

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191422 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.21

(22) Дата подачи заявки
2019.11.21

(51) Int. Cl. A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 495/02 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ МОДУЛИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ
КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНОЙ ДЕГИДРОГЕНАЗЫ

(31) 62/770,571

(32) 2018.11.21

(33) US

(86) PCT/US2019/062686

(87) WO 2020/106998 2020.05.28

(71) Заявитель:
КЕЙС ВЕСТЕРН РИЗЕРВ
ЮНИВЕРСИТИ; ДЗЕ БОРД
ОФ РИДЖЕНТС ОФ ДЗЕ
ЮНИВЕРСИТИ ОФ ТЕХАС
СИСТЕМ; РОДЕО ТЕРАПЬЮТИКС
КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Марковиц Сэнфорд, Реди Джозеф,
Гуолтни II Стефен Л., Антцзак
Моника (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе описаны соединения и способы модулирования активности 15-PGDH, модулирования уровней простагландинов в ткани, лечения заболевания, заболеваний, нарушений или состояний, при которых желательно модулировать активность 15-PGDH и/или уровней простагландинов, которые включают ингибиторы 15-PGDH.

A1

202191422

202191422

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568866EA/081

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ МОДУЛИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНОЙ ДЕГИДРОГЕНАЗЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/770571, поданной 21 ноября 2018 года, раскрытие которой в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ФИНАНСИРОВАНИЕ

[0002] Настоящее изобретение было сделано при государственной поддержке в виде грантов № R01CA127306, R01CA127306-03S1, 1P01CA95471-10 и 5P50CA150964, выданных Национальными институтами здравоохранения. Правительство США имеет определенные права на настоящее изобретение.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Короткоцепочечные дегидрогеназы (SCD) представляют собой семейство дегидрогеназ, которые характеризуются идентичностью последовательностей, составляющей всего от 15 до 30%, со сходством преимущественно в домене связывания кофермента и домене связывания субстрата. В дополнение к их роли в детоксикации этанола, SCD участвуют в синтезе и деградации жирных кислот, стероидов и некоторых простагландинов и, следовательно, берут участие в различных нарушениях, таких как нарушение липидного обмена, миопатия, дефицит SCD и определенные генетические нарушения.

[0004] SCD, 15-гидроксипростагландиндегидрогеназа (15-PGDH), (гидроксипростагландиндегидрогеназа-15-(никотинамидадениндинуклеотид); 15-PGDH; код фермента 1.1.1.141; кодируется геном HPGD), представляет собой ключевой фермент в инактивации ряда активных простагландинов, лейкотриенов и гидроксизэйкозатетраеновых кислот (HETE) (например, путем катализа окисления PGE₂ до 15-кето-простагландина E₂, 15k-PGE). Фермент у человека кодируется геном HPGD и состоит из гомодимера из субъединиц размером 29 кДа. Фермент принадлежит к эволюционно консервативному суперсемейству ферментов короткоцепочечных дегидрогеназ/редуктаз (SDR), и в соответствии с недавно утвержденной номенклатурой ферментов человека он называется SDR36C1. К настоящему времени идентифицированы две формы активности фермента 15-PGDH: NAD⁺-зависимый 15-PGDH I типа, который кодируется геном HPGD, и NADP-зависимый 15-PGDH II типа, также известный как карбонилредуктаза 1 (CBR1, SDR21C1). Однако предпочтение CBR1 для NADP и высокие значения K_m CBR1 для большинства простагландинов указывают на то, что большая часть активности *in vivo* может быть связана с 15-PGDH I типа, кодируемого геном HPGD, который далее в данном документе и во всем последующем тексте просто обозначается как 15-PGDH.

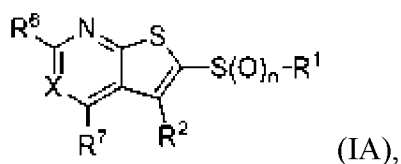
[0005] Недавние исследования указывают на то, что ингибиторы 15-PGDH и активаторы 15-PGDH могут иметь терапевтическую ценность. Было показано, что у

мышинных моделей с нокаутом 15-PGDH наблюдается увеличение частоты случаев опухолей толстой кишки. Более недавнее исследование указывает на связь повышенной экспрессии 15-PGDH с защитой от опосредованной тромбином гибели клеток. Хорошо известно, что 15-PGDH отвечает за инактивацию простагландина E₂ (PGE₂), который представляет собой продукт после метаболизма COX-2. Было показано, что PGE₂ полезен в различных биологических процессах, таких как обеспечение густоты волос, заживление кожных ран и формирование костей.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0006] Описанные в данном документе варианты осуществления относятся к соединениям и способам модулирования активности короткоцепочечной дегидрогеназы (SCD) (например, 15-PGDH), модулирования уровней простагландинов в ткани и/или лечения заболеваний, нарушений или состояний, при которых желательно модулировать активность SCD (например, 15-PGDH) и/или уровни простагландинов.

[0007] В некоторых вариантах осуществления модулятор SCD может представлять собой ингибитор SCD, который можно вводить в ткань или кровь субъекта в количестве, эффективном для подавления активности фермента короткоцепочечной дегидрогеназы. Ингибитор SCD может представлять собой ингибитор 15-PGDH, который можно вводить в ткань или кровь субъекта в количестве, эффективном для повышения уровней простагландинов в ткани или крови. Ингибитор 15-PGDH может включать соединение, характеризующееся структурой формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, где:

R¹ представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, алкиленциклоалкил, алкиленалкокси, гетероциклил или алкиленгетероциклил;

R² представляет собой -NH₂, CN или -NHC(O)алкил;

R⁶ представляет собой гетероциклил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R³;

R⁷ представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, -C(O)-алкил, -C(O)O-алкил или -C(O)NR⁵-алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁴;

R³ представляет собой оксо, -OH, -O-алкилен-OH, -O-алкилен-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(алкилен-OH), -N(R⁵)(алкилен-O-алкил), алкил, -алкилен-OH, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(алкилен-OH), -C(O)-алкил, -C(O)O-алкил или -S(O)_m-алкил, где каждый из циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен R¹⁰;

R⁴ представляет собой оксо, галоген, -CN, -N(R⁵)₂, -OH, -O-алкилен-OH, -S(O)_m-алкил, -C(O)-алкил, -C(O)-циклоалкил, алкил, -алкилен-O-алкил, алкокси, галогеналкил,

циклоалкил, гетероциклил или -алкиленарил, необязательно замещенный R^8 ;

каждый R^5 независимо представляет собой H, алкил, -алкилен-ОН, необязательно замещенный

-ОН, -алкилен- NH_2 , -алкилен- $N(R^9)_2$, -алкилен-О-алкилен-ОН, -алкилен-О-алкилен- NH_2 , -C(O)-алкилом, -C(O)O-алкилом, -алкилен-COOH или -S(O)_m-алкилом;

или в качестве альтернативы два R^5 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R^8 ;

R^8 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

R^9 представляет собой H или алкил, или два R^9 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S(O)_t или N;

R^{10} представляет собой -ОН, галоген, алкил или алкокси;

X представляет собой N или CH_3 ;

m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1 или 2; и

t равняется 0, 1 или 2.

[0008] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, -(C_1 - C_6 алкилен)-(3-6-членный-циклоалкил), -(C_1 - C_6 алкилен)-(C₁- C_6 алкокси), 3-6-членный гетероциклил или -(C_1 - C_6 алкилен)-(3-6-членный-гетероциклил).

[0009] В других вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил,

-(CH_2)_p-циклопропил, -(CH_2)_p-циклобутил, -(CH_2)_p-циклопентил или -(CH_2)_p-циклогексил; где p равняется 1, 2 или 3.

[0010] В еще одних вариантах осуществления R^2 представляет собой - NH_2 .

[0011] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 5-6-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 .

[0012] В других вариантах осуществления R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^3 .

[0013] В еще одних вариантах осуществления R^6 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^3 .

[0014] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, 6-10-членный арил, 3-6-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил, -C(O)(C_1 - C_6 алкил), -C(O)O(C_1 - C_6 алкил) или -C(O) NR^5 (C_1 - C_6 алкил), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[0015] В других вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероциклил или 5-10-

членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[0016] В еще одних вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[0017] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-O-(C_1-C_6\text{алкилен})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен}-OH)$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен}-OH)$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-S(O)_m(C_1-C_6\text{алкил})$.

[0018] В других вариантах осуществления R^3 представляет собой $-(C_1-C_3\text{алкил})OH$, $-NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})_2$,

$-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$,
 $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$,
 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$,

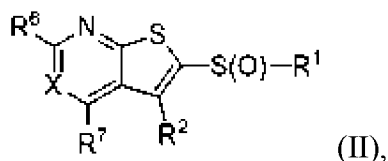
$-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$,
 $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$,
 $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$ или $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$.

[0019] В еще одних вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NHCH_2CH_2OH$ или $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

[0020] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой галоген, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6\text{алкилен})-OH$, $-S(O)_m(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)-(3-6\text{-членный-циклоалкил})$, $C_1-C_6\text{алкил}$, $C_1-C_6\text{галогеналкил}$, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил.

[0021] В некоторых вариантах осуществления n равняется 1.

[0022] В других вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (II):



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, где:

R^1 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(3-6\text{-членный-циклоалкил})$, 3-6-членный гетероциклил или $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(3-6\text{-членный-гетероциклил})$;

R^2 представляет собой $-NH_2$, CN или $-NHC(O)\text{алкил}$;

R^6 представляет собой гетероциклил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 ;

R^7 представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)\text{-алкил}$, $-C(O)O\text{-алкил}$ или $-C(O)NR^5\text{-алкил}$, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 ;

R^3 представляет собой оксо, -ОН, -О-алкилен- $N(R^5)_2$, - $N(R^5)_2$, - $N(R^5)$ (алкилен-ОН), алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, -C(O) $N(R^5)_2$, -C(O) $N(R^5)$ (алкилен-ОН), -C(O)-алкил,

-C(O)О-алкил или -S(O)_m-алкил;

R^4 представляет собой оксо, галоген, -CN, - $N(R^5)_2$, -ОН, -О-алкилен-ОН, -S(O)_m-алкил, -C(O)-алкил, -C(O)-циклоалкил, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил или -алкиленарил, необязательно замещенный R^8 ;

каждый R^5 независимо представляет собой Н, алкил, -алкилен-ОН, необязательно замещенный

-ОН, -алкилен-NH₂, -алкилен- $N(R^9)_2$, -алкилен-О-алкилен-ОН, -алкилен-О-алкилен-NH₂, -C(O)-алкилом, -C(O)О-алкилом, -алкилен-COOH или -S(O)_m-алкилом;

или в качестве альтернативы два R^5 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из О, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R^8 ;

R^8 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

R^9 представляет собой Н или алкил, или два R^9 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из О, S(O)_t или N;

X представляет собой N или CH;

m равняется 0, 1 или 2; и

t равняется 0, 1 или 2.

[0023] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-5-членный циклоалкил или -(C₁-C₆алкилен)-(3-5-членный-циклоалкил).

[0024] В других вариантах осуществления R^1 представляет собой циклобутил.

[0025] В еще одних вариантах осуществления R^1 представляет собой бициклический 4-6-членный циклоалкил.

[0026] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, 6-10-членный арил, 3-6-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил, -C(O)(C₁-C₆алкил), -C(O)О(C₁-C₆алкил) или -C(O)NR⁵(C₁-C₆алкил), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[0027] В других вариантах осуществления R^7 представляет собой C₁-C₄алкил, C₁-C₆галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 . В других вариантах осуществления R^7 представляет собой C₁-C₆галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероциклил или

5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

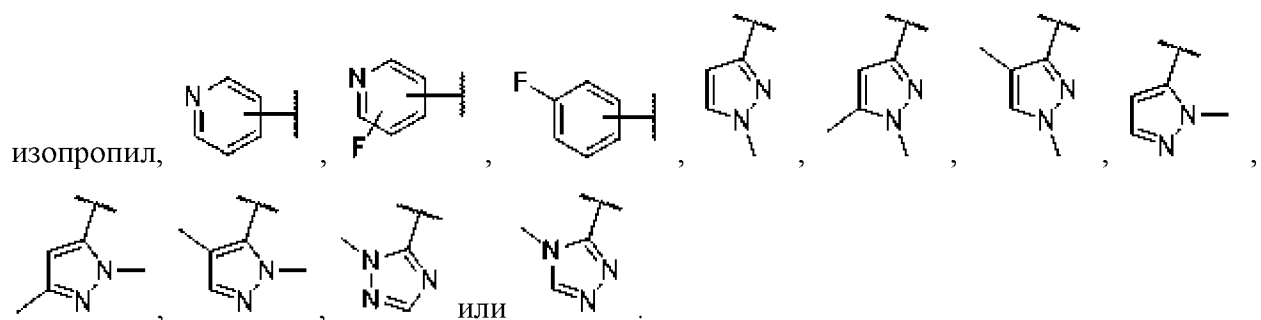
[0028] В других вариантах осуществления R^7 представляет собой C₁-C₃алкил, C₁-C₃галогеналкил, 3-членный циклоалкил, фенил, 4-членный гетероциклил или 5-6-членный

гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁴. В других вариантах осуществления R⁷ представляет собой C₁-C₃галогеналкил,

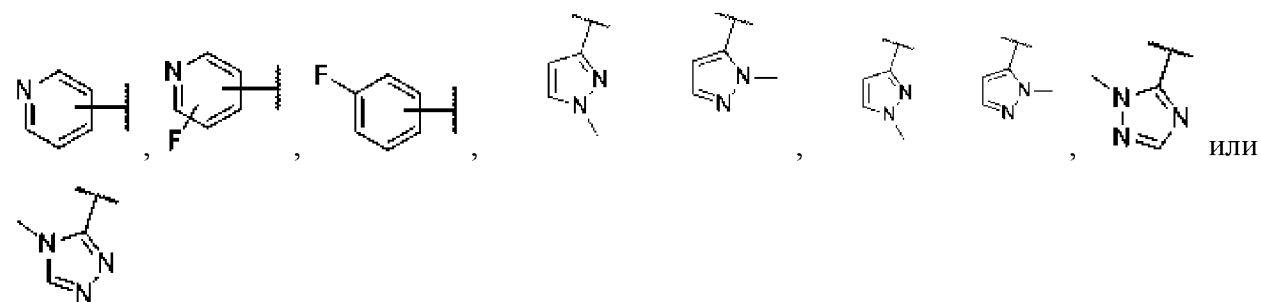
3-членный циклоалкил, фенил, 4-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁴.

[0029] В других вариантах осуществления R⁷ представляет собой -CF₃, изопропил, циклопропил, фенил, пиридил или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁴. В других вариантах осуществления R⁷ представляет собой -CF₃, изопропил, циклопропил, фенил, пиридил или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁴.

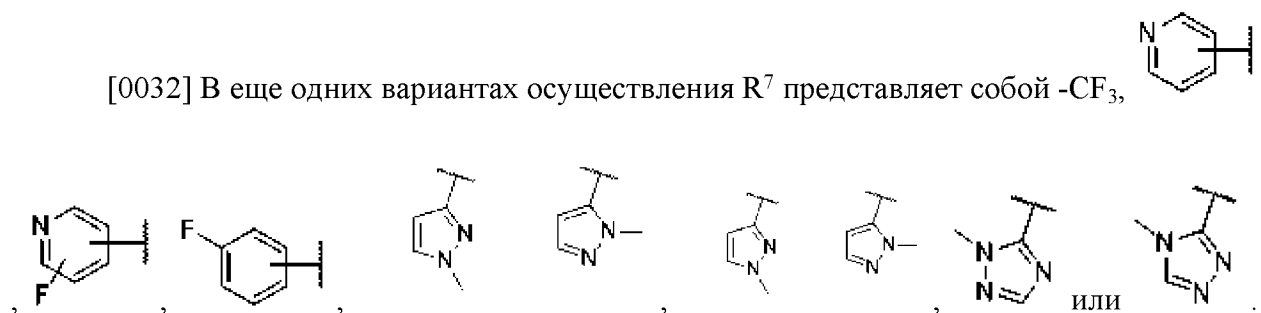
[0030] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-CF_3$,



[0031] В других вариантах осуществления R⁷ представляет собой -CF₃, изопропил,



[0032] В еще одних вариантах осуществления R⁷ представляет собой -CF₃,



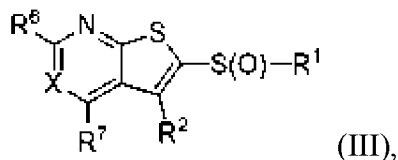
[0033] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -O-(C₁-C₆алкилен)-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(C₁-C₆алкилен-OH), -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(C₁-C₆алкилен-OH), -C(O)(C₁-C₆алкил), -C(O)O(C₁-C₆алкил) или -S(O)_m(C₁-C₆алкил).

[0034] В других вариантах осуществления R³ представляет собой -NH₂, -N(C₁-C₃алкил)₂, -NHCH₂CH₂OH, -N(C₁-C₃алкил)CH₂CH₂OH, N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCH₂CH(CH₂OH)₂, -N(C₁-C₃алкил)CH₂CH(CH₂OH)₂, -NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH₂, -N(C₁-C₃алкил)CH₂CH₂NH₂, -

$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})_2$.

[0035] В еще одних вариантах осуществления R^3 представляет собой $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

[0036] В других вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (III):



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, где:

R^1 представляет собой циклоалкил, алкиленциклоалкил, алкиленалкокси, гетероциклил или алкиленгетероциклил;

R^2 представляет собой $-\text{NH}_2$, CN или $-\text{NHC}(\text{O})\text{алкил}$;

R^6 представляет собой гетероциклил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 ;

R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 ;

R^3 представляет собой оксо-, $-\text{OH}$, $-\text{O-алкилен-N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{алкилен-OH})$, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{алкилен-OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{-алкил}$,

$-\text{C}(\text{O})\text{O-алкил}$ или $-\text{S}(\text{O})_m\text{-алкил}$;

каждый R^5 независимо представляет собой H , алкил, $-\text{алкилен-OH}$, необязательно замещенный

$-\text{OH}$, $-\text{алкилен-NH}_2$, $-\text{алкилен-N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{алкилен-O-алкилен-OH}$, $-\text{алкилен-O-алкилен-NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-алкилом}$, $-\text{алкилен-COOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-алкилом}$ или $-\text{S}(\text{O})_m\text{-алкилом}$;

или в качестве альтернативы два R^5 вместе с атомом N , к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O , S или N , и при этом гетероцикл необязательно замещен R^8 ;

R^4 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

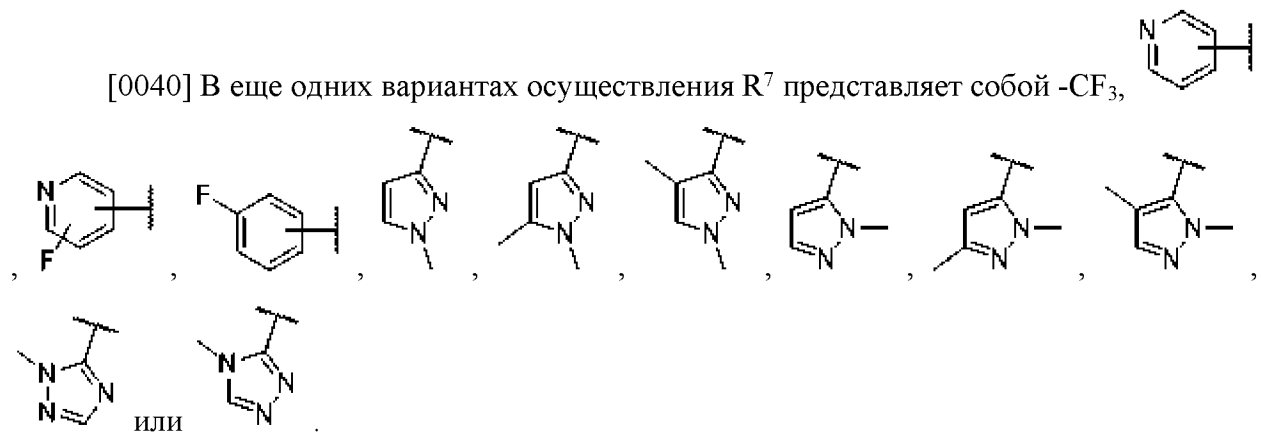
X представляет собой N или CH ; и

m равняется 0, 1 или 2.

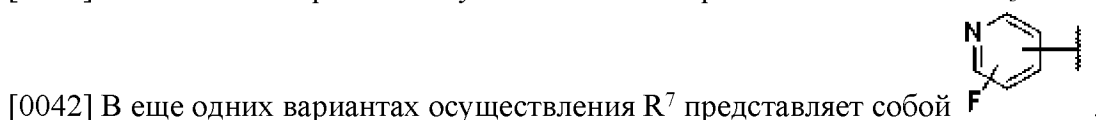
[0037] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{алкокси})$.

[0038] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-\text{CF}_3$, пиридил, пиразол, фенил или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

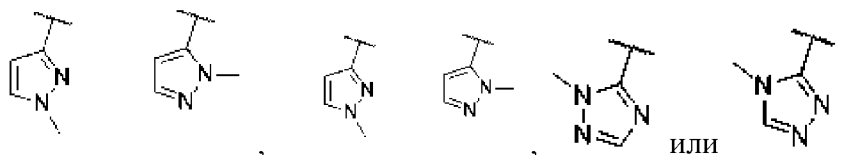
[0039] В других вариантах осуществления R^7 представляет собой $-\text{CF}_3$, пиридил, фторфенил или триазол, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или метила.



[0041] В еще одних вариантах осуществления R^7 представляет собой $-\text{CF}_3$.

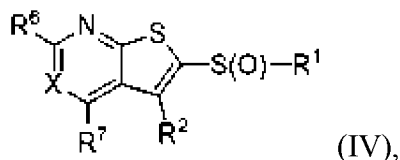


[0043] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой



[0044] В других вариантах осуществления R^6 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^3 .

[0045] В других вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IV):



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, где:

R^1 представляет собой циклоалкил, -алкиленциклоалкил, -алкиленалкокси, гетероциклил или

-алкиленгетероциклил;

R^2 представляет собой $-\text{NH}_2$, CN или $-\text{NHC}(\text{O})$ алкил;

R^6 представляет собой гетероциклил или гетероарил, каждый из которых

необязательно замещен одним или несколькими R^3 ;

R^7 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^4 ;

R^3 представляет собой оксо, -ОН, -О-алкилен- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ (алкилен-ОН), алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ (алкилен-ОН), $-C(O)$ -алкил,

$-C(O)O$ -алкил или $-S(O)_m$ -алкил;

R^4 представляет собой галоген, $-CN$, $-NH_2$, -ОН или C_1 - C_3 алкил;

каждый R^5 независимо представляет собой H, алкил, -алкилен-ОН, необязательно замещенный

-ОН, -алкилен- NH_2 , -алкилен- $N(R^9)_2$, -алкилен-О-алкилен-ОН, -алкилен-О-алкилен- NH_2 , $-C(O)$ -алкилом, -алкилен- $COOH$, $-C(O)O$ -алкилом или $-S(O)_m$ -алкилом;

или в качестве альтернативы два R^5 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R^8 ;

R^8 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

X представляет собой N или CH ;

m равняется 0, 1 или 2.

[0046] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой циклопропил.

[0047] В других вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(3-6\text{-членный-циклоалкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(C_1-C_6\text{алкокси})$, 3-6-членный гетероцикл или $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(3-6\text{-членный-гетероцикл})$.

[0048] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил,

$-(CH_2)_p$ -циклопропил, $-(CH_2)_p$ -циклобутил, $-(CH_2)_p$ -циклопентил или $-(CH_2)_p$ -цилогексил; где p равняется 1, 2 или 3.

[0049] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-(C_1-C_4\text{алкилен})-(C_1-C_3\text{алкокси})$.

[0050] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-O-(C_1-C_6\text{алкилен})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен-ОН})$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен-ОН})$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$,

$-C(O)O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-S(O)_m(C_1-C_6\text{алкил})$.

[0051] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$,

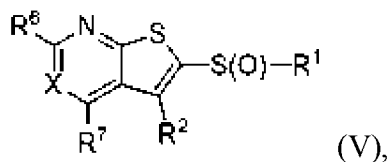
$-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$,

$-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-N(C_1-$

C_3 алкил) $CH_2CH_2N(C_1-C_3$ алкил) $_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3$ алкил) SO_2CH_3 , $-OCH_2CH_2OH$,
 $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3$ алкил) или $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3$ алкил) $_2$.

[0052] В других вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NHCH_2CH_2OH$ или $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

[0053] В других вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (V):



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, где:

R^1 представляет собой циклоалкил, -алкиленциклоалкил, -алкиленалкокси, гетероциклил или

-алкиленгетероциклил;

R^2 представляет собой $-NH_2$, CN или $-NHC(O)$ алкил;

R^6 представляет собой гетероциклил или гетероарил, каждый из которых замещен одним или несколькими R^3 ;

R^7 представляет собой галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)$ -алкил, $-C(O)O$ -алкил или $-C(O)NR^5$ -алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 ;

R^3 представляет собой $-O-(C_1-C_6$ алкилен)- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6$ алкилен- $OH)$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6$ алкилен- $OH)$, $-C(O)(C_1-C_6$ алкил), $-C(O)O(C_1-C_6$ алкил) или $-S(O)_m(C_1-C_6$ алкил);

R^4 представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O$ -алкилен- OH , $-S(O)_m$ -алкил, $-C(O)$ -алкил, $-C(O)$ -циклоалкил, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил или -алкиленарил, необязательно замещенный R^8 ;

каждый R^5 независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, $-(C_1-C_6$ алкилен)- OH , необязательно замещенный $-OH$, -алкилен- NH_2 , -алкилен- $N(R^9)_2$, -алкилен- O -алкилен- OH , -алкилен- O -алкилен- NH_2 , $-C(O)(C_1-C_6$ алкил), $-C(O)O(C_1-C_6$ алкил), алкилен- $COOH$ или $-S(O)_m(C_1-C_6$ алкил);

или в качестве альтернативы два R^5 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R^8 ;

R^8 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

X представляет собой N или CH ;

m равняется 0, 1 или 2.

[0054] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления $- (C_1-C_4$ алкилен)- $(C_1-C_3$ алкокси).

[0055] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-O-(C_1-C_6\text{алкилен})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$ или $-N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен}-OH)$.

[0056] В других вариантах осуществления R^5 представляет собой H, $C_1-C_6\text{алкил}$, $-(C_1-C_6\text{алкилен})-OH$ или $-S(O)_2(C_1-C_3\text{алкил})$.

[0057] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$,

$-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$ или $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$.

[0058] В других вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NHCH_2CH_2OH$ или $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

[0059] В еще одних вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NHCH_2CH_2OH$.

[0060] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 5-6-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 .

[0061] В других вариантах осуществления R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^3 .

[0062] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой фуран, тиофен, пиррол, тиазол, изотиазол, оксазол, изооксазол, пиразол, имидазол, триазол, пиридин, пиримидин, пиридазин или пиазин, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 .

[0063] В других вариантах осуществления R^6 представляет собой тиазол, имидазол, оксазол, пиридин или пиримидин.

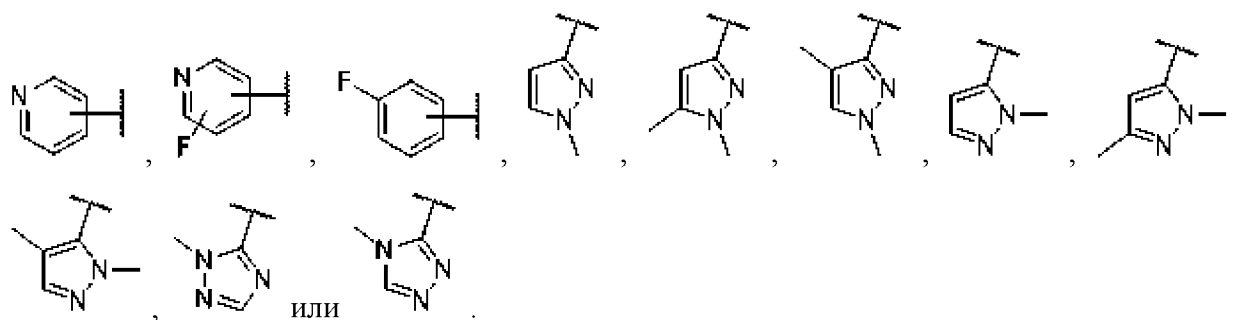
[0064] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^3 .

[0065] В других вариантах осуществления R^6 представляет собой 5-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими R^3 , выбранный из морфолина, пиридинона или пиперидина.

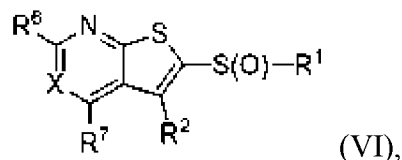
[0066] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $C_1-C_3\text{галогеналкил}$, 3-членный циклоалкил, фенил,

4-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[0067] В других вариантах осуществления R^7 представляет собой $-CF_3$, циклопропил, фенил, пиразол, пиридил или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 . В еще одних вариантах осуществления R^7 представляет собой $-CF_3$,



[0068] В некоторых вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VI):



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, где:

R^1 представляет собой циклоалкил, алкиленциклоалкил, алкиленалкокси, гетероциклил или алкиленгетероциклил;

R^2 представляет собой $-NH_2$, CN или $-NHC(O)$ алкил;

R^6 представляет собой конденсированный бициклический гетероциклил или конденсированный бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 ;

R^7 представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)$ -алкил,

$-C(O)O$ -алкил или $-C(O)NR^5$ -алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 ;

R^3 представляет собой оксо, $-OH$, $-O$ -алкилен- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)($ алкилен- $-OH)$, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)$ -алкил, $-C(O)O$ -алкил или $-S(O)_m$ -алкил;

R^4 представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O$ -алкилен- $-OH$, $-S(O)_m$ -алкил, $-C(O)$ -алкил, $-C(O)$ -циклоалкил, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил или -алкиленарил, необязательно замещенный R^8 ;

каждый R^5 независимо представляет собой H, алкил, -алкилен- $-OH$, необязательно замещенный

$-OH$, -алкилен- O -алкилен- $-OH$, -алкилен- O -алкилен- $-NH_2$, $-C(O)$ -алкилом, $-C(O)O$ -алкилом или

$-S(O)_m$ -алкилом;

или в качестве альтернативы два R^5 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R^8 ;

R^8 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

X представляет собой N или CH_2 и

m равняется 0, 1 или 2.

[0069] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 .

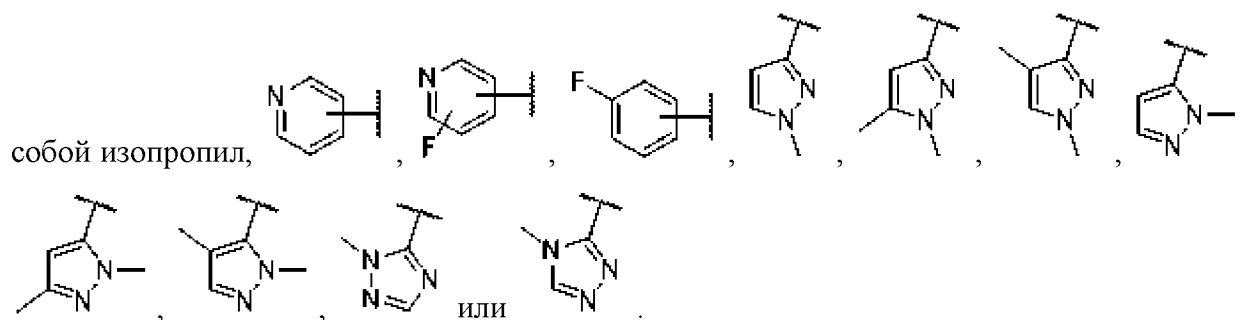
[0070] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, 6-10-членный арил, 3-6-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-C(O)NR^5(C_1-C_6\text{алкил})$, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[0071] В других вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 . В других вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

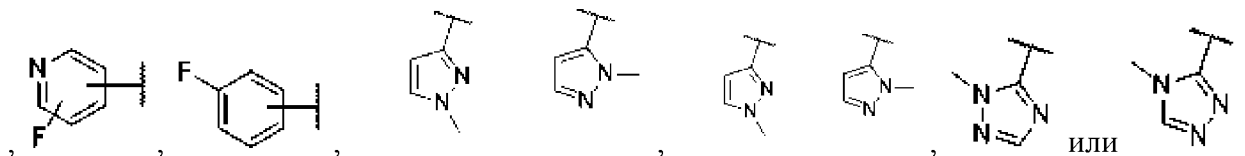
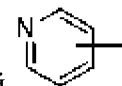
[0072] В еще одних вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[0073] В других вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, пиразол, пиридил или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 . В других вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, пиразол, пиридил или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[0074] В других вариантах осуществления R^7 представляет собой $-CF_3$, изопропил, циклопропил, фенил, пиридил или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 . В других вариантах осуществления R^7 представляет собой $-CF_3$, циклопропил, фенил, пиридил или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 . В дополнительных вариантах осуществления R^7 представляет



[0075] В дополнительных вариантах осуществления R^7 представляет собой



[0076] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(3-6\text{-членный-циклоалкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(C_1-C_6\text{алкокси})$, 3-6-членный гетероцикл или $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(3-6\text{-членный-гетероцикл})$.

[0077] В других вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил,

$-(CH_2)_p$ -циклопропил, $-(CH_2)_p$ -циклобутил, $-(CH_2)_p$ -циклопентил или $-(CH_2)_p$ -циклогексил; где p равняется 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления -

$-(C_1-C_4\text{алкилен})-(C_1-C_3\text{алкокси})$.

[0078] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-O-(C_1-C_6\text{алкилен})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен}-OH)$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен}-OH)$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$,

$-C(O)O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-S(O)_m(C_1-C_6\text{алкил})$.

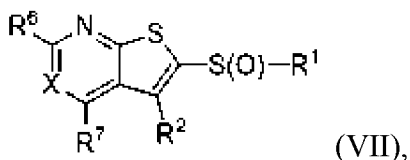
[0079] В других вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$,

$-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$ или $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$.

[0080] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NHCH_2CH_2OH$ или $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

[0081] В других вариантах осуществления R^4 представляет собой галоген, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6\text{алкилен})-OH$, $-S(O)_m(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)-(3-6\text{-членный-циклоалкил})$, $C_1-C_6\text{алкил}$, $C_1-C_6\text{галогеналкил}$, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл.

[0082] В некоторых вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VII):

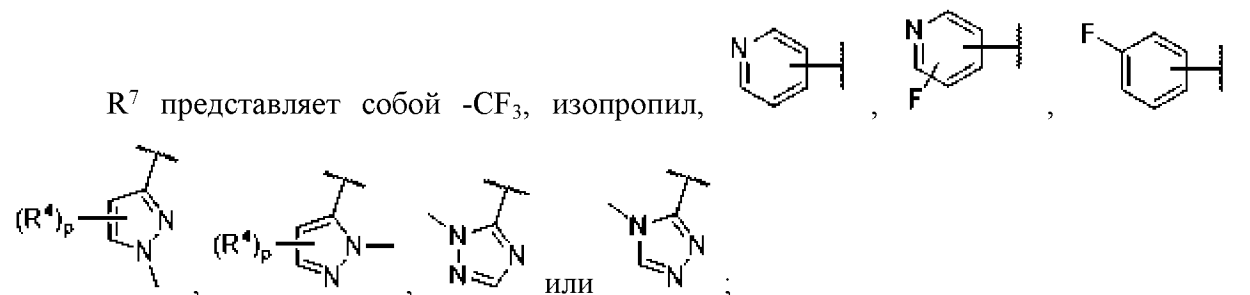


или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, где:

R^1 представляет собой циклобутил или $-(C_1-C_4\text{алкилен})-(C_1-C_3\text{алкокси})$;

R^2 представляет собой $-NH_2$, CN или $-NHC(O)\text{алкил}$;

R^6 представляет собой гетероцикл или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 ;



R^3 представляет собой оксо, $-OH$, $-O\text{-алкилен-OH}$, $-O\text{-алкилен-N}(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$,

$-N(R^5)(\text{алкилен-OH})$, $-N(R^5)(\text{алкилен-O-алкил})$, алкил, $-\text{алкилен-OH}$, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(\text{алкилен-OH})$, $-C(O)\text{-алкил}$, $-C(O)O\text{-алкил}$ или $-S(O)_m\text{-алкил}$, где каждый из циклоалкила и гетероцикла необязательно замещен R^{10} ;

R^4 представляет собой $C_1-C_3\text{алкил}$;

каждый R^5 независимо представляет собой H, алкил, $-\text{алкилен-OH}$, необязательно замещенный

$-OH$, $-\text{алкилен-NH}_2$, $-\text{алкилен-N}(R^9)_2$, $-\text{алкилен-O-алкилен-OH}$, $-\text{алкилен-O-алкилен-NH}_2$, $-C(O)\text{-алкилом}$, $-C(O)O\text{-алкилом}$, $-\text{алкилен-COOH}$ или $-S(O)_m\text{-алкилом}$;

или в качестве альтернативы два R^5 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R^8 ;

R^8 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

R^9 представляет собой H или алкил, или два R^9 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, $S(O)_t$ или N;

R^{10} представляет собой $-OH$, галоген, алкил или алкокси;

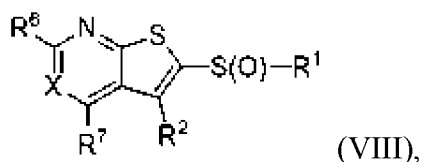
X представляет собой N или CH;

m равняется 0, 1 или 2;

p равняется 0 или 1; и

t равняется 0, 1 или 2.

[0083] В некоторых вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIII):



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, где:

R¹ представляет собой циклобутил или -(C₁-C₄алкилен)-(C₁-C₃алкокси);

R² представляет собой -NH₂, CN или -NHC(O)алкил;

R⁶ представляет собой , , , , или , каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R³;

R⁷ представляет собой -CF₃, изопропил, циклопропил, циклобутил, , , или , каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁴;

R³ представляет собой -NH₂, -NH(C₁-C₃алкил), -NH(C₁-C₄алкилен)-OH или C₁-C₃алкил;

R⁴ представляет собой C₁-C₃алкил; и

X представляет собой N или CH.

[0084] В некоторых вариантах осуществления соединение или ингибитор 15-PGDH могут подавлять ферментативную активность рекомбинантного 15-PGDH при IC₅₀, составляющей менее 1 мкМ, при IC₅₀, составляющей менее 250 нМ, при IC₅₀, составляющей менее 50 нМ, при IC₅₀, составляющей менее 10 нМ, при IC₅₀, составляющей менее 5 нМ, при IC₅₀, составляющей от приблизительно 2,5 нМ до приблизительно 10 нМ, или менее приблизительно 2,5 нМ, при концентрации рекомбинантного 15-PGDH, составляющей от приблизительно 5 нМ до приблизительно 10 нМ.

[0085] Ингибитор 15-PGDH может быть представлен в качестве композиции для местного применения, которую можно наносить на кожу субъекта для способствования и/или стимулирования пигментации кожи, и/или роста волос, и/или подавления выпадения волос, и/или лечения повреждения или воспаления кожи.

[0086] Ингибитор 15-PGDH также можно вводить субъекту для ускорения заживления ран, восстановления тканей, и/или регенерации тканей, и/или приживления или регенерации тканевого трансплантата.

[0087] В одном варианте осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить

субъекту для лечения по меньшей мере одного из видов язвы в полости рта, заболевания десен, колита, язвенного колита, видов язвы желудочно-кишечного тракта, воспалительного заболевания кишечника, сосудистой недостаточности, болезни Рейно, болезни Бюргера, диабетической нейропатии, гипертензии легочной артерии, сердечно-сосудистого заболевания и заболевания почек.

[0088] В другом варианте осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту в комбинации с агонистом простаноидов с целью усиления терапевтического эффекта агониста в при состояниях, восприимчивых к простагландинам.

[0089] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту и/или в ткань субъекта для увеличения количества стволовых клеток в ткани. Например, ингибитор 15-PGDH можно вводить в костный мозг субъекта для увеличения количества стволовых клеток у субъекта.

[0090] В еще одних вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить донору тканевого трансплантата, донору трансплантата костного мозга, и/или донору гемопоэтических стволовых клеток, и/или в тканевый трансплантат, и/или трансплантат костного мозга, и/или трансплантат гемопоэтических стволовых клеток для увеличения пригодности донорского трансплантата ткани, донорского трансплантата костного мозга и/или донорского трансплантата гемопоэтических стволовых клеток. В одном варианте осуществления ингибитор 15-PGDH вводят в тканевый трансплантат, и/или трансплантат костного мозга, и/или трансплантат гемопоэтических стволовых клеток *ex vivo*. Например, ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту и/или в костный мозг субъекта для повышения пригодности костного мозга в качестве донорского трансплантата, и/или в препарат стволовых клеток пуповинной крови субъекта для увеличения пригодности препарата стволовых клеток в качестве донорского трансплантата, и/или в препарат гемопоэтических стволовых клеток периферической крови субъекта для повышения пригодности препарата стволовых клеток в качестве донорского трансплантата, и/или в препарат стволовых клеток пуповинной крови для увеличения пригодности препарата стволовых клеток в качестве донорского трансплантата, и/или в препарат стволовых клеток пуповинной крови для уменьшения количества единиц пуповинной крови, необходимых для трансплантации.

[0091] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту для ослабления отторжения тканевого трансплантата, для улучшения приживления трансплантата ткани и/или костного мозга, для улучшения приживления трансплантата костного мозга после лечения субъекта или костного мозга субъекта с помощью лучевой терапии, химиотерапии или иммуносупрессивной терапии, для улучшения приживления трансплантата стволовых клеток-предшественников, трансплантата гемопоэтических стволовых клеток или трансплантата стволовых клеток пуповинной крови, для улучшения приживления трансплантата гемопоэтических стволовых клеток или трансплантата стволовых клеток пуповины после лечения субъекта или костного мозга субъекта с помощью лучевой терапии, химиотерапии или

иммуносупрессивной терапии и/или для уменьшения количества единиц пуповинной крови, необходимых для трансплантации субъекту.

[0092] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить реципиенту трансплантата тканевого лоскута, трансплантата костного мозга и/или трансплантата гемопоэтических стволовых клеток или трансплантата стволовых клеток пуповины для уменьшения введения других средств для лечения или факторов роста.

[0093] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту или в тканевый трансплантат субъекта для ослабления отторжения трансплантата, для улучшения приживления трансплантата и/или для улучшения приживления трансплантата после лечения субъекта или костного мозга субъекта с помощью лучевой терапии, химиотерапии или иммуносупрессивной терапии.

[0094] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту или в костный мозг субъекта для придания устойчивости к токсическим или летальным эффектам воздействия радиоактивного излучения, для придания устойчивости к токсическому эффекту Cytoxan, токсическому эффекту флударабина, токсическому эффекту химиотерапии или токсическому эффекту иммуносупрессивной терапии, для уменьшения токсичности от радиоактивного излучения в отношении легких и/или для ослабления инфекции.

[0095] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту для увеличения количества нейтрофилов после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием образца костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток или пуповинной крови, для увеличения количества нейтрофилов у субъекта с нейтропией после введения химиотерапии или лучевой терапии, для увеличения количества нейтрофилов у субъекта с апластической анемией, миелодисплазией, миелофиброзом, нейтропенией, вызванной другими заболеваниями костного мозга, нейтропенией, индуцированной лекарственным средством, аутоиммунной нейтропенией, идиопатической нейтропенией или нейтропенией после вирусных инфекций, для увеличения количества нейтрофилов у субъекта с нейтропией, для увеличения количества тромбоцитов после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием образца костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток или пуповинной крови, для увеличения количества тромбоцитов у субъекта с тромбоцитопенией после введения химиотерапии или лучевой терапии, для увеличения количества тромбоцитов у субъекта с апластической анемией, миелодисплазией, миелофиброзом, тромбоцитопенией, вызванной другими заболеваниями костного мозга, тромбоцитопенией, индуцированной лекарственным средством, аутоиммунной тромбоцитопенией, идиопатической тромбоцитопенией, идиопатической тромбоцитопенией или тромбоцитопенией после вирусных инфекций, для увеличения количества тромбоцитов у субъекта с тромбоцитопенией, для увеличения количества красных кровяных телец, или гематокрита, или уровня гемоглобина после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием образца костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток или пуповинной крови, для увеличения количества

красных кровяных телец, или гематокрита, или уровня гемоглобина у субъекта с анемией после введения химиотерапии или лучевой терапии, для увеличения количества красных кровяных телец, или гематокрита, или уровня гемоглобина у субъекта с апластической анемией, миелодисплазией, миелофиброзом, анемией, вызванной другим заболеванием костного мозга, анемией, индуцированной лекарственным средством, видами иммуноопосредованной анемии, анемией хронического заболевания, анемией после вирусных инфекций или анемией неизвестного происхождения, для увеличения количества красных кровяных телец, или гематокрита, или уровня гемоглобина у субъекта с анемией, для увеличения количества стволовых клеток костного мозга после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием образца костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток или пуповинной крови, для увеличения количества стволовых клеток костного мозга у субъекта после введения химиотерапии или лучевой терапии, и/или для увеличения количества стволовых клеток костного мозга у субъекта с апластической анемией, миелодисплазией, миелофиброзом, другим заболеванием костного мозга, видами цитопении, индуцированной лекарственным средством, видами иммунной цитопении, видами цитопении после вирусных инфекций или видами цитопении.

[0096] В других вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH можно использовать для модулирования гемопоэтических стволовых клеток и гемопоэза. Например, ингибитор 15-PGDH можно вводить отдельно или в комбинации с цитокином субъекту, нуждающемуся в этом, для увеличения и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и/или нейтрофилов в крови, костном мозге и/или ткани субъекта.

[0097] В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации с G-CSF с целью увеличения количества нейтрофилов.

[0098] В других вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации с гемопоэтическим цитокином с целью увеличения количества нейтрофилов.

[0099] В еще одних вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации с G-CSF с целью увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови.

[00100] В других вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации с гемопоэтическим цитокином с целью увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови.

[00101] В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации со вторым средством, включающим, например, плериксафор, с целью увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови.

[00102] В других вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации с G-CSF с целью увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови для применения в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

[00103] В еще одних вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации с гемопоэтическим цитокином с целью увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови для применения в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

[00104] В других вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации со вторым средством, включающим плериксафор, с целью увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови для применения в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

[00105] В еще одних вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации с G-CSF с целью увеличения количества гемопоэтических стволовых клеток в крови или костном мозге.

[00106] В других вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации с гемопоэтическим цитокином с целью увеличения количества гемопоэтических стволовых клеток в крови или костном мозге.

[00107] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту и/или в ткань субъекта для увеличения количества стволовых клеток в ткани. Например, ингибитор 15-PGDH можно вводить в костный мозг субъекта для увеличения количества стволовых клеток у субъекта.

[00108] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить реципиенту трансплантата тканевого лоскута, трансплантата костного мозга и/или трансплантата гемопоэтических стволовых клеток или трансплантата стволовых клеток пуповины для уменьшения введения других средств для лечения или факторов роста.

[00109] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту для увеличения количества нейтрофилов после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием образца костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток или пуповинной крови, для увеличения количества нейтрофилов у субъекта с нейтропенией после введения химиотерапии или лучевой терапии, для увеличения количества нейтрофилов у субъекта с апластической анемией, миелодисплазией, миелофиброзом, нейтропенией, вызванной другими заболеваниями костного мозга, нейтропенией, индуцированной лекарственным средством, аутоиммунной нейтропенией, идиопатической нейтропенией или нейтропенией после вирусных инфекций, для увеличения количества нейтрофилов у субъекта с нейтропенией, для увеличения количества тромбоцитов после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием образца костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток или пуповинной крови, для увеличения количества тромбоцитов у субъекта с тромбоцитопенией после введения химиотерапии или лучевой терапии, для увеличения количества тромбоцитов у субъекта с апластической анемией, миелодисплазией, миелофиброзом, тромбоцитопенией, вызванной другими заболеваниями костного мозга, тромбоцитопенией, индуцированной лекарственным средством, аутоиммунной тромбоцитопенией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой,

идиопатической тромбоцитопенией или тромбоцитопенией после вирусных инфекций, для увеличения количества тромбоцитов у субъекта с тромбоцитопенией, для увеличения количества красных кровяных телец, или гематокрита, или уровня гемоглобина после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием образца костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток или пуповинной крови, для увеличения количества красных кровяных телец, или гематокрита, или уровня гемоглобина у субъекта с анемией после введения химиотерапии или лучевой терапии, для увеличения количества красных кровяных телец, или гематокрита, или уровня гемоглобина у субъекта с апластической анемией, миелодисплазией, миелофиброзом, анемией, вызванной другим заболеванием костного мозга, анемией, индуцированной лекарственным средством, видами иммуноопосредованной анемии, анемией хронического заболевания, анемией после вирусных инфекций или анемией неизвестного происхождения, для увеличения количества красных кровяных телец, или гематокрита, или уровня гемоглобина у субъекта с анемией, для увеличения количества стволовых клеток костного мозга после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием образца костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток или пуповинной крови, для увеличения количества стволовых клеток костного мозга у субъекта после введения химиотерапии или лучевой терапии, и/или для увеличения количества стволовых клеток костного мозга у субъекта с апластической анемией, миелодисплазией, миелофиброзом, другим заболеванием костного мозга, видами цитопении, индуцированной лекарственным средством, видами иммунной цитопении, видами цитопении после вирусных инфекций или видами цитопении.

[00110] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту для повышения восприимчивости к цитокинам при наличии видов цитопении, при этом виды цитопении включают любую из: нейтропении, тромбоцитопении, лимфоцитопении и анемии; и цитокины характеризуются повышенной восприимчивостью, усиленной ингибитором 15-PGDH, в том числе любым из: G-CSF, GM-CSF, EPO, IL-3, IL-6, TPO, TPO-RA (агонист рецептора тромбопоэтина) и SCF.

[00111] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту для увеличения плотности костей, лечения остеопороза, ускорения заживления переломов, или ускорения заживления после операции на кости или замены сустава, и/или для ускорения заживления кости с костными имплантатами, кости с искусственными имплантатами, зубных имплантатов и костных трансплантатов.

[00112] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту или в кишечный тракт субъекта для увеличения количества стволовых клеток или пролиферации клеток в кишечном тракте и/или для придания устойчивости к токсическим или летальным эффектам воздействия радиоактивного излучения токсическим, летальным эффектам или воспалению слизистой оболочки, возникающим в результате лечения с помощью химиотерапии.

[00113] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту или в кишечный тракт субъекта в качестве средства для лечения колита, язвенного

колита или воспалительного заболевания кишечника.

[00114] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту для усиления регенерации печени после операции на печени, после прижизненного донорства печени, после трансплантации печени или после повреждения печени токсинами и/или для ускорения восстановления после воздействия токсинов печени или обеспечения устойчивости к ним, в том числе ацетаминофена и родственных соединений.

[00115] В еще одних вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту для лечения эректильной дисфункции.

[00116] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить для подавления по меньшей мере одного из роста, пролиферации или метастазирования видов рака, экспрессирующих 15-PGDH.

[00117] Еще одни варианты осуществления, описанные в данном документе, относятся к способу лечения субъекта, нуждающегося в клеточной терапии. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества препарата, содержащего гемопоэтические стволовые клетки человека, в которые введен

ингибитор 15-PGDH, описанный в данном документе, и/или терапевтической композиции, содержащей гемопоэтические стволовые клетки человека и ингибитор 15-PGDH, описанный в данном документе.

[00118] В некоторых вариантах осуществления субъект получал гемопоэтические стволовые клетки человека и/или получал препарат и/или терапевтическую композицию.

[00119] В других вариантах осуществления у субъекта имеется острый миелогенный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, множественная миелома, тяжелая апластическая анемия, анемия Фанкони, пароксизмальная ночная гемоглобинурия (PNH), истинная эритроцитарная аплазия, амегакарицитоз/врожденная тромбоцитопения, тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID), синдром Вискотта-Олдрича, большая бета-талассемия, серповидно-клеточная анемия, синдром Гурлера, адренолейкодистрофия, метахроматическая лейкодистрофия, миелодисплазия, рефрактерная анемия, хронический миеломоноцитарный лейкоз, агногенная миелоидная метаплазия, наследственный эритрофагоцитарный лимфогистиоцитоз, солидные опухоли, хроническая гранулематозная болезнь, мукополисахаридозы или анемия Даймонда-Блэкфана.

[00120] Другие варианты осуществления относятся к способу лечения субъекта, у которого имеется по меньшей мере один симптом, связанный с ишемической тканью или тканью, поврежденной ишемией. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества препарата, содержащего гемопоэтические стволовые клетки человека, в которые введен ингибитор 15-PGDH, описанный в данном документе, и/или терапевтической композиции, содержащей гемопоэтические стволовые клетки человека и ингибитор 15-PGDH, описанный в данном документе.

[00121] В некоторых вариантах осуществления ишемия может быть ассоциирована с по меньшей мере одним из острого коронарного синдрома, острого повреждения легкого (ALI), острого инфаркта миокарда (AMI), острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), окклюзионного поражения артерии, атеросклероза, дефекта суставного хряща, асептического системного воспаления, атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, аутоиммунного заболевания, перелома кости, отека головного мозга, гипоперфузии головного мозга, болезни Бюргера, ожогов, рака, сердечно-сосудистого заболевания, повреждения хряща, церебрального инфаркта, ишемии головного мозга, инсульта головного мозга, цереброваскулярного заболевания, нейропатии, индуцированной химиотерапией, хронической инфекции, хронической мезентериальной ишемии, хромоты, застойной сердечной недостаточности, повреждения соединительной ткани, контузии, заболевания коронарных артерий (CAD), критической ишемии конечности (CLI), болезни Крона, тромбоза глубоких вен, глубокой раны, замедленного заживления язв, замедленного заживления ран, диабета (I типа и II типа), диабетической нейропатии, ишемии, индуцированной диабетом, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (DIC), эмболии сосудов головного мозга, реакции "трансплантат против хозяина", ишемической болезни сосудов, представляющей собой наследственную геморрагическую телеангиэктазию, гипероксического поражения, гипоксии, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, воспалительного заболевания, поврежденных сухожилий, перемежающейся хромоты, интестинальной ишемии, ишемии, ишемической болезни головного мозга, ишемической болезни сердца, ишемической болезни периферических сосудов, ишемической болезни плаценты, ишемической болезни почек, ишемической болезни сосудов, ишемически-реперфузионного повреждения, глубокого пореза, заболевания левой основной коронарной артерии, ишемии конечности, ишемии нижней конечности, инфаркта миокарда, ишемии миокарда, ишемии органа, остеоартрита, остеопороза, остеосаркомы, болезни Паркинсона, заболевания периферических артерий (PAD), заболевания периферической артерии, периферической ишемии, периферической нейропатии, заболевания периферических сосудов, предракового состояния, отека легкого, легочной эмболии, нарушения ремоделирования, ишемии почки, ретинальной ишемии, ретинопатии, сепсиса, язв на коже, трансплантации солидного органа, повреждения спинного мозга, инсульта, кисты субхондральной кости, тромбоза, тромботической ишемии головного мозга, ишемии тканей, транзиторной ишемической атаки (TIA), травматического повреждения головного мозга, язвенного колита, сосудистого заболевания почки, воспалительного состояния сосудов, синдрома фон Гиппеля-Линдау и ран тканей или органов.

[00122] Другие варианты осуществления относятся к способам лечения и/или предупреждения фиброза и различных фиброзных заболеваний, нарушений или состояний с помощью введения ингибиторов 15-PGDH. В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH, описанный в данном документе, можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, для уменьшения симптомов фиброза, таких как отложение

коллагена, экспрессия воспалительных цитокинов и инфильтрация воспалительных клеток, а также для лечения и/или предупреждения различных фиброзных заболеваний, нарушений и состояний, характеризующихся, полностью или частично, избыточным образованием фиброзного материала, в том числе избыточным образованием фиброзного материала во внеклеточном матриксе, или заменой элементов нормальной ткани аномальным, нефункциональным и/или чрезмерным накоплением компонентов, ассоциированных с матриксом.

[00123] Фиброзные заболевания, нарушения или состояния, характеризующиеся, полностью или частично, избыточным образованием фиброзного материала, могут включать системный склероз, многоочаговый фибросклероз, нефрогенный системный фиброз, склеродермию (в том числе кольцевидную склеродермию, генерализованную кольцевидную склеродермию или линейную склеродермию), склеродермальную реакцию "трансплантат против хозяина", фиброз почки (в том числе гломерулярный склероз, тубулоинтерстициальный фиброз почки, прогрессирующее заболевание почки или диабетическую нефропатию), фиброз сердца (например, миокардиальный фиброз), фиброз легкого (например, фиброз легкого с гломерулосклерозом, идиопатический фиброз легкого, силикоз, асбестоз, интерстициальную болезнь легких, интерстициальную фиброзную болезнь легкого и фиброз легкого, индуцированный химиотерапией/радиоактивным излучением), фиброз полости рта, эндомиокардиальный фиброз, фиброз дельтовидной мышцы, панкреатит, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, нодулярный фасциит, эозинофильный фасциит, синдром общего фиброза, характеризующийся заменой нормальной мышечной ткани фиброзной тканью в различной степени, ретроперитонеальный фиброз, фиброз печени, цирроз печени, хроническую почечную недостаточность; миелофиброз, фиброз костного мозга, эрготизм, индуцированный лекарственным средством, глиобластома при синдроме Ли-Фраумени, спорадическую глиобластома, миелоидный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, миелодиспластический синдром, миелопролиферативный синдром, гинекологический рак, саркому Капоши, болезнь Гансена, коллагенозный колит, острый фиброз, фиброз конкретного органа и т. п.

[00124] В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предупреждения фиброзного заболевания, нарушения или состояния включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора 15-PGDH.

[00125] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно использовать для лечения или предупреждения фиброза легких. Фиброз легкого, который можно подвергать лечению, может быть выбран из группы, состоящей из фиброза легкого, легочной гипертензии, хронической обструктивной болезни легкого (COPD), астмы, идиопатического фиброза легкого, саркоидоза, муковисцидоза, наследственного фиброза легкого, силикоза, асбестоза, пневмокониоза у рабочих угольной промышленности, угольного пневмокониоза, видов гиперчувствительного пневмонита, фиброза легкого, вызванного вдыханием неорганической пыли, фиброза легкого, вызванного возбудителем инфекции, фиброза легкого, вызванного вдыханием токсичных газов, аэрозолей,

химической пыли, летучих соединений или паров, интерстициальной болезни легкого, индуцированной лекарственным средством, или легочной гипертензии и их комбинаций.

[00126] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно использовать для лечения или предупреждения фиброза почки. Фиброз почки может возникать вследствие диализа после недостаточности почки, установки катетера, нефропатии, гломерулосклероза, гломерулонефрита, хронической почечной недостаточности, острого повреждения почки, терминальной стадии почечной недостаточности или почечной недостаточности или их комбинаций.

[00127] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно использовать для лечения или предупреждения фиброза печени. Фиброз печени может возникать вследствие хронического заболевания печени, цирроза печени, индуцированного вирусом, инфекции вирусом гепатита В, инфекции вирусом гепатита С, инфекции вирусом гепатита D, шистосомоза, первичного билиарного цирроза, алкогольной болезни печени или неалкогольного стеатогепатита (NASH), ожирения, связанного с NASH-ассоциированным циррозом, диабета, недостаточности белка в рационе, заболевания коронарных артерий, аутоиммунного гепатита, муковисцидоза, дефицита альфа-1-антитрипсина, первичного билиарного цирроза печени, реакции на лекарственное средство и воздействия токсинов или их комбинации.

[00128] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно использовать для лечения или предупреждения сердечного фиброза, например фиброза сердца и эндомикардиального фиброза.

[00129] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно использовать для лечения или предупреждения системного склероза.

[00130] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно использовать для лечения или предупреждения фиброзных заболеваний, нарушений или состояний, вызванных образованием послеоперационной спайки.

[00131] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно использовать для уменьшения или предупреждения образования рубцов у субъекта.

[00132] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно использовать для уменьшения или предупреждения образования рубцов на коже или склеродермии.

[00133] В различных вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно вводить в терапевтически эффективном количестве так, чтобы осуществлялось уменьшение интенсивности, тяжести или частоты или осуществлялась отсрочка начала по меньшей мере одного симптома или признака фиброзного заболевания, нарушения или состояния или других родственных заболеваний, нарушений или состояний.

[00134] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно использовать в способе для уменьшения или снижения секреции коллагена или отложения коллагена в ткани или органе субъекта, таком как легкое, печень, кишечный тракт, толстая кишка, кожа или сердце. Способ может включать введение терапевтически эффективного

количества ингибиторов 15-PGDH субъекту, нуждающемуся в этом. Субъект может характеризоваться наличием или иметь риск избыточной секреции коллагена или отложения коллагена в ткани или органе, таком как почка, легкое, печень, кишечный тракт, толстая кишка, кожа или сердце. Обычно избыточная секреция или отложение коллагена в органе является результатом повреждения или травмы. Такие повреждение и травма могут быть органоспецифическими. Ингибиторы 15-PGDH можно вводить в течение периода времени, достаточного, чтобы полностью или частично уменьшить или снизить уровень отложения коллагена в ткани или органе. Достаточный период времени может составлять одну неделю, или от 1 недели до 1 месяца, или от 1 до 2 месяцев, или от 2 месяцев и больше. При хроническом состоянии ингибиторы 15-PGDH преимущественно можно вводить в течение всего периода жизни.

[00135] Другие варианты осуществления, описанные в данном документе, относятся к применению ингибиторов 15-PGDH в комбинации с кортикостероидами или ингибиторами TNF для лечения воспаления, снижения aberrантной активности иммунной системы и/или ускорения заживления ран у субъекта, нуждающегося в этом. Было обнаружено, что кортикостероиды, вводимые субъекту, могут индуцировать экспрессию 15-PGDH в ткани субъекта. Было обнаружено, что введение ингибитора 15-PGDH в комбинации с кортикостероидом усиливает противовоспалительные и/или иммуносупрессивные эффекты кортикостероида, в то же время ослабляя побочные и/или цитотоксические эффекты, индуцированные кортикостероидами. Лечение воспалительных заболеваний, нарушений, иммунных нарушений и/или ран с помощью введения ингибиторов 15-PGDH в комбинации с кортикостероидами может повысить терапевтическую эффективность и в некоторых случаях может обеспечивать возможность введения кортикостероидов в более низких дозах для достижения аналогичных эффектов, а в других случаях - в более высоких дозах и в течение более продолжительных периодов времени с ослабленными и/или сниженными побочными или цитотоксическими эффектами.

[00136] В некоторых вариантах осуществления воспалительное и/или иммунное заболевание или нарушение, подвергаемые лечению с помощью комбинации ингибитора 15-PGDH и кортикостероида или ингибитора TNF, могут включать кишечные нарушения, желудочно-кишечные нарушения или нарушения кишечника. Как описано ниже, было обнаружено, что ингибиторы активности короткоцепочечной дегидрогеназы, такие как ингибиторы 15-PGDH, можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, отдельно или в комбинации с кортикостероидами и антагонистами фактора некроза опухоли (TNF)-альфа для лечения кишечных нарушений, желудочно-кишечных нарушений или нарушений кишечника, таких как виды язвы в полости рта, заболевание десен, гастрит, колита, язвенный колит, виды язвы желудка, воспалительное заболевание кишечника и болезнь Крона.

[00137] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно использовать в качестве средства, чувствительного к глюкокортикоидам, для лечения

нечувствительности к глюкокортикоидам, восстановления чувствительности к кортикостероидам, повышения чувствительности к глюкокортикоидам и/или способствования устранению нечувствительности к глюкокортикоидам у субъекта, у которого наблюдается зависимость от кортикостероидов, или стойкость к кортикостероидам, или невосприимчивость к кортикостероидам, или их непереносимость. Например, ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту в комбинации с кортикостероидом для лечения нечувствительности к глюкокортикоидам, восстановления чувствительности к кортикостероидам, повышения чувствительности к глюкокортикоидам и/или способствования устранению нечувствительности к глюкокортикоидам у субъекта, у которого наблюдается зависимость от кортикостероидов, или стойкость к кортикостероидам, или невосприимчивость к кортикостероидам, или их непереносимость.

[00138] Ингибитор 15-PGDH также можно вводить субъекту в комбинации с кортикостероидом или ингибитором TNF для ускорения заживления ран, восстановления тканей, и/или регенерации тканей, и/или приживления или регенерации тканевого трансплантата.

[00139] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту в количестве, эффективном для повышения уровней простагландина у субъекта и ослабления побочных и/или цитотоксических эффектов, индуцированных кортикостероидами.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[00140] Хотя предполагается, что следующие термины хорошо понятны специалисту средней квалификации в данной области техники, следующие определения приведены для облегчения объяснения раскрытого в настоящем изобретении объекта изобретения.

[00141] Как используется в данном документе, глагол "содержать", используемый в данном описании и в формуле изобретения, и формы его спряжения используются в их неограничивающем смысле, и они означают, что элементы, следующие за словом, включены, однако не исключены элементы, конкретно не упомянутые. Настоящее изобретение может соответствующим образом "содержать", "состоять из" или "по сути состоять из" стадий, элементов и/или реагентов, описанных в формуле изобретения.

[00142] Также следует отметить, что формула изобретения может быть составлена так, чтобы исключить любой необязательный элемент. В связи с этим предусматривается, что данное утверждение используется в качестве основания для использования такой исключительной терминологии, как "исключительно", "только" и т. п. в связи с перечислением элементов формулы изобретения или использованием "отрицательного" ограничения.

[00143] Термин "фармацевтически приемлемый" означает подходящий для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п., соизмеримый с разумным соотношением

польза/риск и эффективный для его предполагаемого применения в рамках здорового медицинского заключения.

[00144] Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает соли, полученные путем осуществления реакции активного соединения, функционирующего как основание, с неорганической или органической кислотой с образованием соли, например, солей хлористоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, щавелевой кислоты, малеиновой кислоты, янтарной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, бромистоводородной кислоты, бензойной кислоты, винной кислоты, фумаровой кислоты, салициловой кислоты, миндальной кислоты, угольной кислоты и т. д. Специалисты в данной области техники также поймут, что соли присоединения кислоты могут быть получены путем осуществления реакции соединений с подходящей неорганической или органической кислотой с помощью любого из ряда известных способов. Термин "фармацевтически приемлемые соли" также включает соли, полученные путем осуществления реакции активного соединения, функционирующего как кислота, с неорганическим или органическим основанием с образованием соли, например, солей этилендиамина, N-метилглюкамина, лизина, аргинина, орнитина, холина, N, N'-дибензилэтилендиамина, хлорпрокаина, диэтанолamina, прокаина, N-бензилфенэтиламина, диэтиламина, пиперазина, трис-(гидроксиметил)аминометана, гидроксида тетраметиламмония, триэтиламина, дибензиламина, эфенамина, дегидроабизтиламина, N-этилпиперидина, бензиламина, тетраметиламмония, тетраэтиламмония, метиламина, диметиламина, триметиламина, этиламина, основных аминокислот и т. п. Неограничивающие примеры неорганических солей или солей металлов включают соли лития, натрия, кальция, калия, магния и т. п.

[00145] Кроме того, соли описанных в данном документе соединений могут существовать либо в гидратированной, либо в негидратированной (безводной) форме, либо в виде сольватов с молекулами другого растворителя. Неограничивающие примеры гидратов включают моногидраты, дигидраты и т. д. Неограничивающие примеры сольватов включают сольваты этанола, сольваты ацетона и т. д.

[00146] Термин "сольваты" означает формы добавления растворителя, которые содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют свойство улавливать фиксированное молярное соотношение молекул растворителя в состоянии кристаллического твердого вещества с образованием таким образом сольвата. Если растворителем является вода, то образовавшийся сольват представляет собой гидрат, если растворителем является спирт, то образовавшийся сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются путем объединения одной или нескольких молекул воды с одним из веществ, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние как H_2O , при этом такая комбинация может образовывать один или несколько гидратов.

[00147] Описанные в данном документе соединения и соли могут существовать в

нескольких таутомерных формах, в том числе енольной и иминной формах и кето- и енаминной формах, а также в форме геометрических изомеров и их смесей. Таутомеры существуют в виде смесей ряда таутомеров в растворе. В твердой форме обычно преобладает один таутомер. Несмотря на то, что может быть описан один таутомер, настоящая заявка включает все таутомеры соединений по настоящему изобретению. Таутомер представляет собой один из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко превращаются из одной изомерной формы в другую. Эта реакция приводит к формальной миграции атома водорода, которая происходит вместе с переключением смежных сопряженных двойных связей. В растворах, где возможна таутомеризация, будет достигнуто химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, в том числе температуры, растворителя и pH. Понятие таутомеров, которые способны взаимно превращаться путем таутомеризации, называется таутомерией.

[00148] Из различных возможных типов таутомерии обычно наблюдаются два. В кето-енольной таутомерии происходит одновременный сдвиг электронов и атома водорода.

[00149] Таутомеризация может быть катализована: основанием: 1. депротонирование; 2. образование делокализованного аниона (например, енолята); 3. протонирование в другом положении аниона; кислотой: 1. протонирование; 2. образование делокализованного катиона; 3. депротонирование в другом положении, смежном с катионом.

[00150] Используемые в данном документе ниже термины имеют следующие значения, если не указано иное.

"Амино" относится к радикалу $-\text{NH}_2$.

"Циано" относится к радикалу $-\text{CN}$.

"Галоген" или "галогено" относится к радикалу брома, хлора, фтора или йода.

"Гидрокси" или "гидроксил" относится к радикалу $-\text{OH}$.

"Имино" относится к заместителю $=\text{NH}$.

"Нитро" относится к радикалу $-\text{NO}_2$.

"Оксо" относится к заместителю $=\text{O}$.

"Тиоксо" относится к заместителю $=\text{S}$.

[00151] "Алкил" или "алкильная группа" относится к радикалу с полностью насыщенной прямой или разветвленной углеводородной цепью, содержащему от одного до двенадцати атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы с помощью одинарной связи. Включены алкилы, содержащие любое количество атомов углерода от 1 до 12. Алкил, содержащий не более 12 атомов углерода, представляет собой C_1 - C_{12} алкил, алкил, содержащий не более 10 атомов углерода, представляет собой C_1 - C_{10} алкил, алкил, содержащий не более 6 атомов углерода, представляет собой C_1 - C_6 алкил, и алкил, содержащий не более 5 атомов углерода, представляет собой C_1 - C_5 алкил. C_1 - C_5 алкил включает C_5 алкилы, C_4 алкилы, C_3 алкилы, C_2 алкилы и C_1 алкил (т. е. метил). C_1 - C_6 алкил включает все фрагменты, описанные выше для C_1 - C_5 алкилов, но также включает

С₆алкилы. С₁-С₁₀алкил включает все фрагменты, описанные выше для С₁-С₅алкилов и С₁-С₆алкилов, а также включает С₇-, С₈-, С₉- и С₁₀алкилы. Подобным образом, С₁-С₁₂алкил включает все вышеуказанные фрагменты, а также включает С₁₁- и С₁₂алкилы. Неограничивающие примеры С₁-С₁₂алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, втор-пропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, трет-амил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил, н-ундецил и н-додецил. Если в описании конкретно не указано иное, то алкильная группа может быть необязательно замещена.

[00152] "Алкилен" или "алкиленовая цепь" относится к двухвалентному радикалу с полностью насыщенной прямой или разветвленной углеводородной цепью и содержит от одного до двенадцати атомов углерода. Неограничивающие примеры С₁-С₁₂алкилена включают метилен, этилен, пропилен, *н*-бутилен, этенилен, пропенилен, *н*-бутенилен, пропинилен, *н*-бутинилен и т. п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы с помощью одинарной связи и к радикальной группе с помощью одинарной связи. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут соответствовать одному атому углерода или любым двум атомам углерода в цепи. Если в описании конкретно не указано иное, то алкиленовая цепь может быть необязательно замещена.

[00153] "Алкенил" или "алкенильная группа" относится к радикалу углеводородной цепи с прямой или разветвленной цепью, содержащему от двух до двенадцати атомов углерода и содержащему одну или несколько углерод-углеродных двойных связей. Каждая алкенильная группа присоединена к остальной части молекулы с помощью одинарной связи. Включены алкенильные группы, содержащие любое количество атомов углерода от 2 до 12. Алкенильная группа, содержащая не более 12 атомов углерода, представляет собой С₂-С₁₂алкенил, алкенил, содержащий не более 10 атомов углерода, представляет собой С₂-С₁₀алкенил, алкенильная группа, содержащая не более 6 атомов углерода, представляет собой С₂-С₆алкенил, и алкенил, содержащий не более 5 атомов углерода, представляет собой С₂-С₅алкенил.

С₂-С₅алкенил включает С₃алкенилы, С₄алкенилы, С₃алкенилы и С₂алкенилы. С₂-С₆алкенил включает все фрагменты, описанные выше для С₂-С₅алкенилов, но также включает С₆алкенилы. С₂-С₁₀алкенил включает все фрагменты, описанные выше для С₂-С₅алкенилов и

С₂-С₆алкенилов, но также включает С₇-, С₈-, С₉- и С₁₀алкенилы. Подобным образом, С₂-С₁₂алкенил включает все вышеуказанные фрагменты, но также включает С₁₁- и С₁₂алкенилы. Неограничивающие примеры С₂-С₁₂алкенила включают этенил (винил), 1-пропенил, 2-пропенил (аллил), изопропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил,

3-пентенил, 4-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-гептенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 5-гептенил, 6-гептенил, 1-октенил, 2-октенил, 3-октенил,

4-октенил, 5-октенил, 6-октенил, 7-октенил, 1-ноненил, 2-ноненил, 3-ноненил, 4-

ноненил,

5-ноненил, 6-ноненил, 7-ноненил, 8-ноненил, 1-деценил, 2-деценил, 3-деценил, 4-деценил,

5-деценил, 6-деценил, 7-деценил, 8-деценил, 9-деценил, 1-ундеценил, 2-ундеценил, 3-ундеценил, 4-ундеценил, 5-ундеценил, 6-ундеценил, 7-ундеценил, 8-ундеценил,

9-ундеценил, 10-ундеценил, 1-додеценил, 2-додеценил, 3-додеценил, 4-додеценил, 5-додеценил, 6-додеценил, 7-додеценил, 8-додеценил, 9-додеценил, 10-додеценил и 11-додеценил. Если в описании конкретно не указано иное, то алкильная группа может быть необязательно замещена.

[00154] "Алкенилен" или "алкениленовая цепь" относятся к двухвалентному радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, содержащему от двух до двенадцати атомов углерода и имеющему одну или несколько двойных углерод-углеродных связей. Неограничивающие примеры C_2 - C_{12} алкенилена включают этен, пропен, бутен и т. п. Алкениленовая цепь присоединена к остальной части молекулы с помощью одинарной связи и к радикальной группе с помощью одинарной связи. Точки присоединения алкениленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут соответствовать одному атому углерода или любым двум атомам углерода в цепи. Если в описании конкретно не указано иное, то алкениленовая цепь может быть необязательно замещена.

[00155] "Алкинил" или "алкинильная группа" относятся к радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, содержащему от двух до двенадцати атомов углерода и содержащему одну или несколько углерод-углеродных тройных связей. Каждая алкинильная группа присоединена к остальной части молекулы с помощью одинарной связи. Включены алкинильные группы, содержащие любое количество атомов углерода от 2 до 12. Алкинильная группа, содержащая не более 12 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_{12} алкинил, алкинил, содержащий не более 10 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_{10} алкинил, алкинильная группа, содержащая не более 6 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_6 алкинил, и алкинил, содержащий не более 5 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_5 алкинил. C_2 - C_5 алкинил включает C_5 алкинилы, C_4 алкинилы, C_3 алкинилы и C_2 алкинилы. C_2 - C_6 алкинил включает все фрагменты, описанные выше для C_2 - C_5 алкинилов, а также включает C_6 алкинилы. C_2 - C_{10} алкинил включает все фрагменты, описанные выше для C_2 - C_5 алкинилов и C_2 - C_6 алкинилов, а также включает C_7 -, C_8 -, C_9 - и C_{10} алкинилы. Подобным образом, C_2 - C_{12} алкинил включает все вышеуказанные фрагменты, но также включает C_{11} - и C_{12} алкинилы. Неограничивающие примеры C_2 - C_{12} алкенила включают этинил, пропирил, бутирил, пентинил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, то алкильная группа может быть необязательно замещена.

[00156] "Алкинилен" или "алкиниленовая цепь" относятся к двухвалентному радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, содержащему от двух до двенадцати атомов углерода и содержащему одну или несколько тройных углерод-углеродных связей. Неограничивающие примеры C_2 - C_{12} алкинилена включают этинилен,

пропаргилен и т. п. Алкиниленовая цепь присоединена к остальной части молекулы с помощью одинарной связи и к радикальной группе с помощью одинарной связи. Точки присоединения алкиниленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут соответствовать одному атому углерода или любым двум атомам углерода в цепи. Если в описании конкретно не указано иное, то алкиниленовая цепь может быть необязательно замещена.

[00157] "Алкокси" относится к радикалу формулы $-OR_a$, где R_a представляет собой алкильный, алкенильный или алкинильный радикал, как определено выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Если в описании конкретно не указано иное, то алкоксигруппа может быть необязательно замещена.

[00158] "Алкиламино" относится к радикалу формулы $-NHR_a$ или $-NR_aR_a$, где каждый R_a независимо представляет собой алкильный, алкенильный или алкинильный радикал, как определено выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Если в описании конкретно не указано иное, то алкиламиногруппа может быть необязательно замещена.

[00159] "Алкилкарбонил" относится к фрагменту $-C(=O)R_a$, где R_a представляет собой алкильный, алкенильный или алкинильный радикал, как определено выше. Неограничивающим примером алкилкарбонила является метилкарбонильный ("ацетальный") фрагмент. Алкилкарбонильные группы также могут называться " C_w - C_z ацил", где w и z обозначают диапазон числа атомов углерода в R_a , как определено выше. Например, " C_1 - C_{10} ацил" относится к алкилкарбонильной группе, как определено выше, где R_a представляет собой C_1 - C_{10} алкильный, C_2 - C_{10} алкенильный или C_2 - C_{10} алкинильный радикал, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, то карбонильная группа может быть необязательно замещена.

[00160] "Арил" относится к радикалу, представляющему собой углеводородную кольцевую систему, содержащему водород, от 6 до 18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Для целей данного изобретения арильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или соединенные мостиковой связью кольцевые системы. Арильные радикалы включают без ограничения арильные радикалы, полученные из фенила (бензола), ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, хризена, флуорантена, флуорена, *as*-индацена, *s*-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плеядена, пирена и трифенилена. Если в описании конкретно не указано иное, то термин "арил" включает арильные радикалы, которые необязательно замещены.

[00161] "Аралкил" или "арилалкил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиленовую группу, как определено выше, и R_c представляет собой один или несколько арильных радикалов, как определено выше. Аралкильные радикалы включают без ограничения бензил, дифенилметил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, то аралкильная группа может быть необязательно замещена.

[00162] "Аралкенил" или "арилалкенил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкениленовую группу, как определено выше, и R_c представляет собой один или несколько арильных радикалов, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, то аралкенильная группа может быть необязательно замещена.

[00163] "Аралкинил" или "арилалкинил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиниленовую группу, как определено выше, и R_c представляет собой один или несколько арильных радикалов, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, то аралкинильная группа может быть необязательно замещена.

[00164] "Карбоциклил", "карбоциклическое кольцо" или "карбоцикл" относятся к кольцевой структуре, где каждый из атомов, образующих кольцо, представляют собой углерод. Карбоциклические кольца могут содержать от 3 до 20 атомов углерода в кольце. Карбоциклические кольца включают арилы и циклоалкил. Циклоалкенил и циклоалкинил определены в данном описании. Если в описании конкретно не указано иное, то карбоциклильная группа может быть необязательно замещена.

[00165] "Циклоалкил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому полностью насыщенному углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, который может включать конденсированные, соединенные мостиковой связью или спиральные кольцевые системы, содержащие от трех до двадцати атомов углерода, предпочтительно содержащие от трех до десяти атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы с помощью одинарной связи. Моноциклические циклоалкильные радикалы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкильные радикалы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, то циклоалкильная группа может быть необязательно замещена.

[00166] "Циклоалкенил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, содержащему одну или несколько двойных углерод-углеродных связей, которые могут включать конденсированные, соединенные мостиковой связью или спиральные кольцевые системы, содержащие от трех до двадцати атомов углерода, предпочтительно содержащие от трех до десяти атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы с помощью одинарной связи. Моноциклические циклоалкенильные радикалы включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклоктенил и т. п. Полициклические циклоалкенильные радикалы включают, например, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, то циклоалкенильная группа может быть необязательно замещена.

[00167] "Циклоалкинил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, содержащему одну или несколько тройных углерод-углеродных связей, которые могут включать конденсированные, соединенные мостиковой

связью или спиральные кольцевые системы, содержащие от трех до двадцати атомов углерода, предпочтительно содержащие от трех до десяти атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы с помощью одинарной связи. Моноциклические циклоалкинильные радикалы включают, например, циклогептинил, циклооктинил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, то циклоалкинильная группа может быть необязательно замещена.

[00168] "Циклоалкилалкил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_d$, где R_b представляет собой алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую группу, как определено выше, и R_d представляет собой циклоалкильный, циклоалкенильный, циклоалкинильный радикал, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, то циклоалкилалкильная группа может быть необязательно замещена.

[00169] "Галогеналкил" относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой галоген, как определено выше, например, трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, то галогеналкильная группа может быть необязательно замещена.

[00170] "Галогеналкенил" относится к алкенильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой галоген, как определено выше, например, 1-фторпропенил, 1,1-дифторбутенил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, то галогеналкенильная группа может быть необязательно замещена.

[00171] "Галогеналкинил" относится к алкинильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой галоген, как определено выше, например, 1-фторпропинил, 1-дифторбутинил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, то галогеналкинильная группа может быть необязательно замещена.

[00172] "Гетероциклил", "гетероциклическое кольцо" или "гетероцикл" относятся к стабильному 3-20-членному неароматическому, частично ароматическому или ароматическому кольцевому радикалу, который состоит из атомов углерода в количестве от двух до двенадцати и гетероатомов в количестве от одного до шести, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы. Гетероциклил или гетероциклические кольца включают гетероарилы, как определено ниже. Если в описании конкретно не указано иное, то гетероциклильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные, соединенные мостиковой связью и спиральные кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота необязательно может быть кватернизован; и гетероциклильный радикал может быть частично или полностью насыщенным. Примеры таких гетероциклильных радикалов включают без ограничения

азиридирил, оксетанил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиоморфолинил, 1,1-диоксотиоморфолинил, пиридинон и т. п. Точка присоединения гетероцикла, гетероциклического кольца или гетероцикла к остальной части молекулы с помощью одинарной связи осуществляется через атом-член кольца, который может представлять собой углерод или азот. Если в описании конкретно не указано иное, то гетероциклическая группа может быть необязательно замещена.

[00173] "Гетероциклилалкил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиленовую группу, как определено выше, и R_c представляет собой гетероциклический радикал, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, то гетероциклоалкильная группа может быть необязательно замещена.

[00174] "Гетероциклилалкенил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкениленовую группу, как определено выше, и R_c представляет собой гетероциклический радикал, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, то гетероциклилалкенильная группа может быть необязательно замещена.

[00175] "Гетероциклилалкинил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиниленовую группу, как определено выше, и R_c представляет собой гетероциклический радикал, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, то гетероциклоалкинильная группа может быть необязательно замещена.

[00176] "*N*-гетероциклил" относится к гетероциклическому радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один азот, и где точка присоединения гетероциклического радикала к остальной части молекулы соответствует атому азота в гетероциклическом радикале. Если в описании конкретно не указано иное, то *N*-гетероциклическая группа может быть необязательно замещена.

[00177] "Гетероарил" относится к радикалу, представляющему собой 5-20-членную кольцевую систему, содержащую от одного до тринадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, в качестве членов кольца. Для целей данного изобретения гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или соединенные мостиковой связью кольцевые системы, где по меньшей мере одно кольцо, содержащее член кольца, представляющий собой гетероатом, является ароматическим. Атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены, и атом азота может быть необязательно кватернизован. Примеры включают без ограничения азебинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил,

бензо[*b*][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-*a*]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1*H*-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолопиридин, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т. е. тиенил). Если в описании конкретно не указано иное, то гетероарильная группа может быть необязательно замещена.

[00178] "*N*-Гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один азот, и где точка присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы соответствует атому азота в гетероарильном радикале. Если в описании конкретно не указано иное, то *N*-гетероарильная группа может быть необязательно замещена.

[00179] "Гетероарилалкил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_f$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_f представляет собой гетероарильный радикал, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, то гетероарилалкильная группа может быть необязательно замещена.

[00180] "Гетероарилалкенил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_f$, где R_b представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше, и R_f представляет собой гетероарильный радикал, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, то гетероарилалкенильная группа может быть необязательно замещена.

[00181] "Гетероарилалкинил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_f$, где R_b представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше, и R_f представляет собой гетероарильный радикал, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, то гетероарилалкинильная группа может быть необязательно замещена.

[00182] "Тиоалкил" относится к радикалу формулы $-SR_a$, где R_a представляет собой алкильный, алкенильный или алкинильный радикал, как определено выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Если в описании конкретно не указано иное, то тиоалкильная группа может быть необязательно замещена.

[00183] Термин "замещенный", используемый в данном документе, означает любую из вышеуказанных групп (например, алкил, алкилен, алкенил, алкенилен, алкинил, алкинилен, алкокси, алкиламино, алкилкарбонил, тиоалкил, арил, аралкил, карбоцикл, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероцикл, *N*-гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил, *N*-гетероарил, гетероарилалкил,

гетероарилалкенил, гетероарилалкинил и т. д.), где по меньшей мере один атом водорода заменен с помощью связи на атомы, отличные от водорода, такие как без ограничения атом галогена, такой как F, Cl, Br и I; атом кислорода в группах, таких как гидроксильные группы, алкоксигруппы и сложноэфирные группы; атом серы в группах, таких как тиольные группы, тиаалкильные группы, сульфоновые группы, сульфонильные группы и сульфоксидные группы; атом азота в группах, таких как амины, амиды, алкиламины, диалкиламины, ариламины, алкилариламины, диариламины, N-оксиды, имиды и енамины; атом кремния в группах, таких как триалкилсилильные группы, диалкиларилсилильные группы, алкилдиарилсилильные группы и триарилсилильные группы; и другие гетероатомы в различных других группах. "Замещенный" также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или несколько атомов водорода заменены с помощью связи более высокого порядка (например, двойной или тройной связи) на гетероатом, такой как атом кислорода в оксо, карбониле, карбоксиле и сложноэфирных группах; и атом азота в группах, таких как имины, оксимы, гидразоны и нитрилы. Например, "замещенный" включает любую из вышеуказанных групп, в которых один или несколько атомов водорода заменены на $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ и $-SO_2NR_gR_h$. "Замещенный" также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или несколько атомов водорода заменены на $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. В вышеизложенном R_g и R_h являются одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиламино, тиаалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, циклоалкилалкил, галогеналкил, галогеналкенил, галоалкинил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, N-гетероарил и/или гетероарилалкил. "Замещенный" дополнительно означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или несколько атомов водорода заменены с помощью связи на амино-, циано-, гидроксильную, имино-, нитро-, оксо-, тиоксо-, галогеновую, алкильную, алкенильную, алкинильную, алкокси-, алкиламино-, тиаалкильную, арильную, аралкильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, циклоалкинильную, циклоалкилалкильную, галогеналкильную, галогеналкенильную, галогеналкинильную, гетероциклильную, N-гетероциклильную, гетероциклилалкильную, гетероарильную, N-гетероарильную и/или гетероарилалкильную группу. Кроме того, каждый из вышеуказанных заместителей также может быть необязательно замещен одним или несколькими из вышеуказанных заместителей.

