27}N_3O_2$, 389. 49. Found (M+1) 390. 21.

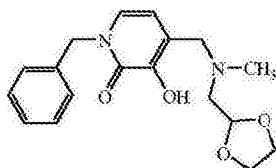
[0685]



[0686] (R)-1-苄基-3-羟基-4-[(1-苯乙氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0687] 1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1. 58 (d, $J = 6. 9Hz$, 3H), 3. 74 (m, 2H), 4. 44 (m, 1H), 5. 14 (s, 2H), 6. 23 (d, $J = 7. 2Hz$, 1H), 7. 35 (m, 6H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 89. 4; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 19. 6, 42. 6, 51. 7, 58. 0, 106. 9, 18. 7, 128. 0, 128. 1, 128. 8, 129. 3, 129. 4, 137. 2, 137. 4, 145. 9, 157. 5; ES MS (M+1) 335. 13; Anal. Calcd. For $C_{21}H_{22}N_2O_2$, 334. 41. Found (M+1) 335. 31.

[0688]



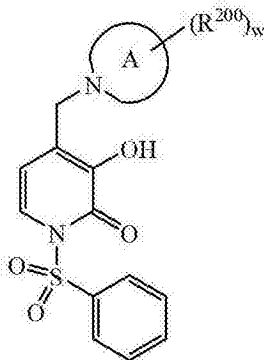
[0689] 1-苄基-3-羟基-4-[(1,3-二氧戊-2-基甲基氨基)甲基]吡

啉-2(1H)-酮：

[0690] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.81 (s, 3H), 3.35 (d, $J = 3.9\text{Hz}$, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 5.17 (s, 2H); 5.27 (t, $J = 3.9\text{Hz}$, 1H), 6.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.35 (m, 6H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 331.18; HRMS Calcd. For $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, 330.38. Found (M+1) 331.16.

[0691] 所公开的脯氨酸衍化酶抑制剂的类别 IV 涉及具有下式的化合物：

[0692]



[0693] 其中 A 代表任选被一个或多个 R^{200} 单元取代的环。表 IV 提供了该类别的非限制性实例。

[0694] 表 IV

[0695]

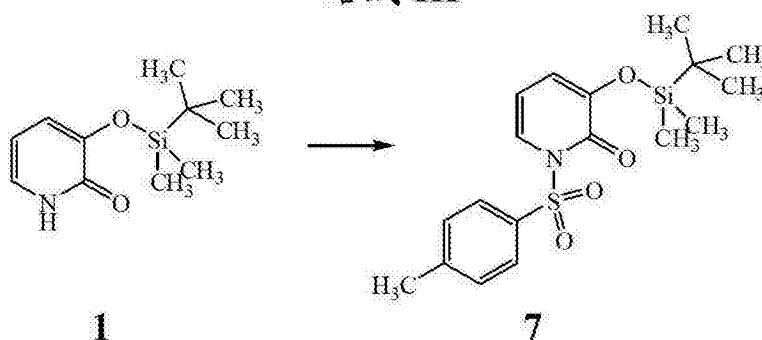
编号	A 环
D1	吡咯烷-1-基
D2	3-羟基吡咯烷-1-基
D3	2-(吡啶-2-基)吡咯烷-1-基
D4	2-甲基羧基吡咯烷-1-基
D5	2-(甲氧甲基)吡咯烷-1-基
D6	噻唑烷-3-基
D7	1H-咪唑-1-基
D8	哌啶-1-基
D9	4-苄基哌啶-1-基
D10	1,4'-联哌啶基-1'-基
D11	哌嗪-1-基

D12	4- 苄基哌嗪 -1- 基
D13	4-(2- 甲氧苯) 哌嗪 -1- 基甲基
D14	4-(6- 氯哒嗪 -3- 基) 哌嗪 -1- 基
D15	1,4- 二氧杂 -8- 氮杂螺 [4,5] 癸 -8- 基
D16	吗啉 -4- 基
D17	硫代吗啉 -4- 基
D18	氮杂环庚 -1- 基
D19	氮杂环辛 -1- 基
D20	3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基

[0696] 所公开的该类别的化合物可以通过下文路线 III 中列出且在实施例 3 中描述的步骤制备。

[0697]

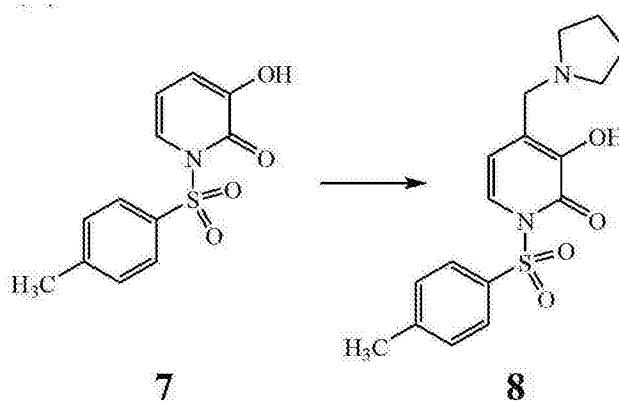
路线 III



[0698] 试剂和条件 : (a) (i) n-BuLi, TsCl, THF ; -78℃ 至室温, 1 小时 ;

[0699] (ii) HCl, MeOH ; 室温, 1 小时。

[0700]



[0701] 试剂和条件 : (b) 吡咯烷, HCHO, H₂O/EtOH ; 室温, 12 小时。

[0702] 实施例 3

[0703] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基-4-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2(1H)-酮 (8)

[0704] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮 (7): 向在干燥氮气气氛下保持于 -78°C 下的 3-[(叔丁基二甲基硅基)氧]吡啶-2(1H)-酮 (1) (4.66g, 20.7mmol) 在干燥 THF (150mL) 中的溶液搅拌加入正丁基锂 (1.6M 的乙烷溶液, 21.0mmol)。在 20 分钟后, 4-甲基-苯磺酰氯 (3.95g, 20.7mmol) 作为 THF 溶液加入。使所述溶液经一小时升温至室温, 加入水 (10mL), 将所述反应容器的内容物以 EtOAc (3x) 萃取, 用盐水 (1x) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物收集在乙醇 (10mL) 中, 并以浓 HCl (2mL) 处理。将所述混合物搅拌 1 小时, 在减压下除去溶剂, 得到白色固体形式的所需化合物。

[0705] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 6.14 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 6.76 (dd, $J = 7.65\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 6.6\text{Hz}$, 1.8Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 7.98 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H)。

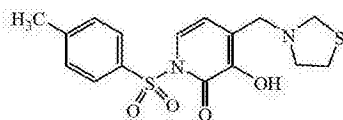
[0706] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基-4-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2(1H)-酮 (8):

[0707] 将 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮 (7) (250mg, 0.94mmol) 和甲醛 (200mg, 2.07mmol) 在乙醇水溶液 (10mL) 中合并, 并搅拌 30 分钟。然后加入吡咯烷 (149mg, 2.07mmol) 并将所述反应系搅拌 12 小时。通过蒸发除去溶剂, 将残留物溶解于甲醇 (5mL) 中, 经制备型 HPLC 以水 / 乙腈洗脱进行纯化, 得到所需产物。

[0708] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.87 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 6.51 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 9.93 (broad s, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.4; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 21.5, 22.7, 50.5, 53.7, 108.7, 118.6, 119.4, 128.4, 129.7, 130.1, 133.1, 146.8, 147.7, 156.2; ES MS (M+1) 349.25; HRMS Calcd. For $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 348.42. Found (M+1) 349.42.

[0709] 以下是该类别脯氨酰羟化酶抑制剂的另外的非限制性实例。

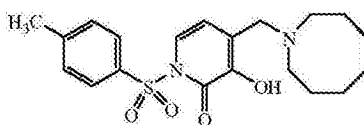
[0710]



[0711] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基-4-噻唑烷-3-基甲基吡啶-2(1H)-酮:

[0712] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 6.6\text{MHz}$, 2H), 3.18 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 6.51 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 87.9; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 21.5, 21.9, 24.6, 25.8, 50.3, 51.6, 108.7, 118.6, 120.8, 129.7, 130.1, 133.1, 146.9, 148.1, 156.1, 158.4, 158.8; ES MS (M+1) 367.18; HRMS Calcd. For $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$, 366.46. Found (M+1) 367.43.

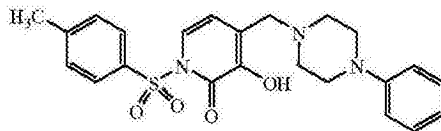
[0713]



[0714] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基-4-氮杂环辛-1-基甲基吡啶-2(1H)-酮:

[0715] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 1.59(m, 10H), 2.44(s, 3H), 3.17(m, 2H), 3.32(m, 2H), 4.15(s, 2H), 6.51(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.98(d, $J = 8.1\text{Hz}$); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ 21.5, 21.9, 23.7, 24.6, 25.8, 50.3, 51.6, 108.7, 118.9, 120.8, 129.8, 130.1, 133.1, 146.9, 148.2, 156.1; ES MS(M+1) 391.18; HRMS Calcd. For $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 390.18. Found(M+1) 391.23.

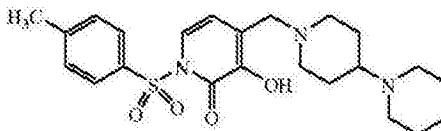
[0716]



[0717] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基-4-(4-苯基哌嗪-1-基甲基)-吡啶-2(1H)-酮:

[0718] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 2.43(s, 3H), 3.13(m, 8H), 3.43(s, 2H), 6.47(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.78(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.21(m, 2H), 7.50(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.67(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.97(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H); ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ 21.5, 42.6, 45.6, 46.2, 50.8, 51.9, 109.6, 116.4, 116.8, 117.7, 120.6, 121.1, 129.5, 129.6, 129.8, 130.1, 133.2, 146.8, 149.5, 156.1; ES MS(M+1) 440.15; HRMS Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, 439.53. Found(M+1) 440.16.

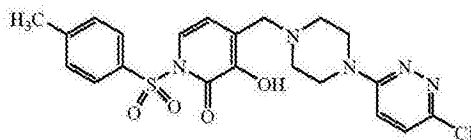
[0719]



[0720] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基-4-[1,4']联哌啶基-1'-基甲基吡啶-2(1H)-酮:

[0721] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 1.43(m, 1H), 1.67(m, 2H), 1.82(m, 4H), 2.19(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.94(m, 4H), 3.39(m, 2H), 3.54(m, 3H), 4.06(s, 2H), 6.47(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.73(d, 7.8Hz, 1H), 7.99(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H); ^{19}F NMR(252MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR(75MHz, DMSO) δ 21.4, 22.9, 23.6, 48.4, 49.5, 59.4, 109.3, 114.8, 117.6, 120.5, 122.7, 129.7, 130.1, 133.1, 146.9, 148.6, 156.2; ES MS(M+1) 446.19; HRMS Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 445.58. Found(M+1) 446.21.

[0722]

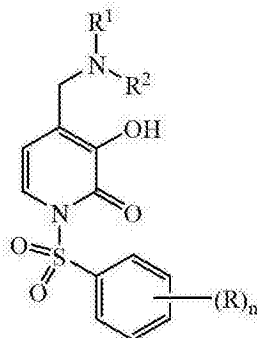


[0723] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基-4-[4-(6-氯吡啶-3-基)哌嗪-1-基甲基]吡啶-2(1H)-酮:

[0724] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 2.44(s, 3H), 3.17(m, 2H), 3.46(m, 4H), 4.17(s, 2H), 4.45(m, 2H), 6.77(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.04(m, 1H), 7.53(m, 2H), 7.68(m, 2H), 7.98(m, 2H), 11.3(broad s, 1H); ES MS(M+1) 476.92. HRMS Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$, 475.95. Found(M+1) 476.11.

[0725] HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的类别 V 涉及具有下式的化合物:

[0726]



[0727] R 代表 1-5 个对苯环氢原子的任选取代基, R^1 和 R^2 各自独立地为氢或者被取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基, 其中所述烷基单元可以被一个或多个独立选自如下基团的单元取代:

[0728] i) C_1 - C_8 直链、 C_3 - C_8 支链或 C_3 - C_8 环状烷氧基;

[0729] ii) 羟基;

[0730] iii) 卤素;

[0731] iv) 氰基;

[0732] v) 氨基、 C_1 - C_8 单-烷基氨基、 C_1 - C_8 二-烷基氨基;

[0733] vi) $-SR^{40}$; R^{40} 为氢或 C_1 - C_4 直链或 C_3 - C_4 支链烷基;

[0734] vii) 被取代或未被取代的 C_6 或 C_{10} 芳基;

[0735] viii) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂环; 或

[0736] ix) 被取代或未被取代的 C_1 - C_9 杂芳基。

[0737] 表 V 提供了该类别 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的非限制性实例。

[0738] 表 V

[0739]

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

E9	4- 甲基	2- 甲氧乙基	氢
E10	4- 甲基	1- 羟基 -2- 甲基丙 -2- 基	氢
E11	4- 甲基	吡啶 -4- 基甲基	氢

[0740]

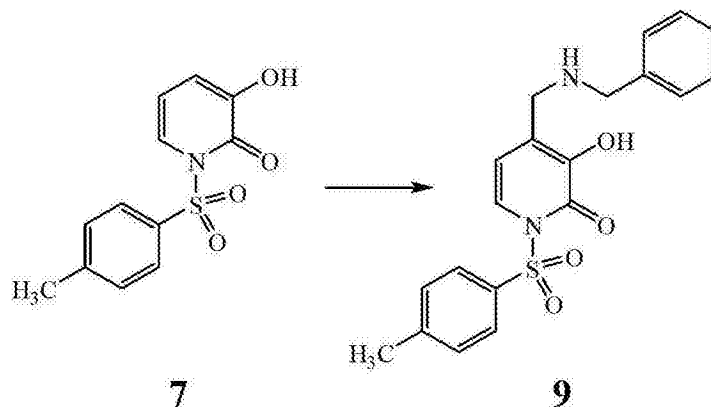
编号	R	R ¹	R ²
E12	4- 甲基	呋喃 -2- 基甲基	氢
E13	4- 甲基	2-(甲基硫) 乙基	氢
E14	4- 甲基	1- 苯乙基	氢
E15	4- 甲基	3- 咪唑 -1- 基丙基	氢
E16	4- 甲基	环庚基	氢
E17	4- 甲基	4- 甲基环己基	氢
E18	4- 甲基	1- 苄基哌啶 -4- 基	氢
E19	4- 甲基	氮杂环庚 -2- 酮 -3- 基	氢
E20	4- 甲基	1- 苄基吡咯烷 -3- 基	氢
E21	4- 甲基	苄基	甲基
E22	4- 甲基	4- 甲氧苄基	甲基
E23	4- 甲基	4- 氟苄基	甲基
E24	4- 甲基	4- 氯苄基	甲基
E25	4- 甲基	4- 甲基苄基	甲基
E26	4- 甲基	2-(吡啶 -2- 基) 乙基	甲基
E27	4- 甲基	[1,3] 二氧戊 -2- 基甲基	甲基
E28	4- 甲基	四氢呋喃 -2- 基甲基	甲基
E29	4- 甲基	2- 甲氧乙基	甲基
E30	4- 甲基	1- 羟基 -2- 甲基丙 -2- 基	甲基

E31	4- 甲基	吡啶 -4- 基甲基	甲基
E32	4- 甲基	呋喃 -2- 基甲基	甲基
E33	4- 甲基	羧基甲基	甲基
E34	4- 甲基	2-(甲基硫) 乙基	甲基
E35	4- 甲基	1- 苄乙基	甲基
E36	4- 甲基	3- 咪唑 -1- 基丙基	甲基
E37	4- 甲基	环庚基	甲基
E38	4- 甲基	4- 甲基环己基	甲基
E39	4- 甲基	1- 苄基哌啶 -4- 基	甲基
E40	4- 甲基	氮杂环庚 -2- 酮 -3- 基	甲基
E41	4- 甲基	1- 苄基吡咯烷 -3- 基	甲基

[0741] 所公开的该类别的化合物可以通过下文路线 IV 中列出且在实施例 4 中描述的步骤制备。

[0742] 路线 IV

[0743]



[0744] 试剂和条件 : (a) 苄基溴, HCHO, H₂O / EtOH ; 室温, 12 小时。

[0745] 实施例 4

[0746] 1-(4'- 甲基苯磺酰基)-3- 羟基 -4-[(苄基氨基) 甲基]-吡啶 -2(1H)- 酮 (9)

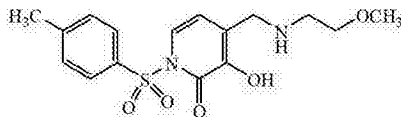
[0747] 1-(4'- 甲基苯磺酰基)-3- 羟基 -4-(苄基氨基甲基) 吡啶 -2(1H)- 酮 (9) : 将 1-(4'- 甲基苯磺酰基)-3- 羟基吡啶 -2(1H)- 酮 (7) (250mg, 0.94mmol) 和甲醛 (200mg, 2.07mmol) 在乙醇水溶液 (10mL) 中合并并搅拌 30 分钟。然后加入苄基胺 (229mg, 2.07mmol), 并将所述反应系搅拌 12 小时。通过蒸发除去溶剂, 将残留物溶解于甲醇 (5mL) 中, 经制备型 HPLC 以水 / 乙腈洗脱进行纯化, 得到三氟乙酸盐形式的所需产物。

[0748] ¹H NMR (300MHz, DMSO) d. 4.44 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 6.69 (d, J=8.1Hz),

7.40 (m, 7H), 7.52 (m, 1H), 7.73 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.1Hz, 1H), 9.71 (broad s, 2H), 10.44 (broad s, 1H); ES MS (M+1) 396.67; HRMS Calcd. For $C_{20}H_{20}N_2O_4S$, 384.45. Found (M+1) 385.12.

[0749] 以下是该类别 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的另外的非限制性实例。

[0750]

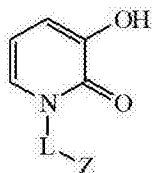


[0751] 1-(4'-甲基苯磺酰基)-3-羟基-4-[(2-甲氧乙氨基)甲基]-吡啶-2(1H)-酮:

[0752] 1H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.56 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 6.51 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.1Hz); ^{19}F NMR (252MHz, DMSO) δ 88.6; ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ 21.5, 43.8, 46.2, 46.5, 58.5, 67.2, 106.7, 119.2, 120.2, 123.9, 128.4, 129.7, 130.1, 133.1, 146.8, 147.0, 156.0; ES MS (M+1) 353.12. HRMS Calcd. For $C_{16}H_{20}N_2O_5S$, 352.41. Found (M+1) 353.11.

[0753] HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的类别 VI 涉及具有下式的化合物:

[0754]



[0755] 其中 L 选自 CH_2 或 SO_2 , Z 为被取代或未被取代的苯基。该类别抑制剂的非限制性实例公开于下表 VI。

[0756] 表 VI

[0757]

编号	L	Z
F1	CH_2	2-氯苯基
F2	CH_2	3-氯苯基
F3	CH_2	4-氯苯基
F4	CH_2	2-氟苯基
F5	CH_2	3-氟苯基
F6	CH_2	4-氟苯基
F7	CH_2	2,3-二氯苯基
F8	CH_2	2,4-二氯苯基

F9	CH ₂	2,5- 二氯苯基
F10	CH ₂	2,6- 二氯苯基
F11	CH ₂	3,4- 二氯苯基
F12	CH ₂	3,5- 二氯苯基
F13	CH ₂	2,3- 二氟苯基
F14	CH ₂	2,4- 二氟苯基
F15	CH ₂	2,5- 二氟苯基
F16	CH ₂	2,6- 二氟苯基
F17	CH ₂	3,4- 二氟苯基
F18	CH ₂	3,5- 二氟苯基

[0758]

编号	L	Z
F19	CH ₂	2- 氰苯基
F20	CH ₂	3- 氰苯基
F21	CH ₂	4- 氰苯基
F22	SO ₂	2- 氯苯基
F23	SO ₂	3- 氯苯基
F24	SO ₂	4- 氯苯基
F25	SO ₂	2- 氟苯基
F26	SO ₂	3- 氟苯基
F27	SO ₂	4- 氟苯基
F28	SO ₂	2,3- 二氯苯基
F29	SO ₂	2,4- 二氯苯基
F30	SO ₂	2,5- 二氯苯基

F31	SO ₂	2,6- 二氯苯基
F32	SO ₂	3,4- 二氯苯基
F33	SO ₂	3,5- 二氯苯基
F34	SO ₂	2,3- 二氟苯基
F35	SO ₂	2,4- 二氟苯基
F36	SO ₂	2,5- 二氟苯基
F37	SO ₂	2,6- 二氟苯基
F38	SO ₂	3,4- 二氟苯基
F39	SO ₂	3,5- 二氟苯基
F40	SO ₂	2- 氰苯基
F41	SO ₂	3- 氰苯基
F42	SO ₂	4- 氰苯基

[0759] 该类别包括的化合物对于 Z 等于 CH₂可以依照路线 I 制备,对于 Z 等于 SO₂可以依照路线 III 制备。

[0760] 可药用盐

[0761] 所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂可以为可药用盐的形式。可药用盐可以由配方者用于提供一种所公开抑制剂的形式,所述形式更适合所述抑制剂至受试者的拟定送递方式或者出于所述制剂的相容性的目的。

[0762] 以下是用于制备所公开抑制剂——{[1-(4- 氯苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸叔丁酯——的可药用盐的步骤实例。

[0763] 将 {[1-(4- 氯苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸叔丁酯 (242mg, 0.56mmol) 在 MeOH (15mL) 中的悬浮液加热回流直至得到均匀溶液。停止加热,在仍然热时加入 0.1N HCl (6.7mL, 1.2 当量),将所述溶液冷却至室温。在减压下蒸发挥发物,在丙酮 (5mL) 中结晶无定型残留物。通过过滤收集所述固体。

[0764] 将 {[1-(4- 氯苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基} 哌嗪-1- 甲酸叔丁酯 (217mg, 0.5mmol) 在 MeOH (15mL) 中的悬浮液加热回流直至得到均匀溶液。停止加热,在仍然热时加入甲磺酸 (115.2mg, 1.2 当量),将所述溶液冷却至室温。在减压下蒸发挥发物,在丙酮 (5mL) 中结晶无定型残留物。通过过滤收集所述固体。

[0765] 下文表 VII 提供了从有机酸和无机酸形成的 {[1-(4- 氯苄基)-3- 羟基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶-4- 基] 甲基}-哌嗪-1- 甲酸叔丁酯的可药用盐实例。

[0766] 表 VII

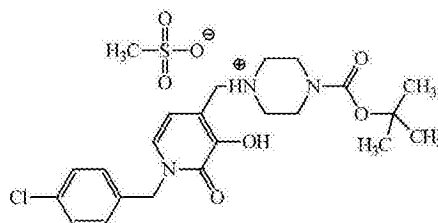
[0767]

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

[0768] *HPLC 分析

[0769] ¹H NMR 分析用于确定盐形式,例如,上文形成的甲磺酸盐具有下式:

[0770]



[0771] ¹H NMR 分析用于确定盐形成发生在所述分子中的哪个位点。桥接哌嗪和吡啶酮环的亚甲基上的质子的化学位移从游离碱中的 3.59ppm 移至盐中的 4.31ppm。另外,邻接叔胺的哌嗪亚甲基从 2.50ppm 移至大约 3.60ppm。剩余质子的化学位移大多数未变。这些数据表明,哌嗪环的叔胺氮被质子化成盐形式。另外,相对于核心化合物整合甲磺酰基单元的甲基质子表明存在一个当量的酸。

[0772] 配方者可以通过任何所需的方法确定所公开抑制剂的可药用盐的溶解度。如下是用于评估所公开抑制剂的盐的溶解度步骤的非限制性实例。在水浴温度低于 25°C 下,将 {[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯甲磺酸盐 (26.6mg) 在去离子蒸馏水 (3.0mL) 中的悬浮液超声处理 20 分钟。将所述悬浮液过滤以除去任何不溶性盐。将所述澄清滤液 (200 μL) 以去离子蒸馏水 (800 μL) 稀释,并进行 HPLC 分析。如下是上文表 VII 中列出的可药用盐的结果。

[0773]

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

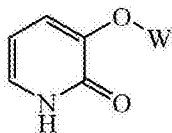
[0774] *HPLC 分析

[0775] 以下是可用于形成所述公开的抑制剂的可用盐的其他酸的实例：乙酸、柠檬酸、马来酸、琥珀酸、乳酸、甘醇酸和酒石酸。

[0776] 本文还公开了制备所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的方法，包括：

[0777] a) 保护羟基吡啶-2(1H)-酮的羟基部分以制备具有下式的受保护的吡啶酮：

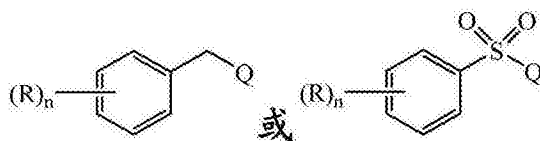
[0778]



[0779] 其中 W 代表保护基；

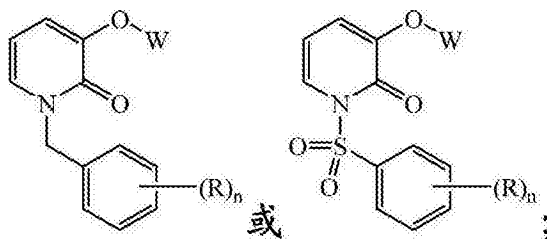
[0780] b) 使受保护的吡啶酮与具有下式的化合物反应：

[0781]



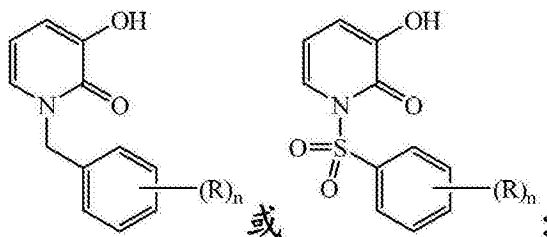
[0782] 其中 R 代表 1 至 5 个如本文定义的氢的取代基，指数 n 是 0 至 5 的整数，Q 是离去基团，以形成具有下式的 O-保护的 N-苄基吡啶酮或 N-磺酰基苄基吡啶酮：

[0783]



[0784] c) 从 O-保护的 N-苄基吡啶酮或 N-磺酰基苄基吡啶酮上去除保护基以形成具有下式的 N-苄基吡啶酮或 N-磺酰基苄基吡啶酮：

[0785]

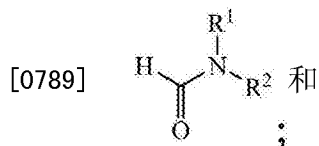


[0786] d) 使具有下式的胺：

[0787]

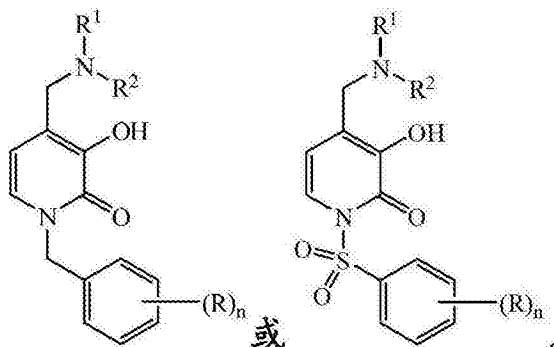


[0788] 其中 R¹和 R²与本文定义的相同，与甲醛反应以形成具有下式的 N-甲酰胺：



[0790] e) 使步骤 (d) 中形成的所述 N-甲酰胺与步骤 (c) 中形成的所述 N-苄基吡啶酮或 N-磺酰基苄基吡啶酮反应以形成具有下式的化合物 :

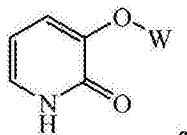
[0791]



[0792] 步骤 (a) 0-保护的羟基吡啶-2(1H)-酮的制备

[0793] 步骤 (a) 涉及具有下式的 0-保护的羟基吡啶-2(1H)-酮的形成 :

[0794]

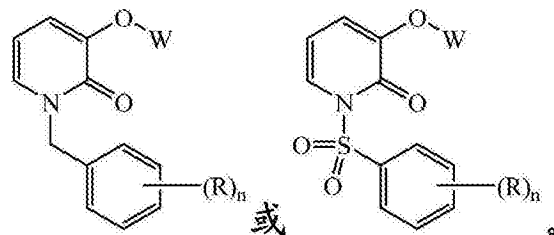


[0795] W 可为任意保护基。保护基的非限制性实例包括氨基甲酸酯,例如,叔丁氧基羰基和甲氧基羰基;烷基硅烷,例如,三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基等。

[0796] 步骤 (b) 0-保护的 N-苄基羟基吡啶-2(1H)-酮或 0-保护的 N-磺酰基苄基羟基吡啶-2(1H)-酮的制备

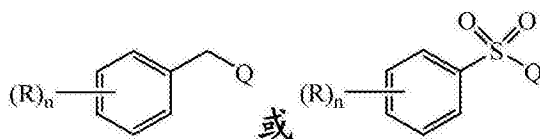
[0797] 步骤 (b) 涉及具有下式的 0-保护的 N-苄基羟基吡啶-2(1H)-酮或 0-保护的 N-磺酰基苄基羟基吡啶-2(1H)-酮的形成 :

[0798]



[0799] 在步骤 (a) 中形成的所述受保护的羟基吡啶-2(1H)-酮与具有下式的化合物反应 :

[0800]

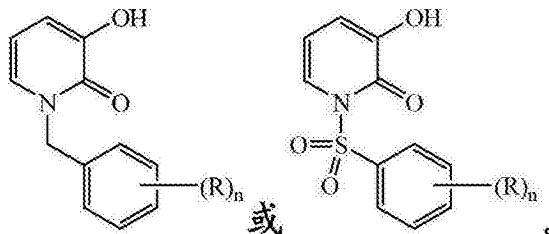


[0801] 其中 Q 是能被受保护的羟基吡啶-2(1H)-酮的环氮消除的离去基团。

[0802] 步骤 (c) N-苄基-3-羟基吡啶-2(1H)-酮或 N-磺酰基苄基-3-羟基吡啶-2(1H)-酮的制备

[0803] 步骤 (c) 涉及具有下式的 N-苄基-3-羟基吡啶-2(1H)-酮或 N-磺酰基苄基-3-羟基吡啶-2(1H)-酮的形成：

[0804]

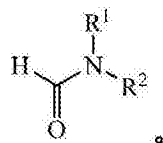


[0805] 其中在步骤 (b) 中形成的所述 O-保护的 N-苄基羟基吡啶-2(1H)-酮或 O-保护的 N-磺酰基苄基羟基吡啶-2(1H)-酮与适于除去保护基 W 的一种或多种试剂以与苯环上的氢的任意 R 取代基相容的方式反应。

[0806] 步骤 (d) N-甲酰胺合成子的制备

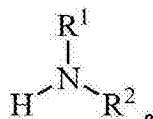
[0807] 步骤 (d) 涉及具有下式的 N-甲酰胺合成子的形成：

[0808]



[0809] 所述 N-甲酰胺通过使具有下式的胺与甲醛或能够原位产生甲醛的试剂反应形成：

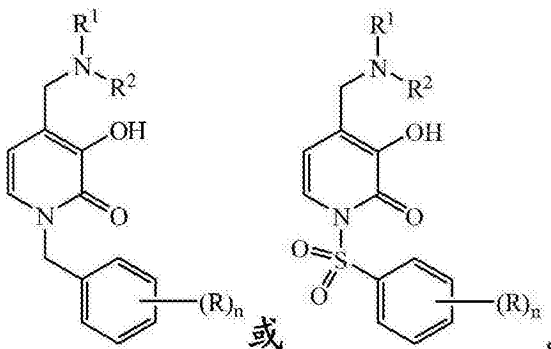
[0810]



[0811] 步骤 (e) 所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的制备

[0812] 步骤 (e) 涉及通过使步骤 (d) 中形成的 N-甲酰胺和步骤 (c) 中形成的 N-苄基-3-羟基吡啶-2(1H)-酮或 N-磺酰基苄基-3-羟基吡啶-2(1H)-酮反应来形成具有下式的最终的公开的化合物：

[0813]



[0814] 制剂

[0815] 药物和药物组合物

[0816] 本发明公开还涉及可用于制备药物或药物组合物的组合物或制剂。包含所述公开的人蛋白质 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的所述公开的药物或药物组合物可包含：

[0817] a) 有效量的本发明公开的一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂；和

[0818] b) 一种或多种赋形剂。

[0819] 受通过 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶的抑制而增加的 HIF-1 稳定性影响的疾病或病症包括 PVD、CAD、心力衰竭、局部缺血、贫血、伤口愈合、抗微生物活性、提高的吞噬作用、抗癌活性和提高的疫苗有效性。

[0820] 对于本公开的目的，术语“赋形剂”和“载体”在本公开的整个说明书中可互换使用，并且所述术语在本文中定义为“用于配制安全有效的药用组合物的成分”。

[0821] 配方者应理解，赋形剂主要用于在送递安全、稳定且功能性药物中发挥作用，其不仅作为用于送递的整体运载体 (vehicle) 的一部分，而且作为接受者实现有效吸收活性成分的工具。赋形剂可如惰性填充剂那样简单且直接地起作用，或者本文使用的赋形剂可为 pH 稳定体系或确保成分被安全送递至胃中的涂层的一部分。配方者还可利用这样的事实，即本公开的化合物具有改善的细胞潜能、药物代谢动力学性质以及改善的口服生物利用度。

[0822] 本发明公开的组合物非限制性实例包含：

[0823] a) 约 0.001mg 至约 1000mg 本发明公开的一种或多种人蛋白质 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂；和

[0824] b) 一种或多种赋形剂。

[0825] 本发明公开的另一个实例涉及以下组合物：

[0826] a) 约 0.01mg 至约 100mg 本发明公开的一种或多种人蛋白质 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂；和

[0827] b) 一种或多种赋形剂。

[0828] 本发明公开的另一个实例涉及以下组合物：

[0829] a) 约 0.1mg 至约 10mg 本发明公开的一种或多种人蛋白质 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂；和

[0830] b) 一种或多种赋形剂。

[0831] 本发明公开的又一个实例涉及以下组合物：

[0832] a) 有效量的本发明公开的一种或多种人蛋白质 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂；和

[0833] b) 一种或多种本文进一步描述的化疗剂或化疗化合物。

[0834] 本发明公开的再一个实例涉及以下组合物：

[0835] a) 有效量的本发明公开的一种或多种人蛋白质 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂；和

[0836] b) 一种或多种用于治疗感染疾病的疫苗。

[0837] 本发明公开的内容还涉及本文公开的一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于治疗贫血的药物的用途。

[0838] 本发明公开的内容还涉及本文公开的一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于治疗提高的细胞免疫力的药物的用途。

[0839] 本发明公开的内容还涉及本文公开的一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于治疗癌症的药物的用途。

[0840] 本发明公开的内容还涉及本文公开的一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于提高 HIF-1 稳定性的药物的用途。

[0841] 本发明公开的内容还涉及本文公开的一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于治疗贫血的药物的用途。

[0842] 本发明公开的内容还涉及本文公开的一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于治疗周围血管疾病的药物的用途。

[0843] 本发明公开的内容还涉及本文公开的一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于治疗创伤的药物的用途。

[0844] 本发明公开的内容还涉及本文公开的一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备作为抗微生物剂的药物的用途。

[0845] 本发明公开的内容还涉及本文公开的一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于治疗动脉粥样硬化损伤的药物的用途。

[0846] 本发明公开的内容还涉及本文公开的一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于治疗糖尿病的药物的用途。

[0847] 本发明公开的内容还涉及本文公开的一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于治疗高血压的药物的用途。

[0848] 本发明公开的内容还涉及本文公开的一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于治疗受血管内皮生长因子 (VEGF)、甘油醛 3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 和红细胞生成素 (EPO) 的水平影响的疾病的药物的用途。

[0849] 本发明公开的内容还涉及本文公开的一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于治疗选自以下病症的药物的用途：克罗恩病和溃疡性结肠炎、银屑病、结节病、类风湿性关节炎、血管瘤、奥-韦-郎病或遗传性出血性毛细血管扩张、实体瘤或血液携带肿瘤以及获得性免疫缺陷综合征。

[0850] 本发明公开的内容还涉及一种或多种本文公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于治疗选自以下病症的药物的用途：糖尿病性视网膜病、黄斑变性、癌症、镰刀形细胞贫血、肉样瘤、梅毒、弹力纤维性假黄瘤 (pseudoxanthoma elasticum)、佩吉特病、静脉闭塞、动脉闭塞、颈动脉闭塞病、慢性葡萄膜炎 / 玻璃体炎、分枝杆菌感染、莱姆病、系统性红斑狼疮、早产儿视网膜病变、伊尔斯病、贝切特病、引起视网膜炎或脉络膜炎的感染、推定的眼组织胞浆菌病 (presumed ocular histoplasmosis)、贝斯特病、近视、视窝 (optic pits)、斯塔加特病、睫状体扁平部炎 (pars planitis)、慢性视网膜脱离、高粘稠度综合征、弓形体病、创伤和激光后并发症 (post-laser complications)、与潮红有关的疾病和增生性玻璃体视网膜病变。

[0851] 仅包含 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂、或者包含 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂以及另一药物或其他治疗剂 (尤其是化疗剂或化疗化合物) 的所述公开的组合物和药物制剂形式可根据意图的给药途径而变化。

[0852] 口服给药的制剂可为固体剂、液体剂、乳剂、悬浮剂或凝胶剂的形式, 或者是单位剂型, 例如, 片剂或胶囊剂形式。片剂可与其他常规使用的成分混合, 所述成分例如滑石 (talc)、植物油、多元醇、树胶、明胶、淀粉和其他载体。所述 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂可以以合适的液体载体分散或者与之结合成为液体、悬液或乳液。

[0853] 用于皮下、肌内或静脉内注射的肠胃外组合物可制成液体或注射前溶于液体的固体形式,或者制成乳剂。这样的制剂是无菌的,并且待静脉内注射的液体应该是等渗的。合适的赋形剂是,例如,水、右旋糖、盐水和甘油。

[0854] 给予本文描述的物质可药用盐包括在本公开范围内。这类盐可以从无毒可药用碱包括有机碱和无机碱制备。来自无机碱的盐包括钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐等。来自无毒可药用有机碱的盐包括伯胺、仲胺、叔胺、碱性氨基酸等的盐。关于制药用盐的有益讨论参见 S. M. Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* 66:1-19 (1977), 其公开内容通过引用纳入本文。

[0855] 用于注射的物质可以配制成在安瓿中或者在多剂量容器中的单位剂型。待递送的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂或者包含一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的组合物可以呈现为例如油性或优选水性运载体中的悬浮剂、溶液剂或乳剂的形式。或者,所述 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的盐可以为冻干形式,用于在递送时用合适的运载体例如无菌无热原水进行再配制。液体以及待再配制的冻干形式二者都包含适合调节所注射溶液 pH 所需量的药剂,优选缓冲物。对于任何肠胃外使用,特别是如果所述制剂待静脉内给药,应控制溶质的总浓度以使得所述制剂等渗、低渗或弱高渗。非离子物质(例如糖)优选用于调节张度,特别优选蔗糖。任一这些形式还可包含合适的配制试剂,例如淀粉或糖、甘油或盐水。不管是液体还是固体,单位剂量的所述组合物可以包含 0.1% 至 99% 的多核苷酸物质。

[0856] 方法

[0857] 涉及 HIF-1 的稳定方法

[0858] 入侵微生物的消除开始依赖于所有个体先天存在的先天免疫机制,并且在感染数分钟内起作用。吞噬细胞类型,包括巨噬细胞和嗜中性粒细胞,在先天免疫中起关键作用,因为它们无需借助适应性免疫应答就能够识别、消化和破坏很多病原体。先天防御中骨髓细胞的有效性反映了它们在低氧环境中发挥作用的能力。而健康组织中,氧压一般是 20-70mm HG (即, 2.5-9% 氧),已经描述了创伤和坏死组织病灶中低得多的水平 (< 1% 氧) (Arnold et al., *Br J Exp Pathol* 68, 569 (1987); Vogelberg & Konig, *Clin Investig* 71, 466 (1993); Negus et al., *Am J Pathol* 150, 1723 (1997))。还已经证明 (Zinkernagel A. S. et al., "Pharmacologic Augmentation of Hypoxia-Inducible Factor-1 with Mimosine Boosts the Bactericidal Capacity of Phagocytes" *J. Infectious Diseases* (2008): 197:214-217) HIF-1 α 激动剂含羞草氨酸能够以剂量依赖的方式加强人吞噬细胞和全血杀死主要病原体金黄色葡萄球菌的能力并且减小金黄色葡萄球菌的鼠模型皮肤感染中的损伤大小。

[0859] 巨噬细胞是参与免疫应答的效应细胞的一个群体。它们在天然免疫中的作用包括介导吞噬作用,以及释放细胞因子和细胞毒性中介因子。它们还通过抗原呈递和免疫调节细胞因子的释放来促进获得性免疫的发育。尽管巨噬细胞是免疫效应子,它们也易受因子例如细菌、原生动物、寄生虫和病毒的感染 (*The Macrophage*, C. E. Lewis & J. O' D. McGee. eds., IRL Press at Oxford University Press, New York, N. Y., 1992)。能够感染巨噬细胞的病毒包括一些 RNA 病毒,例如麻疹病毒 (MV) (例如, Joseph et al., *J. Virol.* 16, 1638-1649, 1975)、呼吸道合胞病毒 (RSV) (Midulla et al., *Am. Rev. Respir. Dis.* 140,

771-777,1989) 和 1 型人免疫缺陷病 (HIV-1) (Meltzer and Gendelman, in *Macrophage Biology and Activation*, S.W. Russell and S. Gordon, eds., Springer-Verlag, New York, N. Y., pp. 239-263 (1992; Potts et al., *Virology* 175, 465-476, 1990)。

[0860] 本文公开了用于提高细胞中 HIF-1 稳定性的方法, 包括使细胞在体内、体外或先体外后体内与有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂接触。

[0861] 本文还公开了用于提高需要提高细胞免疫力的人或哺乳动物的细胞免疫应答的方法, 包括给予有需要的人或哺乳动物有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0862] 本文还公开了用于提高被诊断患有引起细胞免疫力下降的医学病症的人或哺乳动物的细胞免疫应答的方法, 包括给予有需要的人或哺乳动物有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0863] 本文还公开了用于提高被诊断患有引起细胞免疫力下降的医学病症的人或哺乳动物的细胞免疫应答的方法, 包括给予有需要的人或哺乳动物有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0864] 本文还公开了用于提高具有引起细胞免疫下降的医学病症的人或动物的细胞免疫应答的方法, 包括给予有需要的人或哺乳动物有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0865] 因此, 所述一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂和任意共给予的化合物可以局部、含服、口服、皮内、皮下、眼睛、阴道、直肠和鼻中的粘膜、静脉内和肌内的方式给予细胞或者与细胞接触。