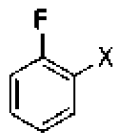


[00184] Используемый в данном документе символ " " (далее в данном документе может упоминаться как "точка присоединительной связи") обозначает связь, которая является точкой присоединения между двумя химическими веществами, одно из которых изображено как прикрепленное к точке присоединительной связи, а другое из

которых не изображено как прикрепленное к точке присоединительной связи. Например, "



" указывает на то, что химическое вещество "А" связано с другим химическим веществом через точку присоединительной связи. Кроме того, конкретная точка присоединения к не изображенному химическому веществу может быть определена путем



выведения. Например, соединение , где X представляет собой " ", предусматривает, что точка присоединительной связи представляет собой связь, с помощью которой X изображен как присоединенный к фенильному кольцу в орто-положении относительно фтора.

[00185] Выражения "парентеральное введение" и "введенный парентерально" являются понятными в данной области техники терминами и включают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, такие как инъекции, и включают без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутривезикулярную, внутрисосудистую, внутривисцеральную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсульную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интратеральную инъекцию и инфузию.

[00186] Термин "лечение" является понятным в данной области техники и включает подавление заболевания, нарушения или состояния у субъекта, например, препятствование его прогрессированию; и облегчение заболевания, нарушения или состояния, например, обеспечение регрессии заболевания, нарушения и/или состояния. Лечение заболевания или состояния включает уменьшение интенсивности по меньшей мере одного симптома конкретного заболевания или состояния, даже если оно не влияет на основную патофизиологию.

[00187] Термин "предупреждение" является понятным в данной области техники и включает остановку возникновения заболевания, нарушения или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, нарушению и/или состоянию, но у которого еще не было диагностировано их наличие. Предупреждение состояния, связанного с заболеванием, включает остановку проявлений состояния после того, как заболевание было диагностировано, но до того, как состояние было диагностировано.

[00188] "Пациент", "субъект" или "носитель", подлежащие лечению с помощью заявленного способа, могут означать либо человека, либо животное, отличное от человека, такое как млекопитающее, рыба, птица, рептилия или земноводное. Таким образом, субъект в раскрытых в данном документе способах может представлять собой человека, примата, отличного от человека, лошадь, свинью, кролика, собаку, овцу, козу, корову, кошку, морскую свинку или грызуна. Термин не обозначает конкретный возраст или пол. Таким

образом, предполагается охват взрослых и новорожденных субъектов, а также плодов как мужского, так и женского пола. В одном аспекте субъект представляет собой млекопитающее. Пациент относится к субъекту, страдающему заболеванием или нарушением.

[00189] Термины "профилактическое" или "терапевтическое" лечение являются понятными в данной области техники и включают введение носителю одной или нескольких рассматриваемых композиций. Если ее вводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-носителя), то лечение является профилактическим, т. е. оно обеспечивает защиту носителя от развития нежелательного состояния, при этом если ее вводят после проявления нежелательного состояния, то лечение является терапевтическим (т. е. оно предназначено для ослабления, уменьшения интенсивности или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

[00190] Термины "терапевтическое средство", "лекарственное средство", "лекарственный препарат" и "биоактивное вещество" являются понятными в данной области техники и включают молекулы и другие средства, которые являются биологически, физиологически или фармакологически активными веществами, действующими местно или системно в организме пациента или субъекта для лечения заболевания или состояния. Термины включают без ограничения их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства на их основе. Такие средства могут быть кислотными, основными или представлять собой соли; они могут являться нейтральными молекулами, полярными молекулами или молекулярными комплексами, способными к образованию водородной связи; они могут являться пролекарствами в форме простых эфиров, сложных эфиров, амидов и т. п., которые биологически активируются при введении пациенту или субъекту.

[00191] Выражения "терапевтически эффективное количество" или "фармацевтически эффективное количество" являются понятными в данной области техники терминами. В определенных вариантах осуществления термин относится к количеству терапевтического средства, которое вызывает определенный желаемый эффект при разумном соотношении польза/риск, применимому к любому медицинскому лечению. В определенных вариантах осуществления термин относится к количеству, необходимому или достаточному для устранения, уменьшения или поддержания цели конкретной терапевтической схемы. Эффективное количество может варьироваться в зависимости от таких факторов, как заболевание или состояние, подлежащие лечению, конкретные вводимые конструкции нацеленного действия, размер субъекта или тяжесть заболевания или состояния. Специалист средней квалификации в данной области техники может путем испытаний определить эффективное количество конкретного соединения без необходимости проведения лишних экспериментов. В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество терапевтического средства для использования *in vivo*, вероятно, будет зависеть от ряда факторов, в том числе скорости высвобождения средства из полимерной матрицы, которая частично будет зависеть от

химических и физических характеристик полимера; природы средства; механизма и способа введения; и любых других материалов, включенных в полимерную матрицу в дополнение к средству.

[00192] Термин "ED50" является понятным в данной области техники. В определенных вариантах осуществления ED50 означает дозу лекарственного средства, которая вызывает 50% его максимального ответа или эффекта, или в качестве альтернативы дозу, которая вызывает заранее определенный ответ у 50% тестируемых субъектов или препаратов. Термин "LD50" является понятным в данной области техники. В определенных вариантах осуществления LD50 означает дозу лекарственного средства, которая является летальной для 50% тестируемых субъектов. Термин "терапевтический индекс" является понятным в данной области техники термином, который относится к терапевтическому индексу лекарственного средства, определяемому как LD50/ED50.

[00193] Термины "IC₅₀" или "полумаксимальная ингибирующая концентрация" предназначены для обозначения концентрации вещества (например, соединения или лекарственного средства), которая требуется для осуществления 50% подавления биологического процесса или компонента процесса, в том числе белка, субъединицы, органеллы, рибонуклеопротеина и т. д.

[00194] "Необязательный" или "необязательно" означает, что описанное ниже обстоятельство может происходить или не происходить, так что описание включает случаи, когда это обстоятельство происходит, и случаи, когда обстоятельство не происходит. Например, выражение "необязательно замещенный" означает, что заместитель, отличный от водорода, может присутствовать или не присутствовать при данном атоме, и, следовательно описание включает структуры, где заместитель, отличный от водорода, присутствует, и структуры, где заместитель, отличный от водорода, не присутствует.

[00195] На протяжении всего описания, где композиции описаны как предусматривающие, включающие или содержащие конкретные компоненты, предполагается, что композиции также по сути состоят из или состоят из перечисленных компонентов. Аналогично, если способы или процессы описаны как охватывающие, включающие или предусматривающие конкретные стадии способа, то способы также по сути состоят из или состоят из указанных стадий обработки. Кроме того, следует понимать, что порядок стадий или порядок осуществления определенных действий не имеет значения, пока описанные в данном документе композиции и способы остаются пригодными для осуществления. Более того, два или более стадий или действий могут выполняться одновременно.

[00196] Все процентные доли и соотношения, используемые в данном документе, если не указано иное, являются весовыми.

[00197] Термин "новообразование" относится к любой аномальной массе клеток или ткани, которые возникают вследствие неоплазии. Новообразование может быть доброкачественным, потенциально злокачественным (предраковым) или злокачественным (раковым). Аденома является примером новообразования.

[00198] Термины "аденома", "аденома толстой кишки" и "полип" используются в данном документе для описания любого предракового новообразования толстой кишки.

[00199] Термин "толстая кишка", используемый в данном документе, предназначен для обозначения восходящей ободочной кишки (в том числе слепой кишки), поперечной ободочной кишки, нисходящей ободочной кишки и прямой кишки.

[00200] Термины "колоректальный рак" и "рак толстой кишки" используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения любой раковой неоплазии толстой кишки (в том числе прямой кишки, как определено выше).

[00201] Термины "экспрессия гена" или "экспрессия белка" включают любую информацию, относящуюся к количеству транскрипта гена или белка, присутствующего в образце, а также информацию о скорости, с которой гены или белки продуцируются, или накапливаются, или деградируют (например, данные по репортерному гену, данные экспериментов по ядерному стоку, данные по вытеснению метки и т. д.). Определенные типы данных можно рассматривать как относящиеся к экспрессии и генов, и белков. Например, уровни белка в клетке отражают уровень белка, а также уровень транскрипции, и такие данные предназначены для включения с помощью фразы "информация об экспрессии гена или белка". Такая информация может быть приведена в форме количеств на клетку, количеств относительно контрольного гена или белка, в безразмерных единицах измерения и т. д.; термин "информация" не должен ограничиваться какими-либо конкретными способами представления и предназначен для обозначения любого представления, с помощью которого приводится соответствующая информация. Термин "уровни экспрессии" относится к количеству, отображенному в данных по экспрессии гена или белка или полученному из них, независимо от того, направлены ли данные на накопление транскриптов гена, или накопление белка, или показатели скорости синтеза белка и т. д.

[00202] Термины "здоровый" и "нормальный" используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения субъекта или конкретной клетки или ткани, которые не характеризуются (по меньшей мере до предела обнаружения) болезненным состоянием.

[00203] Термин "нуклеиновая кислота" относится к полинуклеотидам, таким как дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) и, в соответствующих случаях, рибонуклеиновая кислота (РНК). Термин также следует понимать как включающий аналоги либо РНК, либо ДНК, полученные из аналогов нуклеотидов, и, если применимо к описываемому варианту осуществления, одноцепочечные (такие как смысловые или антисмысловые) и двухцепочечные полинуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления "нуклеиновая кислота" относится к ингибирующим нуклеиновым кислотам. Некоторые категории ингибирующих соединений нуклеиновых кислот включают антисмысловые нуклеиновые кислоты, конструкции на основе RNAi и конструкции на основе каталитических нуклеиновых кислот. Такие категории нуклеиновых кислот хорошо известны из уровня техники.

[00204] Описанные в данном документе варианты осуществления относятся к

соединениям и способам модулирования активности SCD (например, активности 15-PGDH), модулирования уровней простагландинов в тканях и/или лечения заболеваний, нарушений или состояний, при которых желательно модулировать активность 15-PGDH и/или уровни простагландинов.

[00205] "Ингибиторы", "активаторы" и "модуляторы" экспрессии 15-PGDH или активности 15-PGDH используются для обозначения ингибирующих, активирующих или модулирующих молекул соответственно, идентифицированных с использованием анализов *in vitro* и *in vivo* для экспрессии 15-PGDH или

активности 15-PGDH, например, лиганды, агонисты, антагонисты и их гомологи и миметики. Термин "модулятор" включает ингибиторы и активаторы. Ингибиторы представляют собой средства, которые, например, подавляют экспрессию 15-PGDH или связываются с ним, частично или полностью блокируют стимуляцию, уменьшают, предупреждают, задерживают активацию, инактивируют, снижают чувствительность или снижают активность 15-PGDH, например, антагонисты. Активаторы представляют собой средства, которые, например, индуцируют или активируют экспрессию

15-PGDH или связываются, стимулируют, стабилизируют, увеличивают, обеспечивают, активируют, облегчают или усиливают активацию, сенсibiliзируют или повышают активность 15-PGDH, например, агонисты. Модуляторы включают встречающиеся в природе и синтетические лиганды, небольшие химические молекулы и т. п.

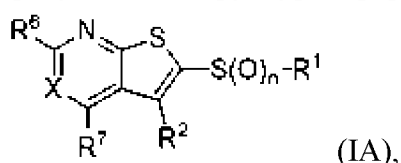
[00206] Ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, могут обеспечить фармакологический способ повышения уровней простагландинов в ткани. Известные виды активности простагландинов включают способствование росту волос, способствование пигментации кожи и способствование потемнению кожи или появлению загара. Известные виды активности простагландинов также включают уменьшение интенсивности гипертензии легочной артерии. Ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, также могут использоваться для увеличения количества стволовых клеток в ткани для целей, которые могут включать повышение устойчивости к повреждению ткани радиоактивным излучением, повышение устойчивости к воздействию радиоактивного излучения на окружающую среду, увеличение количества стволовых клеток для повышения пригодности костного мозга или других типов трансплантации (либо путем воздействия ингибиторов 15-PGDH, описанных в данном документе, *in vivo* для увеличения количества стволовых клеток до сбора трансплантированной ткани, либо посредством воздействия *ex vivo* на собранные ткани перед трансплантацией реципиенту-носителю, либо посредством лечения реципиента трансплантата). Ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, также могут использоваться для целей, которые могут включать способствование регенерации печени, в том числе регенерации печени после резекции печени и регенерации печени после токсических поражений, которые, например, могут представлять собой токсическое поражение от передозировки ацетаминофена. Также известно, что передача сигнала с помощью простагландинов способствует заживлению ран,

обеспечивает защиту желудка от образования язв и способствует заживлению язв желудка и кишечного тракта. Кроме того, ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, могут способствовать активности кератиноцитов человека в "заживлении" царапин на культурах клеток кератиноцитов. Следовательно, ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, также могут использоваться для заживления язв на других тканях, в том числе без ограничения кожи и в том числе без ограничения диабетических язв. Кроме того, ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, могут использоваться для лечения эректильной дисфункции.

[00207] Описанные в данном документе ингибиторы 15-PGDH могут быть идентифицированы с помощью анализов, в которых предполагаемые соединения-модуляторы применяют по отношению к клеткам, экспрессирующим 15-PGDH, а затем определяют функциональные эффекты в отношении активности 15-PGDH. Образцы или анализы, содержащие 15-PGDH, которые обрабатывают потенциальным активатором, ингибитором или модулятором, сравнивают с контрольными образцами без ингибитора, активатора или модулятора для изучения степени эффекта. Контрольным образцам (необработанным модуляторами) присваивают относительное значение активности 15-PGDH, составляющее 100%. Ингибирование 15-PGDH достигается, если значение активности 15-PGDH относительно контроля составляет приблизительно 80%, необязательно 50% или 25%, 10%, 5% или 1%.

[00208] Средства, тестируемые в качестве модуляторов SCD (например, 15-PGDH), могут представлять собой любую небольшую химическую молекулу или соединение. Как правило, тестируемые соединения представляют собой небольшие химические молекулы, природные продукты или пептиды. Анализы предназначены для скрининга больших химических библиотек путем автоматизации стадий анализа и получения соединений из любого удобного источника для анализов, которые обычно проводятся параллельно (например, в форматах микротитров на микротитровальных планшетах в автоматизированных анализах). Модуляторы также включают средства, предназначенные для повышения уровня mRNA 15-PGDH или уровня трансляции из mRNA.

[00209] В некоторых вариантах осуществления модулятор SCD может представлять собой ингибитор SCD, который можно вводить в ткань или кровь субъекта в количестве, эффективном для подавления активности фермента короткоцепочечной дегидрогеназы. Ингибитор SCD может представлять собой ингибитор 15-PGDH, который можно вводить в ткань или кровь субъекта в количестве, эффективном для повышения уровней простагландинов в ткани или крови. Ингибитор 15-PGDH может включать соединение, характеризующееся структурой формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват, где:

R^1 представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, алкиленциклоалкил, алкиленалкокси, гетероциклил или алкиленгетероциклил;

R^2 представляет собой $-NH_2$, CN или $-NHC(O)$ алкил;

R^6 представляет собой гетероциклил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 ;

R^7 представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)$ -алкил,

$-C(O)O$ -алкил или $-C(O)NR^5$ -алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 ;

R^3 представляет собой оксо, $-OH$, $-O$ -алкилен- OH , $-O$ -алкилен- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$,

$-N(R^5)$ (алкилен- OH), $-N(R^5)$ (алкилен- O -алкил), алкил, $-алкилен-ОН$, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ (алкилен- OH), $-C(O)$ -алкил, $-C(O)O$ -алкил или $-S(O)_m$ -алкил, где каждый из циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен R^{10} ;

R^4 представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O$ -алкилен- OH , $-S(O)_m$ -алкил, $-C(O)$ -алкил, $-C(O)$ -циклоалкил, алкил, $-алкилен-О-алкил$, алкокси, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил или $-алкиленарил$, необязательно замещенный R^8 ;

каждый R^5 независимо представляет собой H, алкил, $-алкилен-ОН$, необязательно замещенный

$-OH$, $-алкилен-NH_2$, $-алкилен-N(R^9)_2$, $-алкилен-O-алкилен-ОН$, $-алкилен-O-алкилен-NH_2$, $-C(O)$ -алкилом, $-C(O)O$ -алкилом, $-алкилен-COOH$ или $-S(O)_m$ -алкилом;

или в качестве альтернативы два R^5 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R^8 ;

R^8 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

R^9 представляет собой H или алкил, или два R^9 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, $S(O)_t$ или N;

R^{10} представляет собой $-OH$, галоген, алкил или алкокси;

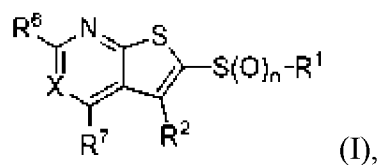
X представляет собой N или CH;

m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1 или 2; и

t равняется 0, 1 или 2.

[00210] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH может включать соединение, характеризующееся структурой формулы (I):



или его фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват, где:

R^1 представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, алкиленциклоалкил, алкиленалкокси, гетероциклил или алкиленгетероциклил;

R^2 представляет собой $-NH_2$, CN или $-NHC(O)$ алкил;

R^6 представляет собой гетероциклил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 ; R^7 представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)$ -алкил,

$-C(O)O$ -алкил или $-C(O)NR^5$ -алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 ;

R^3 представляет собой оксо, $-OH$, $-O$ -алкилен- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ (алкилен- OH), алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ (алкилен- OH), $-C(O)$ -алкил,

$-C(O)O$ -алкил или $-S(O)_m$ -алкил;

R^4 представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O$ -алкилен- OH , $-S(O)_m$ -алкил, $-C(O)$ -алкил, $-C(O)$ -циклоалкил, алкил, алкокси, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил или -алкиленарил, необязательно замещенный R^8 ;

каждый R^5 независимо представляет собой H, алкил, -алкилен- OH , необязательно замещенный

$-OH$, -алкилен- NH_2 , -алкилен- $N(R^9)_2$, -алкилен- O -алкилен- OH , -алкилен- O -алкилен- NH_2 , $-C(O)$ -алкилом, $-C(O)O$ -алкилом, -алкилен- $COOH$ или $-S(O)_m$ -алкилом;

или в качестве альтернативы два R^5 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R^8 ;

R^8 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

R^9 представляет собой H или алкил, или два R^9 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, $S(O)_t$ или N;

X представляет собой N или CH ;

m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1 или 2; и

t равняется 0, 1 или 2.

[00211] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, $-(C_1-C_6$ алкилен)- $(3-6$ -членный-циклоалкил), $-(C_1-C_6$ алкилен)- $(C_1-C_6$ алкокси), 3-6-членный гетероциклил или $-(C_1-C_6$ алкилен)- $(3-6$ -членный-гетероциклил).

[00212] В других вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил,

$-(CH_2)_p$ -циклопропил, $-(CH_2)_p$ -циклобутил, $-(CH_2)_p$ -циклопентил или $-(CH_2)_p$ -циклогексил; где p равняется 1, 2 или 3.

[00213] В еще одних вариантах осуществления R^2 представляет собой $-NH_2$.

[00214] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 5-6-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 .

[00215] В других вариантах осуществления R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^3 .

[00216] В еще одних вариантах осуществления R^6 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^3 .

[00217] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, 6-10-членный арил, 3-6-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-C(O)NR^5(C_1-C_6\text{алкил})$, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[00218] В других вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[00219] В еще одних вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[00220] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-O-(C_1-C_6\text{алкилен})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен}-OH)$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен}-OH)$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-S(O)_m(C_1-C_6\text{алкил})$.

[00221] В других вариантах осуществления R^3 представляет собой $-(C_1-C_3\text{алкил})OH$, $-NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$ или $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$.

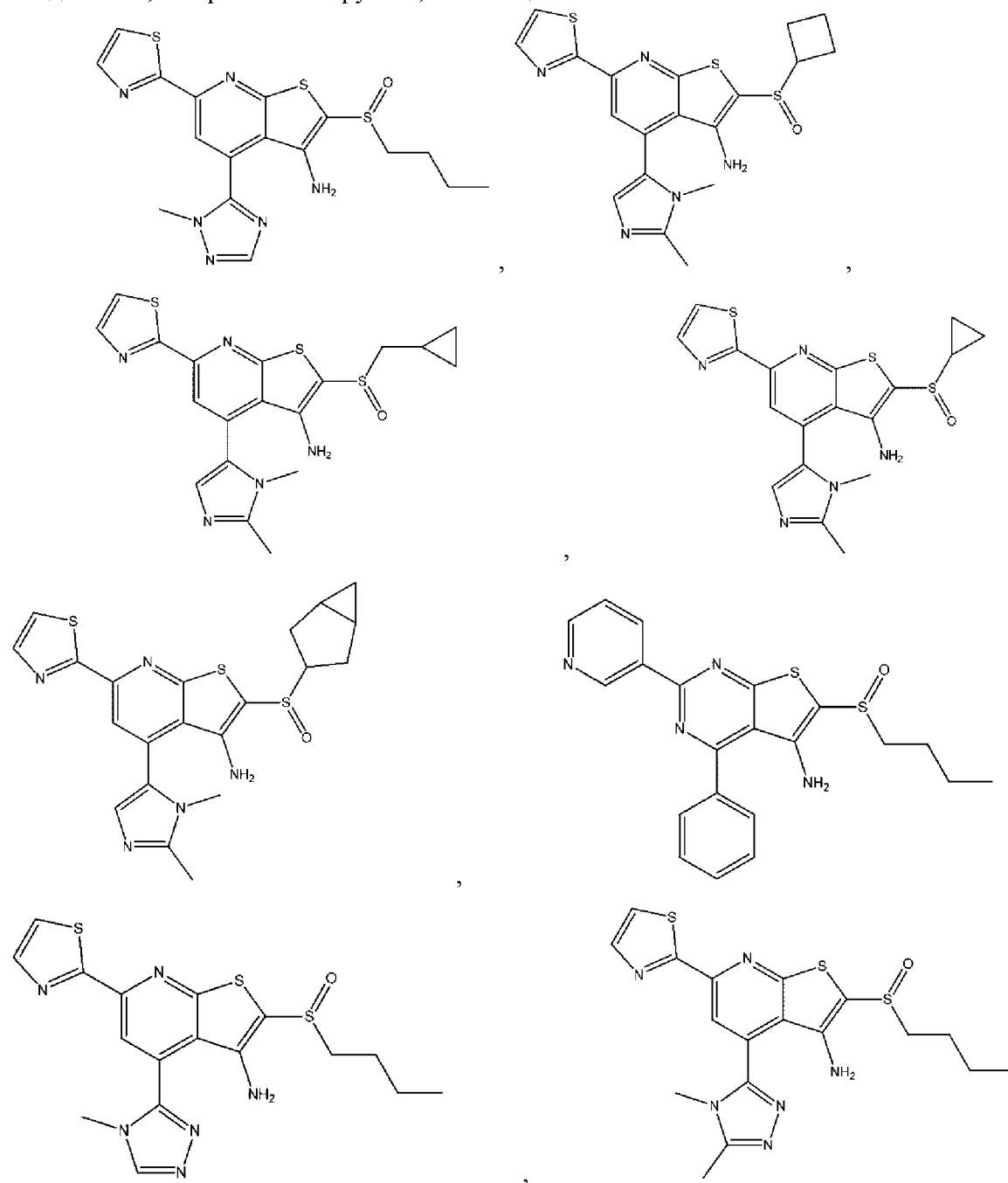
[00222] В других вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$ или $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$.

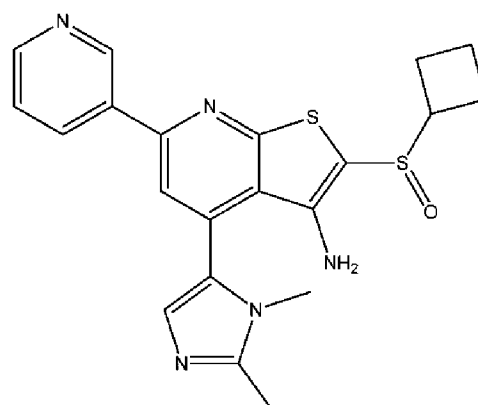
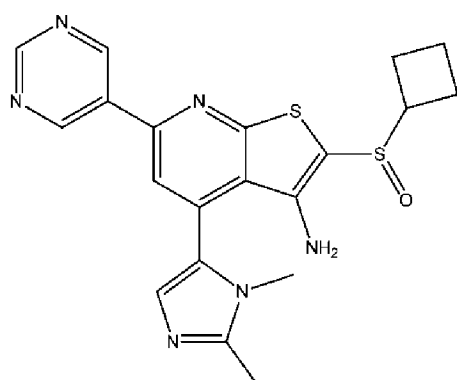
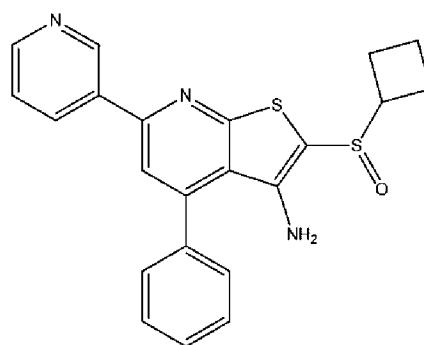
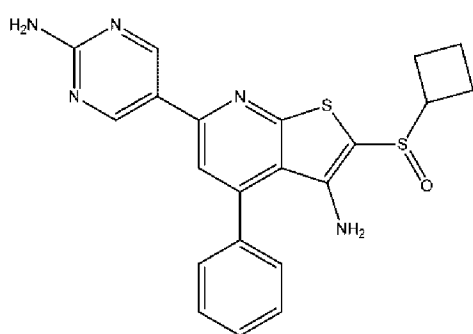
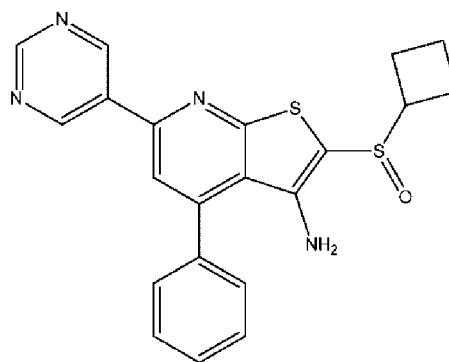
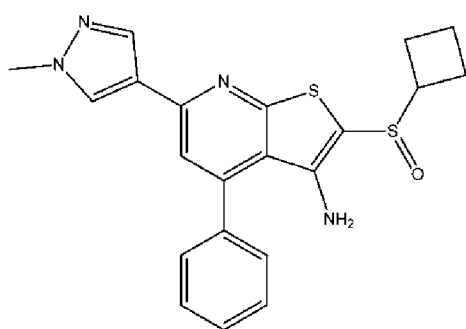
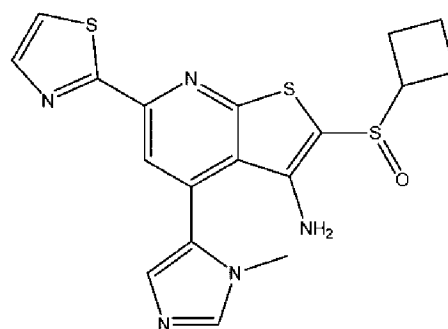
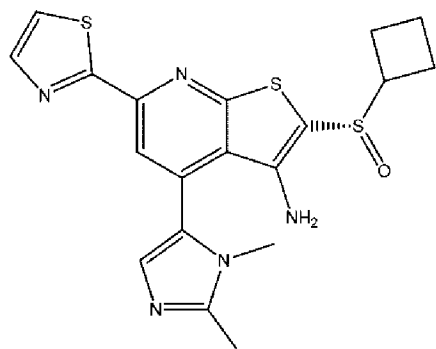
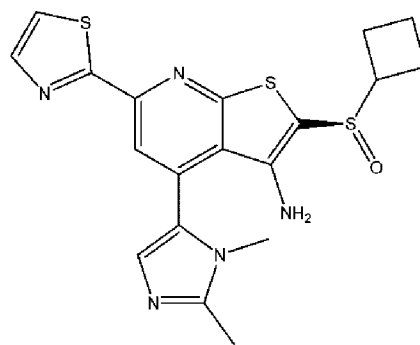
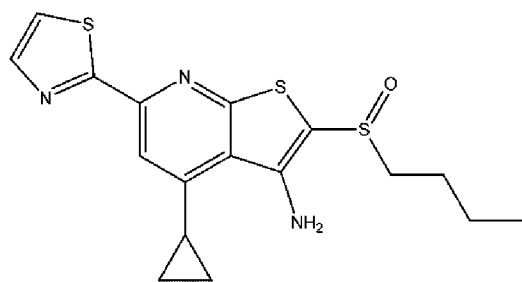
[00223] В еще одних вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NHCH_2CH_2OH$ или $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

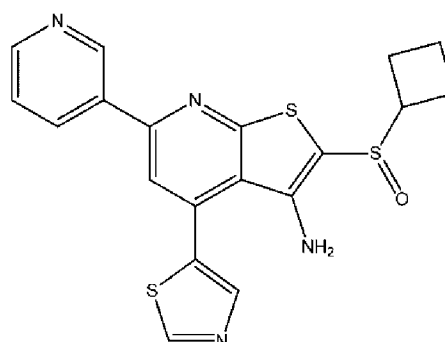
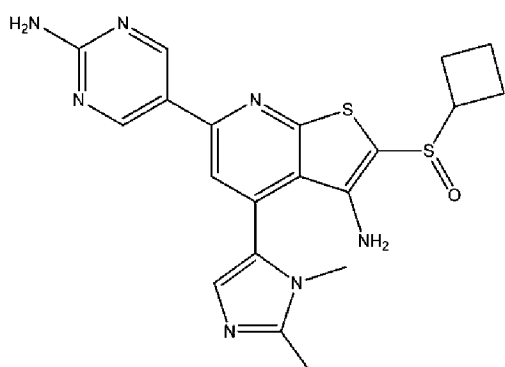
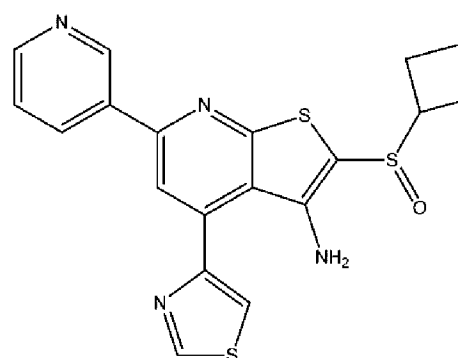
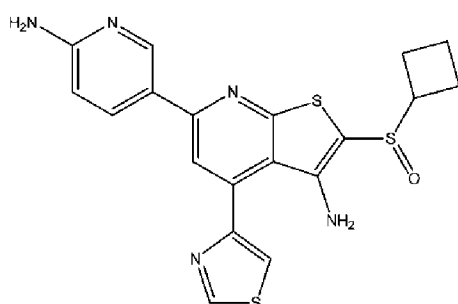
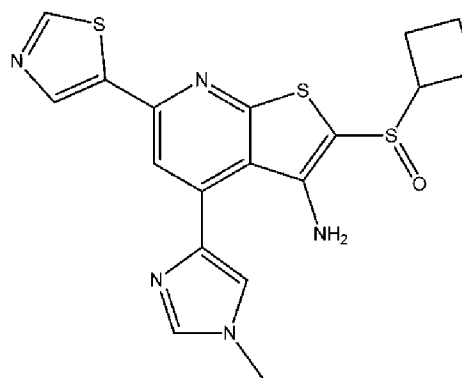
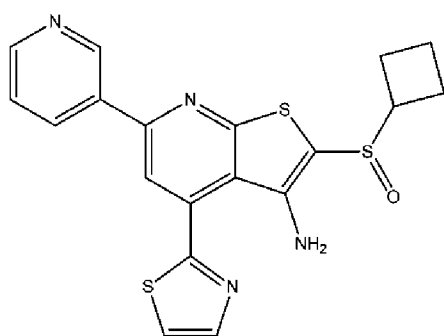
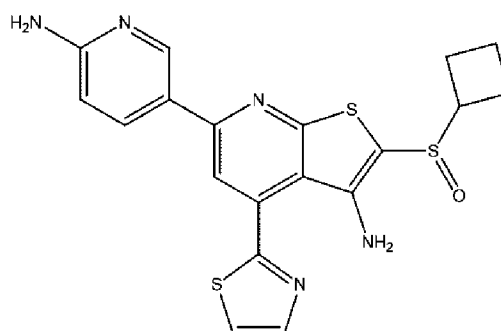
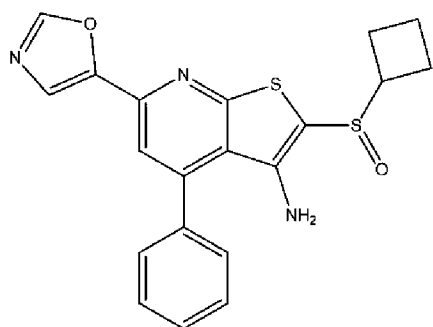
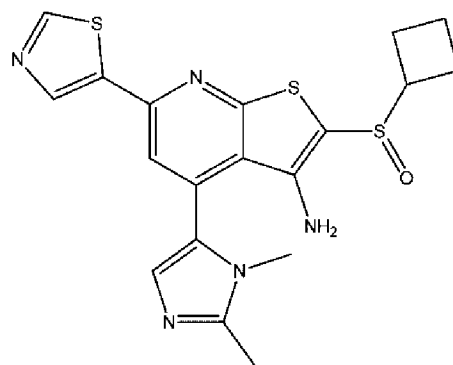
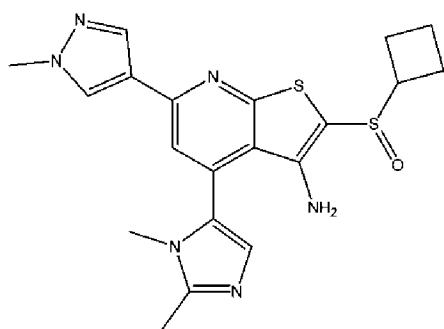
[00224] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой галоген, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6\text{алкилен})-OH$, $-S(O)_m(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)-(3-6\text{-членный-циклоалкил})$, $C_1-C_6\text{алкил}$, $C_1-C_6\text{галогеналкил}$, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл.

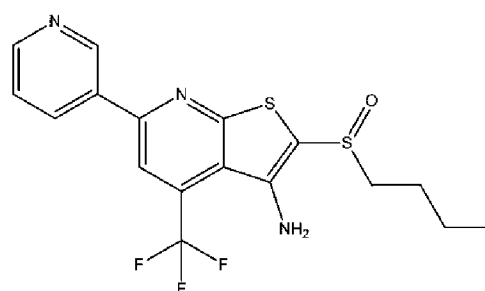
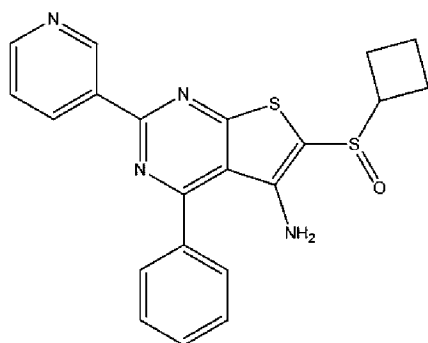
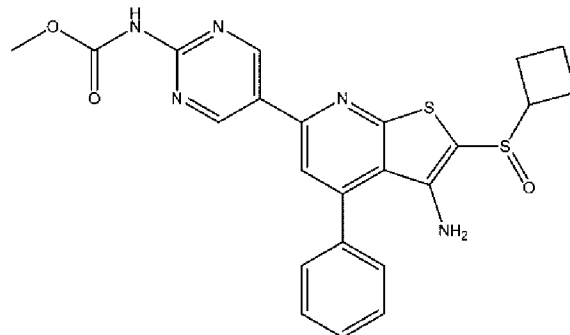
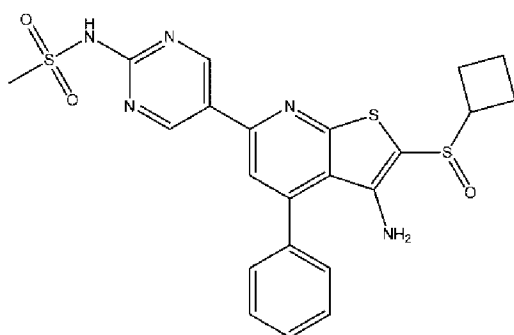
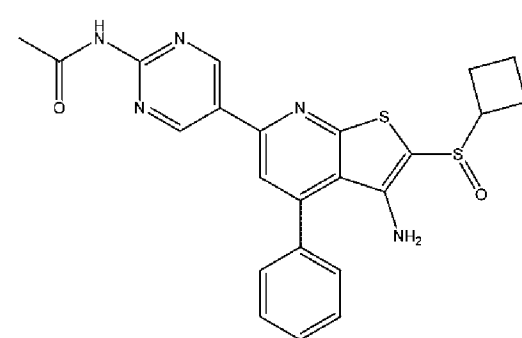
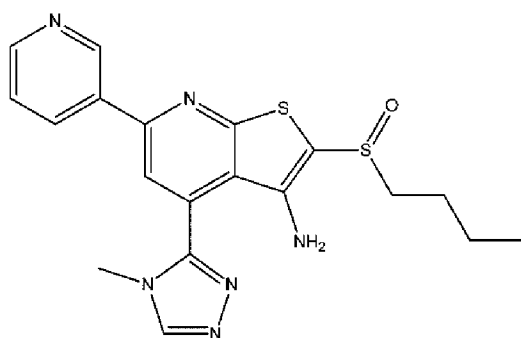
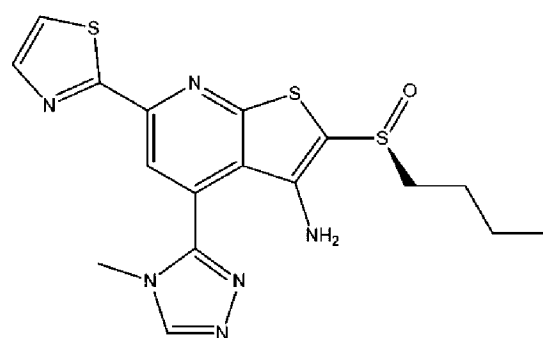
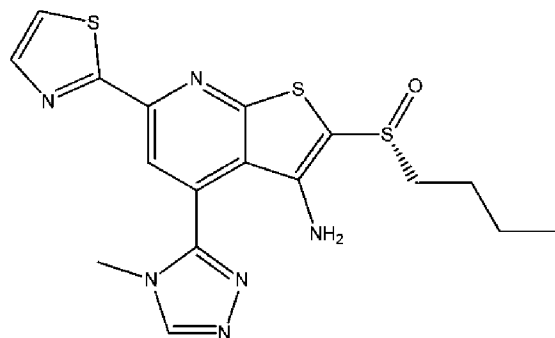
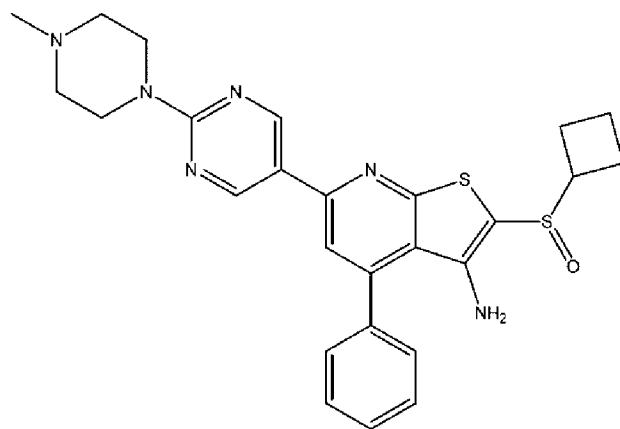
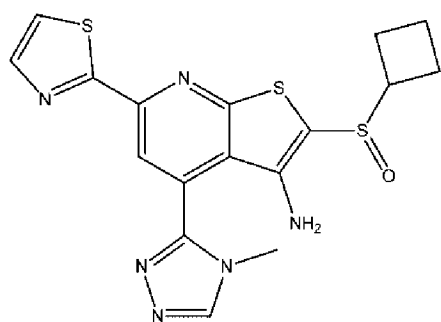
[00225] В некоторых вариантах осуществления n равняется 1.

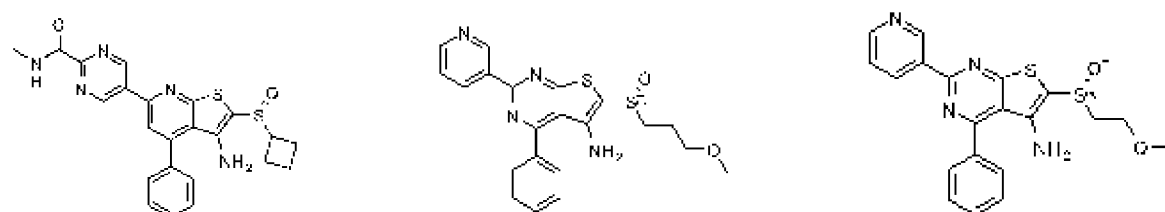
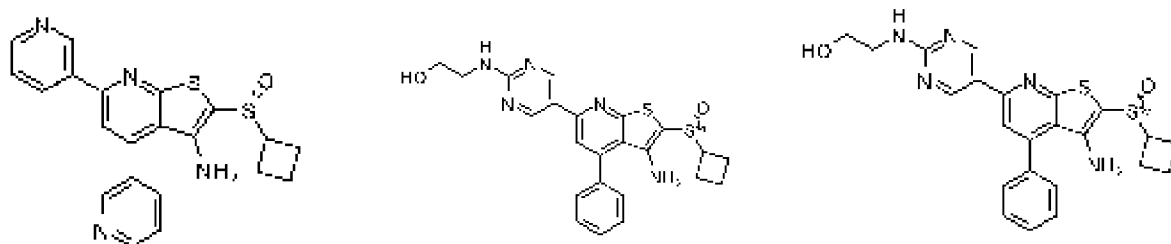
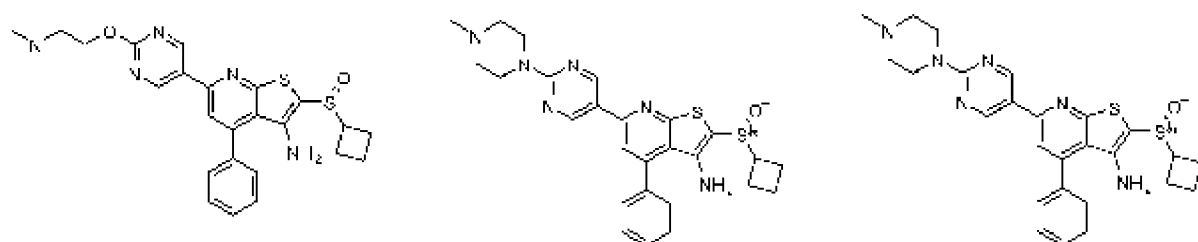
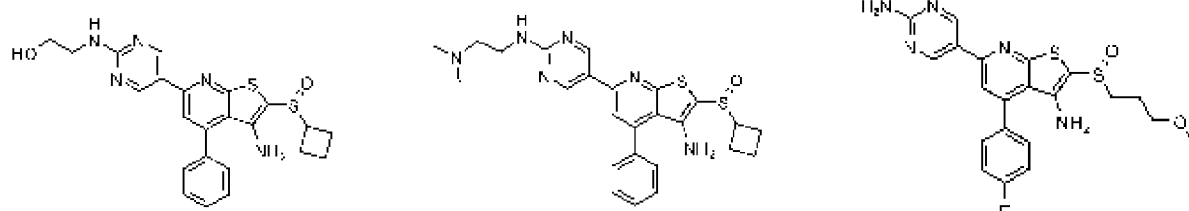
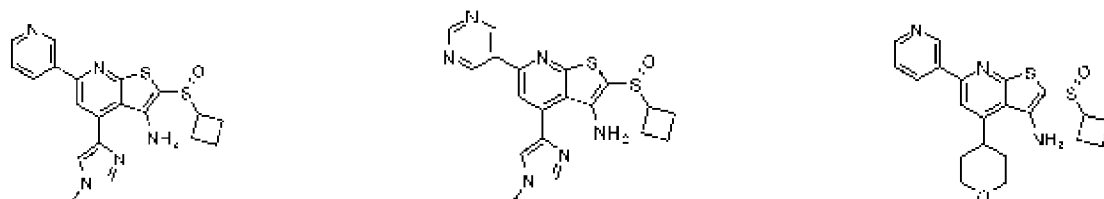
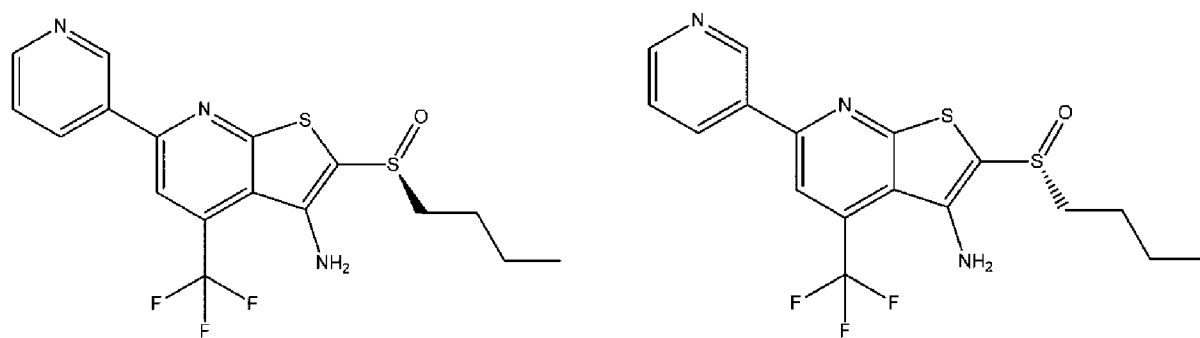
[00226] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH может включать соединение, выбранное из группы, состоящей из:

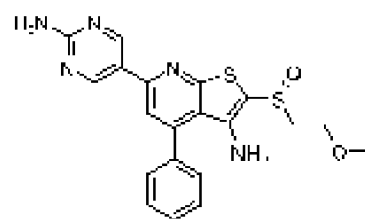
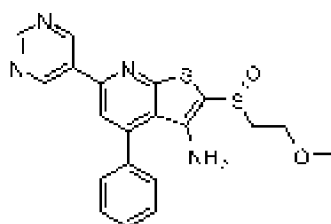
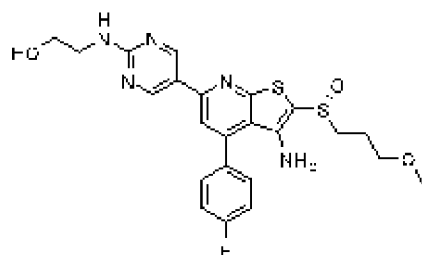
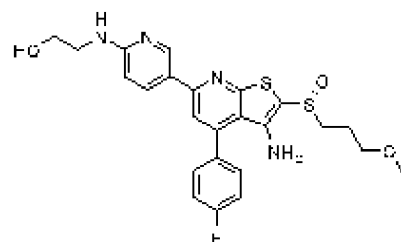
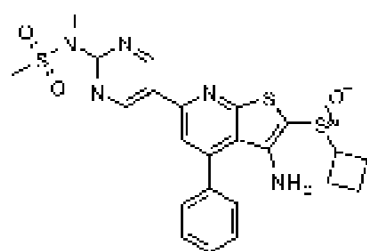
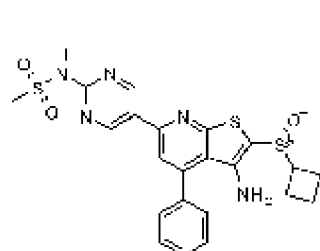
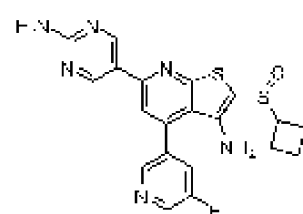
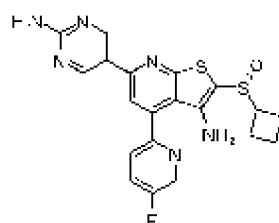
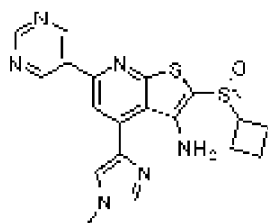
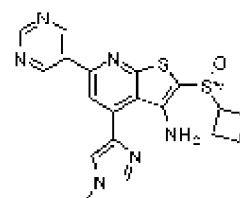
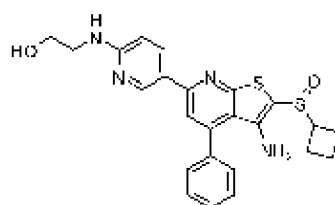
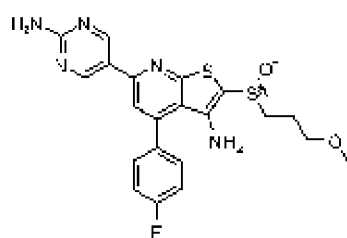
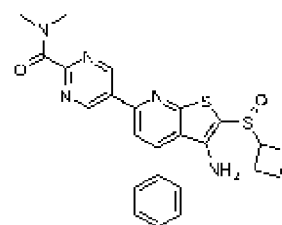
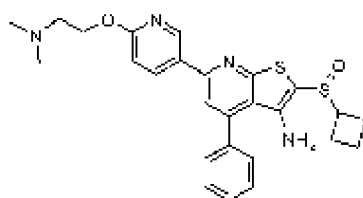
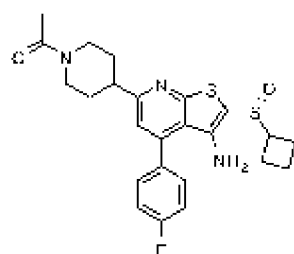
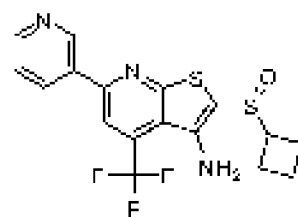
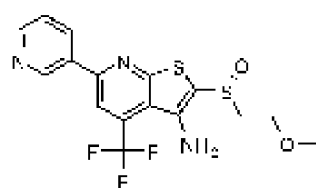
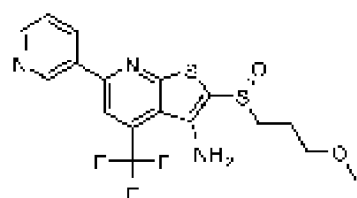


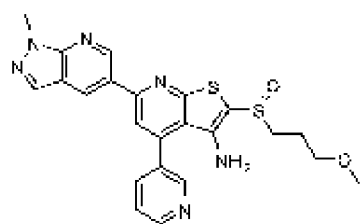




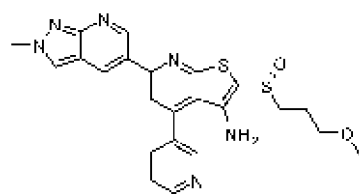




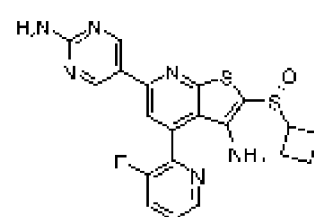




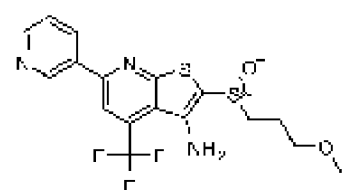
,



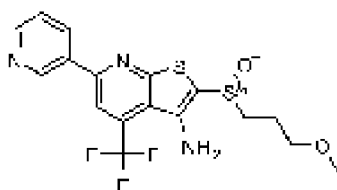
,



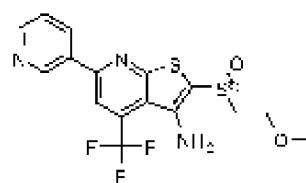
,



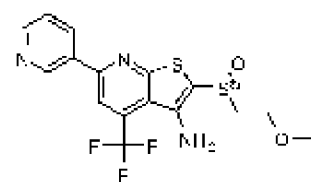
,



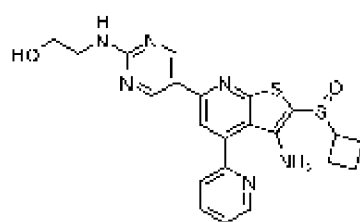
,



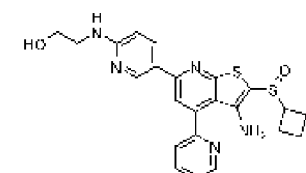
,



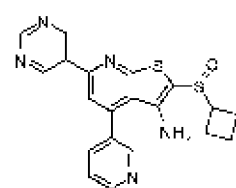
,



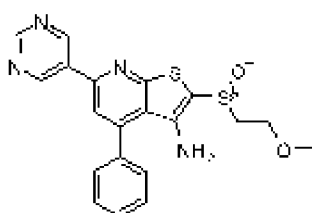
,



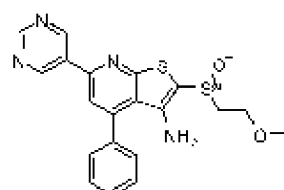
,



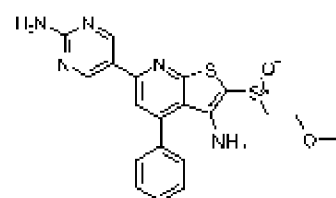
,



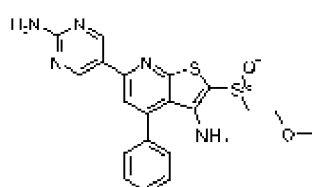
,



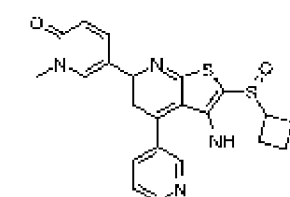
,



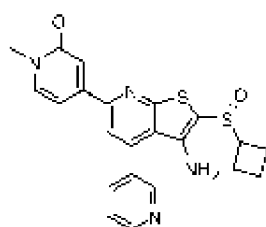
,



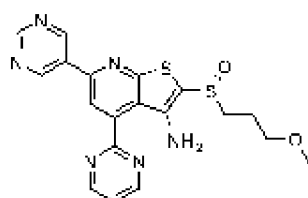
,



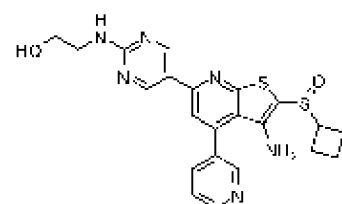
,



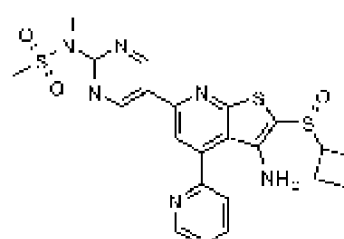
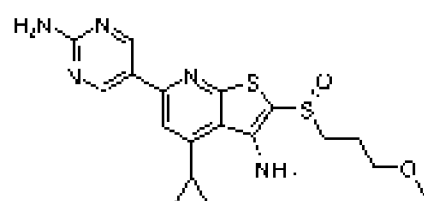
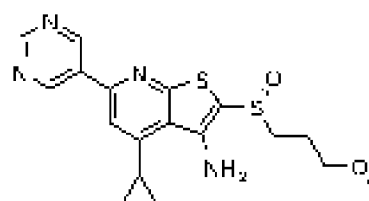
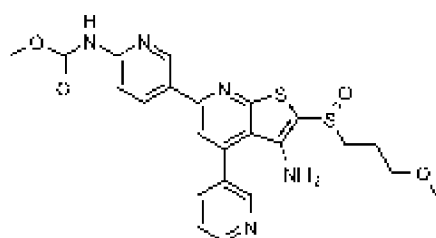
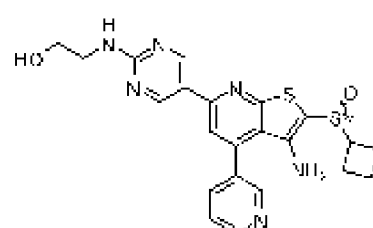
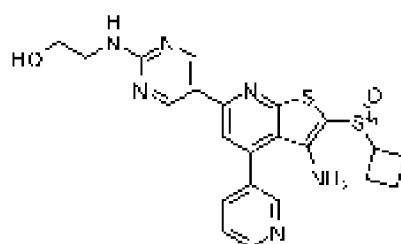
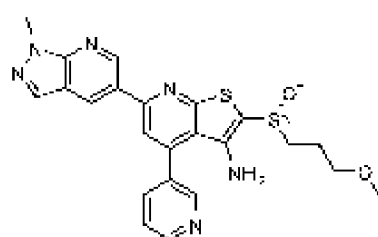
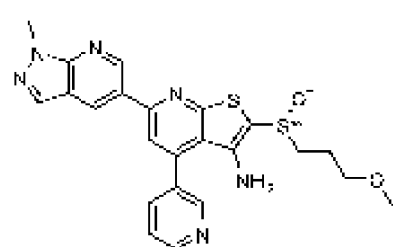
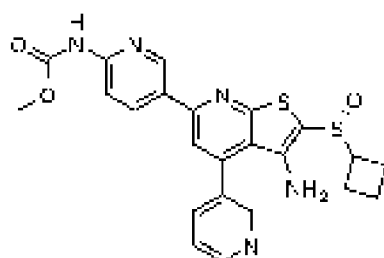
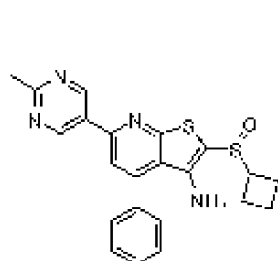
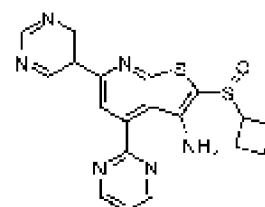
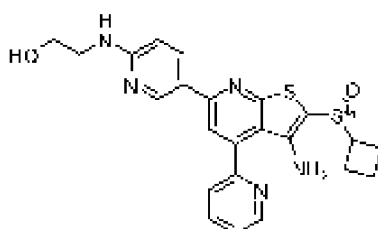
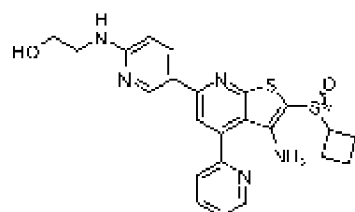
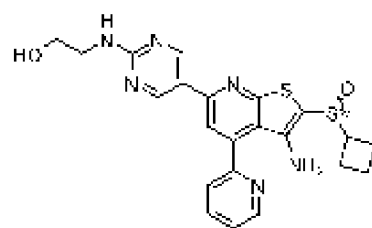
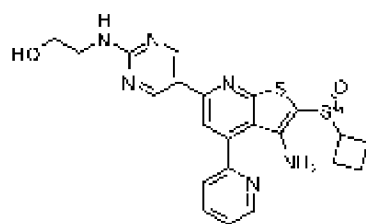
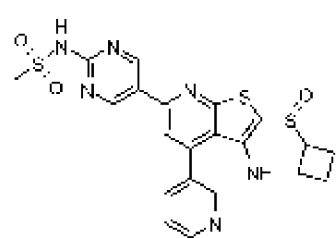
,

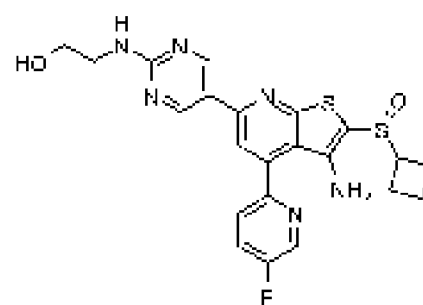
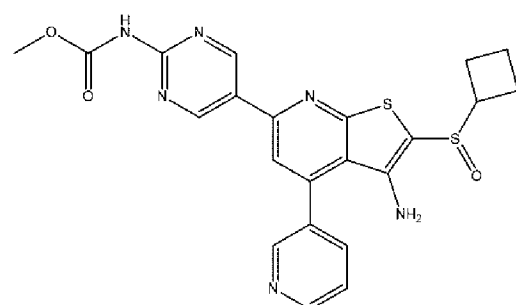
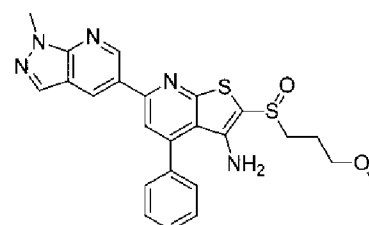
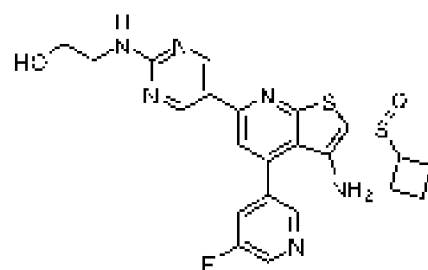
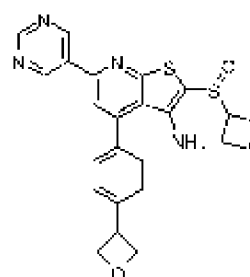
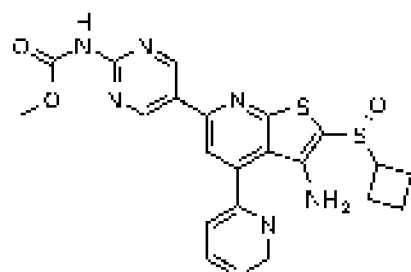
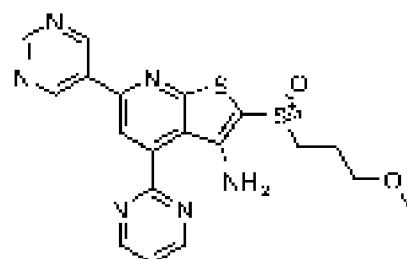
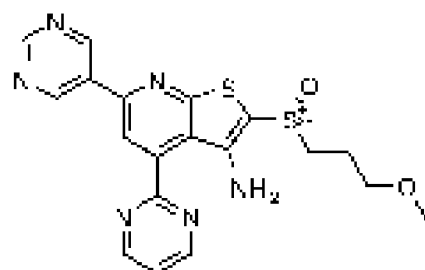
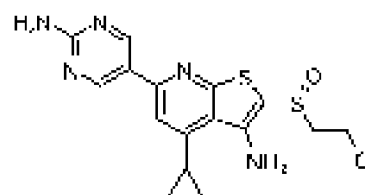
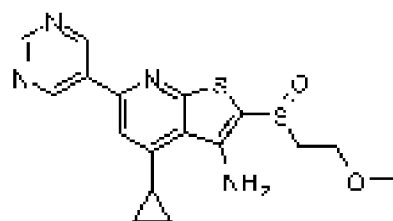


,

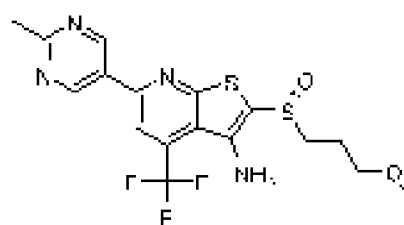
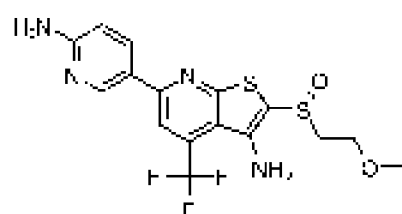
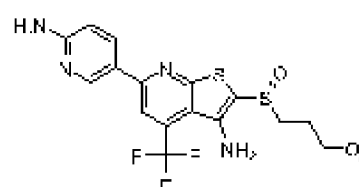
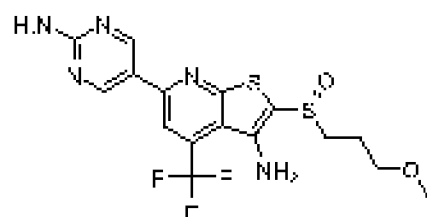
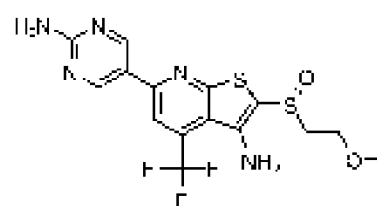
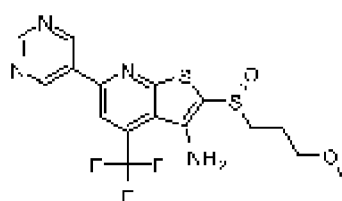
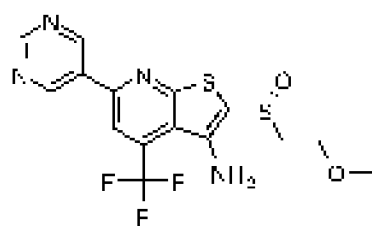
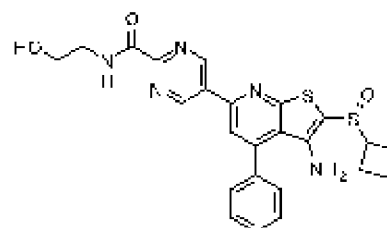
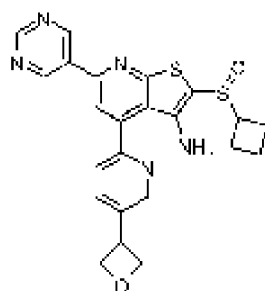
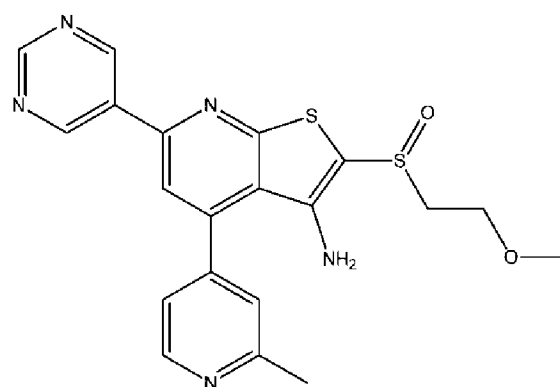
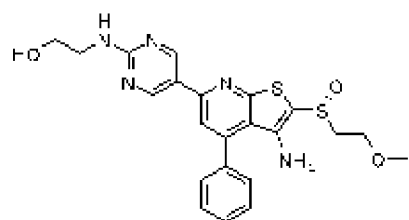


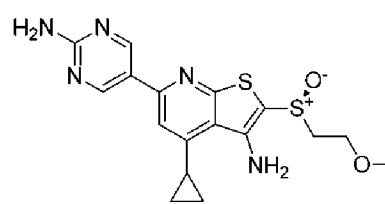
,

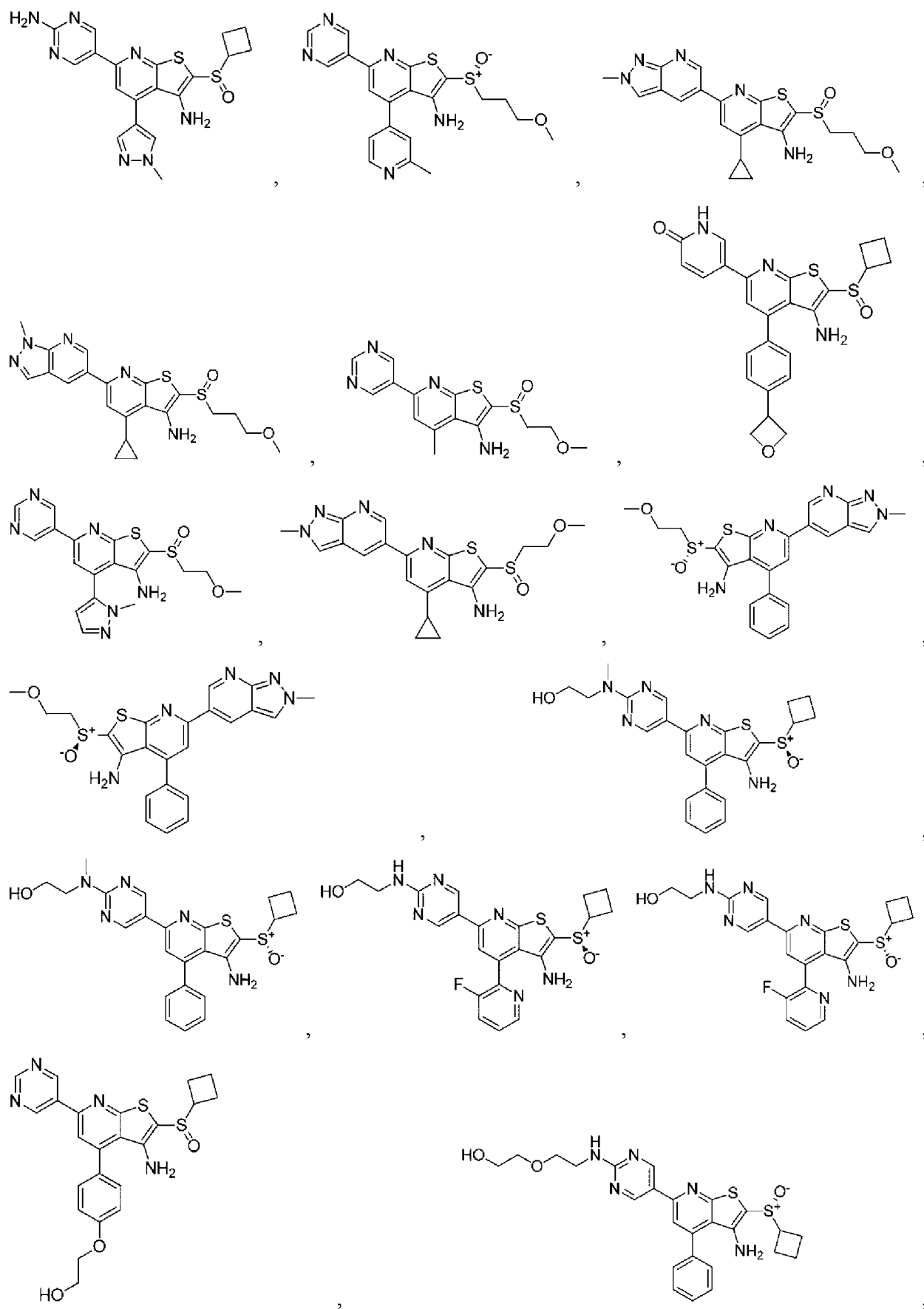


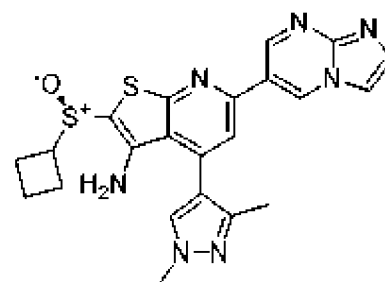
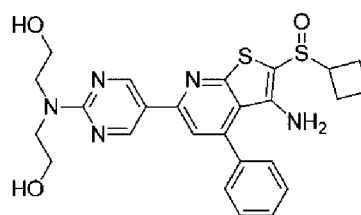
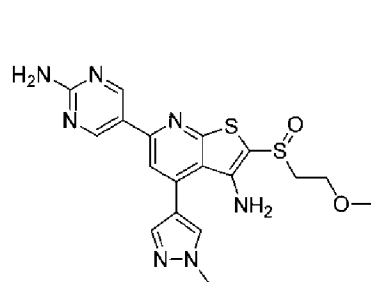
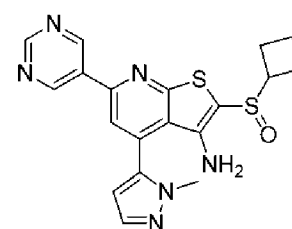
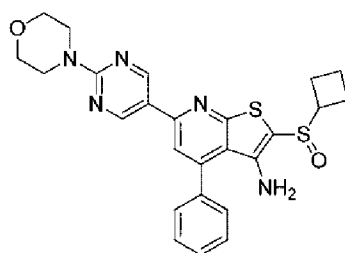
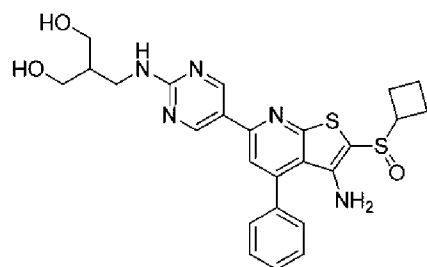
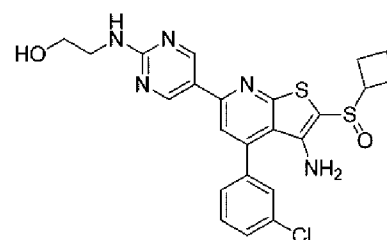
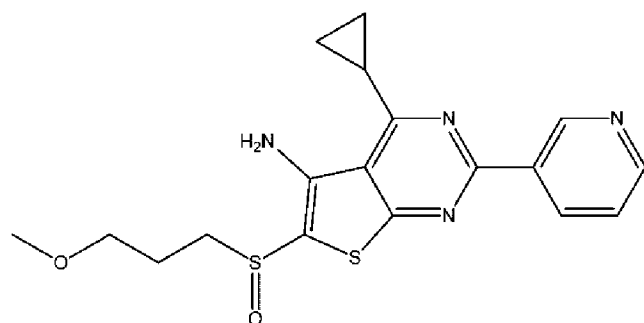
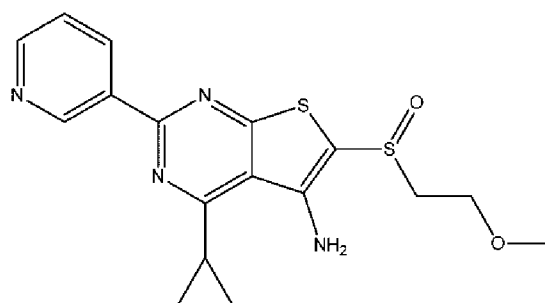
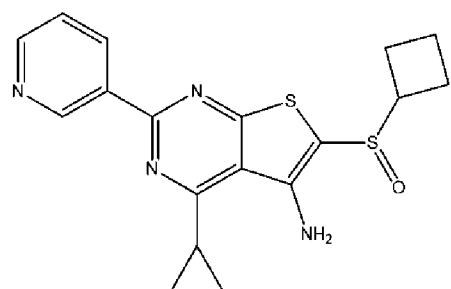
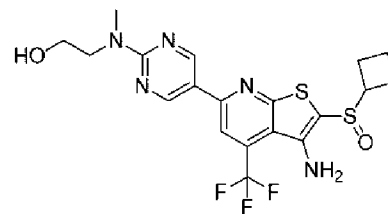
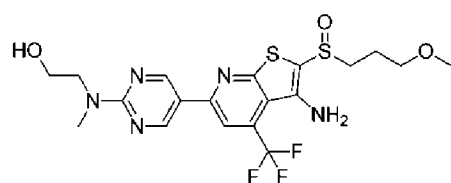
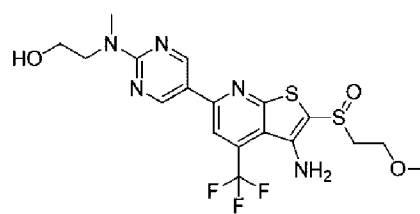
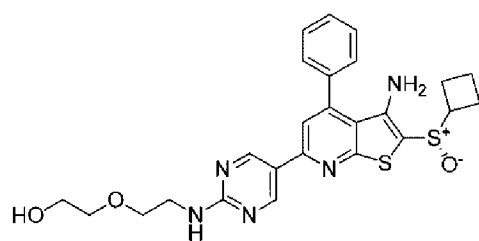


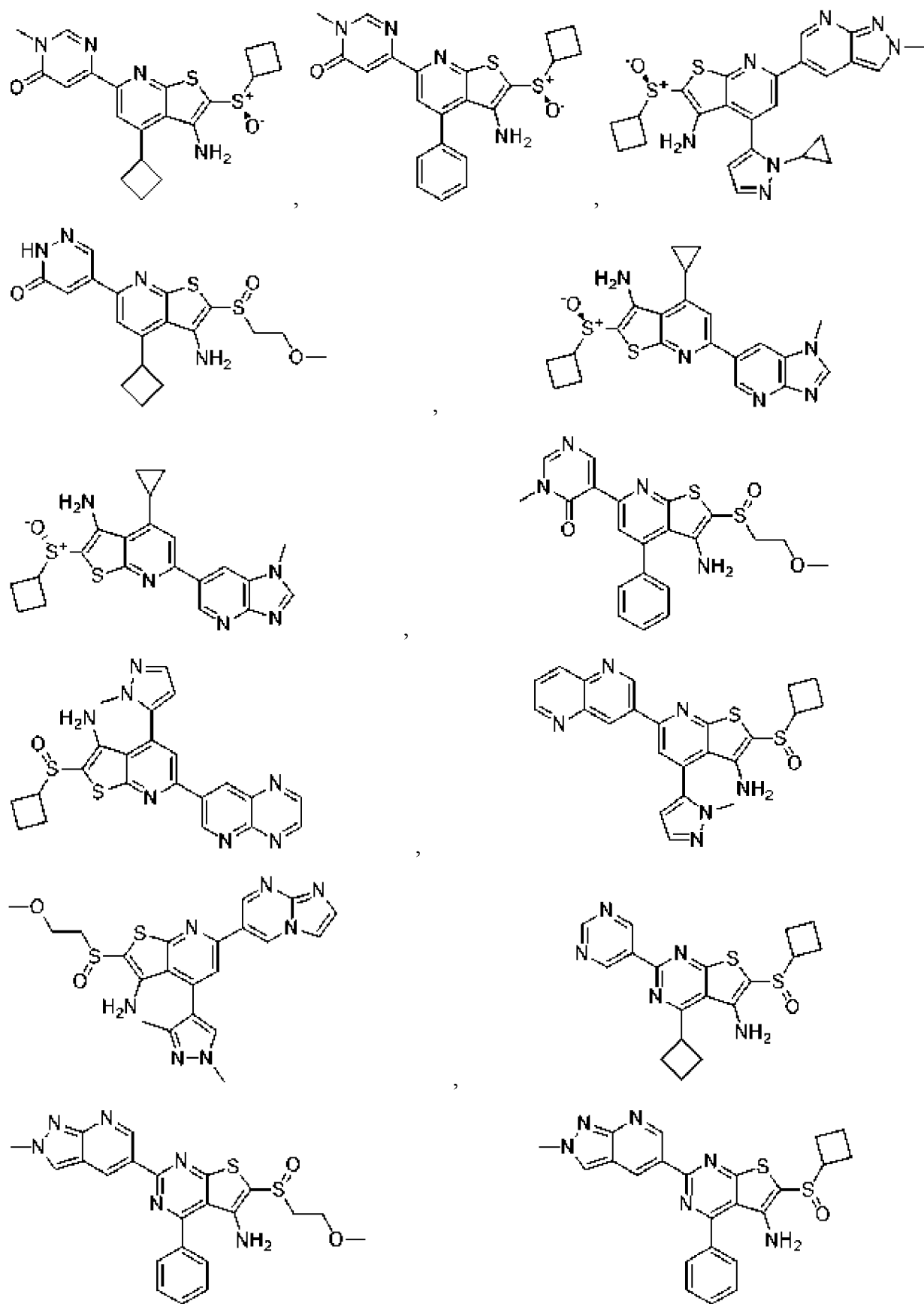


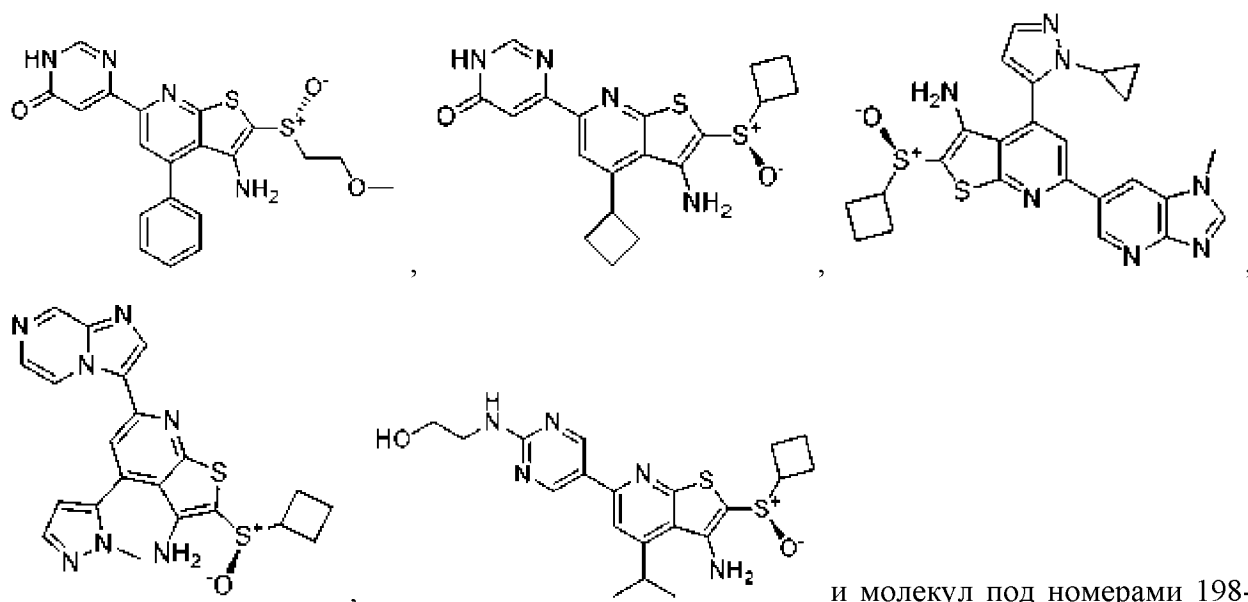








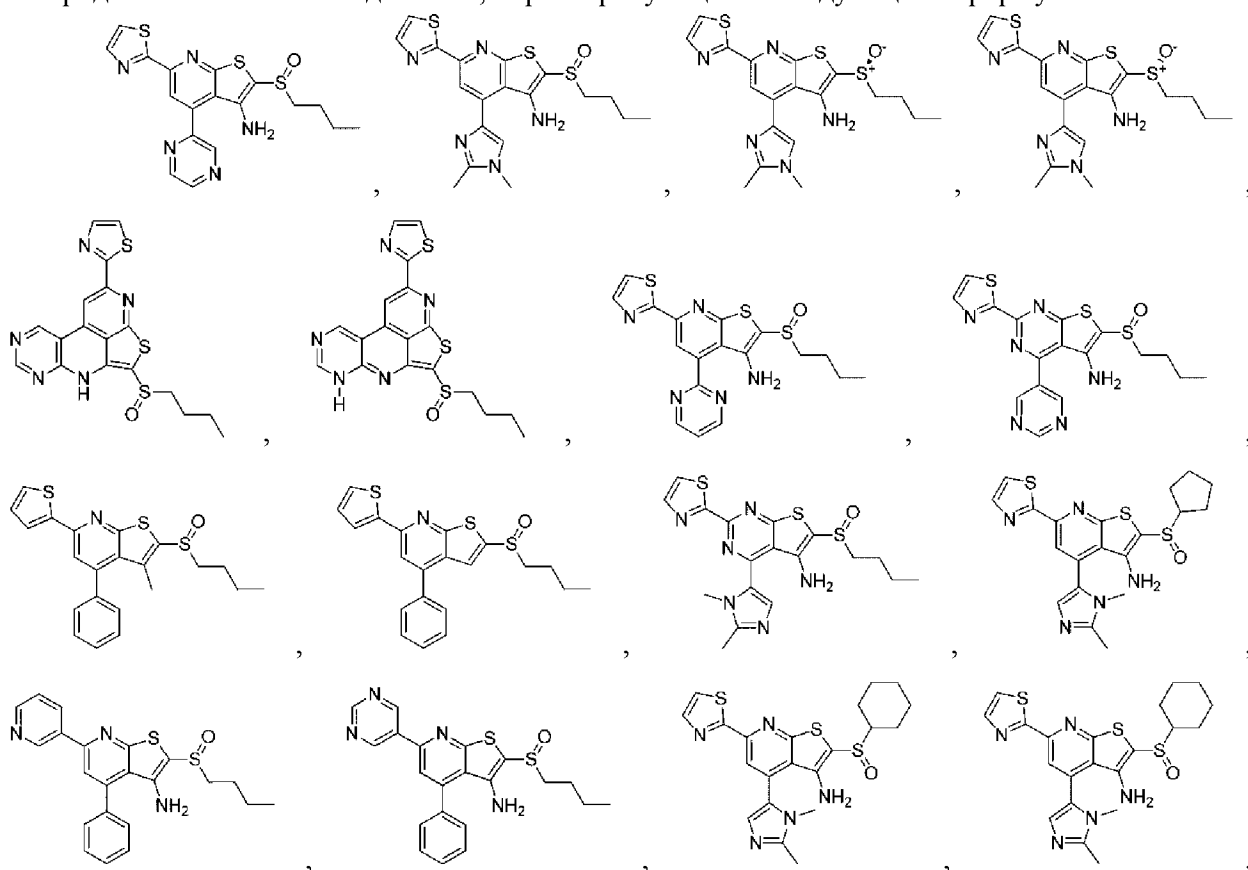


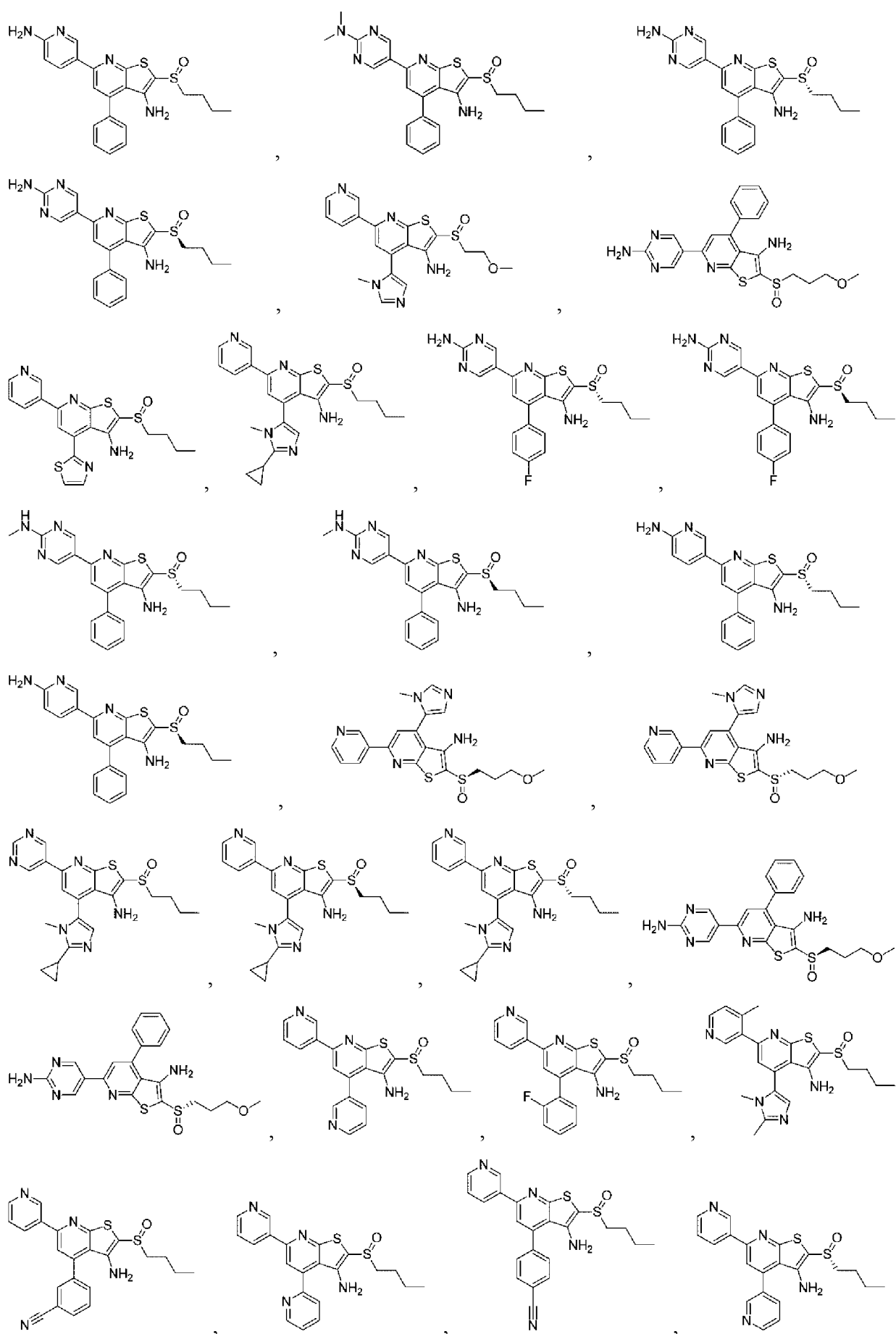


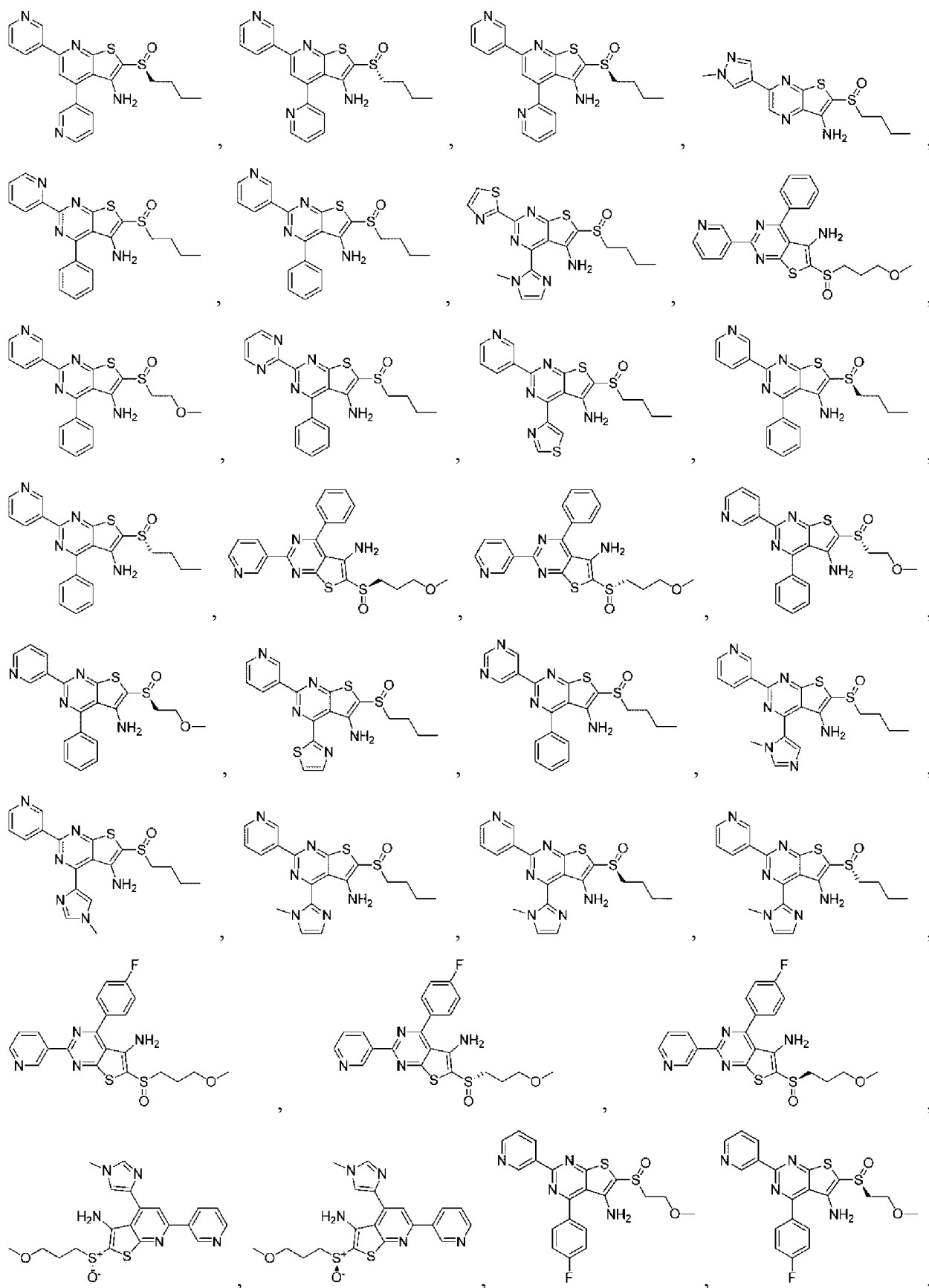
и молекул под номерами 198-434 в таблице 1, или его фармацевтически приемлемые соли, его таутомеры и его сольваты.