[0866] 涉及癌症治疗的方法

[0867] 本文使用的癌症被定义为“细胞的异常生长, 倾向于以不受控的方式增殖, 在一些情况下, 发展到转移”。因此, 转移性和非转移性癌症都可用所述公开的方法治疗。

[0868] 公开了用于治疗人或哺乳动物中的癌症的方法, 包括给予患有癌症的人或哺乳动物有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0869] 本文还公开了用于治疗被诊断患有癌症的人或哺乳动物的方法, 共给予人或哺乳动物一种或多种化疗剂或化疗化合物和一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0870] 以下是恶性和非恶性癌的非限制性实例: 急性成淋巴细胞瘤 (Acute Lymphoblastic); 急性髓性白血病 (Acute Myeloid Leukemia); 肾上腺皮质癌 (Adrenocortical Carcinoma); 儿童肾上腺皮质癌 (Adrenocortical Carcinoma, Childhood); 附件癌 (Appendix Cancer); 基底细胞癌 (Basal Cell Carcinoma); 肝外胆管癌 (Bile Duct Cancer, Extrahepatic); 膀胱癌 (Bladder Cancer); 骨癌 (Bone Cancer); 骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤 (Osteosarcoma and Malignant Fibrous Histiocytoma); 儿童脑干胶质瘤 (Brain Stem glioma, Childhood)、成人脑瘤 (Brain Tumor, Adult); 儿童脑干胶质瘤脑瘤 (Brain Tumor, Brain Stem Glioma, Childhood); 非典型畸胎样中枢神经系统脑瘤 / 儿童杆状肿瘤 (Brain Tumor, Central Nervous System Atypical Teratoid / Rhabdoid Tumor, Childhood); 中枢神经系胚组织瘤 (Central Nervous System Embryonal Tumors); 小脑星形细胞瘤 (Cerebellar Astrocytoma); 大脑星形细胞瘤 / 恶性神经胶

质瘤 (Cerebral Astrocytoma / Malignant Glioma); 颅咽管瘤 (Craniopharyngioma); 成室管膜细胞瘤 (Ependymoblastoma); 室管膜细胞瘤 (Ependymoma); 成神经管细胞瘤 (Medulloblastoma); 髓上皮瘤 (Medulloepithelioma); 中度分化的松果体实质瘤 (Pineal Parenchymal Tumors of Intermediate Differentiation); 幕上原始神经外胚层肿瘤和成松果体细胞瘤 (Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors and Pineoblastoma); 视通路和下丘脑神经胶质瘤 (Visual Pathway and Hypothalamic Glioma); 大脑和脊髓瘤 (Brain and Spinal Cord Tumors); 乳癌 (Breast Cancer); 支气管瘤 (Bronchial Tumors); 伯基特淋巴瘤 (Burkitt Lymphoma); 良性肿瘤 (Carcinoid Tumor); 胃肠良性肿瘤 (Carcinoid Tumor, Gastrointestinal); 中枢神经系统非典型畸胎瘤样 / 横纹肌样瘤 (Central Nervous System Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor); 中枢神经细胞胚胎性瘤 (Central Nervous System Embryonal Tumors); 中枢神经系统淋巴瘤 (Central Nervous System Lymphoma); 小脑星形细胞瘤 (Cerebellar Astrocytoma); 儿童大脑星形细胞瘤 / 恶性神经胶质瘤 (Cerebral Astrocytoma / Malignant Glioma, Childhood); 宫颈癌 (Cervical Cancer); 儿童脊索瘤 (Chordoma, Childhood); 慢性淋巴细胞性白血病 (Chronic Lymphocytic); 慢性髓细胞性白血病 (Chronic Myelogenous Leukemia); 慢性骨髓增生性 (Chronic Myeloproliferative Disorders); 结肠癌 (Colon Cancer); 结肠直肠癌 (Colorectal Cancer); 颅咽管瘤 (Craniopharyngioma); 皮肤 T 细胞淋巴瘤 (Cutaneous T-Cell Lymphoma); 食道癌 (Esophageal Cancer); 尤因瘤 (Ewing Family of Tumors); 性腺外恶性生殖细胞肿瘤 (Extragenital Germ Cell Tumor); 肝外胆管癌 (Extrahepatic Bile Duct Cancer); 眼癌, 眼内黑色素瘤 (Eye Cancer, Intraocular Melanoma); 眼癌, 视网膜母细胞瘤 (Eye Cancer, Retinoblastoma); 胆囊癌 (Gallbladder Cancer); 胃癌 (Gastric (Stomach) Cancer); 胃肠良性肿瘤 (Gastrointestinal Carcinoid Tumor); 胃肠间质瘤 (Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)); 颅外生殖细胞瘤 (Germ Cell Tumor, Extracranial); 性腺外生殖细胞瘤 (Germ Cell Tumor, Extragenital); 卵巢生殖细胞瘤 (Germ Cell Tumor, Ovarian); 妊娠滋养层瘤 (Gestational Trophoblastic Tumor); 神经胶质瘤 (Glioma); 儿童脑干神经胶质瘤 (Glioma, Childhood Brain Stem); 神经胶质瘤, 儿童大脑星形细胞瘤 (Glioma, Childhood Cerebral Astrocytoma); 儿童视通路和下丘脑神经胶质瘤 (Glioma, Childhood Visual Pathway and Hypothalamic); 毛细胞白血病 (Hairy Cell Leukemia); 头颈癌 (Head and Neck Cancer); 肝细胞 (肝) 癌 (hepatocellular (Liver) Cancer); 朗格汉斯细胞组织细胞增多病 (Histiocytosis, Langerhans Cell); 何杰金淋巴瘤 (Hodgkin Lymphoma); 下咽癌 (Hypopharyngeal Cancer); 下丘脑和视通路神经胶质瘤 (Hypothalamic and Visual Pathway glioma); 眼内黑色素瘤 (Intraocular Melanoma); 胰岛细胞瘤 (Islet Cell Tumor); 肾 (肾细胞) 癌 (Kidney (Renal Cell) Cancer); 朗格汉斯细胞组织细胞增多病 (Langerhans Cell Histiocytosis); 喉癌 (Laryngeal Cancer); 急性成淋巴细胞性白血病 (Leukemia, Acute Lymphoblastic); 急性髓性白血病 (Leukemia, Acute Myeloid); 慢性淋巴细胞性白血病 (Leukemia, Chronic Lymphocytic); 慢性髓细胞性白血病 (Leukemia, Chronic Myelogenous); 毛细胞性白血病 (Leukemia, Hairy Cell); 唇和口腔癌 (Lip and Oral Cavity Cancer); 肝癌; 非小细胞肺癌 (lung cancer Non-Small Cell); 小细胞肺癌

(Lung Cancer, Small Cell); 艾滋病相关的淋巴瘤 (Lymphoma, AIDS-Related); 伯基特淋巴瘤 (Lymphoma, Burkitt); 皮肤 T 细胞淋巴瘤 (Lymphoma, Cutaneous T-Cell); 何杰金淋巴瘤 (Lymphoma, Hodgkin); 非何杰金淋巴瘤 (Lymphoma, Non-Hodgkin); 原发性中枢神经系统淋巴瘤 (Lymphoma, Primary Central Nervous System); 瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (Macroglobulinemia, **Waldenström**); 骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤 (Malignant Fibrous Histiocytoma of Bone and Osteosarcoma); 成神经管细胞瘤 (Medulloblastoma); 黑素瘤 (Melanoma); 眼内 (眼) 黑素瘤 (Melanoma, Intraocular (Eye)); 梅克尔细胞癌 (Merkel Cell Carcinoma); 间皮瘤 (Mesothelioma); 潜伏的原发性转移性鳞状颈癌 (Metastatic Squamous Neck Cancer with Occult Primary); 口腔癌 (Mouth Cancer); 儿童多发性内分泌腺瘤综合征 (Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome, (Childhood)); 多发性骨髓瘤 / 浆细胞瘤 (Multiple Myeloma / Plasma cell Neoplasm); 蕈样真菌病 (Mycosis Fungoides); 骨髓异常增生综合征 (Myelodysplastic Syndromes); 骨髓异常增生 / 骨髓增生病 (Myelodysplastic / Myeloproliferative Diseases); 慢性髓细胞性白血病 (Myelogenous Leukemia, Chronic); 成人急性髓性白血病 (Myeloid Leukemia, Adult Acute); 儿童急性髓性白血病 (Myeloid Leukemia, Childhood Acute); 多发性骨髓瘤 (Myeloma, Multiple); 慢性骨髓增生病 (Myeloproliferative Disorders, Chronic); 鼻腔和鼻旁窦癌 (Nasal Cavity and Paranasal Sinus Cancer); 鼻咽癌 (Nasopharyngeal Cancer); 神经母细胞瘤 (Neuroblastoma); 非小细胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer); 口腔癌 (Oral Cancer); 口腔癌 (Oral Cavity Cancer); 口咽癌 (Oropharyngeal Cancer); 骨肉瘤和骨的恶性纤维组织细胞瘤 (Osteosarcoma and Malignant Fibrous Histiocytoma of Bone); 卵巢癌 (Ovarian Cancer); 卵巢上皮癌 (Ovarian Epithelial Cancer); 卵巢生殖细胞瘤 (Ovariangerm Cell Tumor); 卵巢低度恶性癌 (Ovarian Low Malignant Potential Tumor); 胰腺癌 (Pancreatic Cancer); 胰腺癌, 胰岛细胞癌 (Pancreatic Cancer, Islet Cell Tumors); 乳头状瘤病 (Papillomatosis); 甲状旁腺癌 (Parathyroid Cancer); 阴茎癌 (Penile Cancer); 咽癌 (Pharyngeal Cancer); 嗜铬细胞瘤 (Pheochromocytoma); 中度分化的松果体实质瘤 (Pineal Parenchymal Tumors of Intermediate Differentiation); 成松果体细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤 (Pineoblastoma and Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors); 垂体瘤 (Pituitary Tumor); 浆细胞瘤 / 多发性骨髓瘤 (Plasma Cell Neoplasm / Multiple Myeloma); 胸膜肺母细胞瘤 (Pleuropulmonary Blastoma); 原发性中枢神经系统淋巴瘤 (Primary Central Nervous System Lymphoma); 前列腺癌 (Prostate Cancer); 直肠癌 (Rectal Cancer); 肾细胞 (肾脏) 癌 (Renal Cell (Kidney) Cancer); 肾盂和输尿管移行细胞癌 (Renal Pelvis and Ureter, Transitional Cell Cancer); 涉及染色体 15 上的 NUT 基因的呼吸道癌 (Respiratory Tract Carcinoma Involving the NUT gene on Chromosome 15); 视网膜母细胞瘤 (Retinoblastoma); 横纹肌肉瘤 (Rhabdomyosarcoma); 唾液腺癌 (Salivary gland Cancer); 尤因瘤肉瘤 (Sarcoma, Ewing Family of Tumors); 卡波西肉瘤 (Sarcoma, Kaposi); 软组织肉瘤 (Sarcoma, Soft Tissue); 子宫肉瘤 (Sarcoma, Uterine); 塞扎里综合征 (Sézary Syndrome); 皮肤癌 (非黑素瘤) (Skin Cancer (Nonmelanoma)); 皮肤癌 (黑

素瘤) (Skin Cancer (Melanoma)); 梅克尔细胞皮肤癌 (Skin Carcinoma, Merkel Cell); 小细胞肺癌 (Small Cell Lung Cancer); 小肠癌 (Small Intestine Cancer); 软组织肉瘤 (Soft Tissue Sarcoma); 鳞状细胞癌, 潜伏的原发性转移性鳞片状颈癌 (Squamous Cell Carcinoma, Squamous Neck Cancer with Occult Primary, Metastatic); 胃癌 (Stomach (Gastric) Cancer); 幕上原始神经外胚层瘤 (Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors); 皮肤 T 细胞淋巴瘤 (T-Cell Lymphoma, Cutaneous); 睾丸癌 (Testicular Cancer); 喉癌 (Throat Cancer); 胸腺癌 (Thymoma and Thymic Carcinoma); 甲状腺癌 (Thyroid Cancer); 肾盂和尿管的移行细胞癌 (Transitional Cell Cancer of the Renal Pelvis and Ureter); 妊娠滋养层癌 (Trophoblastic Tumor, gestational); 尿道癌 (Urethral Cancer); 子宫内膜子宫癌 (Uterine Cancer, Endometrial); 子宫肉瘤 (Uterine Sarcoma); 阴道癌 (Vaginal Cancer); 外阴癌 (Vulvar Cancer); 瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (**Waldenström** Macroglobulinemia) 和肾母细胞瘤 (Wilms Tumor)。

[0871] 还公开了治疗人或哺乳动物的癌症的方法, 包括共给予人或哺乳动物一种或多种化疗剂或化疗化合物与一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0872] 本文还公开了用于治疗被诊断患有癌症的人或哺乳动物的方法, 共给予人或哺乳动物一种或多种化疗剂或化疗化合物与一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0873] “化疗剂”或“化疗化合物”是可用于治疗癌症的化学化合物。可与所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂联合使用的癌化疗剂包括但不限于有丝分裂抑制剂 (长春花生物碱)。这些化疗剂包括长春新碱、长春碱 (vinblastine)、长春地辛 (vindesine) 和 NavelbineTM (脱水长春花碱-5'-noranhydroblastine)。在其他实施方案中, 癌化疗剂包括拓扑异构酶 I 抑制剂, 例如喜树碱化合物。本文使用的“喜树碱化合物”包括 CamptosarTM (盐酸伊立替康)、HycamtinTM (盐酸托泊替康 (topotecan)) 和从喜树碱及其类似物衍生的其他化合物。可用于本发明公开的方法和组合物中的另一类癌化疗剂是鬼臼毒素 (podophyllotoxin) 衍生物, 例如依托泊苷 (etoposide)、替尼泊苷 (teniposide) 和米托蒽 (mitopodozide)。本发明还包括其他已知为烷化剂的癌化疗剂, 其使肿瘤细胞中的遗传物质烷基化。这些癌化疗剂包括但不限于顺铂 (cisplatin)、环磷酰胺 (cyclophosphamide)、氮芥 (nitrogen mustard)、三亚甲基硫磷酰胺 (trimethylene thiophosphoramidate)、卡莫司汀 (carmustine)、白消安 (busulfan)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、belustine、乌拉莫司汀 (uracil mustard)、chlomaphazin 和达卡巴嗪 (dacarbazine)。本发明包括作为化疗剂的抗代谢物。这些类型试剂的实例包括胞嘧啶阿拉伯糖苷 (cytosine arabinoside)、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、氨甲喋呤 (methotrexate)、巯嘌呤 (mercaptopurine)、硫唑嘌呤 (azathioprine) 和丙卡巴肼 (procarbazine)。可用于本发明公开的方法和组合物的另一类癌化疗剂包括抗生素。非限制性实例包括多柔比星 (doxorubicin)、博来霉素 (bleomycin)、放线菌素 D (dactinomycin)、红比霉素 (daunorubicin)、光神霉素 (mithramycin)、丝裂霉素 (mitomycin)、丝裂霉素 C 和道诺霉素 (daunomycin)。这些化合物有市售的各种脂质体制剂。本发明还包括其他化疗剂, 其包括但不限于抗肿瘤抗体、达卡巴嗪 (dacarbazine)、5-氮杂胞苷 (azacytidine)、安吡啶 (amsacrine)、美法仑 (melphalan)、异环磷酰胺 (ifosfamide) 和米托蒽醌

(mitoxantrone)。

[0874] 本文所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂可与其他抗肿瘤剂联合给予,所述其他抗肿瘤剂包括细胞毒性剂/抗肿瘤剂和抗血管生成剂。细胞毒性剂/抗肿瘤剂被定义为攻击并杀死癌细胞的试剂。一些细胞毒性剂/抗肿瘤剂是烷化剂,其使肿瘤细胞中的遗传物质烷基化,例如,顺铂、环磷酰胺、氮芥、三亚甲基硫磷酰胺、亚硝基脲氮芥、白消安、苯丁酸氮芥、belustine、乌拉莫司汀、chlomaphazin 和达卡巴嗪。其他细胞毒性剂/抗肿瘤剂是肿瘤细胞的抗代谢物,例如胞嘧啶阿拉伯糖苷、氟尿嘧啶、氨甲喋呤、巯嘌呤、硫唑嘌呤和丙卡巴肼。其他细胞毒性剂/抗肿瘤剂是抗生素,例如,多柔比星、博来霉素、放线菌素 D、红比霉素、光神霉素、丝裂霉素、丝裂霉素 C 和道诺霉素。这些化合物有多种市售脂质体制剂。其他细胞毒性剂/抗肿瘤剂是有丝分裂抑制剂(长春花生物碱)。这些包括长春新碱、长春碱和依托泊苷。多种细胞毒性剂/抗肿瘤剂包括紫杉醇及其衍生物、L-天冬酰胺酶、抗肿瘤抗体、达卡巴嗪、5-氮杂胞苷、安吡啶、美法仑、VM-26、异环磷酰胺、米托蒽醌和长春地辛。

[0875] 本领域技术人员熟知抗血管生成剂。适用于本发明方法和组合物的抗血管生成剂包括抗 VEGF 抗体(包括人化的和嵌合的抗体)、抗 VEGF 适体和反义寡核苷酸。其他已知的血管生成抑制剂包括血管抑制素、内皮抑制素、干扰素、白细胞介素 1(包括 α 和 β)、白细胞介素 12、视黄酸和金属蛋白酶 1 和 2 组织抑制剂(TIMP-1 和 -2)。还可使用小分子,包括拓扑异构酶,例如雷佐生(razoxane)——具有抗血管生成活性的拓扑异构酶 II 抑制剂。

[0876] 可与所述公开的 HIF-1 α 抑制剂联合使用的其他抗癌剂包括但不限于:阿西维辛(acivicin);阿柔比星(aclarubicin);盐酸阿考达唑(acodazole hydrochloride);阿克罗宁(acronine);阿多来新(adozelesin);阿地白介素(aldesleukin);六甲蜜胺(altretamine);安波霉素(ambomycin);乙酸阿美蒽醌(ametantrene acetate);氨鲁米特(aminogluthetamide);氨吡啶(amsacrine);阿那曲唑(anastrozole);安曲霉素(anthracycline);天冬酰胺酶(asparaginase);曲林菌素(asperlin);阿扎胞苷(azacitidine);阿扎替派(azetepa);阿佐霉素(azotomycin);巴马司他(batimastat);苯佐替派(benzodepa);比卡鲁胺(bicalutamide);盐酸比生群(bisantrene hydrochloride);甲磺酸双奈法德(bisnafide dimesylate);比折来新(bizelesin);硫酸博来霉素(bleomycin sulfate);布喹那钠(brequinar sodium);溴匹立明(bropiramine);白消安(busulfan);放线菌素 C(cactinomycin);卡普鲁酮(calusterone);卡醋胺(caracemide);卡贝替姆(carbetimer);卡铂(carboplatin);卡莫司汀(carmustine);盐酸卡柔比星(carubicin hydrochloride);卡折来新(carzelesin);西地芬戈(cedefingol);苯丁酸氮芥(chlorambucil);西罗霉素(cirolemycin);顺铂(cisplatin);克拉屈滨(cladribine);甲磺酸克立那托(crisnatol mesylate);环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;放线菌素 D(dactinomycin);盐酸柔红霉素(daunorubicin hydrochloride);地西他滨(decitabine);右奥马铂(dexormaplatin);地扎胍宁(dezaguanine);甲磺酸地扎胍宁(dezaguanine mesylate);地吡醌(diaziquone);多西他赛(docetaxel);多柔比星;盐酸多柔比星(doxorubicin hydrochloride);屈洛昔芬(droloxifene);柠檬酸屈洛昔芬(droloxifene citrate);丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate);达佐霉素(duazomycin);依达曲沙(edatrexate);盐酸依

氟鸟氨酸 (eflornithine hydrochloride); 依沙芦星 (elsamitrucin); 恩洛铂 (enloplatin); 恩普氨酯 (enpromate); 依匹哌啉 (epipropidine); 盐酸表柔比星 (epirubicin hydrochloride); 厄布洛唑 (erbulozole); 盐酸依索比星 (esorubicin hydrochloride); 雌莫司汀 (estramustine); 雌莫司汀磷酸酯钠 (estramustine phosphate sodium); 依他硝唑 (etanidazole); 依托泊苷 (etoposide); 磷酸依托泊苷 (etoposide phosphate); 氯苯乙嘧啶 (etoprine); 盐酸法唑唑 (fadrozole hydrochloride); 法扎拉宾 (fazarabine); 芬维 A 胺 (fenretinide); 氟尿苷 (floxuridine); 磷酸氟达拉滨 (fludarabine phosphate); 氟尿嘧啶 (fluorouracil); 氟西他滨 (flurocitabine); 磷喹酮 (fosquidone); 福司曲星钠 (fostriecin sodium); 吉西他滨 (gemcitabine); 盐酸吉西他滨 (gemcitabine hydrochloride); 羟基脲 (hydroxyurea); 盐酸伊达比星 (idarubicin hydrochloride); 异环磷酰胺 (ifosfamide); 伊莫福新 (ilmofosine); 白细胞介素 II (interleukin II) (包括重组白细胞介素 II 或 rIL2); 干扰素 α -2a; 干扰素 α -2b; 干扰素 α -n1; 干扰素 α -n3; 干扰素 β -1a; 干扰素 γ -1b; 异丙铂 (iproplatin); 盐酸伊立替康 (irinotecan hydrochloride); 醋酸兰瑞肽 (lanreotide acetate); 来曲唑 (letrozole); 醋酸亮丙立德 (leuprolide acetate); 盐酸利阿唑 (liarozole hydrochloride); 洛美曲索钠 (lometrexol sodium); 洛莫司汀 (lomustine); 盐酸洛索萘醌 (losoxantrone hydrochloride); 马索罗酚 (masoprocol); 美登素 (maytansine); 盐酸氮芥 (mechlorethamine hydrochloride); 醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate); 醋酸美仑孕酮 (melengestrol acetate); 美法仑 (melphalan); 美诺立尔 (menogaril); 巯嘌呤 (mercaptopurine); 氨甲喋呤 methotrexate); 氨甲喋呤钠 (methotrexate sodium); 氯苯氨啉 (metoprine); 美妥替哌 (meturedapa); 米丁度胺 (mitindomide); 米托卡星 (mitocarcin); 丝裂红素 (mitocromin); 米托洁林 (mitogillin); 米托马星 (mitomalcin); 丝裂霉素 (mitomycin); 米托司培 (mitosper); 米托坦 (mitotane); 盐酸米托萘醌 (mitoxantrone hydrochloride); 麦考酚酸 (mycophenolic acid); 诺考达唑 (nocodazole); 诺拉霉素 (nogalamycin); 奥马铂 (ormaplatin); 奥昔舒仑 (oxisuran); 紫杉醇 (paclitaxel); 培门冬酶 (pegaspargase); 培利霉素 (peliomycin); 萘莫司汀 (pentamustine); 硫酸培洛霉素 (peplomycin sulfate); 培磷酰胺 (perfosfamide); 哌泊溴烷 (pipobroman); 哌泊舒凡 (piposulfan); 盐酸吡罗萘醌 (piroxantrone hydrochloride); 普卡霉素 (plicamycin); 普洛美坦 (plomestane); 卟吩姆钠 (porfimer sodium); 泊非霉素 (porfiromycin); 泼尼莫司汀 (prednimustine); 盐酸丙卡巴肼 (procarbazine hydrochloride); 嘌呤霉素 (puromycin); 盐酸嘌呤霉素 (puromycin hydrochloride); 吡唑呋林 (pyrazofurin); 利波腺苷 (riboprine); 罗谷亚胺 (rogletimide); 沙芬戈 (safingol); 盐酸沙芬戈 (safingol hydrochloride); 司莫司汀 (semustine); 辛曲秦 (simtrazene); 磷乙酰天冬氨酸钠 (sparfosate sodium); 司帕霉素 (sparsomycin); 盐酸锗螺胺 (spirogermanium hydrochloride); 螺莫司汀 (spiromustine); 螺铂 (spiroplatin); 链黑霉素 (streptonigrin); 链佐星 (streptozocin); 磺氯苯脲 (sulofenur); 他利霉素 (talisomycin); 替可加兰钠 (tecogalan sodium); 替加氟 (tegafur); 盐酸替洛萘醌 (teloxantrone hydrochloride); 替莫泊芬 (temoporfin); 替尼泊苷 (teniposide); 替罗

昔隆 (teroxirone); 睾内酯 (testolactone); 硫咪嘌呤 (thiamiprine); 硫鸟嘌呤 (thioguanine); 塞替派 (thiotepa); 噻唑呋林 (tiazofurin); 替拉扎明 (tirapazamine); 柠檬酸托瑞米芬 (toremifene citrate); 醋酸曲托龙 (trestolone acetate); 磷酸曲西立滨 (tricitabine phosphate); 三甲曲沙 (trimetrexate); 三甲曲沙葡萄糖醛酸 (trimetrexate glucuronate); 曲普瑞林 (triptorelin); 盐酸妥布氯唑 (tubulazole hydrochloride); 乌拉莫司汀 (uracil mustard); 乌瑞替派 (uredepa); 伐普肽 (vapreotide); 维替泊芬 (verteporfin); 硫酸长春碱 (vinblastine sulfate); 硫酸长春新碱 (vincristine sulfate); 长春地辛 (vindesine); 硫酸长春地辛 (vindesine sulfate); 硫酸长春匹定 (vinepidine sulfate); 硫酸长春甘酯 (vinglycinate sulfate); 硫酸长春罗辛 (vinleurosine sulfate); 酒石酸长春瑞滨 (vinorelbine tartrate); 硫酸长春罗定 (vinrosidine sulfate); 硫酸长春利定 (vinzolidine sulfate); 伏氯唑 (vorozole); 折尼泊 (zeniplatin); 净司他丁 (zinostatin); 盐酸佐柔比星 (zorubicin hydrochloride)。其他抗癌药物包括但不限于: 20-表-1,25 二羟基维生素 D3; 5-乙炔尿嘧啶; 阿比特龙 (abiraterone); 阿柔比星; 酰基富烯; 腺环戊醇 (adecypenol); 阿多来新 (adozelesin); 阿地白介素 (aldesleukin); ALL-TK 拮抗剂; 六甲蜜胺 (altretamine); 氨莫司汀 (ambamustine); 2,4-二氯苯氧乙酸 (amidox); 氨磷汀 (amifostine); 5-氨基酮戊酸 (aminolevulinic acid); 氨柔比星 (amrubicin); 安吡啶 (amsacrine); 阿那格雷 (anagrelide); 阿那曲唑 (anastrozole); 穿心莲内酯 (andrographolide); 血管生成抑制剂; 拮抗剂 D; 拮抗剂 G; 安雷利克斯 (antarelix); 抗背侧形态发生蛋白 1 (anti-dorsalizing morphogenetic protein-1); 抗雄激素 (antiandrogen)、前列腺癌物质 (prostatic carcinoma)、抗雌激素物质 (antiestrogen); 抗瘤酮 (antineoplaston); 反义寡核苷酸; 蚜肠菌素甘氨酸 (aphidicolin glycinate); 细胞凋亡基因调节物质 (apoptosis gene modulators); 细胞凋亡调节物 (apoptosis regulators); 脱嘌呤核酸; ara-CDP-DL-PTBA; 精氨酸脱氨基酶; asulacrine; 阿他美坦 (atamestane); 阿莫司汀 (atrimustine); 海洋环肽 1 (axinastatin1); 海洋环肽 2 (axinastatin 2); 海洋环肽 3 (axinastatin3); 偶氮丝氨酸 (azasetron); 阿扎毒素 (azatoxin); 重氮酪氨酸 (azatyrosine); 浆果赤霉素 III (baccatin III) 衍生物; balanol; 巴马司他 (batimastat); BCR/ABL 拮抗剂; 苯并二氢卟吩 (benzochlorin); 苯酰星孢素 (benzoylestaurosporine); β -内酰胺衍生物 (beta lactam derivatives); beta-alethine; betaclamycin B; 桦木酸 (betulinic acid); bFGF 抑制剂; 比卡鲁胺 (bicalutamide); 比生群 (bisantrene); 双氮丙啶基精胺 (bisaziridinylspermine); 双奈法德 (bisnafide); bistratene A; 比折来新 (bizelesin); breflate; 溴匹立明 (bropirimine); 布度钛 (budotitane); 丁胱亚磺酰亚胺 (buthionine sulfoximine); 卡泊三醇 (calcipotriol); calphostin C; 喜树碱衍生物; canarypox IL-2; 卡培他滨 (capecitabine); 酰胺-氨基-三唑 (carboxamide-amino-triazole); 羧基酰胺三唑 (carboxyamidotriazole); CaRest M3; CARN700; 软骨衍生的抑制剂 (cartilage derived inhibitor); 卡折来新 (carzelesin); 酪蛋白激酶抑制剂 (casein kinase inhibitors (ICOS)); 栗精胺 (castanospermine); 杀菌肽 B (cecropin B); 西曲瑞克 (cetorelix); chlorlins; 磺胺氯喹 (chloroquinoxaline sulfonamide); 西卡前列素

(cicaprost); 顺式-卟啉 (cis-porphyrin); 克拉屈滨 (cladribine); 氯米芬类似物 (clomifene analogues); 克霉唑 (clotrimazole); collismycin A; collismycin B; 考布他汀 A4 (combretastatin A4); 考布他汀类似物; conagenin; crambescidin 816; 克立那托 (crisnatol); cryptophycin 8; cryptophycin A 衍生物; curacin A; cyclopent anthraquinones; cycloplatam; cypemycin; 阿糖胞苷十八烷基磷酸盐 (cytarabine ocfosphate); 溶细胞因子 (cytolytic factor); cytostatin; 达昔单抗 (dacliximab); 地西他滨 (decitabine); dehydrodidemnin B; 地洛瑞林 (deslorelin); 地塞米松 (dexamethasone); 右异环磷酰胺 (dexifosfamide); 右雷佐生 (dexrazoxane); 右维拉帕米 (dexverapamil); 地吡醌 (diaziquone); didemnin B; didox; diethylnorspermine; 二氢-5-胞胞苷; 9-二氢紫杉醇 (dihydrotaxol, 9-); dioxamycin; 联苯螺莫司汀 (diphenyl spiromustine); 多西他赛 (docetaxel); 二十二醇 (docosanol); 多拉司琼 (dolasetron); 去氧氟尿苷 (doxifluridine); 屈洛昔芬 (droloxifene); 屈大麻酚 (dronabinol); duocarmycin SA; 依布硒 (ebselen); 依考莫司汀 (ecomustine); 依地福新 (edelfosine); 依决可单抗 (edrecolomab); 依氟鸟氨酸 (eflornithine); 榄香烯 (elemene); 乙嘧替氟 (emitefur); 表柔比星; 依立雄胺 (epristeride); 雌氮芥类似物; 雌激素激动剂 (estrogen agonists); 雌激素拮抗剂 (estrogen antagonists); 依他硝唑 (etanidazole); 磷酸表鬼臼毒素吡喃葡萄糖苷; 依西美坦 (exemestane); 法倔唑 (fadrozole); 法扎拉宾 (fazarabine); 芬维 A 胺 (fenretinide); 非格司亭 (filgrastim); 非那雄胺 (finasteride); flavopiridol; 氟卓司汀 (flezelastine); fluasterone; 氟达拉滨 (fludarabine); fluorodaunorubicin hydrochloride; 福酚美克 (forfenimex); 福美坦 (formestane); 福司曲星 (fostriecin); 福莫司汀 (fotemustine); 钆替沙林 (gadolinium texaphyrin); 硝酸镓; 加洛他滨 (galocitabine); 加尼瑞克 (ganirelix); 明胶酶抑制剂; 吉西他滨; 谷胱甘肽抑制剂; hepsulfam; 调蛋白 (heregulin); 六亚甲基二乙酰胺 (hexamethylene bisacetamide); 金丝桃素 (hypericin); 依班膦酸盐 (ibandronic acid); 伊达比星 (idarubicin); 艾多昔芬 (idoxifene); 伊决孟酮 (idramantone); 伊莫福新 (ilmofosine); 伊洛马司他 (ilomastat); 咪唑并吡啶酮 (imidazoacridone); 咪喹莫特 (imiquimod); 免疫刺激肽; 胰岛素样生长因子-1 受体抑制剂; 干扰素激动剂; 干扰素; 白细胞介素; 碘苄胍 (iobenguane); 碘阿霉素 (iododoxorubicin); 依波米醇、4- (ipomeanol, 4-); 伊罗普拉 (iroplact); 伊索拉定 (irsogladine); isobengazole; isohomohalicondrin B; 依他司琼 (itasetron); 促微丝聚合剂 (jasplakinolide); kahalalide F; 片螺素 (lamellarin)-N triacetate; 兰瑞肽 (lanreotide); leinamycin; 来格斯汀 (lenograstim); 硫酸香菇多糖 (lentinan sulfate); leptolstatin; 来曲唑 (letrozole); 白血病抑制因子; 白细胞 α 干扰素; 亮丙立德 + 雌激素 + 孕酮; 亮丙瑞林 (leuprorelin); 左旋咪唑 (levamisole); 利阿唑 (liarozole); 直链多胺类似物 (linear polyamine analogue); 亲脂二糖肽; 亲脂铂化合物; lissoclinamide 7; 洛铂 (lobaplatin); 蚯蚓磷脂 (lombricine); 洛美曲索 (lometrexol); 氯尼达明 (lonidamine); 洛索萘醌 (losoxantrone); 洛伐他汀 (lovastatin); 洛索立滨 (loxoribine); 勒托替康 (lurtotecan); lutetium texaphyrin; lysofylline; 裂解肽 (lytic peptide); 美坦辛 (maitansine); 抑甘露糖苷酶素 A (mannostatin A); 马立马司他 (marimastat); 马索罗芬

(masoprocol); 乳腺丝抑蛋白 (maspin); 溶基质蛋白抑制剂 (matrilysin inhibitor); 基质金属蛋白酶抑制剂 (matrix metalloproteinase inhibitor); 美诺立尔 (menogaril); merbarone; 美替瑞林 (meterelin); 蛋氨酸酶 (methioninase); 甲氧氯普胺 (metoclopramide); MIF 抑制剂; 米非司酮 (mifepristone); 米替福新 (miltefosine); 米立司亭 (mirimostim); 错配双链 RNA; 米托胍脲 (mitoguazone); 二溴卫矛醇 (mitolactol); 丝裂霉素类似物; 米托萘胺 (mitonafide); mitotoxin fibroblast growth factor-saporin; 米托蒽醌; 莫法罗汀 (mofarotene); 莫拉司亭 (molgramostim); 人绒毛膜促性腺激素单克隆抗体; 单磷酸脂质 A+ 分枝杆菌细胞壁 sk; 莫哌达醇 (mopidamol); 多抗药基因抑制剂; 基于多肿瘤抑制剂-1 的疗法 (multiple tumor suppressor1-based therapy); 芥抗癌试剂 (mustard anticancer agent); 印度洋海绵 B (mycaperoxide B); 分枝杆菌细胞壁提取物 (mycobacterial cell wall extract); myriaporone; N-乙酰地那林 (N-acetyldinaline); N-取代苯酰胺; 那法瑞林 (nafarelin); nagrestip; 纳洛酮+喷他佐新 (naloxone+pentazocine); napavin; naphterpin; 那托司亭 (nartograstim); 奈达铂 (nedaplatin); 奈莫柔比星 (nemorubicin); 奈立膦酸 (neridronic acid); 中性内肽酶 (neutral endopeptidase); 尼鲁米特 (nilutamide); nisamycin; 一氧化氮调节剂; 一氧化二氮抗氧化剂 (nitroxide antioxidant); nitrullyn; 06- 苄基鸟嘌呤; 奥曲肽 (octreotide); okicenone; 寡核苷酸; 奥那司酮 (onapristone); 昂丹司琼 (ondansetron); 昂丹司琼; oracin; 口服细胞因子诱导剂 (oral cytokine inducer); 奥马铂; 奥沙特隆 (osaterone); 奥沙利铂 (oxaliplatin); oxaunomycin; 紫杉醇 (paclitaxel); 紫杉醇类似物; 紫杉醇衍生物; 六环二胍抗生素 (palauamine); 棕榈酰根霉素 (palmitoyl rhizoxin); 帕米膦酸 (pamidronic acid); 人参三醇 (panaxytriol); 帕诺米芬 (panomifene); 副球菌素 (parabactin); 帕折普汀 (pazelliptine); 培门冬酶 (pegaspargase); 培得星 (peldesine); 戊聚硫钠 (pentosan polysulfate sodium); 喷司他丁 (pentostatin); pentozole; 全氟溴烷 (perfiubron); 培磷酰胺 (perfosfamide); 紫苏子醇 (perillyl alcohol); phenazinomycin; 苯乙酸; 磷酸酶抑制剂; 溶血性链球菌制剂 (picibanil); 盐酸毛果芸香碱 (pilocarpine hydrochloride); 吡柔比星 (pirarubicin); 吡曲克辛 (piritrexim); placetin A; placetin B; 血纤蛋白溶酶原激活物抑制剂; 铂复合物; 铂化合物; 铂-三胺复合物; 卟吩姆钠 (porfimer sodium); 泊非霉素 (porfiromycin); 泼尼松 (prednisone); 丙基双吡啶酮 (propyl bis-acridone); 前列腺素 J2 (prostaglandin J2); 蛋白酶体抑制剂 (proteasome inhibitor); 基于蛋白 A 的免疫调节剂 (protein A-based immune modulator); 蛋白激酶 C 抑制剂 (protein kinase C inhibitor); 微藻蛋白激酶 C 抑制剂 (protein kinase C inhibitors, microalgal); 蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂 (protein tyrosine phosphatase inhibitors); 嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂 (purine nucleoside phosphorylase inhibitors); 羟基茜草素 (purpurins); 吡唑啉吡啶 (pyrazoloacridine); pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate; raf 拮抗剂; 雷替曲塞 (raltitrexed); 雷莫司琼 (ramosetron); ras 法尼基转移酶抑制剂 (ras farnesyl protein transferase inhibitor); ras 抑制剂 (ras inhibitor); ras-GAP 抑制剂; 脱甲基瑞提普汀 (retelliptine demethylated); 铼 Re186 依替膦酸 (rhenium Re186etidronate); 根霉素 (rhizoxin); 核酶 (ribozyme); RII 异维 A 酰胺

(RIIretinamide); 罗谷亚胺 (rogletimide); 罗希吐碱 (rohitukine); 罗莫肽 (romurtide); 罗喹美克 (roquinimex); rubiginone B1; ruboxyl; 沙芬戈 (safmgol); saintopin; SarCNU; sarcophytol A; 沙格司亭 (sargramostim); Sdil 模拟物 (Sdilmimetic); 司莫司汀 (semustine); 衰老衍生抑制剂 1 (senescence derived inhibitor1); 有义寡核苷酸; 信号转导抑制剂; 信号传导调节剂; 单链抗原结合蛋白; 西佐喃 (sizoffran); 索布佐生 (sobuzoxane); 硼卡钠 (sodium borocaptate); 苯乙酸钠; solverol; 生长调节素结合蛋白; 索钠明 (sonermin); 麟门冬酸 (sparfosic acid); spicamycin D; 螺莫司汀 (spiromustine); splenopentin; 海绵抑制素 1 (spongistatin1); 角鲨胺 (squalamine); 干细胞抑制剂; 干细胞分裂抑制剂; stipiamide; 溶基质素抑制剂 (stromelysin inhibitor); sulfmosine; 超活性血管活性肠肽拮抗剂 (superactive vasoactive intestinal peptide antagonist); suradista; 苏拉明 (suramin); 八氢吡嗪三醇 (swainsonine); 合成糖胺聚糖; 他莫司汀 (tallimustine); 甲碘他莫昔芬 (tamoxifen methiodide); 牛磺莫司汀 (tauromustine); 他扎罗汀 (tazarotene); 替可加兰钠 (tecogalan sodium); 替加氟 (tegafur); tellurapyrylium; 端粒酶抑制剂; 替莫泊芬 (temoporfin); 替莫唑胺 (temozolomide); 替尼泊苷; tetrachlorodecaoxide; tetrazomine; thaliblastine; 噻可拉林 (thiocoraline); 血小板生成素 (thrombopoietin); 血小板生成素模拟物 (thrombopoietin mimetic); 胸腺法新 (thymalfasin); 胸腺生成素受体激动剂 (thymopoietin receptor agonist); 胸腺曲南 (thymotrinan); 促甲状腺素; tin ethyl etiopurpurin; 替拉扎明 (tirapazamine); 二氯化二茂钛 (titanocene bichloride); topsentin; 托瑞米芬 (toremifene); 全能干细胞因子; 转录抑制剂; 维生素 A 酸 (tretinoin); 三乙酰胆碱 (triacetyluridine); 曲西立滨 (triciribine); 三甲曲沙 (trimetrexate); 曲普瑞林 (triptorelin); 托烷司琼 (tropisetron); 妥罗雄豚 (turosteride); 酪氨酸激酶抑制剂; 酪氨酸磷酸化抑制剂 (tyrphostin); UBC 抑制剂; 乌苯美司 (ubenimex); 源自泌尿生殖窦的生长抑制因子 (urogenital sinus-derived growth inhibitory factor); 尿激酶受体拮抗剂 (urokinase receptor antagonist); 伐普肽 (vapreotide); variolin B; 载体系统, 红细胞基因治疗 (vector system, erythrocyte gene therapy); 维拉雷琐 (velaresol); 藜芦明 (veramine); verdin; 维替泊芬 (verteporfin); 长春瑞滨 (vinorelbine); vinxaltine; vitaxin; 伏氯唑 (vorozole); 扎诺特隆 (zanoterone); 折尼铂 (zeniplatine); 亚苄维 C (zilascorb) 和净司他丁斯酯 (zinostatin stimalamer)。在一个实施方案中, 所述抗癌药是 5- 氟尿嘧啶、紫杉醇或甲酰四氢叶酸 (leucovorin)

[0877] 涉及与微生物有关的病症的治疗方法

[0878] 公开的是预防性地治疗人或哺乳动物抵抗微生物感染的方法, 包括给予人或哺乳动物有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0879] 还公开了降低人或哺乳动物感染微生物时的微生物毒力的方法, 包括给予人或哺乳动物有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0880] 还公开了用于治疗由微生物引起的人或哺乳动物感染的方法, 包括给予人或哺乳动物有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0881] 还公开用于治疗被诊断为患有由微生物引起的感染的人或动物的方法, 包括给予