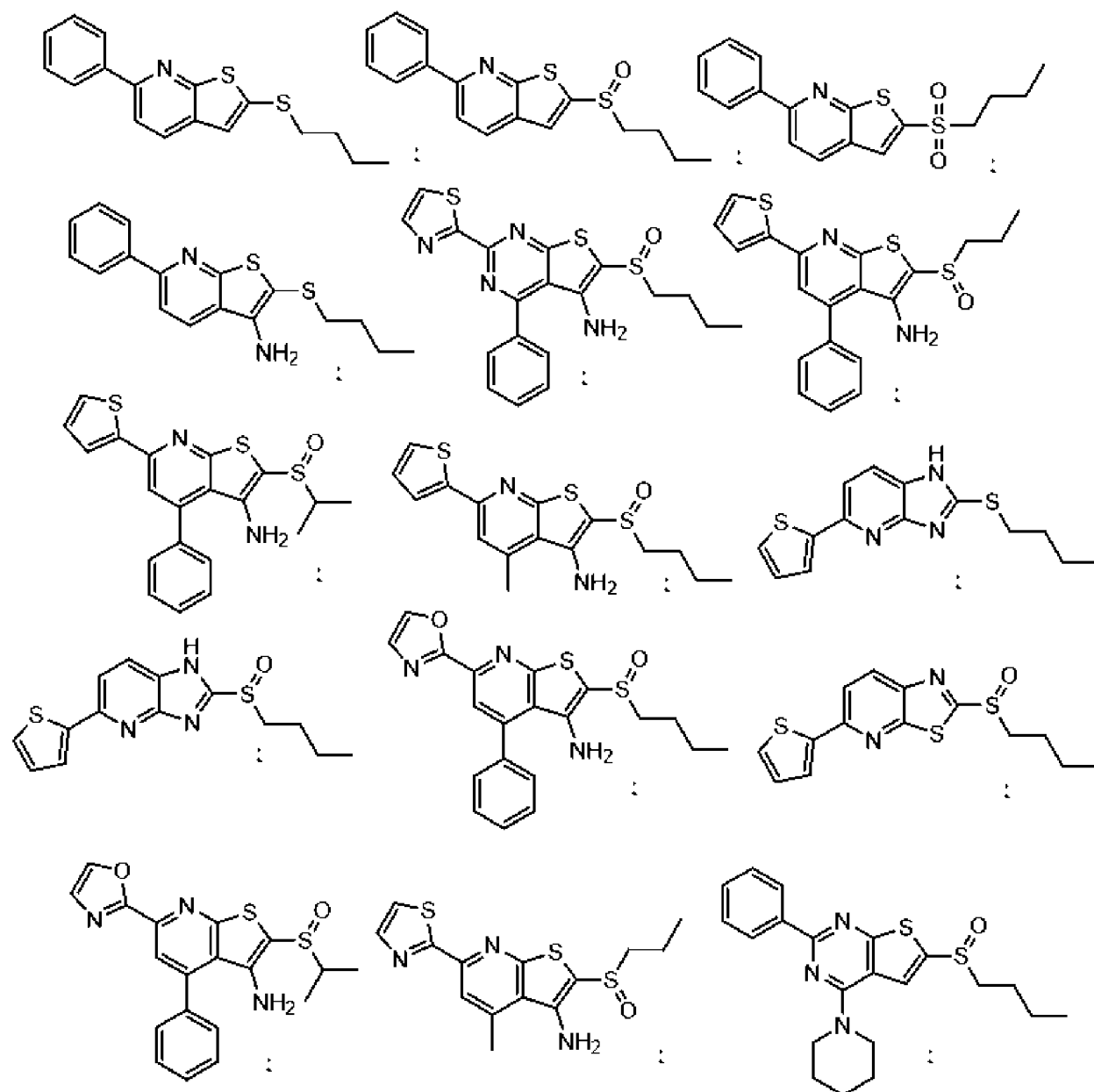
[00227] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH выбран из соединений, раскрытых в любом из примеров 1-323, или их фармацевтически приемлемых солей, их таутомеров и сольватов.

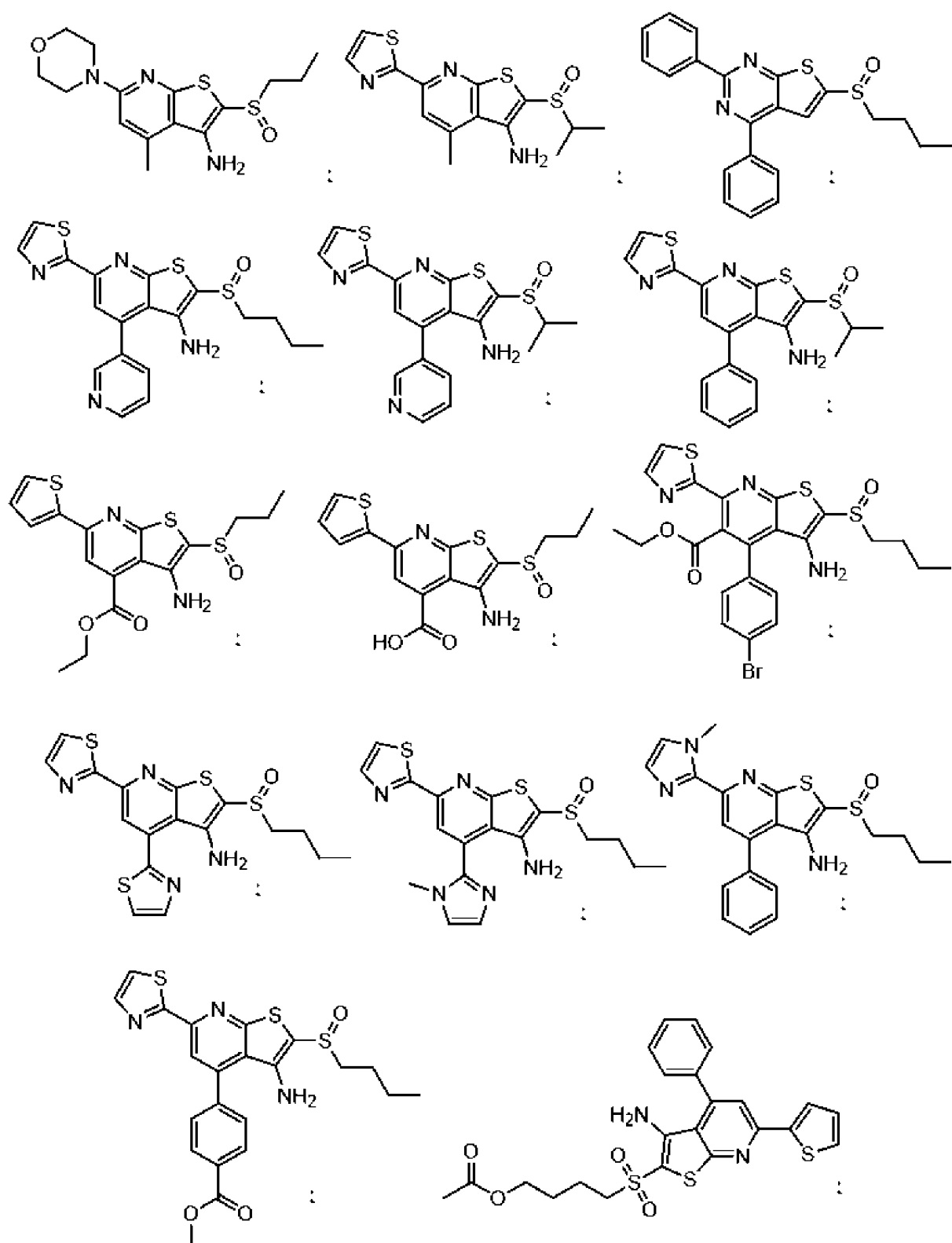
[00228] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH, характеризующийся формулами I, IA, II, III, IV, V, VI, VII или VIII (т. е. формулами I-VIII), не представляет собой соединение, характеризующееся следующими формулами:

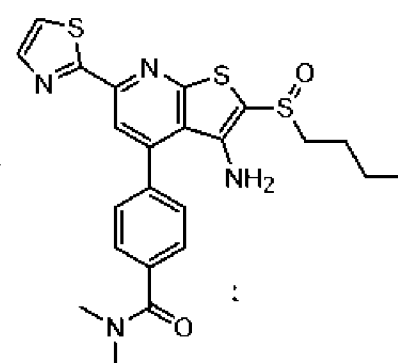
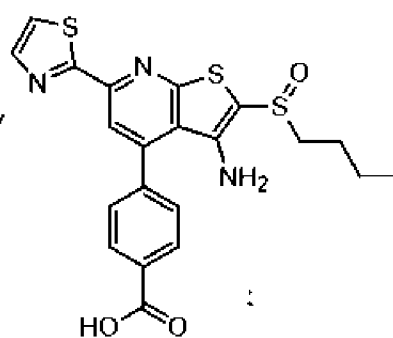
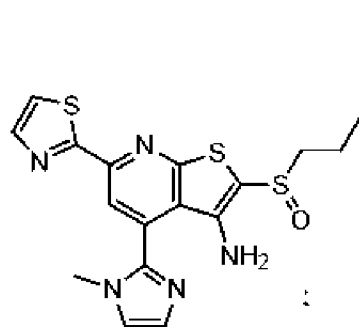
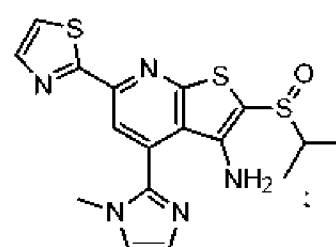
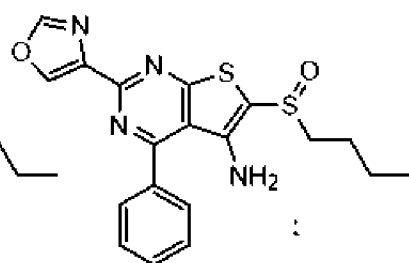
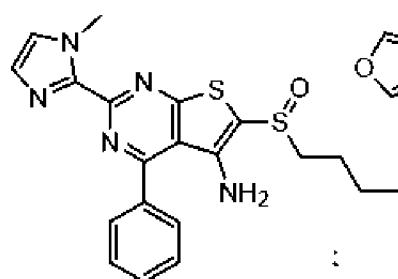
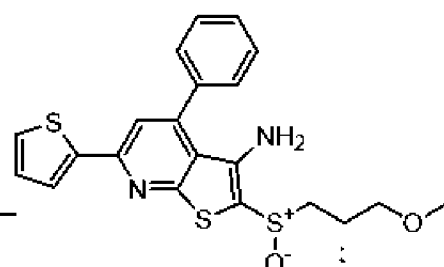
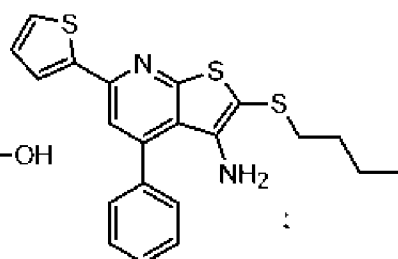
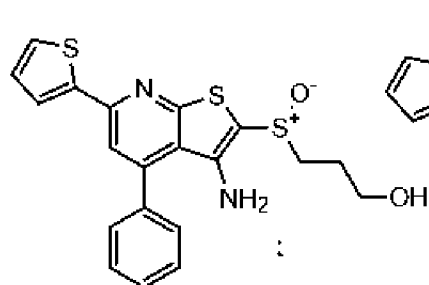
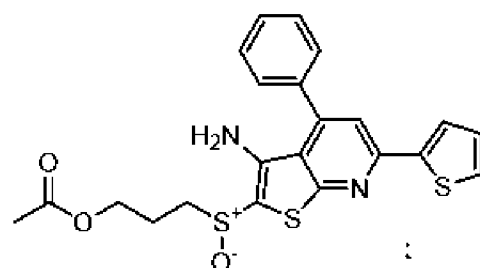
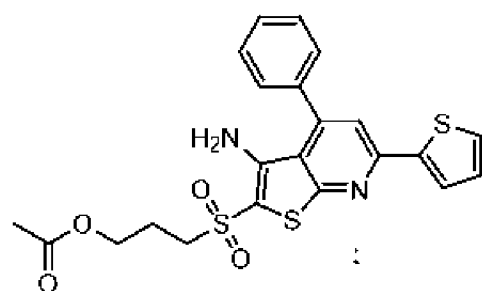
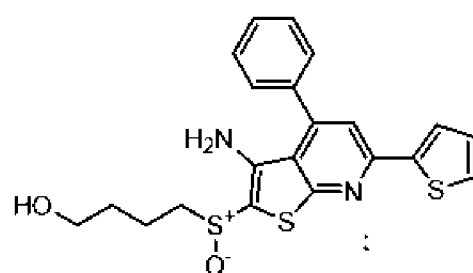
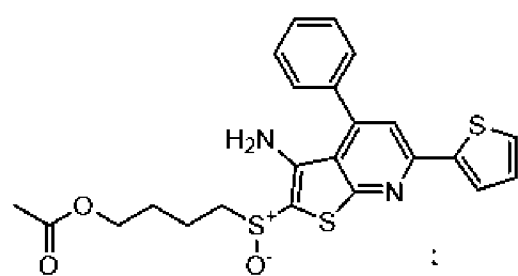


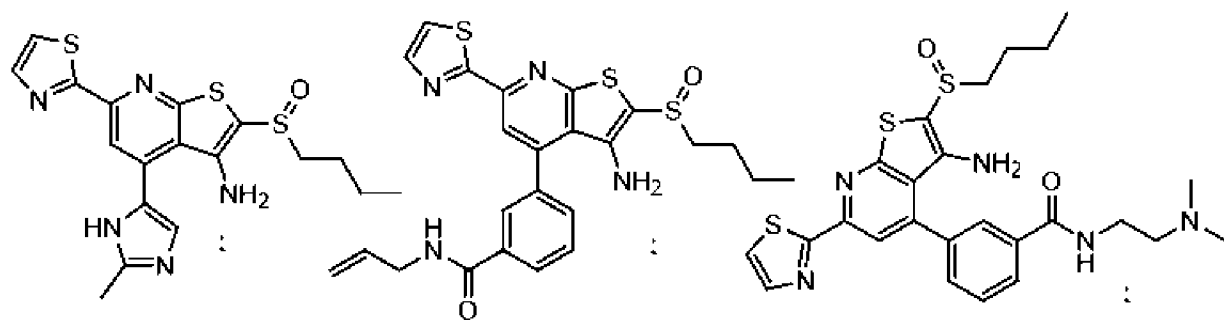
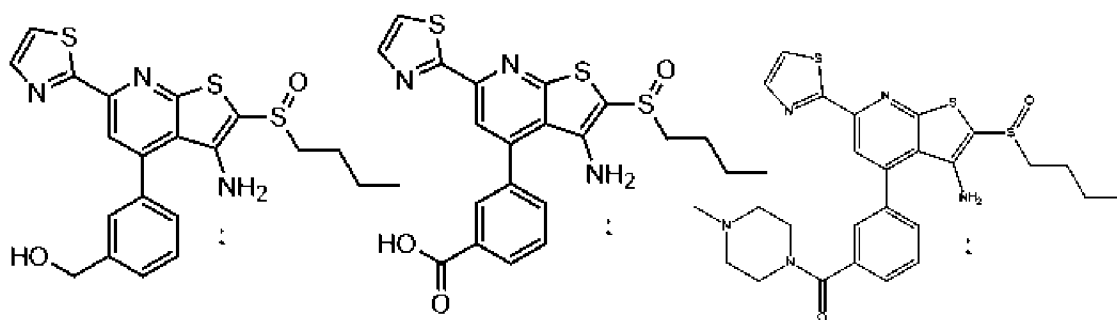
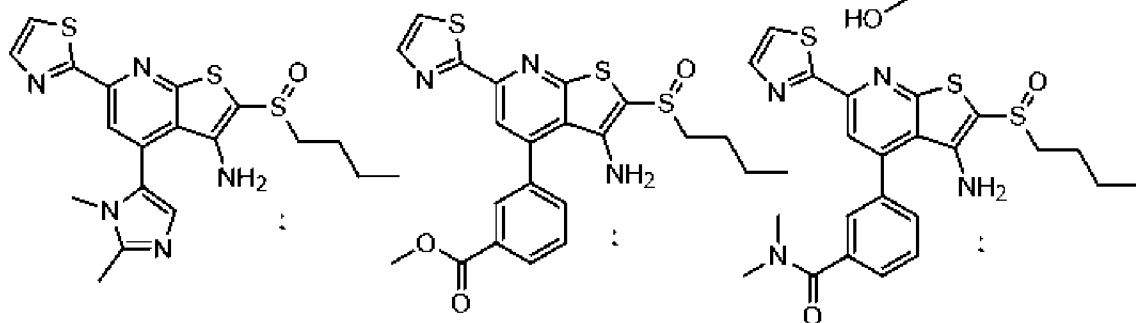
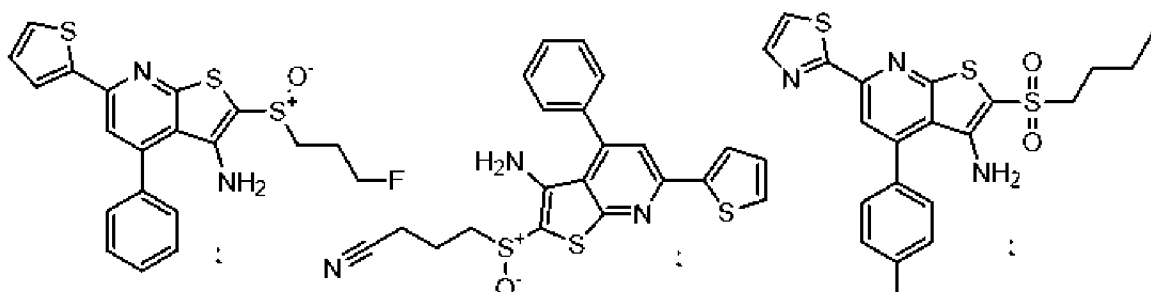


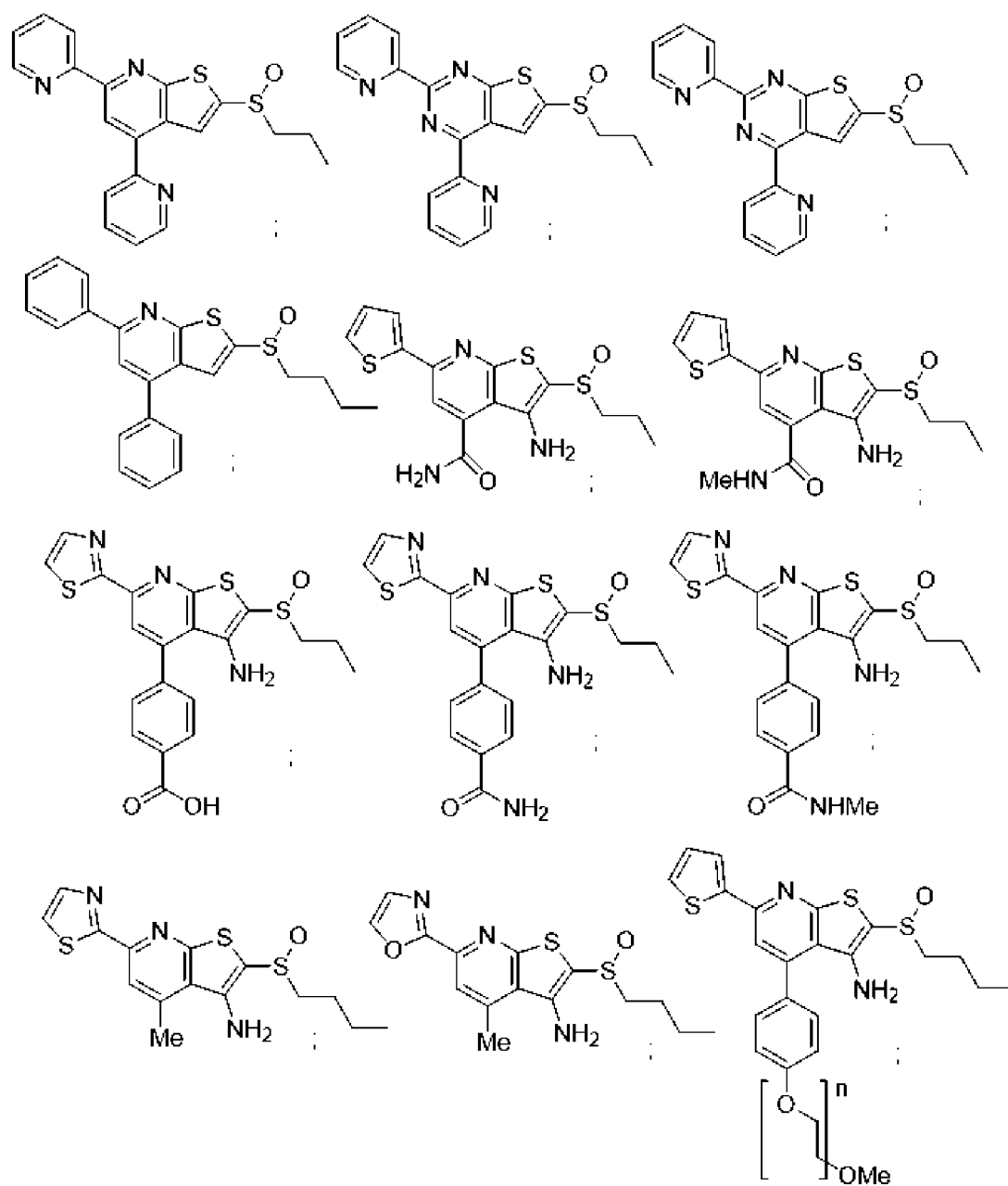


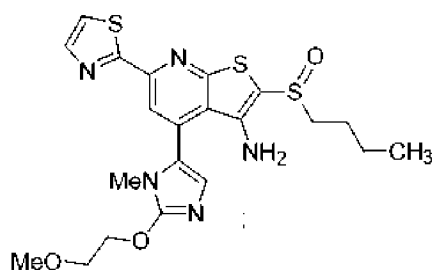
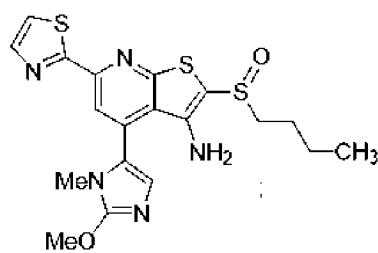
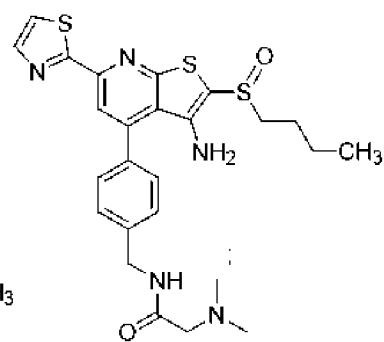
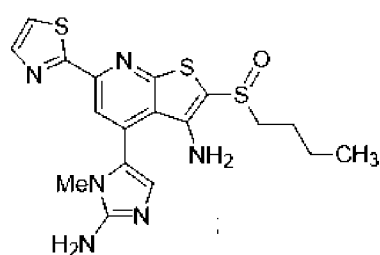
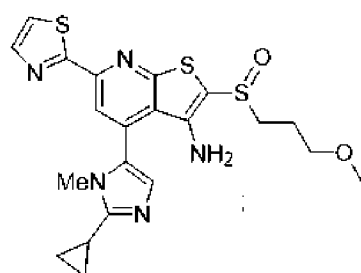
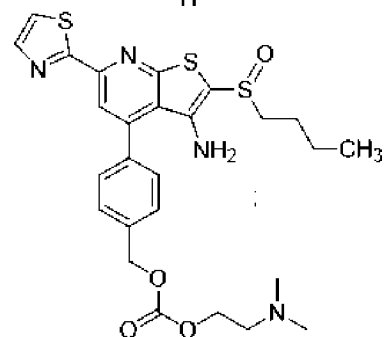
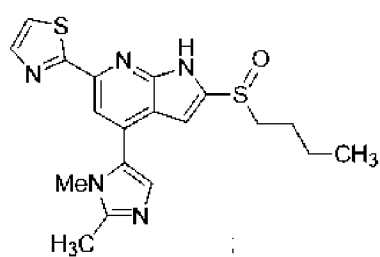
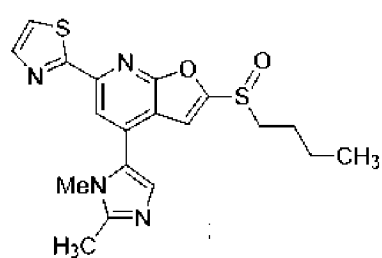
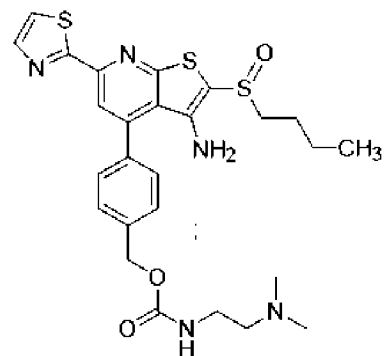
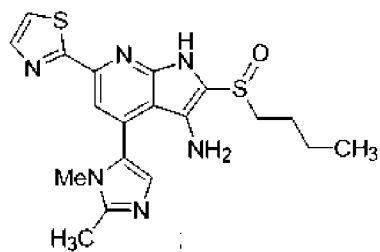
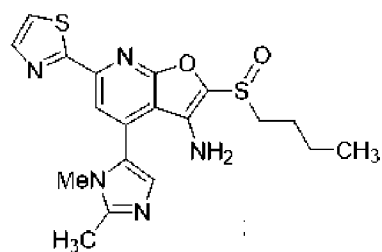
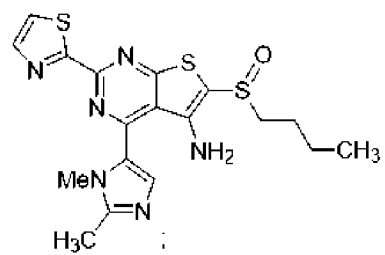
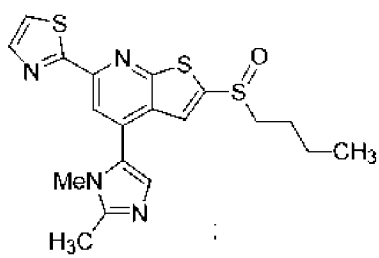
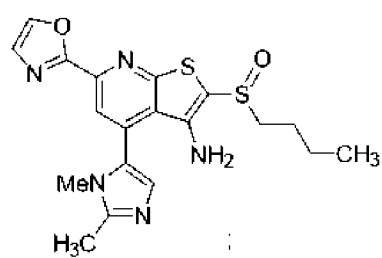


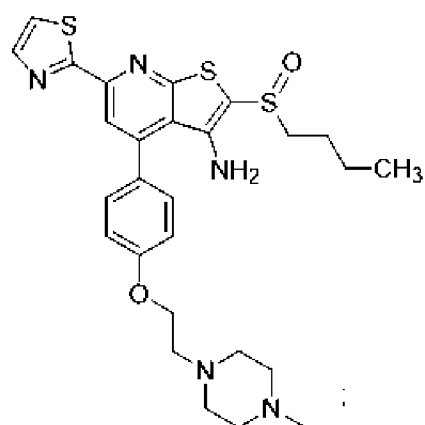
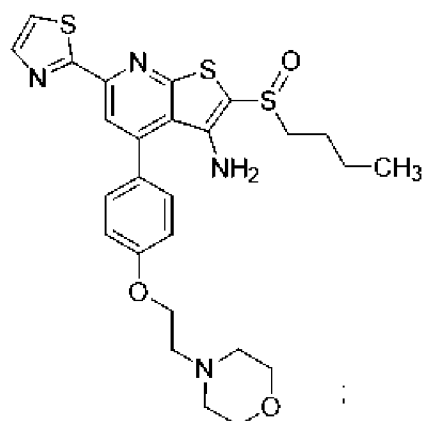
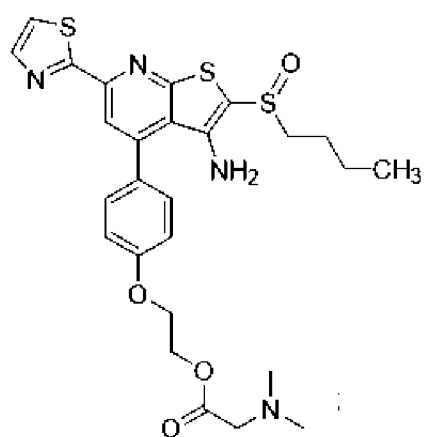
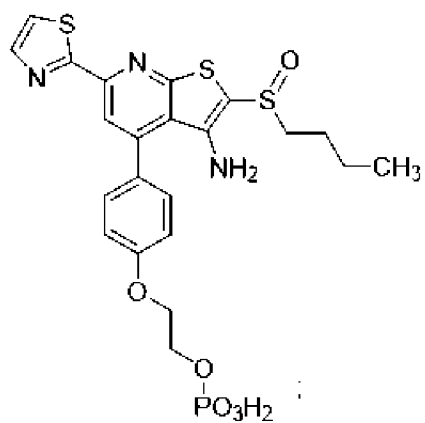
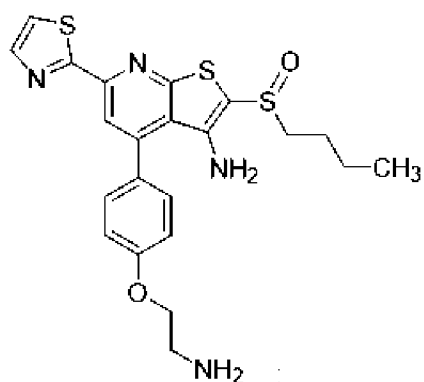
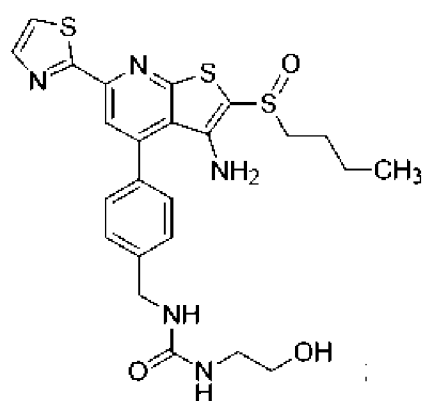


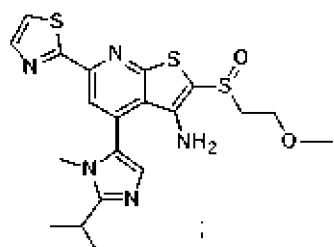
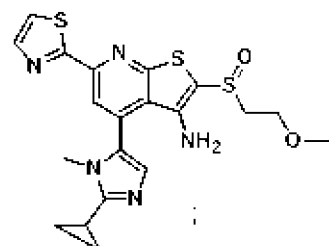
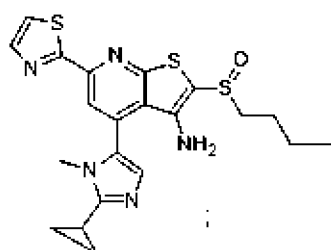
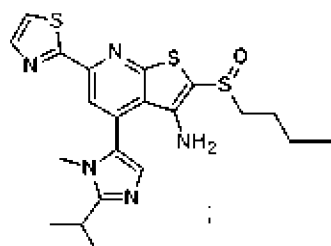
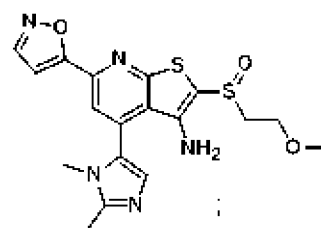
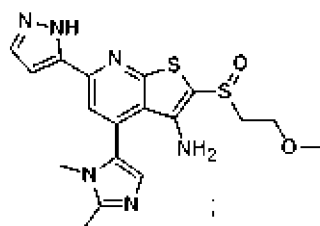
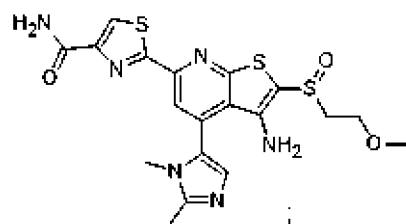
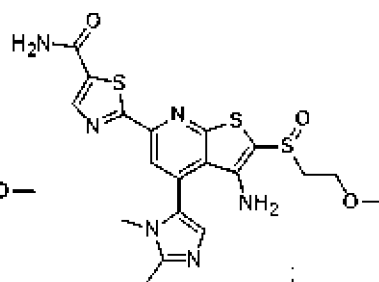
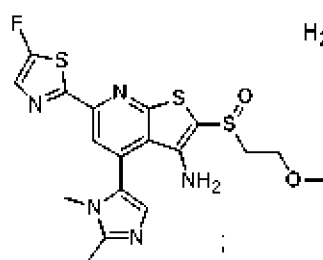
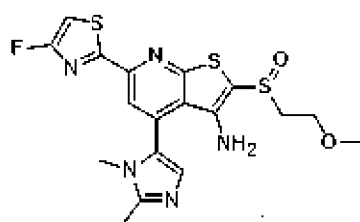
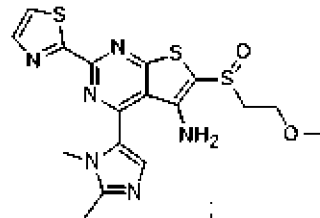
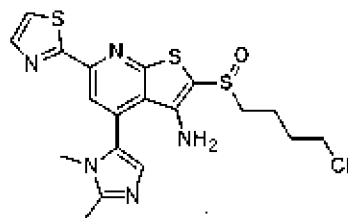
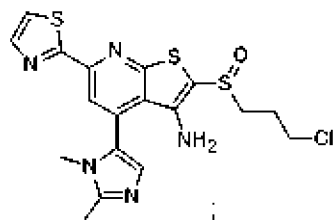
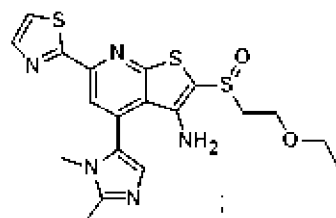
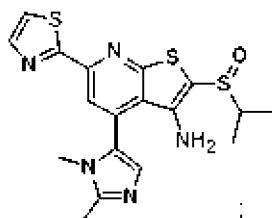
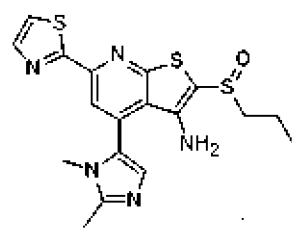


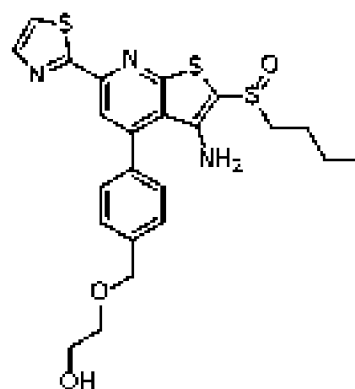
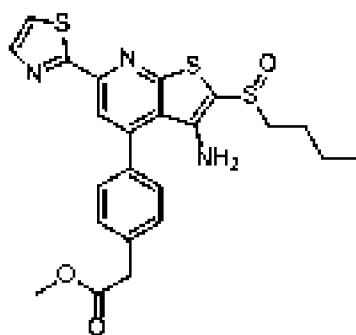
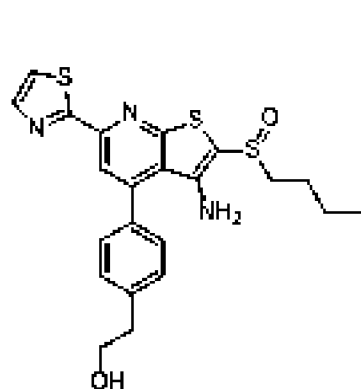
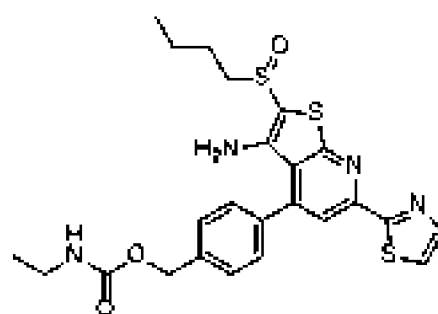
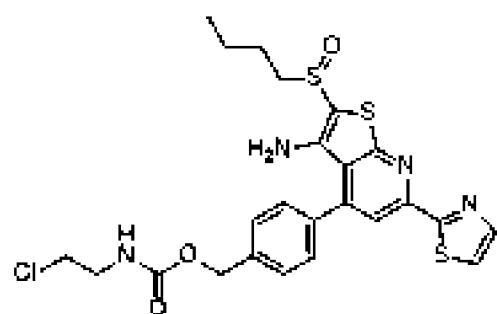
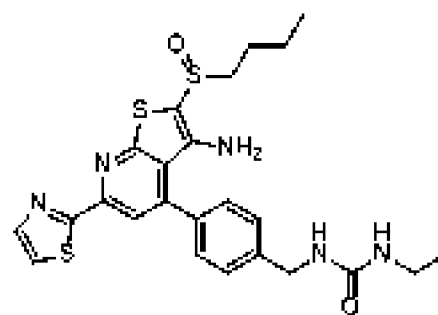
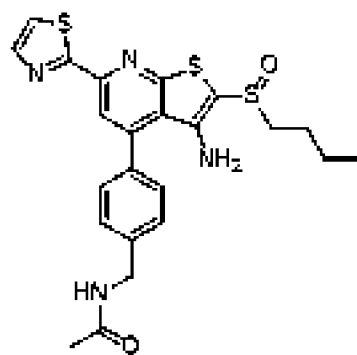
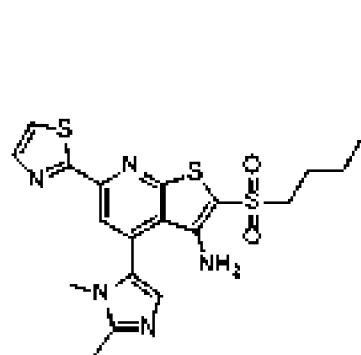
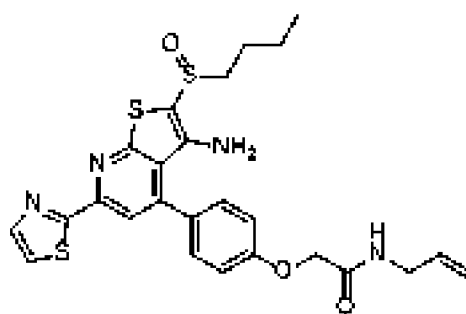
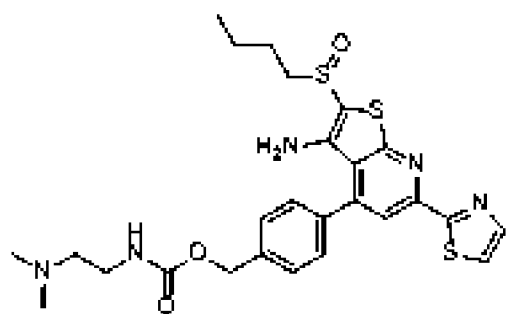
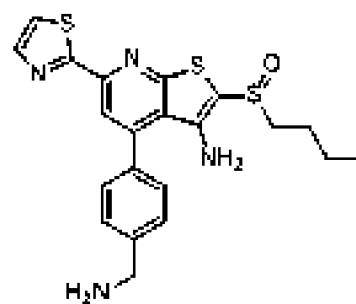
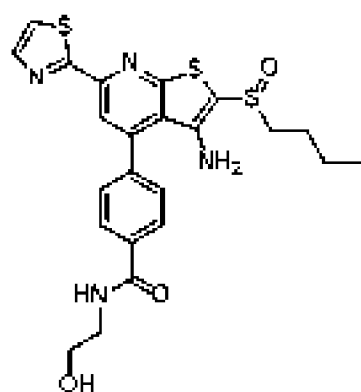


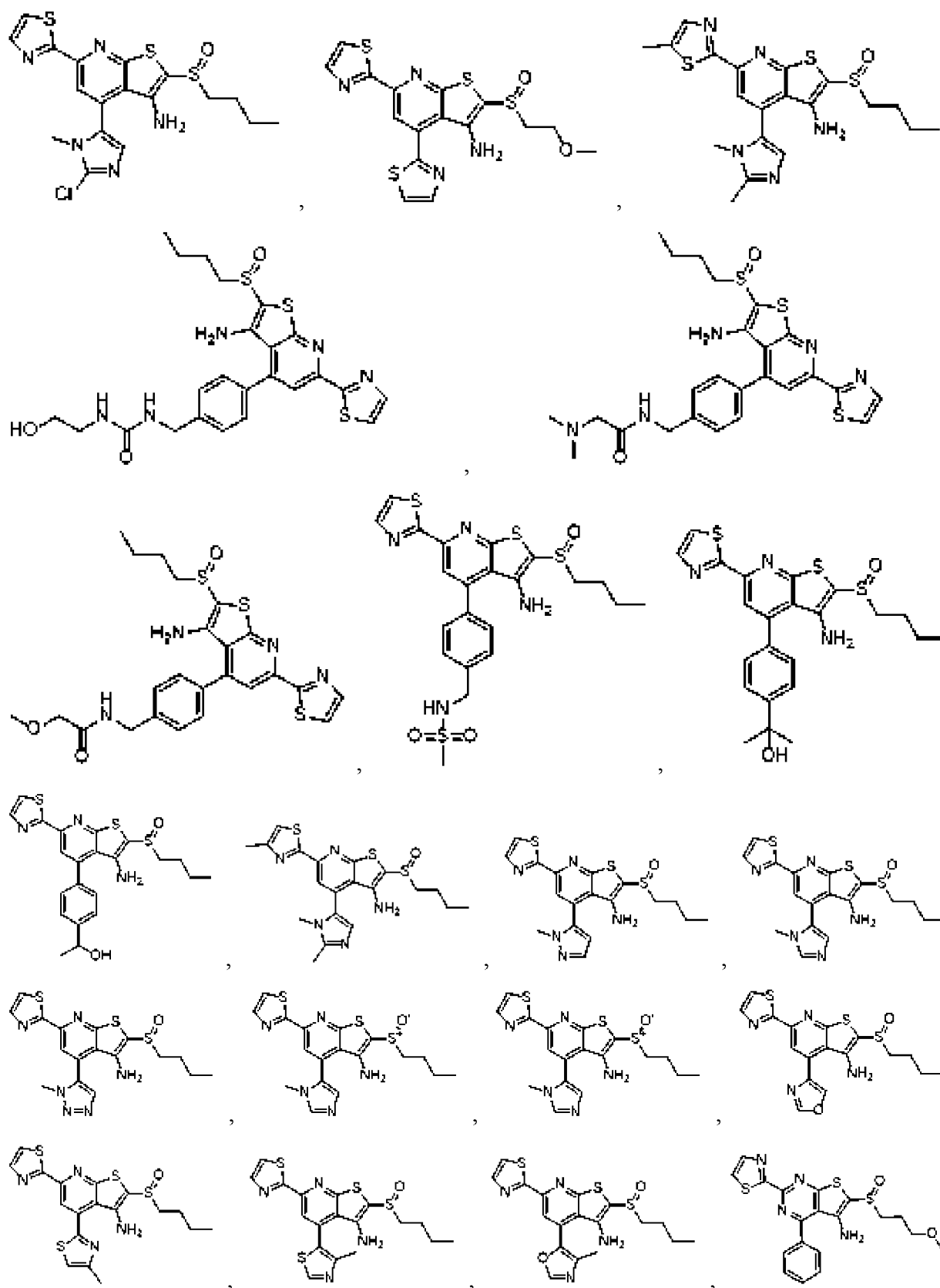


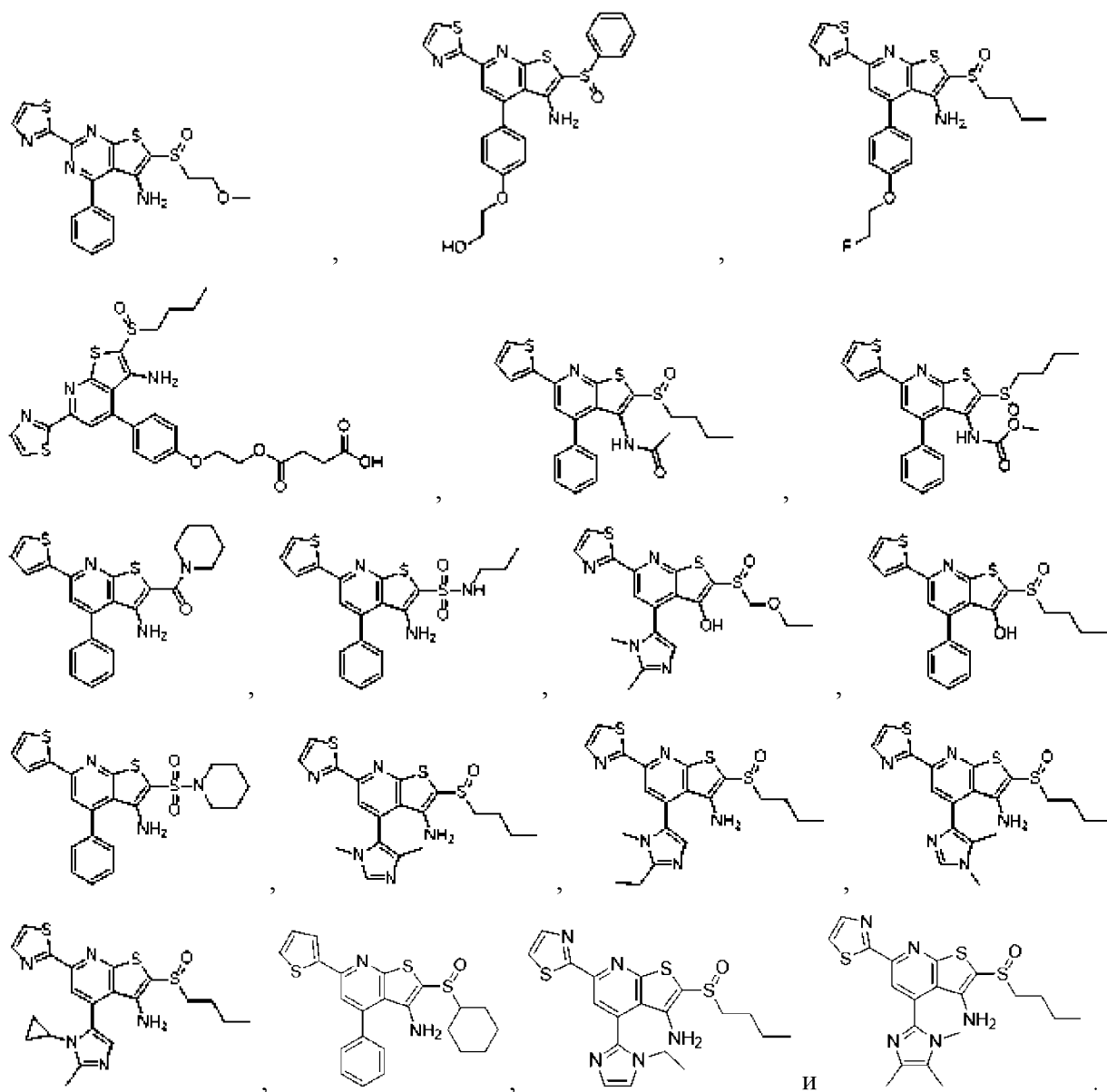






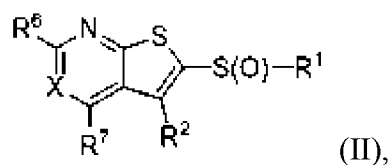






[00229] В некоторых вариантах осуществления и без ограничения теорией авторы настоящего изобретения неожиданно и с удивлением обнаружили, что карбоциклические группы в положении R^1 увеличивают период полувыведения соединения. Период полувыведения является важным параметром терапевтического средства, поскольку он определяет продолжительность действия средства - чем больше период полувыведения, тем дольше средство способно оказывать терапевтический эффект в отношении субъекта. В некоторых вариантах осуществления обнаружилось, что 3-6-членные циклоалкилы, в частности 3-5-членные циклоалкилы, такие как циклобутил, характеризуются требуемым период полувыведения.

[00230] В других вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (II):



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, где:

R^1 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(3-6\text{-членный-циклоалкил})$, 3-6-членный гетероциклил или $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(3-6\text{-членный-гетероциклил})$;

R^2 представляет собой $-NH_2$, CN или $-NHC(O)\text{алкил}$;

R^6 представляет собой гетероциклил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 ;

R^7 представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)\text{-алкил}$, $-C(O)O\text{-алкил}$ или $-C(O)NR^5\text{-алкил}$, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 ;

R^3 представляет собой оксо, $-OH$, $-O\text{-алкилен-}N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(\text{алкилен-}OH)$, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(\text{алкилен-}OH)$, $-C(O)\text{-алкил}$, $-C(O)O\text{-алкил}$ или $-S(O)_m\text{-алкил}$,

R^4 представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O\text{-алкилен-}OH$, $-S(O)_m\text{-алкил}$, $-C(O)\text{-алкил}$, $-C(O)\text{-циклоалкил}$, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил или -алкиленарил , необязательно замещенный R^8 ;

каждый R^5 независимо представляет собой H, алкил, $\text{-алкилен-}OH$, необязательно замещенный

$-OH$, $\text{-алкилен-}NH_2$, $\text{-алкилен-}N(R^9)_2$, $\text{-алкилен-}O\text{-алкилен-}OH$, $\text{-алкилен-}O\text{-алкилен-}NH_2$, $-C(O)\text{-алкилом}$, $-C(O)O\text{-алкилом}$, $\text{-алкилен-}COOH$ или $-S(O)_m\text{-алкилом}$;

или в качестве альтернативы два R^5 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R^8 ;

R^8 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

R^9 представляет собой H или алкил, или два R^9 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, $S(O)_t$ или N;

X представляет собой N или CH ;

m равняется 0, 1 или 2; и

t равняется 0, 1 или 2.

[00231] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-5-членный циклоалкил или $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(3-5\text{-членный-циклоалкил})$.

[00232] В других вариантах осуществления R^1 представляет собой циклобутил.

[00233] В еще одних вариантах осуществления R^1 представляет собой бициклический 4-6-членный циклоалкил.

[00234] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $C_1-C_6\text{алкил}$, $C_1-C_6\text{галогеналкил}$, 3-6-членный циклоалкил, 6-10-членный арил, 3-6-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{алкил})$ или -

$C(O)NR^5(C_1-C_6\text{алкил})$, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[00235] В других вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1-C_4 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 . В других вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[00236] В других вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, 3-членный циклоалкил, фенил, 4-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 . В других вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1-C_3 галогеналкил,

3-членный циклоалкил, фенил, 4-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[00237] В других вариантах осуществления R^7 представляет собой $-CF_3$, изопропил, циклопропил, фенил, пиридил, пиразол или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 . В других вариантах осуществления R^7 представляет собой $-CF_3$, циклопропил, фенил, пиридил, пиразол или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[00238] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-O-(C_1-C_6\text{алкилен})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен}-OH)$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен}-OH)$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$,

$-C(O)O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-S(O)_m(C_1-C_6\text{алкил})$.

[00239] В других вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$,

$-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$,

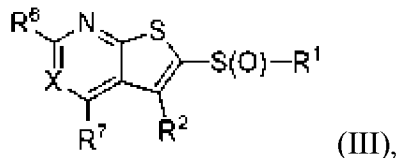
$-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$ или $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$.

[00240] В еще одних вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NHCH_2CH_2OH$ или $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

[00241] В некоторых вариантах осуществления и без ограничения теорией авторы настоящего изобретения неожиданно и с удивлением обнаружили, что заместители в положении R^7 можно модифицировать для улучшения активности hERG, включая ингибирование hERG (IC_{50}), блокаду и коэффициент эффлюкса. Например, в некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что определенные 6-10-членные арилы (например, необязательно замещенный фенил) и 5-10-членные гетероарилы (например, необязательно замещенные пиридилы, пиразолы и триазолы) обладают полезными

свойствами в отношении hERG. В некоторых вариантах осуществления определенные C₁-C₆галогеналкилы (например, -CF₃) проявляют улучшенное ингибирование hERG (IC₅₀), а также улучшают период полувыведения и растворимость.

[00242] В других вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (III):



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, где:

R¹ представляет собой циклоалкил, алкиленциклоалкил, алкиленалкокси, гетероциклил или алкиленгетероциклил;

R² представляет собой -NH₂, CN или -NHC(O)алкил;

R⁶ представляет собой гетероциклил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R³;

R⁷ представляет собой C₁-C₆галогеналкил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁴;

R³ представляет собой оксо, -OH, -O-алкилен-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(алкилен-OH), алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(алкилен-OH), -C(O)-алкил, -C(O)O-алкил или -S(O)_m-алкил;

каждый R⁵ независимо представляет собой H, алкил, -алкилен-OH, необязательно замещенный

-OH, -алкилен-NH₂, -алкилен-N(R⁹)₂, -алкилен-O-алкилен-OH, -алкилен-O-алкилен-NH₂, -C(O)-алкилом, -алкилен-COOH, -C(O)O-алкилом или -S(O)_m-алкилом;

или в качестве альтернативы два R⁵ вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R⁸;

R⁴ представляет собой галоген, алкил или алкокси;

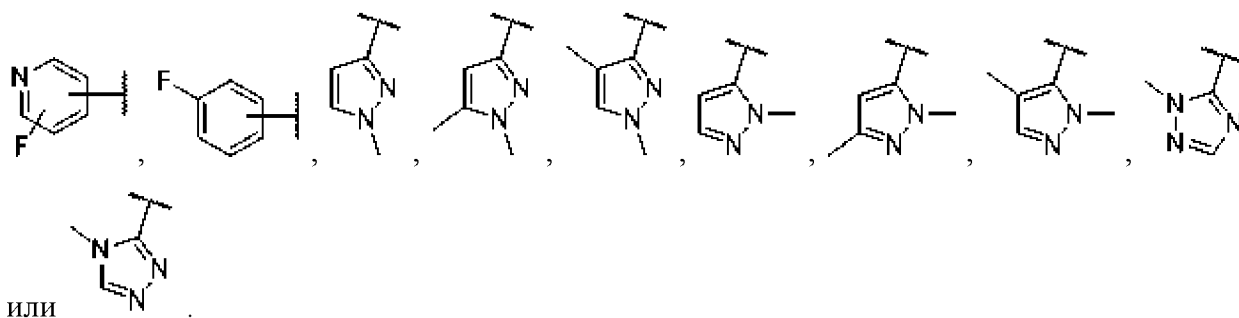
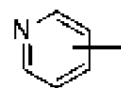
X представляет собой N или CH; и

m равняется 0, 1 или 2.

[00243] В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой -CF₃, пиридил, пиразол, фенил или триазол, каждый из которых необязательно замещен R⁴.

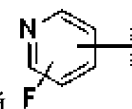
[00244] В других вариантах осуществления R⁷ представляет собой -CF₃, пиридил, фторфенил или триазол, необязательно замещенный галогеном или метилом.

[00245] В других вариантах осуществления R^7 представляет собой $-\text{CF}_3$,

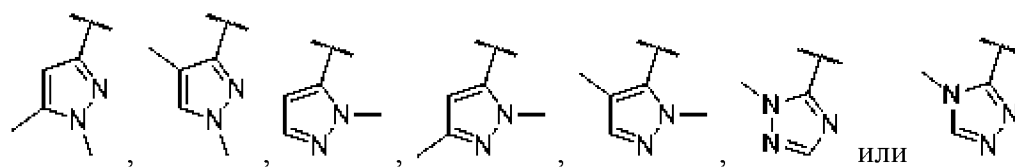


[00246] В еще одних вариантах осуществления R^7 представляет собой $-\text{CF}_3$.

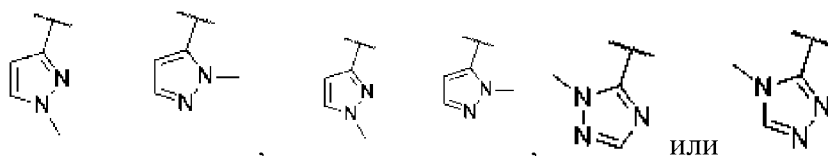
[00247] В еще одних вариантах осуществления R^7 представляет собой



[00248] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой



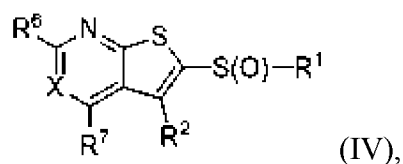
[00249] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой



[00250] В других вариантах осуществления R^6 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^3 .

[00251] В некоторых вариантах осуществления и без ограничения теорией авторы настоящего изобретения неожиданно и с удивлением обнаружили, что 3-6-членные циклоалкилы в положении R^7 могут улучшать растворимость при сохранении активности PDGH.

[00252] В других вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IV):



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, где:

R^1 представляет собой циклоалкил, -алкиленциклоалкил, -алкиленалкокси, гетероциклил или

-алкиленгетероциклил;

R^2 представляет собой $-NH_2$, CN или $-NHC(O)$ алкил;

R^6 представляет собой гетероциклил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 ;

R^7 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^4 ;

R^3 представляет собой оксо, -ОН, -О-алкилен- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ (алкилен-ОН), алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ (алкилен-ОН), $-C(O)$ -алкил,

$-C(O)O$ -алкил или $-S(O)_m$ -алкил;

R^4 представляет собой галоген, -CN, $-NH_2$, -ОН или C_1 - C_3 алкил;

каждый R^5 независимо представляет собой H, алкил, -алкилен-ОН, необязательно замещенный

-ОН, -алкилен- NH_2 , -алкилен- $N(R^9)_2$, -алкилен-О-алкилен-ОН, -алкилен-О-алкилен- NH_2 , $-C(O)$ -алкилом, -алкилен- $COOH$, $-C(O)O$ -алкилом или $-S(O)_m$ -алкилом;

или в качестве альтернативы два R^5 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R^8 ;

R^8 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

X представляет собой N или CH;

m равняется 0, 1 или 2.

[00253] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой циклопропил.

[00254] В других вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(3-6\text{-членный-циклоалкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(C_1-C_6\text{алкокси})$, 3-6-членный гетероциклил или $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(3-6\text{-членный-гетероциклил})$.

[00255] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил,

$-(CH_2)_p$ -циклопропил, $-(CH_2)_p$ -циклобутил, $-(CH_2)_p$ -циклопентил или $-(CH_2)_p$ -циклогексил; где p равняется 1, 2 или 3.

[00256] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-O-(C_1-C_6\text{алкилен})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен-ОН})$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен-ОН})$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$,

$-C(O)O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-S(O)_m(C_1-C_6\text{алкил})$.

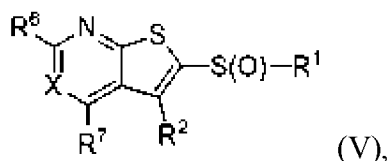
[00257] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$,

-NHCH₂CH₂NH₂, -N(C₁-C₃алкил)CH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH(C₁-C₃алкил),
 -NHCH₂CH₂N(C₁-C₃алкил)₂, -N(C₁-C₃алкил)CH₂CH₂NH(C₁-C₃алкил), -N(C₁-
 C₃алкил)CH₂CH₂N(C₁-C₃алкил)₂, -NHSO₂CH₃, -N(C₁-C₃алкил)SO₂CH₃, -OCH₂CH₂OH,
 -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NH(C₁-C₃алкил) или -OCH₂CH₂N(C₁-C₃алкил)₂.

[00258] В других вариантах осуществления R³ представляет собой -NHCH₂CH₂OH или -N(CH₃)CH₂CH₂OH.

[00259] В некоторых вариантах осуществления и без ограничения теорией авторы настоящего изобретения неожиданно и с удивлением обнаружили, что положение R⁶ может быть замещено определенными группами R³ для улучшения растворимости и активности.

[00260] В других вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (V):



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, где:

R¹ представляет собой циклоалкил, -алкиленциклоалкил, -алкиленалкокси, гетероциклил или

-алкиленгетероциклил;

R² представляет собой -NH₂, CN или -NHC(O)алкил;

R⁶ представляет собой гетероциклил или гетероарил, каждый из которых замещен одним или несколькими R³;

R⁷ представляет собой галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, -C(O)-алкил, -C(O)O-алкил или -C(O)NR⁵-алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁴;

R³ представляет собой -O-(C₁-C₆алкилен)-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(C₁-C₆алкилен-OH), -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(C₁-C₆алкилен-OH), -C(O)(C₁-C₆алкил), -C(O)O(C₁-C₆алкил) или -S(O)_m(C₁-C₆алкил);

R⁴ представляет собой оксо, галоген, -CN, -N(R⁵)₂, -OH, -O-алкилен-OH, -S(O)_m-алкил, -C(O)-алкил, -C(O)-циклоалкил, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил или -алкиленарил, необязательно замещенный R⁸;

каждый R⁵ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, -(C₁-C₆алкилен)-OH, необязательно замещенный -OH, -алкилен-NH₂, -алкилен-N(R⁹)₂, -алкилен-O-алкилен-OH, -алкилен-O-алкилен-NH₂, -C(O)(C₁-C₆алкил), -C(O)O(C₁-C₆алкил), алкилен-COOH или -S(O)_m(C₁-C₆алкил);

или в качестве альтернативы два R⁵ вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R⁸;

R^8 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

X представляет собой N или CH;

m равняется 0, 1 или 2.

[00261] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-O-(C_1-C_6\text{алкилен})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$ или $-N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен}-OH)$.

[00262] В других вариантах осуществления R^5 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, $-(C_1-C_6\text{алкилен})-OH$ или $-S(O)_2(C_1-C_3\text{алкил})$.

[00263] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$ или $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$.

[00264] В других вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NHCH_2CH_2OH$ или $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

[00265] В еще одних вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NHCH_2CH_2OH$.

[00266] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 5-6-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 .

[00267] В других вариантах осуществления R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^3 .

[00268] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой фуран, тиофен, пиррол, тиазол, изотиазол, оксазол, изооксазол, пиразол, имидазол, триазол, пиридин, пиримидин, пиридазин или пиазин, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 .

[00269] В других вариантах осуществления R^6 представляет собой тиазол, имидазол, оксазол, пиридин или пиримидин.

[00270] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^3 .

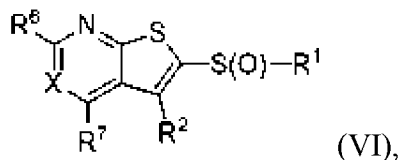
[00271] В других вариантах осуществления R^6 представляет собой 5-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими R^3 , выбранный из морфолина, пиридиона или пиперидина.

[00272] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1-C_3 галогеналкил, 3-членный циклоалкил, фенил,

4-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[00273] В других вариантах осуществления R^7 представляет собой $-\text{CF}_3$, циклопропил, фенил, пиразол, пиридил или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[00274] В некоторых вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VI):



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, где:

R^1 представляет собой циклоалкил, алкиленциклоалкил, алкиленалкокси, гетероциклил или алкиленгетероциклил;

R^2 представляет собой $-\text{NH}_2$, CN или $-\text{NHC}(\text{O})$ алкил;

R^6 представляет собой конденсированный бициклический гетероциклил или конденсированный бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 ;

R^7 представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, $-\text{C}(\text{O})$ -алкил,

$-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -алкил или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5$ -алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 ;

R^3 представляет собой оксо, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -алкилен- $\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)$ (алкилен- OH), алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{O})$ -алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -алкил или $-\text{S}(\text{O})_m$ -алкил;

R^4 представляет собой оксо, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -алкилен- OH , $-\text{S}(\text{O})_m$ -алкил, $-\text{C}(\text{O})$ -алкил, $-\text{C}(\text{O})$ -циклоалкил, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил или -алкиленарил, необязательно замещенный R^8 ;

каждый R^5 независимо представляет собой H, алкил, -алкилен- OH , необязательно замещенный

$-\text{OH}$, -алкилен- O -алкилен- OH , -алкилен- O -алкилен- NH_2 , $-\text{C}(\text{O})$ -алкилом, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -алкилом или $-\text{S}(\text{O})_m$ -алкилом;

или в качестве альтернативы два R^5 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R^8 ;

R^8 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

X представляет собой N или CH ; и

m равняется 0, 1 или 2.

[00275] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 .

[00276] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, 6-10-членный арил, 3-6-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-C(O)NR^5(C_1-C_6\text{алкил})$, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[00277] В других вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 . В других вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[00278] В еще одних вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[00279] В других вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, пиразол, пиридил или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 . В других вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, пиразол, пиридил или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[00280] В других вариантах осуществления R^7 представляет собой $-CF_3$, изопропил, циклопропил, фенил, пиридил или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 . В других вариантах осуществления R^7 представляет собой $-CF_3$, циклопропил, фенил, пиридил или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[00281] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(3-6\text{-членный-циклоалкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(C_1-C_6\text{алкокси})$, 3-6-членный гетероциклил или $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(3-6\text{-членный-гетероциклил})$.

[00282] В других вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил,

$-(CH_2)_p$ -циклопропил, $-(CH_2)_p$ -циклобутил, $-(CH_2)_p$ -циклопентил или $-(CH_2)_p$ -циклогексил; где p равняется 1, 2 или 3.

[00283] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-O-(C_1-C_6\text{алкилен})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен-OH})$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен-OH})$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$,

$-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ или $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$.

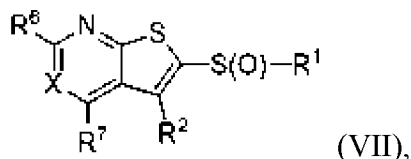
[00284] В других вариантах осуществления R^3 представляет собой $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$,

$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})_2$.

[00285] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

[00286] В других вариантах осуществления R^4 представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})-(3\text{-}6\text{-членный-циклоалкил})$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкил}$, $3\text{-}6\text{-членный-циклоалкил}$ или $3\text{-}6\text{-членный-гетероциклил}$.

[00287] В некоторых вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VII):



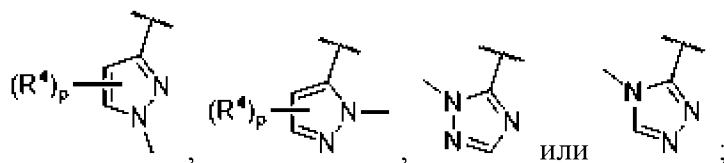
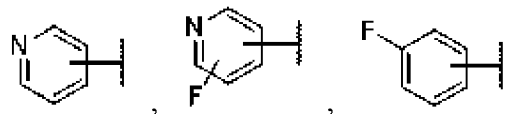
или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, где:

R^1 представляет собой циклобутил или $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкокси})$;

R^2 представляет собой $-\text{NH}_2$, CN или $-\text{NHC}(\text{O})\text{алкил}$;

R^6 представляет собой гетероциклил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 ;

R^7 представляет собой $-\text{CF}_3$, изопропил,



R^3 представляет собой оксо, $-\text{OH}$, $-\text{O-алкилен-OH}$, $-\text{O-алкилен-N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{алкилен-OH})$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{алкилен-O-алкил})$, алкил, $-\text{алкилен-OH}$, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{алкилен-OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{-алкил}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-алкил}$ или $-\text{S}(\text{O})_m\text{-алкил}$, где каждый из циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен R^{10} ;

R^4 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил}$;

каждый R^5 независимо представляет собой H , алкил, $-\text{алкилен-OH}$, необязательно

замещенный

-ОН, -алкилен-NH₂, -алкилен-N(R⁹)₂, -алкилен-О-алкилен-ОН, -алкилен-О-алкилен-NH₂, -C(O)-алкилом, -C(O)O-алкилом, -алкилен-COOH или -S(O)_m-алкилом;

или в качестве альтернативы два R⁵ вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R⁸;

R⁸ представляет собой галоген, алкил или алкокси;

R⁹ представляет собой H или алкил, или два R⁹ вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S(O)_t или N;

R¹⁰ представляет собой -ОН, галоген, алкил или алкокси;

X представляет собой N или CH;

m равняется 0, 1 или 2;

p равняется 0 или 1; и

t равняется 0, 1 или 2.

[00288] В еще одних вариантах осуществления R² представляет собой -NH₂.

[00289] В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой 5-6-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R³.

[00290] В других вариантах осуществления R⁶ представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R³.

[00291] В еще одних вариантах осуществления R⁶ представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R³.

[00292] В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой -O-(C₁-C₆алкилен)-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(C₁-C₆алкилен-ОН), -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(C₁-C₆алкилен-ОН), -C(O)(C₁-C₆алкил),

-C(O)O(C₁-C₆алкил) или -S(O)_m(C₁-C₆алкил).

[00293] В других вариантах осуществления R³ представляет собой -(C₁-C₃алкил)ОН, -NH₂, -N(C₁-C₃алкил)₂,

-NHCH₂CH₂ОН, -N(C₁-C₃алкил)CH₂CH₂ОН, N(CH₂CH₂ОН)₂, -NHCH₂CH(CH₂ОН)₂,

-N(C₁-C₃алкил)CH₂CH(CH₂ОН)₂,

-NHCH₂CH₂OCH₂CH₂ОН,

-NHCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂,

-NHCH₂CH₂NH₂, -N(C₁-C₃алкил)CH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH(C₁-C₃алкил),

-NHCH₂CH₂N(C₁-C₃алкил)₂,

-N(C₁-C₃алкил)CH₂CH₂NH(C₁-C₃алкил),

-N(C₁-

C₃алкил)CH₂CH₂N(C₁-C₃алкил)₂, -NHSO₂CH₃, -N(C₁-C₃алкил)SO₂CH₃, -OCH₂CH₂ОН,

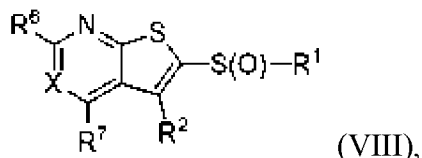
-OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NH(C₁-C₃алкил) или -OCH₂CH₂N(C₁-C₃алкил)₂.

[00294] В еще одних вариантах осуществления R³ представляет собой -NHCH₂CH₂ОН или -N(CH₃)CH₂CH₂ОН.

[00295] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкилен})-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})-(3-6\text{-членный-циклоалкил})$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{галогеналкил}$, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил.

[00296] В некоторых вариантах осуществления n равняется 1.

[00297] В некоторых вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIII):



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, где:

R^1 представляет собой циклобутил или $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{алкилен})-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{алкокси})$;

R^2 представляет собой $-\text{NH}_2$, CN или $-\text{NHC}(\text{O})\text{алкил}$;

R^6 представляет собой , , , , или , каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 ;

R^7 представляет собой $-\text{CF}_3$, изопропил, циклопропил, циклобутил, , или , каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 ;

R^3 представляет собой $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{алкил})$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{алкилен})-\text{OH}$ или $\text{C}_1-\text{C}_3\text{алкил}$;

R^4 представляет собой $\text{C}_1-\text{C}_3\text{алкил}$; и

X представляет собой N или CH .

[00298] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIII) R^1 представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления формулы (VIII) R^1 представляет собой $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{алкилен})-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{алкокси})$. В некоторых вариантах осуществления формулы (VIII) R^1 , который представляет собой $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{алкилен})-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{алкокси})$, представляет собой $-(\text{C}_2-\text{C}_3\text{алкилен})-(\text{C}_1\text{алкокси})$.

[00299] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIII) R^2 представляет собой $-\text{NH}_2$.

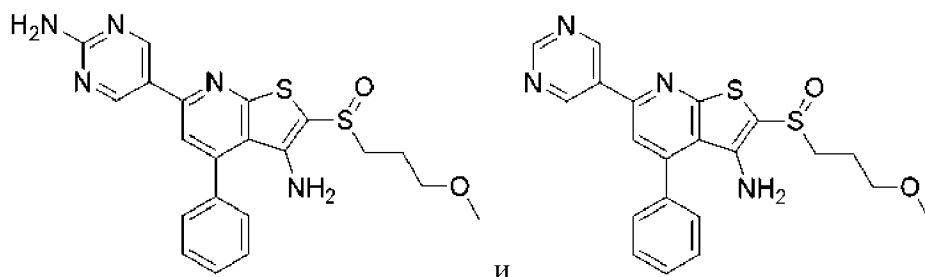
[00300] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIII) R^6 представляет

[00302] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIII) R⁷ представляет собой -CF₃, изопропил, циклопропил или циклобутил. В некоторых вариантах осуществления формулы (VIII) R⁷ представляет собой изопропил. В некоторых вариантах



 ИЛИ
 

[00304] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VIII) представлены в таблице 2.



[00306] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH по настоящему изобретению подавляет активность 15-PGDH в толстой кишке на значение, находящееся на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 25% до 100%, например, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100%, и любых поддиапазонах в нем. Ингибирование 15-PGDH в толстой кишке можно измерить (например, с помощью анализа, описанного в примерах по настоящему изобретению) с использованием соответствующей дозы соединений по настоящему изобретению через 30 мин., 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 2,5 часа, 3 часа, 3,5 часа, 4 часа, 4,5 часа, 5 часов, 5,5 часа, 6 часов, 6,5 часа, 7 часов, 7,5 часа, 8 часов, 8,5 часа, 9 часов, 9,5 часа, 10 часов, 15 часов, 20 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа или больше часов после введения, включая все значения времени между этими значениями. В некоторых вариантах осуществления ингибирование 15-PGDH в толстой кишке измеряют через 30 минут после введения. В конкретных вариантах осуществления ингибирование 15-PGDH в толстой кишке измеряют через 4 часа. В некоторых вариантах осуществления подходящая доза составляет 1 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 0 15, 20, 30, 40, 50 или больше мг/кг, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[00307] В одном варианте осуществления ингибирование 15-PGDH в легком, печени, кишечном тракте, коже, сердце (или любом другом органе, как раскрыто в данном документе) можно измерить с использованием соответствующей дозы соединений по настоящему изобретению через 30 мин., 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 2,5 часа, 3 часа, 3,5 часа, 4 часа, 4,5 часа, 5 часов, 5,5 часа, 6 часов, 6,5 часа, 7 часов, 7,5 часа, 8 часов, 8,5 часа, 9 часов, 9,5 часа, 10 часов, 15 часов, 20 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа или больше, включая все значения времени и диапазоны между этими значениями. В некоторых вариантах осуществления ингибирование 15-PGDH в легком измеряют через 30 минут. В конкретных вариантах осуществления ингибирование 15-PGDH в легком измеряют через 4 часа. В некоторых вариантах осуществления подходящая доза составляет 1 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 0 15, 20, 30, 40, 50 или больше мг/кг, включая все значения и диапазоны между этими значениями. В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH по настоящему изобретению подавляет активность 15-PGDH в легком на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 25% до 100%, например, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%,

приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100%, и любых поддиапазонах в нем.

[00308] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH по настоящему изобретению (например, характеризующийся формулой I-VIII) вводят млекопитающему в дозе 10 мг/кг, и он обеспечивает подавление активности 15-PGDH в толстой кишке через 30 минут на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 25% до 100%, например, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100%, и любых поддиапазонах в нем. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг обеспечивают подавление активности 15-PGDH в толстой кишке через 30 минут на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 65% до 100% (например, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100%), и любых поддиапазонах в нем. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг могут обеспечивать подавление активности 15-PGDH в толстой кишке через 30 минут на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 70% до 100% (например, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100%), и любых поддиапазонах в нем. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг обеспечивают подавление активности 15-PGDH в толстой кишке через 30 минут на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 80% до 100%, и любых поддиапазонах в нем. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг обеспечивают подавление активности 15-PGDH в толстой кишке через 30 минут на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 90% до 100%, и любых поддиапазонах в нем. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг обеспечивают подавление активности 15-PGDH в толстой кишке через 30 минут на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 95% до 100%, и любых поддиапазонах в нем. Это неожиданный и удивительный результат, поскольку ранее синтезированные ингибиторы 15-PGDH, такие как эталонное соединение С (пример В), при пероральном введении в дозе 10 мг/кг, не были достаточно эффективными, чтобы осуществлять подавление активности 15-PGDH в толстой кишке через 30 минут. Фактически, эталонное соединение С действительно увеличивало активность 15-PGDH в толстой кишке, о чем

свидетельствовало ингибирование, составляющее -55,2%.

[00309] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH по настоящему изобретению (например, характеризующийся формулой I-VIII) вводят млекопитающему в дозе 10 мг/кг, и он обеспечивает подавление активности 15-PGDH в толстой кишке через 4 часа на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 25% до 100%, например, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100%, и любых поддиапазонах в нем. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг обеспечивают подавление активности 15-PGDH в толстой кишке через 4 часа на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 65% до 100% (например, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100%), и любых поддиапазонах в нем. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг могут обеспечивать подавление активности 15-PGDH в толстой кишке через 4 часа на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 70% до 100% (например, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100%), и любых поддиапазонах в нем. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг обеспечивают подавление активности 15-PGDH в толстой кишке через 4 часа на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 80% до 100%, и любых поддиапазонах в нем. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг обеспечивают подавление активности 15-PGDH в толстой кишке через 4 часа на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 80% до 98%, и любых поддиапазонах в нем.

[00310] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH по настоящему изобретению (например, характеризующийся формулой I-VIII) вводят млекопитающему в дозе 10 мг/кг, и он обеспечивает подавление активности 15-PGDH в легком, печени, кишечном тракте, коже, сердце или любом другом органе, как раскрыто в данном документе) через 30 минут на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 25% до 100%, например, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100%, и любых поддиапазонах в нем. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг обеспечивают подавление активности 15-PGDH в легком через 30 минут на

значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 65% до 100% (например, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100%), и любых поддиапазонах в нем. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг могут обеспечивать подавление активности 15-PGDH в легком через 30 минут на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 70% до 100% (например, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100%), и любых поддиапазонах в нем. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг обеспечивают подавление активности 15-PGDH в легком через 30 минут на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 80% до 100%, и любых поддиапазонах в нем.

[00311] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH по настоящему изобретению (например, характеризующийся формулой I-VIII) вводят млекопитающему в дозе 10 мг/кг, и он обеспечивает подавление активности 15-PGDH в легком, печени, кишечном тракте, коже, сердце или любом другом органе, как раскрыто в данном документе) через 4 часа на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 25% до 100%, например, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100%, и любых поддиапазонах в нем. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг обеспечивают подавление активности 15-PGDH в легком через 4 часа на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 65% до 100% (например, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100%), и любых поддиапазонах в нем. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг могут обеспечивать подавление активности 15-PGDH в легком через 4 часа на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 70% до 100% (например, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100%), и любых поддиапазонах в нем. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг обеспечивают подавление активности 15-PGDH в легком через 4 часа на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 80% до 100%, и любых поддиапазонах в нем.

[00312] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH по настоящему изобретению (например, формул I-VIII) характеризуются стабильностью в

микросомах человека $T_{1/2}$, составляющей более 50 минут. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются стабильностью в микросомах человека $T_{1/2}$, составляющей более 60 минут. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH по настоящему изобретению характеризуются стабильностью в микросомах человека $T_{1/2}$, составляющей более 70 минут. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH по настоящему изобретению характеризуются стабильностью в микросомах человека $T_{1/2}$, составляющей более 80 минут. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH по настоящему изобретению характеризуются стабильностью в микросомах человека $T_{1/2}$, составляющей более 90 минут. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH по настоящему изобретению характеризуются стабильностью в микросомах человека $T_{1/2}$, составляющей более 100 минут. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются стабильностью в микросомах человека $T_{1/2}$, составляющей более 110 минут. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH по настоящему изобретению характеризуются стабильностью в микросомах человека $T_{1/2}$, составляющей более 120 минут. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH по настоящему изобретению характеризуются стабильностью в микросомах человека $T_{1/2}$, составляющей более 130 минут. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH по настоящему изобретению характеризуются стабильностью в микросомах человека $T_{1/2}$, составляющей более 145 минут. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH по настоящему изобретению характеризуются стабильностью в микросомах человека $T_{1/2}$, находящейся в диапазоне от 65 до по меньшей мере 145 (например, 65, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 или больше, включая все значения и диапазоны между ними).

[00313] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH по настоящему изобретению (например, формул I-VIII) характеризуются лучшей стабильностью в микросомах человека по сравнению с ранее раскрытыми ингибиторами 15-PGDH. См. WO 2013/158649, WO 2015/065716, WO 2016/144958, WO 2016/168472, WO 2018/017582, WO 2018/102552, WO 2018/145080, WO 2018/187810 и WO 2018/218251, раскрытия каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH по настоящему изобретению характеризуются стабильностью в микросомах человека $T_{1/2}$, которая на по меньшей мере 15 минут дольше, чем у ранее раскрытых ингибиторов 15-PGDH. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH по настоящему изобретению характеризуются стабильностью в микросомах человека $T_{1/2}$, которая на по меньшей мере 25 минут дольше, чем у ранее раскрытых ингибиторов 15-PGDH. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH по настоящему изобретению характеризуются стабильностью в микросомах человека $T_{1/2}$, которая на по меньшей мере 35 минут дольше, чем у ранее раскрытых ингибиторов 15-PGDH. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH по настоящему изобретению

190, 200 или больше, включая все значения и диапазоны между ними).

[00316] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH по настоящему изобретению (например, формул I-VIII) характеризуются стабильностью в микросомах мыши $T_{1/2}$, которая на по меньшей мере 10 минут дольше, чем у эталонного соединения С (пример В). В некоторых вариантах осуществления

[illegible]

настоящему изобретению характеризуются стабильностью в микросомах мыши $T_{1/2}$, которая больше на значение, составляющее от 65 до по меньшей мере 145, по сравнению с эталонным соединением С (например, 65, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 или больше, включая все значения и диапазоны между ними).

[00317] EC_{50} для индукции PGE2 определяют с использованием клеток A549, обработанных с помощью IL-1 β в течение 24 часов. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH по настоящему изобретению (например, формул I-VIII) характеризуются EC_{50} для индукции PGE2, которая равняется 10 нМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} равняется 5 нМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} равняется 4 нМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} равняется 3 нМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} равняется 2 нМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} равняется 1 нМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} составляет от 10 нМ до приблизительно 0,01 нМ, включая все значения и поддиапазоны между этими значениями). В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в по меньшей мере 4 раза меньше, чем у раскрытых ранее

ингибиторов 15-PGDH, таких как раскрытые в публикациях, указанных с помощью ссылки выше. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в по меньшей мере 8 раз меньше, чем у ингибиторов 15-PGDH, раскрытых ранее. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в по меньшей мере 10 раз меньше, чем у ингибиторов 15-PGDH, раскрытых ранее. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в по меньшей мере 15 раз меньше, чем у ингибиторов 15-PGDH, раскрытых ранее. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в по меньшей мере 20 раз меньше, чем у ингибиторов 15-PGDH, раскрытых ранее. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в по меньшей мере 30 раз меньше, чем у ингибиторов 15-PGDH, раскрытых ранее. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в по меньшей мере 40 раз меньше, чем у ингибиторов 15-PGDH, раскрытых ранее. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в по меньшей мере 50 раз меньше, чем у ингибиторов 15-PGDH, раскрытых ранее. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в 10 раз - 50 раз меньше, чем у ингибиторов 15-PGDH, раскрытых ранее.