人或哺乳动物有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0882] 还公开了用于防止由微生物引起的疾病从人或哺乳动物传播至人或哺乳动物的方法,包括给予人或哺乳动物有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0883] 还公开了用于防止手术过程中人或哺乳动物的感染的方法,包括给予人或哺乳动物有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0884] 所述微生物可以任意无害或有害微生物,例如,细菌、病毒、酵母、真菌或寄生虫。以下是可受到所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂影响的微生物的非限制性实例。术语“影响”是指,所述微生物的毒力被降低、减少或消除。毒力的降低、减少或消除可归因于 HIF-1 的稳定和 / 或归因于由给予一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂引起的吞噬作用水平增加。

[0885] 乙 酸 钙 不 动 杆 菌 (*Acinetobacter calcoaceticus*)、溶 血 不 动 杆 菌 (*Acinetobacter haemolyticus*)、嗜 水 气 单 胞 菌 (*Aeromonas hydrophilia*)、根 癌 土 壤 杆 菌 (*Agrobacterium tumefaciens*)、炭 疽 芽 胞 杆 菌 (*Bacillus anthracis*)、耐 盐 芽 孢 杆 菌 (*Bacillus halodurans*)、枯 草 芽 孢 杆 菌 (*Bacillus subtilis*)、吉 氏 拟 杆 菌 (*Bacteroides distasonis*)、埃 氏 拟 杆 菌 (*Bacteroides eggerthii*)、脆 弱 拟 杆 菌 (*Bacteroides fragilis*)、*Bacteroides ovalus*、拟 杆 菌 3452A 同 源 组 (*Bacteroides*3452A homology group)、内 脏 拟 杆 菌 (*Bacteroides splanchnicus*)、多 形 拟 杆 菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、单 形 拟 杆 菌 (*Bacteroides uniformis*)、普 通 拟 杆 菌 (*Bacteroides vulgatus*)、支 气 管 炎 博 得 特 氏 菌 (*Bordetella bronchiseptica*)、副 百 日 咳 博 德 特 氏 菌 (*Bordetella parapertussis*)、百 日 咳 博 德 特 氏 菌 (*Bordetella pertussis*)、布 氏 疏 螺 旋 体 (*Borrelia burgdorferi*)、粘 膜 炎 布 兰 氏 球 菌 (*Branhamella catarrhalis*)、马 尔 他 布 鲁 氏 菌 (*Brucella melitensis*)、洋 葱 伯 克 霍 尔 德 氏 菌 (*Burkholderia cepacia*)、类 鼻 疽 伯 克 霍 尔 德 氏 菌 (*Burkholderia pseudomallei*)、大 肠 弯 曲 杆 菌 (*Campylobacter coli*)、胚 胎 弯 曲 杆 菌 (*Campylobacter fetus*)、空 肠 弯 曲 杆 菌 空 肠 亚 种 (*Campylobacter jejuni*)、新 月 柄 杆 菌 (*Caulobacter crescentus*)、弗 氏 柠 檬 酸 杆 菌 (*Citrobacter freundii*)、艰 难 梭 菌 (*Clostridium difficile*)、产 气 荚 膜 梭 菌 (*Clostridium perfringens*)、白 喉 棒 杆 菌 (*Corynebacterium diphtheriae*)、谷 氨 酸 棒 杆 菌 (*Corynebacterium glutamicum*)、溃 瘍 棒 杆 菌 (*Corynebacterium ulcerans*)、(迟 钝 爱 德 华 氏 菌 (*Edwardsiella tarda*)、产 气 肠 杆 菌 (*Enterobacter aerogenes*)、菊 欧 文 氏 菌 (*Erwinia chrysanthemi*)、阴 沟 肠 杆 菌 (*Enterobacter cloacae*)、粪 肠 球 菌 (*Enterococcus faecalis*)、尿 肠 球 菌 (*Enterococcus faecium*)、大 肠 杆 菌 (*Escherichia coli*)、土 拉 热 弗 朗 西 丝 氏 菌 (*Francisella tularensis*)、阴 道 加 德 氏 菌 (*Gardnerella vaginalis*)、杜 氏 嗜 血 菌 (*Haemophilus ducreyi*)、溶 血 嗜 血 菌 (*Haemophilus haemolyticus*)、流 感 嗜 血 菌 (*Haemophilus influenzae*)、副 溶 血 嗜 血 菌 (*Haemophilus parahaemolyticus*)、副 流 感 嗜 血 菌 (*Haemophilus parainfluenzae*)、幽 门 螺 杆 菌 (*Helicobacter pylori*)、产 酸 克 雷 伯 氏 菌 (*Klebsiella oxytoca*)、肺 炎 克 雷 伯 氏 菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、栖 冷 克 吕 沃 尔 氏 菌 (*Kluyvera cryocrescens*)、侵 肺 军 团 菌 (*Legionella pneumophila*)、无 害 利 斯 特 氏 菌 (*Listeria innocua*)、单 核 细 胞 增 生 利 斯 特 氏 菌 (*Listeria monocytogenes*)、威 氏 利 斯

特氏菌 (*Listeria welshimeri*)、噬乙酸甲烷八叠球菌 (*Methanosarcina acetivorans*)、梅氏甲烷八叠球菌 (*Methanosarcina mazei*)、摩氏摩根氏菌 (*Morganella morganii*)、鸟分枝杆菌 (*Mycobacterium avium*)、胞内分枝杆菌 (*Mycobacterium intracellulare*)、麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium leprae*)、结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、*Mesorhizobium loti*、淋病奈瑟氏球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟氏球菌 (*Neisseria meningitidis*)、溶血巴斯德氏菌 (*Pasteurella haemolytica*)、多杀巴斯德氏菌 (*Pasteurella multocida*)、产碱普罗威登斯菌 (*Providencia alcalifaciens*)、雷氏普罗威登斯菌 (*Providencia rettgeri*)、斯氏普罗威登斯菌 (*Providencia stuartii*)、奇异变形菌 (*Proteus mirabilis*)、普通变形菌 (*Proteus vulgaris*)、食酸假单胞菌 (*Pseudomonas acidovorans*)、铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、产碱假单胞菌 (*Pseudomonas alcaligenes*)、荧光假单胞菌 (*Pseudomonas fluorescens*)、恶臭假单胞菌 (*Pseudomonas putida*)、*Ralstonia solanacearum*、猪霍乱沙门氏菌猪霍乱亚种 (*Salmonella enterica* subsp. *enteritidis*)、*Salmonella enterica* subsp. *paratyphi*、*Salmonella enterica*, subsp. *typhimurium*、*Salmonella enterica*, subsp. *typhi*、粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*)、痢疾志贺氏菌 (*Shigella dysenteriae*)、弗氏志贺氏菌 (*Shigella flexneri*)、索氏志贺氏菌 (*Shigella sonnei*)、苜蓿根瘤菌 (*Sinorhizobium meliloti*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、*Streptococcus criceti*、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、溶血葡萄球菌 (*Staphylococcus haemolyticus*)、人葡萄球菌 (*Staphylococcus hominis*)、猪葡萄球菌 (*Staphylococcus hyicus*)、中间葡萄球菌 (*Staphylococcus intermedius*)、嗜麦芽糖寡养单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*)、解糖葡萄球菌 (*Staphylococcus saccharolyticus*)、腐生葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*)、松鼠葡萄球菌 (*Staphylococcus sciuri*)、除虫链霉菌 (*Streptomyces avermitilis*)、天蓝色链霉菌 (*Streptomyces coelicolor*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、*Sulfolobus solfataricus*、海栖热袍菌 (*Thermotoga maritima*)、霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*)、副溶血弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*)、*Vogesella indigofera*、地毯草黄单胞菌 (*Xanthomonas axonopodis*)、野油菜黄单胞菌 (*Xanthomonas campestris*)、小肠结肠炎耶尔森氏菌 (*Yersinia enterocolitica*)、中间耶尔森氏菌 (*Yersinia intermedia*)、鼠疫耶尔森氏菌 (*Yersinia pestis*) 和假结核耶尔森氏菌 (*Yersinia pseudotuberculosis*)。

[0886] 涉及疫苗接种或接种的方法

[0887] 本文公开的是用于增强疫苗的有效性的方法，包括共给予疫苗以及人或哺乳动物与一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0888] 疫苗的非限制性实例是用于刺激针对肝炎、流感、麻疹、风疹、破伤风、脊髓灰质炎、狂犬病等的抗体的疫苗。

[0889] 因此，所述公开的方法包括以局部、含服、口服、皮内、皮下、眼睛、阴道、直肠和鼻中的粘膜、静脉内和肌内的方式给予（或者对于在体外、体内或先体外后体内接触细胞）所述一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶和任意共给予的化合物。

[0890] 以下是本发明公开的方法的非限制性实例。

[0891] 提高细胞中 HIF-1 稳定性的方法,包括使细胞在体内、体外或先体外后体内与有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂接触。

[0892] 用于提高需要提高细胞免疫力的受试者的细胞免疫应答的方法,包括给予有需要的受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0893] 用于提高被诊断患有引起细胞免疫力下降的医学病症的受试者的细胞免疫应答的方法,包括给予有需要的受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0894] 用于提高被诊断患有引起细胞免疫力下降的医学病症的受试者的细胞免疫应答的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 抑制剂。

[0895] 用于提高具有引起细胞免疫力下降的医学病症的受试者的细胞免疫应答的方法,所述方法包括给予所述有需要的受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 抑制剂。

[0896] 治疗受试者的癌症的方法,包括给予所述患有癌症的受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 抑制剂。

[0897] 通过稳定细胞 HIF-1 水平从而提高被诊断患有癌症的受试者的免疫应答来治疗所述受试者的方法,包括给予所述被诊断患有癌症的受试者有效量的一种或多种 HIF-1 α 抑制剂。

[0898] 通过稳定细胞 HIF-1 水平从而提高被诊断患有癌症的受试者的免疫应答来治疗所述受试者的方法,包括给予所述被诊断患有癌症的受试者有效量的组合物,所述组合物包含一种或多种化疗剂或化疗化合物,和一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0899] 通过稳定细胞 HIF-1 水平从而提高受试者的免疫应答来治疗所述受试者的癌症方法,包括给予所述癌症受试者有效量的一种或多种 HIF-1 α 抑制剂。

[0900] 通过稳定细胞 HIF-1 水平从而提高受试者的免疫应答来治疗所述受试者的癌症方法,所述方法包括给予所述受试者有效量的组合物,所述组合物包含一种或多种化疗剂或化疗化合物,和一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0901] 用于治疗被诊断患有癌症的受试者的方法,包括给予所述被诊断患有癌症的受试者有效量的一种或多种 HIF-1 α 抑制剂。

[0902] 用于治疗被诊断患有癌症的受试者的方法,包括给予所述患有癌症的受试者有效量的组合物,所述组合物包含一种或多种化疗剂或化疗化合物,和一种或多种 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0903] 用于治疗被诊断患有癌症的受试者的方法,通过共给予所述受试者一种或多种化疗剂或化疗化合物,和一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0904] 用于治疗患有癌症的受试者的方法,通过共给予所述受试者一种或多种化疗剂或化疗化合物,和一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0905] 用于预防性地治疗受试者的感染以抵抗感染的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 抑制剂。

[0906] 用于治疗受试者中由微生物引起的感染的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0907] 用于治疗受试者的感染的方法,其中所述感染是由选自细菌、病毒、酵母、真菌或寄生虫的病原体引起的,包括给予所述具有感染的受试者有效量的一种或多种所述公开的

HIF-1 α 抑制剂。

[0908] 用于治疗被诊断患有由微生物引起的感染的受试者的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0909] 用于防止由微生物引起的疾病由一个受试者传播至另一个受试者的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0910] 用于增强疫苗的有效性的方法,包括共给予所述受试者疫苗以及一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0911] 用于增强疫苗的有效性的方法,包括给予所述受试者一种组合物,所述组合物包含疫苗以及一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0912] 用于抑制受试者体内的低氧诱导因子 -1 α (HIF-1 α) 4- 脯氨酰羟化酶活性从而稳定 HIF-1 的细胞水平的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 4- 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0913] 用于调节受试者体内的低氧诱导因子 -1 (HIF-1) 的细胞水平的方法,包括使所述受试者与有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂接触。

[0914] 用于提高受试者在正常氧含量状态期间的 HIF-1 细胞水平的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0915] 用于治疗受试者的贫血的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0916] 用于治疗被诊断患有贫血的受试者的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0917] 用于增强受试者的血管生成的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0918] 用于治疗需要提高血管生成的受试者的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0919] 用于治疗受试者的脓毒症的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0920] 用于治疗被诊断患有脓毒症的受试者的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0921] 用于治疗受试者的周围血管疾病的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0922] 用于治疗被诊断患有周围血管疾病的受试者的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0923] 用于治疗受试者的创伤的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0924] 用于治疗有创伤的受试者的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0925] 用于防止受试者的创伤感染的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0926] 用于治疗受试者的糖尿病的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述

公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0927] 用于治疗被诊断患有糖尿病的受试者的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0928] 用于治疗受试者的高血压的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0929] 用于治疗被诊断患有高血压的受试者的方法,包括给予所述受试者有效量的一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂。

[0930] 还公开了以下内容:

[0931] 一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于治疗创伤的药物的用途。

[0932] 一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于治疗癌症的药物的用途。

[0933] 一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备与提高细胞免疫力降低的受试者的细胞免疫力的药物的用途。

[0934] 一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于提高免疫应答下降的受试者的免疫应答的药物的用途。

[0935] 一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于治疗感染的药物的用途。

[0936] 一种或多种所述公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂用于制备用于预防性地防止受试者的感染的药物的用途,其中所述感染是由病原体引起的。

[0937] 步骤

[0938] EGLN-1 活性测定

[0939] EGLN-1 (或 EGLN-3) 酶活性使用质谱 (基质辅助的激光解吸电离、飞行时间 MS、MALDI-TOF MS) 进行确定。重组人 EGLN-1-179/426 如上文和补充数据中所述进行制备。全长重组人 EGLN-3 以类似方式进行制备,但由于切割的蛋白的不稳定性所述测定需要使用 His-MBP-TVMV-EGLN-3 融合物而进行。对于两种酶,与残基 556-574 对应的 HIF-1 α 肽被用作底物。所述反应以包含 TrisCl (5mM, pH7.5)、抗坏血酸 (120 μ M)、2-酮戊二酸 (oxoglutarate) (3.2 μ M)、HIF-1 α (8.6 μ M) 和牛血清白蛋白 (0.01%) 的总体积 50 μ L 而进行。加入预先确定在 20 分钟中羟基化 20%底物的用量的酶以起动所述反应。如果使用抑制剂,则将化合物在二甲基亚砜中以终测定浓度的 10 倍进行制备。在室温下 20 分钟后,通过将 10 μ L 反应混合物转移至 50 μ L 质谱基质溶液 (50%乙腈 /0.1% TFA、5mM NH_4PO_4 中 5mg/mL 的 α -氰基-4-羟基肉桂酸) 中来终止所述反应。将两微升所述混合物点到 MALDI-TOF MS 靶板上,以装配有 Nd:YAG 激光器 (355nm, 3ns 脉冲宽度, 200Hz 重现率) 的 Applied Biosystems (Foster City, CA) 4700 Proteomics Analyzer MALDI-TOF MS 进行分析。通过 16Da 的增益从底物中鉴定羟基化的肽产物。在 GraphPad Prism4 中分析定义为底物向产物转化百分数的数据,以计算 IC_{50} 值。

[0940] VEGF ELISA 测定

[0941] 将 DMEM (10% FBS, 1% NEAA, 0.1% 谷氨酰胺) 中的 HEK293 细胞以每孔 20,000 个细胞接种在多赖氨酸涂敷的 96 孔板。过夜孵育后,将所述细胞以 100 μ L 的 Opti-MEM (Gibco,

Carlsbad, CA) 洗涤以除去血清。将 DMSO 中的化合物以 Opti-MEM 系列稀释 (起始为 100 μ M), 并加入细胞。以 Quantikine 人 VEGF 免疫测定试剂盒 (R&D Systems, Minneapolis, MN) 分析所述 VEGF 的条件化培养基。使用 Spectra Max250 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 记录 450nm 下的光密度测量值。定义为 DF0 刺激 % 的数据被用于以 GraphPad Prism4 软件 (San Diego, CA) 计算 EC₅₀ 值。

[0942] 小鼠缺血性后肢研究

[0943] 所有动物研究依照 Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Academy of Sciences; Copyright © 1996) 进行。这些实验使用了来自 Charles River Laboratory (Portage, MI) 的 9-10 周龄雄性 C57Bl/6 小鼠。所述小鼠以运载体 (碳酸盐水缓冲液, 50mM; pH9.0)、或 50mg/kg 或 100mg/kg 在运载体中的待测试化合物口服给药。对小鼠给药三次: 在第 1 天的 8AM 和 5PM, 第 2 天的 8AM。在第一次给药后 1 小时, 在使用异氟烷麻醉下进行单侧动脉结扎。在接近腘动脉起源处结扎股动脉。对对侧肢进行假手术操作。结扎在左右后肢之间以交替的方式进行。第 2 天的 8AM 给药后两小时, 在小鼠以异氟烷麻醉下通过心室穿刺获得血。使用凝胶块血清分离管获得血清样品用于 EPO 分析。将心脏、肝和腓肠肌收集、快速冷冻在液氮中, 并在 -80°C 下保存至使用。

[0944] 小鼠血清 EPO 测定

[0945] 使用购自 R&D Systems 的 Mouse Quantikine Erythropoietin ELISA 试剂盒依照制造商的说明书检测小鼠血清 EPO。

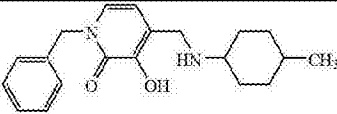
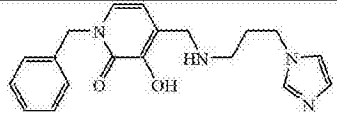
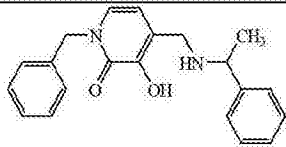
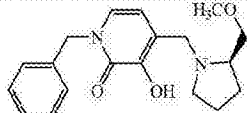
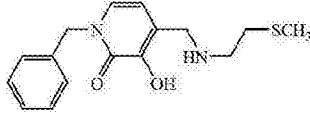
[0946] 小鼠组织 HIF 蛋白质印迹分析

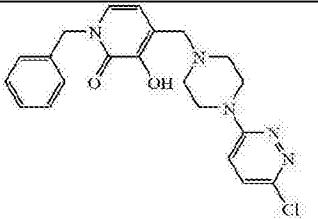
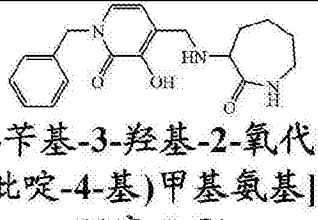
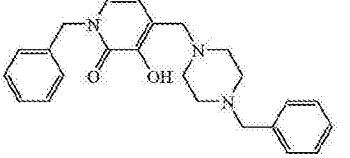
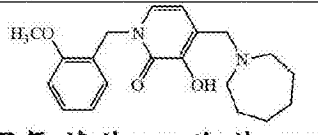
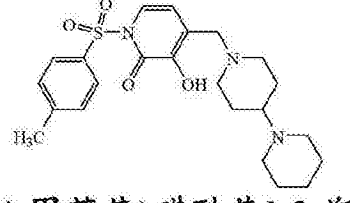
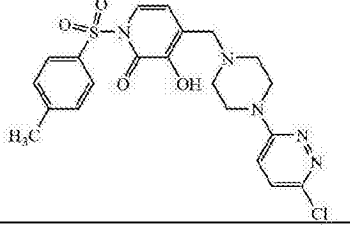
[0947] 将在 -80°C 下保存的小鼠组织以液氮冷却的研钵和研棒磨成粉。使用 NE-PER 试剂盒 (Pierce Biotechnology) 制备核提取物。为进行免疫沉淀, 以 200 : 1 的组织与抗体比将核提取物加入针对 HIF-1 α 的单克隆抗体 (Novus, Littleton, CO) 中。在 4°C 下, 将所述悬浮液在锥形微量离心管中孵育 4 小时。然后将蛋白 A/G- 偶联的琼脂糖珠 (40 μ L 的 50% 悬浮液) 加入所述管中。在 4°C 下过夜翻转后, 将所述珠以冰冷的磷酸盐缓冲盐水洗涤 3 次。然后用 40 μ L 的 Laemmli 样品缓冲液对所述珠进行制备用于 SDS-PAGE。将在 SDS-PAGE 上分离的蛋白质用 XCell-II Blot Module 系统 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 转移至硝酸纤维素膜上。以 5% BSA 封闭所述印迹物, 然后用以 1 : 100 稀释的针对 HIF-1 α 的兔抗体 (Novus) 孵育。然后, 将所述印迹物以 Tris- 缓冲盐水 / Tween-20 缓冲液洗涤, 并与辣根过氧化物酶缀合的山羊抗兔二抗 (Pierce, Rockford, IL) 孵育。将印迹物用 ECL 试剂 (Amersham, Piscataway, NJ) 显色。以 Epson Expression1600 扫描仪捕获印迹物图像。