[00318] В некоторых вариантах осуществления EC_{50} ингибиторов 15-PGDH по настоящему изобретению (например, формул I-VIII) в по меньшей мере 5 раз меньше, чем у эталонного соединения С (пример В). В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в по меньшей мере 10 раз меньше, чем у эталонного соединения С. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в по меньшей мере 15 раз меньше, чем у эталонного соединения С. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в по меньшей мере 20 раз меньше, чем у эталонного соединения С. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в по меньшей мере 25 раз меньше, чем у эталонного соединения С. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в по меньшей мере 30 раз меньше, чем у эталонного соединения С. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в по меньшей мере 35 раз меньше, чем у эталонного соединения С. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в по меньшей мере 40 раз меньше, чем у

эталонного соединения С. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в по меньшей мере 45 раз меньше, чем у эталонного соединения С. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в по меньшей мере 50 раз меньше, чем у эталонного соединения С. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} в 5 раз - 50 раз меньше, чем у эталонного соединения С.

[00319] В определенных вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH, характеризующийся формулами (I-VIII), может быть выбран так, чтобы ia) при концентрации 2,5 мкМ стимулировать репортерную клеточную линию Vaso503, экспрессирующую слитую конструкцию 15-PGDH и люциферазы, до конечного уровня люциферазы, составляющего более 70 (с использованием шкалы, на которой значение 100 указывает на удвоение репортерного конечного уровня по сравнению с исходным уровнем); iia) при концентрации 2,5 мкМ стимулировать репортерную клеточную линию V9m, экспрессирующую

слитую конструкцию 15-PGDH и люциферазы до конечного уровня люциферазы, составляющего более 75; iiia) при концентрации 7,5 мкМ стимулировать репортерную клеточную линию LS174T, экспрессирующую слитую конструкцию 15-PGDH и люциферазы, до конечного уровня люциферазы, составляющего более 70; и ivа) при концентрации 7,5 мкМ не активировать клеточную линию V9m отрицательного контроля, экспрессирующую репортер ТК-люциферазу организма рода *Renilla* до уровня, составляющего более 20; и va) ингибировать ферментативную активность рекомбинантного белка 15-PGDH при IC_{50} , составляющей менее 1 мкМ.

[00320] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH может: ib) при концентрации 2,5 мкМ стимулировать репортерную клеточную линию Vaso503, экспрессирующую слитую конструкцию 15-PGDH и люциферазы, для увеличения конечного уровня люциферазы; iib) при концентрации 2,5 мкМ стимулировать репортерную клеточную линию V9m, экспрессирующую слитую конструкцию 15-PGDH и люциферазы, для увеличения конечного уровня люциферазы; iiib) при концентрации 7,5 мкМ стимулировать репортерную клеточную линию LS174T, экспрессирующую слитую конструкцию 15-PGDH и люциферазы, для увеличения конечного уровня люциферазы; ivb) при концентрации 7,5 мкМ не активировать клеточную линию V9m отрицательного контроля, экспрессирующую репортер ТК-люциферазу организма рода *Renilla*, до уровня люциферазы более чем на 20% выше исходного уровня; и vb) ингибировать ферментативную активность рекомбинантного белка 15-PGDH при IC_{50} , составляющей менее 1 мкМ.

[00321] В некоторых вариантах осуществления соединение или ингибитор 15-PGDH могут подавлять ферментативную активность рекомбинантного 15-PGDH при IC_{50} , составляющей менее 1 мкМ, при IC_{50} , составляющей менее 250 нМ, при IC_{50} , составляющей менее 50 нМ, при IC_{50} , составляющей менее 10 нМ, при IC_{50} , составляющей менее 5 нМ, при IC_{50} , составляющей от приблизительно 2,5 нМ до приблизительно 10 нМ, или менее приблизительно 2,5 нМ, при концентрации рекомбинантного 15-PGDH, составляющей от приблизительно 5 нМ до приблизительно 10 нМ.

[00322] Ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, можно использовать для профилактики или лечения заболеваний, которые ассоциированы с 15-PGDH, и/или пониженными уровнями простагландинов, и/или где желательно повысить уровни простагландинов у субъекта. Например, как обсуждалось выше, известно, что простагландины играют важную роль в росте волос. В частности, было показано, что внутреннее сохранение различных типов (A_2 , F_{2a} , E_2) простагландинов в различных отделах волосяных фолликулов или прилегающей к ним кожной среде является важным для поддержания и увеличения плотности волос (Colombe L et. al, 2007, *Exp. Dermatol*, 16(9), 762-9). Сообщалось, что 15-PGDH, который участвует в деградации простагландинов, присутствует в кожных сосочках волосяного фолликула, инактивирует простагландины, особенно PGF_{2a} и PGE_2 , что вызывает повреждение волосистой части кожи головы и алопецию (Michelet J F et. al., 2008, *Exp. Dermatol*, 17(10), 821-8). Таким образом, описанные в данном документе соединения, которые обладают подавляющей или ингибирующей активностью в отношении 15-PGDH, который деградирует простагландины, могут обеспечивать улучшение в отношении повреждения волосистой части кожи головы, предотвращать алопецию, и способствовать росту волос, и применяться в фармацевтической композиции для предупреждения алопеции и способствования росту волос.

[00323] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, могут применяться в фармацевтической композиции для способствования, и/или индуцирования, и/или стимулирования пигментации кожи и/или придатков кожи, и/или в качестве средства для предупреждения и/или ограничения депигментации, и/или отбеливания кожи, и/или придатков кожи, в частности в качестве средства для предупреждения и/или ограничения образования седины.

[00324] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно наносить на кожу субъекта, например, путем местного применения для способствования и/или стимулирования пигментации кожи и/или роста волос, ингибирования выпадения волос и/или лечения повреждения кожи или воспаления, такого как повреждение кожи, вызванное физическими или химическими раздражителями и/или воздействием УФ-излучения.

[00325] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, могут применяться в фармацевтической композиции для предупреждения или лечения сердечно-сосудистых заболеваний и/или заболеваний сосудистой недостаточности, таких как болезнь Рейно, болезнь Бюргера, диабетическая нейропатия и гипертензия легочной артерии. Известно, что простагландины, в том числе гомологи простагландинов, продуцируемые в организме, поддерживают надлежащую работу стенок кровеносных сосудов, особенно способствуют расширению кровеносных сосудов для потока крови, что предотвращает агрегацию тромбоцитов и модулирует пролиферацию гладкой мышцы, окружающей стенки кровеносных сосудов (Yan. Cheng et. al., 2006, *J. Clin. Invest*). Кроме того, ингибирование продуцирования простагландинов или

потеря их активности вызывает дегенерацию эндотелия в стенках кровеносных сосудов, агрегацию тромбоцитов и дисфункцию клеточного механизма в гладкой мышце. Среди прочего было показано, что продуцирование простагландинов в кровеносных сосудах снижается у пациентов с гипертензией, в том числе гипертензией легочной артерии.

[00326] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, могут применяться в фармацевтической композиции для предупреждения или лечения поражения или заболеваний полости рта, поражения или заболеваний интестинального и/или желудочно-кишечного тракта или воспалительного заболевания кишечника, такого как виды язвы в полости рта, заболевание десен, гастрит, колит, язвенный колит и язвы желудка. Гастрит и язва желудка, представители желудочно-кишечных заболеваний, определяются как состояния, при которых слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта расщепляется желудочной кислотой с образованием язвы. В стенках желудка, обычно состоящих из слизистой, подслизистой оболочки, мышечного слоя и серозной оболочки, язва желудка повреждает даже подслизистую оболочку и мышечный слой, в то время как гастрит повреждает только слизистую оболочку. Хотя показатели заболеваемости гастритом и язвой желудка относительно высоки, их причины еще не были выяснены. На сегодняшний день известно, что они вызваны дисбалансом между агрессивными факторами и защитными факторами, т. е. увеличением количества агрессивных факторов, таких как увеличение секреции желудочной кислоты или пепсина, или уменьшением количества защитных факторов, таких как структурная или морфологическая недостаточность слизистой оболочки желудка, снижение секреции слизи и бикарбонат-иона, снижение продуцирования простагландинов и т. п.

[00327] Доступные в настоящее время терапевтические средства для гастрита и язвы желудка включают различные лекарственные средства для усиления защитных факторов, такие как антацид, который не влияет на секрецию желудочной кислоты, однако нейтрализует уже продуцированную желудочную кислоту, ингибитор секреции желудочной кислоты, промотор секреции простагландинов и средство для нанесения покрытия на стенки желудка. В частности, известно, что простагландины играют важную роль в поддержании механизма защиты и защите слизистой оболочки желудка (Wallace J L., 2008, *Physiol Rev.*, 88(4), 1547-65, S. J. Konturek et al., 2005, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 56(5)). С учетом вышеуказанного, поскольку ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, проявляют подавляющую или ингибирующую активность в отношении 15-PGDH, который деградирует простагландины, защищающие слизистую оболочку желудка, они могут быть эффективными для предупреждения или лечения желудочно-кишечных заболеваний, среди прочего, гастрита и язвы желудка.

[00328] Кроме того, можно ожидать, что ингибиторы 15-PGDH также будут защищать от других форм повреждения кишечника, таких как токсичность от радиоактивного излучения, токсичность от химиотерапии и воспаления слизистой оболочки, индуцированного химиотерапией.

[00329] В почке простагландины модулируют почечный кровоток и могут служить

для регулирования образования мочи за счет как реноваскулярных, так и канальцевых эффектов. В клинических исследованиях PGE₁ использовался для улучшения выведения из организма креатинина у пациентов с хроническим заболеванием почек для предупреждения отторжения трансплантата и токсичности от циклоспорина у пациентов с трансплантатом почки, для снижения скорости выведения альбумина с мочой и уровней N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы у пациентов с диабетической нефропатией (см. Porter, Am., 1989, J. Cardiol., 64: 22E-26E). Кроме того, в патенте США № 5807895 раскрыт способ предупреждения почечной дисфункции путем внутривенного введения простагландинов, таких как PGE₁, PGE₂ и PGI₂. Кроме того, сообщалось, что простагландины выполняют функцию вазодилататоров в почках, и, таким образом, подавление продуцирования простагландинов в почках приводит к почечной дисфункции (Нао. С М, 2008, Annu Rev Physiol, 70, 357, приблизительно 77).

[00330] Таким образом, ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, которые обладают подавляющей или ингибирующей активностью в отношении 15-PGDH, который деградирует простагландины, могут быть эффективными в предупреждении или лечении почечных заболеваний, которые ассоциированы с почечной дисфункцией.

[00331] Термин "почечная дисфункция", используемый в данном документе, включает такие следующие проявления: более низкое, чем нормальное, выведение из организма креатинина, более низкое, чем нормальное, выведение из организма свободной воды, более высокие, чем нормальные уровни мочевины, азота, калия и/или креатинина в крови, измененная активность почечных ферментов, таких как гамма-глутамилсинтетаза, аланинфосфатаза, N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза или β-w-микроглобулин; и повышение по сравнению с нормальными уровнями макроальбуминурии.

[00332] Также было показано, что простагландины, в том числе PGE₁, PGE₂ и PGF_{2α}, стимулируют резорбцию кости и образование кости для увеличения объема и прочности кости (Н. Kawaguchi et. al., Clinical Orthop. Rel. Res., 313, 1995; J. Keller et al., Eur. Jr. Exp. Musculoskeletal Res., 1, 1992, 8692). Принимая во внимание, что 15-PGDH подавляет активность простагландинов, как упомянуто выше, подавление активности 15-PGDH может привести к способствованию резорбции кости и образования кости, которые подавляются 15-PGDH. Таким образом,

ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, могут быть эффективными для способствования резорбции кости и образования кости путем подавления активности 15-PGDH. Ингибиторы 15-PGDH также могут использоваться для увеличения плотности костей, лечения остеопороза, ускорения заживления переломов, или ускорения заживления после операции на кости или замены сустава, или для ускорения заживления кости с костными имплантатами, кости с искусственными имплантатами, зубных имплантатов и костных трансплантатов.

[00333] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, могут быть эффективными для лечения злокачественных видов рака, экспрессирующих 15-PGDH. Ингибирование 15-PGDH может подавлять рост,

пролиферацию и метастазирование видов рака, экспрессирующего 15-PGDH.

[00334] В еще одних вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, могут быть эффективными для заживления ран. Известно, что среди различных простагландинов PGE_2 выполняет функцию медиатора в заживлении ран. Следовательно, если кожа повреждена ранами или ожогами, то подавление активности 15-PGDH можно обеспечить эффект лечения ран или ожогов с помощью PGE_2 .

[00335] Кроме того, как обсуждалось выше, было показано, что повышенные уровни простагландинов стимулируют передачу сигнала через сигнальный путь Wnt посредством повышенной транскрипционной активности, опосредованной бета-катенином. Известно, что передача сигналов с помощью Wnt является ключевым путем, используемым стволовыми клетками ткани. Следовательно, ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, могут использоваться для увеличения количества стволовых клеток в ткани для целей, которые включают способствование регенерации или восстановлению тканей в органах, которые включают печень, толстую кишку и костный мозг. Кроме того, ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, могут использоваться для способствования регенерации или восстановлению тканей в дополнительных органах, которые включают без ограничения головной мозг, глаз, роговицу, сетчатку, легкое, сердце, желудок, тонкую кишку, поджелудочную железу, бета-клетки поджелудочной железы, почку, кость, хрящ, периферический нерв.

[00336] Синдромные состояния, травматические повреждения, хронические состояния, медицинские вмешательства или другие состояния, которые вызывают повреждение ткани и необходимость восстановления ткани или ассоциированы с ними и, таким образом, являются пригодными для лечения или уменьшения интенсивности с использованием способов, описанных в данном документе, включают без ограничения острый коронарный синдром, острое повреждение легкого (ALI), острый инфаркт миокарда (AMI), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), окклюзионное поражение артерии, артериосклероз, дефект суставного хряща, асептическое системное воспаление, атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, аутоиммунное заболевание, перелом кости, перелом кости, отек головного мозга, гипоперфузию головного мозга, болезнь Бюргера, ожоги, рак, сердечно-сосудистое заболевание, повреждение хряща, церебральный инфаркт, ишемию головного мозга, инсульт головного мозга, цереброваскулярное заболевание, нейропатию, индуцированную химиотерапией, хроническую инфекцию, хроническую мезентериальную ишемию, хромоту, застойную сердечную недостаточность, повреждение соединительной ткани, контузию, заболевание коронарных артерий (CAD), критическую ишемию конечности (CLI), болезнь Крона, тромбоз глубоких вен, глубокую рану, замедленное заживление язв, замедленное заживление ран, диабет (I типа и II типа), диабет, диабетическую нейропатию, ишемию, индуцированную диабетом, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (DIC), эмболию сосудов головного мозга, реакцию "трансплантат против хозяина", обморожение, ишемическую болезнь сосудов, представляющую собой наследственную

геморрагическую телеангиэктазию, гипероксическое поражение, гипоксию, воспаление, воспалительное заболевание кишечника, воспалительное заболевание, поврежденные сухожилия, перемежающуюся хромоту, интестинальную ишемию, ишемию, ишемическую болезнь головного мозга, ишемическую болезнь сердца, ишемическую болезнь периферических сосудов, ишемическую болезнь плаценты, ишемическую болезнь почек, ишемическую болезнь сосудов, ишемически-реперфузионное повреждение, глубокий порез, заболевание левой основной коронарной артерии, ишемию конечности, ишемию нижней конечности, инфаркт миокарда, ишемию миокарда, ишемию органа, остеоартрит, остеопороз, остеосаркому, болезнь Паркинсона, заболевание периферических артерий (PAD), заболевание периферической артерии, периферическую ишемию, периферическую нейропатию, заболевание периферических сосудов, предраковое состояние, отек легкого, легочную эмболию, нарушение ремоделирования, ишемию почки, ретинальную ишемию, ретинопатию, сепсис, виды язвы на коже, трансплантацию солидного органа, повреждение спинного мозга, инсульт, кисту субхондральной кости, тромбоз, тромботическую ишемию головного мозга, ишемию тканей, транзиторную ишемическую атаку (TIA), травматическое повреждение головного мозга, язвенный колит, сосудистое заболевание почки, воспалительное состояние сосудов, синдром фон Гиппеля-Линдау и раны тканей или органов.

[00337] Другие иллюстративные примеры генетических нарушений, синдромных состояний, травматических повреждений, хронических состояний, медицинских вмешательств или других состояний, которые вызывают повреждение ткани и необходимость восстановления ткани или ассоциированы с ними и являются пригодными для лечения или уменьшения интенсивности с применением способов по настоящему изобретению, включают ишемию, возникшую вследствие хирургического вмешательства, химиотерапии, лучевой терапии или трансплантации или пересадки клеток, тканей или органов.

[00338] В различных вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, являются пригодными для лечения цереброваскулярной ишемии, ишемии миокарда, ишемии конечности (CLI), ишемии миокарда (особенно хронической ишемии миокарда), ишемической кардиомиопатии, цереброваскулярной ишемии, ишемии почки, ишемии легкого, интестинальной ишемии и т. п.

[00339] В некоторых вариантах осуществления ишемия связана с по меньшей мере одним из острого коронарного синдрома, острого повреждения легкого (ALI), острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), окклюзионного поражения артерии, артериосклероза, дефекта суставного хряща, асептического системного воспаления, атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, аутоиммунного заболевания, перелома кости, отека головного мозга, гипоперфузии головного мозга, болезни Бюргера, ожогов, рака, сердечно-сосудистого заболевания, повреждения хряща, церебрального инфаркта, ишемии головного мозга, инсульта головного мозга, цереброваскулярного заболевания, нейропатии, индуцированной химиотерапией, хронической инфекции,

хронической мезентериальной ишемии, хромоты, застойной сердечной недостаточности, повреждения соединительной ткани, контузии, заболевания коронарных артерий (CAD), критической ишемии конечности (CLI), болезни Крона, тромбоза глубоких вен, глубокой раны, замедленного заживления язв, замедленного заживления ран, диабета (I типа и II типа), диабетической нейропатии, ишемии, индуцированной диабетом, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (DIC), эмболии сосудов головного мозга, реакции "трансплантат против хозяина", ишемической болезни сосудов, представляющей собой наследственную геморрагическую телеангиэктазию, гипероксического поражения, гипоксии, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, воспалительного заболевания, поврежденных сухожилий, перемежающейся хромоты, интестинальной ишемии, ишемии, ишемической болезни головного мозга, ишемической болезни сердца, ишемической болезни периферических сосудов, ишемической болезни плаценты, ишемической болезни почек, ишемической болезни сосудов, ишемически-реперфузионного повреждения, глубокого пореза, заболевания левой основной коронарной артерии, ишемии конечности, ишемии нижней конечности, инфаркта миокарда, ишемии миокарда, ишемии органа, остеоартрита, остеопороза, остеосаркомы, болезни Паркинсона, заболевания периферических артерий (PAD), заболевания периферической артерии, периферической ишемии, периферической нейропатии, заболевания периферических сосудов, предракового состояния, отека легкого, легочной эмболии, нарушения ремоделирования, ишемии почки, ретинальной ишемии, ретинопатии, сепсиса, язв на коже, трансплантации солидного органа, повреждения спинного мозга, инсульта, кисты субхондральной кости, тромбоза, тромботической ишемии головного мозга, ишемии тканей, транзиторной ишемической атаки (TIA), травматического повреждения головного мозга, язвенного колита, сосудистого заболевания почки, воспалительного состояния сосудов, синдрома фон Гиппеля-Линдау и ран тканей или органов.

[00340] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить в препарат гемопоэтических стволовых клеток, таких как гемопоэтические стволовые клетки периферической крови или стволовые клетки пуповины, субъекта, для повышения пригодности препарата стволовых клеток в качестве донорского трансплантата или для уменьшения числа единиц пуповинной крови, необходимых для трансплантации.

[00341] Гематопоэтические стволовые клетки представляют собой мультипотентные стволовые клетки, которые дают начало всем типам клеток крови организма, в том числе миелоидных (например, моноциты и макрофаги, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, эритроциты, мегакарициты/тромбоциты, дендритные клетки) и лимфоидных клеток (например, Т-клетки, В-клетки, NK-клетки) и другие, известные из уровня техники (см. Fei, R., et al, патент США № 5635387; McGlave, et al, патент США № 5460964; Simmons, P., et al, патент США № 5677136; Tsukamoto, et al, патент США № 5750397; Schwartz, et al, патент США № 5759793; DiGuisto, et al, патент США № 5681599; Tsukamoto, et al, патент США № 5716827). Гемопоэтические стволовые клетки (HSC) дают начало коммитированным

гемопозитическим клеткам-предшественникам (HPC), которые способны генерировать весь репертуар зрелых клеток крови в течение всей жизни организма.

[00342] Гемопозитические стволовые клетки и гемопозитические клетки-предшественники описаны в данном документе в основном как гемопозитические стволовые клетки или гемопозитические стволовые клетки и клетки-предшественники (HSPC), если не указано иное, и могут относиться к клеткам или популяциям, идентифицированным по присутствию антигенного маркера CD34 (CD34⁺). В некоторых вариантах осуществления гемопозитические стволовые клетки могут быть идентифицированы по присутствию антигенного маркера CD34 и отсутствию маркеров клонов линии клеток (lin) и, следовательно, характеризуются как клетки CD34⁺/lin⁻.

[00343] Гемопозитические стволовые клетки, используемые в способах, описанных в данном документе, могут быть получены из любого подходящего источника гемопозитических стволовых клеток и клеток-предшественников и могут быть предусмотрены в виде высокоочищенной популяции гемопозитических стволовых клеток или в виде композиции, которая включает от приблизительно 0,01% до приблизительно 100% гемопозитических стволовых клеток. Например, гемопозитические стволовые клетки могут быть предусмотрены в композициях, таких как нефракционированный костный мозг (где гемопозитические стволовые клетки составляют менее приблизительно 1% популяции клеток костного мозга), пуповинная кровь, плацентарная кровь, плацента, кровь плода, печень плода, селезенка плода, Вартонов студень или мобилизованная периферическая кровь.

[00344] Источники гемопозитических стволовых клеток могут быть выделены или получены из органа организма, содержащего клетки гемопозитического происхождения. Выделенные клетки могут включать клетки, удаленные из их исходной среды. Например, клетку выделяют, если она отделена от некоторых или всех компонентов, которые обычно находятся рядом с ней в ее исходном состоянии. Например, термины "выделенная популяция клеток", "выделенный источник клеток" или "выделенные гемопозитические стволовые клетки" и т. п., как используется в данном документе, относятся к отделению *in vitro* или *ex vivo* одной или нескольких клеток из их естественной клеточной среды и связи с другими компонентами ткани или органа, т. е. она не связана в значительной степени с веществами *in vivo*.

[00345] Гемопозитические стволовые клетки могут быть получены или выделены из костного мозга взрослых, который включает бедренные кости, бедра, ребра, грудину и другие кости. Пунктаты костного мозга, содержащие гемопозитические стволовые клетки, могут быть получены или выделены непосредственно из бедра с помощью иглы и шприца. Другие источники гемопозитических стволовых клеток включают пуповинную кровь, плацентарную кровь, мобилизованную периферическую кровь, Вартонов студень, плаценту, кровь плода, печень плода или селезенку плода. В конкретных вариантах осуществления забор достаточного количества гемопозитических стволовых клеток для применения в терапевтических целях может потребовать мобилизации стволовых клеток и

клеток-предшественников у донора.

[00346] "Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток" относится к высвобождению стволовых клеток из костного мозга в периферический кровоток с целью лейкофереза до трансплантации стволовых клеток. Путем увеличения количества стволовых клеток, полученных от донора, можно значительно увеличить количество стволовых клеток, доступных для видов терапевтического применения. Для стимуляции мобилизации часто используются гемопоэтические факторы роста, например, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) или химиотерапевтические средства. Существуют коммерческие препараты для мобилизации стволовых клеток, которые можно применять в комбинации с G-CSF для мобилизации достаточных количеств гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников для трансплантации субъекту. Например, G-CSF и Mozobil (Genzyme Corporation) можно вводить донору с целью сбора достаточного количества гемопоэтических клеток для трансплантации. Другие способы мобилизации гемопоэтических стволовых клеток будут очевидны специалисту в данной области.

[00347] В некоторых вариантах осуществления гемопоэтические стволовые клетки получают из пуповинной крови. Пуповинную кровь можно собирать в соответствии с методиками, известными из уровня техники (см., например, патенты США №№ 7147626 и 7131958, которые включены в данный документ посредством ссылки для таких методик).

[00348] В одном варианте осуществления гемопоэтические стволовые клетки могут быть получены из источников плюрипотентных стволовых клеток, например, индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC) и эмбриональных стволовых клеток (ESC). Используемый в данном документе термин "индуцированная плюрипотентная стволовая клетка" или "iPSC" относится к неплюрипотентной клетке, которая была перепрограммирована в плюрипотентное состояние. После того, как клетки субъекта были перепрограммированы в плюрипотентное состояние, клетки можно запрограммировать в требуемый тип клеток, такой как гемопоэтические стволовые клетки или клетки-предшественники. Используемый в данном документе термин "перепрограммирование" относится к способу повышения потенциала клетки до менее дифференцированного состояния. Используемый в данном документе термин "программирование" относится к способу снижения потенциала клетки или дифференциации клетки в более дифференцированное состояние.

[00349] В некоторых вариантах осуществления гемопоэтические стволовые клетки можно вводить или приводить в контакт *ex vivo* с одним или несколькими ингибиторами 15-PGDH, описанными в данном документе, для получения терапевтической композиции. В одном варианте осуществления терапевтические композиции могут включать популяцию гемопоэтических стволовых клеток, обработанных *ex vivo* с помощью одного или нескольких ингибиторов 15-PGDH. В определенных вариантах осуществления терапевтическая композиция, содержащая усиленные гемопоэтические стволовые клетки, представляет собой цельный костный мозг, пуповинную кровь или мобилизованную

периферическую кровь.

[00350] В конкретных вариантах осуществления терапевтическая композиция включает популяцию клеток, где популяция клеток состоит из от приблизительно 95% до приблизительно 100% гемопоэтических стволовых клеток. В настоящем изобретении частично предполагается, что применение терапевтических композиций на основе высокоочищенных гемопоэтических стволовых клеток, например, композиции, содержащей популяцию клеток, где клетки предусматривают приблизительно 95% гемопоэтических стволовых клеток, может повысить эффективность видов терапии с применением стволовых клеток. В применяемых в настоящее время способах трансплантации обычно используются нефракционированные смеси клеток, в которых гемопоэтические стволовые клетки составляют менее 1% от общей популяции клеток.

[00351] В некоторых вариантах осуществления терапевтическая композиция содержит популяцию клеток, где популяция клеток содержит менее приблизительно 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, или 30% гемопоэтических стволовых клеток. Популяция клеток в некоторых вариантах осуществления содержит менее приблизительно 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, или 30% гемопоэтических стволовых клеток. В других вариантах осуществления популяция клеток содержит от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, от приблизительно 1% до приблизительно 3%, от приблизительно 3% до приблизительно 5%, приблизительно 10% - 15%, приблизительно 15% - 20%, приблизительно 20% - 25%, приблизительно 25% - 30%, приблизительно 30% - 35%, приблизительно 35% - 40%, приблизительно 40% - 45%, приблизительно 45% - 50%, приблизительно 60% - 70%, приблизительно 70% - 80%, приблизительно 80% - 90%, приблизительно 90% - 95% или от приблизительно 95% до приблизительно 100% гемопоэтических стволовых клеток.

[00352] Гемопоэтические стволовые клетки в терапевтических композициях по настоящему изобретению могут быть аутологичными/аутогенными ("своими") или неаутологичными ("чужими", например, аллогенными, сингенными или ксеногенными) по отношению к субъекту, которому будет вводиться терапевтическая композиция. "Аутологичный", как используется в данном документе, относится к клеткам одного и того же субъекта. "Аллогенный", как используется в данном документе, относится к клеткам одного и того же вида, которые генетически отличаются от сравниваемой клетки. "Сингенные", как используется в данном документе, относятся к клеткам другого субъекта, которые генетически идентичны сравниваемой клетке. "Ксеногенный", как используется в данном документе, относится к клеткам другого вида по сравнению со сравниваемой клеткой.

[00353] Гемопоэтические стволовые клетки для использования в способах по настоящему изобретению могут быть истощены в отношении зрелых гемопоэтических клеток, таких как Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, дендритные клетки, моноциты, гранулоциты, эритроидные клетки и их коммитированные предшественники из пунктата костного мозга, пуповинной крови или мобилизованной периферической крови

(мобилизованного продукта лейкофереза). Зрелые, коммитированные по линии дифференцировки клетки истощаются вследствие иммунодеплеции, например, путем мечения твердых субстратов антителами, которые связываются с панелью так называемых антигенов "линии дифференцировки": CD2, CD3, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD79, CD56, CD123 и CD235a. Следующую стадию можно осуществлять для дополнительной очистки популяции клеток, в которой применяют субстрат, меченый антителами, которые связываются с антигеном CD34⁺, для выделения зародышевых гемопоэтических стволовых клеток. Наборы для очистки стволовых клеток и клеток-предшественников из различных источников клеток коммерчески доступны, и в конкретных вариантах осуществления эти наборы пригодны для использования со способами, описанными в данном документе.

[00354] В одном варианте осуществления количество гемопоэтических стволовых клеток в терапевтической композиции составляет по меньшей мере $0,1 \times 10^5$ клеток, по меньшей мере $0,5 \times 10^5$ клеток, по меньшей мере 1×10^5 клеток, по меньшей мере 5×10^5 клеток, по меньшей мере 10×10^5 клеток, по меньшей мере $0,5 \times 10^6$ клеток, по меньшей мере $0,75 \times 10^6$ клеток, по меньшей мере 1×10^6 клеток, по меньшей мере $1,25 \times 10^6$ клеток, по меньшей мере $1,5 \times 10^6$ клеток, по меньшей мере $1,75 \times 10^6$ клеток, по меньшей мере 2×10^6 клеток, по меньшей мере $2,5 \times 10^6$ клеток, по меньшей мере 3×10^6 клеток, по меньшей мере 4×10^6 клеток, по меньшей мере 5×10^6 клеток, по меньшей мере 10×10^6 клеток, по меньшей мере 15×10^6 клеток, по меньшей мере 20×10^6 клеток, по меньшей мере 25×10^6 клеток или по меньшей мере 30×10^6 клеток.

[00355] В одном варианте осуществления количество гемопоэтических стволовых клеток в терапевтической композиции представляет собой количество гемопоэтических стволовых клеток в частичной или целой пуповине, содержащей кровь, или составляет по меньшей мере $0,1 \times 10^5$ клеток/кг веса тела, по меньшей мере $0,5 \times 10^5$ клеток/кг веса тела, по меньшей мере 1×10^5 клеток/кг веса тела, по меньшей мере 5×10^5 клеток/кг веса тела, по меньшей мере 10×10^5 клеток/кг веса тела, по меньшей мере $0,5 \times 10^6$ клеток/кг веса тела, по меньшей мере $0,75 \times 10^6$ клеток/кг веса тела, по меньшей мере 1×10^6 клеток/кг веса тела, по меньшей мере $1,25 \times 10^6$ клеток/кг веса тела, по меньшей мере $1,5 \times 10^6$ клеток/кг веса тела, по меньшей мере $1,75 \times 10^6$ клеток/кг веса тела, по меньшей мере 2×10^6 клеток/кг веса тела, по меньшей мере $2,5 \times 10^6$ клеток/кг веса тела, по меньшей мере 3×10^6 клеток/кг веса тела, по меньшей мере 4×10^6 клеток/кг веса тела, по меньшей мере 5×10^6 клеток/кг веса тела, по меньшей мере 10×10^6 клеток/кг веса тела, по меньшей мере 15×10^6 клеток/кг веса тела, по меньшей мере 20×10^6 клеток/кг веса тела, по меньшей мере 25×10^6 клеток/кг веса тела или по меньшей мере 30×10^6 клеток/кг веса тела.

[00356] Препараты гемопоэтических стволовых клеток, в которые введены один или несколько ингибиторов 15-PGDH и/или терапевтические композиции, которые включают гемопоэтические стволовые клетки и один или несколько ингибиторов 15-PGDH, можно использовать для улучшения трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток и в лечении ишемии или ткани, поврежденной ишемией, а также в уменьшении дальнейшего повреждения ишемической ткани и/или восстановлении повреждения ишемической ткани.

за счет привлечения клеток, улучшении васкуляризации в ишемической ткани, улучшении регенерации ткани в участках ишемии, уменьшении некроза или апоптоза ишемической ткани и/или увеличении выживаемости клеток в участках ишемии. В конкретных вариантах осуществления препараты гемопоэтических стволовых клеток, обработанных ингибитором 15-PGDH, и/или терапевтические композиции на основе ингибиторов 15-PGDH и гемопоэтических стволовых клеток являются применимыми для субъектов, нуждающихся в восстановлении кроветворения, таких как субъекты, которые подвергались или подлежат миелоаблативной терапии.

[00357] Субъекты, которых можно лечить с помощью препаратов гемопоэтических стволовых клеток, обработанных ингибитором 15-PGDH, и/или терапевтических композиций на основе ингибиторов 15-PGDH и гемопоэтических стволовых клеток, могут включать субъектов, которые характеризуются наличием или у которых были диагностированы различные типы лейкозов, анемий, лимфом, миелом, нарушений, представляющих собой иммунодефициты, и солидных опухолей. Субъект также включает человека, который является кандидатом на трансплантацию стволовых клеток или трансплантацию костного мозга, например, во время курса лечения злокачественного заболевания или в качестве компонента генной терапии. Субъекты также могут включать индивидуумов или животных, которые являются донорами стволовых клеток или костного мозга для аллогенной трансплантации. В определенных вариантах осуществления субъект мог проходить миелоаблативную лучевую терапию или химиотерапию, или у него может наблюдаться острая лучевая или химическая травма, которая привела к миелоабляции. В определенных вариантах осуществления субъект мог проходить лучевую терапию или химиотерапию, например, во время различных способов лечения рака. Типичные субъекты включают животных, которые демонстрируют отклоняющиеся количества (более низкие или более высокие количества, чем у "нормального" или "здорового" субъекта) одной или нескольких физиологических активностей, которые можно модулировать с помощью средства, стволовых клеток или трансплантата костного мозга.

[00358] Субъекты, которых можно лечить препаратами гемопоэтических стволовых клеток, обработанных ингибитором 15-PGDH, и/или терапевтическими композициями на основе ингибиторов 15-PGDH и гемопоэтических стволовых клеток, также могут включать субъектов, которые проходят химиотерапию или лучевую терапию для лечения рака, а также субъектов, страдающих от (например, пораженных) незлокачественных нарушений крови, в частности иммунодефицитов (например, SCID, анемии Фанкони, тяжелой апластической анемии, или врожденных гемоглобинопатий, или заболеваний обмена веществ, таких как болезнь Гурлера, болезнь Гантера, маннозидоз) или от рака, в частности гематологических злокачественных опухолей, таких как острый лейкоз, хронический лейкоз (миелоидный или лимфоидный), лимфома (Ходжкина или неходжкинская), множественная миелома, миелодиспластический синдром или негематологические виды рака, такие как солидные опухоли (в том числе рак молочной железы, рак яичника, рак головного мозга, рак предстательной железы, рак легкого, рак толстой кишки, рак кожи,

рак печени или рак поджелудочной железы).

[00359] Субъекты могут также включать субъектов, страдающих от апластической анемии, иммунного нарушения (синдрома тяжелого комбинированного иммунодефицита или волчанки), миелодисплазии, талассемии, серповидно-клеточной анемии или синдрома Вискотта-Олдрича. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от нарушения, которое является результатом нежелательного побочного эффекта или осложнения от другого первичного лечения, такого как лучевая терапия, химиотерапия или лечение с помощью лекарственного средства, подавляющего костный мозг, таким как зидовадин, хлорамфеникал или ганцикловир. Такие нарушения включают нейтропении, анемии, тромбоцитопении и иммунную дисфункцию. У других субъектов могут быть нарушения, вызванные инфекцией (например, вирусной инфекцией, бактериальной инфекцией или грибковой инфекцией), которая вызывает повреждение стволовых клеток или клеток-предшественников в костном мозге.

[00360] Кроме того, субъекты, страдающие от следующих состояний, также могут получать пользу от лечения с применением препаратов гемопоэтических стволовых клеток, обработанных ингибитором 15-PGDH, и/или терапевтических композиций на основе ингибиторов 15-PGDH и гемопоэтических стволовых клеток: лимфоцитопения, лимфорея, лимфостаз, эритроцитопения, эритродегенеративные нарушения, эритробластопения, лейкоэритробластоз; эритрорексис, талассемия, миелодисплазия, миелофиброз, тромбоцитопения, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (DIC), иммунная (аутоиммунная) тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), ВИЧ-индуцированная ИТП, миелодисплазия; тромбоцитозное заболевание, тромбоцитоз, врожденные нейтропении (такие как синдром Костмана и синдром Швахмана-Даймонда), нейтропении, ассоциированные с опухолью, циклическая нейтропения у детей и взрослых; постинфекционная нейтропения; миелодиспластический синдром; нейтропения, ассоциированная с химиотерапией и лучевой терапией; хроническая гранулематозная болезнь; мукополисахаридозы; анемия Даймонда-Блэкфана; серповидно-клеточная анемия или большая бета-талассемия.

[00361] В других вариантах осуществления препараты на основе гемопоэтических стволовых клеток и/или терапевтических композиций, обработанных ингибитором 15-PGDH, или ингибиторы 15-PGDH и гемопоэтические стволовые клетки могут применяться в клеточной терапии для лечения ишемической ткани или лечения или уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов, ассоциированных с ишемией ткани, в том числе без ограничения нарушенной функции или потери функции органа (в том числе без ограничения нарушения или потери функции головного мозга, почки или сердца), спазмирования, хромоты, онемения, покалывания, слабости, боли, сниженного заживления ран, воспаления, нарушения окраски кожи и гангрены.

[00362] В одном варианте осуществления у субъекта проявляется по меньшей мере один симптом ишемической ткани или ткани, поврежденной ишемией. В конкретных вариантах осуществления субъект представляет собой человека, который характеризуется

наличием или риском наличия ишемической ткани или ткани, поврежденной ишемией, например, субъект, который характеризуется наличием диабета, заболевания периферических сосудов, облитерирующего тромбангиита, васкулита, сердечно-сосудистого заболевания, заболевания коронарных артерий, или сердечной недостаточности, или цереброваскулярного заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, или цереброваскулярного заболевания.

[00363] Иллюстративные примеры генетических нарушений, синдромных состояний, травматических повреждений, хронических состояний, медицинских вмешательств или других состояний, которые вызывают ишемию, или ассоциированы с ней, или увеличивают риск ишемии у субъекта, или вызывают у субъекта проявление в большей степени симптомов ишемии или их большее количество и, следовательно, пригодны для лечения или уменьшения интенсивности с использованием способов, описанных в данном документе, включают без ограничения острый коронарный синдром, острое повреждение легкого (ALI), острый инфаркт миокарда (AMI), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), окклюзионное поражение артерии, атеросклероз, дефект суставного хряща, асептическое системное воспаление, атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, аутоиммунное заболевание, перелом кости, отек головного мозга, гипоперфузию головного мозга, болезнь Бюргера, ожоги, рак, сердечно-сосудистое заболевание, повреждение хряща, церебральный инфаркт, ишемию головного мозга, инсульт головного мозга, цереброваскулярное заболевание, нейропатию, индуцированную химиотерапией, хроническую инфекцию, хроническую мезентериальную ишемию, хромоту, застойную сердечную недостаточность, повреждение соединительной ткани, контузию, заболевание коронарных артерий (CAD), критическую ишемию конечности (CLI), болезнь Крона, тромбоз глубоких вен, глубокую рану, замедленное заживление язв, замедленное заживление ран, диабет (I типа и II типа), диабетическую нейропатию, ишемию, индуцированную диабетом, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (DIC), эмболию сосудов головного мозга, реакцию "трансплантат против хозяина", обморожение, ишемическую болезнь сосудов, представляющую собой наследственную геморрагическую телеангиэктазию, гипероксическое поражение, гипоксию, воспаление, воспалительное заболевание кишечника, воспалительное заболевание, поврежденные сухожилия, перемежающуюся хромоту, кишечинальную ишемию, ишемию, ишемическую болезнь головного мозга, ишемическую болезнь сердца, ишемическую болезнь периферических сосудов, ишемическую болезнь плаценты, ишемическую болезнь почек, ишемическую болезнь сосудов, ишемически-реперфузионное повреждение, глубокий порез, заболевание левой основной коронарной артерии, ишемию конечности, ишемию нижней конечности, инфаркт миокарда, ишемию миокарда, ишемию органа, остеоартрит, остеопороз, остеосаркому, болезнь Паркинсона, заболевание периферических артерий (PAD), заболевание периферической артерии, периферическую ишемию, периферическую нейропатию, заболевание периферических сосудов, предраковое состояние, отек легкого, легочную

эмболию, нарушение ремоделирования, ишемию почки, ретинальную ишемию, ретинопатию, сепсис, виды язвы на коже, трансплантацию солидного органа, повреждение спинного мозга, инсульт, кисту субхондральной кости, тромбоз, тромботическую ишемию головного мозга, ишемию тканей, транзиторную ишемическую атаку (ТИА), травматическое повреждение головного мозга, язвенный колит, сосудистое заболевание почки, воспалительное состояние сосудов, синдром фон Гиппеля-Линдау и раны тканей или органов.

[00364] Другие иллюстративные примеры генетических нарушений, синдромных состояний, травматических повреждений, хронических состояний, медицинских вмешательств или других состояний, которые вызывают ишемию или ассоциированы с ней, или увеличивают риск ишемии у субъекта, или вызывают у субъекта проявление в большей степени симптомов ишемии или их большее количество, пригодные для лечения или уменьшения интенсивности с применением способов по настоящему изобретению, включают ишемию, возникшую вследствие хирургического вмешательства, химиотерапии, лучевой терапии, или трансплантации, или пересадки клеток, ткани или органов.

[00365] В различных вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, являются пригодными для лечения цереброваскулярной ишемии, ишемии миокарда, ишемии конечности (CLI), ишемии миокарда (особенно хронической ишемии миокарда), ишемической кардиомиопатии, цереброваскулярной ишемии, ишемии почки, ишемии легкого, интестинальной ишемии и т. п.

[00366] В различных вариантах осуществления настоящее изобретение предполагает, что раскрытые в данном документе терапевтические клеточные композиции можно применять для лечения ишемической ткани, в которой желательно увеличить кровоток, снабжение кислородом, поступление глюкозы или снабжение ткани питательными веществами.

[00367] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить в препарат стволовых клеток ткани, таких как нервные стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки или стволовые клетки, которые могут образовывать другие ткани, и/или препарат плюрипотентных стволовых клеток.

[00368] В одном варианте осуществления стволовые клетки ткани могут быть получены из источников плюрипотентных стволовых клеток, например PSC и ESC.

[00369] В некоторых вариантах осуществления стволовые клетки ткани и/или плюрипотентные стволовые клетки можно вводить или приводить в контакт *ex vivo* с одним или несколькими ингибиторами 15-PGDH, описанными в данном документе, для получения терапевтической композиции. В одном варианте осуществления терапевтические композиции могут включать популяцию стволовых клеток ткани, обработанных *ex vivo* одним или несколькими ингибиторами 15-PGDH.

[00370] В конкретных вариантах осуществления терапевтическая композиция включает популяцию клеток, где популяция клеток состоит из от приблизительно 95% до приблизительно 100% стволовых клеток ткани. В настоящем изобретении частично

предполагается, что применение терапевтических композиций на основе высокоочищенных стволовых клеток ткани, например, композиции, содержащей популяцию клеток, где клетки содержат приблизительно 95% стволовых клеток ткани, может повысить эффективность видов терапии с применением стволовых клеток.

[00371] В некоторых вариантах осуществления терапевтическая композиция содержит популяцию клеток, где популяция клеток содержит менее чем приблизительно 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, или 30% стволовых клеток ткани. Популяция клеток в некоторых вариантах осуществления содержит менее чем приблизительно 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, или 30% стволовых клеток ткани. В других вариантах осуществления популяция клеток состоит из от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, от приблизительно 1% до приблизительно 3%, от приблизительно 3% до приблизительно 5%, приблизительно 10% - 15%, приблизительно 15% - 20%, приблизительно 20% - 25%, приблизительно 25% - 30%, приблизительно 30% - 35%, приблизительно 35% - 40%, приблизительно 40% - 45%, приблизительно 45% - 50%, приблизительно 60% - 70%, приблизительно 70% - 80%, приблизительно 80% - 90%, приблизительно 90% - 95% или от приблизительно 95% до приблизительно 100% стволовых клеток ткани.

[00372] Стволовые клетки ткани в терапевтических композициях, описанных в данном документе, могут быть аутологичными/аутогенными или неаутологичными по отношению к субъекту, которому будет вводиться терапевтическая композиция.

[00373] Препараты стволовых клеток ткани, в которые вводятся один или несколько ингибиторов 15-PGDH, и/или терапевтические композиции, которые включают стволовые клетки ткани и один или несколько ингибиторов 15-PGDH, можно применять для улучшения трансплантатов стволовых клеток в ткани, и для лечения поврежденной ткани, и для уменьшения дальнейшего повреждения ткани, и/или стимулирования восстановления поврежденной ткани за счет привлечения стволовых клеток, и/или увеличения выживаемости клеток в участках повреждения ткани.

[00374] Генетические нарушения, синдромные состояния, травматические повреждения, хронические состояния, медицинские вмешательства или другие состояния, которые вызывают повреждение ткани и необходимость восстановления ткани или ассоциированы с ними и, таким образом, являются пригодными для лечения или уменьшения интенсивности с использованием способов, описанных в данном документе, включают без ограничения острый коронарный синдром, острое повреждение легкого (ALI), острый инфаркт миокарда (AMI), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), окклюзионное поражение артерии, атеросклероз, дефект суставного хряща, асептическое системное воспаление, атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, аутоиммунное заболевание, перелом кости, отек головного мозга, гипоперфузию головного мозга, болезнь Бюргера, ожоги, рак, сердечно-сосудистое заболевание, повреждение хряща, церебральный инфаркт, ишемию головного мозга, инсульт головного мозга, цереброваскулярное заболевание, нейропатию, индуцированную химиотерапией,

хроническую инфекцию, хроническую мезентериальную ишемию, хромоту, застойную сердечную недостаточность, повреждение соединительной ткани, контузию, заболевание коронарных артерий (CAD), критическую ишемию конечности (CLI), болезнь Крона, тромбоз глубоких вен, глубокую рану, замедленное заживление язв, замедленное заживление ран, диабет (I типа и II типа), диабет, диабетическую нейропатию, ишемию, индуцированную диабетом, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (DIC), эмболию сосудов головного мозга, реакцию "трансплантат против хозяина", обморожение, ишемическую болезнь сосудов, представляющую собой наследственную геморрагическую телеангиэктазию, гипероксическое поражение, гипоксию, воспаление, воспалительное заболевание кишечника, воспалительное заболевание, поврежденные сухожилия, перемежающуюся хромоту, интестинальную ишемию, ишемию, ишемическую болезнь головного мозга, ишемическую болезнь сердца, ишемическую болезнь периферических сосудов, ишемическую болезнь плаценты, ишемическую болезнь почек, ишемическую болезнь сосудов, ишемически-реперфузионное повреждение, глубокий порез, заболевание левой основной коронарной артерии, ишемию конечности, ишемию нижней конечности, инфаркт миокарда, ишемию миокарда, ишемию органа, остеоартрит, остеопороз, остеосаркому, болезнь Паркинсона, заболевание периферических артерий (PAD), заболевание периферической артерии, периферическую ишемию, периферическую нейропатию, заболевание периферических сосудов, предраковое состояние, отек легкого, легочную эмболию, нарушение ремоделирования, ишемию почки, ретинальную ишемию, ретинопатию, сепсис, виды язвы на коже, трансплантацию солидного органа, повреждение спинного мозга, инсульт, кисту субхондральной кости, тромбоз, тромботическую ишемию головного мозга, ишемию тканей, транзиторную ишемическую атаку (TIA), травматическое повреждение головного мозга, язвенный колит, сосудистое заболевание почки, воспалительное состояние сосудов, синдром фон Гиппеля-Линдау и раны тканей или органов.

[00375] Другие иллюстративные примеры генетических нарушений, синдромных состояний, травматических повреждений, хронических состояний, медицинских вмешательств или других состояний, которые вызывают повреждение ткани и необходимость восстановления ткани или ассоциированы с ними, которые являются пригодными для лечения или уменьшения интенсивности с применением способов по настоящему изобретению, включают ишемию, возникшую вследствие хирургического вмешательства, химиотерапии, лучевой терапии, или трансплантации, или пересадки клеток, тканей или органов.

[00376] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить донору трансплантата костного мозга или донору гемопоэтических стволовых клеток для повышения пригодности донорского трансплантата костного мозга или донорского трансплантата гемопоэтических стволовых клеток.

[00377] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH также можно вводить в костный мозг субъекта для увеличения количества стволовых клеток у субъекта

или для увеличения пригодности костного мозга в качестве донорского трансплантата.

[00378] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту для ослабления отторжения трансплантата костного мозга, для усиления приживления трансплантата костного мозга, для усиления приживления трансплантата гемопоэтических стволовых клеток или трансплантата стволовых клеток пуповинной крови, для усиления приживления трансплантата гемопоэтических стволовых клеток или трансплантата стволовых клеток пуповины и/или для уменьшения количества единиц пуповинной крови, необходимых для трансплантации субъекту. Введение можно осуществлять, например, после лечения субъекта или его костного мозга посредством лучевой терапии, химиотерапии или иммуносупрессивной терапии.

[00379] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить реципиенту трансплантата костного мозга, трансплантата гемопоэтических стволовых клеток или трансплантата стволовых клеток пуповинной крови для уменьшения введения других средств для лечения или факторов роста.

[00380] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту для усиления восстановления нейтрофилов после трансплантации костного мозга, после трансплантации пуповинной крови, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, после традиционной химиотерапии, после лучевой терапии и у индивидуумов с видами нейтропении, вызванными заболеваниями, которые включают без ограничения апластическую анемию, миелодисплазию, миелофиброз, нейтропению вследствие других заболеваний костного мозга, нейтропению, индуцированную лекарственным средством, виды иммунной нейтропении, идиопатическую нейтропению, и после вирусных инфекций, которые включают без ограничения ВИЧ, CMV и парвовирус.

[00381] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту для усиления восстановления тромбоцитов после трансплантации костного мозга, после трансплантации пуповинной крови, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, после традиционной химиотерапии, после лучевой терапии и у индивидуумов с видами нейтропении, вызванными заболеваниями, которые включают без ограничения апластическую анемию, миелодисплазию, миелофиброз, тромбоцитопению вследствие других заболеваний костного мозга, тромбоцитопению, индуцированную лекарственным средством, иммунную тромбоцитопению, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, идиопатическую тромбоцитопению, и после вирусных инфекций, которые включают без ограничения ВИЧ, CMV и парвовирус.

[00382] В еще одних вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту для усиления восстановления гемоглобина после трансплантации костного мозга, после трансплантации пуповинной крови, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, после традиционной химиотерапии, после лучевой терапии и у индивидуумов с видами анемии, вызванными заболеваниями, которые включают без ограничения апластическую анемию, миелодисплазию, миелофиброз, анемию от других заболеваний костного мозга, анемию, индуцированную лекарственным средством, виды

иммуноопосредованной анемии, анемию хронического заболевания, идиопатическую анемию, и после вирусных инфекций, которые включают без ограничения ВИЧ, CMV и парвовирус.

[00383] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту для увеличения количества стволовых клеток в костном мозге после трансплантации костного мозга, после трансплантации пуповинной крови, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, после традиционной химиотерапии, после лучевой терапии, у людей с другими заболеваниями костного мозга, у индивидуумов с видами цитопении после вирусных инфекций и у индивидуумов с видами цитопении.

[00384] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту для усиления ответа на цитокины, вводимые пациентам с видами цитопении, которые включают без ограничения нейтропению, тромбоцитопению, лимфоцитопению и анемию. Цитокины, ответы которые могут быть усилены с помощью ингибиторов 15-PGDH, описанных в данном документе, включают без ограничения: G-CSF, GM-CSF, EPO, IL-3, IL-6, TPO, SCF и TPO-RA (агонист рецептора тромбопоэтина).

[00385] В дополнительных вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту или тканевому трансплантату субъекта для ослабления отторжения трансплантата, для усиления приживления трансплантата, для усиления приживления трансплантата после лечения субъекта или костного мозга субъекта с помощью лучевой терапии, химиотерапии или иммуносупрессивной терапии, для придания устойчивости к токсическим или летальным эффектам воздействия радиоактивного излучения, для придания устойчивости к токсическому эффекту Cytosan, токсическому действию флударабина, токсическому эффекту химиотерапии или токсическому эффекту иммуносупрессивной терапии, для уменьшения инфекции и/или для уменьшения токсичности от радиоактивного излучения в отношении легких.

[00386] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить реципиенту трансплантата тканевых стволовых клеток, в том числе без ограничения трансплантата гемопоэтических стволовых клеток, нервных стволовых клеток, мезенхимальных стволовых клеток или стволовыми клетками для других тканей так, чтобы ускорять регенерацию и восстановление тканей после трансплантации.

[00387] В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации с G-CSF с целью увеличения количества нейтрофилов.

[00388] В других вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации с гемопоэтическим цитокином с целью увеличения количества нейтрофилов.

[00389] В еще одних вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации с G-CSF с целью увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови.

[00390] В других вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации с гемопоэтическим цитокином с целью увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови.

[00391] В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации со вторым средством, включающим, например, плериксафор, с целью увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови.

[00392] В других вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации с G-CSF с целью увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови для применения в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

[00393] В еще одних вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации с гемопоэтическим цитокином с целью увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови для применения в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

[00394] В других вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации со вторым средством, включающим плериксафор, с целью увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови для применения в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

[00395] В еще одних вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации с G-CSF с целью увеличения количества гемопоэтических стволовых клеток в крови или костном мозге.

[00396] В других вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации с гемопоэтическим цитокином с целью увеличения количества гемопоэтических стволовых клеток в крови или костном мозге.

[00397] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно использовать для лечения и/или предупреждения фиброза и различных фиброзных заболеваний, нарушений или состояний, а также уменьшения симптомов фиброза, таких как отложение коллагена, экспрессия воспалительных цитокинов и инфильтрация воспалительных клеток.

[00398] В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предупреждения фиброзного заболевания, нарушения или состояния включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора 15-PGDH так, чтобы осуществлялось уменьшение интенсивности, тяжести или частоты или осуществлялась отсрочка начала по меньшей мере одного симптома или признака фиброзного заболевания, нарушения или состояния или других родственных заболеваний, нарушений или состояний.

[00399] Как используется в данном документе, термин "фиброзные" заболевания, нарушения или состояния включает заболевания, нарушения или состояния, которые

характеризуются, полностью или частично, избыточным образованием фиброзного материала, в том числе избыточным образованием фиброзного материала во внеклеточном матриксе, или заменой элементов нормальной ткани аномальным, нефункциональным и/или чрезмерным накоплением компонентов, ассоциированных с матриксом. Фиброзные заболевания, нарушения или состояния могут включать острые и хронические, клинические или субклинические проявления, при которых биология или патология, ассоциированная с фиброгенезом, является очевидной.

[00400] Примеры фиброзных заболеваний, нарушений и состояний включают системный склероз, многоочаговый фибросклероз, нефрогенный системный фиброз, склеродермию (в том числе кольцевидную склеродермию, генерализованную кольцевидную склеродермию или линейную склеродермию), склеродермальную реакцию "трансплантат против хозяина", фиброз почки (в том числе гломерулярный склероз, тубулоинтерстициальный фиброз почки, прогрессирующее заболевание почки или диабетическую нефропатию), фиброз сердца (например, миокардиальный фиброз), фиброз легкого (например, фиброз легкого с гломерулосклерозом, идиопатический фиброз легкого, силикоз, асбестоз, интерстициальную болезнь легких, интерстициальную фиброзную болезнь легкого и фиброз легкого, индуцированный химиотерапией/радиоактивным излучением), фиброз полости рта, эндомиокардиальный фиброз, фиброз дельтовидной мышцы, панкреатит, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, нодулярный фасциит, эозинофильный фасциит, синдром общего фиброза, характеризующийся заменой нормальной мышечной ткани фиброзной тканью в различной степени, ретроперитонеальный фиброз, фиброз печени, цирроз печени, хроническую почечную недостаточность; миелофиброз, фиброз костного мозга, эрготизм, индуцированный лекарственным средством, глиобластоме при синдроме Ли-Фраумени, спорадическую глиобластому, миелоидный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, миелодиспластический синдром, миелопролиферативный синдром, гинекологический рак, саркому Капоши, болезнь Гансена, коллагенозный колит, острый фиброз, фиброз конкретного органа и т. п.

[00401] Иллюстративные фиброзные расстройства, специфические для органа, включают без ограничения фиброз легкого, легочную гипертензию, муковисцидоз, астму, хроническую обструктивную болезнь легких, фиброз печени, фиброз почек, NASH и т. п. Многие фиброзные заболевания, нарушения или состояния характеризуются нарушенным и/или чрезмерным отложением внеклеточного матрикса в пораженных тканях. Фиброз может быть ассоциирован с воспалением, возникать как симптом основного заболевания и/или быть вызван хирургической процедурой или процессом заживления раны. Неконтролируемый фиброз может привести к разрушению структуры нижележащего органа или ткани, обычно называемым рубцеванием.

[00402] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно использовать для лечения или предупреждения фиброза легких. Фиброз легкого может быть выбран из группы, состоящей из фиброза легкого, легочной гипертензии, хронической обструктивной болезни легкого (COPD), астмы, идиопатического фиброза легкого,

саркоидоза, муковисцидоза, наследственного фиброза легкого, силикоза, асбестоза, пневмокониоза у рабочих угольной промышленности, угольного пневмокониоза, видов гиперчувствительного пневмонита, фиброза легкого, вызванного вдыханием неорганической пыли, фиброза легкого, вызванного возбудителем инфекции, фиброза легкого, вызванного вдыханием токсичных газов, аэрозолей, химической пыли, летучих соединений или паров, интерстициальной болезни легкого, индуцированной лекарственным средством, или легочной гипертензии и их комбинаций.

[00403] Фиброз легкого характеризуется прогрессирующим рубцеванием легочной ткани, сопровождающимся пролиферацией фибробластов, чрезмерным накоплением белков внеклеточного матрикса и аномальной альвеолярной структурой. Утолщенная и жесткая ткань затрудняет нормальную работу легких, что приводит к проблемам с дыханием, таким как одышка, и в конечном итоге может привести к летальному исходу. Фиброз легкого может быть вызван острым повреждением легкого, вирусной инфекцией, воздействием токсинов, радиоактивным излучением, хроническим заболеванием, лекарственными препаратами, или может быть идиопатическим (т. е. основная причина не установлена).

[00404] Классические результаты исследования при идиопатическом фиброзе легкого демонстрируют диффузное периферическое рубцевание легких с небольшими пузырьками (известными как буллы), прилегающими к внешней оболочке поверхности легкого, часто в основании легких. Идиопатический фиброз легкого часто характеризуется медленным и неуклонным прогрессированием. На ранней стадии пациенты часто жалуются на сухой кашель неустановленной этиологии. Затем появляется одышка (диспноэ), которая со временем ухудшается, вызванная все меньшей и меньшей активностью. В конце концов, одышка вызывает потерю трудоспособности, ограничивает любую активность и возникает даже во время неподвижного сидения. В более редких случаях фиброз может быстро прогрессировать, при этом диспноэ и потеря трудоспособности возникают в течение периода от нескольких недель до месяцев после начала заболевания. Эта форма фиброза легкого была названа синдромом Хаммана-Рича.

[00405] Легочная гипертензия характеризуется повышением кровяного давления в сосудистой сети легких, в том числе легочной артерии, легочной вене и/или легочных капиллярах. Аномально высокое давление деформирует правый желудочек сердца, что вызывает увеличение его объема. Со временем правый желудочек может ослабнуть и потерять способность перекачивать достаточное количество крови в легкие, что приводит к развитию сердечной недостаточности. Легочная гипертензия может возникать вследствие других медицинских состояний, таких как хроническое заболевание печени и цирроз печени; ревматические расстройства, такие как склеродермия или системная красная волчанка (волчанка); и состояния легких, в том числе опухоли, эмфизема, хроническая обструктивная болезнь легкого (COPD) и фиброз легкого. Фиброз легкого может привести к сужению легочной сосудистой сети, что приводит к легочной гипертензии.

[00406] Хроническая обструктивная болезнь легкого (COPD) является

распространенным заболеванием легкого, которое часто ассоциировано с хроническим бронхитом или эмфиземой. Симптомы часто включают кашель, накопление слизи, усталость, хрипы во время дыхания и респираторную инфекцию.

[00407] Хронический бронхит и эмфизема легких представляют собой заболевания легких, при которых дыхательные пути сужаются. Это приводит к ограничению потока воздуха в легкие и из легких, вызывая одышку (диспноэ). В клинической практике COPD определяется характерным для нее низким потоком воздуха при функциональных тестах легких.

[00408] Повреждение легких и воспаление крупных дыхательных путей приводит к хроническому бронхиту. В дыхательных путях легких отличительной чертой хронического бронхита является увеличенное количество (гиперплазия) и увеличенный размер (гипертрофия) бокаловидных клеток и слизистых желез дыхательных путей. В результате в дыхательных путях образуется больше слизи, чем обычно, что способствует их сужению и вызывает кашель с мокротой. На микроскопическом уровне наблюдается инфильтрация стенок дыхательных путей воспалительными клетками. Вслед за воспалением происходит рубцевание и ремоделирование, которые обеспечивают утолщение стенки, а также приводят к сужению дыхательных путей. По мере прогрессирования хронического бронхита возникает плоскоклеточная метаплазия (аномальное изменение тканевой оболочки внутри дыхательного пути) и фиброз (дополнительное утолщение и рубцевание стенки дыхательного пути). Следствием этих изменений является ограничение воздушного потока и затрудненное дыхание.

[00409] Астма является хроническим заболеванием легких, характеризующимся воспалением и сужением дыхательных путей. Астма вызывает повторяющиеся периоды хрипов, тяжесть в груди, одышки и кашель. Отек и чрезмерное выделение слизи могут вызывать дальнейшее сужение дыхательных путей и ухудшение симптомов. Имеются данные, свидетельствующие о том, что при астме может происходить повышенная деградация матрикса, и это может способствовать механическим изменениям в дыхательных путях при астме (Roberts et al (1995) Chest 107:111 S-117S, включенный в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Лечение деградации внеклеточного матрикса может облегчить симптомы астмы.

[00410] Муковисцидоз представляет собой рецессивное мультисистемное генетическое заболевание, характеризующееся аномальным транспортом хлорида и натрия через эпителий, что приводит к образованию густых вязких выделений в легких, поджелудочной железе, печени, кишечном тракте и репродуктивном тракте. Муковисцидоз обусловлен мутацией в гене белка муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR). Заболевание легкого возникает вследствие закупорки дыхательных путей из-за накопления слизи, пониженного мукоцилиарного клиренса, и приводит к воспалению, которое может вызвать фиброзное повреждение и структурные изменения в легких. Фиброзное повреждение легких со временем прогрессирует, что приводит к потребности в трансплантации легких некоторым пациентам с муковисцидозом.

[00411] Распространенные симптомы у субъектов, страдающих от муковисцидоза, включают без ограничения накопление густой слизи, обильное выделение мокроты, частые инфекции дыхательных путей, частый кашель, частая одышка, воспаление, снижение способности к физической активности, оппортунистические инфекции легких и носовых пазух (в том числе без ограничения *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium avium* и *Pseudomonas aeruginosa*), пневмонию, туберкулез, бронхоэктаз, гемоптизис, легочную гипертензию (и как следствие сердечную недостаточность), гипоксию, респираторную недостаточность, аллергический бронхолегочный аспергиллез, слизь в придаточных пазухах носа, инфекцию носовых пазух, боль в лице, лихорадку, чрезмерные выделения из носа, развитие носовых полипов, кардиореспираторные осложнения, диабет, связанный с CF, выпадение прямой кишки, панкреатит, нарушение всасывания, кишечную непроходимость, недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, закупорку желчных протоков и цирроз печени.

[00412] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно использовать для лечения или предупреждения фиброзных заболеваний, нарушений или состояний, вызванных образованием послеоперационной спайки. Образование послеоперационной спайки представляет собой распространенное осложнение при хирургических вмешательствах. Образование спаек в результате механических повреждений, ишемии и инфекций может увеличивать заболеваемость и смертность после операции. Хотя усовершенствованные хирургические процедуры могут уменьшать степень образования спаек, спайки редко вынимают для осмотра, и необходима эффективная дополнительная терапия. Уменьшение фиброза, ассоциированного с данным процессом, может уменьшить боль, непроходимость и другие осложнения после хирургического вмешательства и способствовать заживлению и восстановлению.

[00413] Раны (например, глубокие порезы, отверстия) в ткани млекопитающих приводят к разрушению ткани и коагуляции микрососудов на поверхности раны. Восстановление такой ткани является упорядоченным контролируемым клеточным ответом на повреждение. Раны мягких тканей, независимо от размера, заживают одинаковым образом. Рост и восстановление тканей представляют собой биологические системы, где происходят клеточная пролиферация и ангиогенез в присутствии градиента кислорода. Последовательные морфологические и структурные изменения, которые происходят во время восстановления тканей, были подробно охарактеризованы и в некоторых случаях были количественно оценены (см., например, Hunt, T. K., et al., "Coagulation and macrophage stimulation of angiogenesis and wound healing," in *The Surgical Wound*, pp. 1-18, ed. F. Dineen & G. Hildrick-Smith (Lea & Febiger, Philadelphia: 1981)). Строение клетки состоит из трех различных зон. Центральное аваскулярное пространство раны характеризуется дефицитом кислорода, является ацидозным и характеризуется высоким уровнем углерода и характеризуется высокими уровнями лактатов. Смежное к ране пространство представляет собой зону градиента местной анемии (ишемии), которая заполнена делящимися фибробластами. За основной зоной находится область активного

синтеза коллагена, характеризующаяся наличием зрелых фибробластов и многочисленных новообразованных капилляров (т. е. неоваскуляризации). В патентах США №№ 5015629 и 7022675 (каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки) раскрыты способы и композиции для повышения скорости заживления ран.

[00414] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно использовать для уменьшения или предупреждения образования рубцов у субъекта путем введения субъекту, нуждающемуся в лечении. Образование рубцов является естественной частью процесса заживления. Нарушенный синтез и отложение коллагена в ране может привести к образованию избыточного, массивного или выпуклого рубца. Как правило, чем больше рана, тем больше времени требуется для заживления и тем выше вероятность образования проблемного рубца.

[00415] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно использовать для уменьшения или предупреждения образования рубцов на коже или склеродермии. Существует несколько типов рубцов на коже. Гипертрофические рубцы представляют собой выпуклые розовато-красные участки, расположенные внутри границ первоначального повреждения. Их часто описывают как зудящие. В некоторых случаях гипертрофические рубцы уменьшаются в размерах и исчезают сами по себе. Келоидные рубцы представляют собой выпуклые темно-красные участки, которые, как правило, покрывают гораздо большую площадь, чем исходное повреждение. Даже при хирургическом удалении келоиды часто образуются снова. Атрофические рубцы представляют собой углубления в коже, похожие на те, что иногда образуются вследствие сильных угрей. Они вызваны воспалением, которое разрушает коллаген во время процесса восстановления и оставляет участок в виде впадины.

[00416] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно использовать для лечения или предупреждения системного склероза. Системный склероз представляет собой системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся изменениями микроциркуляторной системы, нарушениями иммунной системы и массивным отложением коллагена и других веществ матрикса в соединительной ткани. Системный склероз представляет собой клинически неоднородное генерализованное заболевание, которое влияет на соединительную ткань кожи и внутренних органов, таких как желудочно-кишечный тракт, легкие, сердце и почки. Уменьшение фиброза вследствие системного склероза может облегчить симптомы и/или предупредить дополнительные осложнения в пораженных тканях.

[00417] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно использовать для лечения или предупреждения фиброза печени. Фиброз печени может возникать вследствие хронического заболевания печени, цирроза печени, индуцированного вирусом, инфекции вирусом гепатита В, инфекции вирусом гепатита С, инфекции вирусом гепатита D, шистосомоза, первичного билиарного цирроза печени, алкогольной болезни печени или неалкогольного стеатогепатита (NASH), ожирения, ассоциированного с NASH-циррозом, диабета, недостаточности белка в рационе, заболевания коронарных артерий,

аутоиммунного гепатита, муковисцидоза, дефицита альфа-1-антитрипсина, первичного билиарного цирроза печени, реакции на лекарственное средство и воздействия токсинов.

[00418] Неалкогольный стеатогепатит (NASH) является распространенным заболеванием печени. Он похож на алкогольную болезнь печени, но встречается у людей, которые мало пьют или совсем не употребляют алкоголь. Основным признаком NASH является жир в печени, а также воспаление и повреждение. Тем не менее, NASH может быть тяжелым и приводить к циррозу, при котором печень необратимо повреждена и постоянно поражена и больше не может функционировать должным образом.

[00419] Обычно NASH является скрытым заболеванием с малочисленными симптомами или их отсутствием. Пациенты обычно чувствуют себя хорошо на ранних стадиях и симптомы, такие как утомляемость, потеря веса и слабость, начинают проявляться только когда болезнь прогрессирует или развивается цирроз. Прогрессирование NASH может длиться годами и даже десятилетиями. Этот процесс может прекратиться, а в некоторых случаях даже начаться обратный процесс сам по себе без специальной терапии. Либо NASH может медленно ухудшаться, вызывая рубцевание или появление и накопление фиброза в печени. По мере усиления фиброза развивается цирроз, при котором печень сильно покрывается рубцами, становится твердой и не может нормально функционировать. Не у каждого человека с NASH развивается цирроз, но при наличии сильного рубцевания или цирроза лишь немногие виды лечения могут остановить прогрессирование. У человека с циррозом наблюдается задержка жидкости, мышечная атрофия, кишечное кровотечение и печеночная недостаточность. Трансплантация печени является единственным средством лечения запущенного цирроза печени с печеночной недостаточностью, и людям с NASH все чаще проводят трансплантацию. NASH считается одной из основных причин цирроза в Америке после гепатита С и алкогольной болезни печени.

[00420] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно использовать для лечения или предупреждения фиброза почки. Фиброз почки может возникать вследствие диализа после недостаточности почки, установки катетера, нефропатии, гломерулосклероза, гломерулонефрита, хронической почечной недостаточности, острого повреждения почки, терминальной стадии почечной недостаточности или почечной недостаточности.

[00421] Фиброз почки (почек) возникает вследствие чрезмерного образования в почке фиброзной соединительной ткани. Фиброз почки вызывает значительную заболеваемость и смертность и приводит к необходимости диализа или трансплантации почки. Фиброз может возникать компоненте нефрона, функциональной единицы почки, которая осуществляет либо фильтрацию, либо реабсорбцию. Ряд факторов может способствовать рубцеванию почек, особенно нарушения физиологии, участвующие в ауторегуляции клубочковой фильтрации. Это в свою очередь приводит к замене нормальных структур на накопленный внеклеточный матрикс. Спектр изменений в физиологии отдельных клеток приводит к продуцированию многочисленных пептидных и

непептидных фиброгенов, которые стимулируют изменения баланса между синтезом и распадом внеклеточного матрикса, что способствует образованию рубцов.

[00422] В некоторых вариантах осуществления симптомы фиброза тканевого органа могут включать воспаление. В этих вариантах осуществления терапевтически эффективное количество ингибитора 15-PGDH, вводимое субъекту, нуждающемуся в этом, может представлять собой количество, эффективное для уменьшения или снижения количества воспалительных клеток в ткани или органе. Соответствующий образец может быть получен от субъекта для определения уменьшения или снижения количества воспалительных клеток. В неограничивающем варианте осуществления положительный эффект можно оценить с помощью демонстрации снижения количества нейтрофилов в жидкости BAL, полученной от субъекта с муковисцидозом. Чрезмерное привлечение нейтрофилов в дыхательные пути пациентов с CF является важным показателем тяжести заболевания легких при CF и, следовательно, является важной терапевтической целью. Способы измерения такого количества клеток хорошо известны из уровня техники, в том числе без ограничения методики FACS. В некоторых вариантах осуществления способ может предусматривать уменьшение количества нейтрофильных клеток в жидкости BAL субъекта по сравнению с контролем. Для сравнения можно использовать любой подходящий контроль, такой как субъекты с муковисцидозом, не получавшие лечение с помощью ингибиторов 15-PGDH. В некоторых вариантах осуществления уменьшение количества воспалительных клеток, такого как количество нейтрофилов, обеспечивает субъекту клиническую пользу. В различных вариантах осуществления уменьшение количества воспалительных клеток составляет по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 50% или больше по сравнению с контролем.

[00423] В другом варианте осуществления положительный эффект ингибиторов 15-PGDH можно оценить по снижению одного или нескольких воспалительных биомаркеров в соответствующем образце, полученном от субъекта. В различных неограничивающих вариантах осуществления воспалительный биомаркер может включать или состоять из одного или нескольких цитокинов или воспалительных цитокинов, ассоциированных с фиброзом. Такие цитокины могут включать, например, IL1 β , MIP2 (например, CCL3 или CCL4), IFN δ , TGF β , TNF α , IL-6, MCP-1, IL2 и IL-10 в жидкости BAL. Способы измерения количества таких биомаркеров хорошо известны из уровня техники, включая без ограничения ELISA. Таким образом, в данном варианте осуществления способы могут дополнительно включать снижение количества одного или нескольких воспалительных биомаркеров в образце, полученном от субъекта, по сравнению с контролем.

[00424] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно использовать в способе уменьшения или снижения секреции коллагена или отложения коллагена в ткани или органе субъекта, таком как легкое, печень, кожа или сердце. Способ может включать введение терапевтически эффективного количества ингибиторов 15-PGDH субъекту, нуждающемуся в этом. Субъект может характеризоваться наличием или иметь риск избыточной секреции коллагена или отложения коллагена в ткани или органе, таком

как почка, легкое, печень, кишечный тракт, толстая кишка, кожа или сердце. Обычно избыточная секреция или отложение коллагена в органе является результатом повреждения или травмы. Такие повреждение и травма являются органоспецифическими. Ингибиторы 15-PGDH можно вводить в течение периода времени, достаточного, чтобы полностью или частично уменьшить или снизить уровень отложения коллагена в ткани или органе. Достаточный период времени может составлять одну неделю, или от 1 недели до 1 месяца, или от 1 до 2 месяцев, или от 2 месяцев и больше. При хроническом состоянии ингибиторы 15-PGDH преимущественно можно вводить в течение всего периода жизни.

[00425] Ингибиторы 15-PGDH, используемые для лечения фиброзного заболевания, нарушения, или состояния, и/или уменьшения отложения коллагена, могут быть идентифицированы с помощью анализов, в которых предполагаемые соединения-ингибиторы применяются по отношению к клеткам, экспрессирующим 15-PGDH, а затем определяются функциональные эффекты в отношении активности 15-PGDH. Образцы или анализы, содержащие 15-PGDH, которые обрабатывают потенциальным ингибитором, сравнивают с контрольными образцами без ингибитора для изучения степени эффекта. Контрольным образцам (необработанным модуляторами) присваивается относительное

значение активности 15-PGDH, составляющее 100%. Ингибирование 15-PGDH достигается, если значение активности 15-PGDH относительно контроля составляет приблизительно 80%, необязательно 50% или 25%, 10%, 5% или 1%. Кроме того, в модельном организме передача сигнала PGE_2 стимулирует регенерацию печени и увеличивает выживаемость после воздействия гепатотоксических средств, таких как ацетаминофен. Следовательно, описанные в данном документе ингибиторы 15-PGDH можно использовать для усиления регенерации печени после резекции печени, в других условиях, которые включают период после операции на печени, после прижизненного донорства печени или после трансплантации печени, или для усиления регенерации печени и увеличения выживаемости после воздействия гепатотоксических средств, в том числе без ограничения ацетаминофена и аналогичных соединений.

[00426] Аналоги PGE_1 также применялись в лечении эректильной дисфункции. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе ингибиторы 15-PGDH можно использовать либо отдельно, либо в комбинации с простагландином для лечения эректильной дисфункции.

[00427] Другие варианты осуществления, описанные в данном документе, относятся к применению ингибиторов 15-PGDH в комбинации с кортикостероидами для лечения воспаления и/или снижения аберрантной активности иммунной системы у субъекта, нуждающегося в этом. Было обнаружено, что кортикостероиды, вводимые субъекту, могут индуцировать экспрессию 15-PGDH в ткани субъекта. Было обнаружено, что введение ингибитора 15-PGDH в комбинации с кортикостероидом усиливает противовоспалительные и/или иммуносупрессивные эффекты кортикостероида, в то же время ослабляя побочные и/или цитотоксические эффекты, индуцированные

кортикостероидами. Лечение воспалительных и/или иммунных нарушений путем введения ингибиторов 15-PGDH в комбинации с кортикостероидами может повысить терапевтическую эффективность и в некоторых случаях может обеспечивать возможность введения кортикостероидов в более низких дозах для достижения аналогичных эффектов, а в других случаях - в более высоких дозах и в течение более продолжительных периодов времени с ослабленными и/или сниженными побочными или цитотоксическими эффектами. Дополнительные варианты осуществления в данном документе относятся к применению

ингибиторов 15-PGDH в комбинации с ингибиторами TNF-альфа для лечения воспаления и/или снижения аберрантной активности иммунной системы у субъекта, нуждающегося в этом.

[00428] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно вводить в комбинации с кортикостероидами и/или ингибиторами TNF для лечения интестинальных, желудочно-кишечных нарушений или нарушений кишечника. Интестинальные, желудочно-кишечные нарушения или нарушения кишечника могут включать виды язвы в полости рта, заболевание десен, гастрит, колит, язвенный колит, виды язвы желудка, воспалительное заболевание кишечника и болезнь Крона. Как описано ниже, было обнаружено, что ингибиторы активности короткоцепочечной дегидрогеназы, такие как ингибиторы 15-PGDH, можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, отдельно или в комбинации с кортикостероидами для лечения интестинальных нарушений, желудочно-кишечных нарушений или нарушений кишечника, таких как виды язвы в полости рта, заболевание десен, гастрит, колита, язвенный колит, виды язвы желудка, воспалительное заболевание кишечника и болезнь Крона.

[00429] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, могут применяться в фармацевтической композиции для предупреждения или лечения поражения или заболеваний полости рта, поражения или заболеваний интестинального и/или желудочно-кишечного тракта или воспалительного заболевания кишечника (IBD), такого как болезнь Крона, виды язвы в полости рта, заболевание десен, гастрит, колит, язвенный колит и язвы желудка. Гастрит и язва желудка, представители желудочно-кишечных заболеваний, определяются как состояния, при которых слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта расщепляется желудочной кислотой с образованием язвы. В стенках желудка, обычно состоящих из слизистой, подслизистой оболочки, мышечного слоя и серозной оболочки, язва желудка повреждает даже подслизистую оболочку и мышечный слой, в то время как гастрит повреждает только слизистую оболочку. Хотя показатели заболеваемости гастритом и язвой желудка относительно высоки, их причины еще не были выяснены. На сегодняшний день известно, что они вызваны дисбалансом между агрессивными факторами и защитными факторами, а именно увеличением количества агрессивных факторов, таких как увеличение секреции желудочной кислоты или пепсина, или уменьшением количества защитных факторов, таких как структурная или морфологическая недостаточность слизистой оболочки желудка,

снижение секреции слизи и бикарбонат-иона, снижение продуцирования простагландинов и т. п.

[00430] Доступные в настоящее время терапевтические средства для гастрита и язвы желудка включают различные лекарственные средства для усиления защитных факторов, такие как антацид, который не влияет на секрецию желудочной кислоты, однако нейтрализует уже продуцированную желудочную кислоту, ингибитор секреции желудочной кислоты, промотор секреции простагландинов и средство для нанесения покрытия на стенки желудка. В частности, известно, что простагландины играют важную роль в поддержании механизма защиты и защите слизистой оболочки желудка (Wallace J L., 2008, *Physiol Rev.*, 88(4), 1547-65, S. J. Konturek et al., 2005, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 56(5)). С учетом вышеуказанного, поскольку ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, проявляют подавляющую или ингибирующую активность в отношении 15-PGDH, который деградирует простагландины, защищающие слизистую оболочку желудка, они могут быть эффективными для предупреждения или лечения желудочно-кишечных заболеваний, среди прочего, гастрита и язвы желудка.

[00431] Кроме того, кортикостероиды и антагонисты TNF-альфа применяются для лечения язвенного колита и пациентов с IBD. На мышинных моделях ингибиторы 15-PGDH ускоряют заживление язвенного колита. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что введение кортикостероидов мышам повышает уровни 15-PGDH в толстой кишке, что представляет собою эффект, который должен снизить терапевтическую эффективность кортикостероидов при лечении колита. Это дает возможность предположить, что объединение кортикостероида с ингибитором 15-PGDH должно быть более эффективным при лечении колита (и IBD), чем применение любого из этих средств отдельно.

[00432] Аналогично, авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что TNF-альфа подавляет экспрессию 15-PGDH в толстой кишке. Это дает возможность предположить, что антагонисты TNF-альфа усиливают экспрессию 15-PGDH в толстой кишке, что представляет собою эффект, который должен снизить терапевтическую эффективность кортикостероидов при лечении колита. Это дает возможность предположить, что объединение антагониста TNF-альфа, например, химерного антитела REMICADE (инфликсимаба), с ингибитором 15-PGDH должно быть более эффективным при лечении колита (и IBD), чем применение любого из этих средств отдельно.

[00433] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH и кортикостероиды или ингибиторы 15-PGDH и ингибиторы TNF можно получать в виде композиции или состава для местного применения, которые применяют для лечения воспаления и/или нарушенной активности иммунной системы, ассоциированных с медицинскими состояниями, такими как атопический дерматит, псориаз, экзематозный дерматит, нуммулярный дерматит, контактный дерматит вследствие раздражения, аллергический контактный дерматит (например, воздействие ядовитого плюща, воздействие ядовитого дуба и воздействие сумаха ядовитого), себорейный дерматит, застойный дерматит и другие дерматиты, восприимчивые к стероидам.

[00434] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH и кортикостероиды или ингибиторы 15-PGDH и ингибиторы TNF, содержащиеся в композиции для местного применения, могут применяться для лечения, например, обыкновенных угрей, алопеции, очаговой алопеции, витилиго, экземы, ксеротической экземы, фолликулярного кератоза, красного плоского лишая, каплевидной склеродермии, линейного лишая, простого хронического лишая, узловой чесотки, дискоидной красной волчанки, лимфоцитарной инфильтрации Джесснера-Канофа, лимфоцитомы кожи, гангренозной пиодермии, анального зуда, саркоидоза, узелкового хондродерматита завитка ушной раковины и других воспалительных дерматологических нарушений.

[00435] Состояния, которые подвергают лечению с помощью ингибиторов 15-PGDH и кортикостероидов или

ингибиторов 15-PGDH и ингибиторов TNF также могут включать, например, келоидные рубцы, гипертрофические рубцы, узловую микседему кожи и другие инфильтративные дерматологические нарушения. Дополнительные медицинские состояния включают, например, кольцевидную гранулему, липоидный некробиоз, саркоидоз и другие неинфекционные гранулемы.

[00436] В еще одних вариантах осуществления ингибиторы, описанные в данном документе 15-PGDH, можно вводить в комбинации с кортикостероидами или ингибиторами TNF для заживления ран, регенерации тканей и/или восстановления тканей. Известно, что среди различных простагландинов PGE_2 выполняет функцию медиатора в заживлении ран. Следовательно, субъектам, получающим стероиды, в том числе тем, у которых у которых происходит заживление раны после операции, можно вводить ингибитор 15-PGDH для усиления PGE_2 и ускорения заживления.

[00437] Кроме того, было показано, что повышенные уровни простагландинов стимулируют передачу сигнала через сигнальный путь Wnt посредством повышенной транскрипционной активности, опосредованной бета-катенином. Известно, что передача сигналов с помощью Wnt является ключевым путем, используемым стволовыми клетками ткани. Следовательно, ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, могут использоваться для увеличения количества стволовых клеток в ткани для целей, которые включают способствование регенерации или восстановлению тканей у субъектов, получающих лечение кортикостероидами. Кроме того, описанные в данном документе ингибиторы 15-PGDH могут использоваться для способствования регенерации или восстановлению тканей в дополнительных органах, которые включают без ограничения мозг, глаз, роговицу, сетчатку, легкое, сердце, желудок, тонкую кишку, поджелудочную железу, бета-клетки поджелудочной железы, почку, кость, хрящ и периферический нерв.

[00438] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно использовать в качестве средства, чувствительного к глюкокортикоидам, для лечения нечувствительности к глюкокортикоидам, восстановления чувствительности к кортикостероидам, повышения чувствительности к глюкокортикоидам и/или способствования устранению нечувствительности к глюкокортикоидам у субъекта, у

которого наблюдается зависимость от кортикостероидов, или стойкость к кортикостероидам, или невосприимчивость к кортикостероидам, или их непереносимость. Терапевтические эффекты ингибиторов 15-PGDH при использовании в качестве средства, чувствительного к глюкокортикоидам, включают без ограничения любой из избегания использования стероидов у кортикостероидозависимых пациентов, лучшей восприимчивости или устойчивости к кортикостероидам, достижения эффективности путем использования более низкой дозы кортикостероидов, предупреждения у индивидуумов риска развития рефрактерных ответов или устойчивости, или обострений в ответ на воздействие антигенов, инфекций, физической активности или раздражителей, достижения оптимальных иммунных функций, более легких ответов у субъекта или пациента, когда введение стероидов постепенно уменьшают или отменяют, или после более продолжительного введения кортикостероидов, снижения риска развития побочных эффектов, связанных с кортикостероидами, таких как оппортунистические инфекции, потеря костной массы, патологический перелом, диабет, катаракта и их комбинации.

[00439] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту в комбинации с кортикостероидом для лечения нечувствительности к глюкокортикоидам, восстановления чувствительности к кортикостероидам, повышения чувствительности к глюкокортикоидам и/или изменения нечувствительности к глюкокортикоидам у субъекта, у которого наблюдается кортикостероидная зависимость, или устойчивость к кортикоидам, или невосприимчивость или непереносимость кортикостероидов. Состояния, связанные с нечувствительностью к глюкокортикоидам, могут включать ряд иммуновоспалительных нарушений/заболеваний, которые подлежат лечению стероидами, если с помощью терапии не удалось достичь контроля заболевания, или она является неэффективной, или непереносимой, или зависимой от кортикостероидов, и комбинации вышеуказанного.

[00440] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH и кортикостероид или

ингибитор 15-PGDH и ингибитор TNF можно вводить субъекту, у которого проявляется одно или несколько заболеваний, нарушений или состояний, связанных с нечувствительностью к глюкокортикоидам, выбранных из группы, состоящей из астмы, устойчивой к глюкокортикоидам, рефрактерного ревматоидного артрита, рефрактерного воспалительного заболевания кишечника, хронической обструктивной болезни легких, острого респираторного дистресс-синдрома, интерстициального фиброза легких, муковисцидоза, рефрактерного язвенного колита, тяжелой болезни Крона у детей, рефрактерной к кортикостероидам астмы, десквамативной интерстициальной пневмонии, рефрактерной к кортикостероидам, рефрактерных воспалительных миопатий, рефрактерной тяжелой миастении, рефрактерной обыкновенной пузырчатки, РА у пациентов, рефрактерных к метотрексату, рефрактерного нефротического синдрома, рефрактерного рассеянного склероза, рефрактерного спру-подобного синдрома, саркоидоза со стойкостью к стероидам, рефрактерных очагов поражений слизистой оболочки

обыкновенной пузырчаткой, рефрактерного синдрома Шницлера, стойкого дерматита головы и шеи, тяжелого рефрактерного кожного атопического дерматита, рефрактерной идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, рефрактерного глазничного миозита, рефрактерных или рецидивирующих лимфом, тяжелобольных пациентов с сепсисом или острым респираторным дистресс-синдромом (ARDS) и относительной недостаточностью коры надпочечников, розацеа, ревматической полимиалгии, гигантоклеточного артериита, полимиозита, дерматомиозита, синдрома Кавасаки, синдрома Гийена-Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, мультифокальной двигательной нейропатии, синдрома мышечной скованности, кортикостероид-зависимой системной красной волчанки, кортикостероид-зависимого рассеянного склероза, симптоматической кортикостероид-зависимой астмы, первичного синдрома Шегрена, системного васкулита, полимиозита, трансплантатов органа, реакции "трансплантат против хозяина", воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, гиперпролиферативных заболеваний, волчанки, остеоартрита, риносинусита, узелкового полиартериита, гранулематоза Вегенера, гигантоклеточного артериита, аллергического ринита, крапивницы, наследственного ангионевротического отека, тендонита, бурсита, аутоиммунного хронического активного гепатита, цирроза, отторжения трансплантата, псориаза, дерматита, злокачественных опухолей, лейкоза, миелом, лимфом, острой недостаточности коры надпочечников, ревматической лихорадки, гранулематозного заболевания, пролиферации/аптоза клеток иммунной системы, супрессии и регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (НРА), гиперкортизолемии, модуляции соотношения цитокинов Th1/Th2, хронического заболевания почки, повреждения спинного мозга, отека головного мозга, тромбоцитопении, синдрома Литтла, болезни Аддисона, аутоиммунной гемолитической анемии, увеита, обыкновенной пузырчатки, полипов носа, сепсиса, бактериальных инфекций, вирусных инфекций, инфекций, вызываемых риккетсиями, паразитарных инфекций, диабета II типа, ожирения, метаболического синдрома, депрессии, шизофрении, нарушений настроения, синдрома Кушинга, тревожности, нарушений сна, улучшения памяти и способности к обучению, индуцированной глюкокортикоидами глаукомы, атопического дерматита, реакций гиперчувствительности к лекарственному средству, сывороточной болезни, герпетического буллезного дерматита, контактного дерматита, эксфолиативной эритродермии, грибкового микоза, пузырчатки, негнойного тиреоидита, метастатической офтальмии, увеита, воспалительных состояний глаза, невосприимчивых к стероидам, применяемым местно, аллергического бронхолегочного аспергиллеза, острого или диссеминированного туберкулеза легкого при одновременном применении с соответствующей химиотерапией, гиперчувствительного пневмонита, идиопатического облитерирующего бронхиолита, вызывающего организирующую пневмонию, идиопатических эозинофильных пневмоний, идиопатического фиброза легкого, пневмоцистной пневмонии (PCP), ассоциированной возникновением гипоксемии у индивидуумов с ВИЧ(+), которых также подвергают лечению соответствующими

антибиотиками против РСР, диуреза или ремиссии протеинурии при нефротическом синдроме без уремии, идиопатического типа или вследствие красной волчанки, анкилозирующего спондилита, ревматической полимиалгии, псориатического артрита, рецидивирующего полихондрита, трихинеллеза с вовлечением неврологических систем или систем миокарда и туберкулезного менингита.

[00441] Следует понимать, что в описанных в данном документе способах можно использовать другие ингибиторы 15-PGDH. Эти другие ингибиторы 15-PGDH могут включать известные ингибиторы 15-PGDH, включая, например, тетразольные соединения формул (I) и (II),

2-алкилиденаминооксиацетамидные соединения формулы (I), гетероциклические соединения формул (VI) и (VII) и пиразольные соединения формулы (III), описанные в публикации заявки на патент США № 2006/0034786 и патенте США № 7705041; соединения бензилиден-1,3-тиазолидина формулы (I), описанные в публикации заявки на патент США № 2007/0071699; соединения фенилфурилметилтиазолидин-2,4-диона и фенилтиенилметилтиазолидин-2,4-диона, описанные в публикации заявки на патент США № 2007/0078175; производные тиазолидендиона, описанные в публикации заявки на патент США № 2011/0269954; соединения фенилфурана, фенилтиофена или фенилпирразола, описанные в патенте США № 7294641; 5-(3,5-дизамещенные фенилазо)-2-гидроксibenзолуксусные кислоты и соли; и лактоны, описанные в патенте США № 4725676; азосоединения, описанные в патенте США № 4889846; и ингибиторы 15-PGDH, описанные в РСТ/US2014/060761, а также публикации заявки на патент США № 2015/0072998A1, все из которых в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

[00442] Описанные в данном документе ингибиторы 15-PGDH могут быть включены в фармацевтическую композицию или косметическую композицию в зависимости от патологического или косметического состояния или нарушения, подвергаемых лечению. Фармацевтическая композиция, содержащая ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе в качестве активного ингредиента, может быть изготовлена путем смешивания производного с фармацевтически приемлемым(-и) носителем(-и) или наполнителем(-и) или разбавлением ингибиторов 15-PGDH разбавителем в соответствии с общепринятыми способами. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать наполнители, средства, препятствующие связыванию, смазочные средства, смачивающие средства, ароматизирующие средства, эмульгирующие средства, консерванты и т. п. Фармацевтическая композиция может быть составлена в подходящую композицию в соответствии со способами, известными специалистам в данной области, так, чтобы она могла обеспечивать немедленное, контролируемое или замедленное высвобождение ингибиторов 15-PGDH после введения млекопитающему.

[00443] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть составлена в парентеральную пероральную лекарственные формы. Твердая лекарственная форма для перорального введения может быть изготовлена путем

добавления вспомогательного вещества, при необходимости, вместе со связующим, разрыхлителями, смазывающими веществами, красящими средствами и/или ароматизирующими средствами к ингибиторам 15-PGDH и придания полученной в результате смеси формы таблеток, таблеток, покрытых сахаром, гранул, порошка или капсул. Добавки, которые могут быть добавлены в композицию, могут быть общепринятыми в данной области. Например, примеры вспомогательного вещества включают лактозу, сахарозу, хлорид натрия, глюкозу, крахмал, карбонат кальция, каолин, микрокристаллическую целлюлозу, соль кремниевой кислоты и т. п. Примеры связующих веществ включают воду, этанол, пропанол, сладкий сироп, раствор сахарозы, раствор крахмала, раствор желатина, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилкрахмал, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, шеллак, фосфонат кальция и полипирролидон. Примеры разрыхлителя включают сухой крахмал, аргинат натрия, порошок агара, бикарбонат натрия, карбонат кальция, лаурилсульфат натрия, моноглицерид стеариновой кислоты и лактозу. Кроме того, в качестве смазочного средства можно использовать очищенный тальк, стеараты, борат натрия и полиэтиленгликоль; а сахарозу, кожуру горького апельсина, лимонную кислоту, винную кислоту можно использовать в качестве ароматизатора. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть получена в виде аэрозольных составов (например, их можно распылять) для введения посредством ингаляции.

[00444] Описанные в данном документе ингибиторы 15-PGDH могут быть объединены с ароматизирующими средствами, буферами, стабилизирующими средствами и т. п. и включены в жидкие лекарственные формы для перорального применения, такие как растворы, сиропы или настойки в соответствии с общепринятыми способами. Одним из примеров буферов может быть цитрат натрия. Примеры стабилизирующих средств включают трагакант, гуммиарабик и желатин.

[00445] В некоторых вариантах реализации описанные здесь ингибиторы 15-PGDH могут быть включены в лекарственную форму для инъекций, например, для подкожного, внутримышечного или внутривенного пути посредством добавления к ним регуляторов pH, буферов, стабилизирующих средств, релаксантов, местных анестетиков. Примеры регуляторов pH и буферов включают цитрат натрия, ацетат натрия и фосфат натрия. Примеры стабилизирующих средств включают пиросульфит натрия, EDTA, тиогликолевую кислоту и тиомолочную кислоту. Анестетики для местного применения могут представлять собой прокаин HCl, лидокаин HCl и т. п. Релаксанты могут представлять собой хлорид натрия, глюкозу и т. п.

[00446] В других вариантах осуществления описанные в данном документе ингибиторы 15-PGDH могут быть включены в суппозитории в соответствии с общепринятыми способами путем добавления к ним фармацевтически приемлемых носителей, которые известны из уровня техники, например, полиэтиленгликоль, ланолин, масло какао или триглицериды жирных кислот, при необходимости, вместе с поверхностно-активными веществами, такими как Tween.

[00447] Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде различных лекарственных форм, как обсуждалось выше, а затем вводиться различными путями, включая пероральный, ингаляционный, трансдермальный, подкожный, внутривенный или внутримышечный пути. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе ингибиторы 15-PGDH можно вводить перорально, внутривенно или внутривенно. Дозировка может составлять фармацевтически эффективное количество. Фармацевтически эффективное количество может представлять собой, например, количество ингибитора 15-PGDH для лечения или улучшения алопеции, сердечно-сосудистых заболеваний, желудочно-кишечных заболеваний, ран и почечных заболеваний. Фармацевтически эффективное количество соединения будет надлежащим образом определяться в зависимости от вида и тяжести заболевания, подлежащего лечению, возраста, пола, веса тела и физического состояния пациентов, подлежащих лечению, пути введения, продолжительности терапии и т. п. Обычно эффективное количество соединения может находиться в диапазоне от приблизительно 1 до 1000 мг при пероральном введении, от приблизительно 0,1 до 500 мг при внутривенном введении, от приблизительно 5 до 1000 мг при ректальном введении. Обычно суточная доза для взрослых находится в диапазоне от приблизительно 0,1 до 5000 мг, предпочтительно до приблизительно 1000 мг, но не может быть определена по единому принципу, потому что она зависит от возраста, пола, веса тела и физического состояния пациентов, подлежащих лечению. Состав можно вводить один раз в день или несколько раз в день разделенной дозой.

[00448] Косметические композиции, содержащие ингибитор 15-PGDH, могут включать любое вещество или препарат, предназначенные для контакта с различными поверхностными частями тела человека (эпидермис, волосы на теле и волосяная система, ногти, губы и внешние половые органы), или с зубами, или слизистыми оболочками щек с целью, исключительно или в основном, их очищения, придания им аромата, изменения их внешнего вида, и/или исправления запахов тела, и/или их защиты, или поддержания их в хорошем состоянии.

[00449] Косметическая композиция может содержать приемлемую с точки зрения косметологии среду, которая может представлять собой воду или смесь воды и по меньшей мере одного растворителя, выбранного из гидрофильных органических растворителей, липофильных органических растворителей, амфифильных органических растворителей и их смесей.

[00450] Для местного применения косметическая композиция может вводиться в форме водных, спиртовых, водно-спиртовых или масляных растворов или суспензий, или дисперсии типа лосьона или сыворотки, эмульсий, которые имеют жидкую или полужидкую консистенцию или пастообразные, полученные диспергированием жирной фазы в водной фазе (O/W) или наоборот (W/O), или множественных эмульсий, свободного или уплотненного порошка для использования в том виде, как он есть, или для включения в физиологически приемлемую среду, либо микрокапсулы или микрочастицы, либо везикулярные дисперсии ионного и/или неионного типа. Таким образом, она может быть в

форме мази, настойки, молока, крема, мази, порошка, пластыря, тампона с пропиткой, раствора, эмульсии или везикулярной дисперсии, лосьона, водных или безводных гелей, спрея, суспензии, шампуня, аэрозоля или пены. Она может быть безводной или водной. Она также может включать твердые препараты, представляющие собой мыла или очищающие бруски.

[00451] Косметические композиции могут, в частности, содержать композицию для ухода за волосами, в частности шампунь, закрепляющий лосьон, лечебный лосьон, крем или гель для укладки, реструктурирующие лосьоны для волос, маску и т. д. Косметические композиции могут представлять собой крем, лосьон для волос, шампунь или кондиционер. Их можно использовать, в частности, при средствах для лечения с применением аппликации, за которой может следовать или не следовать полоскание, или в форме шампуня. Также подразумевается композиция в форме пены, либо в форме спрея или аэрозоля, затем содержащая пропеллент под давлением. Таким образом, он может быть в форме лосьона, сыворотки, молока, крема, геля, мази, мази, порошка, бальзама, пластыря, тампона с пропиткой, торта или пены.

[00452] В частности, композиции для нанесения на кожу головы или волосы могут быть в форме лосьона для ухода за волосами, например, для ежедневного применения или дважды в неделю, шампуня или кондиционера для волос, в частности, для применения дважды в неделю или еженедельно, жидкого или твердого мыла для очищения кожи головы для ежедневного применения, средства для придания формы причёске (лак, средство для укладки волос или гель для укладки), лечебной маски или пенящегося геля или крема для очищения волос. Они также могут быть в форме краски для волос или туши для ресниц, которые можно наносить кистью или расческой.

[00453] Более того, для местного применения по отношению к ресницам или волосам на теле композиции могут быть в форме пигментированной или непигментированной туши для ресниц, которую можно наносить кистью на ресницы или, в качестве альтернативы, на волосы бороды или усов. Для введения композиции с помощью инъекции композиция может быть в форме водного лосьона или масляной суспензии. Для перорального применения композиция может быть в форме капсул, гранул, сиропов для перорального применения или таблеток. В соответствии с конкретным вариантом осуществления композиция находится в форме крема для волос или лосьона для волос, шампуня, кондиционера для волос или туши для волос или для ресниц.

[00454] Известным образом косметические композиции могут также содержать вспомогательные средства, которые являются обычными в косметической области, такие как гидрофильные или липофильные гелеобразователи, гидрофильные или липофильные добавки, консерванты, антиоксиданты, растворители, отдушки, наполнители, средства, защищающие от УФ-излучения, поглотители запахов и окрашивающие вещества. Количества этих различных вспомогательных средств являются такими, как обычно используются в косметической области, и составляют, например, от 0,1% до 20%, в частности, меньше или равняется 10% от общего веса композиции. В соответствии с их

природой, эти вспомогательные средства могут быть введены в жировую фазу, в водную фазу и/или в липидные шарики.

[00455] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить в комбинаторной терапии или комбинированной терапии, включающей введение ингибитора 15-PGDH с одним или несколькими дополнительными активными средствами. Выражение "комбинаторная терапия" или "комбинированная терапия" охватывает введение ингибитора 15-PGDH и одного или нескольких терапевтических средств как части конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения благоприятного эффекта от совместного действия этих терапевтических средств. Введение таких терапевтических средств в комбинации обычно осуществляют в течение определенного периода времени (обычно минут, часов, дней или недель в зависимости от выбранной комбинации). Предполагается, что "комбинаторная терапия" или "комбинированная терапия" охватывает введение таких терапевтических средств последовательно, то есть когда каждое терапевтическое средство вводят в разные моменты времени, а также охватывает по сути одновременное введение таких терапевтических средств, или по меньшей мере двух терапевтических средств. По сути одновременное введение можно осуществлять, например, путем введения субъекту отдельной дозы, содержащей фиксированное соотношение каждого терапевтического средства, или нескольких отдельных доз каждого из терапевтических средств. Последовательное или по сути одновременное введение каждого терапевтического средства можно осуществлять любым пригодным путем, в том числе без ограничения путем перорального введения, путем внутривенного введения, путем внутримышечного введения и путем прямого всасывания через ткань слизистой оболочки. Терапевтические средства можно вводить одним и тем же путем или разными путями. Последовательность, в которой вводят терапевтические средства, не является критически важной.

[00456] В некоторых вариантах осуществления дополнительное активное средство может быть выбрано, в частности, из ингибиторов липоксигеназы, описанных в EP 648488, ингибиторов брадикинина, описанных, в частности, в EP 845700, простагландинов и их производных, в частности тех, что описаны в WO 98/33497, WO 95/11003, JP 97-100091, JP 96-134242, агонистов или антагонистов рецепторов простагландинов и аналогов простагландинов, отличных от простаноевой кислоты, описанных в EP 1175891 и EP 1175890, WO 01/74307, WO 01/74313, WO 01/74314, WO 01/74315 или WO 01/72268.

[00457] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно вводить в комбинации с активными средствами, такими как средства, расширяющие сосуды, агонисты простагландинов, антиандрогены, циклоспорины и их аналоги, противомикробные средства, тритерпены, отдельно или в виде смеси. Средства, расширяющие сосуды, могут включать агонисты калиевых каналов, в том числе миноксидил и его производные, аминекил и соединения, описанные в патентах США №№ 3382247, 5756092, 5772990, 5760043, 5466694, 5438058, 4973474, хромакалин и diazoxid. Антиандрогены могут включать ингибиторы 5-альфа-редуктазы, такие как финастерид и

соединения, описанные в патенте США № 5516779, ацетат ципростерона, азелаиновую кислоту, ее соли и ее производные и соединения, описанные в патенте США № 5480913, флутамид и соединения, описанные в патентах США №№ 5411981, 5565467 и 4910226. Противомикробные соединения могут включать производные селена, кетоконазол, триклокарбан, триклозан, пиритион цинка, итраконазол, пиридиновую кислоту, хинокитиол, мипироцин и соединения, описанные в EP 680745, гидрохлорид клиницина, бензоил- или бензилпероксид и миноциклин. Противовоспалительные средства могут включать ингибиторы, специфичные в отношении Cox-2, такие как например NS-398 и DuP-697 (B. Batistini et al., DN&P 1994; 7(8):501-511), и/или ингибиторы липоксигеназ, в частности 5-липоксигеназы, такие как, например, зилейтон (F. J. Alvarez & R. T. Slade, Pharmaceutical Res. 1992; 9(11):1465-1473).

[00458] Другие активные соединения, которые могут присутствовать в фармацевтических и/или косметических композициях, могут включать аминексил и его производные, 60-[(9Z,12Z)октадек-9,12-диеноил]гексапиранозу, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, фенол, эстрадиол, хлорфенирамина малеат, производные хлорофиллина, холестерин, цистеин, метионин, бензилникотинат, ментол, масло перечной мяты, пантотенат кальция, пантенол, резорцинол, ингибиторы протеинкиназы C, активаторы синтазы 1 простагландинов H, или COX-1, или активаторы COX-2, ингибиторы гликозидазы, ингибиторы гликозаминогликаназы, сложные эфиры пироглутаминовых кислот, гексозахарные или ацилгексозахарные кислоты, замещенные этиленарилами, N-ацилированные аминокислоты, флавоноиды, производные и аналоги аскомицина, антагонисты гистамина, тритерпены, такие как урсоловая кислота и соединения, описанные в патенте США № 5529769, патенте США № 5 468 888, патенте США № 5631282, сапонины, ингибиторы протеогликаназы, агонисты и антагонисты эстрогенов, псевдоптерины, цитокины и промоторы фактора роста, ингибиторы IL-1 или IL-6, промоторы IL-10, ингибиторы TNF, витамины, такие как витамин D, аналоги витамина B12 и пантотенола, гидроксикислоты, бензофеноны, эстерифицированные жирные кислоты и гидантоин.

[00459] Фармацевтические и/или косметические композиции, предусматривающие ингибитор 15-PGDH, описанный в данном документе, могут дополнительно содержать, например, по меньшей мере одно соединение, выбранное из простагландинов, в частности простагландина PGE₁, PGE₂, их солей, их сложных эфиров, их аналогов и их производных, в частности тех, что описаны в WO 98/33497, WO 95/11003, JP 97-100091, JP 96-134242, в частности, агонистов рецепторов простагландинов. В частности, они могут содержать по меньшей мере одно соединение, такое как агонисты (в форме кислоты или в форме предшественника, в частности, в форме сложного эфира) рецептора простагландина F_{2α}, такие как, например, латанопрост, флупростенол, клопростенол, биматопрост, унопростон, агонисты (и их предшественники, в частности сложные эфиры, такие как травопрост) рецепторов простагландинов E₂, такие как 17-фенил-PGE₂, випростол, бутапрост, мизопростол, сульпростон, 16,16-диметил-PGE₂, 11-дезоксипGE₁, 1-дезоксипGE₁, агонисты и их предшественники, в частности сложные эфиры, рецептора простаглицлина

(IP), такие как цикапрост, илопрост, изокарбациклин, берапрост, эппростенол, трепростинил, агонисты и их предшественники, в частности сложные эфиры, рецептора простагландина D₂, такие как BW245C ((4S)-(3-[(3R, S)-3-циклогексил-3-изопропил]-2,5-диоксо)-4-имидазолидингептановая кислота), BW246C ((4R)-(3-[(3R, S)-3-циклогексил-3-изопропил]-2,5-диоксо)-4-имидазолидингептановая кислота), агонисты и их предшественники, в частности сложные эфиры, рецептора тромбоксанов A₂ (TP), такие как I-BOP ([1S-[1a,2a(Z),3b(1E,3S),4a]]-7-[3-[3-гидрокси-4-[4-(йодфенокси)-1-бутенил]-7-оксабицикло-[2.2.1]гепт-2-ил]-5-гептенная кислота).

[00460] Преимущественно композиция может включать по меньшей мере один ингибитор 15-PGDH, как определено выше, и по меньшей мере один простагландин или одно производное простагландина, такое как, например, простагландины 2 типа, включая, в частности, PGF_{2α} и PGE₂ в форме солевого раствора или в форме предшественников, в частности сложных эфиров (например, изопропиловый сложных эфиров), их производные, такие как 16,16-диметил-PGE₂, 17-фенил-PGE₂ и 16,16-диметил-PGF_{2α} 17-фенил-PGF_{2α}, простагландины 1 типа, такие как 11-дезоксипростагландин E1, 1-дезоксипростагландин E1 в форме солевого раствора или в форме сложного эфира, их аналоги, в частности латанопрост, травопрост, флупростенол, унопростон, биматопрост, клопростенол, випростол, бутапрост, мизопростол, их соли или их сложные эфиры.

[00461] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не предназначены для ограничения объема формулы изобретения.

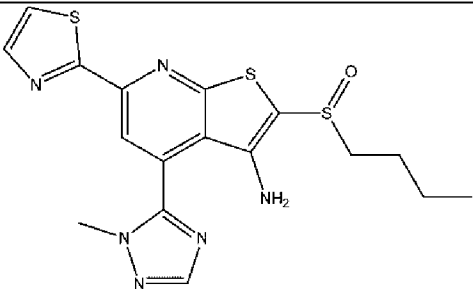
Примеры

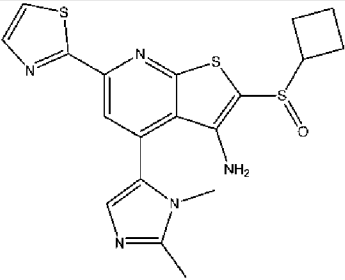
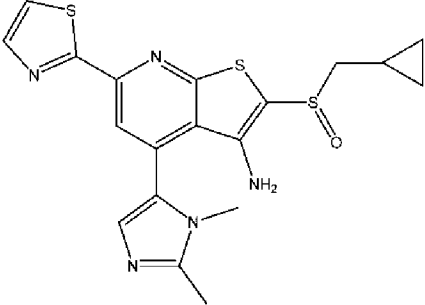
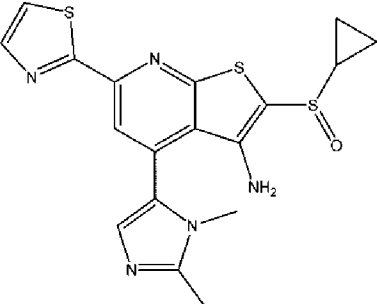
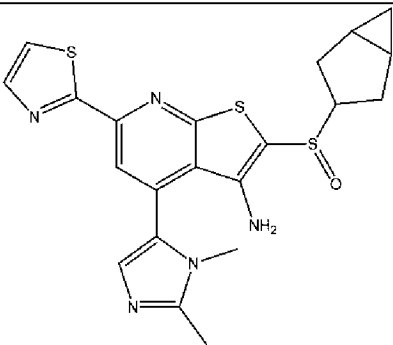
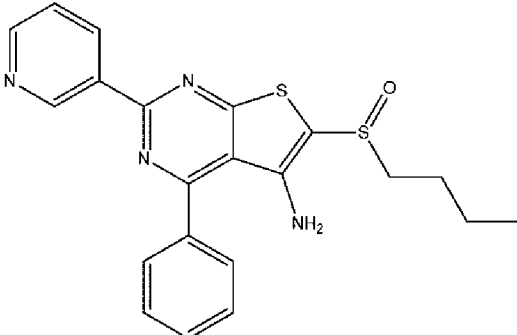
Пример А. Анализ ингибиторов 15-PGDH по настоящему изобретению

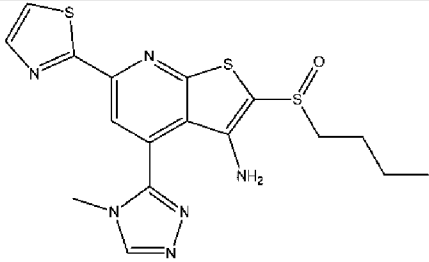
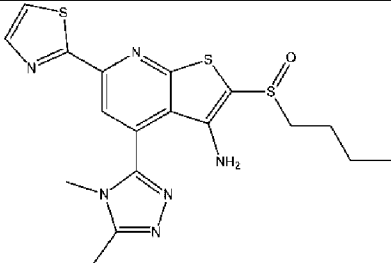
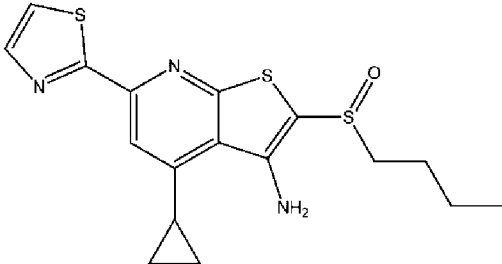
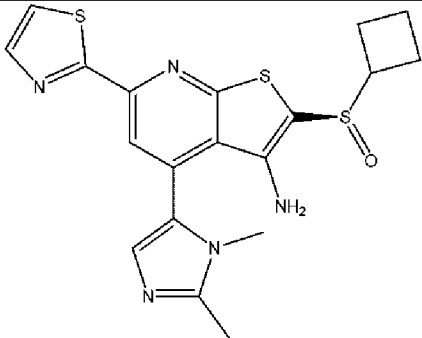
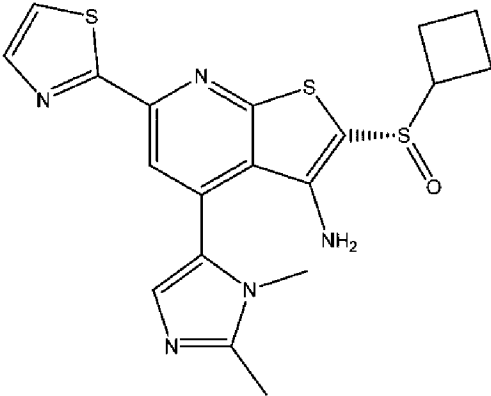
[00462] В данном примере предусмотрены данные по ингибиторам 15-PGDH, полученные с применением анализа, описанного в патенте США № 9790233, который включен в данный документ посредством ссылки во всей полноте. На основе данных по IC₅₀ каждого соединения для подавления ферментативной активности рекомбинантной

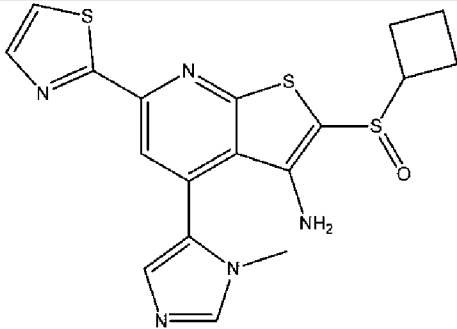
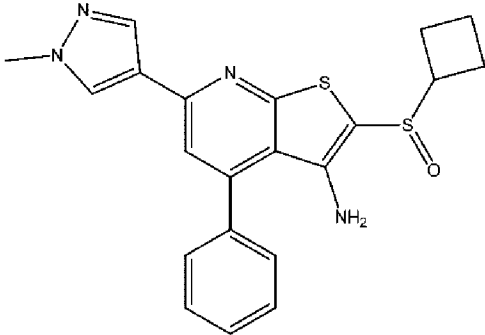
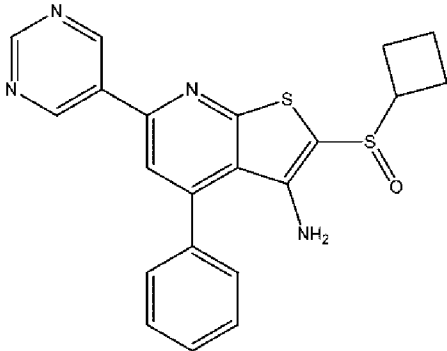
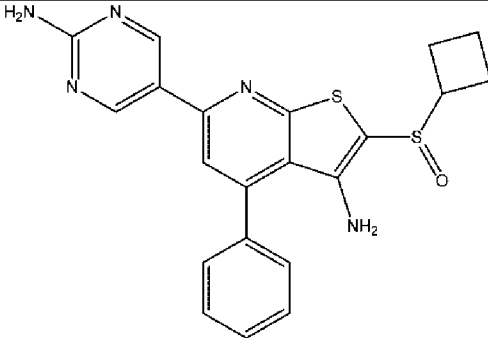
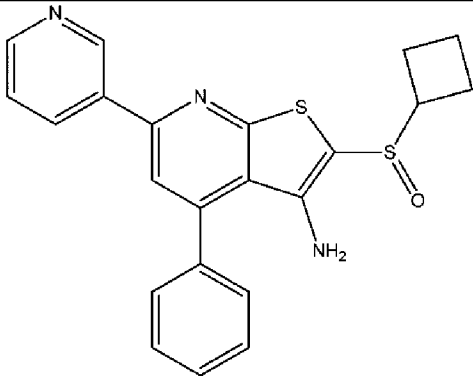
15-PGDH, полученных в *in vitro* анализе, их распределяют по следующим категориям: <2,5 нМ (***), ≥ 2,5 нМ и ≤ 10 нМ (**) или >10 нМ (*). Рекомбинантная 15-PGDH является человеческой, если не указано иное.

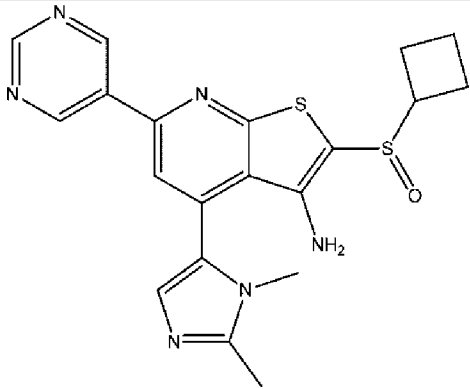
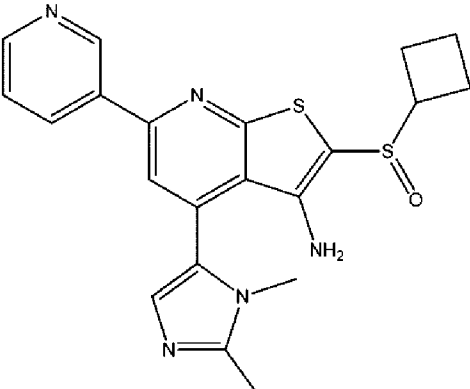
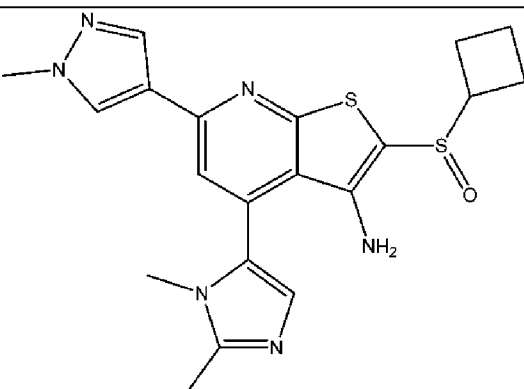
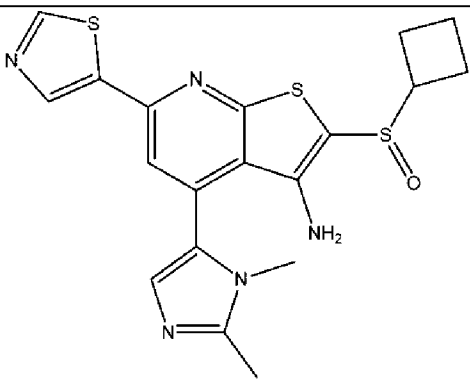
ТАБЛИЦА 1

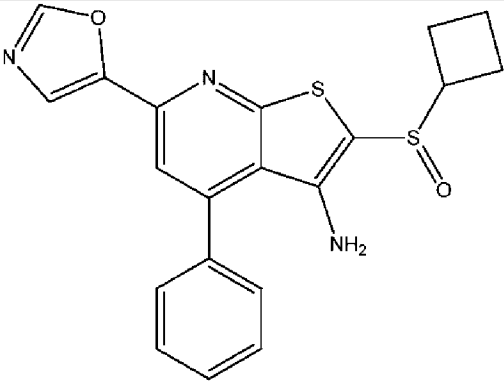
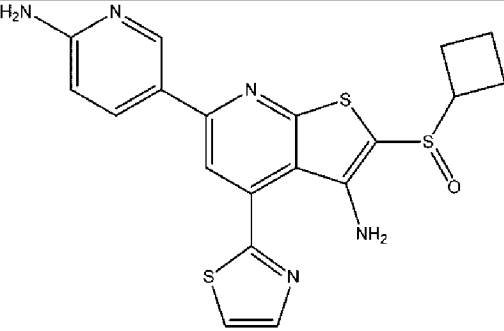
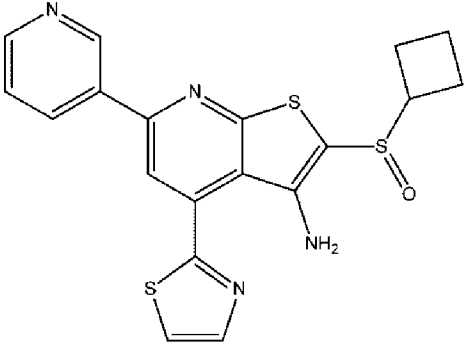
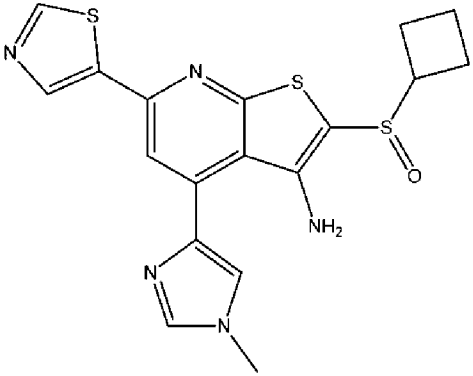
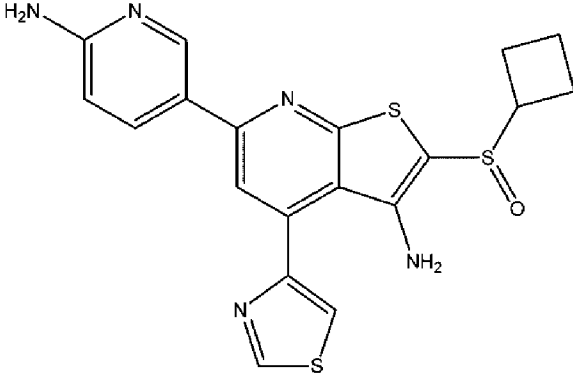
Название молекулы	Структура	Анализ IC ₅₀ PDGH
1		***

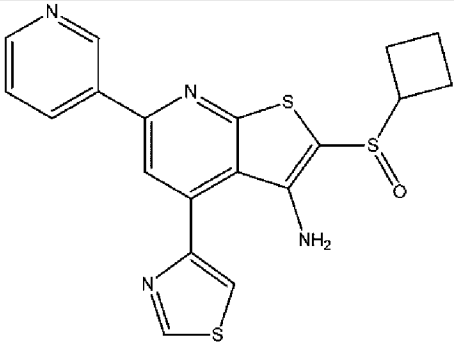
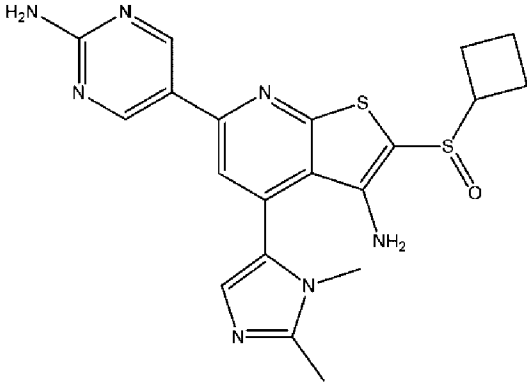
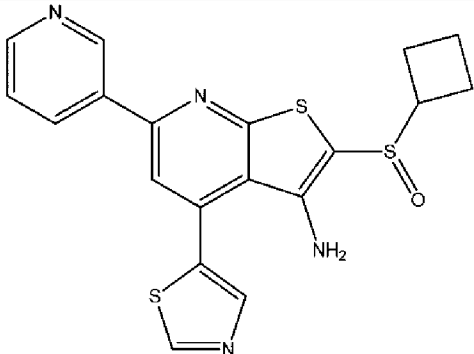
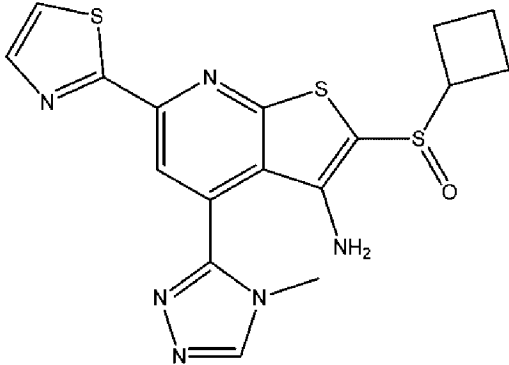
2		***
3		**
4		**
5		***
6		***

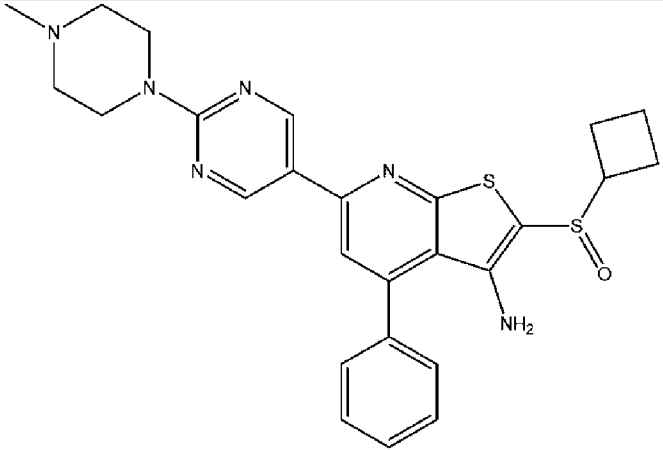
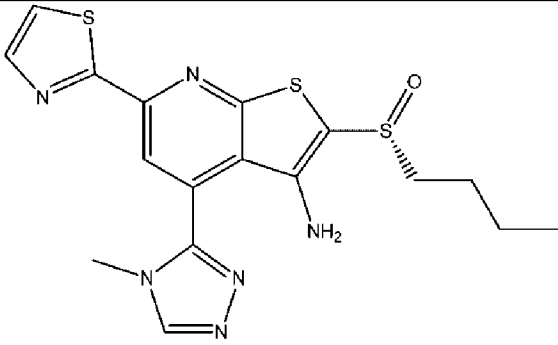
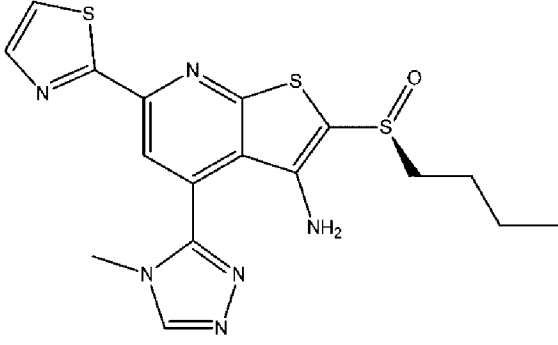
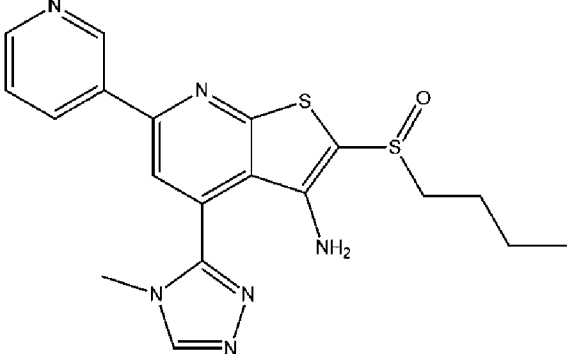
7		***
8		***
9		***
10		***
11		*

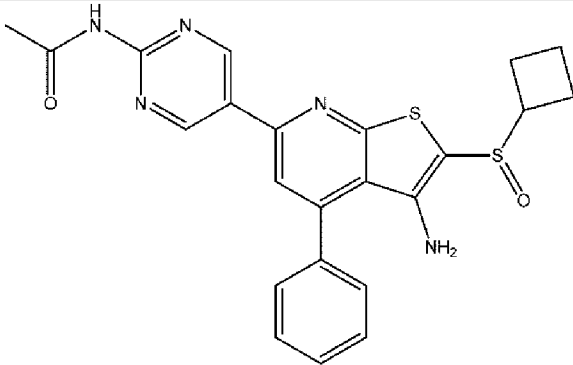
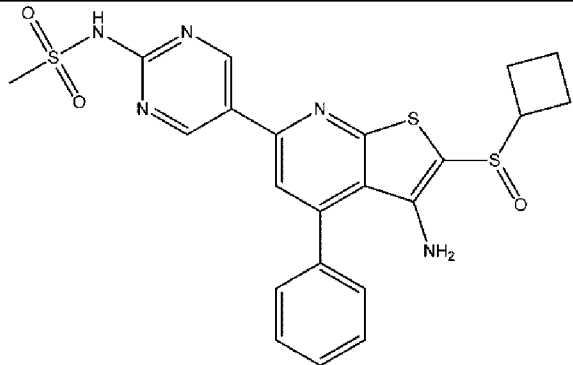
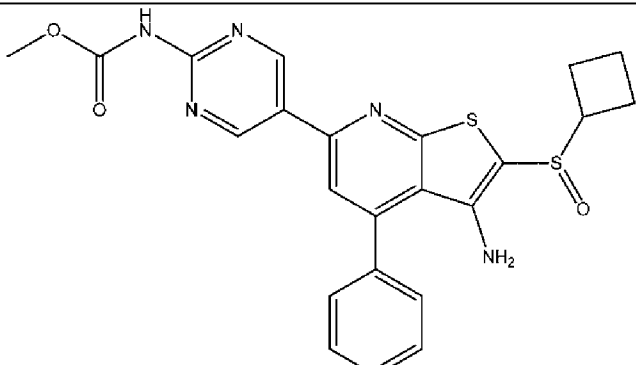
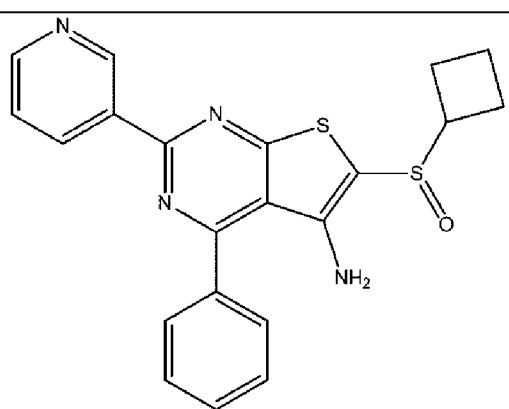
12		***
13		***
14		***
15		***
16		***

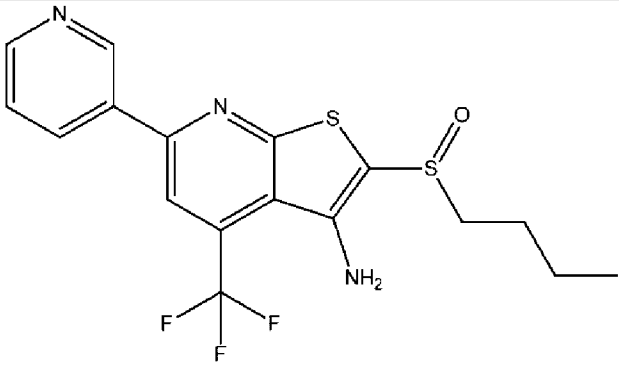
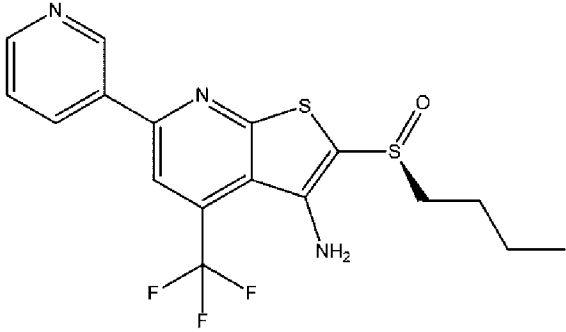
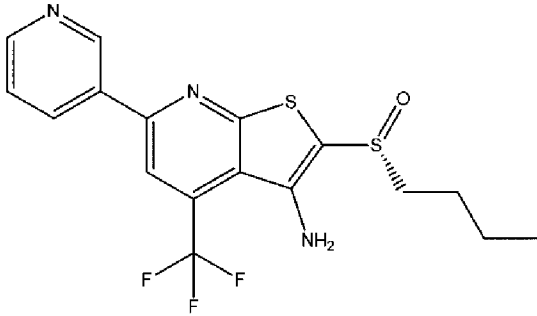
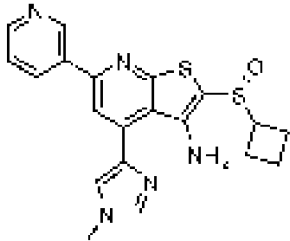
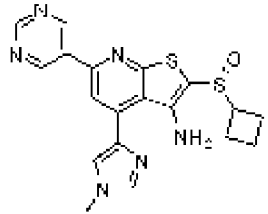
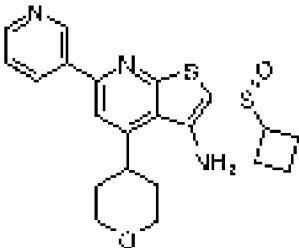
17		***
18		***
19		***
20		***

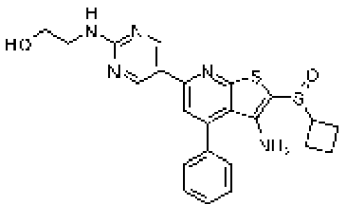
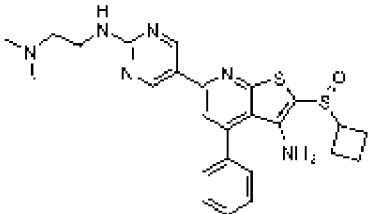
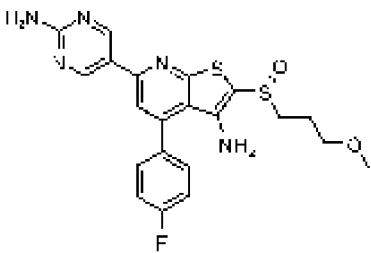
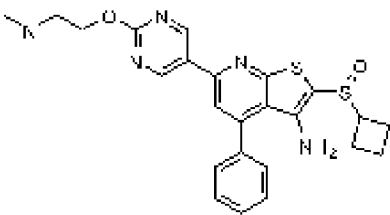
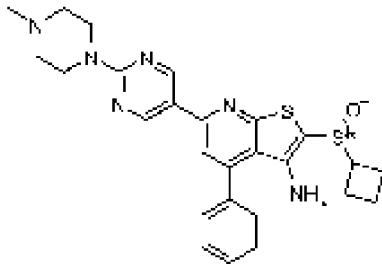
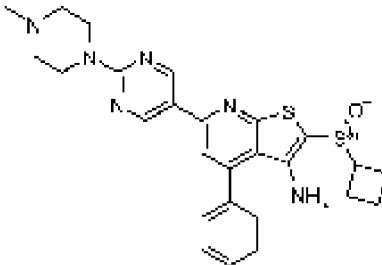
21		***
22		***
23		***
24		***
25		***

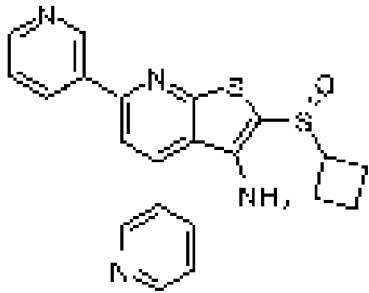
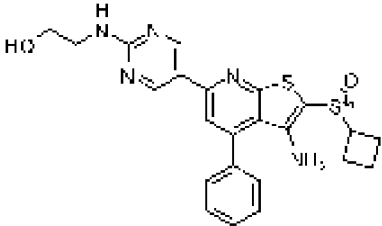
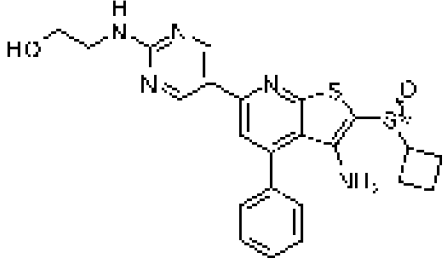
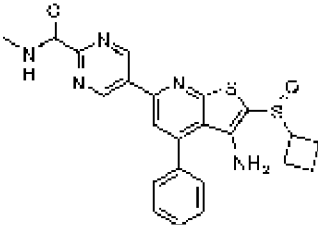
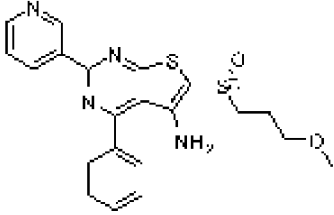
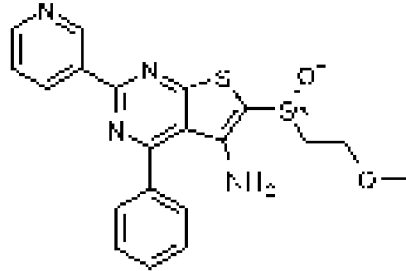
26		***
27		***
28		***
29		***

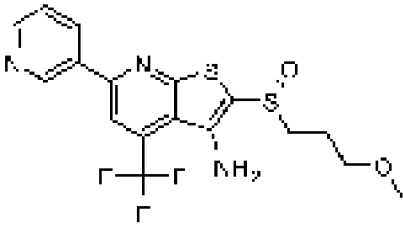
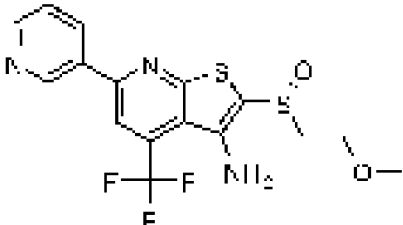
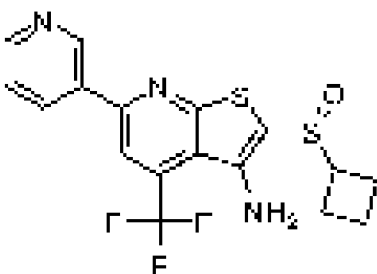
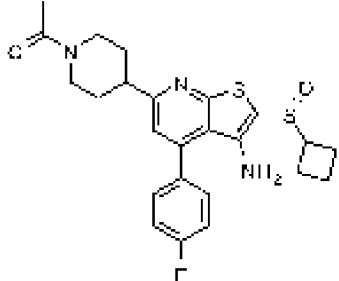
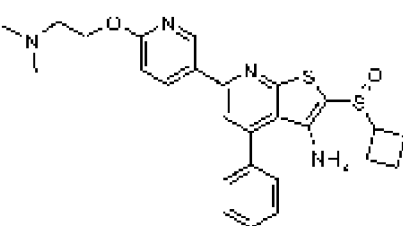
30		***
31		***
32		*
33		***

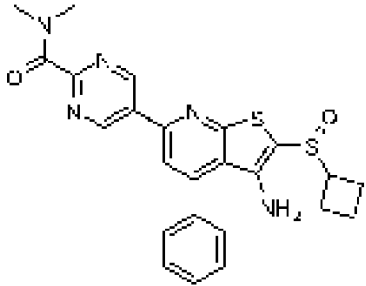
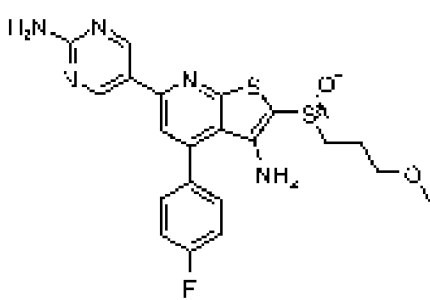
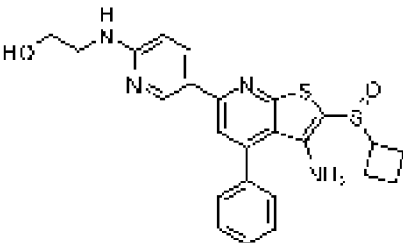
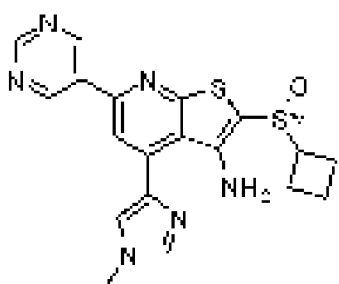
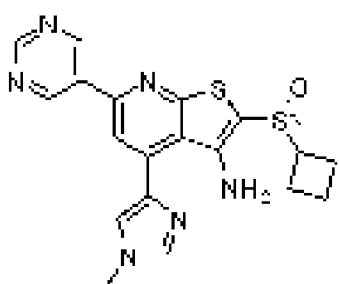
34	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CN3C(=N2)SC(C3)S(=O)(=O)C4CCCC4)ccc2ccccc12</chem>	***
35	 <chem>CS(=O)(=O)Nc1nc(C2=CN3C(=N2)SC(C3)S(=O)(=O)C4CCCC4)ccc2ccccc12</chem>	***
36	 <chem>COC(=O)Nc1nc(C2=CN3C(=N2)SC(C3)S(=O)(=O)C4CCCC4)ccc2ccccc12</chem>	***
37	 <chem>c1ccc(cc1)c2nc(C3=CC=CC=C3)nc(C4=CC=CC=N4)c2S(=O)(=O)C5CCCC5</chem>	***

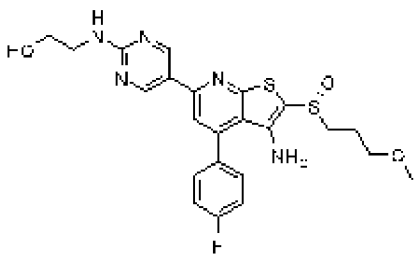
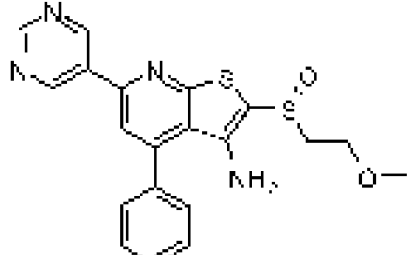
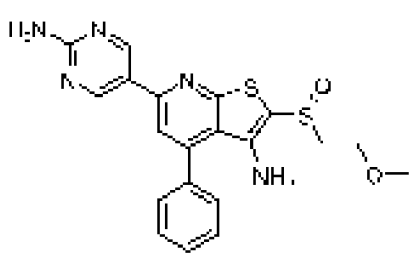
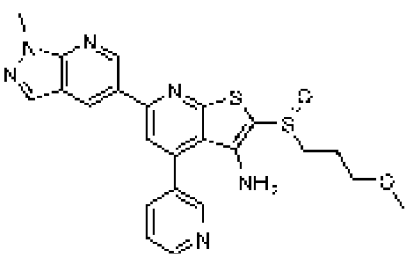
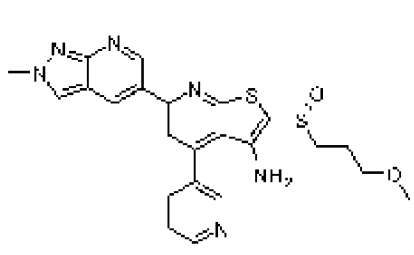
38		***
39		***
40		***
41		***
42		***
43		***

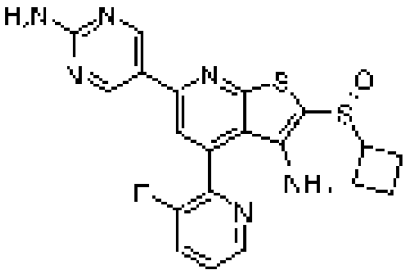
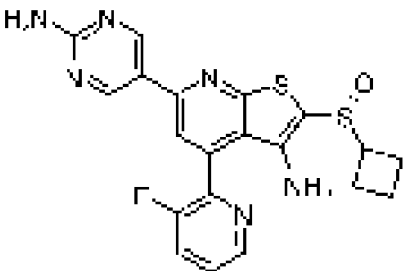
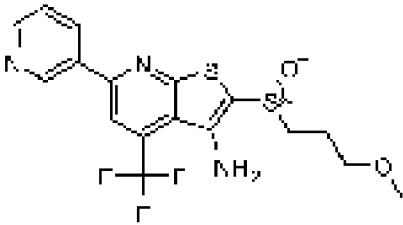
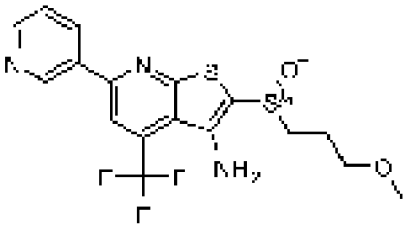
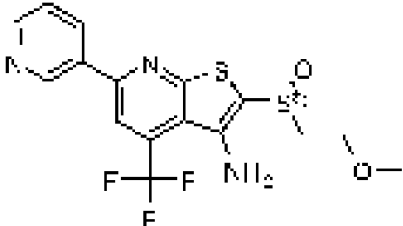
44		***
45		*
46		***
47		**
48		***
49		*

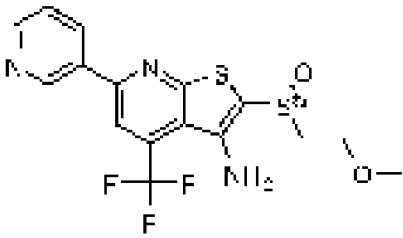
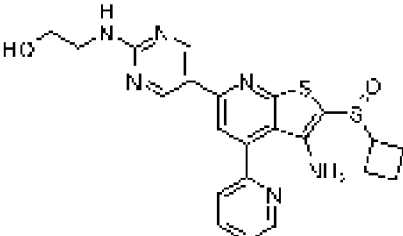
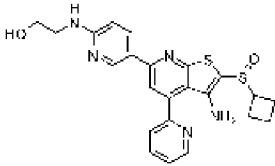
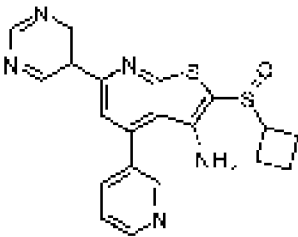
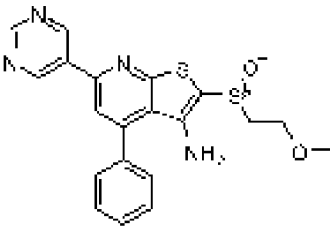
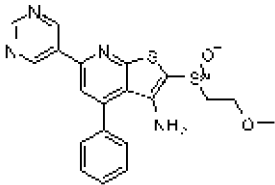
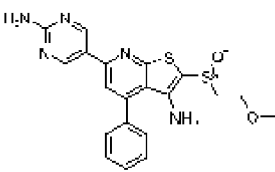
50		***
51		***
52		*
53		***
54		***
55		***

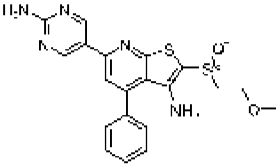
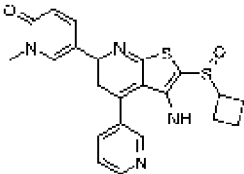
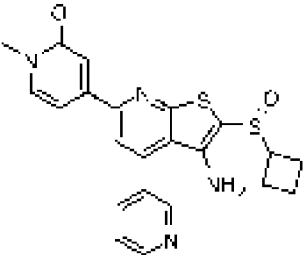
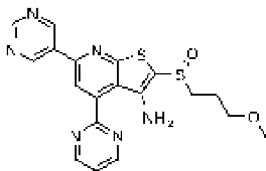
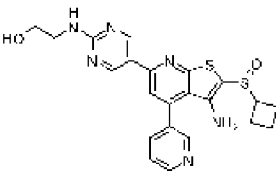
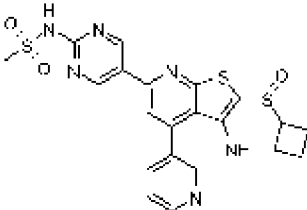
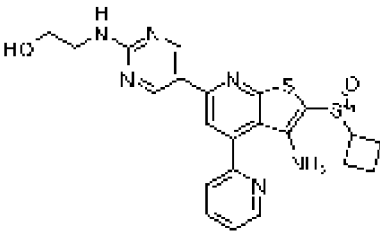
56		***
57		***
58		***
59		*
60		**

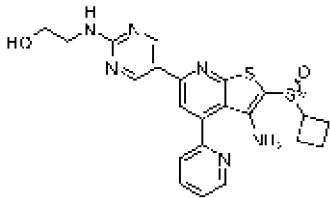
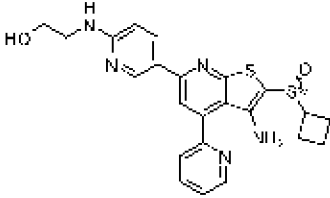
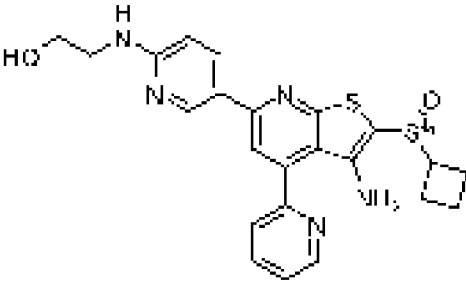
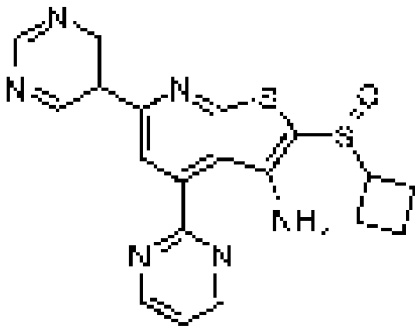
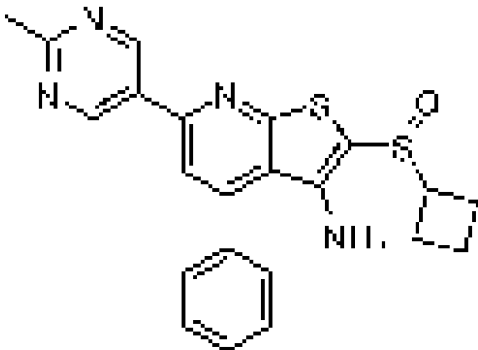
61		**
62		***
63		***
64		***
65		*

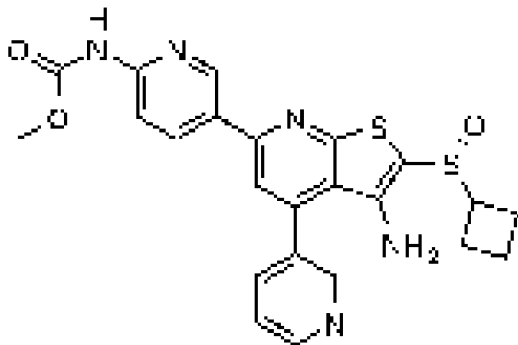
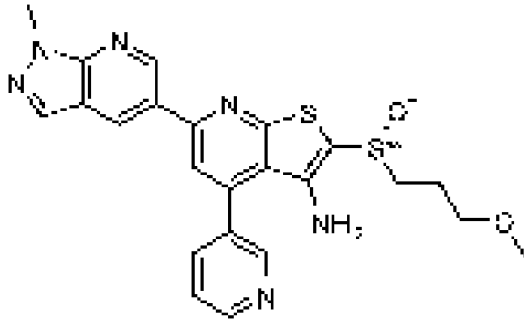
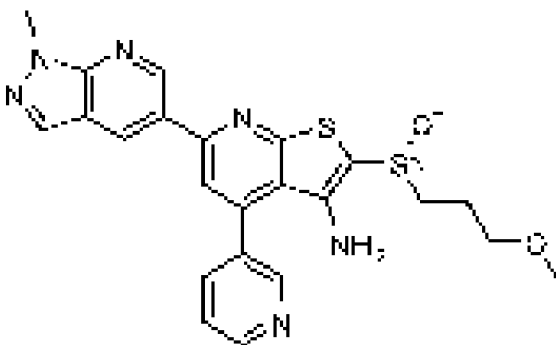
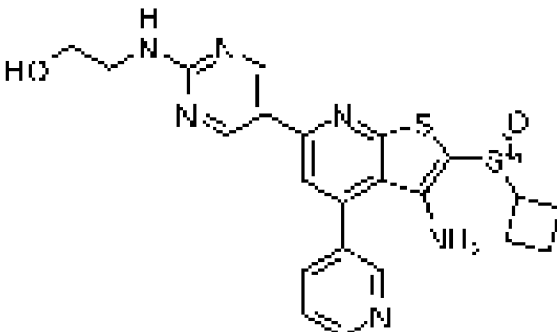
71		**
72		***
73		***
74		***
75		***

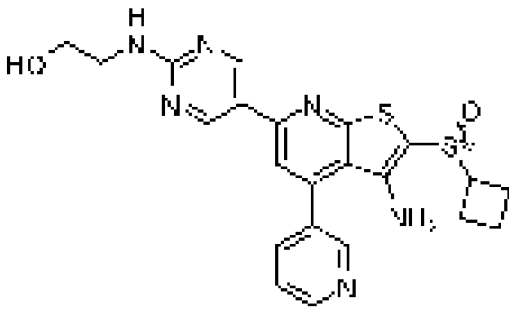
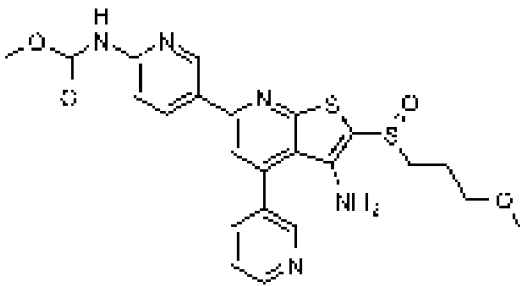
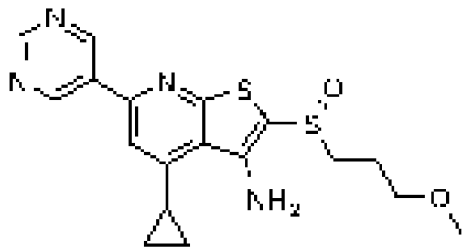
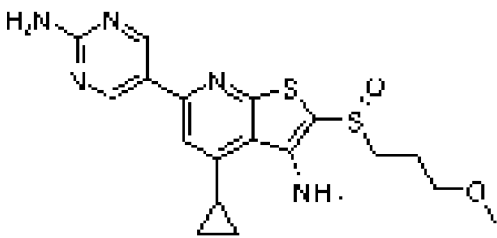
76		***
77		***
78		***
79		*
80		***

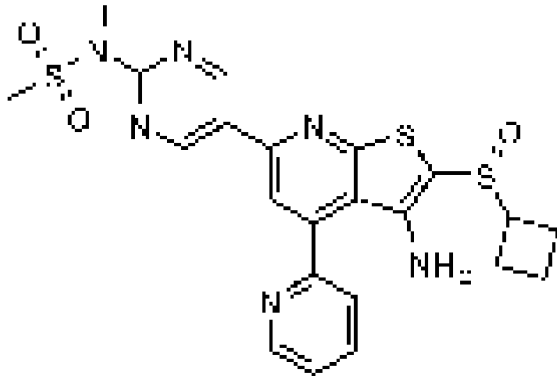
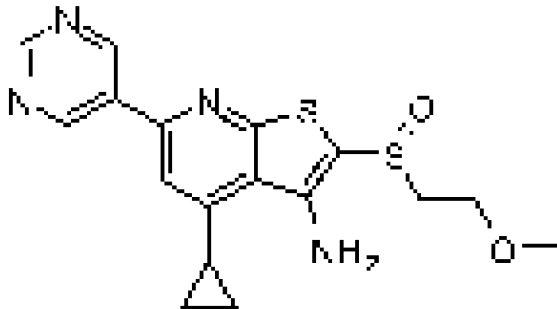
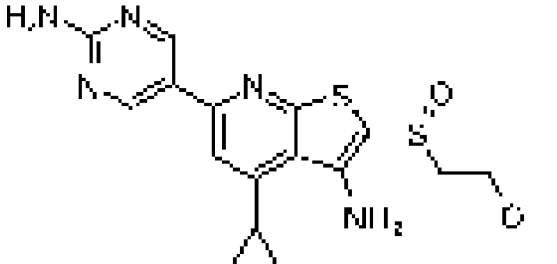
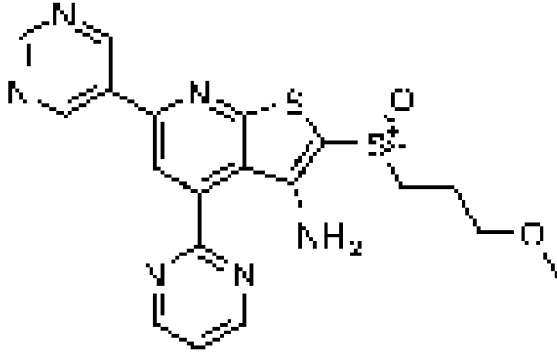
81		*
82		***
83		***
84		***
85		***
86		*
87		***

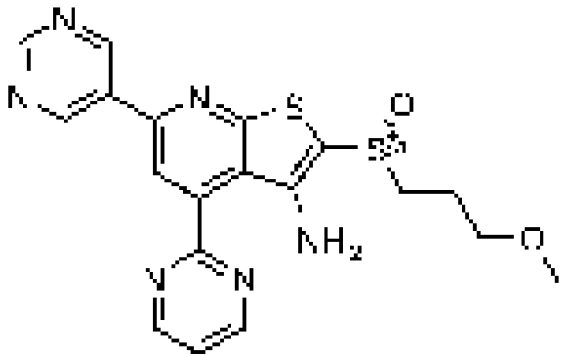
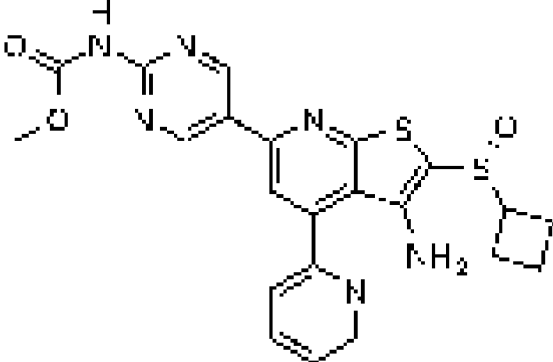
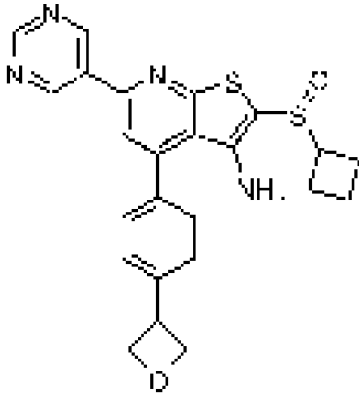
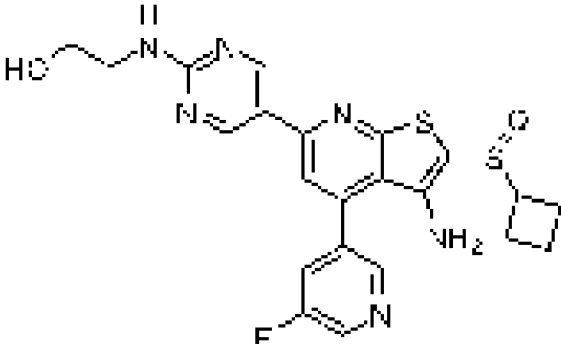
88		*
89		***
90		**
91		***
92		***
93		***
94		***

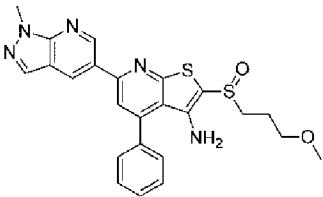
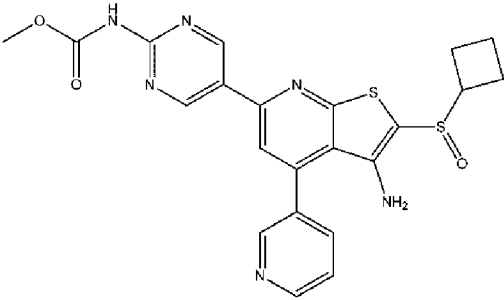
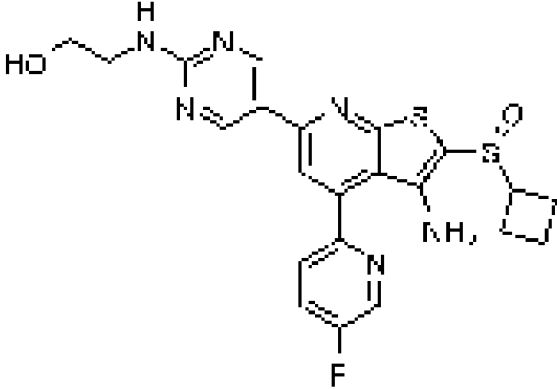
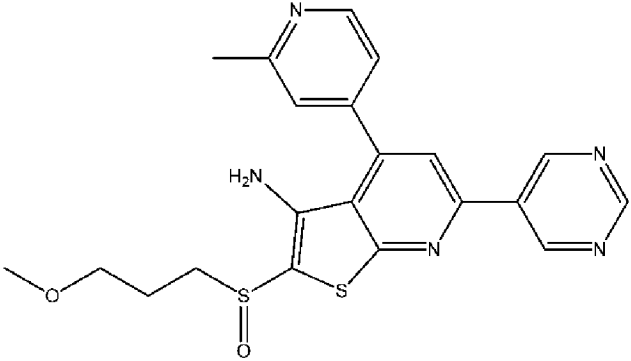
95		*
96		***
97		***
98		***
99		***

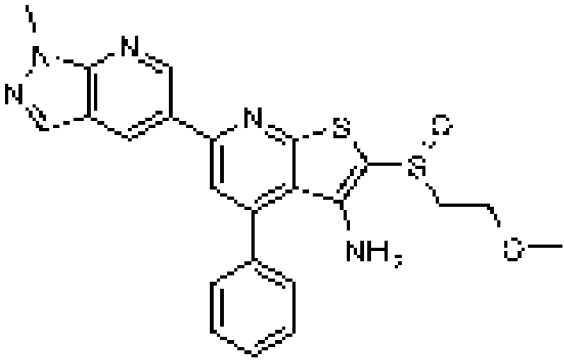
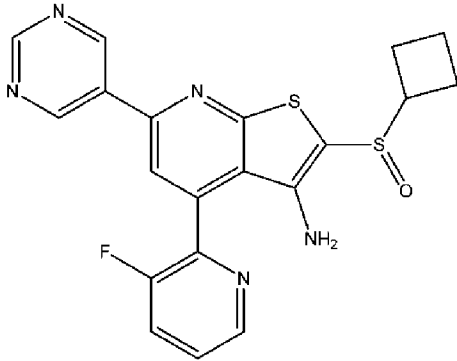
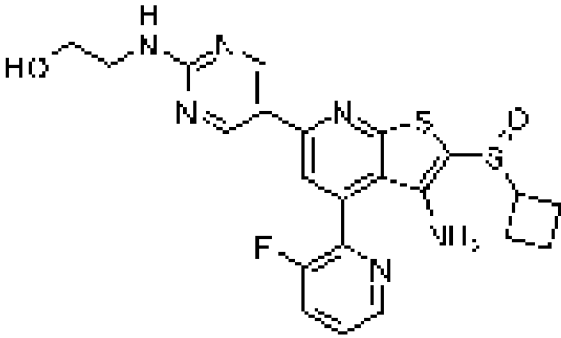
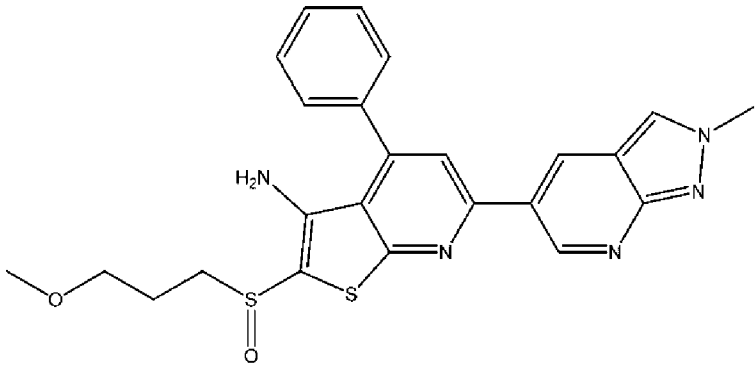
100		***
101		***
102		*
103		***

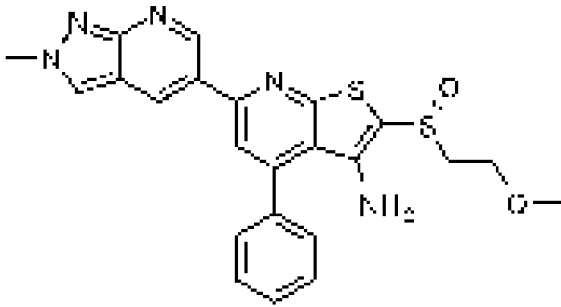
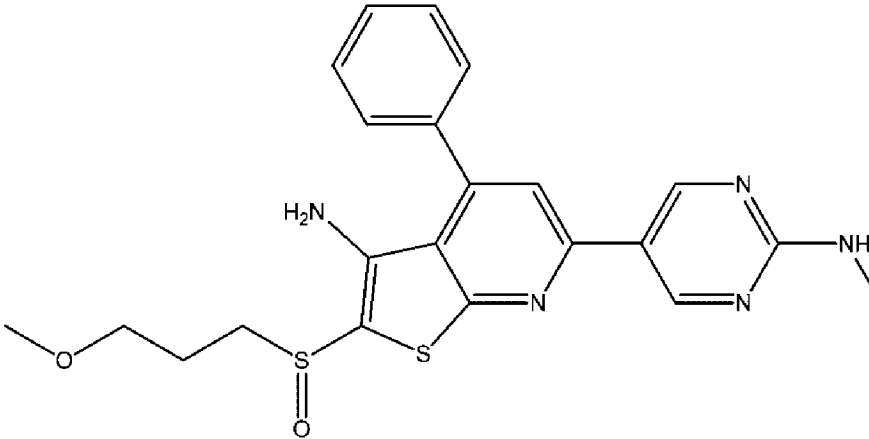
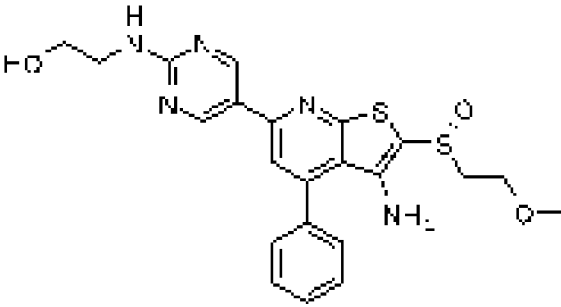
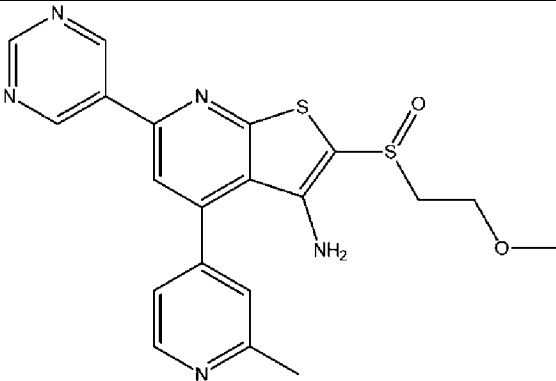
104		*
105		**
106		***
107		***

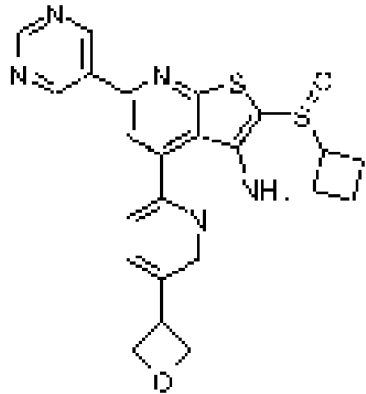
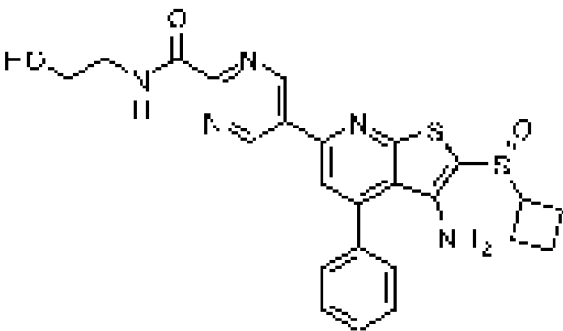
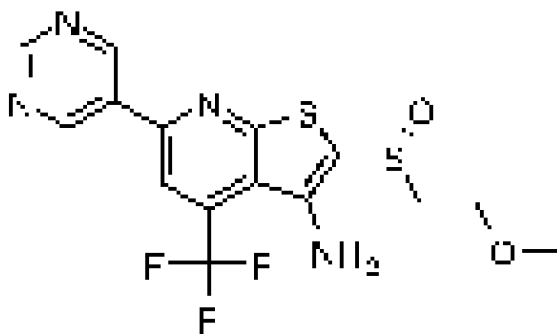
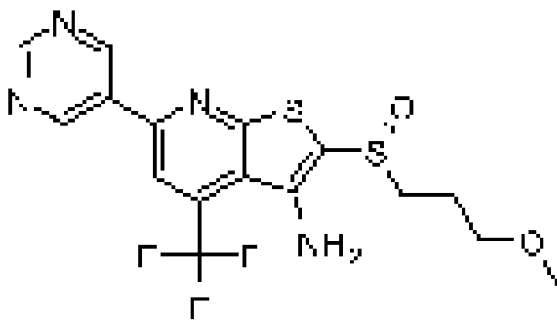
108		***
109		***
110		***
111		***

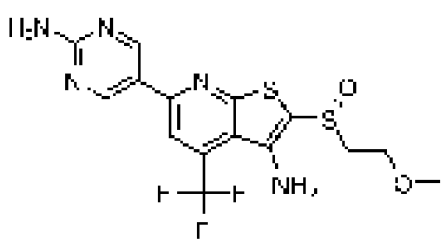
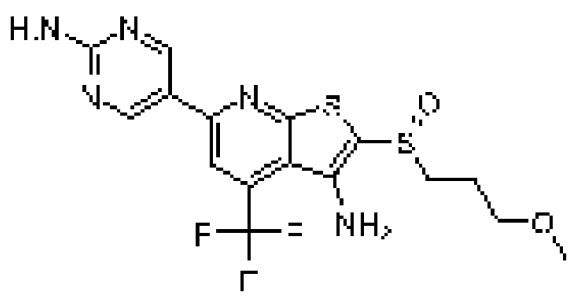
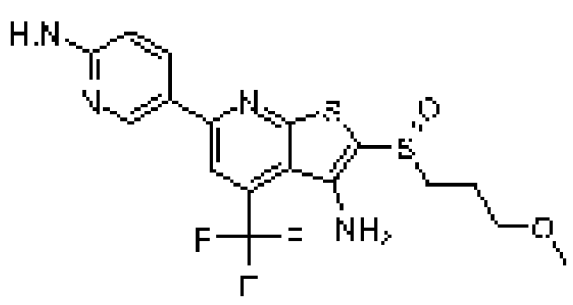
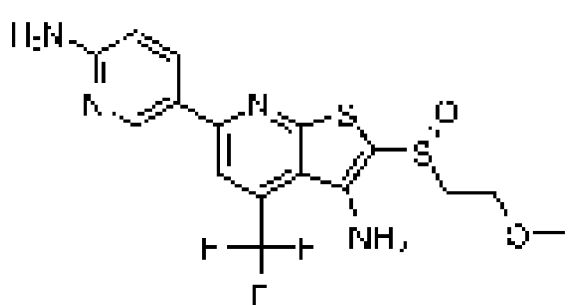
112		*
113		**
114		***
115		***

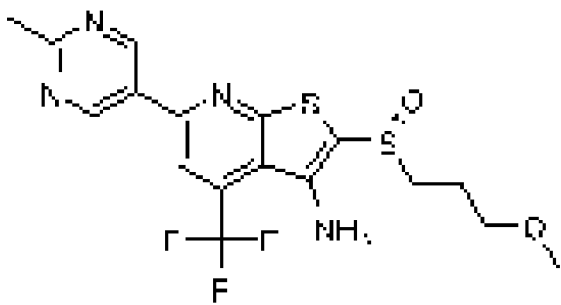
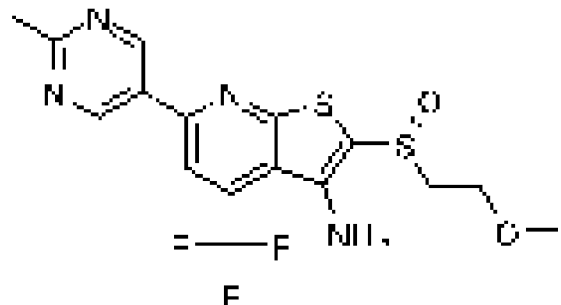
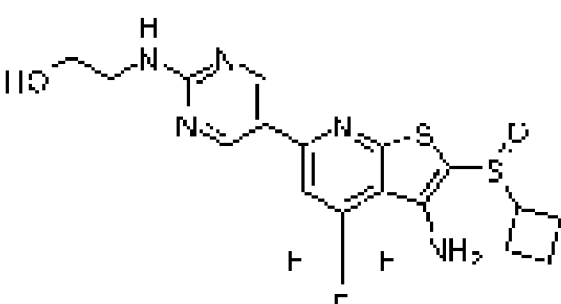
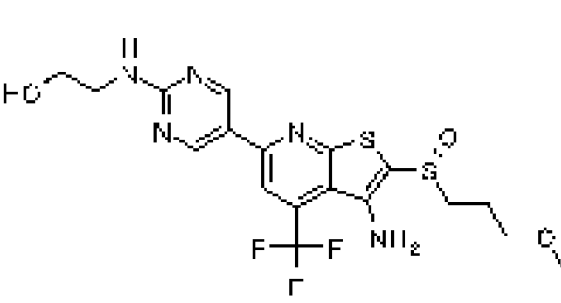
116		**
117		**
118		**
119		***

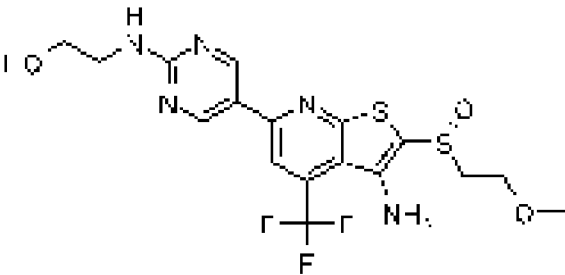
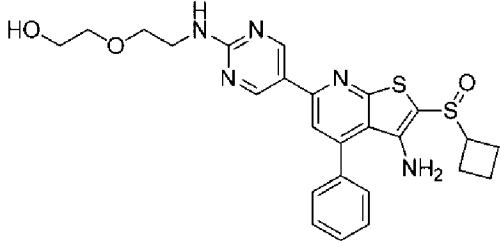
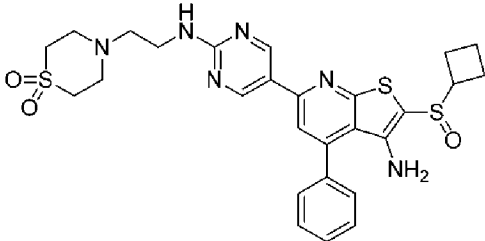
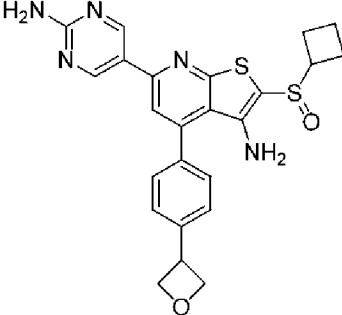
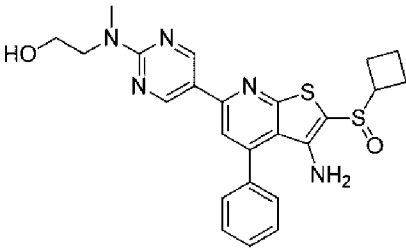
120		***
121		***
122		***
123		***