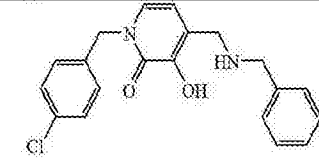
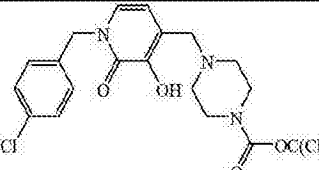
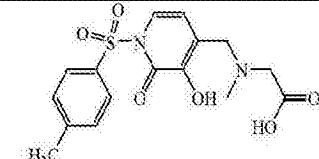
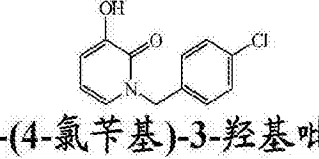
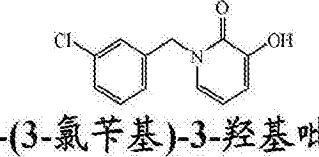
[0948] 下表 VIII 提供了对本公开化合物体内反应的非限制性实例, 例如 HIFPH2 (EGLN1) 抑制和 VEGF 刺激。

[0949] 表 VIII

[0950]

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

编号	化合物	HIFPH2 IC ₅₀ (μM)	VEGF IC ₅₀ (μM)
B14	 1-苄基-3-羟基-4-([4-(6-氯吡嗪-3-基)哌嗪-1-基]甲基)吡啶-2(1H)-酮	11	78
C19	 3-[(1-苄基-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基氨基]氮杂环庚-2-酮	12	62.9
B9	 1-苄基-3-羟基-4-[(4-苄基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2(1H)-酮	17	12.6
A18	 1-(2-甲氧苄基)-3-羟基-4-(氮杂环庚-1-基甲基)吡啶-2(1H)-酮	18	29.2
D10	 1-[(4-甲基)磺酰基]-3-羟基-4-(1,4'-联哌啶-1'-基甲基)吡啶-2(1H)-酮	4.4	27
D14		12	19

编号	化合物	HIFPH2 IC ₅₀ (μM)	VEGF IC ₅₀ (μM)
	1-[(4-甲基磺酰基)-3-羟基-4-[[4-(6-氯吡嗪-3-基)哌嗪-1-基]甲基]吡啶-2(1H)-酮		
C1	 1-(4-氯苄基)-3-羟基-4-[(4-苄基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮	12	42
A41	 4-[[1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯	14	16.6
E33	 2-[[[(3-羟基-2-氧代-1-甲基磺酰基)-1,2-二氢吡啶-4-基]甲基](甲基)氨基}乙酸	21	2.1
F3	 1-(4-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮	1.2	7.4
F2	 1-(3-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮	5	>100

[0953] 将化合物 F2 在上文描述的小鼠血清 EPO 测定中进一步进行测试,发现具有 EPO EC₅₀=14 μM。

[0954] 增强的嗜中性粒细胞活性

[0955] 本发明公开的一个方面涉及所述公开的化合物能够提供的增加的嗜中性粒细胞活性和增加的嗜中性粒细胞寿命。以下提供由所述公开的化合物提供增加的吞噬作用的

的方法和实施例。在以下的实例中,金黄色葡萄球菌 Newman 细胞株是 ATCC#25904,二甲氧苯青霉素抗性金黄色葡萄球菌是 ATCC#33591, U937 细胞系是 ATCC#CRL-1593.2。HaCaT 细胞是由 Boukamp P 等的方法产生的,“Normal keratinization in a spontaneously immortalized aneuploid human keratinocyte cell line.”J Cell Biol.(1988)Mar: 106(3):761-71。

[0956] 对于细菌测定,可将金黄色葡萄球菌(ATCC33591)在 Todd-Hewitt 培养基(THB)中培养至对数期(OD_{600} 为0.4或 $\sim 5 \times 10^7$ cfu/mL),然后沉淀,清洗,再悬浮于 PBS 或 RPMI1640 组织培养培养基中至需要的浓度。来自健康志愿者的静脉血可以用于全血和嗜中性粒细胞分离。可用 PolyMorphPrep 试剂盒(Axis Shield)根据制造商的说明纯化嗜中性粒细胞。可在 RPMI1640 加 10%胎牛血清、1mmol/L NaPyr、10mmol/L HEPES 和葡萄糖中繁殖人单核细胞系 U937。可将全血或吞噬细胞与含羞草氨酸(Sigma-Aldrich)(0-500 μ mol/L)预孵育 2-4 小时,然后用金黄色葡萄球菌(100 μ L 中 10^5 cfu 加至 300 μ L 的全血,或者对于分离的吞噬细胞,MOI 为 1 个细菌/细胞)进行攻击。30 分钟(全血和嗜中性粒细胞)或 60 分钟(U937 单核细胞)后将等分量铺板于 THB 琼脂上,用于对存活的金黄色葡萄球菌菌落形成单位计数。

[0957] 实施例 5

[0958] 在 37°C 下将分离的人嗜中性粒细胞与由二甲亚砜(DMSO)组成的对照、50 μ M 和 200 μ M 表 VIII 公开的化合物预孵育 1 小时。然后将金黄色葡萄球菌(Newman 菌株)以约 0.1 的 MOI(每 10 个嗜中性粒细胞 1 个细菌)加至所述嗜中性粒细胞中。在 60 和 90 分钟时取样,其中所述嗜中性粒细胞用水裂解,在 Todd-Hewitt 培养基(THB)琼脂板上对剩余细菌总量计数。

[0959] 图 2 描述了表 VIII 公开的化合物在 50 μ M 和 200 μ M 的浓度下相对对照在提供增强的金黄色葡萄球菌(Newman 菌株)杀伤中的效力。如图 2 所示,在感染后 90 分钟,在 200 μ M 的浓度下,约一半的菌落形成单位消失。

[0960] 实施例 6

[0961] 于 37°C 下在含有 5% CO_2 的大气中,将来自人单核细胞系 U937 的细胞与由 DMSO 组成的对照和 10 μ M 表 VIII 公开的化合物预孵育 2 小时。然后将金黄色葡萄球菌(毒性 Newman 菌株)以约 1 的 MOI(每 1 个细胞 1 个细菌)加至所述细胞。在感染后 30、60、90 和 120 分钟时取样。用 Triton™裂解 U937 细胞,在 THB 琼脂板上对剩余的细菌量计数。

[0962] 如图 3 所示,当与对照(DMSO)相比,4-脯氨酰羟化酶抑制剂——表 VIII 公开的化合物,可有效杀死金黄色葡萄球菌。在 120 分钟时,当用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物处理所述单核细胞时,表 VIII 公开的化合物杀死 84% 的金黄色葡萄球菌 Newman 菌株,从而显示出由于嗜中性粒细胞寿命延长而增强的吞噬作用。

[0963] 实施例 7

[0964] 将来自人单核细胞细胞系 U937 的两个细胞样本与 10 μ M 表 VIII 公开的化合物预孵育。于 37°C 下在含有 5% CO_2 的大气中,将一个样本预孵育 1 小时,另一个样本预孵育 2 小时。然后以约 1-2 的 MOI(每 1 个细胞 1-2 个细菌)将金黄色葡萄球菌(毒性 Newman 菌株)加至所述细胞。在感染后 30、60、90 和 120 分钟时从每个样本中取出等分量的细胞,立即将 U937 细胞用 Triton™裂解,在 THB 琼脂板上对剩余细菌的总量进行计数。

[0965] 如图 4 所示,用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物预孵育 1 小时(黑色柱)的 U937 单核细胞在感染后 120 分钟几乎没有出现菌落形成单位,而在感染前预处理 2 小时的细胞与未处理的细胞相比,出现约 15% 的菌落形成单位。此外,图 4 表明,在 U937 单核细胞暴露于金黄色葡萄球菌(Newman 菌株)后的 1 个小时内,存在的菌落形成单位的数目相对于没有接受 HIF-1 α 抑制剂的细胞显著减少。

[0966] 实施例 8

[0967] 于 37 $^{\circ}$ C 下在含有 5% CO₂ 的大气中,将来自人单核细胞系 U937 的两个样本与 10 μ M 表 VIII 公开的化合物预孵育 1 小时。将金黄色葡萄球菌(Newman 菌株)加入一个样本中,向另一个样本加入二甲氧苄青霉素抗性金黄色葡萄球菌(MRSA)。两种细菌都以约 2-3 的 MOI(每个细胞 2-3 个细菌)加入。感染后 30、60、90 和 120 分钟时从每个样本中取出等分量的细胞。立即用 TritonTM裂解 U937 细胞,在 THB 琼脂板上对剩余的细菌总量计数。

[0968] 如图 5 所示,在感染后 120 分钟时,与对照相比,MRSA 感染的细胞仅存在 25% 的菌落形成单位的平均百分比,由黑色柱表示。图 5 中还示出,在感染后 60 分钟时,与对照相比,金黄色葡萄球菌的 Newman 菌株仅存在约 12% 的菌落形成单位的平均百分比,并且在感染后 120 分钟时几乎不存在菌落形成单位,由阴影柱表示。

[0969] 实施例 9

[0970] 用金黄色葡萄球菌 Newman 菌株或二甲氧苄青霉素抗性金黄色葡萄球菌(MRSA)感染已由 10 μ M 表 VIII 公开的化合物处理的来自人单核细胞细胞系 U937 的两个样本。两种细菌都以约 2-3 的 MOI(每 1 个细胞 2-3 个细菌)加入。感染后 30、60、90 和 120 分钟时从每个样本中取出等分量的细胞。立即用 TritonTM裂解 U937 细胞,在 THB 琼脂板上对剩余的细菌总量计数。

[0971] 如图 6 所示,即使不用表 VIII 公开的化合物预处理,在感染后 60 分钟时,与对照相比,金黄色葡萄球菌的 Newman 菌株仅存在 25% 的菌落形成单位的平均百分比,由黑色柱表示。与对照相比,MRSA 株被减少至少于约 40% 的菌落形成单位的平均百分比,由阴影柱表示。

[0972] 实施例 10

[0973] 用 100 μ M 含羞草氨酸、2 μ g/ml 万古霉素或 10 μ M 表 VIII 公开的化合物处理来自人单核细胞细胞系 U937 的 3 个样本。用金黄色葡萄球菌 Newman 菌株或二甲氧苄青霉素抗性金黄色葡萄球菌(MRSA)感染每个样本。两种细菌都以约 2-3 的 MOI(每 1 个细胞 2-3 个细菌)加入。感染后 120 分钟时,从所有 6 个样本中取出等分量,立即用 TritonTM裂解 U937 细胞,在 THB 琼脂板上对剩余的细菌总量计数。

[0974] 如图 7 所示,与含羞草氨酸处理的细胞相比,10 μ M 表 VIII 公开的化合物增强了对两种细菌菌株(即,金黄色葡萄球菌 Newman(阴影柱)或 MRSA(黑色柱))的杀伤力。如图 7 进一步所示,参照代表 Newman 菌株的阴影柱,用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物处理的样本比用万古霉素处理的细胞存在较低的菌落形成单位的平均百分比。用 MRSA(黑色柱)感染的 U937 细胞相对于未处理的细胞存在约 40% 的菌落形成单位,并且少于用含羞草氨酸处理的细胞的数目的一半。

[0975] 图 8 描绘当用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物处理人单核细胞(U937)时,在感染后 30、60、90 和 120 分钟时,与对照相比的存在的菌落形成单位的平均百分比(Newman 株)。黑

色柱表示在用金黄色葡萄球菌感染时开始的用表 VIII 公开的化合物处理, 阴影柱表示用表 VIII 公开的化合物预处理的细胞, 而白色柱表示在用金黄色葡萄球菌感染前 2 小时预处理的细胞。

[0976] 图 9 描绘当根据上文实施例用 800 μ M 含羞草氨酸、10 μ M 表 VIII 公开的化合物或 1 μ g/mL 万古霉素预处理 HaCaT 细胞 1 小时、并且之后用金黄色葡萄球菌 (Newman 菌株, 阴影柱) 和二甲氧苄青霉素抗性金黄色葡萄球菌 (MRSA, 黑色柱) 接种时, 感染后 120 分钟时相对于 DMSO (对照) 的存在的菌落形成单位的平均百分比。图 10 描绘当根据上文实施例用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物预处理 HaCaT 细胞 1 小时时, 金黄色葡萄球菌的 Newman 菌株 (阴影柱) 和 MRSA (黑色柱) 在感染后 30、60、90 和 120 分钟时存在的菌落形成单位的平均百分比。

[0977] 图 11 描绘了由以 1 μ M (E)、10 μ M (F) 和 50 μ M (G) 剂量的表 VIII 公开的化合物处理导致的野生型鼠胚成纤维细胞中的磷酸甘油酸酯激酶 (PGK) 表达相对于野生型对照 (H) 的上调, 以及由以 1 μ M (A)、10 μ M (B) 和 50 μ M (C) 剂量的表 VIII 公开的化合物处理导致的 HIF-1 基因敲除细胞和 HIF-1 基因敲除对照 (D) 中的 PGK 表达上调的缺乏。对两种细胞类型都处理 7 小时。

[0978] 图 12 描绘了由以 1 μ M (E) 和 10 μ M (F) 剂量的表 VIII 公开的化合物处理导致的野生型鼠胚成纤维细胞中的磷酸甘油酸酯激酶 (PGK) 表达相对于野生型对照 (G) 的上调, 以及由以 1 μ M (A)、10 μ M (B) 和 50 μ M (C) 剂量的表 VIII 公开的化合物处理导致的 HIF-1 基因敲除细胞和 HIF-1 基因敲除对照 (D) 中的 PGK 表达上调的缺乏。

[0979] 图 13 描绘了由以 1 μ M (E)、10 μ M (F) 和 50 μ M (G) 剂量的表 VIII 公开的化合物处理导致的野生型鼠胚成纤维细胞中的磷酸甘油酸酯激酶 (PGK) 表达相对于野生型对照 (H) 的上调, 以及由以 1 μ M (A)、10 μ M (B) 和 50 μ M (C) 剂量的表 VIII 公开的化合物处理导致的 HIF-1 敲除细胞和 HIF-1 基因敲除对照 (D) 中的 PGK 表达上调的缺乏。

[0980] 血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 依赖于细胞中 HIF-1 的存在。图 14 描绘了由以 1 μ M (E)、10 μ M (F) 和 50 μ M (G) 剂量的表 VIII 公开的化合物处理导致的野生型鼠胚成纤维细胞中血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 表达相对于对照 (H) 的上调, 以及由以 1 μ M (A)、10 μ M (B) 和 50 μ M (C) 剂量的表 VIII 公开的化合物处理的 HIF-1 基因敲除细胞和 HIF-1 基因敲除对照 (D) 中的 VEGF 表达上调的缺乏。两种细胞都处理 7 小时。如图 14 所示, 当以 10 μ M (F) 和 50 μ M (G) 给药时, VEGF 增加。在 HIF-1 基因敲除细胞中, 当与野生型对照 (H) 和 HIF-1 基因敲除对照 (D) 相比时, 当以 1 μ M (A)、10 μ M (B) 和 50 μ M (C) 对 HIF-1 基因敲除细胞给药时, PGK 上调没有增加。

[0981] 创伤愈合

[0982] 实施例 11

[0983] 将 24 只小鼠分为 3 组。第 2 组动物在第 0 天通过皮下注射被给予细菌接种物 (金黄色葡萄球菌抗生素敏感 Newman 菌株 [ATCC#25904]), 并且在感染后 2 小时开始接受 10 μ M 表 VIII 公开的化合物, 共 6 天 (第 0-5 天)。第 1 组动物接受 DMSO 皮下注射。第 3 组动物作为对照组, 不接受处理。在所述研究期间每天监测损伤尺寸。仅开放性伤口被认为是损伤; 没有开放性伤口的肿块和白斑不进行损伤尺寸测量。在第 7 天, 测量最终的损伤尺寸, 将小鼠处死, 用于确定皮肤和肾脏的细菌负荷。感染后第 7 天, 在最后的损伤测量后

将小鼠处死,收集损伤的皮肤组织和两个肾脏。将皮肤和肾脏在磷酸盐缓冲盐水中匀浆,系列稀释,并且铺板于 Todd-Hewitt 琼脂板以对细菌的菌落形成单位计数。

[0984] 图 15 显示相对于用 DMSO(实心正方形(■))处理的动物,用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物处理的第 1 组的动物(实心圆(●))皮肤损伤(伤口)的尺寸显著减小。如图 15 所示,用金黄色葡萄球菌 Newman 菌株感染、之后用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物或 DMSO(对照)在感染后 2 小时处理小鼠。数据显示用表 VIII 公开的化合物(实心圆(●))或 DMSO(实心正方形(■))处理的动物的损伤(伤口)尺寸显著减小。

[0985] 图 16 显示相对于未处理的动物(实心三角(▲)),用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物处理的第 1 组动物(实心圆(●))的皮肤损伤(伤口)尺寸显著减小。如图 16 所示,用金黄色葡萄球菌 Newman 菌株感染、之后用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物在感染后 2 小时处理或不处理小鼠。数据显示用表 VIII 公开的化合物处理(实心圆(●))或未处理(实心三角(▲))的动物的损伤(伤口)尺寸的减小。

[0986] 实施例 12

[0987] 将 24 只小鼠分为 3 组。第 1 组动物在第 0 天通过皮下注射被给予细菌接种物(金黄色葡萄球菌抗生素敏感 Newman 菌株 [ATCC#25904]),并且在感染后 2 小时开始接受 10 μ M 表 VIII 公开的化合物,共 6 天(第 0-5 天)。第 2 组动物接受 DMSO 皮下注射。第 3 组作为对照组,不接受处理。在所述研究期间每天监测损伤尺寸。仅开放性伤口被认为是损伤;没有开放性伤口的肿块和白斑不进行损伤尺寸测量。在感染后第 7 天,测量最终的损伤尺寸之后,将小鼠处死,收集损伤的皮肤组织和两个肾脏。将皮肤和肾脏在磷酸盐缓冲盐水中匀浆,系列稀释,并且铺板于 Todd-Hewitt 琼脂板以对细菌的菌落形成单位计数。

[0988] 图 17 是点状图,其中描绘了每克皮肤组织的实测菌落形成单位数目。直线表示每组的平均值。未处理的组的结果描绘在 (A) 下,用 DMSO 处理的组的结果描绘在 (B) 下,用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物处理的组的结果描绘在 (C) 下。

[0989] 图 18 是动物肾脏中发现的实测细菌菌落形成单位的图。未处理的组的结果描绘在 (A) 下,用 DMSO 处理的组的结果描绘在 (B) 下,用 10 μ M 表 VIII 公开的化合物处理的组的结果描绘在 (C) 下。从这些数据可以看出,用表 VIII 公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂处理的动物有一半在肾脏没有细菌,表明表 VIII 公开的化合物能够全身性地防止感染从伤口扩散至肾脏。

[0990] 实施例 13

[0991] 将 20 只小鼠分为 2 组。第 1 组动物在第 0 天通过皮下注射被给予细菌接种物(酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)NZ131[M49 株]),并且每天用表 VIII 公开的化合物预处理一次,共 4 天,在感染前 2 小时开始(第 0-3 天)。在环糊精中配制表 VIII 公开的化合物,并且在皮下注射(剂量为 0.5mg/kg)之前用蒸馏水稀释。在所述研究期间每天监测损伤尺寸。仅开放性伤口被认为是损伤;没有开放性伤口的肿块和白斑不进行损伤尺寸测量。在感染后第 4 天,测量最终的损伤尺寸之后,将小鼠处死,收集损伤的皮肤组织和两个肾脏。将皮肤和肾脏在磷酸盐缓冲盐水中匀浆,系列稀释,并且铺板于 Todd-Hewitt 琼脂板以对细菌的菌落形成单位计数。

[0992] 图 19 描绘了实施例 13 的结果,其中用酿脓链球菌 NZ131[M49 株]处理第 2 组动物。数据显示,相对于用运载体对照(环糊精)(实心圆(●))处理的动物,用 0.5mg/kg

表 VIII 公开的化合物处理的第 1 组动物（实心三角（▲））的皮肤损伤（伤口）尺寸的减少。图 20 也是描述实施例 12 的结果的点状图，其中用运载体对照（环糊精）处理的动物的实测皮肤损伤的菌落形成单位数目描绘在 (A) 下，用 0.5mg/kg 表 VIII 公开的化合物处理的组的结果描绘在 (B) 下。

[0993] 试剂盒

[0994] 还公开了包含所述 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的试剂盒，所述 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂拟被递送至人、哺乳动物或细胞。所述试剂盒可以包含：一个或多个包装的单位剂量的包含一种或多种待递送至人、哺乳动物或细胞中的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂的组合物。所述单位剂量安瓿或多剂量容器在使用之前包装有待递送的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂，其可以包含熔封容器，所述熔封容器封装一个量的多核苷酸或者包含适合其药物有效剂量或多个有效剂量的物质的溶液。所述 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂可以包装为无菌制剂，所述熔封容器可设计成保持所述制剂无菌至使用。

[0995] 所公开的 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂还可以用于将气雾剂形式的活性治疗剂递送至体腔（例如鼻、喉或支气管道）的液体剂、乳剂或悬浮剂形式存在。在这些制品中，所述 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂与其他复合剂的比例将随剂型的要求变化。

[0996] 根据预计的给药方式，药学组合物可以为固体、半固体或液体剂型，例如片剂、栓剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、液体剂、悬浮剂、洗剂、霜剂、凝胶剂等，优选适合用于单次精确给药的单位剂型。如上所述，所述组合物将包括与可药用载体结合的有效量的所述 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂，并且另外可包括其他医学剂、药剂、载体、助剂、稀释剂等。