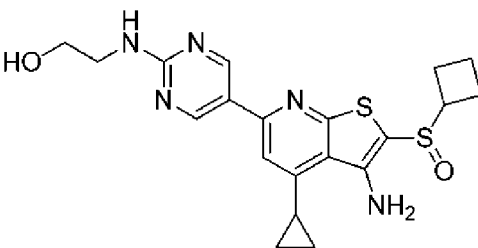
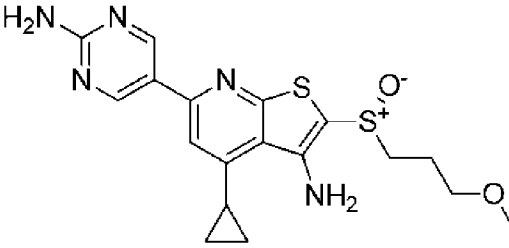
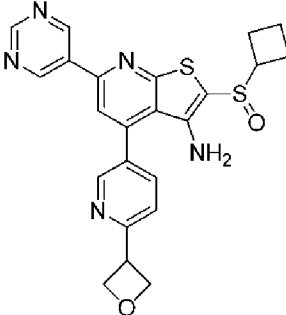
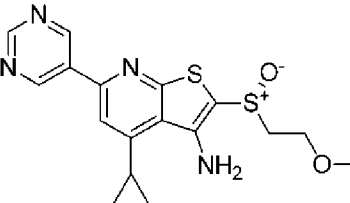
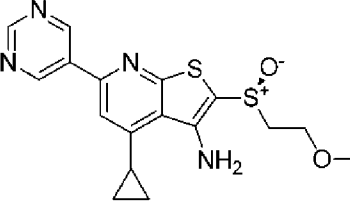
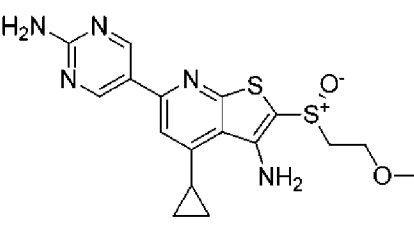
124		***
125		***
126		***
127		***

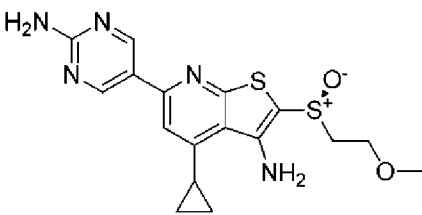
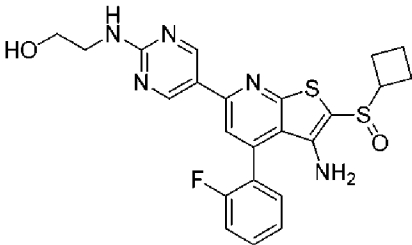
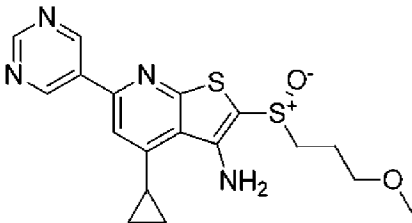
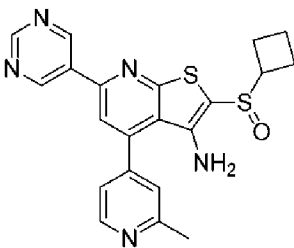
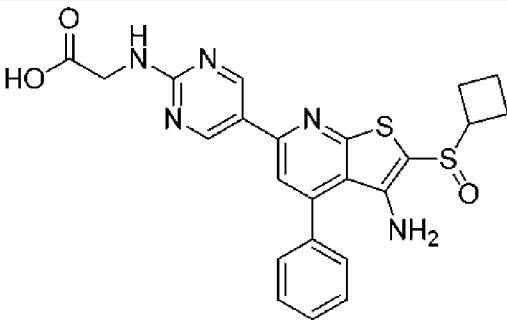
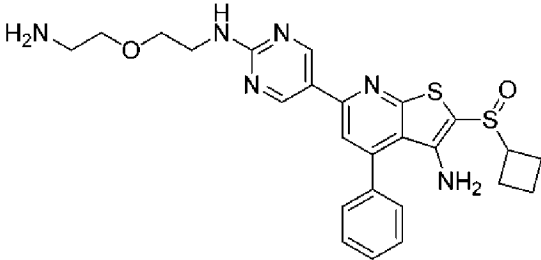
128		***
129		***
130		***
131		***

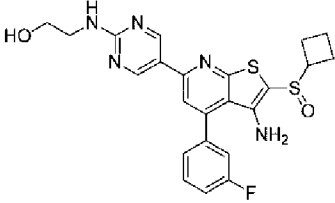
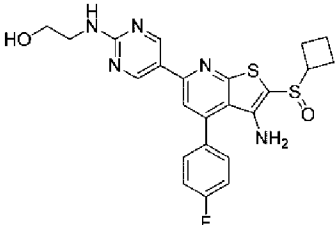
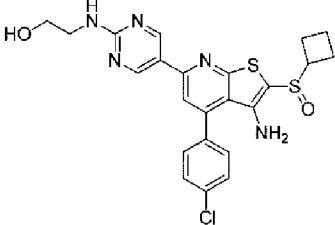
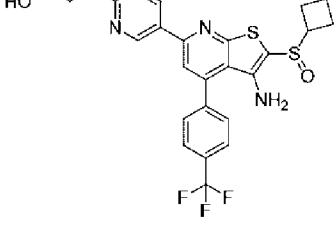
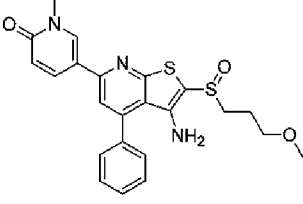
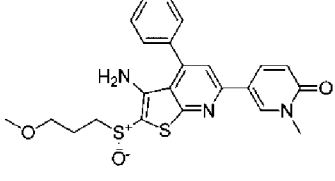
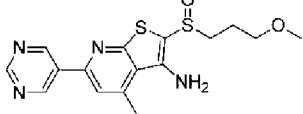
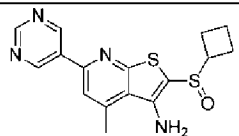
132		***
133		***
134		**
135		**

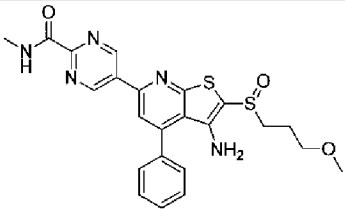
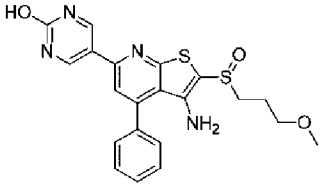
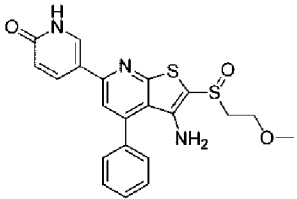
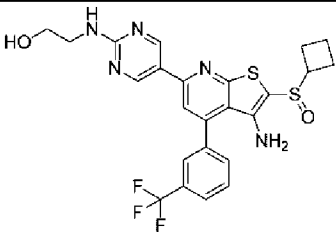
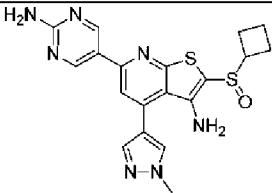
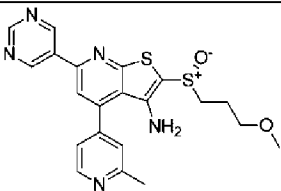
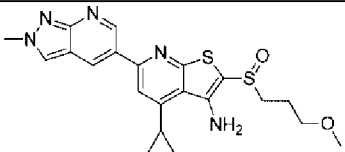
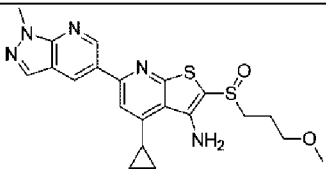
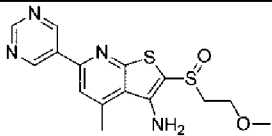
136		**
137		***
138		**
139		**

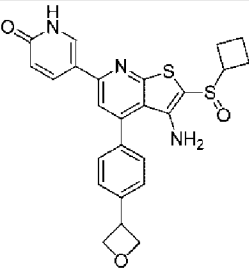
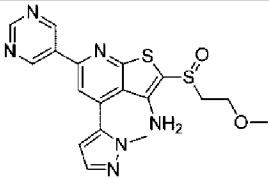
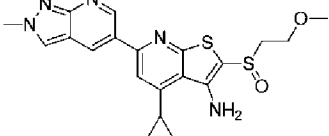
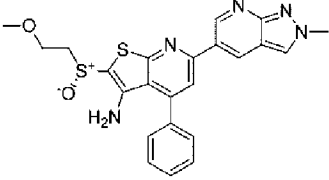
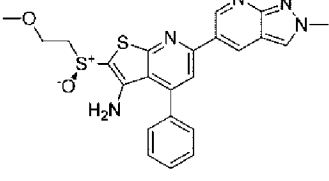
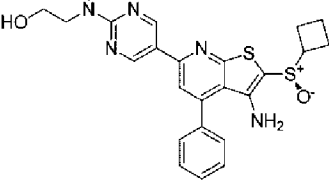
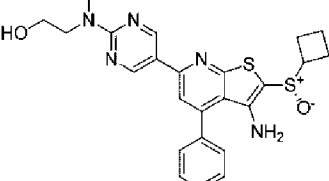
140		**
141		***
142		***
143		***
144		***

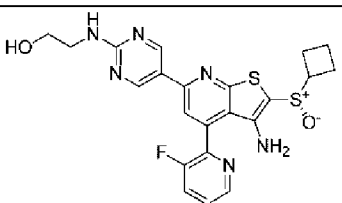
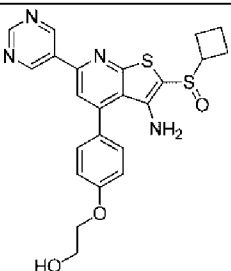
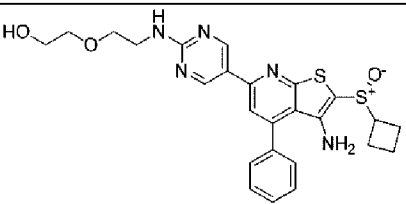
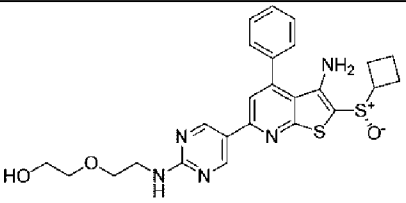
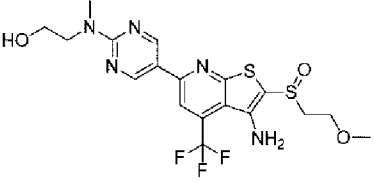
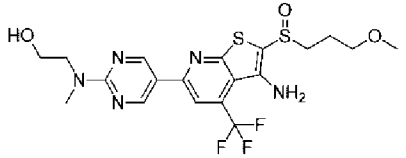
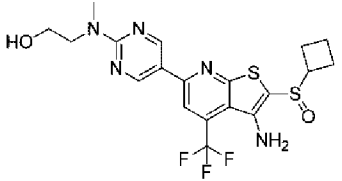
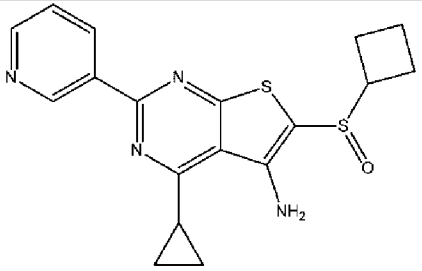
145		***
146		***
147		***
148		***
149		*
150		***

151		*
152		***
153		***
154		***
155		***
156		***

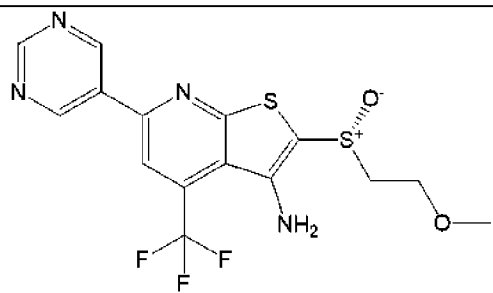
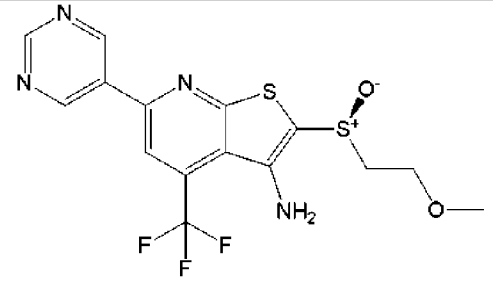
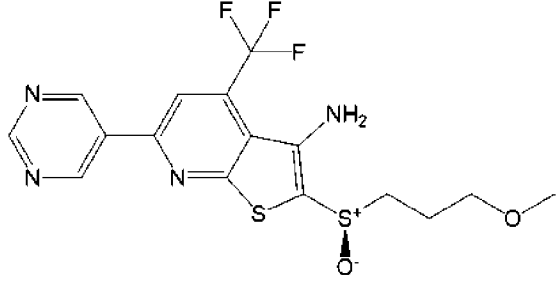
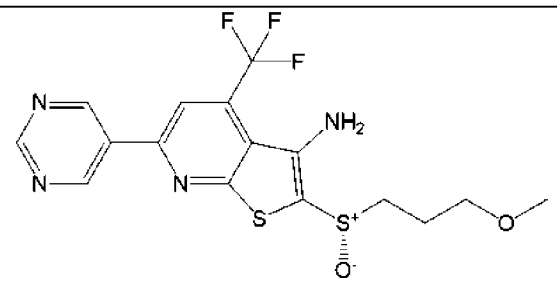
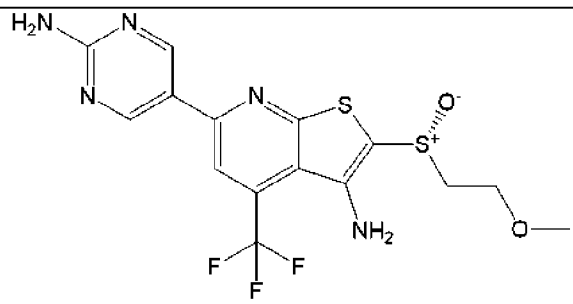
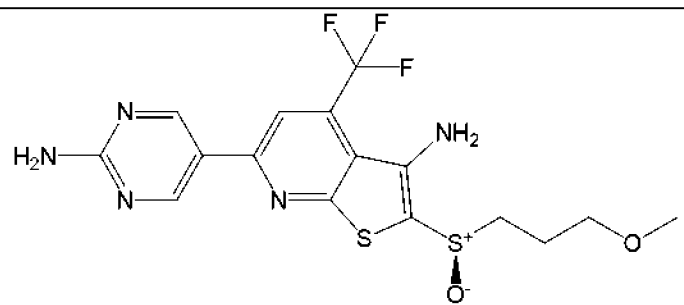
157		***
158		**
159		***
160		**
161		***
162		***
163		***
164		***

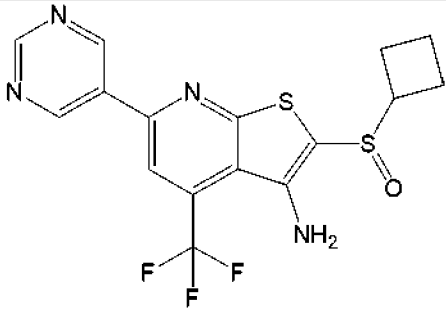
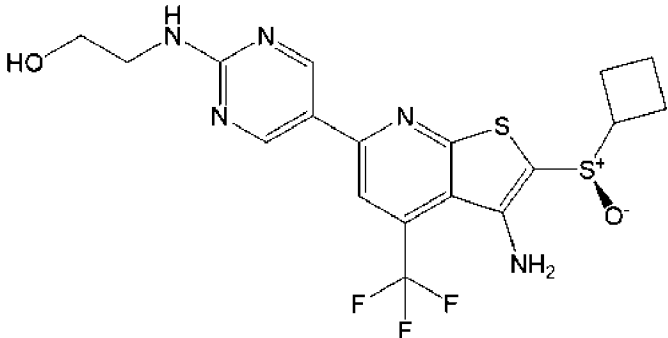
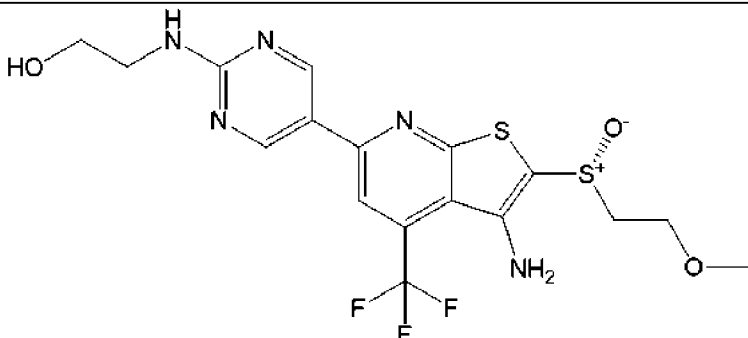
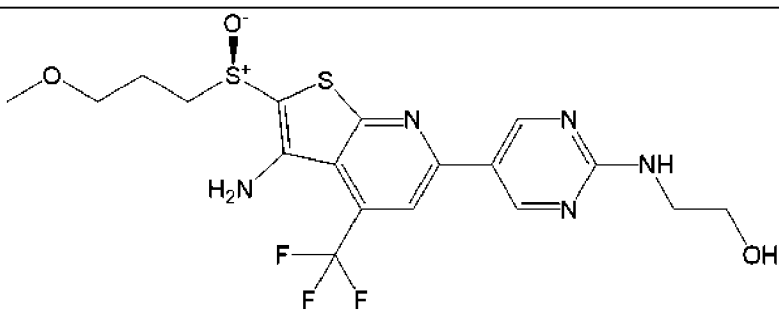
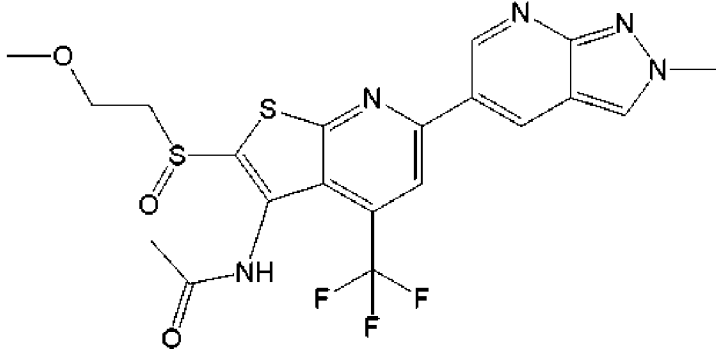
165		**
166		**
167		***
168		**
169		***
170		***
171		***
172		**
173		***

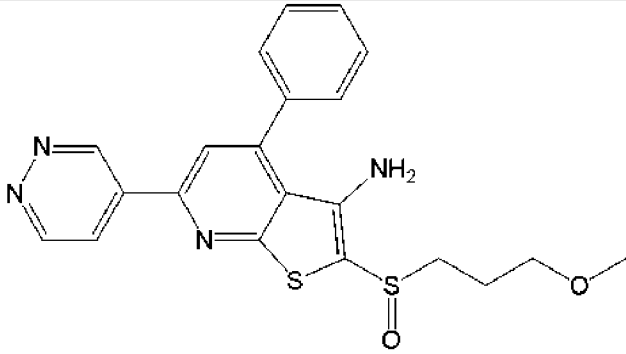
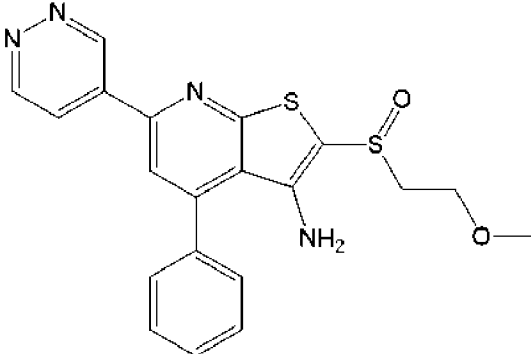
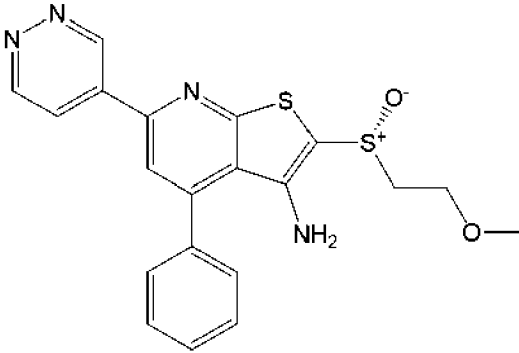
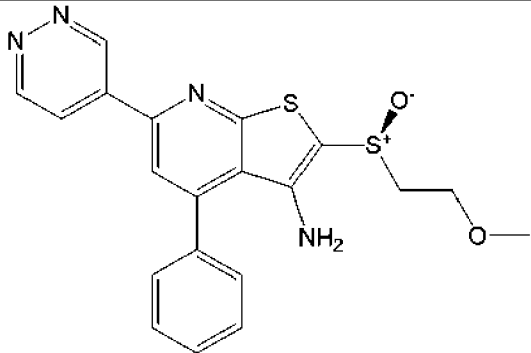
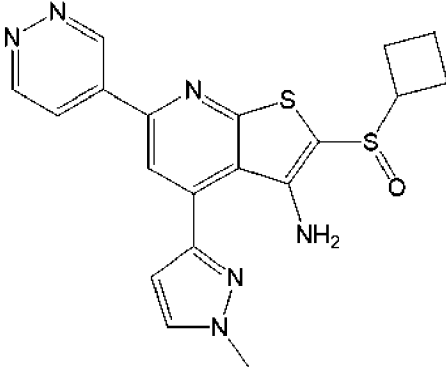
174		**
175		**
176		***
177		**
178		*
179		***
180		*
181		***

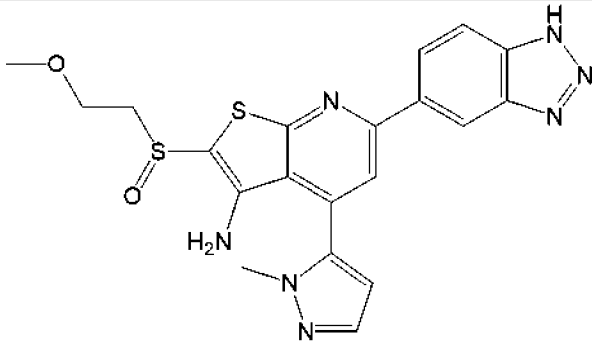
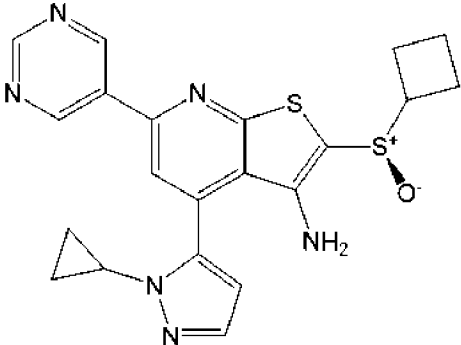
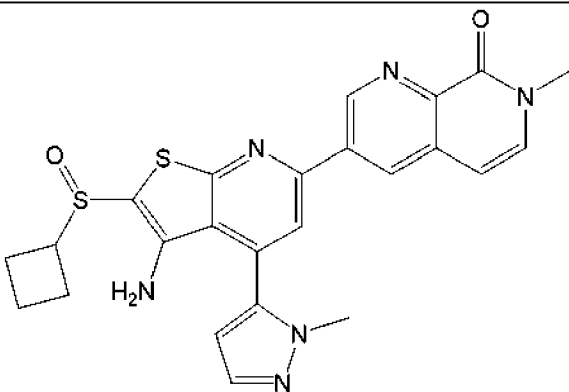
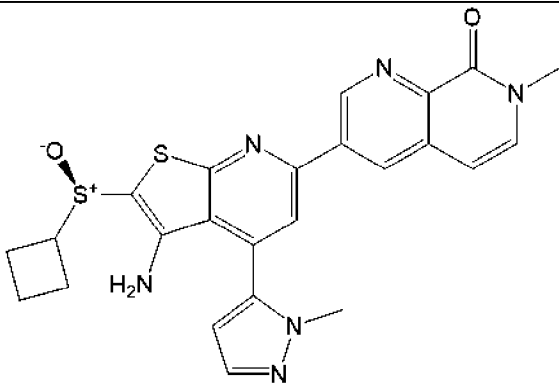
182		*
183		***
184		***
185		*
186		**
187		**
188		**
189		***

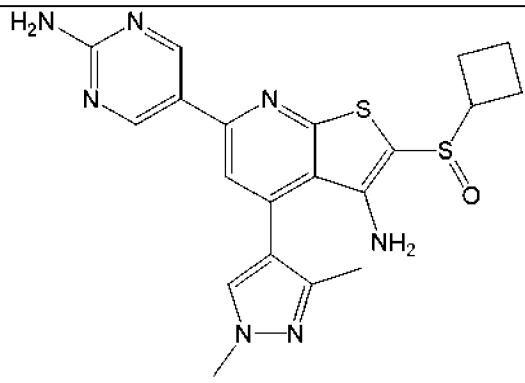
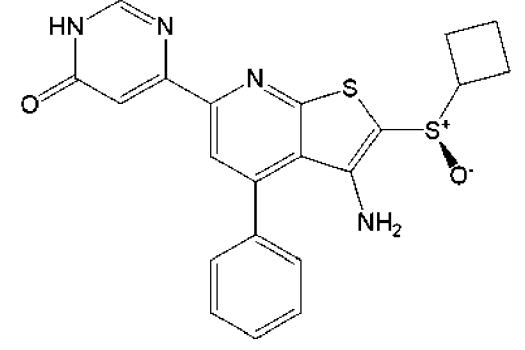
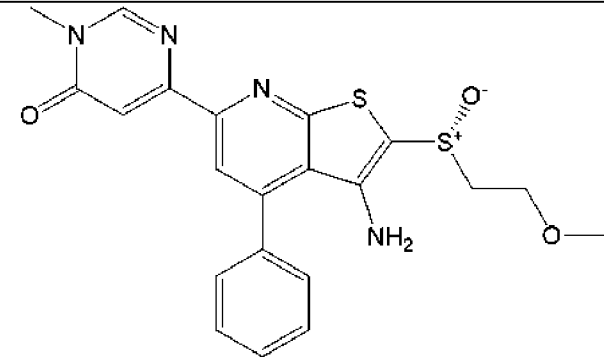
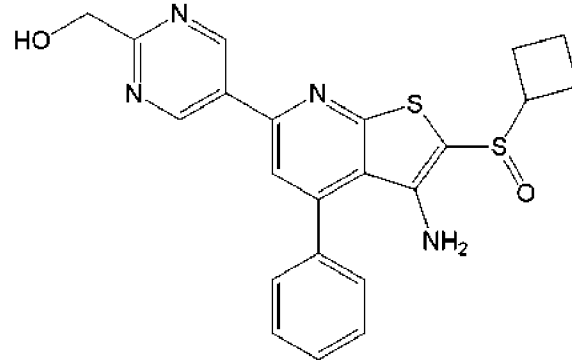
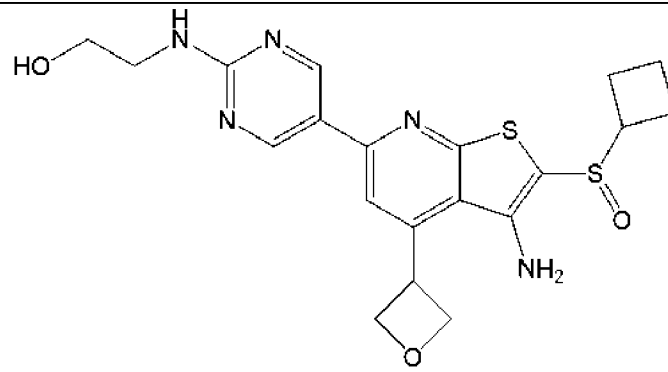
190		***
191		**
192		***
193		***
194		**
195		***
196		***
197		***

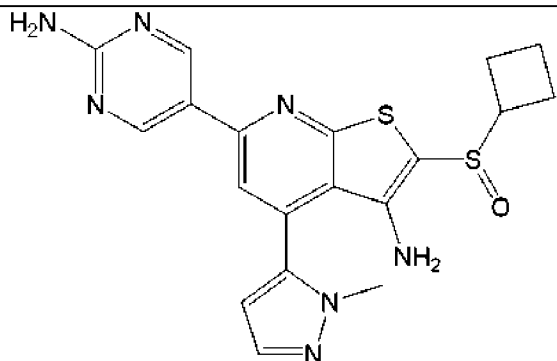
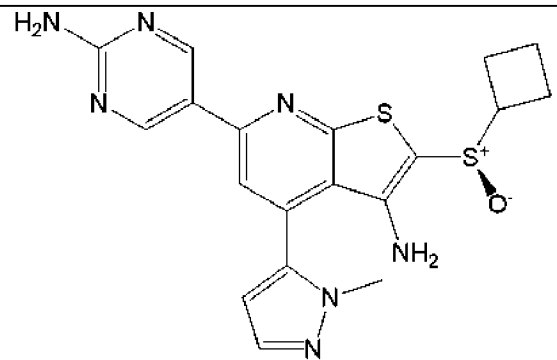
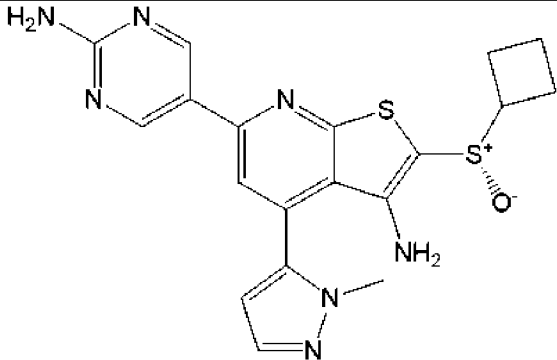
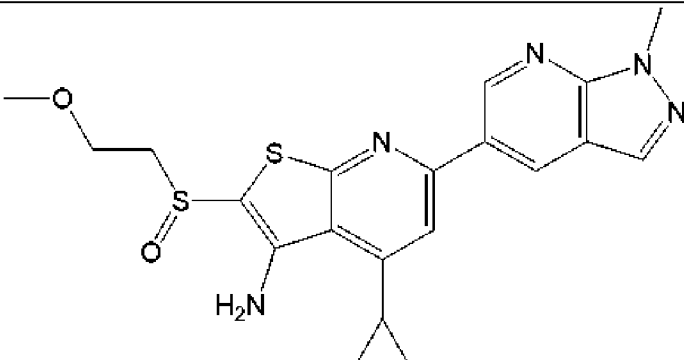
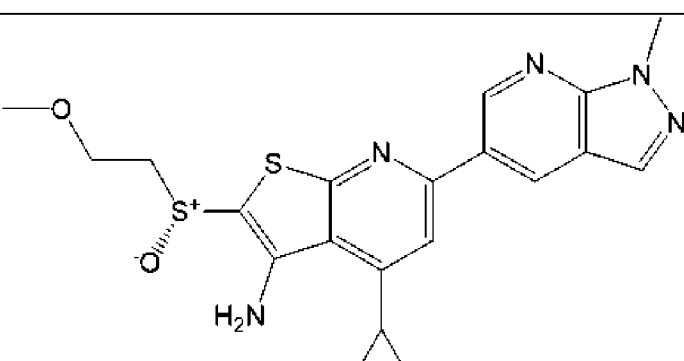
198		***
199		*
200		***
201		*
202		***
203		***

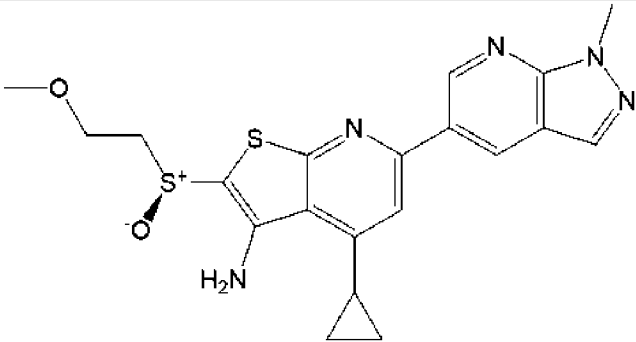
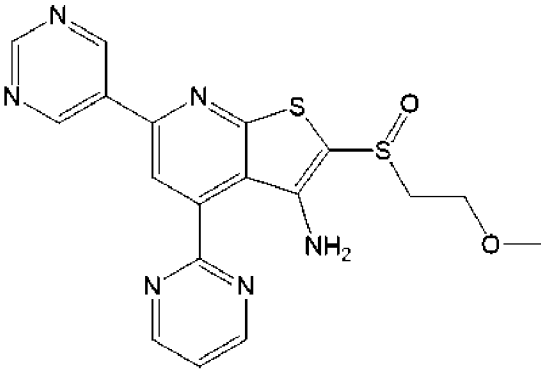
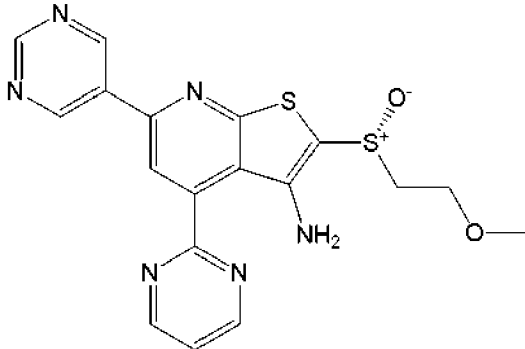
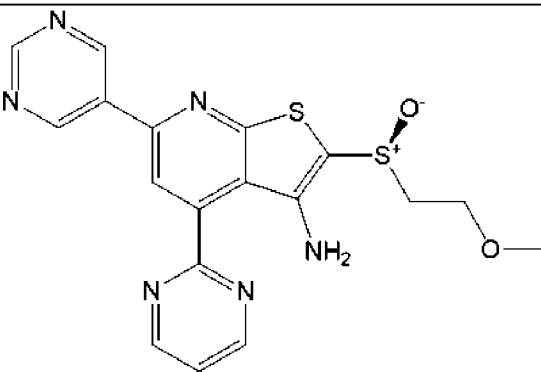
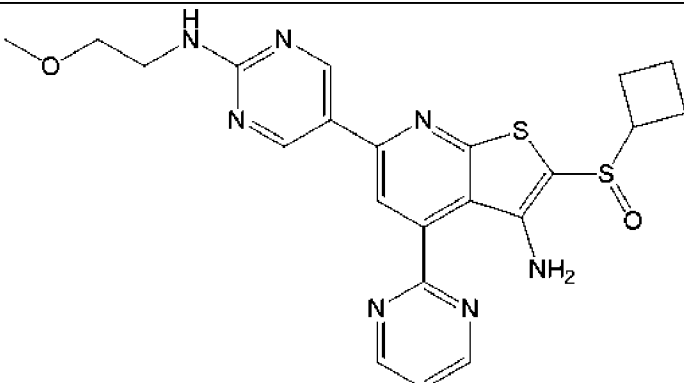
204		***
205		***
206		***
207		***
208		*

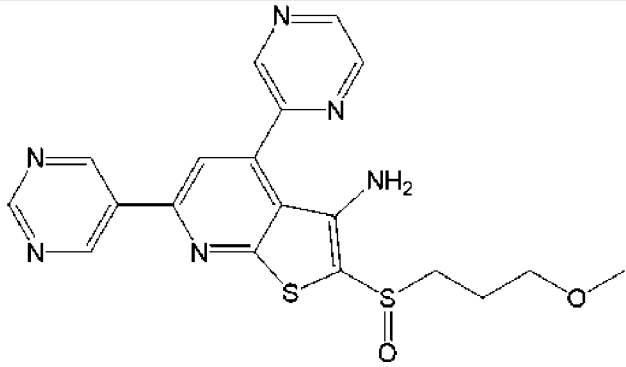
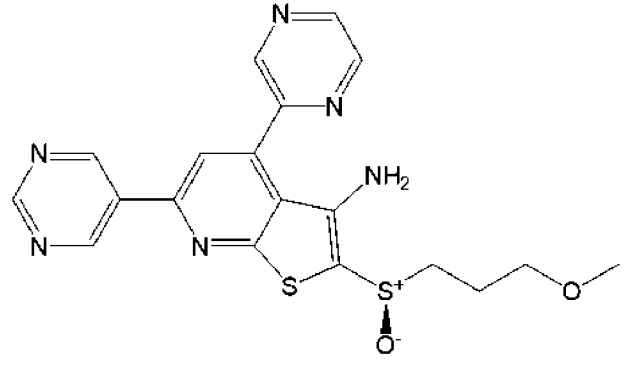
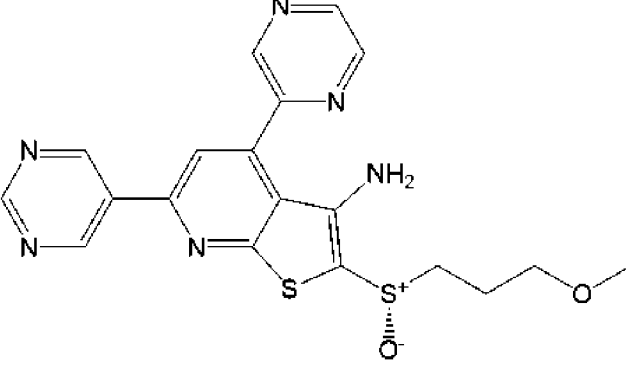
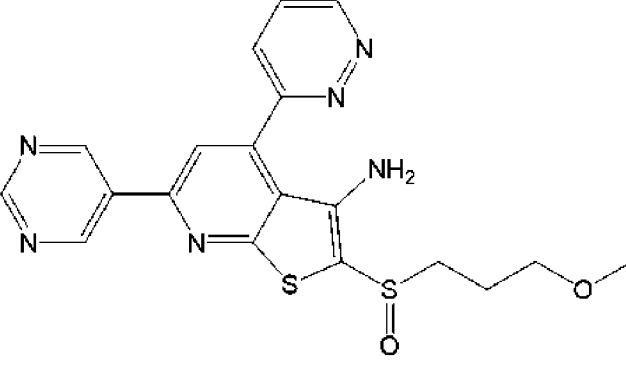
209	 <chem>COC(=O)SC1=C(N)SC2=C1N=C(C=C2C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4</chem>	***
210	 <chem>COC(=O)SC1=C(N)SC2=C1N=C(C=C2C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4</chem>	***
211	 <chem>COC(=O)S1=C(N)SC2=C1N=C(C=C2C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4</chem>	***
212	 <chem>COC(=O)S1=C(N)SC2=C1N=C(C=C2C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4</chem>	*
213	 <chem>COC(=O)SC1=C(N)SC2=C1N=C(C=C2C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4</chem>	***

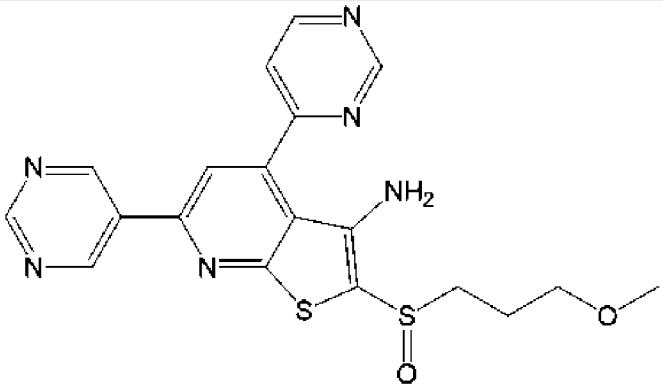
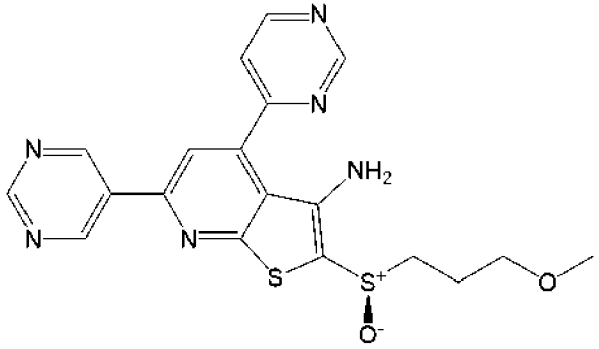
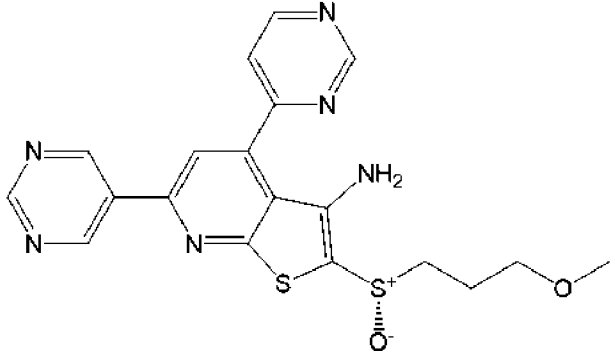
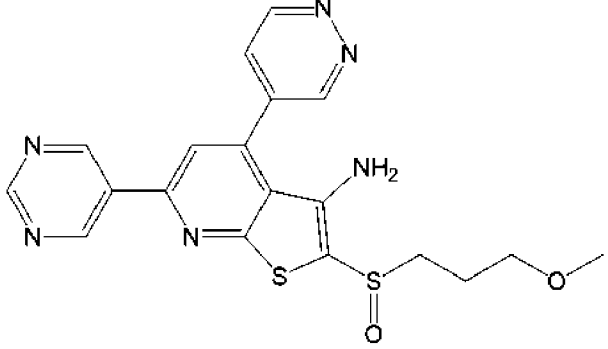
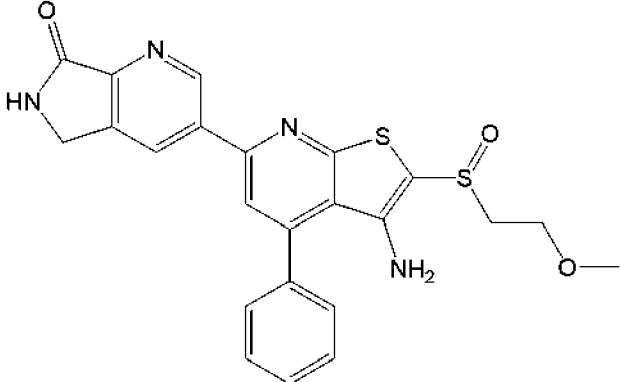
214		***
215		***
216		***
217		***

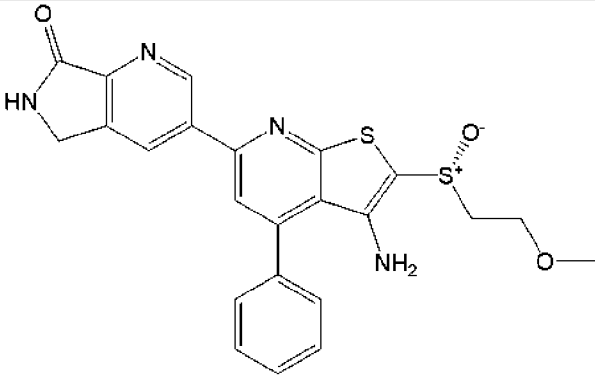
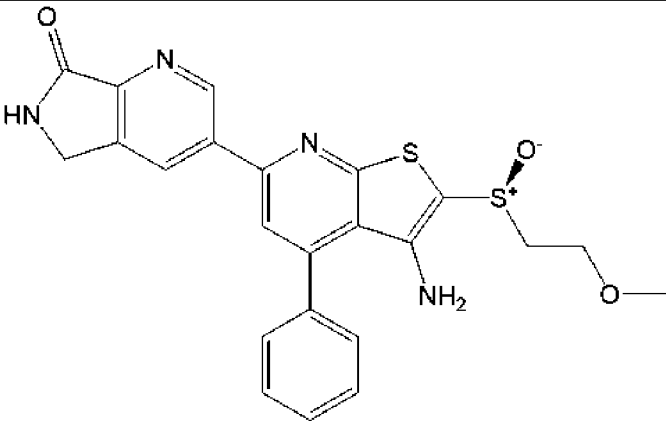
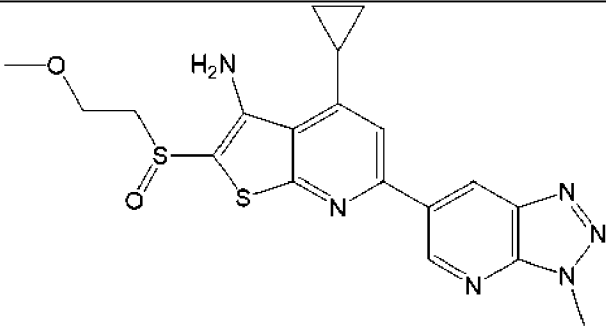
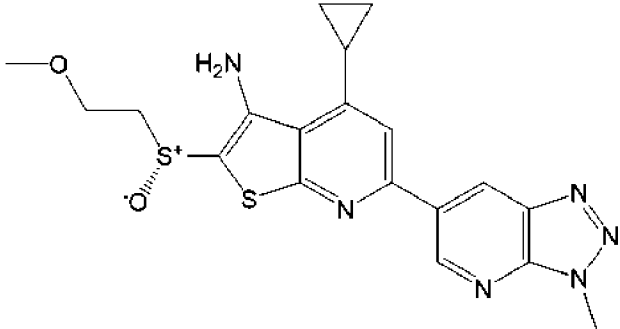
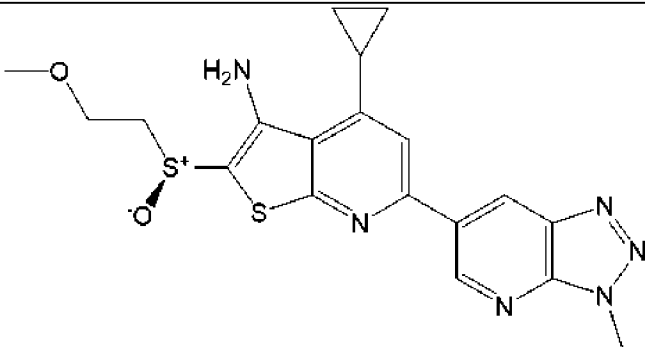
218		***
219		***
220		***
221		***
222		***

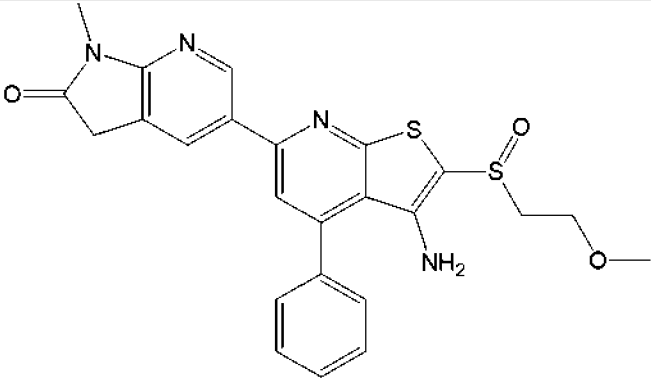
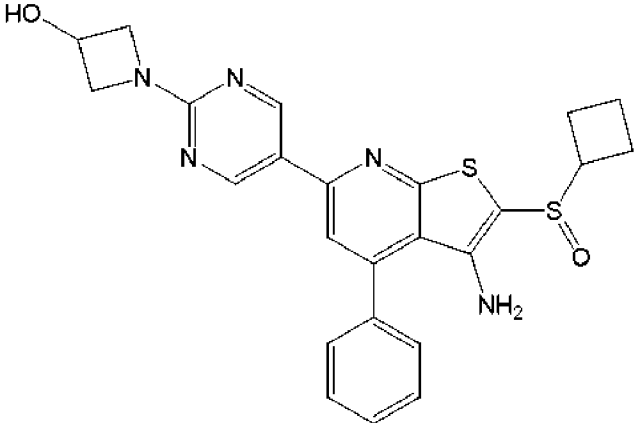
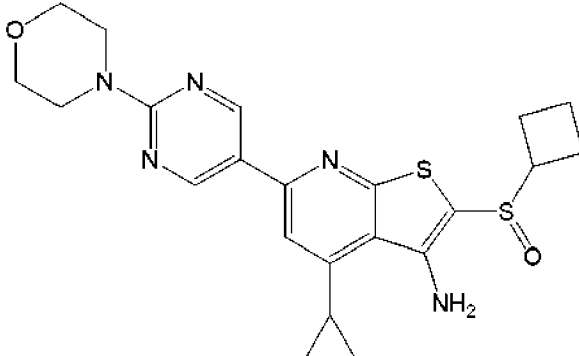
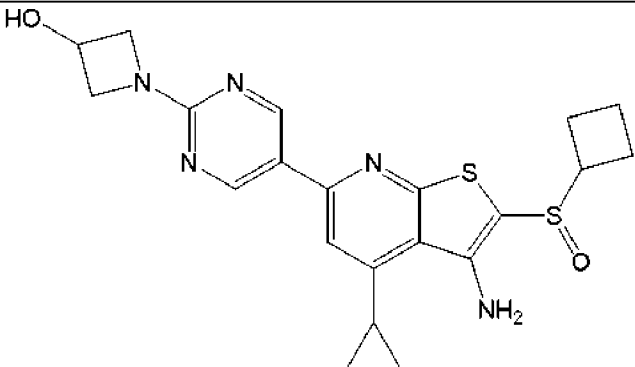
223		***
224		***
225		*
226		***
227		***

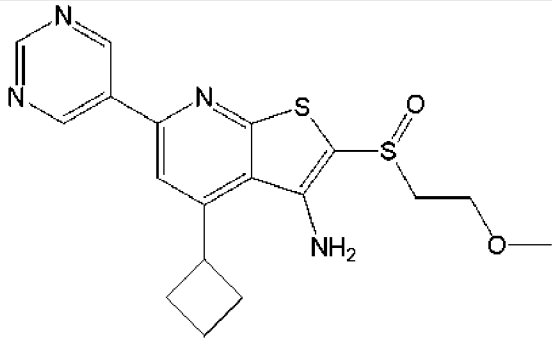
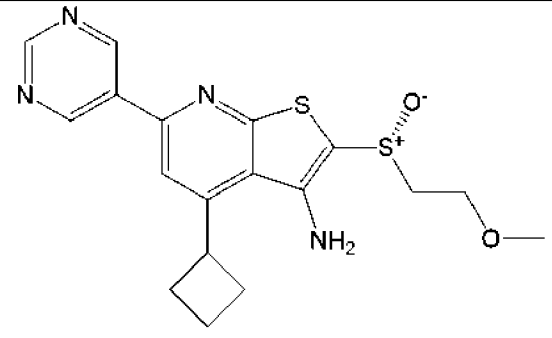
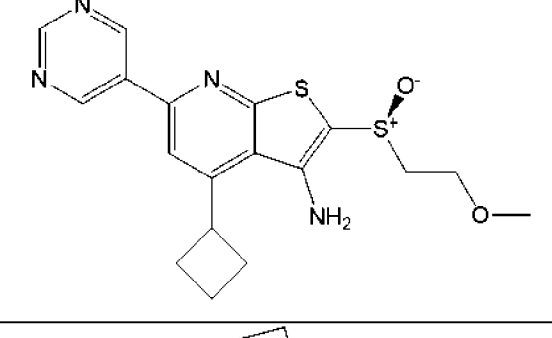
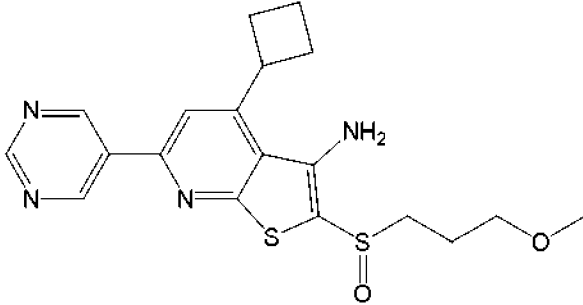
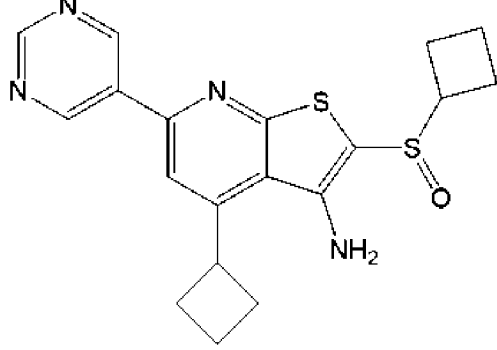
228		*
229		***
230		***
231		*
232		***

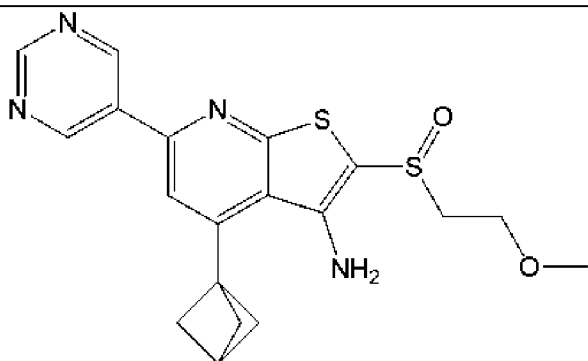
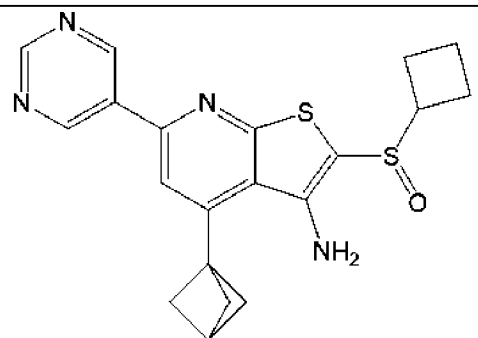
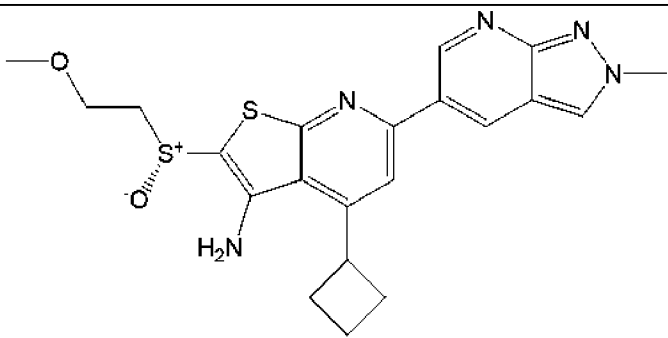
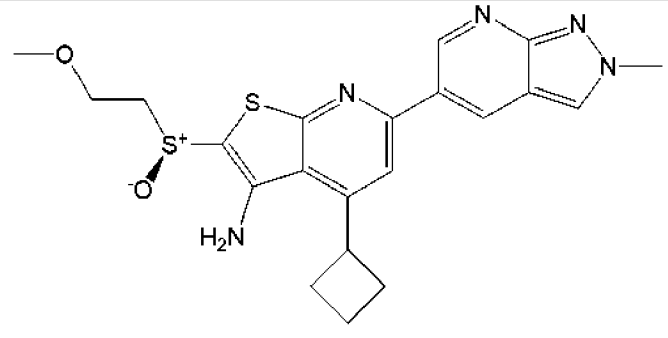
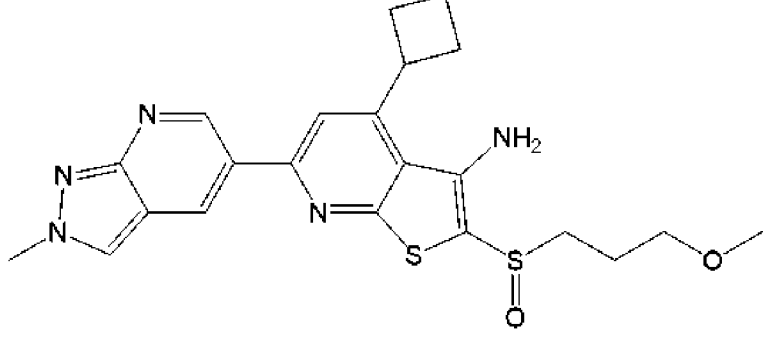
233		***
234		*
235		***
236		***

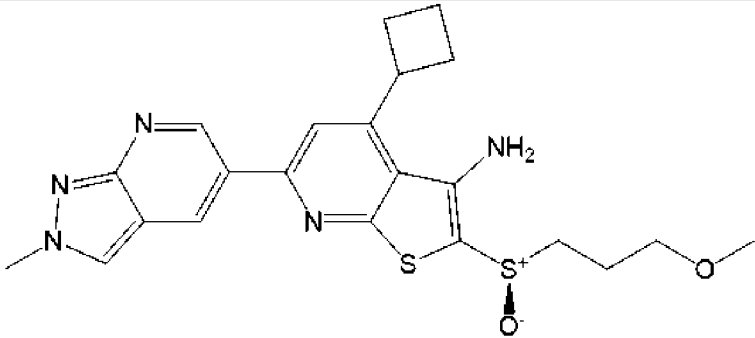
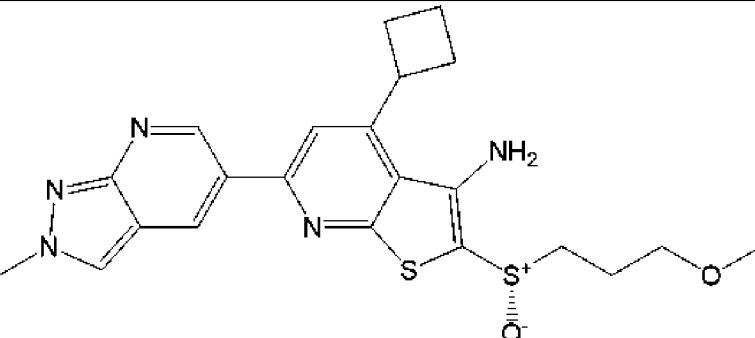
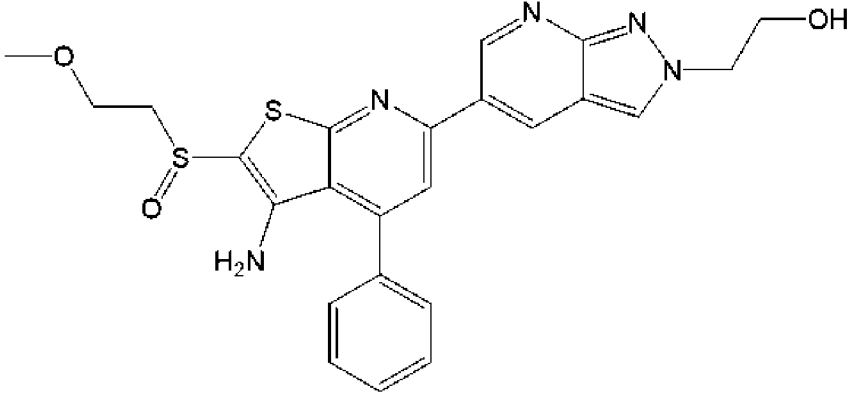
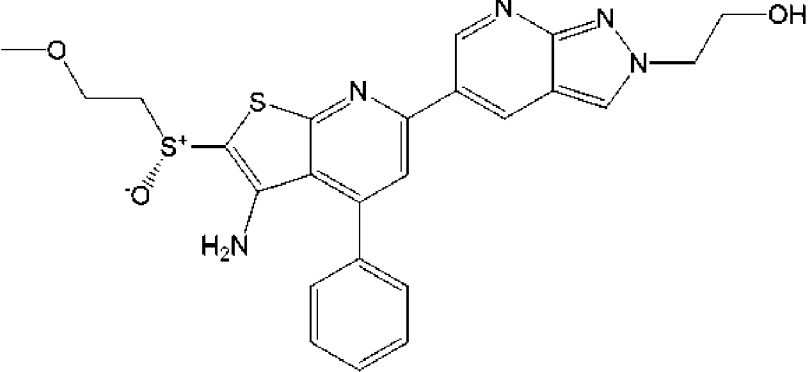
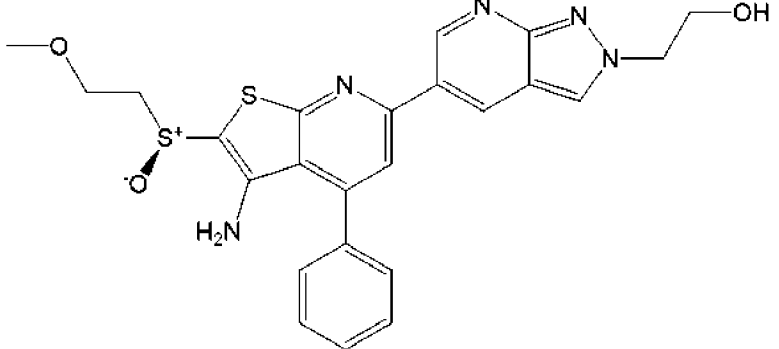
237		***
238		***
239		*
240		**
241		***

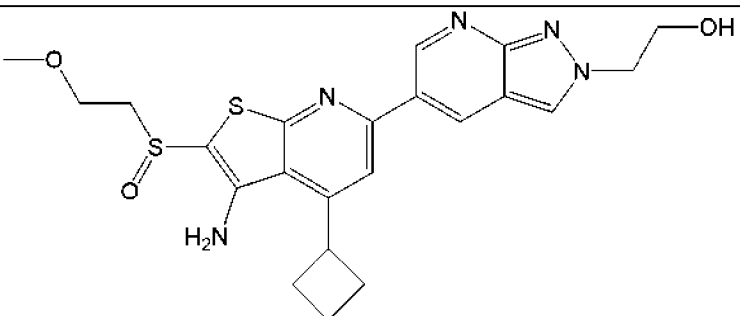
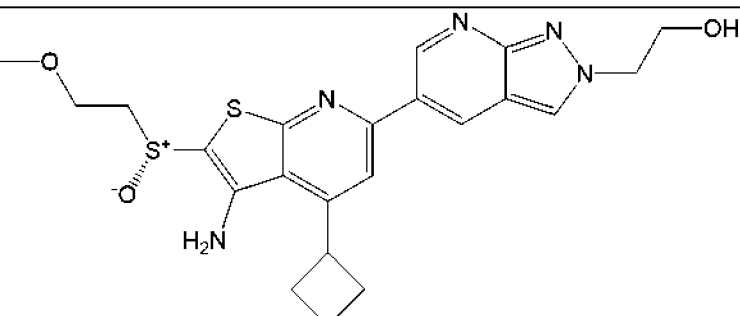
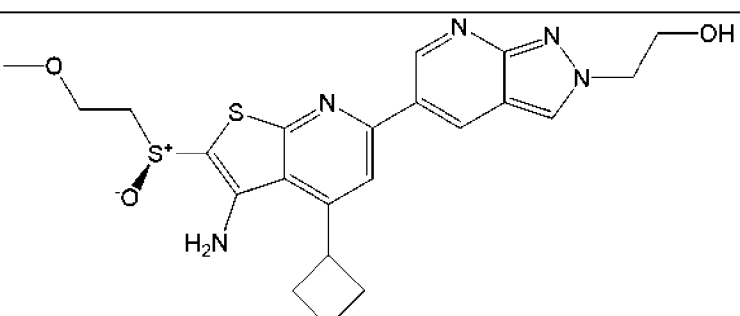
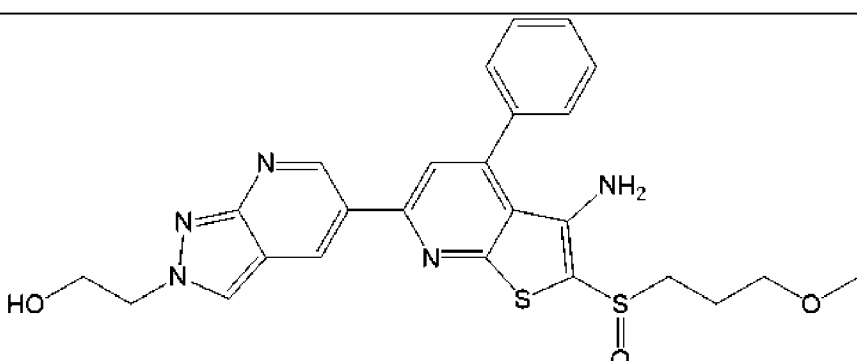
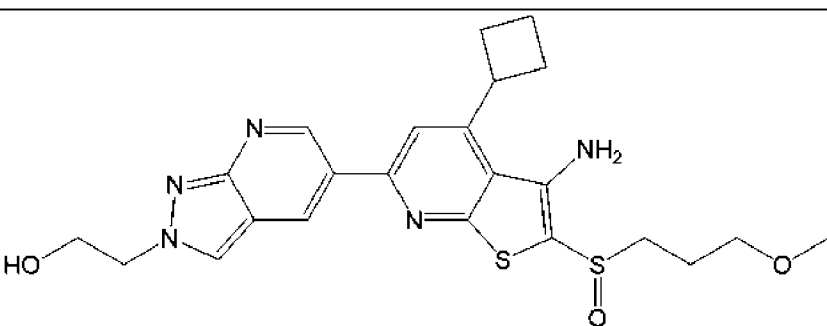
242		***
243		*
244		***
245		***
246		*

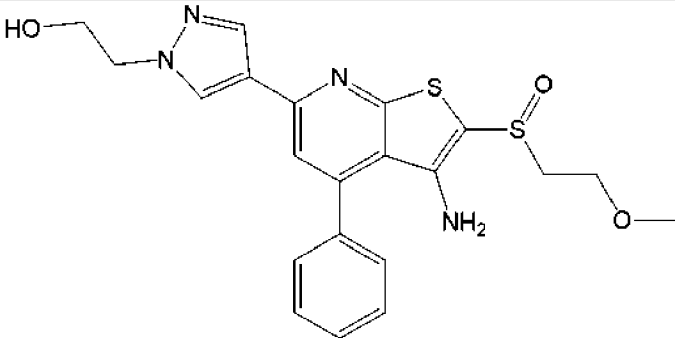
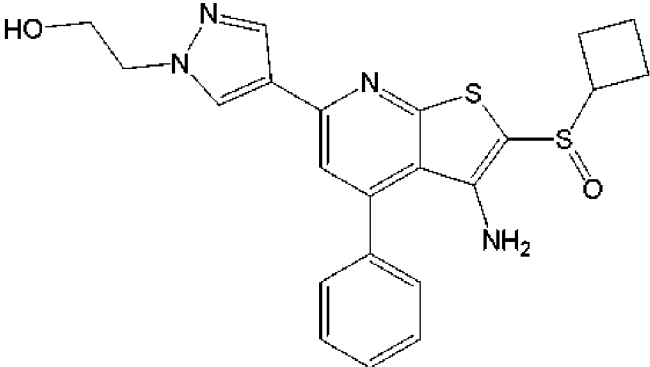
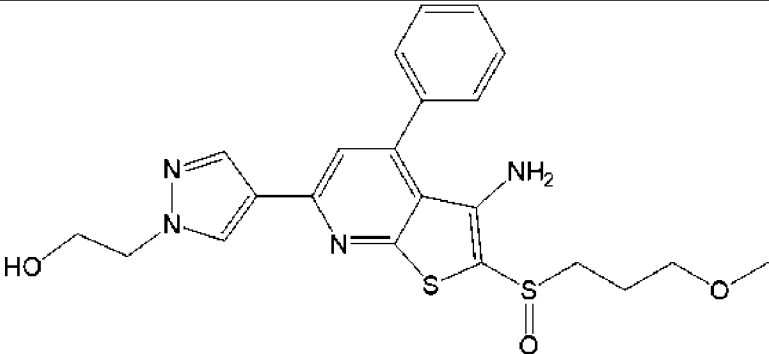
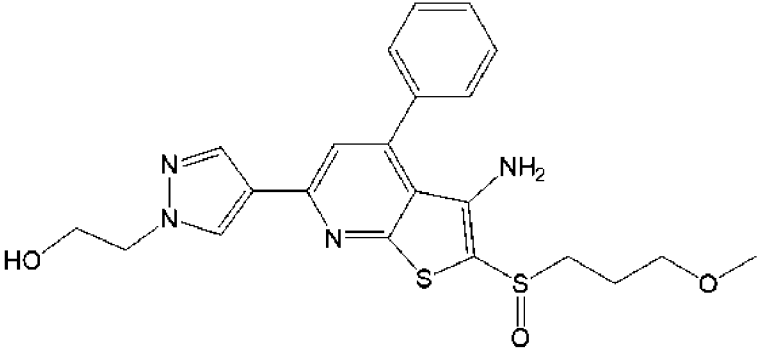
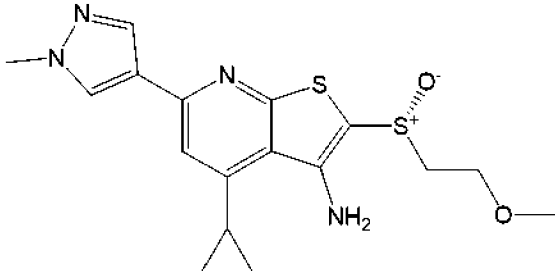
247		***
248		***
249		***
250		***

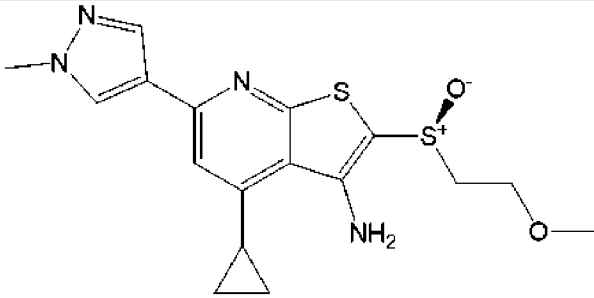
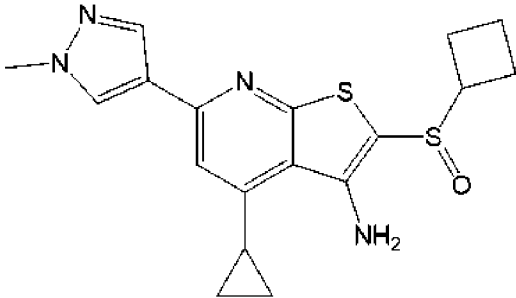
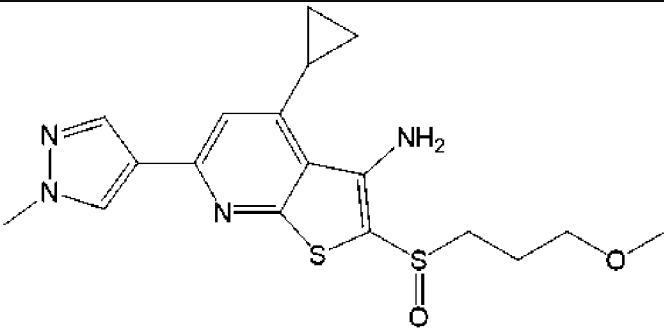
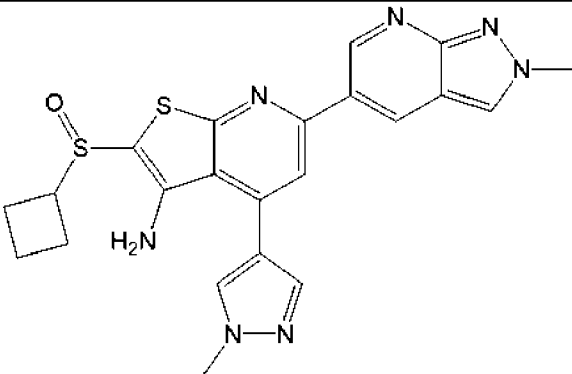
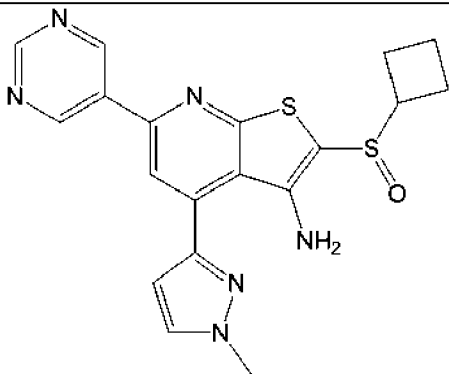
251		***
252		***
253		*
254		***
255		***

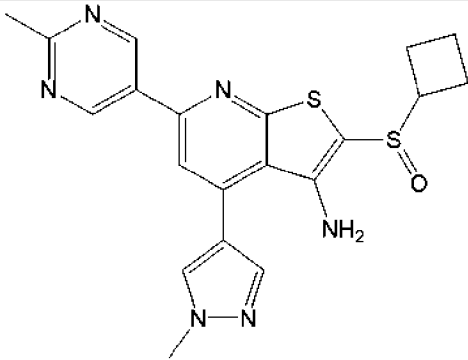
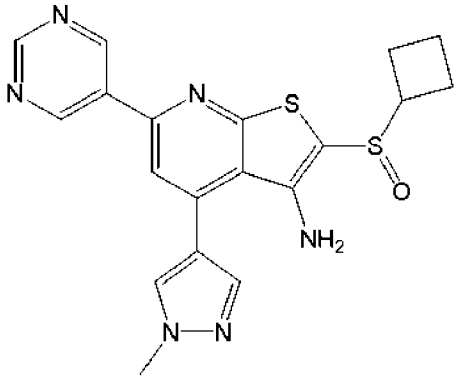
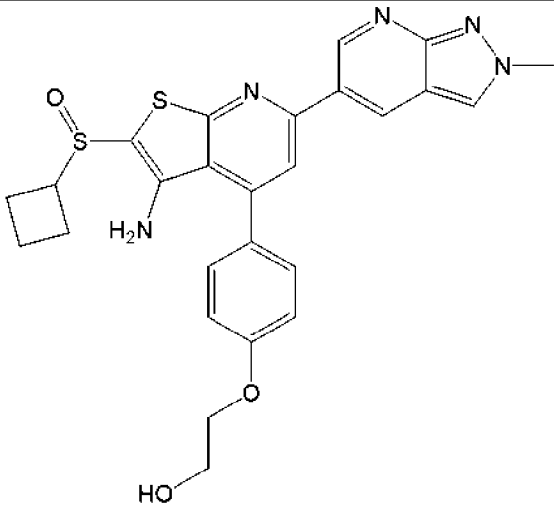
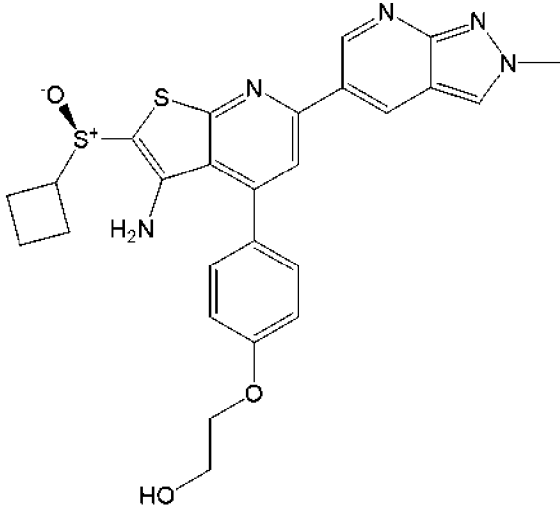
256		***
257		***
258		***
259		*
260		***

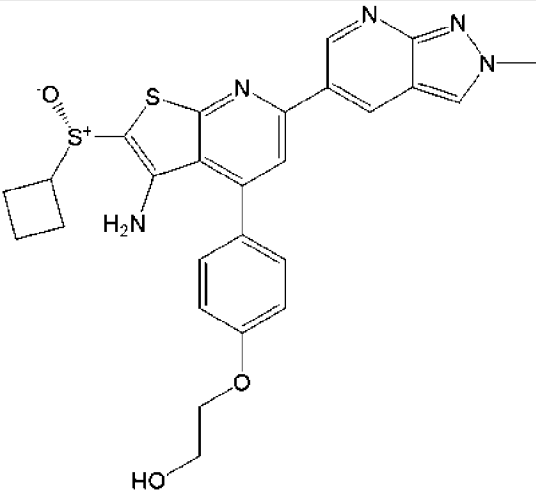
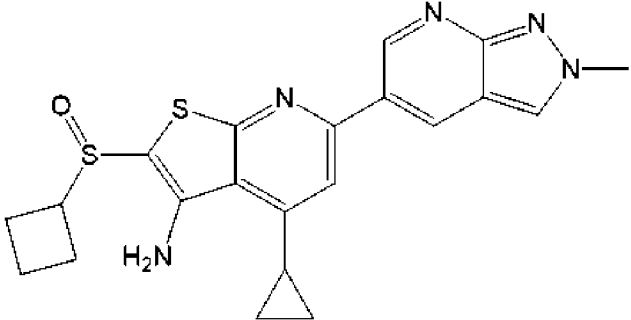
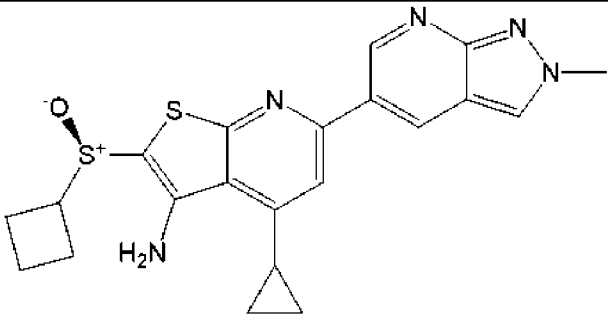
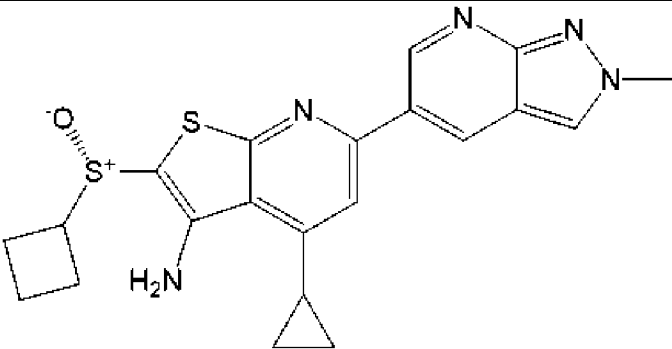
261		***
262		*
263		***
264		***
265		*

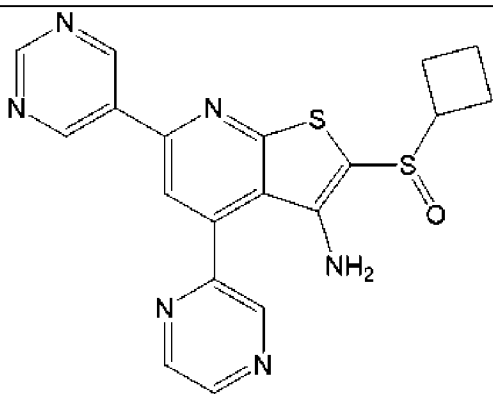
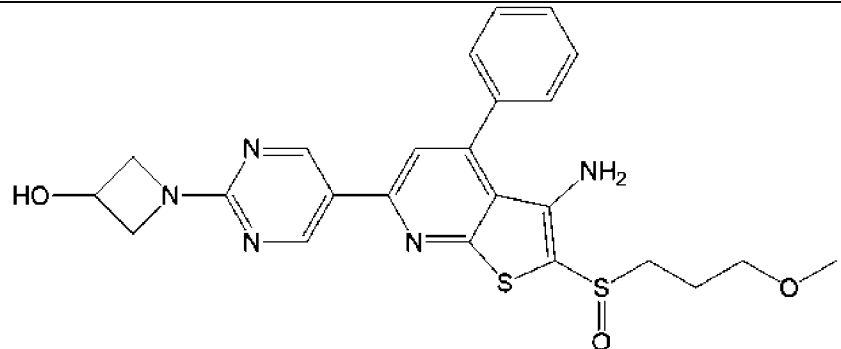
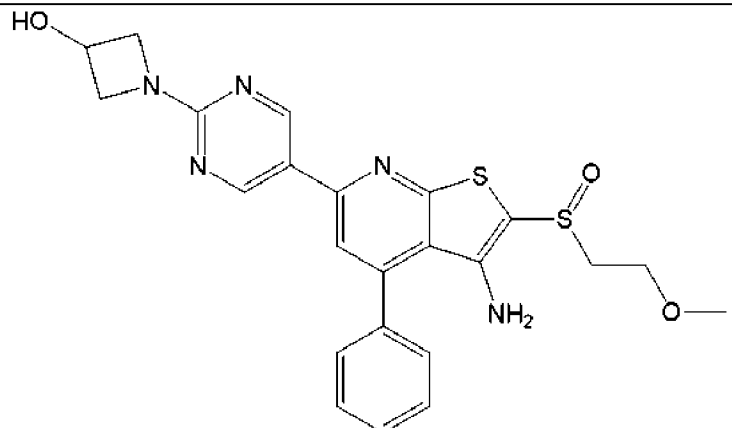
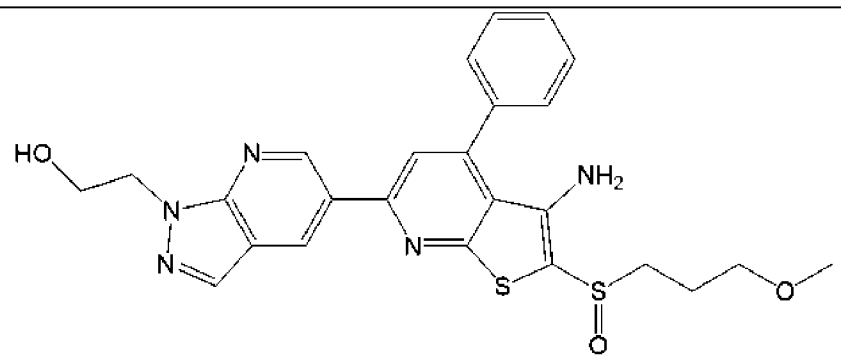
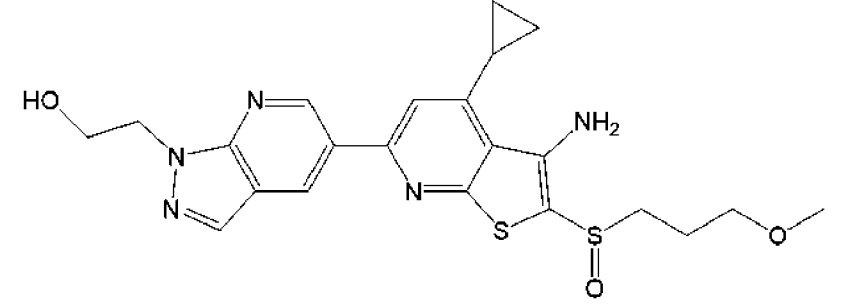
266		***
267		***
268		*
269		***
270		***

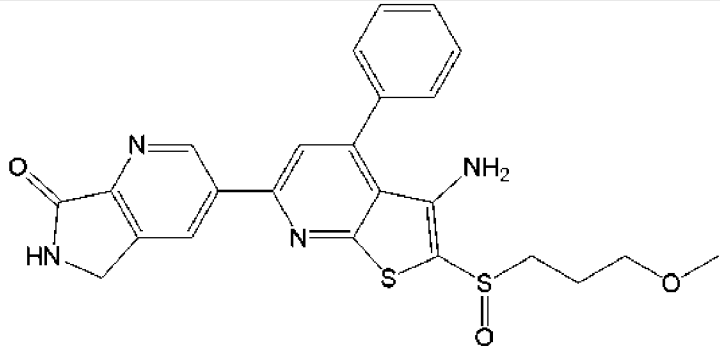
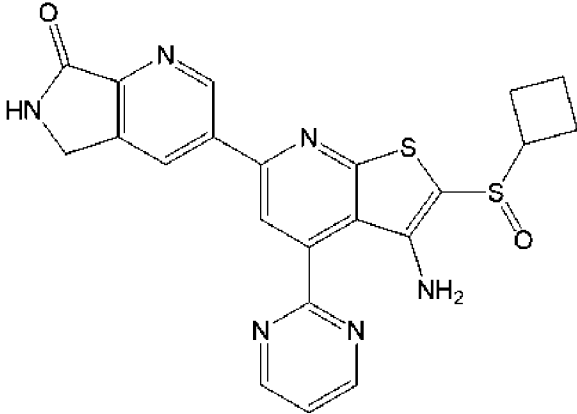
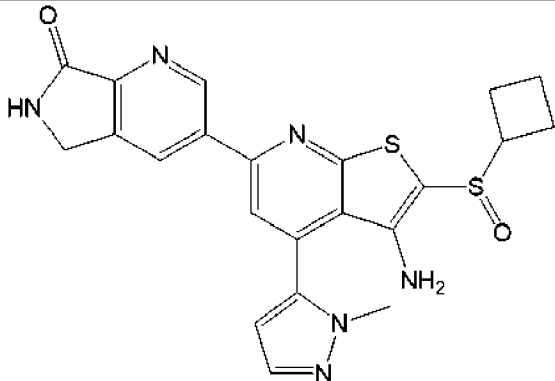
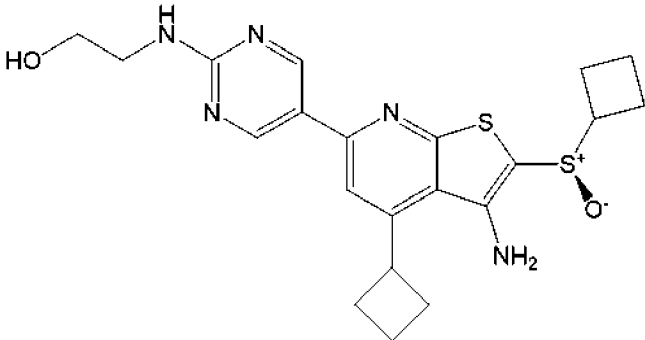
271		***
272		***
273		***
274		***
275		***

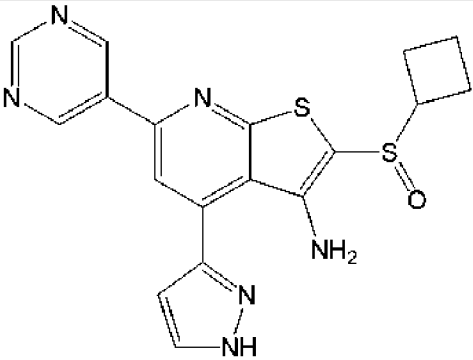
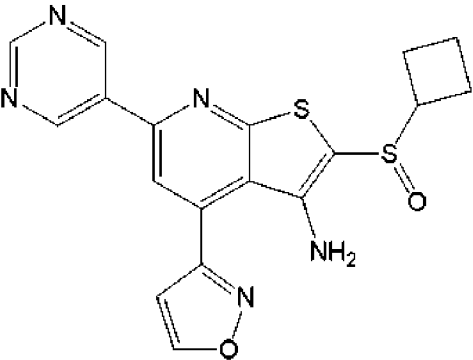
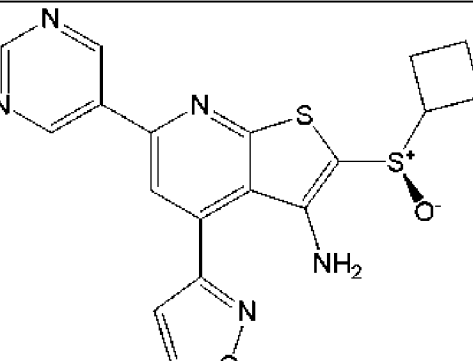
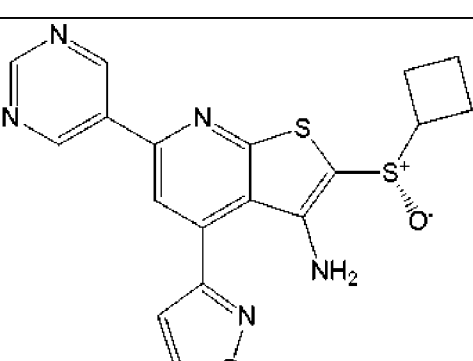
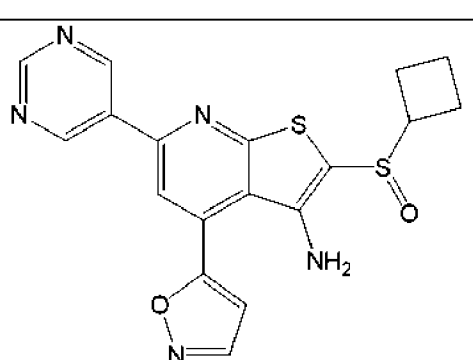
276		*
277		***
278		***
279		**
280		***

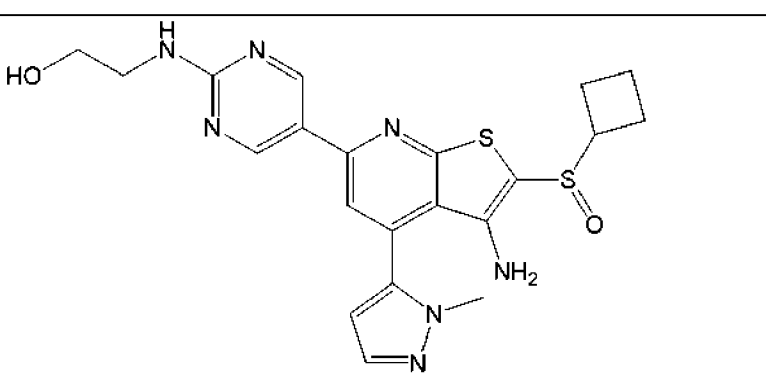
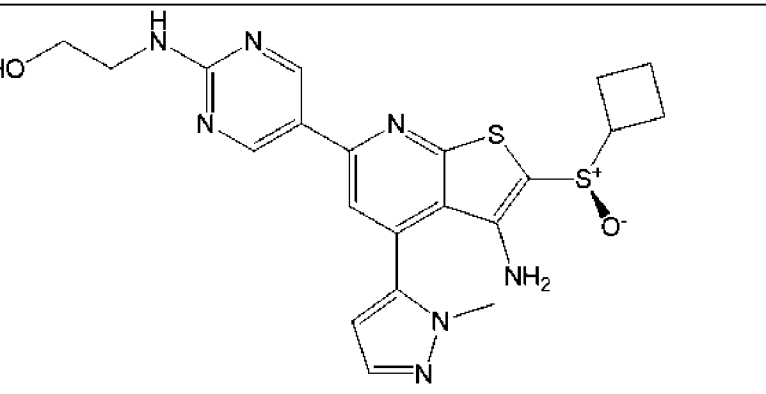
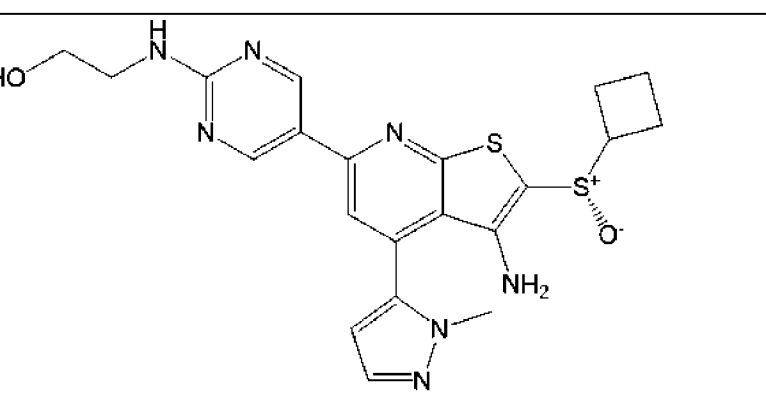
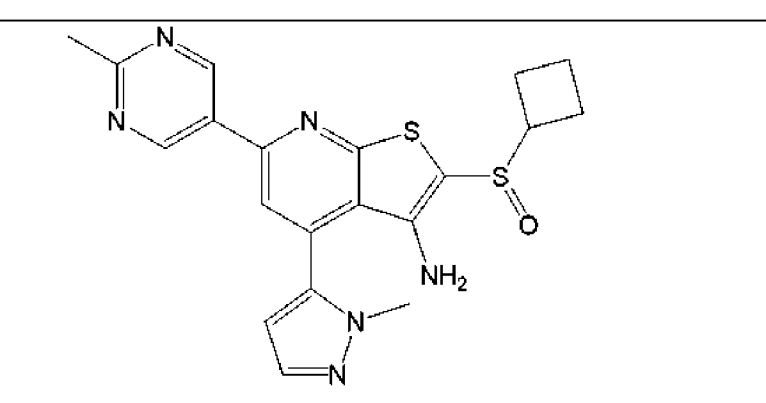
281		***
282		***
283		***
284		***

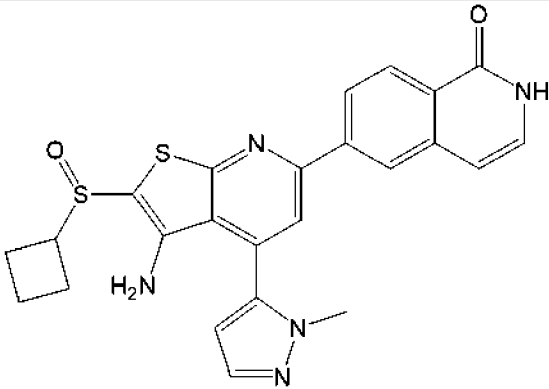
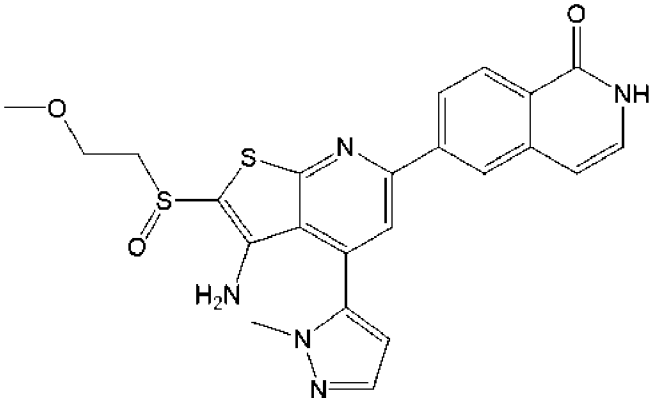
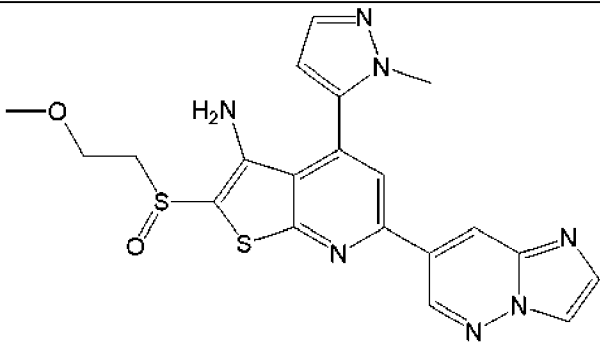
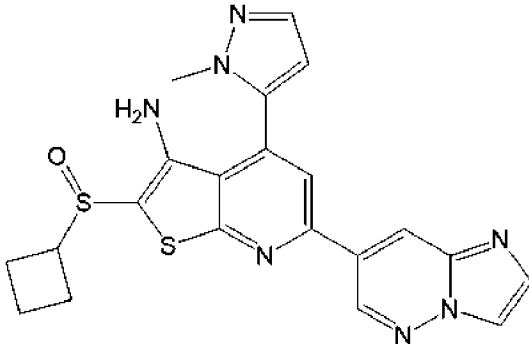
285		**
286		***
287		***
288		*

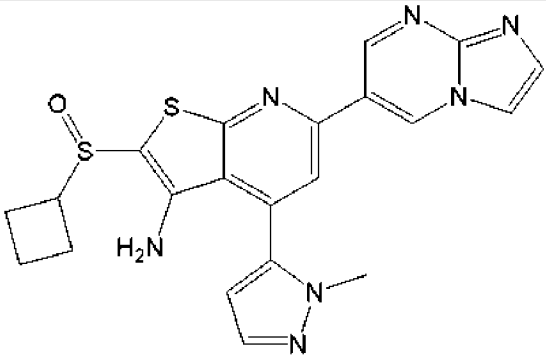
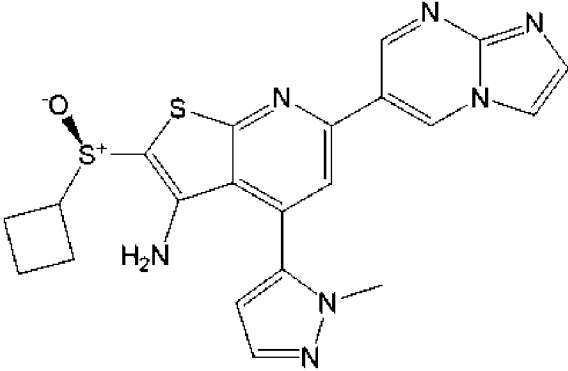
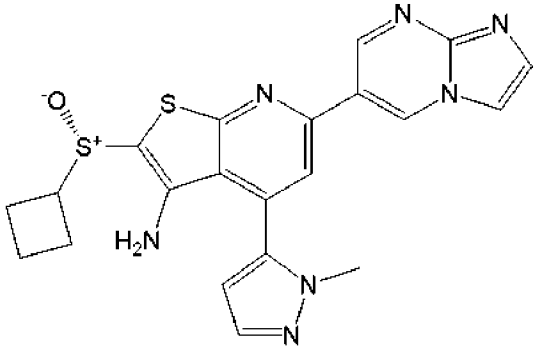
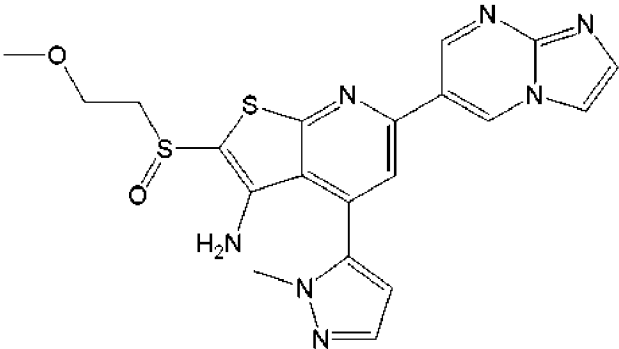
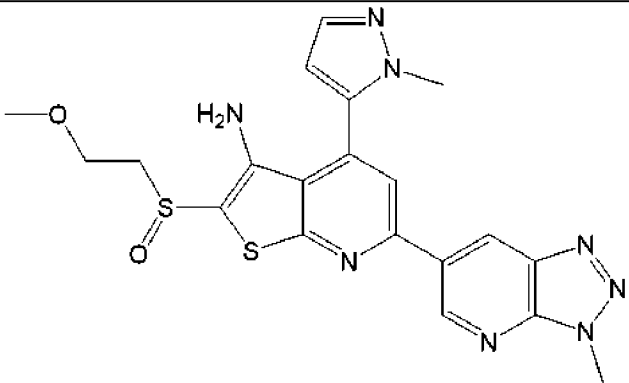
289		***
290		**
300		**
301		**
302		**

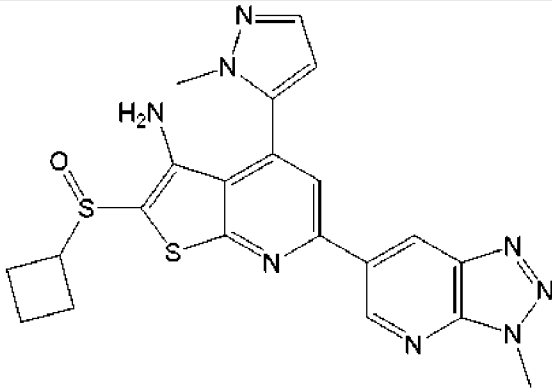
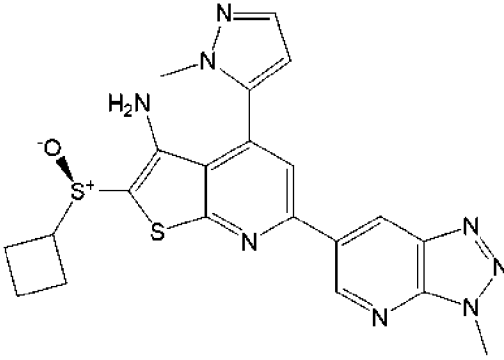
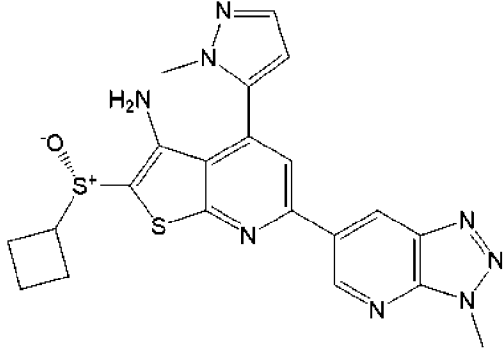
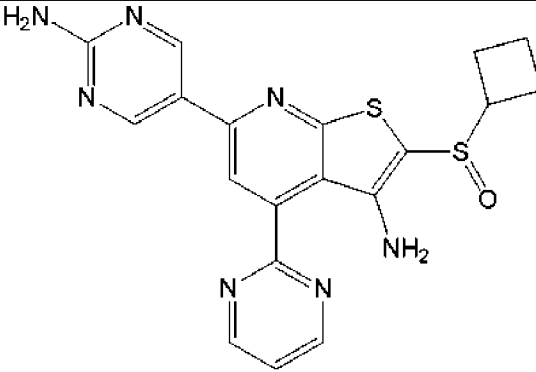
303		***
304		**
305		***
306		***

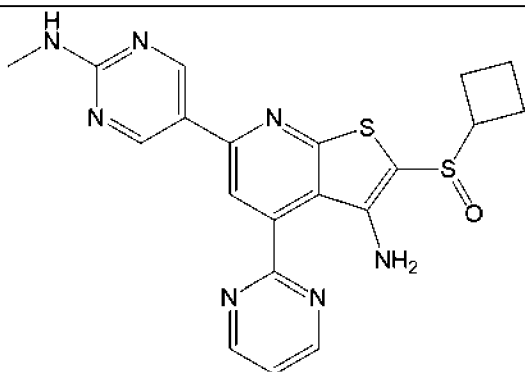
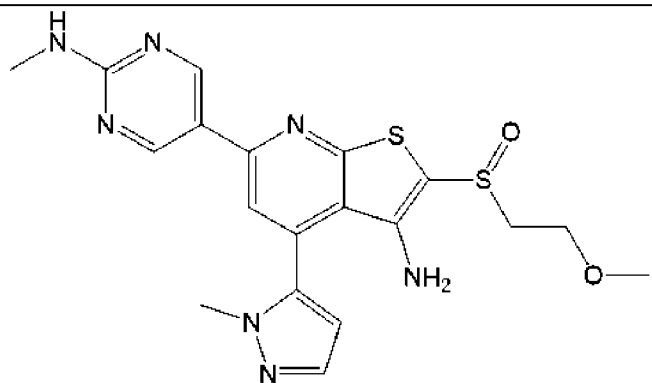
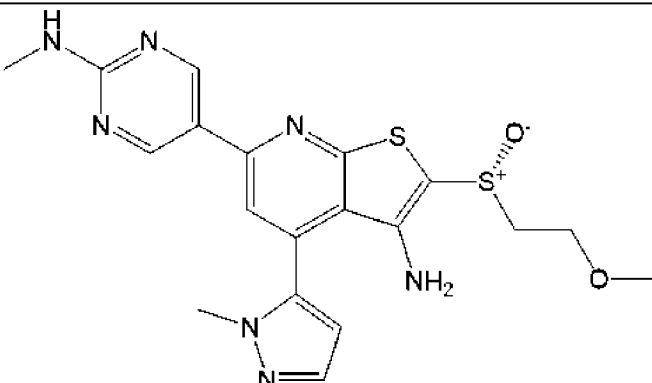
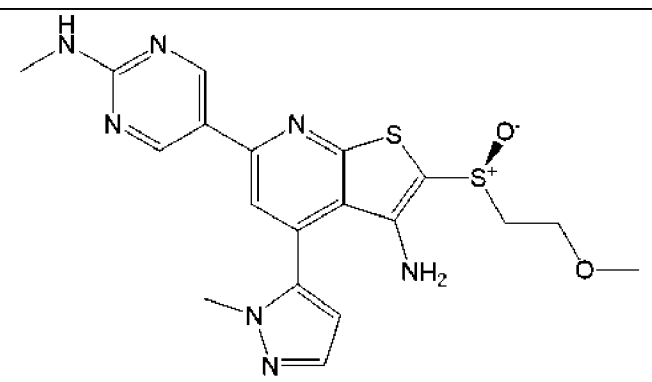
307		***
308		***
309		***
310		*
311		***

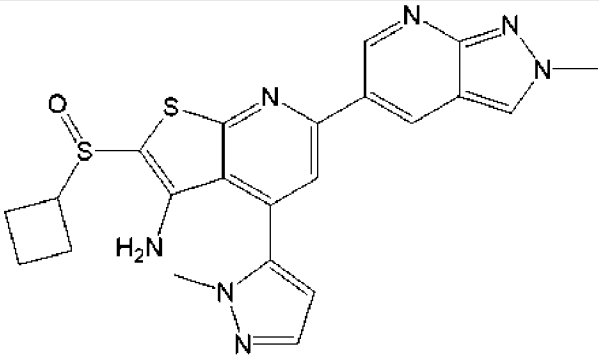
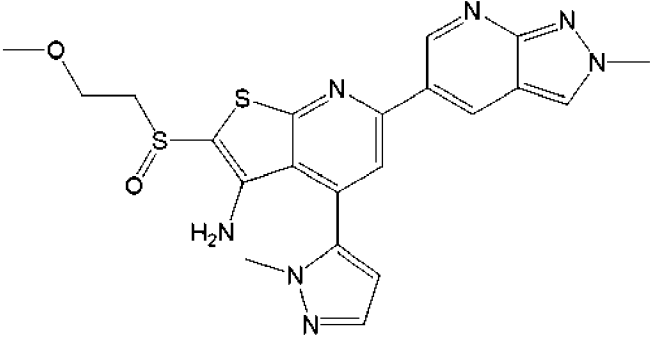
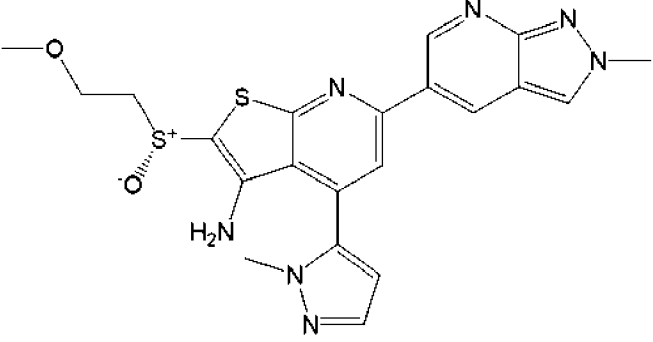
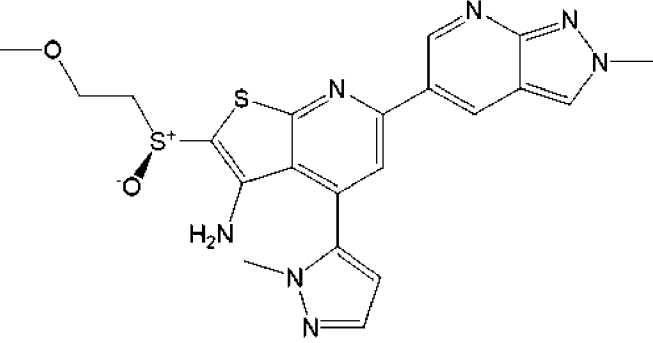
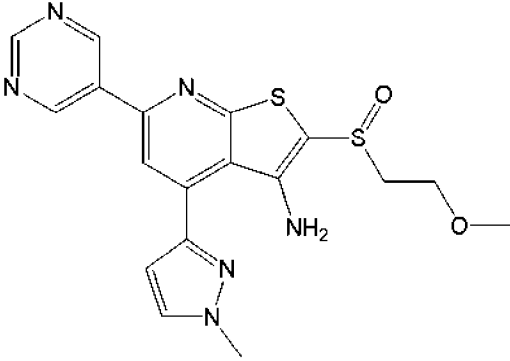
312		***
313		***
314		*
315		**

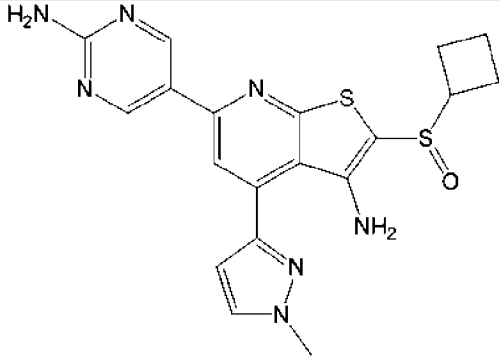
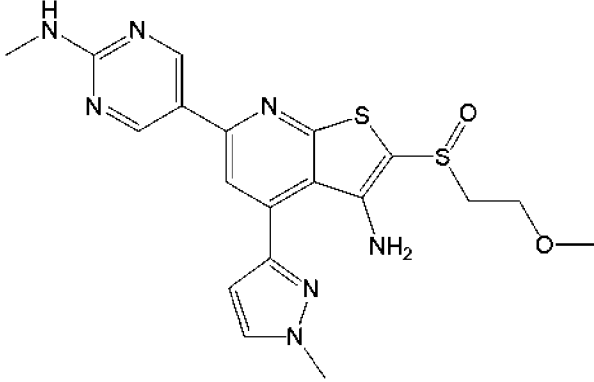
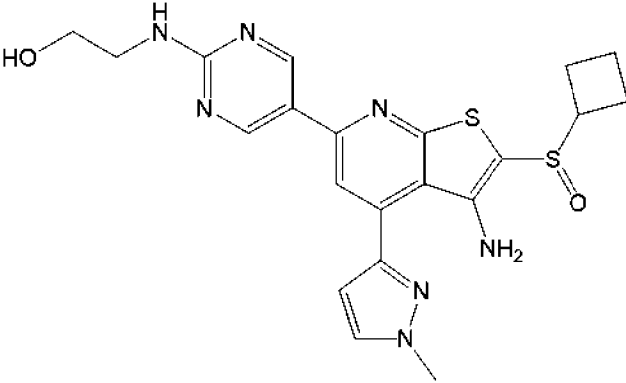
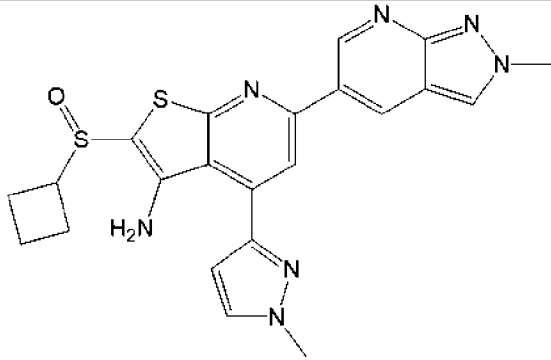
316		**
317		***
318		***
319		***

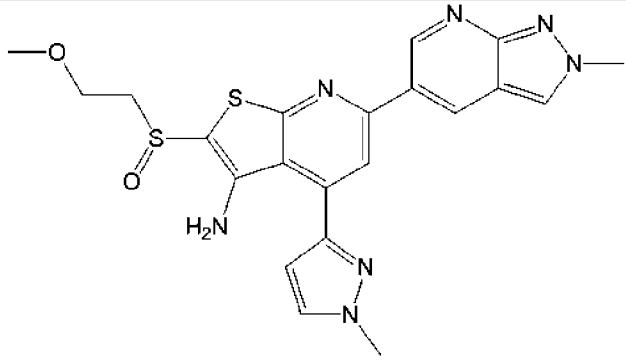
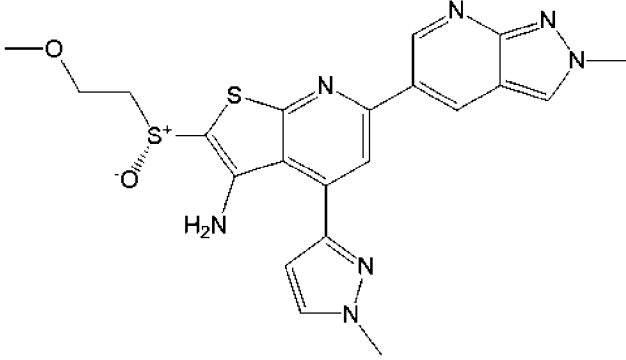
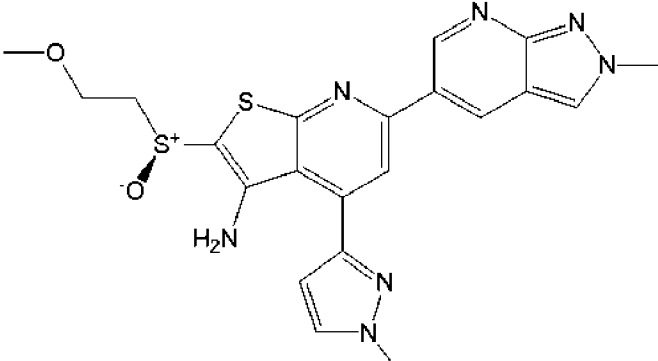
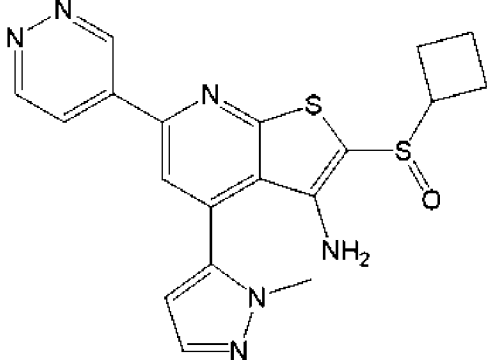
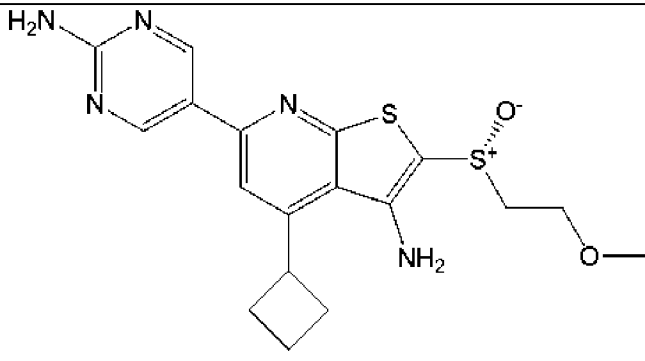
320		***
321		***
322		*
323		***
324		***

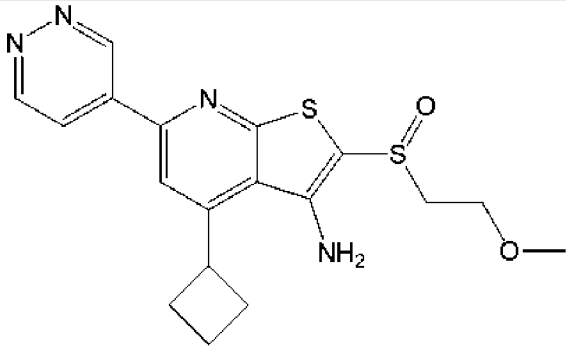
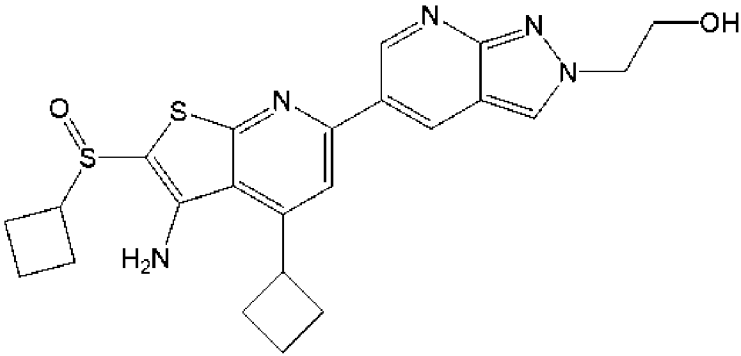
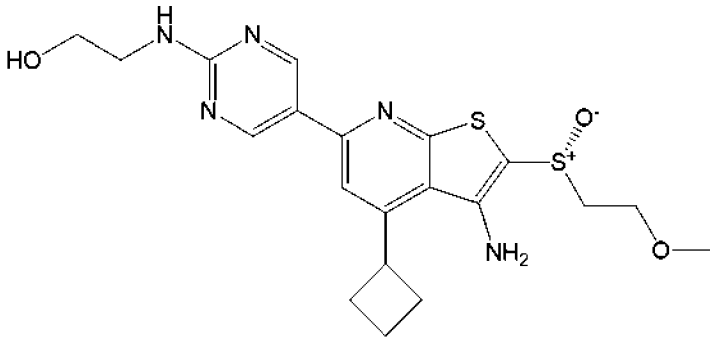
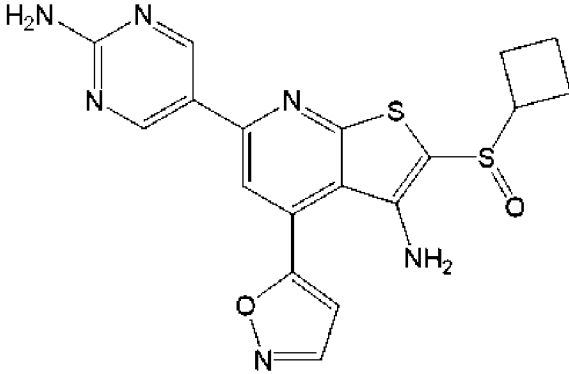
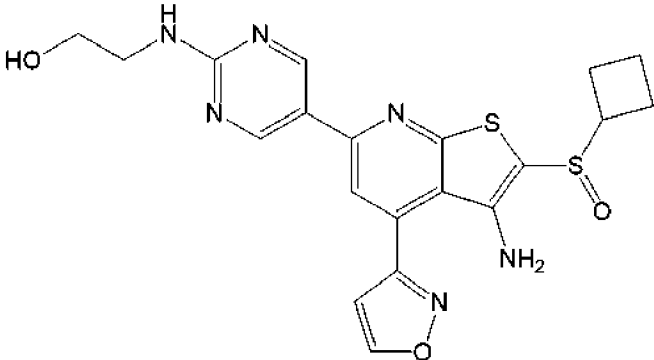
325		***
326		***
327		*
328		***

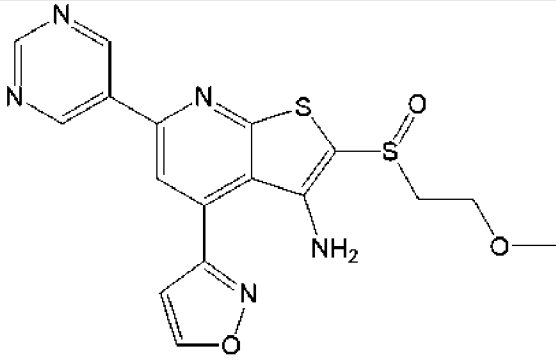
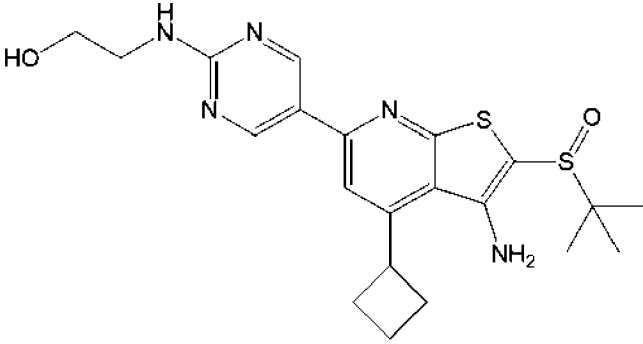
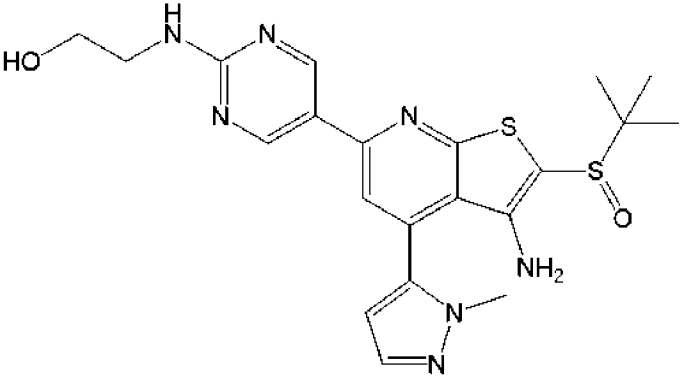
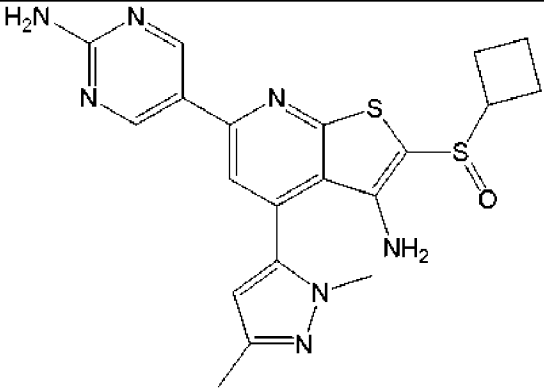
329		***
330		***
331		***
332		*

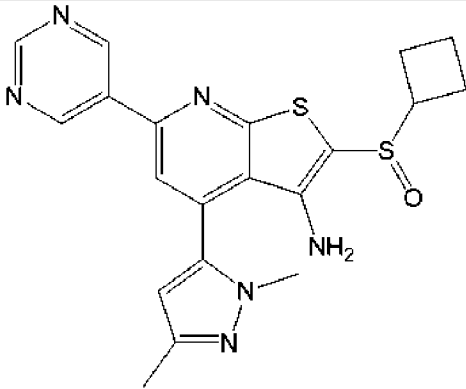
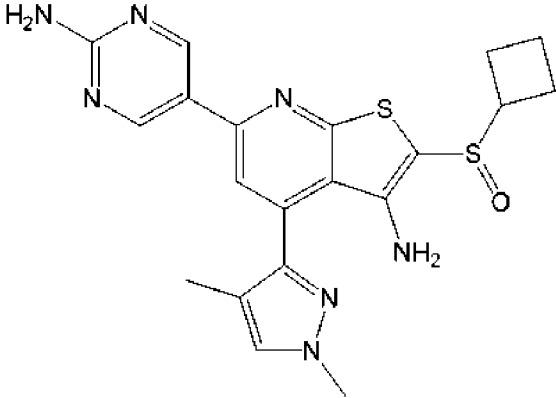
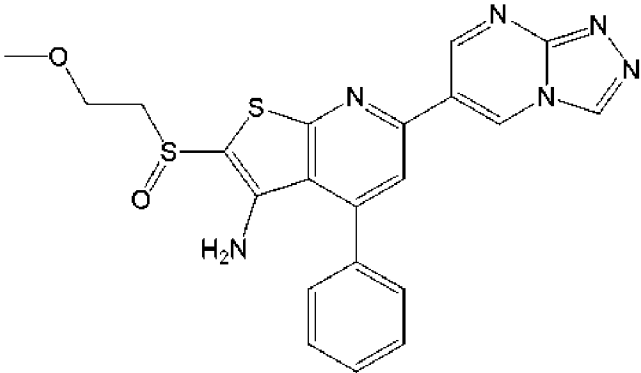
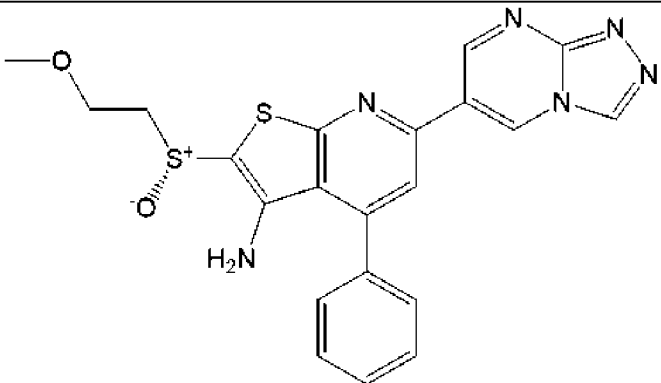
333		***
334		***
335		***
336		*
337		***

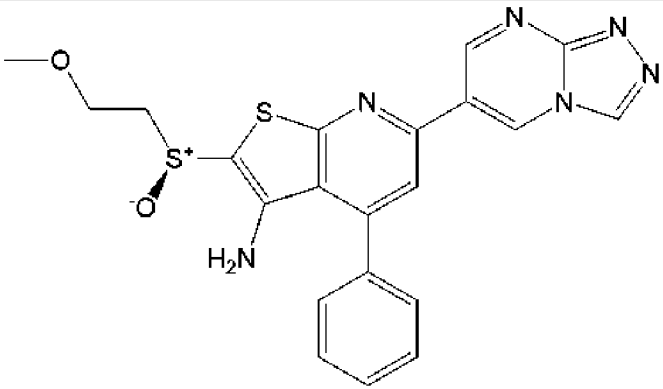
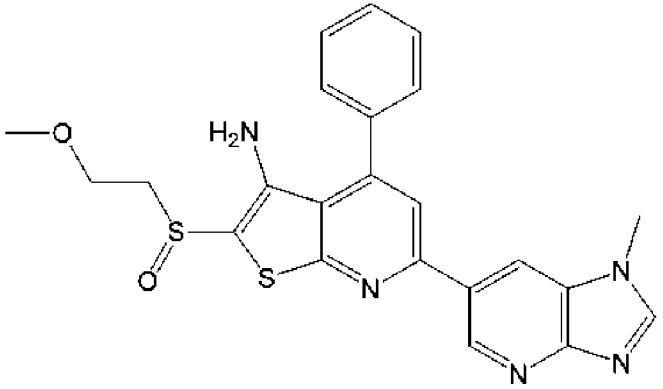
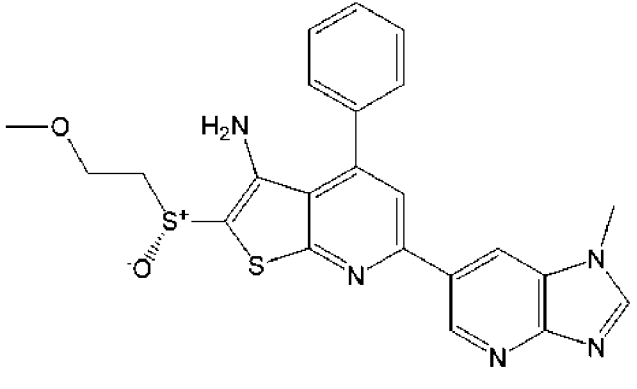
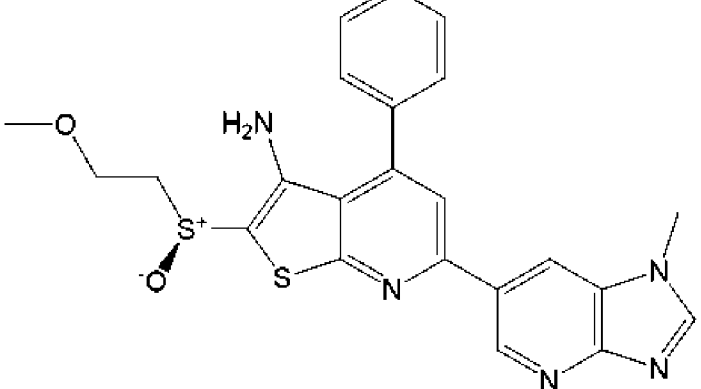
338		***
339		***
340		***
341		***

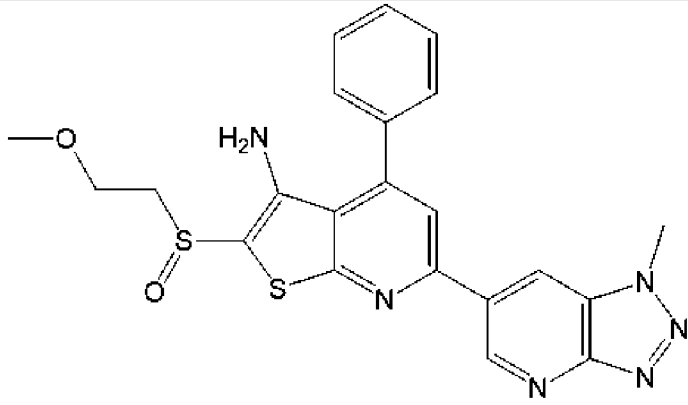
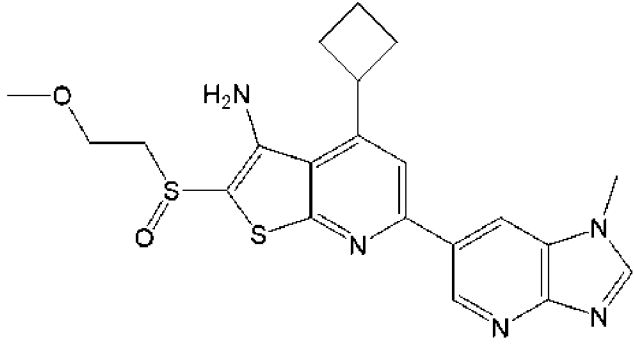
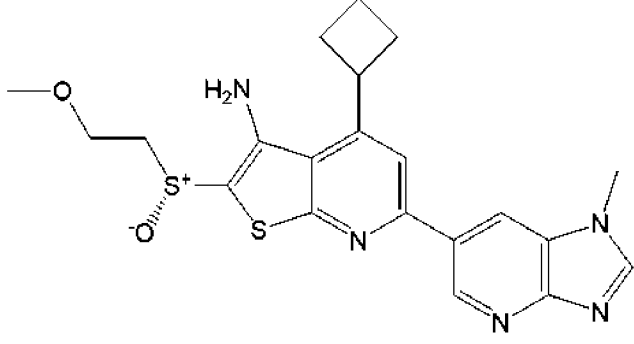
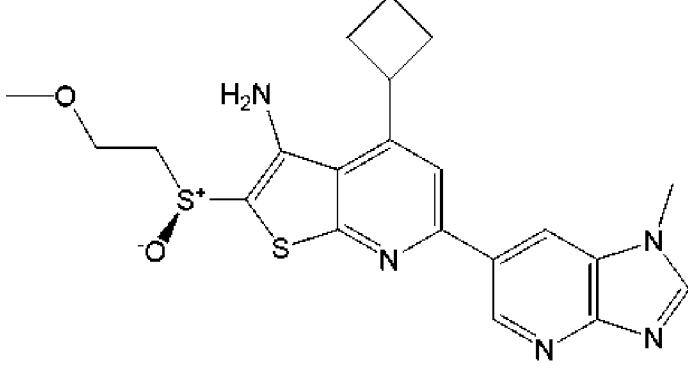
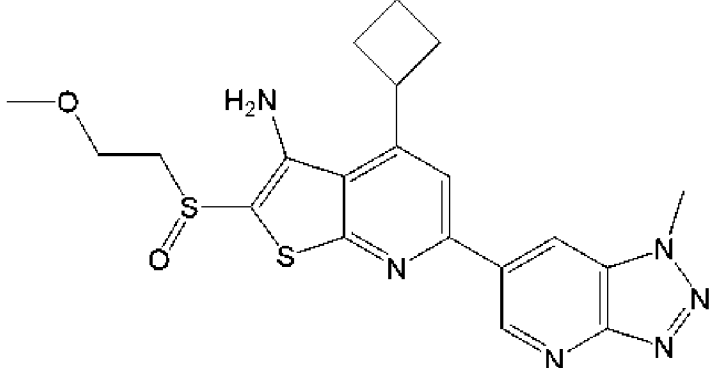
342		***
343		***
344		*
345		***
346		***

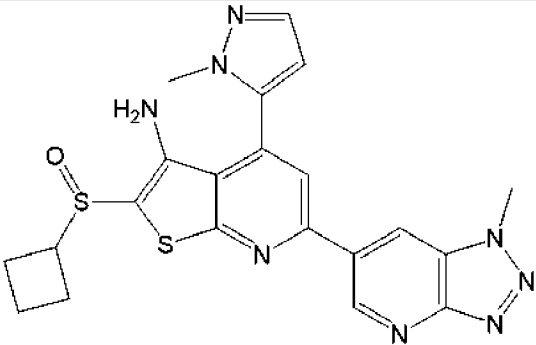
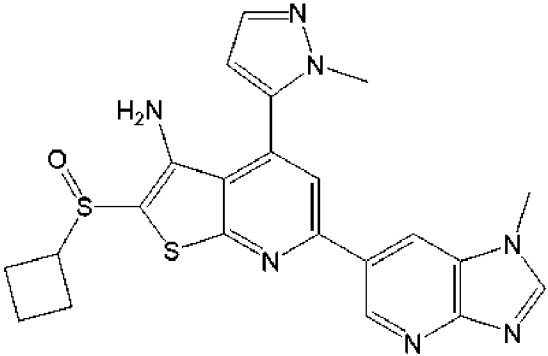
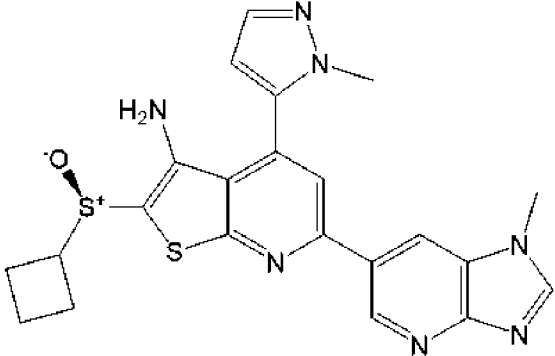
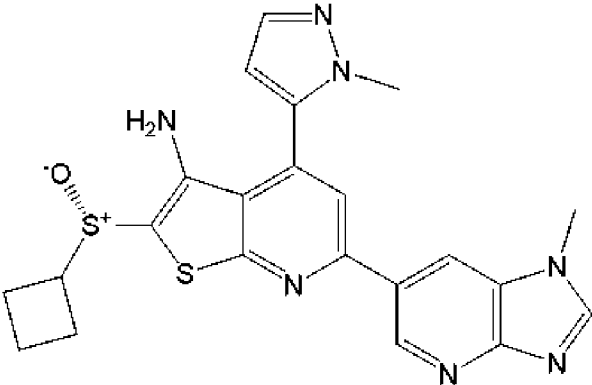
347		***
348		**
349		***
350		***
351		***

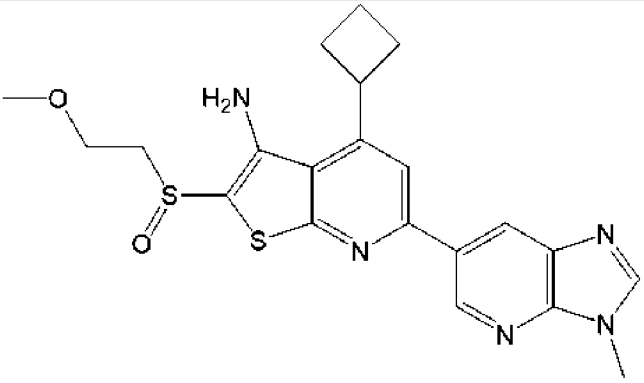
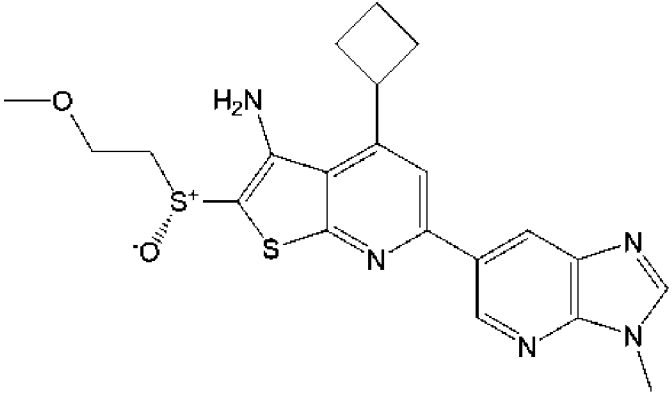
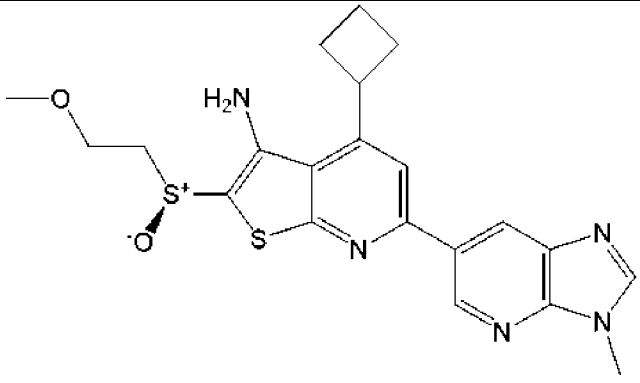
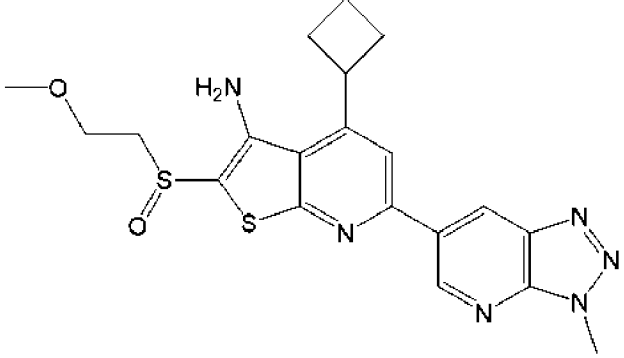
352	 <chem>COSCC(=O)S1=C(N)SC2=C1N=C(C=C2C3=C(C=CNC3)C4=CC=CC=N4)c5ccncc5</chem>	***
353	 <chem>CC(C)(C)S(=O)(=O)C1=C(N)SC2=C1N=C(C=C2C3=C(C=CNC3)C4=CC=CC=N4)C5CC4C5CCNCCO</chem>	**
354	 <chem>CC(C)(C)S(=O)(=O)C1=C(N)SC2=C1N=C(C=C2C3=C(C=CNC3)C4=CC=CC=N4)C5=CN(C)C=C5CCNCCO</chem>	***
355	 <chem>C1=CN(C)C=C1C2=C(N)SC3=C2N=C(C=C3C4=CC=CC=N4)C5=CC=CC=N5C(=N)N</chem>	***

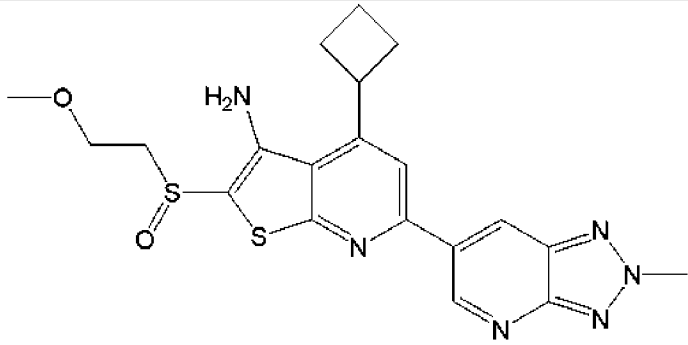
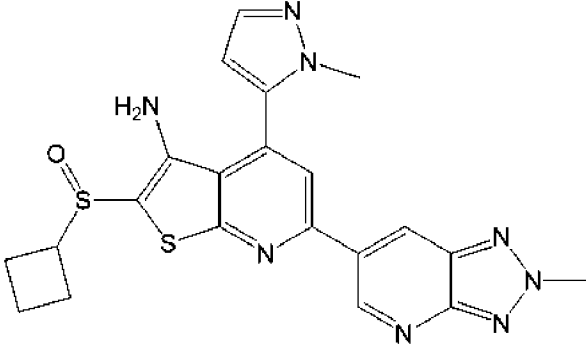
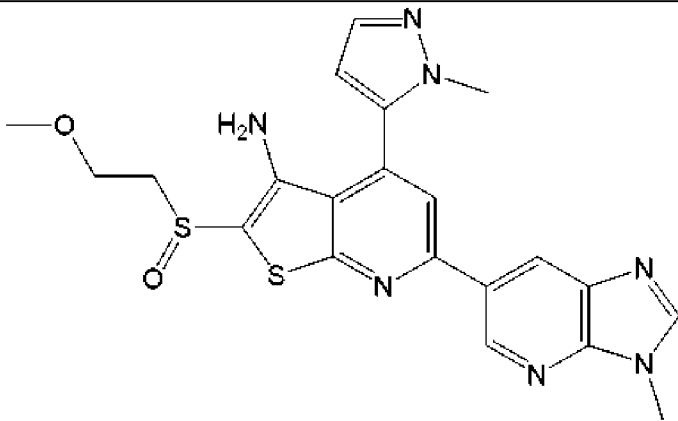
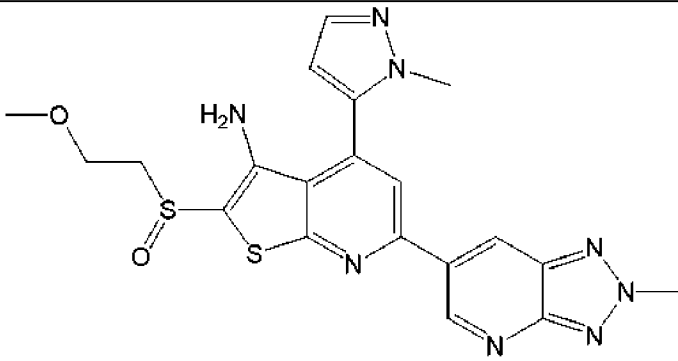
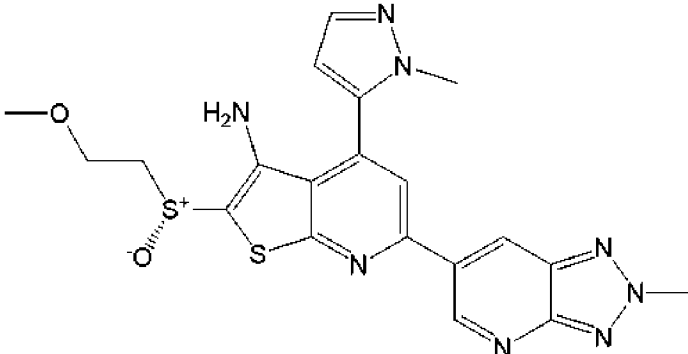
356		***
357		***
358		*
359		***

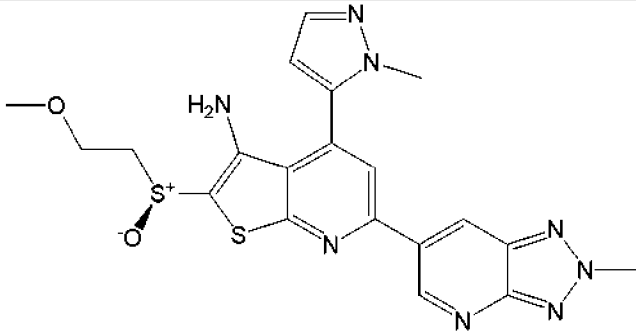
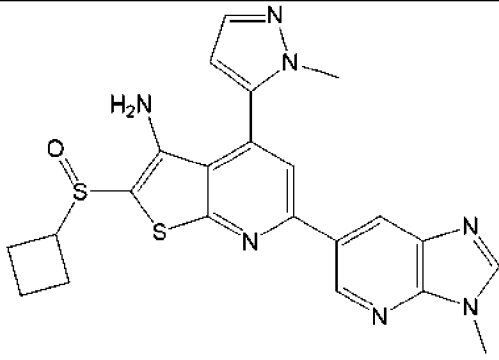
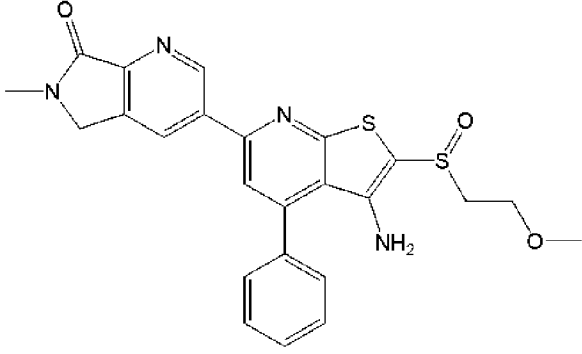
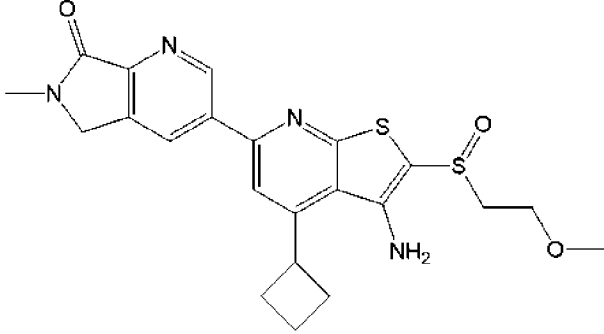
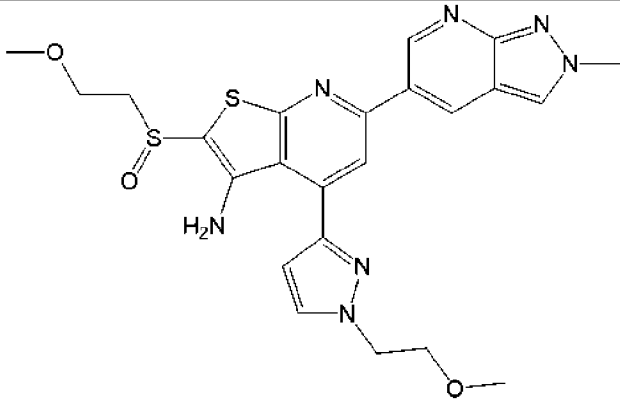
360		*
361		***
362		***
363		*

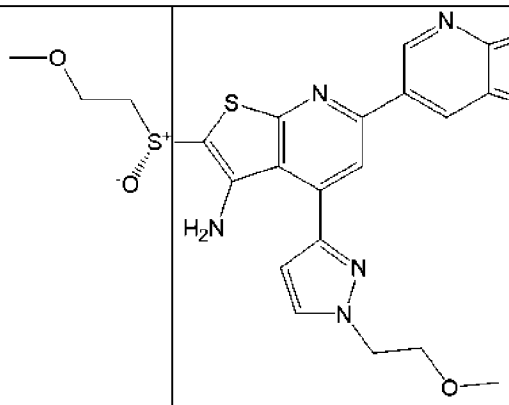
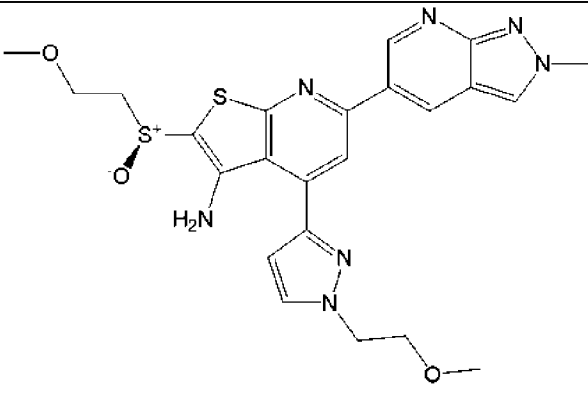
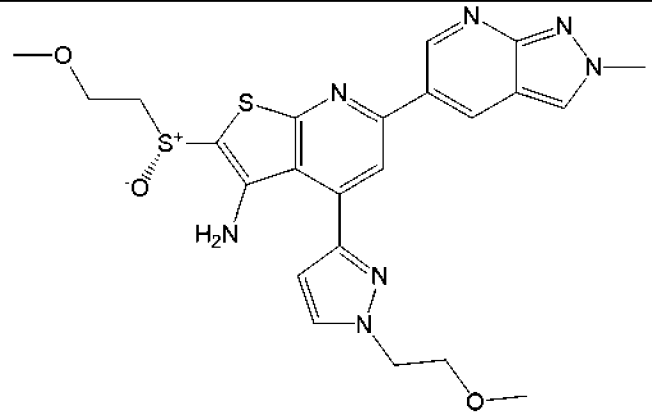
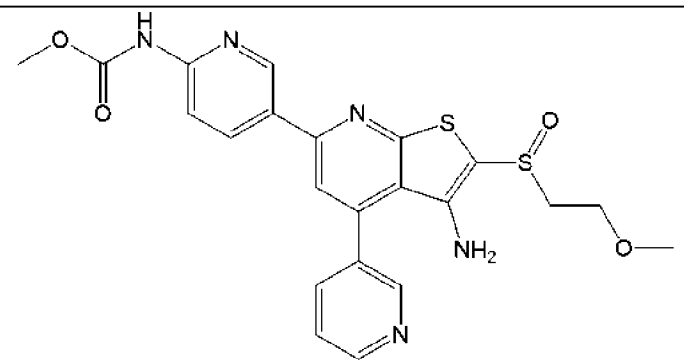
364		***
365		***
366		***
367		*
368		***

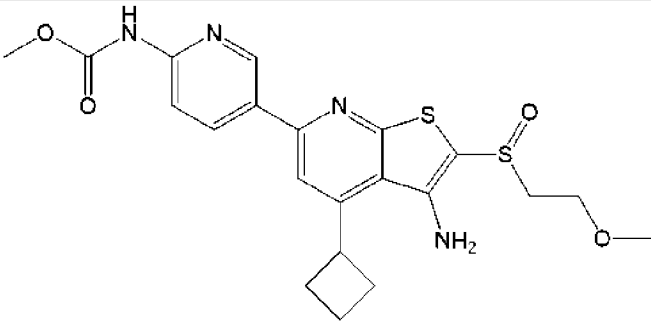
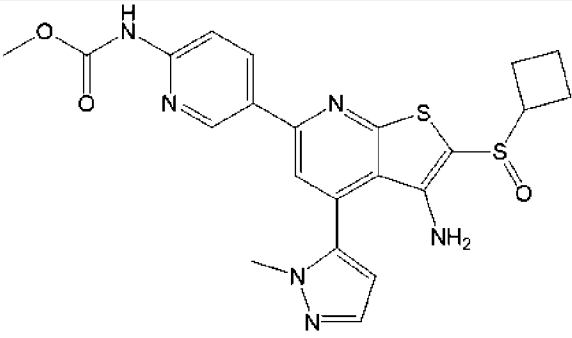
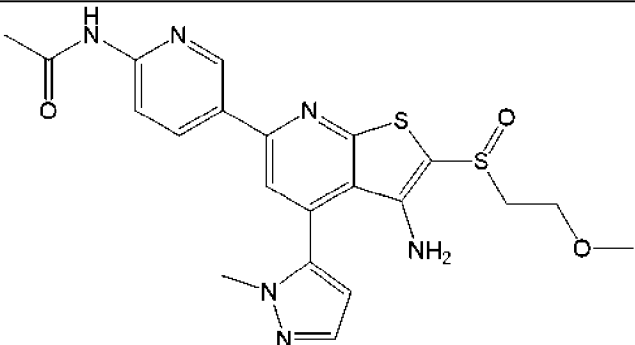
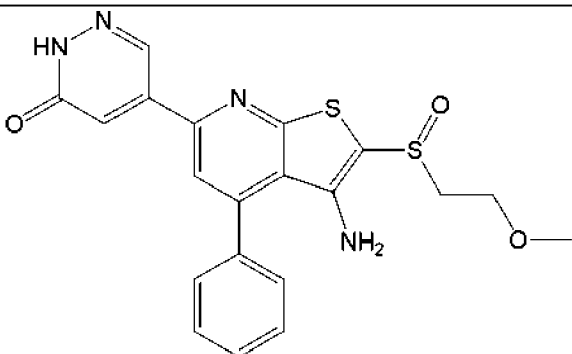
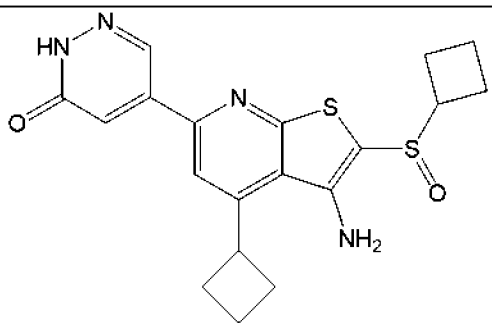
369		***
370		***
371		***
372		*

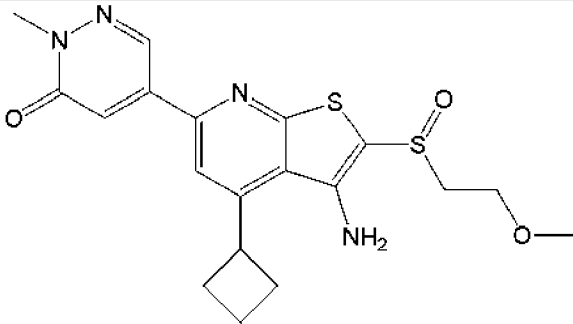
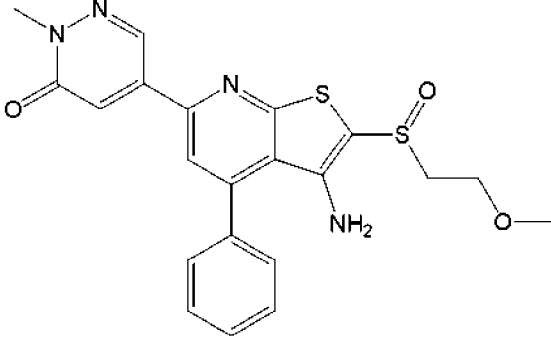
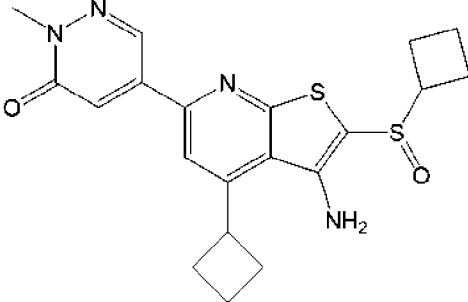
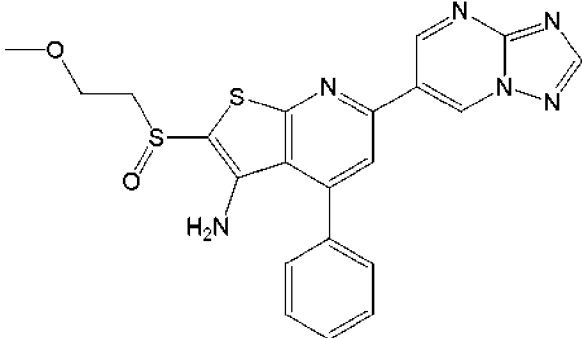
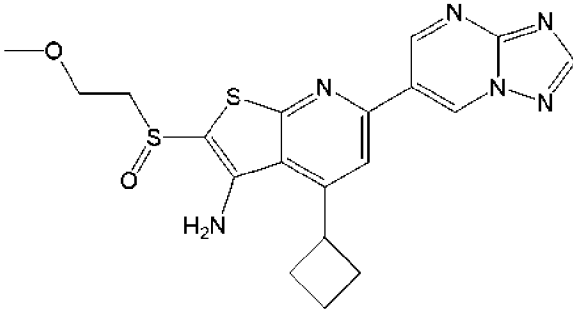
373		***
374		***
375		*
376		***

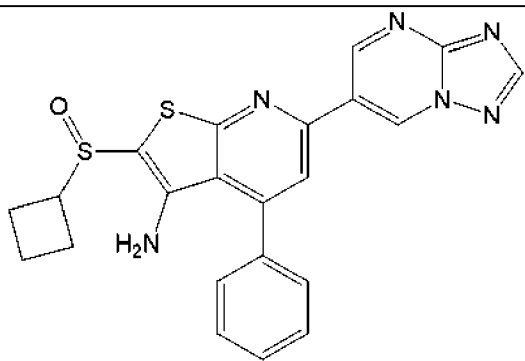
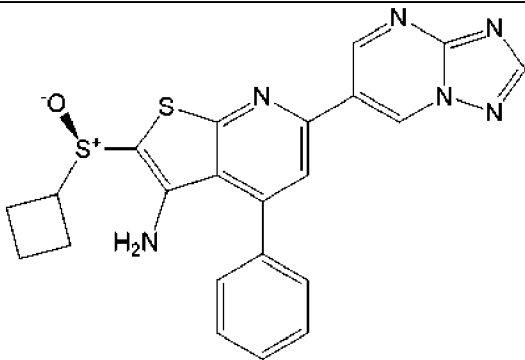
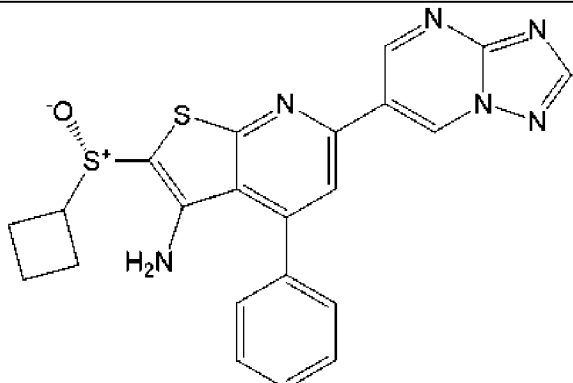
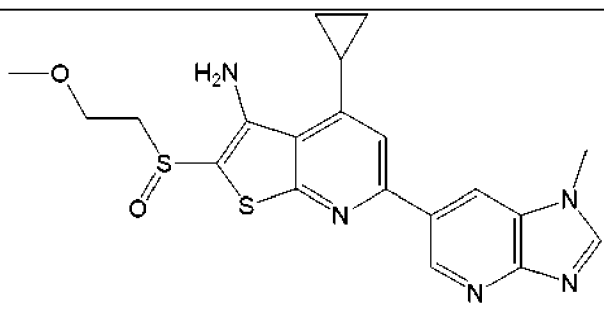
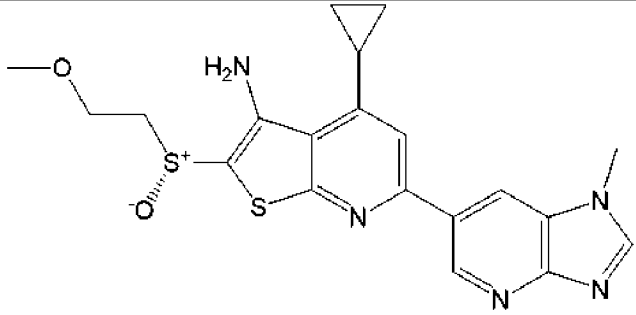
377		***
378		***
379		***
380		***
381		***

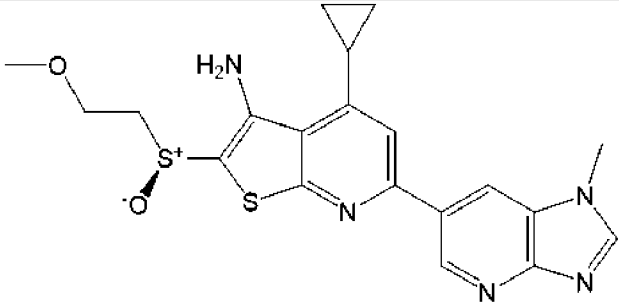
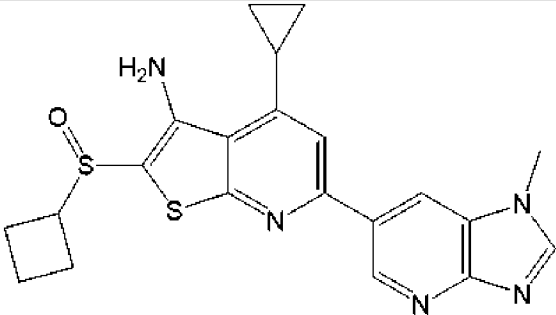
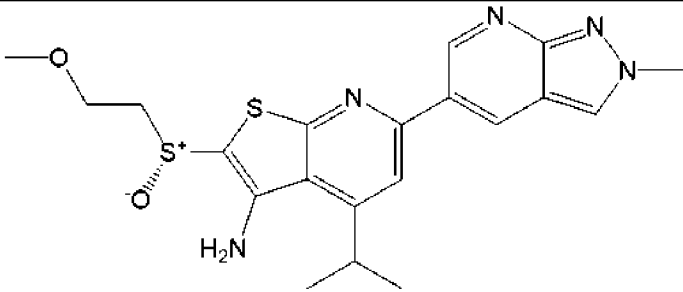
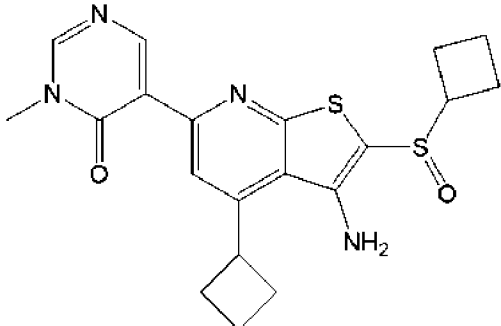
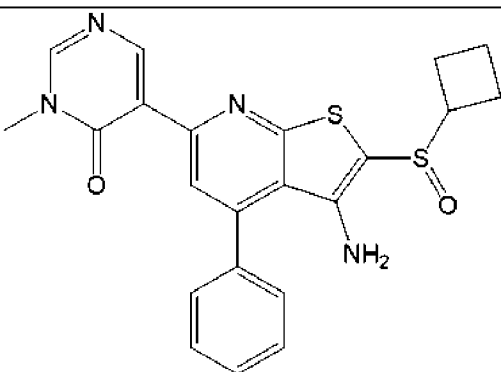
382		*
383		***
384		***
385		***
386		***

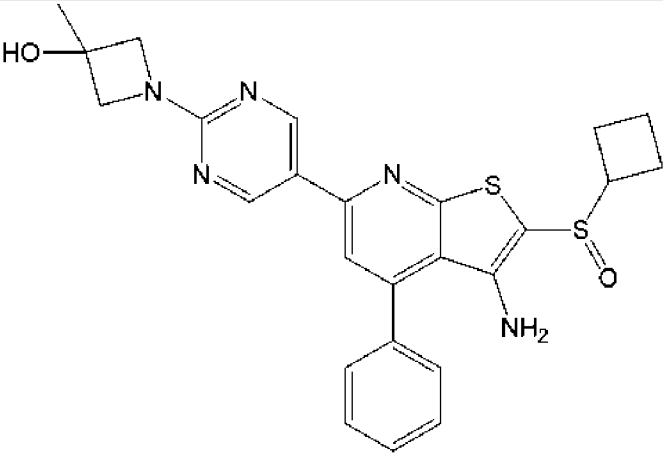
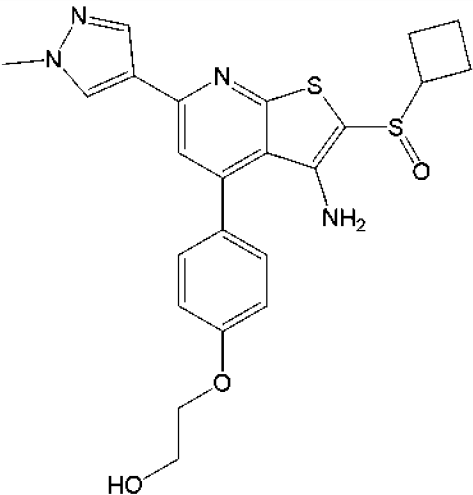
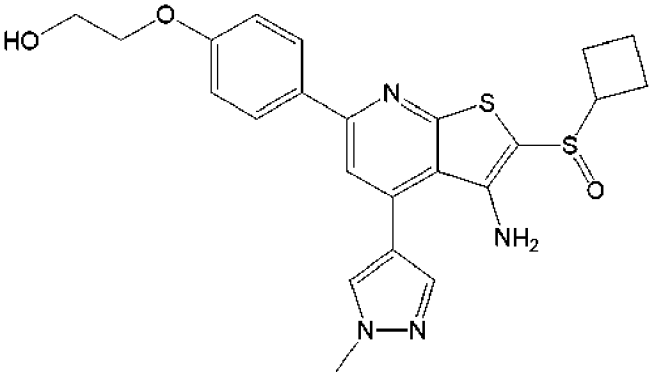
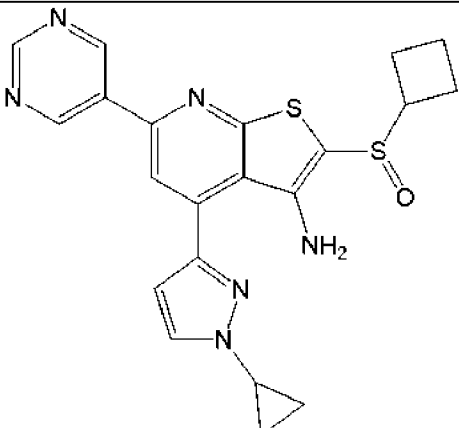
		***
388		*
389		***
390		**

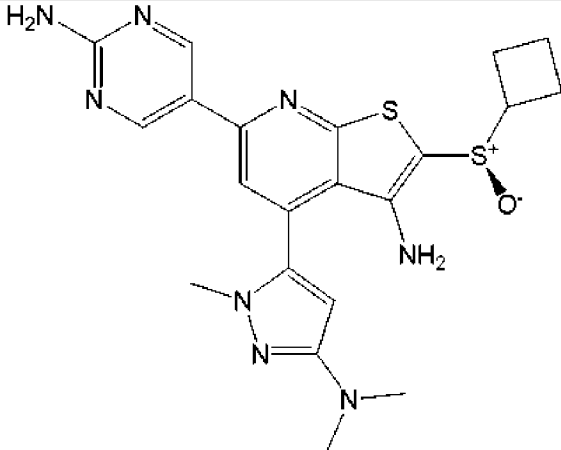
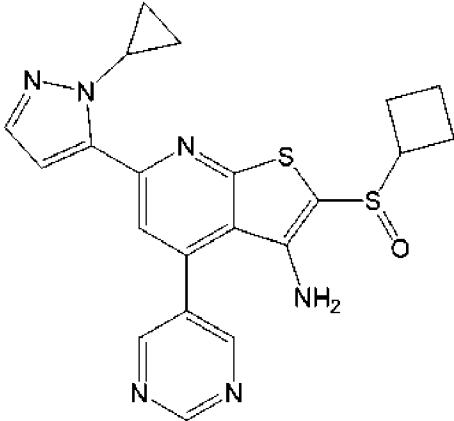
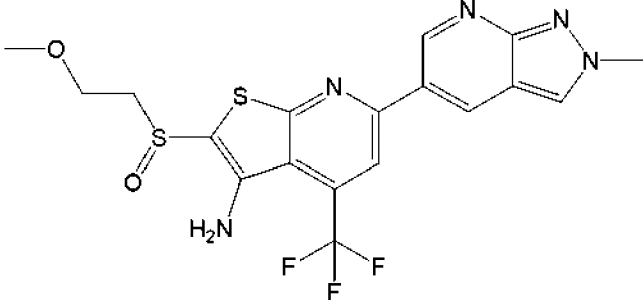
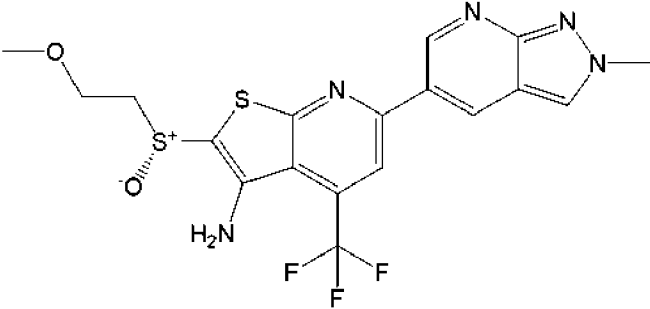
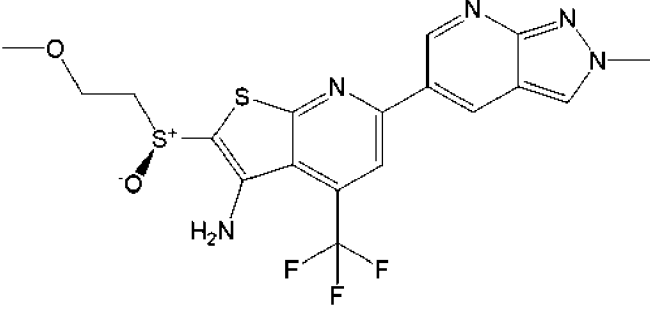
391		**
392		***
393		**
394		***
395		***

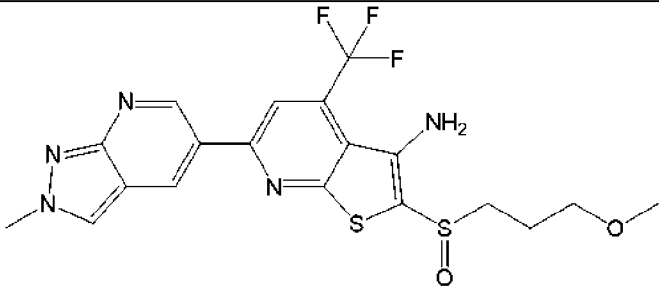
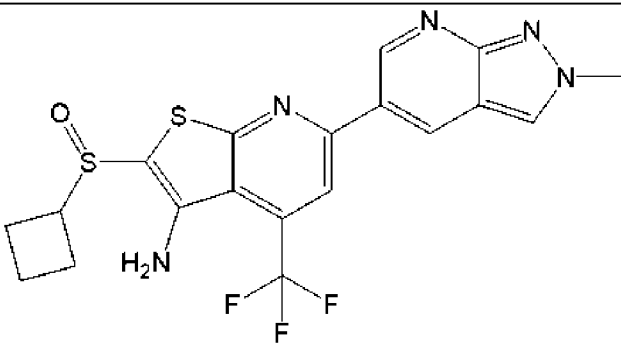
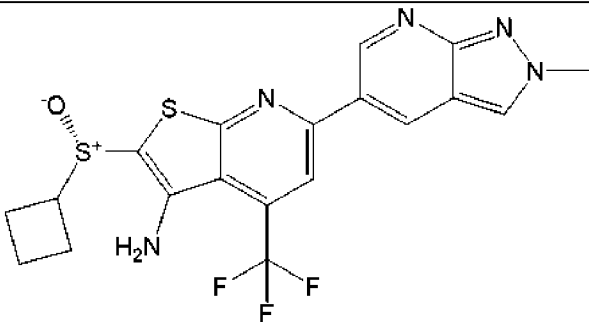
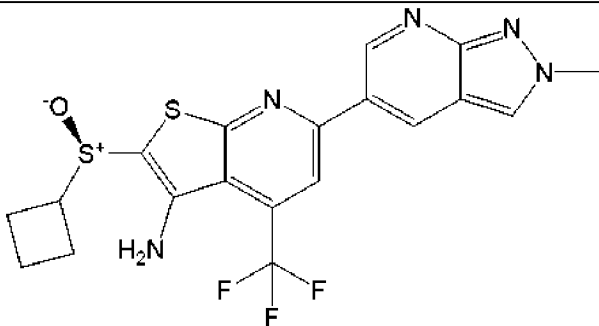
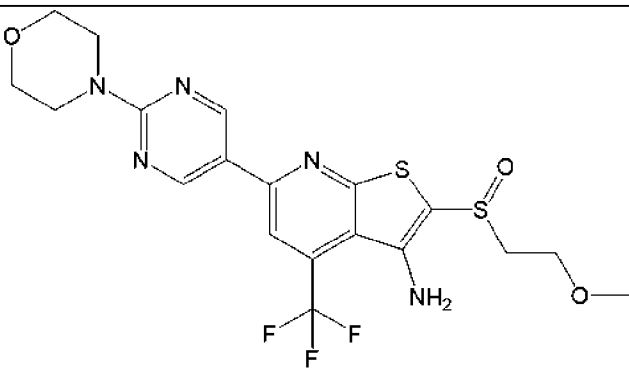
396		***
397		***
398		***
399		***
400		***

401		***
402		***
403		*
404		***
405		***

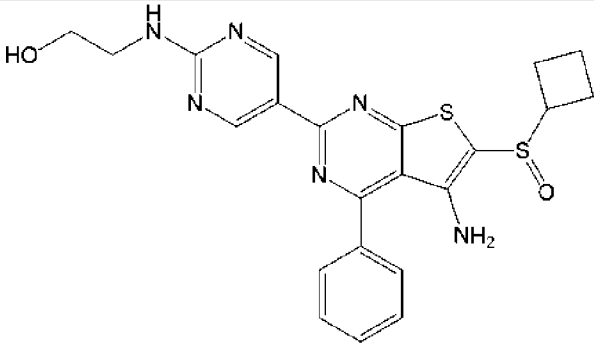
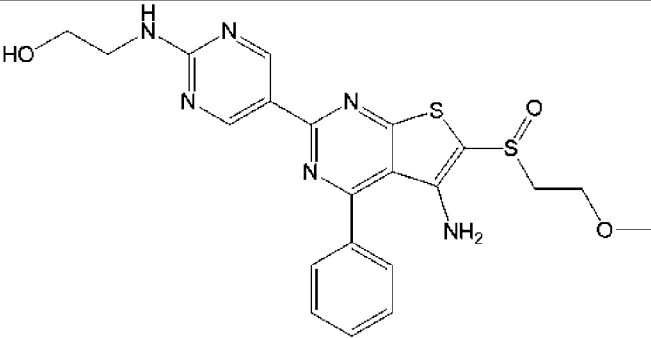
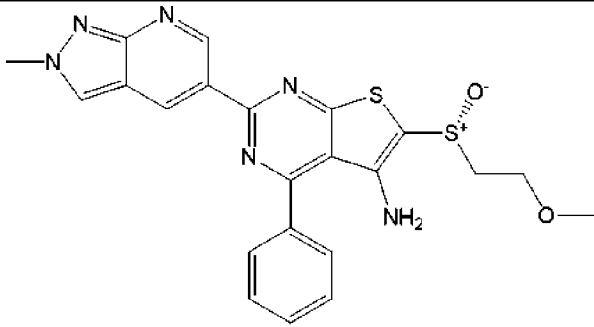
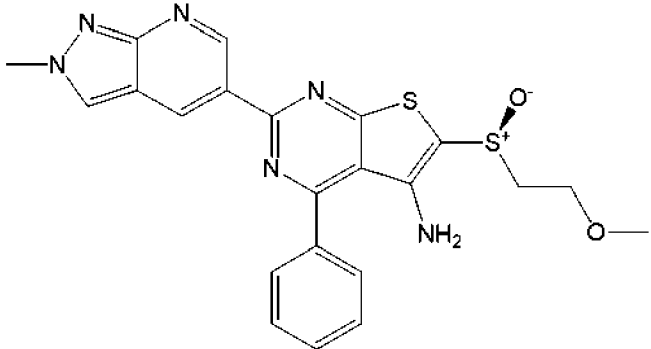
406		*
407		***
408		***
409		***
410		**

411		**
412		***
413		***
414		***

415		***
416		*
417		***
418		***
419		*

420		***
421		***
422		*
423		***
424		***

425		**
426		***
427		***
428		***
429		**
430		***

431		**
432		**
433		***
434		*

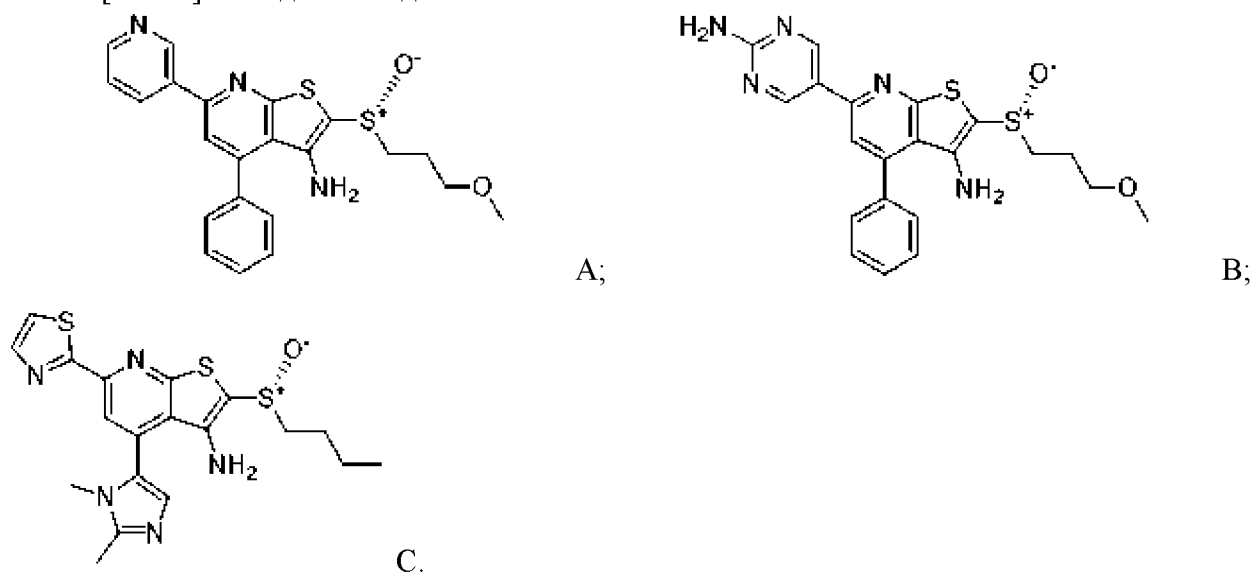
Пример В. Биологические анализы

[00463] Определяли активность (EC_{50} в нМ) соединений в отношении индукции PGE2 в клетках A549, обработанных IL1- β , для этого проводили анализ в среде клеток A549, которые стимулировали с помощью IL1- β в течение 24 часов. Метаболическую стабильность определяли посредством инкубирования соединений при концентрации 10 мкМ в присутствии микросом, полученных из тканей печени мыши. Изменение концентраций соединений с течением времени отслеживали посредством HPLC/MS, и значения времени полужизни рассчитывали на основе наклона линии наилучшей аппроксимации для кривой зависимости $\ln[\text{соединения}]$ от времени.