[0997] 对于固体组合物，常规无毒固体载体包括，例如，医药级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。可作为药物给药的液体组合物可通过例如以下方式制备：将本文所述的活性化合物和任选的药学助剂在赋形剂（例如水、右旋糖盐水溶液、甘油、乙醇等）中溶解、分散等，从而形成溶液或悬浮液。如果需要，待给药的药学组合物还可包含微量的无毒辅助物质（例如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂等，例如乙酸钠、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、三乙醇胺油酸盐等）。制备所述剂型的实际方法是已知的，或者对本领域技术人员是显而易见的；例如参见以上参考的 Remington's Pharmaceutical Sciences。

[0998] 如果使用肠胃外给药，其特征通常是注射。注射剂可以制备为常规形式，液体溶液剂或悬浮剂形式、适合在注射之前溶于或悬浮于液体的固体形式，或乳剂形式。肠胃外给药的最近修改的方法包括使用缓释或持续释放体系，使得保持恒定剂量水平。参见，例如美国专利 3,710,795，其通过引用的方式纳入本文。

[0999] 当 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂待递送至非人类哺乳动物中时，所述哺乳动物可为非人类灵长类、马、猪、兔、狗、绵羊、山羊、牛、猫、豚鼠或啮齿目动物。术语人和哺乳动物不表示特定年龄或性别。因此，成年和新生受试者，以及胎儿，无论是雌雄或者男女，均意欲被涵盖在内。患者、受试者、人或哺乳动物指患有疾病或病症的受试者。术语“患者”包括人和兽医受试者。

[1000] 尽管已举例说明并描述了本公开的具体实施方案，但是对于本领域技术人员来说显而易见的是，可在不背离本公开的主旨和范围的情况下做出多种其他变化和修改。因此，所附的权利要求书意欲包括本公开范围内的所有这些变化和修改。

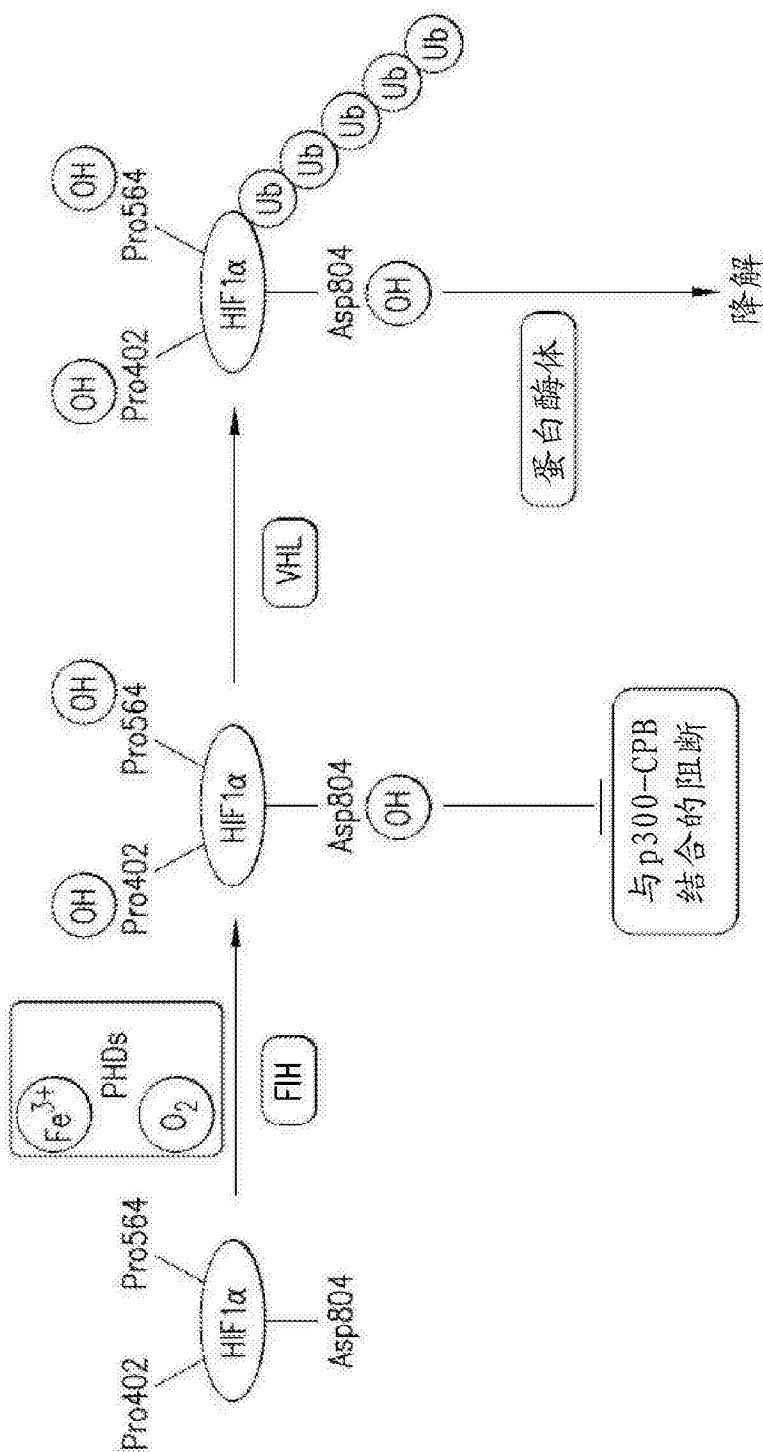


图 1

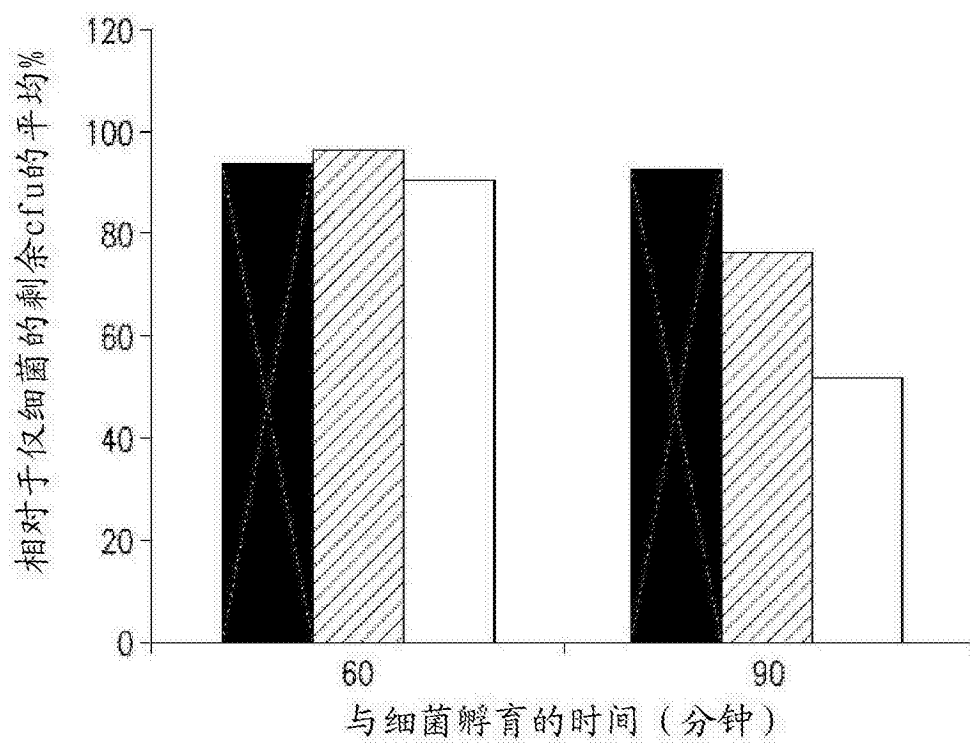


图 2

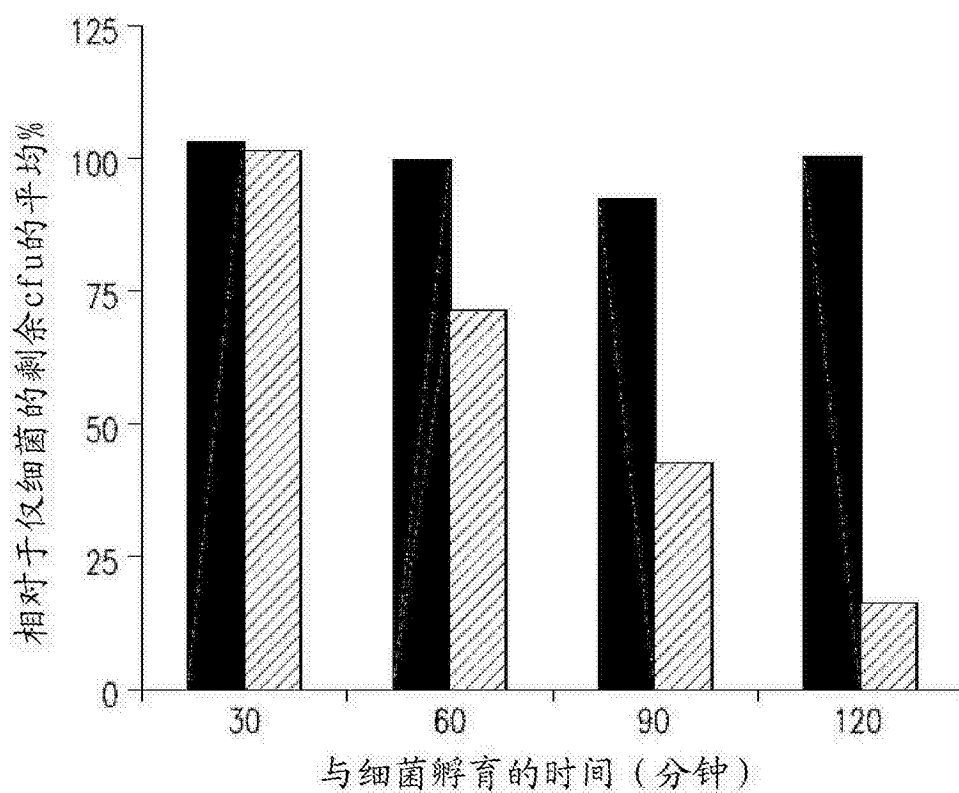


图 3

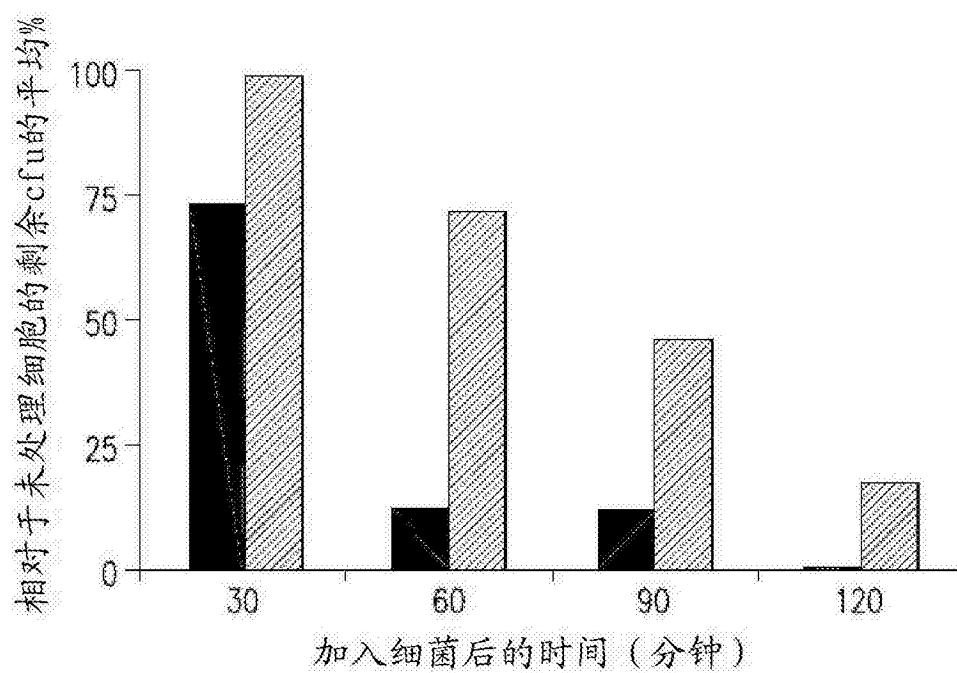


图 4

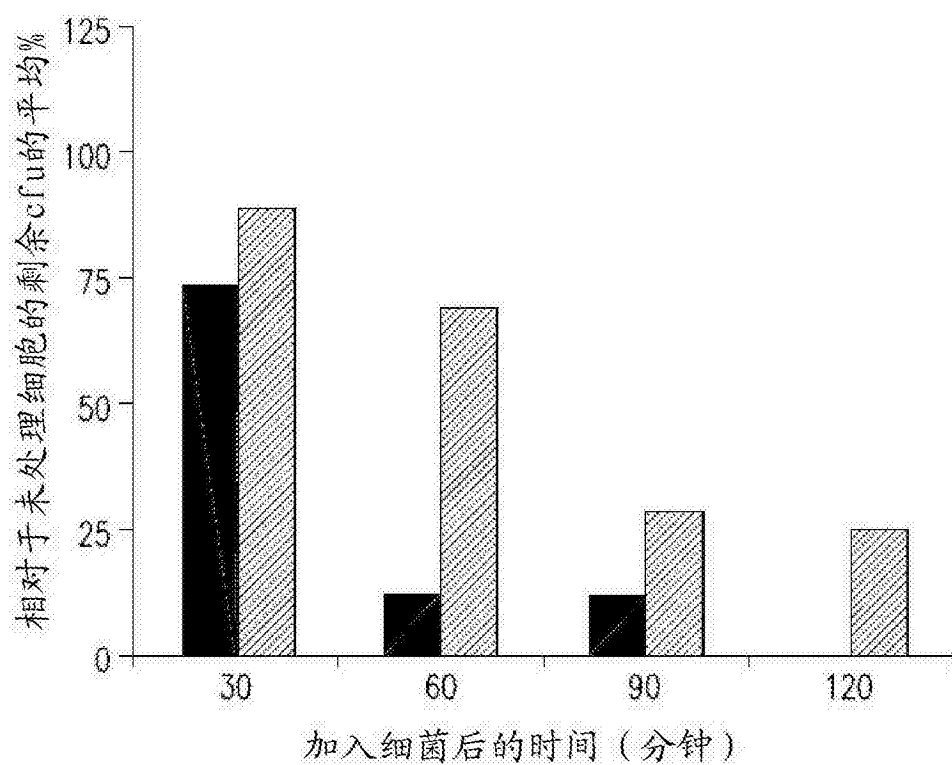


图 5

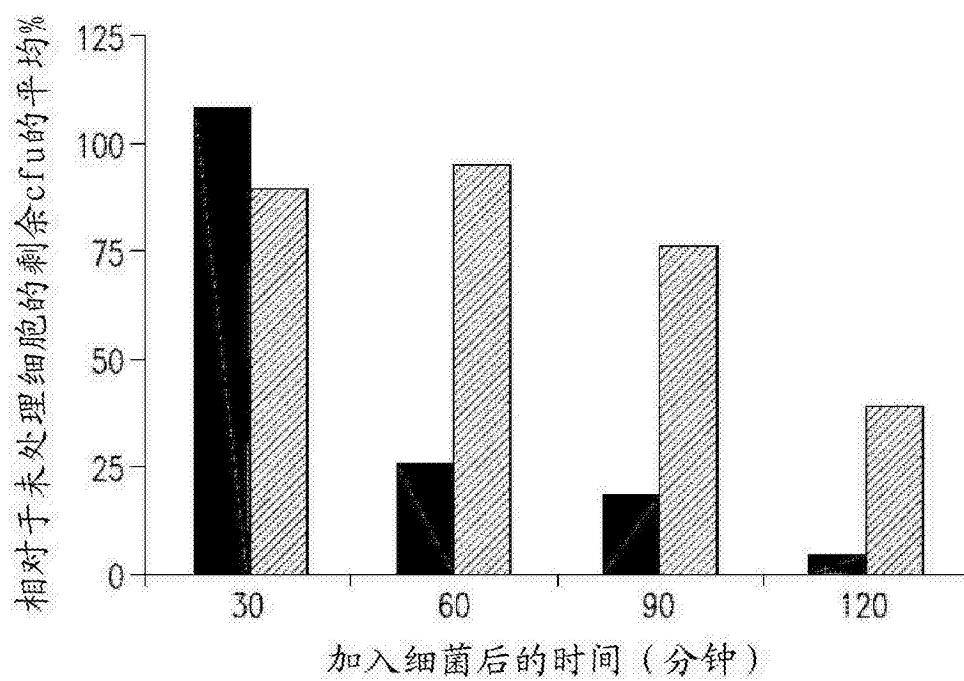


图 6

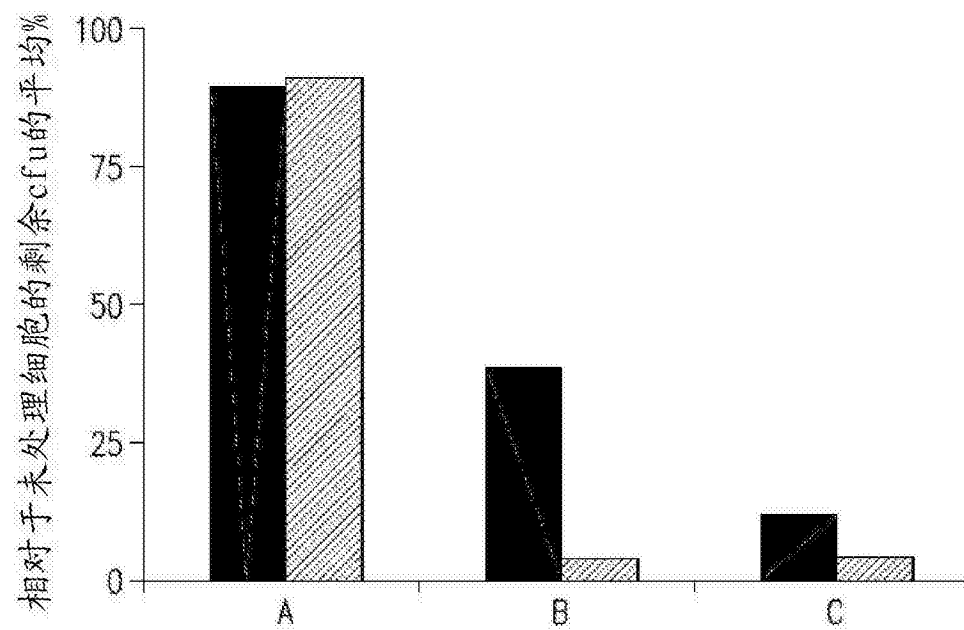


图 7

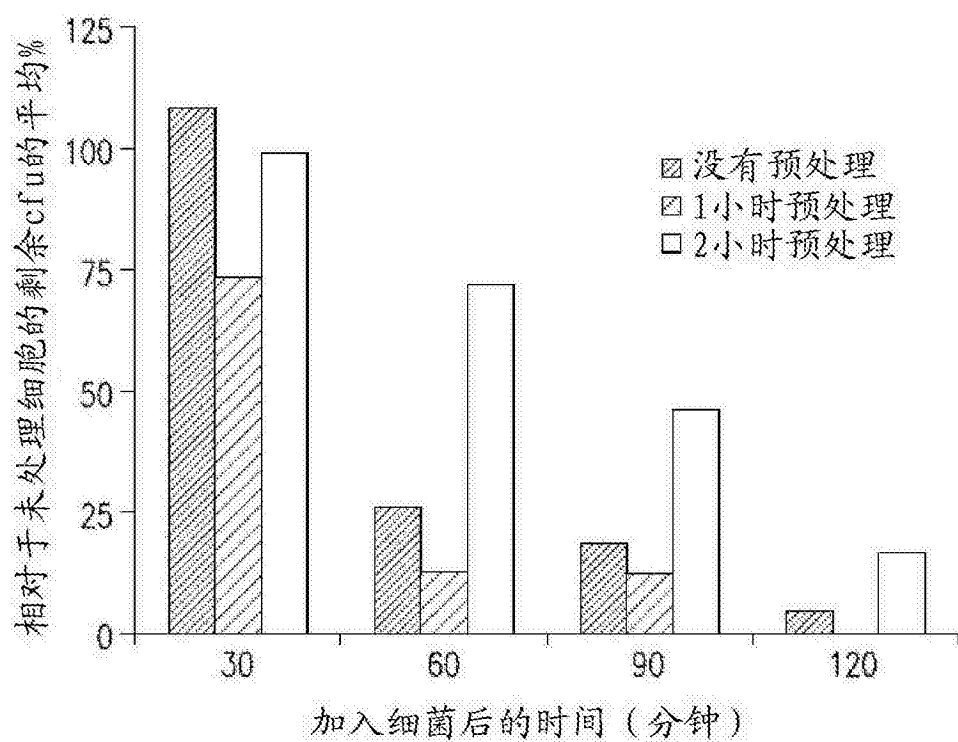


图 8

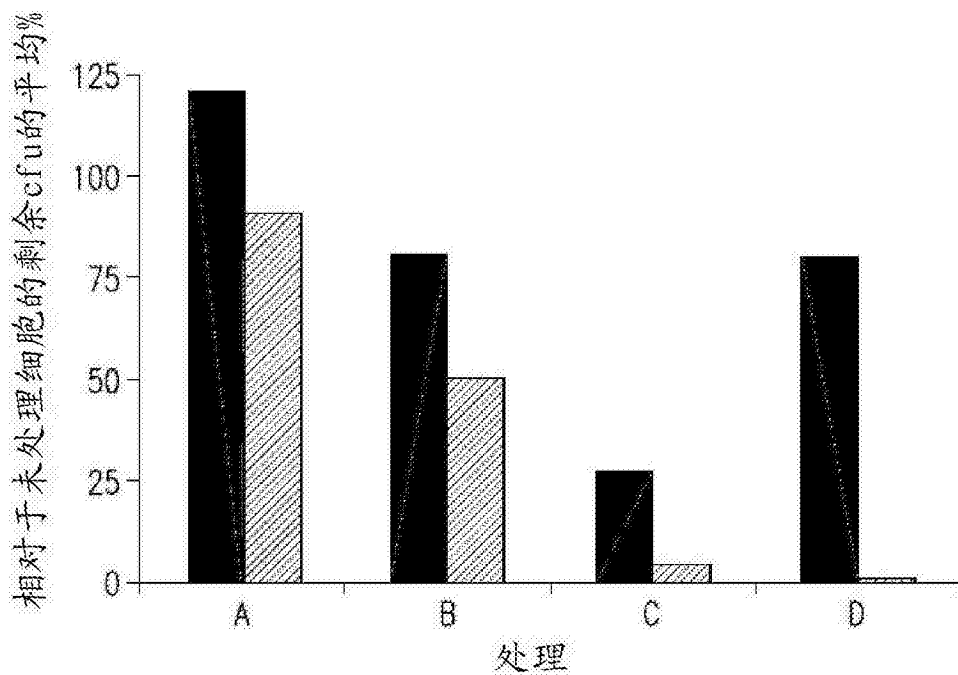


图 9

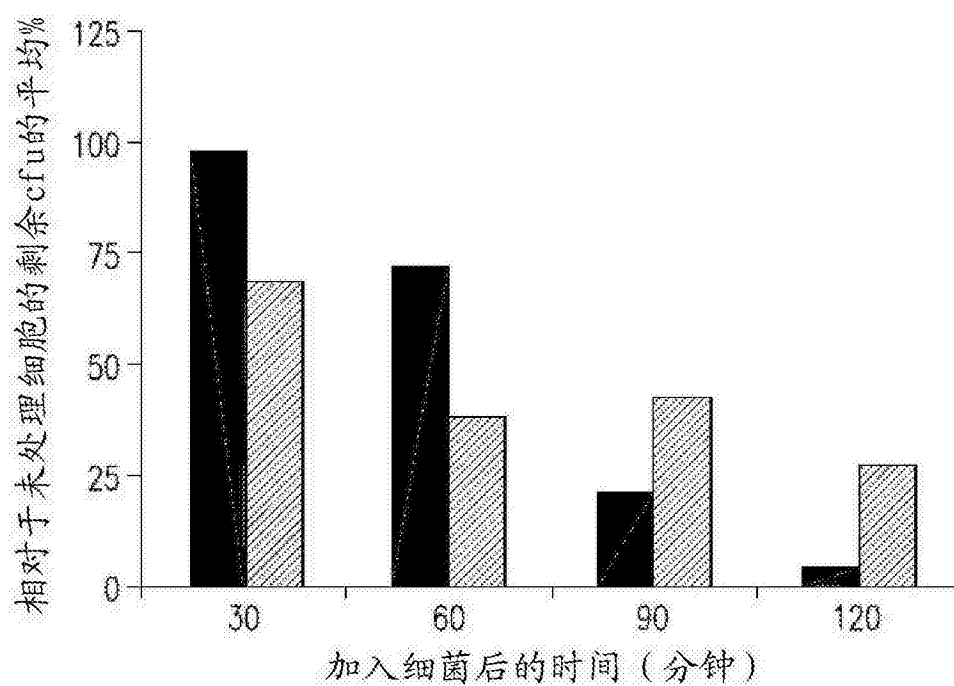


图 10

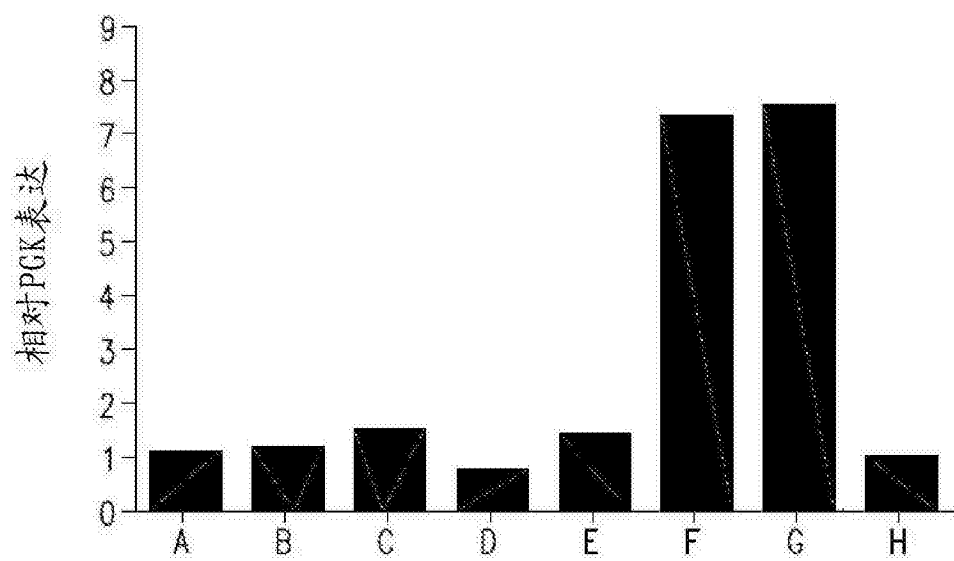


图 11

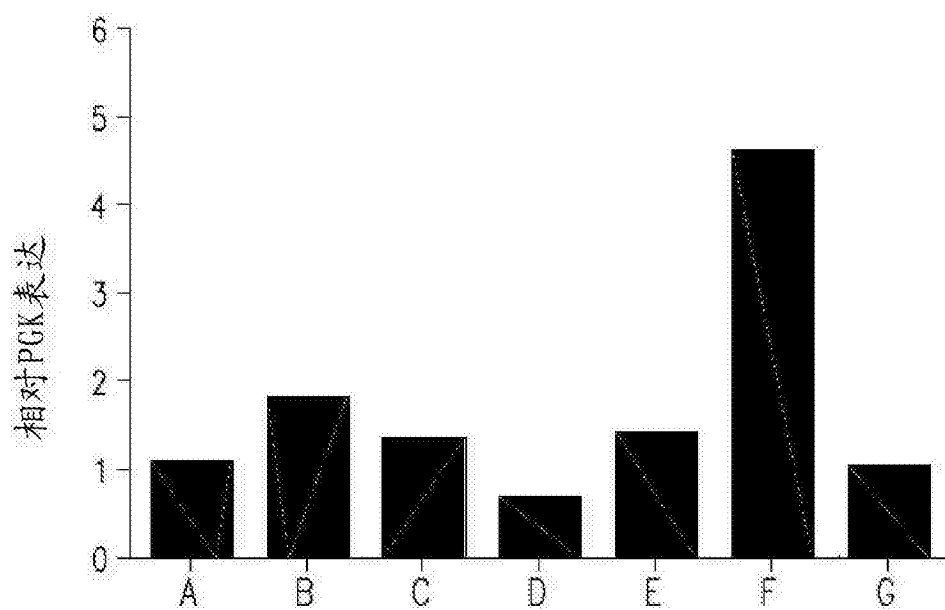


图 12

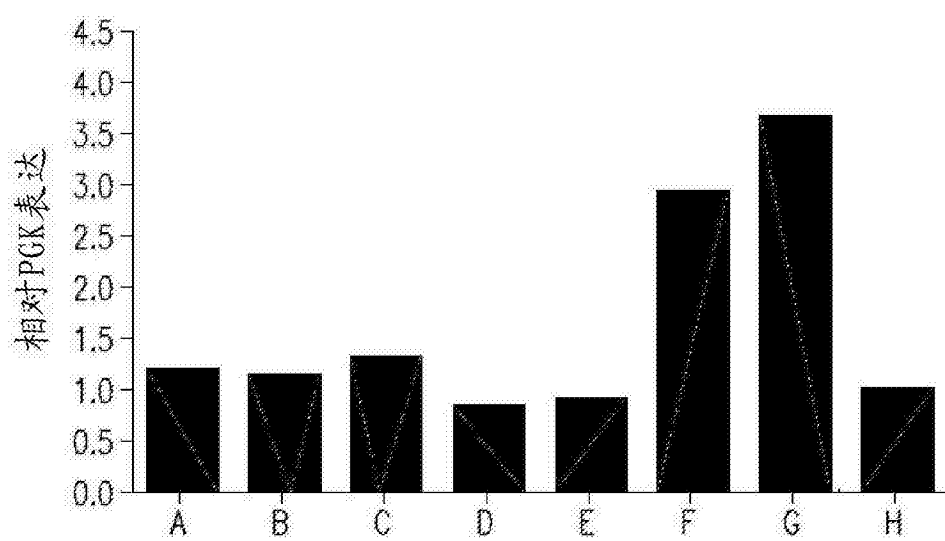


图 13

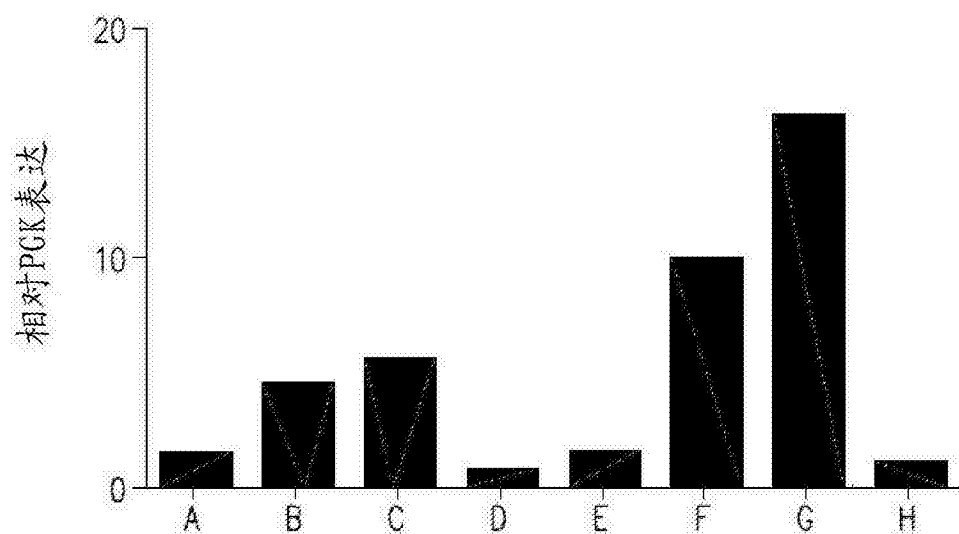


图 14

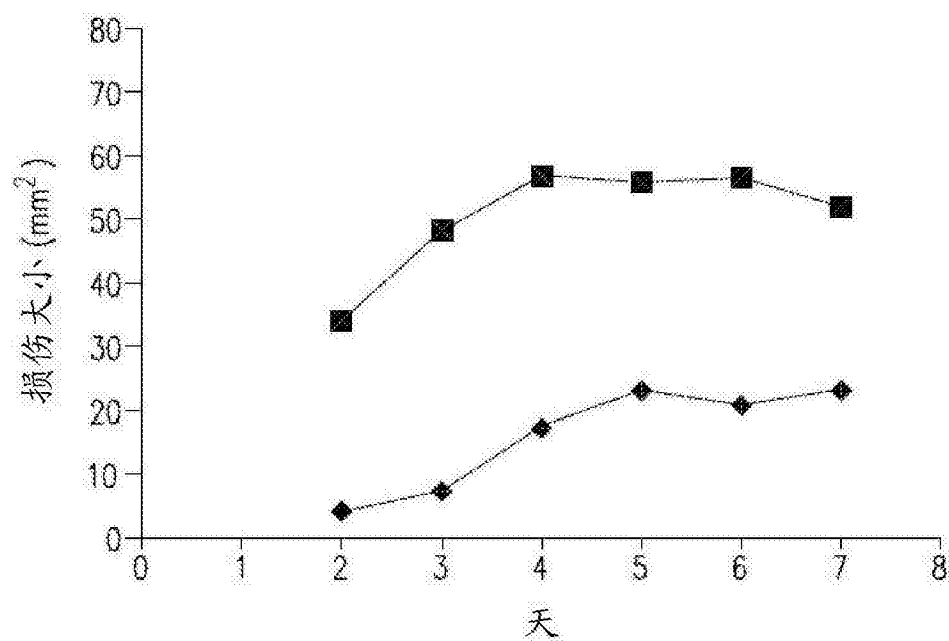


图 15

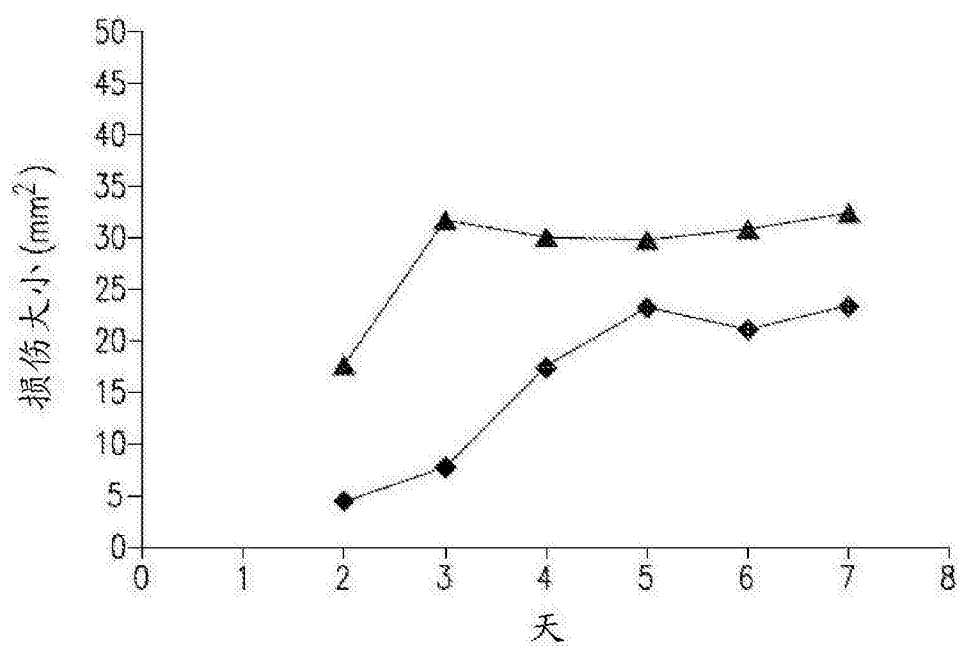


图 16

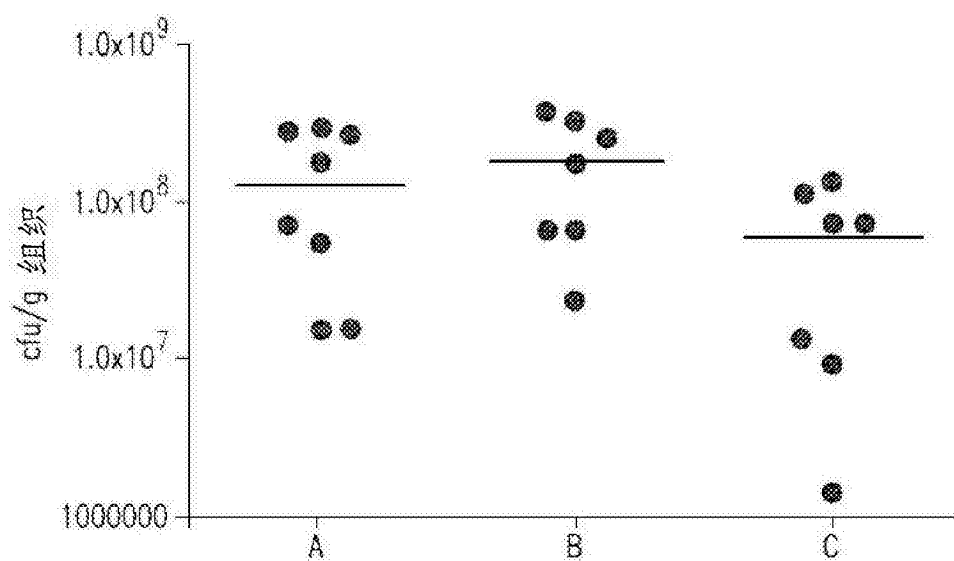


图 17

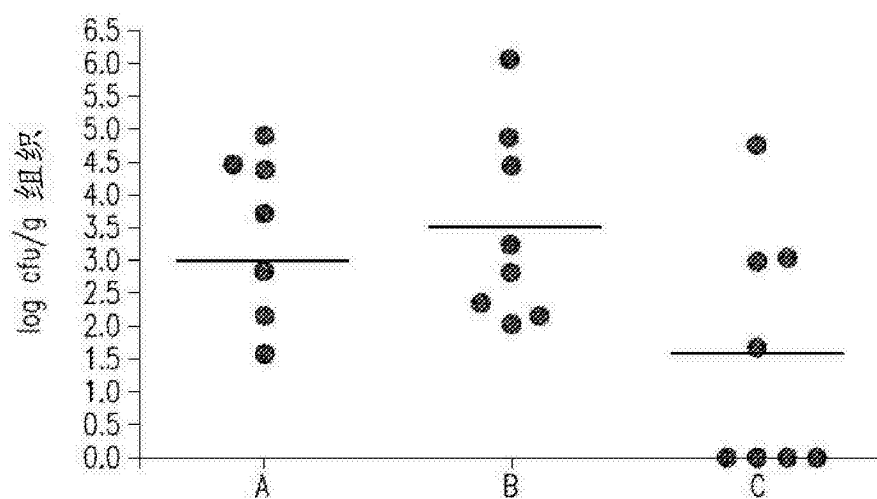


图 18

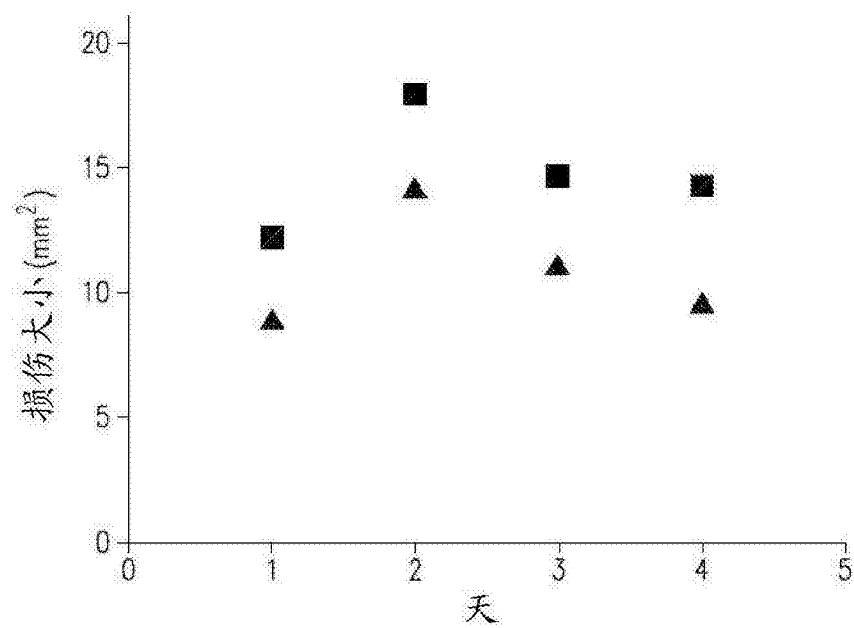


图 19

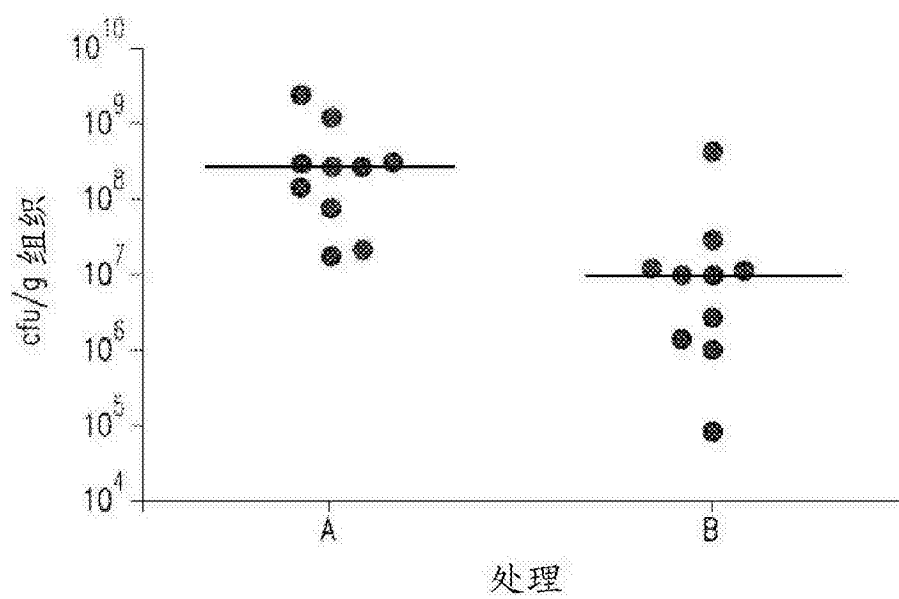


图 20