[00464] Также исходные соединения и выбранные соединения, описанные в данном документе, вводили перорально мышам при 10 мг/кг (mpk). Активность 15-PGDH в толстой кишке оценивали через 30 минут. Как показано в таблице 2, исходное соединение А не было достаточно сильным для подавления активности 15-PGDH в толстой кишке через 30 минут и фактически продемонстрировало повышенную активность, о чем свидетельствует уровень ингибирования, составляющий -55,2%.. Для сравнения, соединения, описанные в данном документе, продемонстрировали подавление активности 15-PGDH в толстой кишке через 30 минут. Подобные анализы проводят через 4 часа.

[00465] В таблице 2 исходные соединения А, В и С имеют следующие структуры.

[00466] Исходные соединения:



[00467] См. WO2015/065716 и WO2018/218251 для раскрытия исходных соединений А-С, раскрытие каждой заявки РСТ включено в данный документ посредством ссылки во всей полноте для всех целей.

ТАБЛИЦА 2

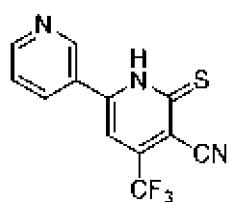
№ молекулы (см. таблицу 1) ¹	Подавление фермента в толстой кишке через 30 мин. после перорального введения 10 мг/кг	Стабильность в присутствии микросом человека (T1/2, мин.)	IC ₅₀ в отношении и hERG (мкМ)	Повышение уровня PGE ₂ в среде для культивирования клеток A549 (EC ₅₀ , нМ)
Исх. соедин. А	>70%, но < 90%	<60	≤ 15	≤10
Исх. соедин. В	>90%	<60	≤ 15	≤10
Исх. соедин. С	<70%	<60	≤ 15	>10
(R)-56	<70%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-57	<70%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-44	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-55	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-72	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-73	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-91	<70%	≥ 60	> 15	>10
(R)-110	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-161	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-195	>70%, но < 90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-145	>70%, но < 90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-224	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-176	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-126	>70%, но < 90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-258	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-326	>70%, но < 90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-331	н. д.	≥ 60	> 15	≤10
(R)-381	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-408	>90%	≥ 60	> 15	≤10

¹Обозначение "(R)" перед номером соединения указывает на (R)-изомер соединения, показанного в таблице 1. Обозначение стереоизомера относится к атому серы сульфоксида.

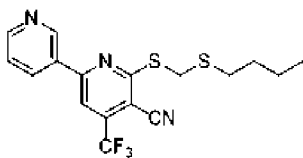
[00468] Заявители обнаружили, что значения IC_{50} отдельно не предсказывают эффективность *in vivo* так, как на моделях заболеваний. Дополнительные фармакокинетические и фармакодинамические свойства, такие как подавление 15-PGDH *in vivo*, стабильность в присутствии микросом человека, IC_{50} в отношении hERG и EC_{50} для повышения уровня PGE2, важны для обеспечения эффективности *in vivo*. Без ограничения теорией, в определенных вариантах осуществления кандидаты для клинического исследования должны иметь две или более из следующих характеристик: (i) подавление фермента в толстой кишке мыши через 30 минут после введения 10 мг/кг (перорально) $\geq 70\%$ или $\geq 90\%$; (ii) стабильность в присутствии микросом человека ≥ 60 минут; (iii) IC_{50} в отношении hERG > 15 ; и (iv) EC_{50} для повышения уровня PGE2 ≤ 10 нМ. В некоторых вариантах осуществления кандидаты для клинического исследования имеют три или более из характеристик (i), (ii), (iii) и (iv). В некоторых вариантах осуществления кандидаты для клинического исследования имеют характеристики (i), (ii), (iii) и (iv). Например, соединение со значением подавления фермента в толстой кишке мыши через 30 минут после введения 10 мг/кг, составляющим $\geq 90\%$ или даже $\geq 70\%$, может демонстрировать эффективность *in vivo*, если такое соединение также демонстрирует любую комбинацию двух или более из, например, (ii) стабильности в присутствии микросом человека, составляющей ≥ 60 минут; (iii) IC_{50} в отношении hERG, составляющей > 15 ; и/или (iv) EC_{50} , составляющей ≤ 10 нМ. Такие соединения с эффективностью *in vivo* охватываются формулой, раскрытой в данном документе, например, формулой VIII.

[00469] Кроме того, концентрации в плазме крови соединений, раскрытых в данном документе (например, соединений формулы VIII и/или соединений из таблицы 2), могут быть измерены с применением известных методик для определения, например, максимальных концентраций в крови, времени достижения максимальных концентраций в крови и площади под кривой концентрации в плазме крови.

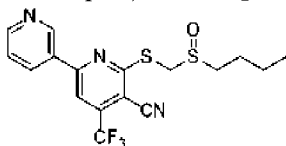
Синтез



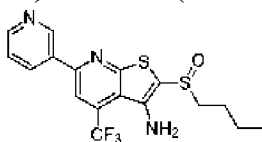
[00470] Пример 1А. 6-Тиоксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидро-[2,3'-бипиридин]-5-карбонитрил. Цианотиоацетамид (207 мг, 2,07 ммоль) добавляли в раствор 4,4,4-трифтор-1-(пиридин-3-ил)бутан-1,3-диона (300 мг, 1,38 ммоль) и DABCO (155 мг, 1,38 ммоль) в EtOH при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником. После завершения реакции смесь оставляли отстояться в течение ночи при 0°C, фильтровали и собирали твердое вещество, сушили с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом. ESI-MS (масса/заряд): 282,1 $[M+H]^+$.



[00471] Пример 1В. 6-(((Бутилтио)метил)тио)-4-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-5-карбонитрил. Смесь 6-тиоксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидро-[2,3'-бипиридин]-5-карбонитрила (4,91 ммоль, 1380 мг), бутил(хлорметил)сульфана (4,91 ммоль, 677 мг, 1,0 экв.) и Et₃N (7,36 ммоль, 750 мг, 1,0 мл, 1,5 экв.) перемешивали в сухом CH₃CN (32,0 мл) в течение 20 мин. при 80°C. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с получением 599 мг необходимого продукта ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,32 (dt, *J*=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,79 (ddd, *J*=4,9, 1,7, 0,7 Гц, 1H), 8,39 (dddd, *J*=8,1, 2,4, 1,7, 0,6 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (ddt, *J*=8,1, 4,8, 0,8 Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,75 (t, *J*=7,8 Гц, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,42 (h, *J*=7,4 Гц, 2H), 0,92 (t, *J*=7,3, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 384,1 [M+H]⁺.



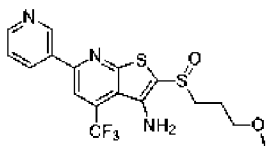
[00472] Пример 1С. 6-(((Бутилсульфинил)метил)тио)-4-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-5-карбонитрил. В раствор (((бутилтио)метил)тио)-4-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-5-карбонитрила (570 мг, 1,49 ммоль) в CHCl₃/AcOH (1:1, 0,27 М) добавляли H₂O₂ (372 мкл, 30% раствор в воде). Реакционную смесь перемешивали при 32°C в течение 40 мин. После завершения реакции смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO₃, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 553 мг (93%) необходимого соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,28 (s, 1H), 8,80 (dd, *J*=4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,49 (ddt, *J*=8,1, 2,6, 1,5 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (ddt, *J*=8,0, 4,9, 1,0 Гц, 1H), 4,71 (d, *J*=13,3 Гц, 1H), 4,54 (d, *J*=13,3 Гц, 1H), 3,00-2,80 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,61-1,37 (m, 2H), 0,96 (t, *J*=7,4, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 400,0 [M+H]⁺.



[00473] ПРИМЕР 1. 2-(Бутилсульфинил)-6-(пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин. В раствор 6-(((бутилсульфинил)метил)тио)-4-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-5-карбонитрила (410 мг, 1,03 ммоль) в DMF (6,7 мл)/MeOH (3,35 мл) добавляли КОН (0,62 ммоль, 34,7 мг, 347 мкл в воде). Реакционную смесь перемешивали при 32°C в течение 10 мин. После завершения реакции смесь разбавляли с

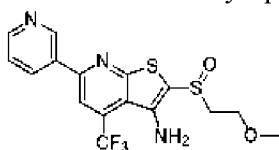
помощью EtOAc и подкисляли до pH 7 с помощью 5% водн. раствора AcOH, органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии с получением необходимого продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,33 (dd, $J=2,4$, 0,9 Гц, 1H), 8,72 (dd, $J=4,8$, 1,7 Гц, 1H), 8,46 (ddd, $J=8,0$, 2,4, 1,6 Гц, 1H), 8,11 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,49 (ddd, $J=8,0$, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,33 (ddd, $J=12,9$, 9,0, 6,2 Гц, 1H), 3,17 (ddd, $J=12,9$, 9,1, 6,8 Гц, 1H), 1,90-1,68 (m, 2H), 1,52 (dd, $J=7,3$, 2,5 Гц, 2H), 0,97 (t, $J=7,3$ Гц, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 400,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00474] Энантиомеры из примера 1 разделяли на колонке 1 см Chiralpak AD-H с применением 50% EtOH и 50% гексанов со скоростью потока 5 мл/мин., объемом введения 400 мкл (концентрация 10 мг/мл), 1-й пик соответствовал моменту времени 7,8 мин., и 2-й пик соответствовал моменту времени 15,1 мин.



[00475] ПРИМЕР 2. 2-((3-Метоксипропил)сульфинил)-6-(пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 1. ^1H ЯМР (500 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,37 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,50 (ddd, $J=8,1$, 2,3, 1,5 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,53 (dd, $J=8,0$, 4,7 Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,56 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,41 (ddd, $J=13,0$, 8,4, 6,5 Гц, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,30 (ddd, $J=13,0$, 8,4, 6,3 Гц, 1H), 2,19-1,96 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 416,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

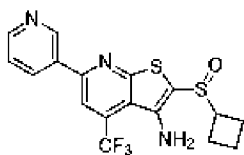
[00476] Энантиомеры из примера 2 разделяли на колонке 2 см Chiralpak AD-H с применением 100% EtOH со скоростью потока 10 мл/мин., объемом введения 600 мкл (концентрация 8 мг/мл), 1-й пик соответствовал моменту времени 20 мин., и 2-й пик соответствовал моменту времени 41 мин.



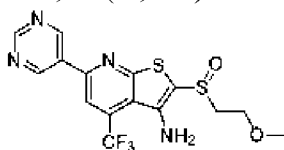
[00477] ПРИМЕР 3. 2-((2-Метоксиэтил)сульфинил)-6-(пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 1. ^1H ЯМР (500 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,37 (s, 1H), 8,76 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 8,54-8,42 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,53 (ddd, $J=8,0$, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,90 (ddd, $J=9,9$, 7,6, 3,7 Гц, 1H), 3,71 (ddd, $J=10,1$, 6,3, 4,0 Гц, 1H), 3,66 (ddd, $J=12,9$, 6,3, 3,7 Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,35 (ddd, $J=12,8$, 7,6, 4,0 Гц, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 402,1. $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00478] Энантиомеры из примера 3 разделяли на колонке 2 см Chiralpak AD-H с применением 80% EtOH и 20% гексанов со скоростью потока 10 мл/мин., объемом введения

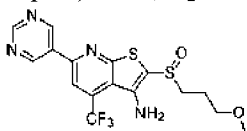
600 мкл (концентрация 8 мг/мл), 1-й пик соответствовал моменту времени 21,9 мин., и 2-й пик соответствовал моменту времени 30 мин.



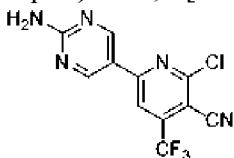
[00479] ПРИМЕР 4. 2-(Циклобутилсульфинил)-6-(пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 1. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,33 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,59-8,37 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,49 (dd, $J=8,0$, 4,8 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,04-3,90 (m, 1H), 2,89-2,71 (m, 1H), 2,51-2,36 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 2H), 2,18-1,99 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 398,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[00480] ПРИМЕР 5. 2-((2-Метоксиэтил)сульфинил)-6-(пиримидин-5-ил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 1. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,46 (s, 2H), 9,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,87 (ddd, $J=9,4$, 7,7, 3,5 Гц, 1H), 3,73-3,59 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (ddd, $J=12,6$, 7,6, 3,6 Гц, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 403,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

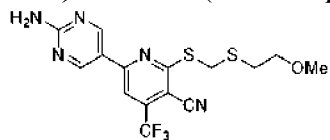


[00481] ПРИМЕР 6. 2-((3-Метоксипропил)сульфинил)-6-(пиримидин-5-ил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 1. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,46 (s, 2H), 9,30 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,53 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,27 (ddd, $J=13,0$, 8,3, 6,3 Гц, 1H), 2,17-1,91 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 417,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



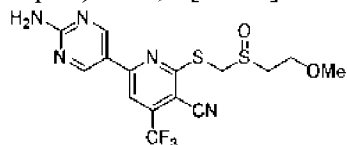
[00482] Пример 7А. 6-(2-Аминопиримидин-5-ил)-2-хлор-4-(трифторметил)никотинитрил. В раствор 2,6-дихлор-4-(трифторметил)никотинитрила (100 мг, 0,416 ммоль), (2-аминопиримидин-5-ил)бороновой кислоты (0,39 ммоль, 55,0 мг, 0,95 экв.), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (0,019 ммоль, 16 мг, 5 мол.%) в дегазированном диоксане (1,0 мл) добавляли дегазированный 2 М водный раствор карбоната натрия (0,5 мл) и реакцию перемешивали в течение 2,5 ч. в атмосфере

азота при 100°C. После завершения реакцию смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с практическим выходом, составляющим 51% (64 мг). ESI-MS (масса/заряд): 300,0 $[M+H]^+$.

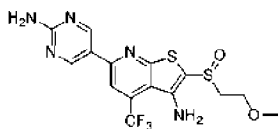


[00483] Пример 7В. 6-(2-Аминопиримидин-5-ил)-2-(((2-метоксиэтил)тио)метил)тио)-4-(трифторметил)никотинитрил. В раствор 6-(2-аминопиримидин-5-ил)-2-хлор-4-(трифторметил)никотинитрила (64 мг, 0,214 ммоль) в DMF (200 мкл) добавляли сульфид натрия (18,3 мг, 0,24 ммоль, 1,1 экв.) и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 20 мин. Ход реакции отслеживали посредством LCMS. После завершения (приблизительно 20 мин.) добавляли конц. HCl и реакцию смесь перемешивали в вытяжном шкафу в течение 10 мин. ESI-MS (масса/заряд): 298,0 $[M+H]^+$.

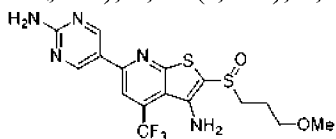
[00484] Реакционную смесь разбавляли с помощью CH₃CN (1,50 мл). Добавляли Et₃N (0,65 ммоль, 65,6 мг, 90 мкл, 3,0 экв.), с последующим добавлением (хлорметил)(2-метоксиэтил)сульфана (0,428 ммоль, 60 мг, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. После завершения реакции смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с получением 24 мг продукта (28%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,03 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,67 (t, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,90 (t, *J*=6,0 Гц, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 402,1 $[M+H]^+$.



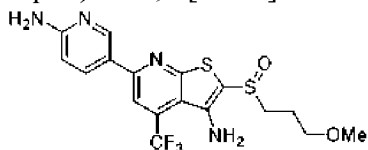
[00485] Пример 7С. 6-(2-Аминопиримидин-5-ил)-2-(((2-метоксиэтил)сульфинил)метил)тио)-4-(трифторметил)никотинитрил получали посредством стандартного окисления перекисью водорода с практическим выходом, составляющим 99%, с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 1. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,03 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,78 (d, *J*=13,2 Гц, 1H), 4,67 (d, *J*=13,1 Гц, 1H), 3,98 (ddd, *J*=10,7, 6,0, 3,6 Гц, 1H), 3,80 (ddd, *J*=11,0, 8,4, 3,1 Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,18 (ddd, *J*=13,8, 8,5, 3,7 Гц, 1H), 3,07 (ddd, *J*=13,8, 6,0, 3,1 Гц, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 418,1 $[M+H]^+$.



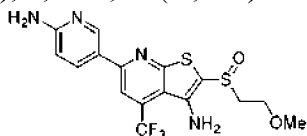
[00486] ПРИМЕР 7. 6-(2-Аминопиримидин-5-ил)-2-((2-метоксиэтил)сульфинил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-б]пиридин-3-амин получали с практическим выходом, составляющим 71%, посредством стандартной реакции циклизации с гидроксидом калия с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 1. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,14 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 6,59 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,85 (ddd, $J=10,7, 7,9, 4,2$ Гц, 1H), 3,70 (ddd, $J=10,5, 5,8, 4,5$ Гц, 1H), 3,52 (ddd, $J=13,2, 5,9, 4,2$ Гц, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,33-3,27 (m, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 418,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



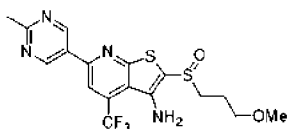
[00487] ПРИМЕР 8. 6-(2-Аминопиримидин-5-ил)-2-((3-метоксипропил)сульфинил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-б]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,06 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,52 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,25 (ddd, $J=13,2, 8,3, 6,5$ Гц, 1H), 2,16-1,88 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 432,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



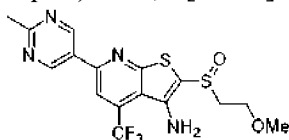
[00488] ПРИМЕР 9. 6-(6-Аминопиридин-3-ил)-2-((3-метоксипропил)сульфинил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-б]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 8,81 (s, 1H), 8,26 (dd, $J=8,7, 2,4$ Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,66 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,52 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,29-3,18 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 431,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



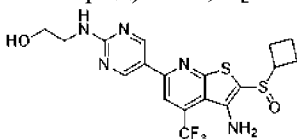
[00489] ПРИМЕР 10. 6-(6-Аминопиридин-3-ил)-2-((2-метоксиэтил)сульфинил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-б]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 8,82 (s, 1H), 8,26 (dd, $J=8,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,66 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,71-3,56 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,33-3,24 (m, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 417,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



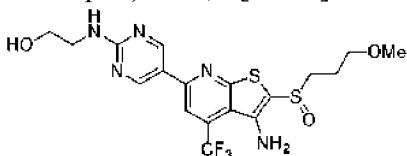
[00490] ПРИМЕР 11. 2-((3-Метоксипропил)сульфинил)-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,35 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,52 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,11-1,90 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 431,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



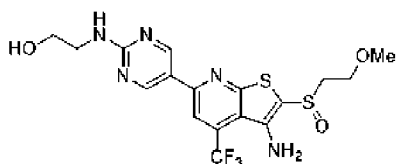
[00491] ПРИМЕР 12. 2-((2-Метоксиэтил)сульфинил)-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,35 (s, 2H), 8,06 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,87 (ddd, $J=9,5, 7,6, 3,4$ Гц, 1H), 3,73-3,58 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (ddd, $J=12,9, 7,6, 3,6$ Гц, 1H), 2,81 (s, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 417,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



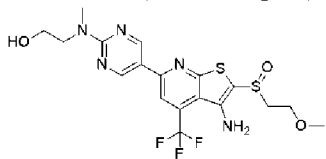
[00492] ПРИМЕР 13. 2-((5-(3-Амино-2-(циклобутилсульфинил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)этан-1-ол получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 7. ^1H ЯМР (500 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,06 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,88 (t, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,71 (td, $J=5,7, 3,0$ Гц, 2H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,50-2,37 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 458,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



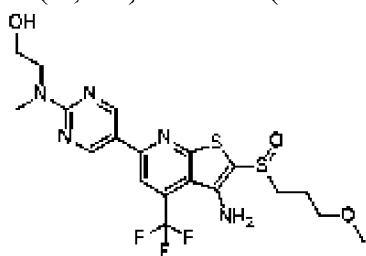
[00493] ПРИМЕР 14. 2-((5-(3-Амино-2-((3-метоксипропил)сульфинил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)этан-1-ол получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,03 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,95-3,79 (m, 2H), 3,68 (td, $J=5,7, 4,4$ Гц, 2H), 3,52 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,24 (ddd, $J=13,0, 8,2, 6,5$ Гц, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,18-1,86 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 476,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



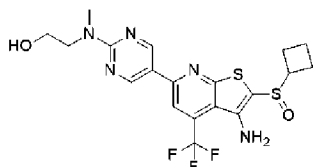
[00494] ПРИМЕР 15. 2-((5-(3-Амино-2-((2-метоксиэтил)сульфинил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)этан-1-ол получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,05 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,90-3,78 (m, 3H), 3,73-3,53 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,30 (ddd, $J=12,1, 7,5, 3,7$ Гц, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 462,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[00495] ПРИМЕР 16. 2-((5-(3-Амино-2-((2-метоксиэтил)сульфинил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)(метил)амино)этан-1-ол получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,05 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,88 (s, 4H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,71-3,56 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 476,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

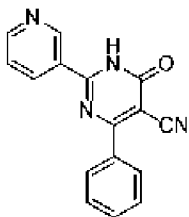


[00496] ПРИМЕР 17. 2-((5-(3-Амино-2-((3-метоксипропил)сульфинил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)(метил)амино)этан-1-ол получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,06 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,51 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,24 (ddd, $J=13,1, 8,3, 6,6$ Гц, 1H), 2,18-1,86 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 490,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



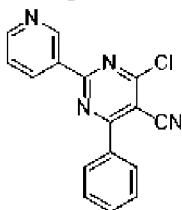
[00497] ПРИМЕР 18. 2-((5-(3-Амино-2-(циклобутилсульфинил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)(метил)амино)этан-1-ол получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,04 (s, 2H), 7,89

(s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,97 (p, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,35-2,17 (m, 2H), 2,15-1,93 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 472,1 $[M+H]^+$.

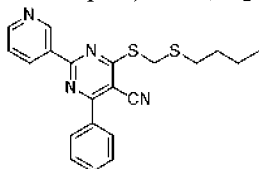


[00498] Пример 19А. 6-Оксо-4-фенил-2-(пиридин-3-ил)-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил. Раствор бензальдегида (1,00 г, 9,4 ммоль), этилцианоацетата (1064 мг, 9,4 ммоль) и каталитического количества пиперидина в MeOH (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали с получением необходимого продукта с количественным выходом.

[00499] Неочищенный продукт (3,0 ммоль, 603 мг) растворяли в EtOH (8 мл), добавляли никотинимидамида гидрохлорид (1,5 экв., 4,5 ммоль, 706 мг) и карбонат калия (3,0 экв., 9 ммоль, 1,24 г) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. После завершения реакционную смесь фильтровали, полученное твердое вещество суспендировали в воде, фильтровали и высушивали с получением 6-оксо-4-фенил-2-(пиридин-3-ил)-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрила (260 мг). ESI-MS (масса/заряд): 275,1 $[M+H]^+$.



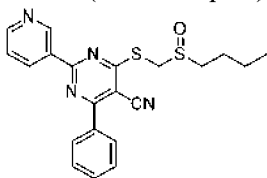
[00500] Пример 19В. 4-Хлор-6-фенил-2-(пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбонитрил. Реакционную смесь 6-оксо-4-фенил-2-(пиридин-3-ил)-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрила в POCl₃ (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 20 мин. После завершения (ход реакции отслеживали посредством LCMS) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли Et₂O. Образованное твердое вещество/масло отделяли от жидкости, сушили и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS (масса/заряд): 293,1 $[M+H]^+$.



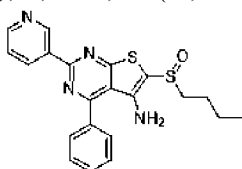
[00501] Пример 19С. 4-(((Бутилтио)метил)тио)-6-фенил-2-(пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбонитрил. В неочищенный 4-(((бутилтио)метил)тио)-6-фенил-2-(пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбонитрил (300 мг, 1,0 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли сульфид натрия (85 мг, 1,09 ммоль, 1,09 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 мин. Ход реакции отслеживали посредством LCMS. После завершения

добавляли конц. HCl и реакционную смесь перемешивали в вытяжном шкафу в течение 10 мин.. ESI-MS (масса/заряд): 291,0 [M+H]⁺.

[00502] Реакционную смесь разбавляли с помощью CH₃CN (3 мл). Добавляли Et₃N (500 мг, 4,95 ммоль) с последующим добавлением бутил(хлорметил)сульфана (3,0 ммоль, 414 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. После завершения реакции смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с получением 243 мг продукта (62%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,83 (s, 1H), 9,43 (d, J=8,8 Гц, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,28-8,02 (m, 3H), 7,75-7,47 (m, 3H), 4,53 (s, 2H), 2,76 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,64 (p, J=7,4 Гц, 2H), 1,43 (h, J=7,3 Гц, 2H), 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 393,1 [M+H]⁺.



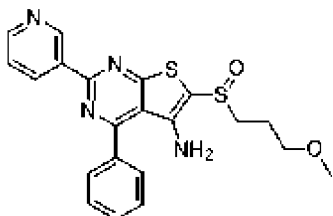
[00503] Пример 19D. 4-(((Бутилсульфинил)метил)тио)-6-фенил-2-(пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбонитрил получали посредством стандартного окисления перекисью водорода с практическим выходом, составляющим 98%, с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 1. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,76 (s, 1H), 8,86 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,82 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,19-8,12 (m, 2H), 7,68-7,56 (m, 4H), 4,77 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,59 (d, J=13,3 Гц, 1H), 3,05-2,85 (m, 2H), 1,95-1,74 (m, 2H), 1,64-1,43 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,3 Гц, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 409,1 [M+H]⁺.



[00504] ПРИМЕР 19. 6-(Бутилсульфинил)-4-фенил-2-(пиридин-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-амин. В раствор 6-(бутилсульфинил)-4-фенил-2-(пиридин-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-амин (0,47 ммоль, 193 мг) в DMF (3,0 мл) добавляли KOH (0,35 ммоль, 20 мг, 0,75 экв. в 200 мкл воды). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин. (Реакцию отслеживали посредством TLC). После завершения реакцию смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 5% водн. раствора уксусной кислоты. Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством флеш-хроматографии с практическим выходом, составляющим 48%. ¹H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-d₂) δ 9,72 (s, 1H), 8,92-8,77 (m, 1H), 8,71 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,85-7,71 (m, 2H), 7,71-7,55 (m, 3H), 7,45 (dd, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,28 (ddd, J=12,7, 9,0,

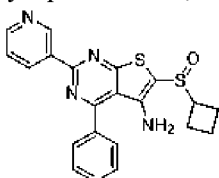
6,1 Гц, 1H), 3,13 (ddd, J=12,8, 9,1, 6,6 Гц, 1H), 1,85-1,59 (m, 2H), 1,59-1,38 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,6 Гц, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 409,1 [M+H]⁺.

[00505] Энантиомеры из примера 19 разделяли на колонке 1 см Chiralpak AD-H с применением 75% EtOH и 25% гексанов со скоростью потока 5 мл/мин., объемом введения 400 мкл (концентрация 10 мг/мл), 1-й пик соответствовал моменту времени 5,5 мин., и 2-й пик соответствовал моменту времени 14,7 мин.

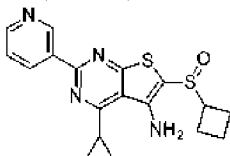


[00506] ПРИМЕР 20. 6-((3-Метоксипропил)сульфинил)-4-фенил-2-(пиридин-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 19. ¹H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-d₂) δ 9,72 (dd, J=2,0, 1,0 Гц, 1H), 8,89-8,77 (m, 1H), 8,71 (dd, J=4,7, 1,7 Гц, 1H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,70-7,57 (m, 3H), 7,45 (ddd, J=8,0, 4,8, 1,0 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,50 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,38-3,28 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,22 (ddd, J=12,8, 8,1, 6,4 Гц, 1H), 2,09-1,89 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 425,1 [M+H]⁺.

[00507] Энантиомеры из примера 20 разделяли на колонке 1 см Chiralpak AD-H с применением 100% EtOH со скоростью потока 5 мл/мин., инъекцией 500 мкл (концентрация 10 мг/мл), 1-й пик соответствовал моменту времени 8,34 мин., и 2-й пик соответствовал моменту времени 27,5 мин.

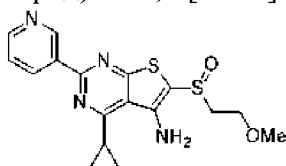


[00508] ПРИМЕР 21. 6-(Циклобутилсульфинил)-4-фенил-2-(пиридин-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 19. ¹H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-d₂) δ 9,73 (s, 1H), 8,80 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,81-7,67 (m, 2H), 7,69-7,57 (m, 3H), 7,55-7,30 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,94 (p, J=8,1 Гц, 1H), 2,89-2,67 (m, 1H), 2,50-2,16 (m, 3H), 2,18-2,01 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 407,1 [M+H]⁺.

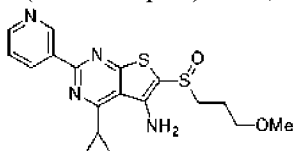


[00509] ПРИМЕР 22. 6-(Циклобутилсульфинил)-4-циклопропил-2-(пиридин-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 19. ¹H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-d₂) δ 9,70-9,57 (m, 1H), 8,71 (dt, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,68 (dd, J=4,9, 1,7 Гц,

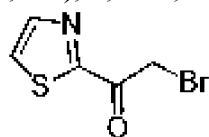
1H), 7,47-7,35 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,92 (p, J=8,0 Гц, 1H), 2,88-2,73 (m, 1H), 2,68 (tt, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 2,45-2,17 (m, 3H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,64-1,46 (m, 2H), 1,34-1,18 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 371,1 [M+H]⁺.



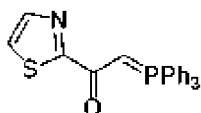
[00510] ПРИМЕР 23. 4-Циклопропил-6-((2-метоксиэтил)сульфинил)-2-(пиридин-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 19. ¹H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-d₂) δ 9,63 (dd, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 8,71 (ddd, J=8,0, 2,2, 1,7 Гц, 1H), 8,68 (dd, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,42 (ddd, J=8,0, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,86 (ddd, J=10,5, 7,6, 4,0 Гц, 1H), 3,68 (ddd, J=10,5, 6,3, 4,3 Гц, 1H), 3,58 (ddd, J=13,0, 6,3, 4,0 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,27 (ddd, J=13,1, 7,5, 4,3 Гц, 1H), 2,66 (tt, J=8,0, 4,7 Гц, 1H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 375,1 [M+H]⁺.



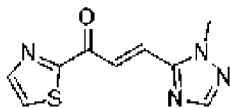
[00511] ПРИМЕР 24. 4-Циклопропил-6-((3-метоксипропил)сульфинил)-2-(пиридин-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 19. ¹H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-d₂) δ 9,63 (dd, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 8,71 (ddd, J=8,0, 2,2, 1,7 Гц, 1H), 8,68 (dd, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (ddd, J=8,0, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,52 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (ddd, J=13,0, 8,3, 6,4 Гц, 1H), 2,67 (tt, J=8,0, 4,7 Гц, 1H), 2,11-1,91 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 389,1 [M+H]⁺.



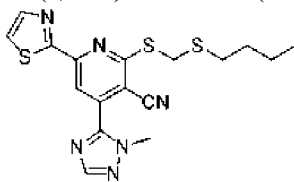
[00512] Пример 25А. 2-Бром-1-(тиазол-2-ил)этан-1-он. n-BuLi (24,7 мл, 61,7 ммоль, 2,5 М в гексане) добавляли по каплям в раствор 2-тиазола (5,0 г, 59 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (50 мл) при -78°C. Через 15 минут добавляли этилбромацетат (6,84 мл, 61,7 ммоль), холодную баню удаляли и обеспечивали нагревание раствора до комнатной температуры. Реакционную смесь обрабатывали с помощью AcOH (7 мл) и затем разбавляли водой (100 мл) и эфиром (60 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт суспендировали в гексанах и нагревали с обратным холодильником в течение 15 минут, затем продукт декантировали, оставляя неочищенное масло. Это повторяли 5 раз с получением белого твердого вещества с 88% выходом. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,77 (d, J=3,0 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H).



[00513] Пример 25В. 1-(Тиазол-2-ил)-2-(трифенил-γ5-фосфанилиден)этан-1-он. В раствор 2-бром-1-(тиазол-2-ил)этан-1-она (10,7 г, 0,0517 моль) в толуоле (337,7 мл) частями добавляли трифенилфосфин (14,1 г, 0,0539 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Желтоватый осадок удаляли путем фильтрации и промывали несколько раз толуолом и затем петролейным эфиром. Воду добавляли в осадок и обрабатывали путем добавления по каплям 1 н. NaOH до pH 10 (при pH 7 наблюдалось изменение цвета от желтого до оранжевого). Смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Осадок удаляли путем фильтрации и промывали несколько раз водой. Полученное оранжевое твердое вещество нагревали при 50°C под вакуумом для удаления какого-либо количества воды с получением сухого продукта с 96% выходом. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,82 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,72 (ddd, J=12,8, 8,3, 1,4 Гц, 6H), 7,61-7,54 (m, 3H), 7,51-7,45 (m, 6H), 7,38 (dd, J=3,1, 1,3 Гц, 1H), 5,00 (d, J=23,3 Гц, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 387,9 [M+H]⁺.



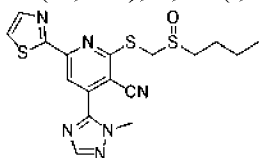
[00514] Пример 25С. (Е)-3-(1-Метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-1-(тиазол-2-ил)проп-2-ен-1-он. В раствор 1,5-диметил-1Н-имидазол-2-карбальдегида (2,25 ммоль, 250 мг) в 5 мл CH₃CN добавляли 1-(тиазол-2-ил)-2-(трифенил-γ5-фосфанилиден)этан-1-он (2,25 ммоль, 871,6 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 48 ч. После завершения растворитель выпаривали и остаток очищали посредством флеш-хроматографии с получением 306 мг продукта. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,39 (d, J=15,5 Гц, 1H), 8,09 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (d, J=15,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=3,0 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 221,0 [M+H]⁺.



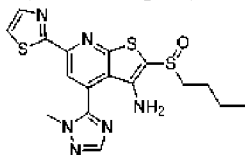
[00515] Пример 25D. 2-(((Бутилтио)метил)тио)-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-6-(тиазол-2-ил)никотинитрил. В суспензию (Е)-3-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-1-(тиазол-2-ил)проп-2-ен-1-она (0,45 ммоль, 100 мг) и 2-цианотиоацетамида (1,35 ммоль, 135 мг, 3,0 экв.) в EtOH (1,5 мл) добавляли 3 капли пиперидина. После перемешивания при 80°C в течение 2 ч. EtOH выпаривали и неочищенный продукт повторно растворяли в 2 мл CH₃CN. Бутил(хлорметил)сульфан (1,30 ммоль, 180 мг, 3,0 экв.) и Et₃N (1,30 ммоль, 131 мг, 181 мкл) затем добавляли и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 мин. После завершения реакции смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные

экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с получением 119 мг смеси необходимого продукта, ESI-MS (масса/заряд): 403,6 [M+H]⁺ и децианированного побочного продукта: ESI-MS (масса/заряд): 378,1 [M+H]⁺.

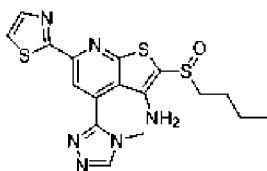
[00516] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,09 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,61 (d, J=3,1 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 275 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,47-1,33 (m, 2H), 0,91 (t, J=7,3 Гц, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 403,6 [M+H]⁺



[00517] Пример 25Е. 2-(((Бутилсульфинил)метил)тио)-4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-6-(тиазол-2-ил)никотинитрил. В раствор продукта с предыдущей стадии (119 мг) в СНCl₃/АсОН (1:1, 0,15 М) добавляли H₂O₂ (68 мкл, 30% раствор в воде). Реакционную смесь перемешивали при 32°C в течение 40 мин. После завершения реакции смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO₃, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 89 мг необходимого соединения и децианированного необходимого соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,17 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,64 (d, J=3,1 Гц, 1H), 4,69 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,45 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,02-2,88 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,54-1,41 (m, 2H), 0,95 (t, J=7,3 Гц, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 419,0 [M+H]⁺.

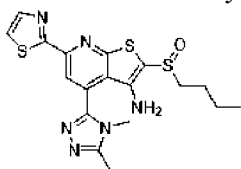


[00518] ПРИМЕР 25. 2-(Бутилсульфинил)-4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-6-(тиазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амин. В раствор 2-(((бутилсульфинил)метил)тио)-4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-6-(тиазол-2-ил)никотинитрила (43 мг) в DMF (700 мкл)/MeOH (350 мкл) добавляли КОН (0,06 ммоль, 3,4 мг, 1,8 М в воде). Реакционную смесь перемешивали при 32°C в течение 10 мин. После завершения реакции смесь разбавляли с помощью EtOAc и подкисляли до pH 7 с помощью 5% водн. раствора АсОН, органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии с получением необходимого продукта. ¹H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-d₂) δ 8,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,60 (d, J=3,1 Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,26 (ddd, J=12,7, 9,0, 6,2 Гц, 1H), 3,12 (ddd, J=12,8, 9,0, 6,6 Гц, 1H), 1,86-1,67 (m, 2H), 1,57-1,39 (m, 2H), 0,95 (t, J=7,3 Гц, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 419,1 [M+H]⁺.

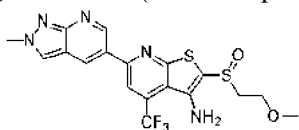


[00519] ПРИМЕР 26. 2-(Бутилсульфинил)-4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-6-(тиазол-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин получали с практическим выходом, составляющим 12%, посредством стандартной реакции циклизации с гидроксидом калия, с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 25. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 8,38 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,26 (ddd, $J=12,9, 9,1, 6,2$ Гц, 1H), 3,12 (ddd, $J=12,8, 9,1, 6,6$ Гц, 1H), 1,89-1,66 (m, 2H), 1,57-1,42 (m, 2H), 0,95 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00520] Энантимеры из примера 26 разделяли на колонке 2 см Chiralcel OD-H с применением 100% EtOH со скоростью потока 10 мл/мин., объемом введения 600 мкл (концентрация 10 мг/мл), 1-й пик соответствовал моменту времени 15,0 мин., и 2-й пик соответствовал моменту времени 21,0 мин.



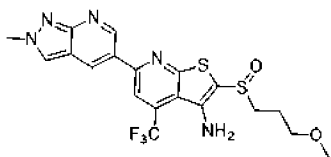
[00521] ПРИМЕР 27. 2-(Бутилсульфинил)-4-(4,5-диметил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-6-(тиазол-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин получали с практическим выходом, составляющим 12%, посредством стандартной реакции циклизации с гидроксидом калия, с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 25. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,26 (ddd, $J=12,8, 9,1, 6,1$ Гц, 1H), 3,11 (ddd, $J=12,8, 9,2, 6,5$ Гц, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,84-1,66 (m, 2H), 1,56-1,40 (m, 2H), 0,95 (t, $J=7,3$ Гц, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 433,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



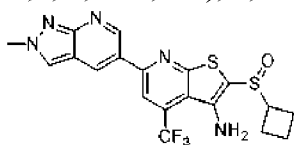
[00522] ПРИМЕР 28. 2-((2-Метоксиэтил)сульфинил)-6-(2-метил-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения примера 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,43 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,83 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,87 (ddd, $J=9,7, 7,5, 3,5$ Гц, 1H), 3,74-3,56 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (ddd, $J=13,0, 7,6, 3,7$ Гц, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 456,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00523] Энантимеры из примера 28 разделяли на 2 см колонке Chiralpak AD-H с использованием 20% гексанов и 80% EtOH со скоростью потока 10 мл/мин., объемом

введения 600 мкл (концентрация 10 мг/мл). 1-й пик соответствовал моменту времени 13,0 мин., и 2-й пик соответствовал моменту времени 20,0 мин.

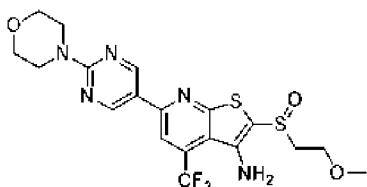


[00524] ПРИМЕР 29. 2-((3-Метоксипропил)сульфинил)-6-(2-метил-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-б]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения примера 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,43 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,83 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,53 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,26 (ddd, $J=13,0, 8,3, 6,5$ Гц, 1H), 2,11-1,96 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 470,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

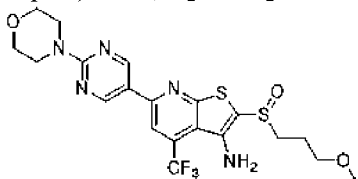


[00525] ПРИМЕР 30. 2-(Циклобутилсульфинил)-6-(2-метил-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-б]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения примера 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,42 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,81 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,29 (s, 3H), 4,05-3,91 (m, 1H), 2,89-2,72 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 2H), 2,16-2,03 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 452,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

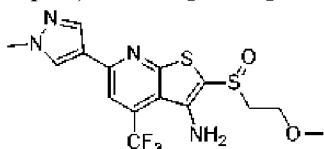
[00526] Энантиомеры из примера 30 разделяли на колонке 2 см Chiralcel OD-H с применением 40% гексанов и 60% EtOH со скоростью потока 10 мл/мин., объемом введения 600 мкл (концентрация 10 мг/мл), 1-й пик соответствовал моменту времени 17,5 мин., и 2-й пик соответствовал моменту времени 23,0 мин.



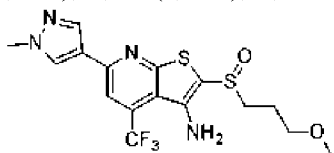
[00527] ПРИМЕР 31. 2-((2-Метоксиэтил)сульфинил)-6-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения примера 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,08 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,97-3,90 (m, 4H), 3,86 (ddd, $J=9,8$, 7,6, 3,7 Гц, 1H), 3,81-3,72 (m, 4H), 3,71-3,57 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,29 (ddd, $J=12,9$, 7,6, 3,9 Гц, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 488,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



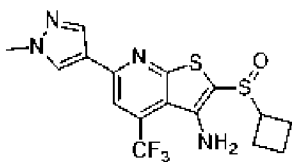
[00528] ПРИМЕР 32. 2-((3-Метоксипропил)сульфинил)-6-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения примера 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,08 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,00-3,89 (m, 4H), 3,82-3,71 (m, 4H), 3,51 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,41-3,29 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,24 (ddd, $J=13,0$, 8,2, 6,5 Гц, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 502,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



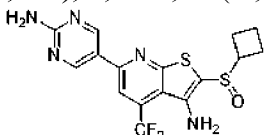
[00529] ПРИМЕР 33. 2-((2-Метоксиэтил)сульфинил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения примера 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 8,09 (s, 1H), 8,05 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,71-3,54 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,35-3,22 (m, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 405,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



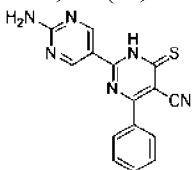
[00530] ПРИМЕР 34. 2-((3-Метоксипропил)сульфинил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения примера 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 8,08 (s, 1H), 8,05 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,51 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,41-3,29 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (ddd, $J=13,0$, 8,1, 6,7 Гц, 1H), 2,11-1,93 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



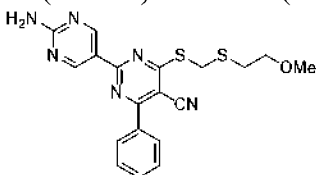
[00531] ПРИМЕР 35. 2-(Циклобутилсульфинил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения примера 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 8,07 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,06-3,88 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,89-2,67 (m, 1H), 2,47-2,15 (m, 3H), 2,15-1,94 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 401,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[00532] ПРИМЕР 36. 6-(2-Аминопиримидин-5-ил)-2-(циклобутилсульфинил)-4-(трифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения примера 7. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,05 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,97 (p, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,87-2,68 (m, 1H), 2,51-2,35 (m, 1H), 2,35-2,14 (m, 2H), 2,14-1,92 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 414,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

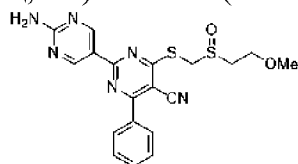


[00533] ПРИМЕР 37А. 2-(4-Аминофенил)-4-фенил-6-тиоксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил. Смесь NaOiPr (1,75 ммоль, 1,0 экв., полученный *in situ* из натрия и сухого *i*PrOH), 2-аминопиримидин-5-карботиоамида (1,75 ммоль, 270 мг, 1,0 экв.) и 2-(метокси(фенил)метил)малонитрила (1,75 ммоль, 322 мг, 1,0 экв.) в *i*PrOH (30 мл) перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционную смесь подкисляли с помощью конц. HCl и затем выпаривали с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества (380 мг). ESI-MS (масса/заряд): 307,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[00534] ПРИМЕР 37В. 2-(4-Аминофенил)-6-(((2-метоксиэтил)тио)метил)тио-4-фенил-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил. Смесь 2-(4-аминофенил)-6-меркапто-4-фенил-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрила (0,33 ммоль, 100 мг), (хлорметил)(2-метоксиэтил)сульфана (0,36 ммоль, 50 мг, 1,1 экв.) и Et₃N (0,98 ммоль, 140 мкл, 3,0 экв.) перемешивали в сухом CH₃CN (3 мл) в течение 20 мин. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Органическую фазу отделяли и водный слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с получением

37 мг необходимого продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,42 (s, 2H), 8,25-7,94 (m, 2H), 7,81-7,48 (m, 3H), 5,72 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,69 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,92 (t, $J=6,0$ Гц, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 411,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



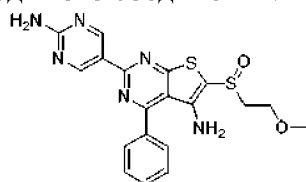
[00535]

ПРИМЕР

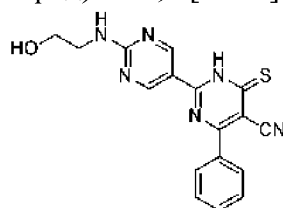
37С.

2-(4-Аминофенил)-6-(((2-

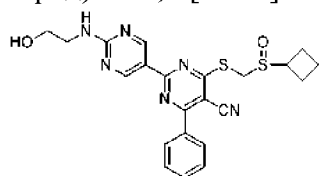
метоксиэтил)сульфинил)метилтио)-4-фенил-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил. В раствор 2-(4-аминофенил)-6-(((2-метоксиэтил)тио)метилтио)-4-фенил-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрила (30 мг, 0,073 ммоль) в CHCl_3 (135 мкл) и AcOH (135 мкл) добавляли H_2O_2 (17 мкл, 30% раствор в воде). Реакционную смесь перемешивали при 32°C в течение 40 мин. После завершения реакции смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 18 мг необходимого соединения. ESI-MS (масса/заряд): 427,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



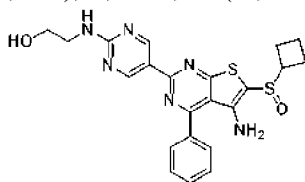
[00536] ПРИМЕР 37. 2-(2-Аминопиримидин-5-ил)-6-((2-метоксиэтил)сульфинил)-4-фенилтиено[2,3-d]пиримидин-5-амин получали с применением процедуры циклизации с использованием KOH , описанной для получения аналога, представляющего собой пример 19. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-*d*₂) δ 9,37 (s, 2H), 7,81-7,68 (m, 2H), 7,68-7,56 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,83 (ddd, $J=11,0, 7,6, 4,0$ Гц, 1H), 3,66 (ddd, $J=10,6, 6,3, 4,3$ Гц, 1H), 3,56 (ddd, $J=13,1, 6,2, 4,0$ Гц, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,26 (ddd, $J=13,2, 7,6, 4,3$ Гц, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 427,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



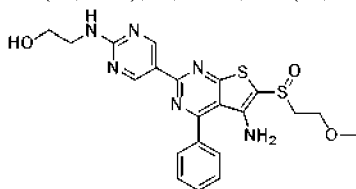
[00537] ПРИМЕР 38А. 2'-((2-Гидроксиэтил)амино)-4-фенил-6-тиоксо-1,6-дигидро[2,5'-бипиримидин]-5-карбонитрил получали из 2-((2-гидроксиэтил)амино)пиримидин-5-карботиоамида и 2-(метокси(фенил)метил)малононитрила с применением процедуры, описанной для получения аналога, представляющего собой пример 37. ESI-MS (масса/заряд): 351,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



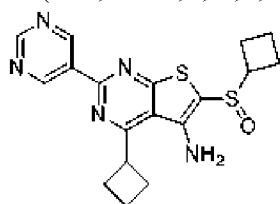
[00538] ПРИМЕР 38В. 4-(((Циклобутилсульфинил)метил)тио)-2'-((2-гидроксиэтил)амино)-6-фенил-[2,5'-бипиримидин]-5-карбонитрил. Смесь 2'-((2-гидроксиэтил)амино)-4-фенил-6-тиоксо-1,6-дигидро-[2,5'-бипиримидин]-5-карбонитрила (0,11 ммоль, 40 мг), ((хлорметил)сульфинил)циклобутана (0,42 ммоль, 21 мг, 1,2 экв.) и Et₃N (0,98 ммоль, 46 мкл, 3,0 экв.) перемешивали в сухом CH₃CN (3 мл) в течение 2 ч. при 80°C. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с получением 26 мг необходимого продукта. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 12,04 (s, 1H), 9,44 (s, 2H), 8,21-7,92 (m, 2H), 7,80-7,42 (m, 3H), 4,66 (d, *J*=13,3 Гц, 1H), 4,06 (d, *J*=13,0 Гц, 1H), 3,94-3,82 (m, 2H), 3,82-3,66 (m, 3H), 2,90-2,70 (m, 1H), 2,57-2,38 (m, 1H), 2,33-2,02 (m, 4H). ESI-MS (масса/заряд): 467,1 [M+H]⁺.



[00539] ПРИМЕР 38. 2-(((5-(5-Амино-6-(циклобутилсульфинил)-4-фенилтиено[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)этан-1-ол получали с применением процедуры циклизации с использованием КОН, описанной для получения аналога, представляющего собой пример 19. ¹H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-*d*₂) δ 9,31 (s, 2H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,66-7,56 (m, 3H), 5,98 (t, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,00-3,78 (m, 3H), 3,78-3,56 (m, 2H), 2,86-2,64 (m, 1H), 2,44-1,89 (m, 5H). ESI-MS (масса/заряд): 467,1 [M+H]⁺.

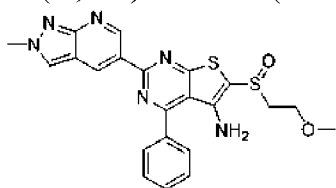


[00540] ПРИМЕР 39. 2-(((5-(5-Амино-6-((2-метоксиэтил)сульфинил)-4-фенилтиено[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)этан-1-ол получали с применением процедур синтеза, описанных для получения примера 38. ¹H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-*d*₂) δ 9,32 (s, 2H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,66-7,58 (m, 3H), 6,06 (t, *J*=6,3 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,91-3,77 (m, 3H), 3,73-3,59 (m, 3H), 3,54 (ddd, *J*=13,0, 6,1, 4,0 Гц, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,24 (ddd, *J*=13,0, 7,7, 4,3 Гц, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 471,1 [M+H]⁺.



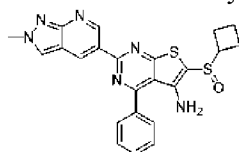
[00541] ПРИМЕР 40. 4-Циклобутил-6-(циклобутилсульфинил)-2-(пиримидин-5-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-амин получали с применением процедур синтеза, описанных

для получения примера 19. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,82 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,25 (p, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,92 (p, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,91-2,71 (m, 2H), 2,57-2,41 (m, 2H), 2,42-1,91 (m, 8H). ESI-MS (масса/заряд): 386,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[00542] ПРИМЕР 41. 6-((2-Метоксиэтил)сульфинил)-2-(2-метил-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-4-фенилтиено[2,3-*d*]пиримидин-5-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения примера 38. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,82 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,27 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,68-7,61 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,84 (ddd, $J=10,5, 7,6, 4,0$ Гц, 1H), 3,67 (ddd, $J=10,5, 6,3, 4,3$ Гц, 1H), 3,58 (ddd, $J=13,1, 6,3, 4,0$ Гц, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,28 (ddd, $J=13,0, 7,6, 4,3$ Гц, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 465,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

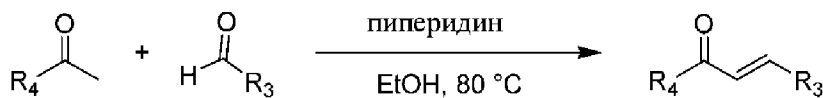
[00543] Энантиомеры из примера 41 разделяли на 2 см колонке Chiralpak AD-H с применением гексанов: EtOH (1:1) со скоростью потока 10 мл/мин., объемом введения 600 мкл (концентрация 8 мг/мл), 1-й пик соответствовал моменту времени 22,0 мин., и 2-й пик соответствовал моменту времени 35,0 мин.



[00544] ПРИМЕР 42. 6-(Циклобутилсульфинил)-2-(2-метил-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-4-фенилтиено[2,3-*d*]пиримидин-5-амин получали с применением процедур синтеза, описанных для получения аналога, представляющего собой пример 19. ^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,82 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83-7,71 (m, 2H), 7,71-7,57 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 4,03-3,88 (m, 1H), 2,83-2,70 (m, 1H), 2,47-1,92 (m, 5H). ESI-MS (масса/заряд): 461,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

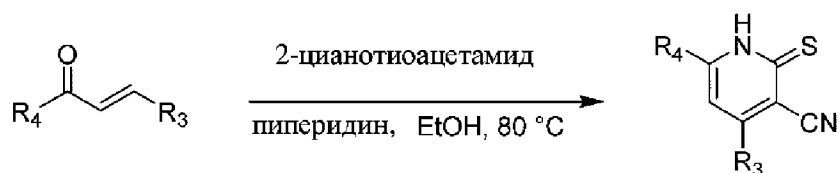
Общая процедура А

Стадия 1. Альдольная реакция



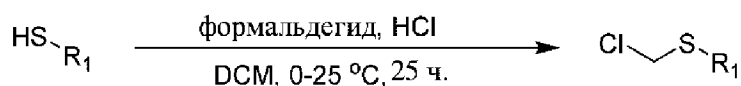
[00545] В раствор кетона (1,0 экв.) и альдегида (2,0 экв.) в этаноле добавляли пиперидин (3,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения смесь концентрировали и остаток растирали со смесью **петroleumный эфир: этилацетат** в соотношении 4:1. Твердое вещество фильтровали с получением енона.

Стадия 2. Конденсация с 2-цианотиоацетамидом и окисление



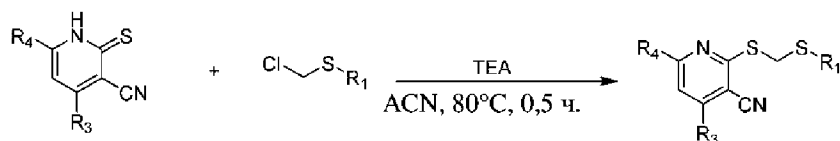
[00546] В раствор енона (1,0 экв.) в этаноле добавляли 2-цианотиоацетамид (3,0 экв.) и пиперидин (2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа в атмосфере кислорода (15 фунтов/кв. дюйм). Смесь концентрировали с получением неочищенного пиридинтиона.

Стадия 3. Получение α -хлорсульфидов



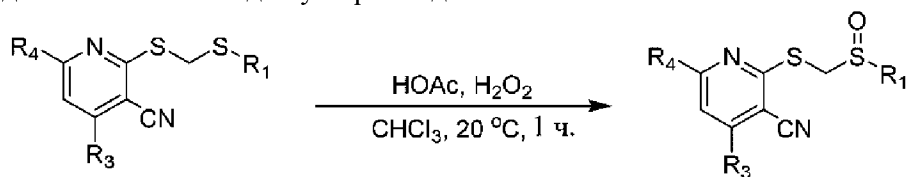
[00547] Хлороводород барботировали в раствор подходящего тиола (1,0 экв.) и формальдегида (1,0 экв.) в дихлорметане. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 24 часов. Смесь концентрировали с получением целевого соединения.

Стадия 4. Алкилирование



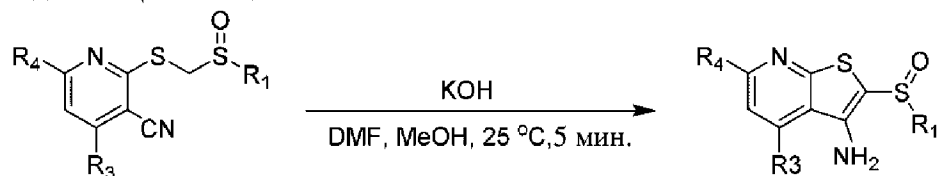
[00548] В раствор пиридинтиона (1,0 экв.) в ацетонитриле добавляли триэтиламин (3,0 экв.) и подходящий хлорметилсульфид (2,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой с получением целевого соединения.

Стадия 5. Окисление до сульфоксида



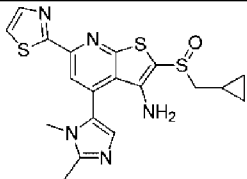
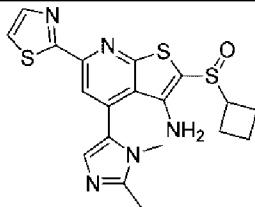
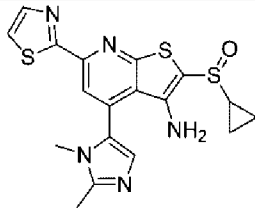
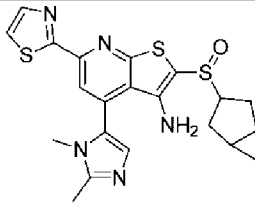
[00549] В раствор пиридинтиометилсульфана (1 экв.) в хлороформе добавляли уксусную кислоту (25 экв.) и перекись водорода (чистота 30%, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы концентрировали с получением целевого сульфоксида.

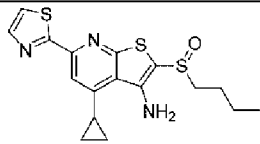
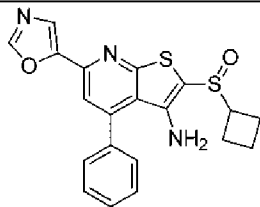
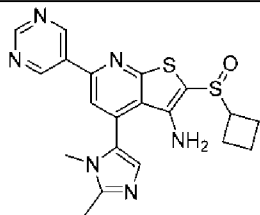
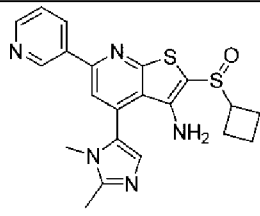
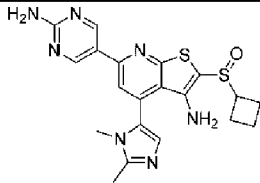
Стадия 6. Циклизация

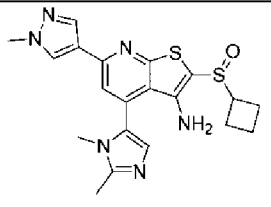
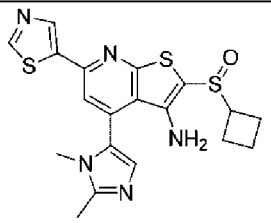
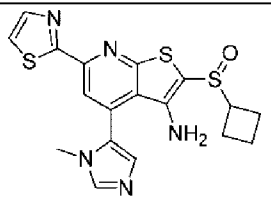
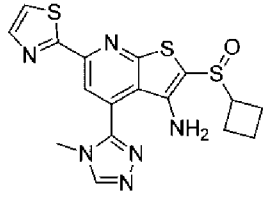
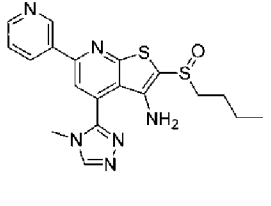


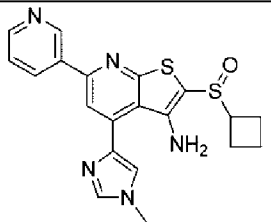
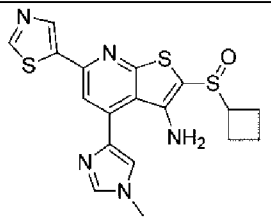
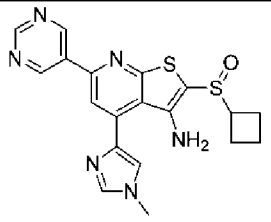
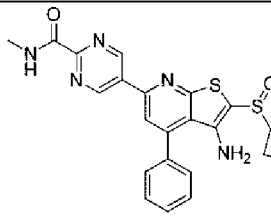
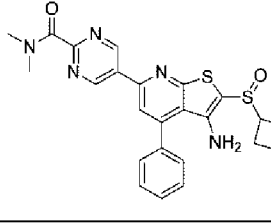
[00550] В раствор сульфоксида (1 экв.) в метаноле и *N, N*-диметилформамиде добавляли раствор гидроксида калия (5%, 0,6 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 минут. Смесь нейтрализовали водным раствором уксусной кислоты (10%) и концентрировали. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой с получением конечного целевого соединения.

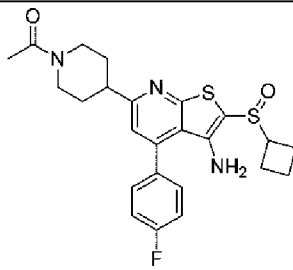
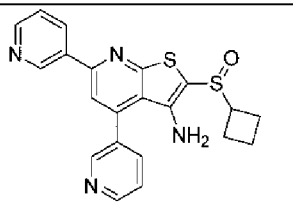
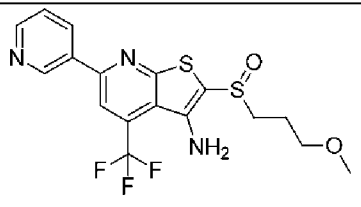
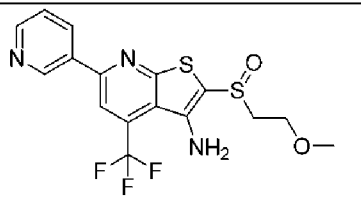
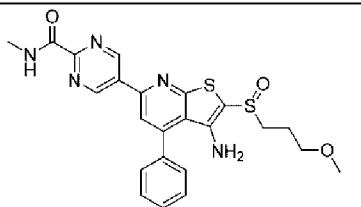
[00551] Следующие соединения получали из известных исходных материалов с применением общей процедуры А. Для выбранных соединений энантиомеры были выделены из рацемата с применением хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) и приведены со значениями энантиомерного избытка (ee) и/или вращения плоскости поляризации света. В некоторых случаях получали/выделяли только более активный R-(+)-изомер.

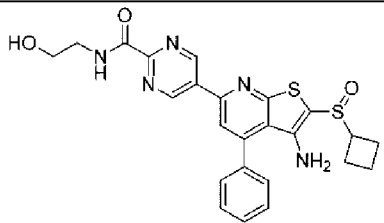
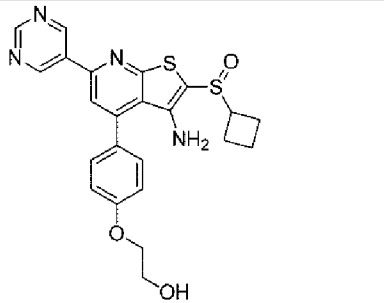
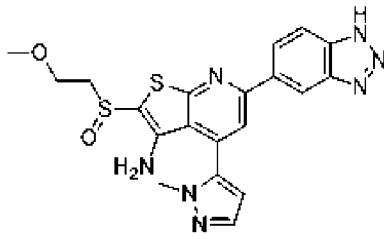
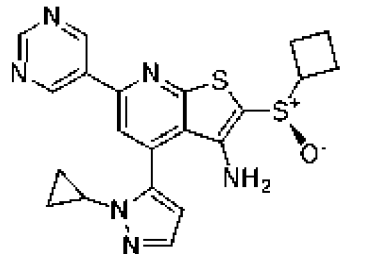
№ примера	Структура	400 МГц ЯМР (δ ; CDCl ₃ , если не указано иное)	LCMS (ES ⁺ ; MH ⁺)	Данные о хиральном соединении
43		8,10 (s, 1H), 7,97 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,14-3,26 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,06-1,08 (m, 1H), 0,71-0,74 (m, 2H), 0,36-0,46 (m, 2H).	430,1	
44		DMSO- <i>d</i> ₆ 8,06 (s, 1H), 7,95 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,50-2,83 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,07-2,38 (m, 5 H).	430,1	R-изомер: $[\alpha] = +143,2^\circ$ S-изомер: $[\alpha] = -147,3^\circ$
45		8,07 (s, 1H), 7,95 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,66 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,41-1,43 (m, 1H), 1,22-1,12 (m, 3H)	416,1	
46		8,07 (s, 1H), 7,96 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,53-2,60 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,20-2,45 (m, 2H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,48-1,49 (m, 2H), 1,38-1,39 (m, 1H), 0,61-0,65 (m, 1H), 0,38-0,42 (m, 1H)	456,1	

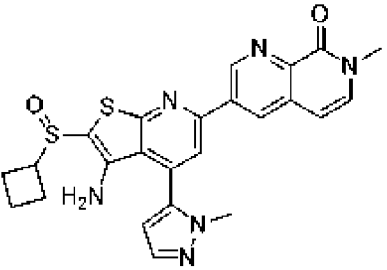
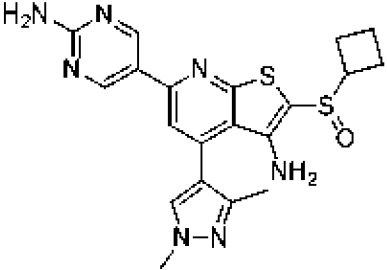
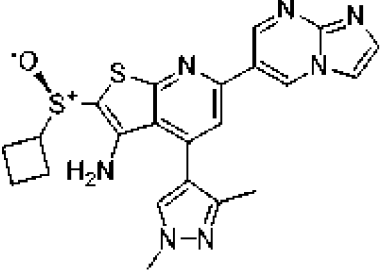
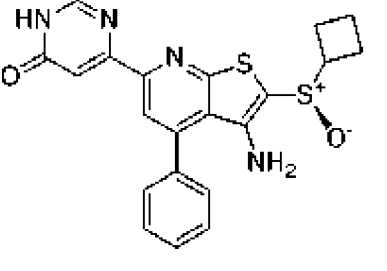
47		7,96-7,95 (m, 2H), 7,50 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,38-3,31 (m, 1H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,23-1,19 (m, 2H), 1,19-1,07 (m, 2H), 0,99 (d, $J=7,2$ Гц, 3H)	378,2	
48		8,01 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H), 2,85-2,74 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 2H).	396,1	
49		9,42 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,27-2,48 (m, 3H), 2,03-2,15 (m, 2H)	425,1	
50		9,28 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,71 (dd, $J_1=1,6$, $J_2=4,8$ Гц, 1H), 8,42-8,45 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (dd, $J_1=3,2$, $J_2=4,8$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,26-2,46 (m, 3H), 2,05-2,17 (m, 2H).	424,1	
51		9,02 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,82-2,83 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,12-2,11 (m, 1H), 2,09-2,06 (m, 2H)	440,2	

52		DMSO- <i>d</i> ₆ 8,46 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,61-2,64 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,13-2,18 (m, 3H), 1,90-2,01 (m, 2H).	427,2	
53		8,90 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,91-3,95 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,82 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,36-2,43 (m, 2H), 2,26-2,28 (m, 1H), 2,03-2,14 (m, 2H)	430,1	
54		8,1 (s, 1H), 7,95 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,83-2,88 (m, 1H), 2,08-2,42 (m, 5H).	416,2	
55		8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,41-2,38 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 2H), 2,11-2,06 (m, 2H)	417,1	
56		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,42 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,62 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,60 (dd, $J=4,8$, 7,6 Гц, 1H), 6,10 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,12-3,19 (m, 1H), 3,00-3,07 (m, 1H), 1,54-1,65 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 2H), 0,89 (t, $J=7,2$ Гц, 3H)	413,2	

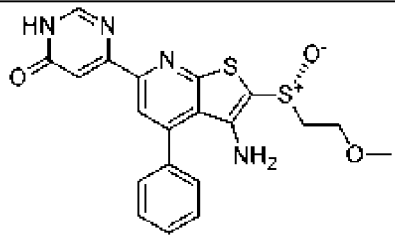
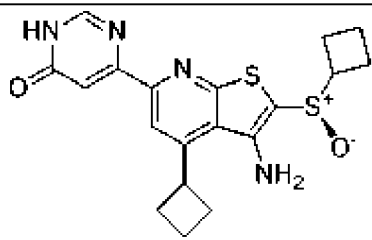
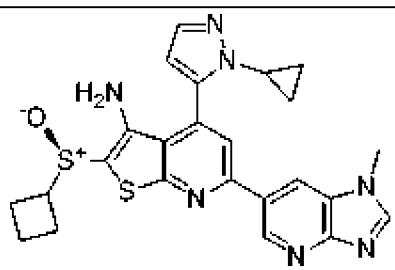
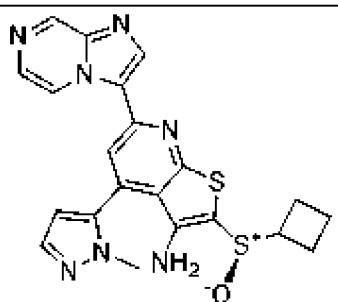
57		9,18 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J_I=1,6$ Гц, $J_I=4,8$ Гц, 1H), 8,38-8,41 (m, $J=1,94$, 8,13 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35-7,39 (m, 2H), 6,84 (s, 2H), 3,87-3,95 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 2H), 2,11-2,17 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 2H).	448,1	
58		8,87 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 3,92-4,00 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,77-2,86 (m, 1H), 2,33-2,40 (m, 2H), 2,17-2,23 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 2H)	416,2	
59		9,34 (s, 2H), 9,21 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 3,87-3,95 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,73-2,79 (m, 1H), 2,28-2,31 (m, 2H), 1,98-2,02 (m, 3H)	411,1	R-изомер: 98,1% ee; $[\alpha] = +114,3^\circ$ S-изомер: 100% ee; $[\alpha] = -17,7^\circ$
60		9,52 (s, 2H), 8,10 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,60-7,56 (m, 3H), 7,52-7,48 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,12 (d, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,47-2,31 (m, 2H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 2H)	464,0	
61		9,48 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,51-7,49 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 2H)	478,0	

62		7,43-7,40(m, 2H), 7,22 (t, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,78 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,53 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,0-4,0 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,82-2,66 (m, 2H), 2,40-2,29 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,09- 2,00(m, 4H), 1,92-1,73 (m, 2H)	472,2	
63		9,30 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,84-8,82 (m, 2H), 8,71 (dd, $J=1,6, 4,8$ Гц, 1H), 8,51-8,48 (m, 1H), 7,89 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52-7,37 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,03-3,94 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,41-2,29 (m, 5H).	407,2	
64		9,33 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,74 (dd, $J_1=1,6, J_2=4,8$ Гц, 1H), 8,47-8,44 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,55 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,34-3,26 (s, 3H), 3,35-3,26 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 2H)	416,0	R-изомер: 100% ee; $[\alpha] = +46,5^\circ$ S-изомер: 100% ee; $[\alpha] = -60,8^\circ$
65		9,33 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,75 (dd, $J_1=1,6, J_2=4,8$ Гц, 1H), 8,48-8,45 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51-7,47(m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,37-3,30 (m, 1H)	402,0	R-изомер: 98,7% ee; $[\alpha] = +86,9^\circ$ S-изомер: 100% ee; $[\alpha] = -88,5^\circ$
66		9,54 (s, 2H), 8,12-8,10 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60-7,59 (m, 3H), 7,53-7,50 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,52 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,13 (d, $J=4,0$ Гц, 3H), 2,08-2,01 (m, 2H).	482,1	R-изомер: 98% ee; $[\alpha] = +60,098^\circ$; S-изомер: 98% ee; $[\alpha] = -58,480^\circ$

67		9,53 (s, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,62-7,51 (m, 6H), 4,63 (s, 1H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,92-3,90 (m, 2H), 3,77-3,73 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,49-2,07 (m, 6H).	494,1	
68		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,55 (s, 2H), 9,27 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,91 (t, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 4,10 (t, <i>J</i> =4,8 Гц, 2H), 3,86 (t, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 3,79-3,75 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 3H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,92-1,90 (m, 1H)	467,2	
69		DMSO- <i>d</i> ₆ 8,66 (d, <i>J</i> =0,8 Гц, 1H), 8,11-8,09 (m, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,77-3,71 (m, 4H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,25-3,22 (m, 1H).	454,2	
70		9,44 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,49 (d, <i>J</i> =1,2 Гц, 1H), 4,65-4,59 (m, 2H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,44-2,23 (m, 3H), 2,16-2,06 (m, 2H), 1,29-1,07 (m, 2H), 0,88-0,79 (m, 2H).	437,1	R-изомер: [α] = + 154,740°;

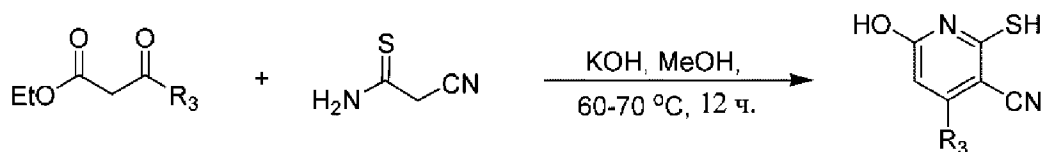
71		DMSO-d ₆ 9,57 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,95 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,72 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,65 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,73 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,28-2,11 (m, 3H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H).	491,1	R-изомер: [α] = + 166,952°;
72		9,00 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,02-3,93 (m, 4H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 2H).	440,0	
73		9,33 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,15 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97-3,94 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 4H), 2,13-2,05 (m, 2H)	464,0	R-изомер: [α] = +93,331°
74		8,26-8,24 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 3H), 7,53-7,48 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,05-3,95 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 2H).	423,1	R-изомер: [α] = + 42,7545°;

75		8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,67-7,66 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 3H), 7,53-7,48 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,34-3,27 (m, 1H).	441,2	R-изомер: [α] = + 62,306°
76		8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 3H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 1H).	415,0	R-изомер: [α] = + 89,571°;
77		8,20 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,50 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 2H).	437,2	R-изомер: [α] = + 163,247°;
78		9,41 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,80 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,49 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,62-4,52 (m, 2H), 4,31 (s, 3H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,43 (s, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,30-1,07 (m, 2H), 0,89-0,80 (m, 2H)	490,1	R-изомер: [α] = + 89,571°;

79			427,1	R-изомер: [α] = + 60,503°
80			401,1	R-изомер: [α] = + 22,781°
81			490,2	R-изомер: [α] = + 153,402°
82			450,2	R-изомер: [α] = + 214,635°

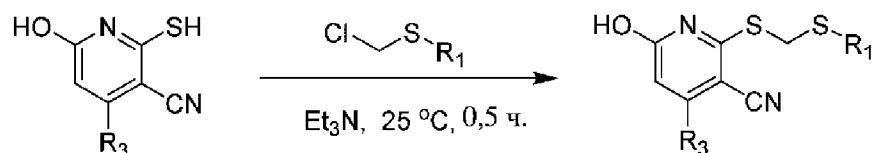
Общая процедура В

Стадия 1. Конденсация с образованием гидроксипиридина



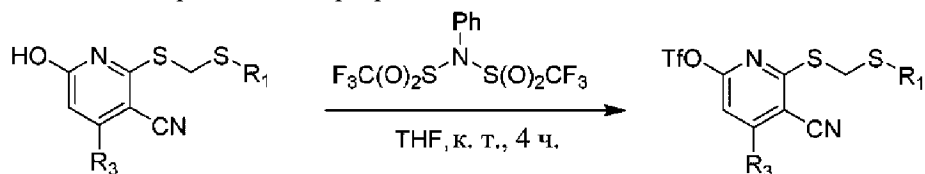
[00552] В раствор гидроксида калия (1,2 экв.) в метаноле при 60°C добавляли метанольный раствор сложного β-кето-эфира (1,0 экв.) и 2-цианотиоацетамида (1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали, растворяли в воде и подкисляли до pH 4 с помощью концентрированной хлористоводородной кислоты. Твердое вещество фильтровали с получением целевого соединения.

Стадия 2. Алкилирование



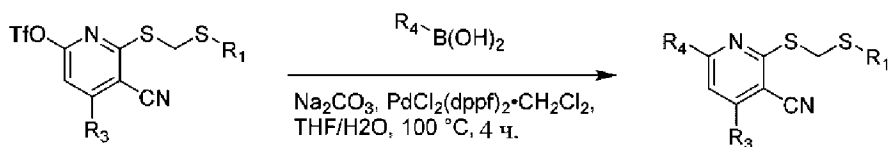
[00553] В раствор гидроксипиридина (1,0 экв.) в ацетонитриле добавляли триэтиламин (2,0 экв.) и подходящий хлорметилсульфид (2,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 минут. Смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с получением целевого соединения.

Стадия 3. Образование трифлата



[00554] В раствор алкилированного гидроксипиридина (1,0 экв.) в тетрагидрофуране добавляли трет-бутоксид калия (1,2 экв.) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов и концентрировали. Добавляли воду и смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения.

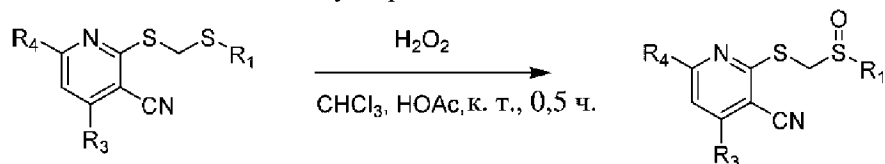
Стадия 4. Реакция Судзуки



[00555] В раствор трифлата (1,0 экв.) в тетрагидрофуране и воде добавляли карбонат натрия (2,0 экв.). Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорида и дихлорметана (0,05 экв.) и подходящую бороновую кислоту (1,5 экв.).

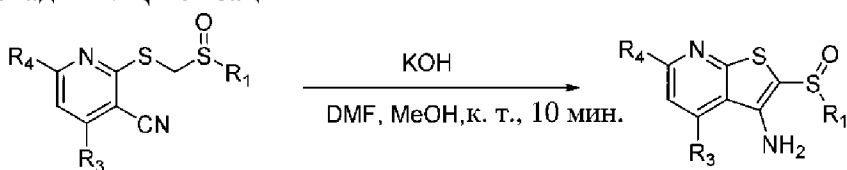
Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали и добавляли воду. Смесь экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения.

Стадия 5. Окисление до сульфоксида



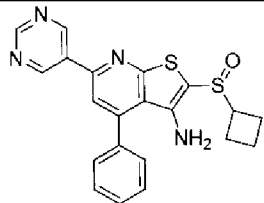
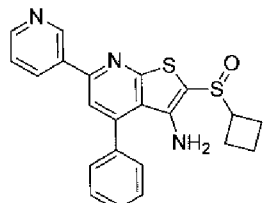
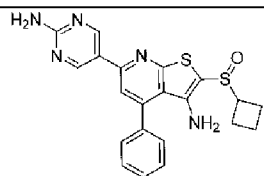
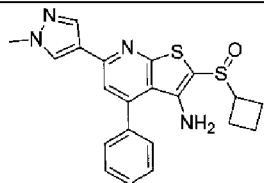
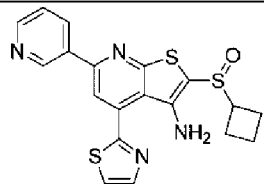
[00556] Сульфид преобразовывали в сульфоксид с применением такой же процедуры, как описанная в общей процедуре А.

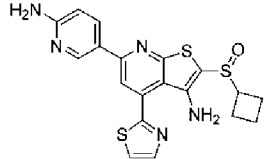
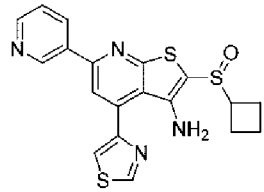
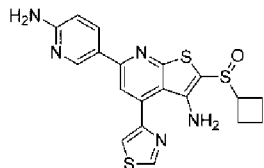
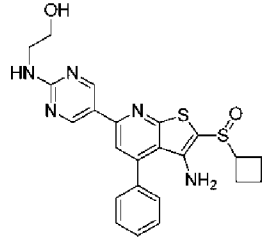
Стадия 6. Циклизация

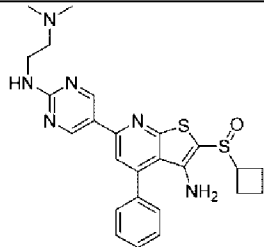
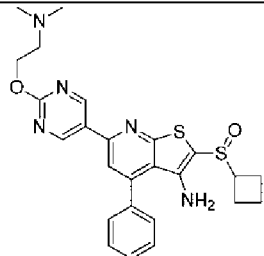
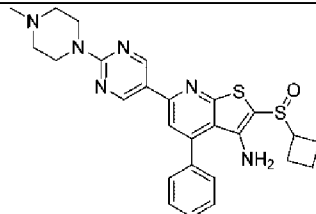
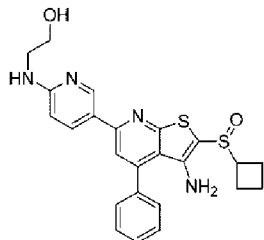


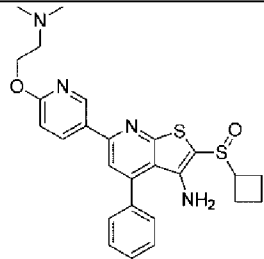
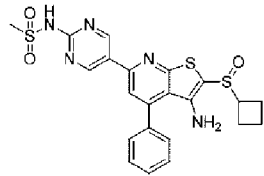
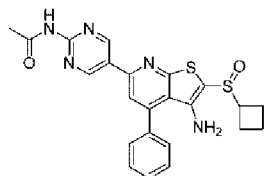
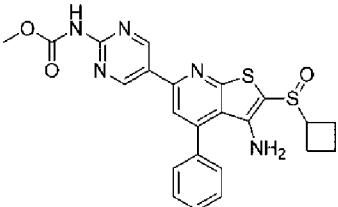
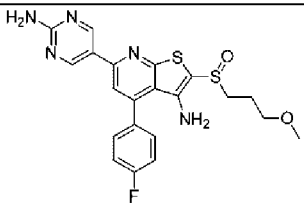
[00557] Сульфоксид подвергали циклизации с получением конечного целевого соединения с применением такой же процедуры, как описанная в общей процедуре А.

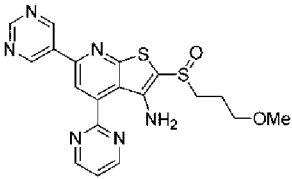
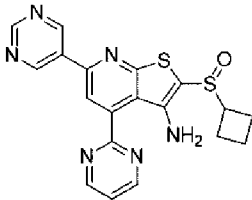
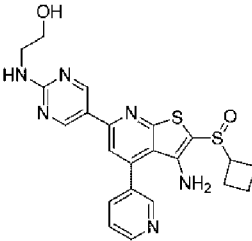
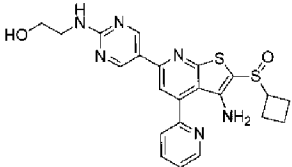
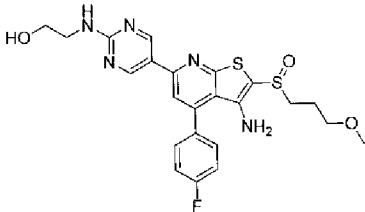
[00558] Следующие соединения получали из известных исходных материалов с применением общей процедуры В. Для выбранных соединений энантиомеры были выделены из рацемата с применением хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) и приведены со значениями энантиомерного избытка (ee) и/или вращения плоскости поляризации света. В некоторых случаях получали/выделяли только более активный R-(+)-изомер.

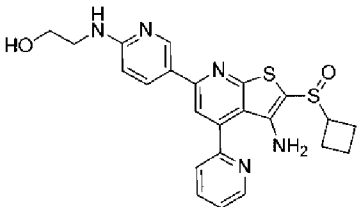
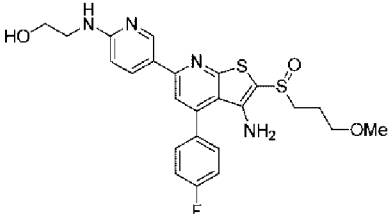
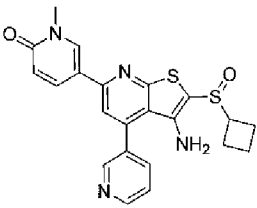
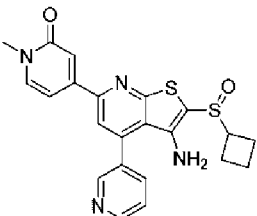
№ примера	Структура	400 МГц ЯМР (δ ; CDCl ₃ , если не указано иное)	LCMS (ES ⁺ ; MH ⁺)	Данные о хиральном соединении
83		9,43 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 7,58 (s, 4H), 7,50 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,94-4,02 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,07-2,39 (m, 5H).	407,1	
84		9,29 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,69 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,45 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56-7,45 (m, 5H), 7,43-7,42 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,02-3,93 (m, 1H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,10-2,06 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 2H).	406,2	
85		9,03 (s, 2H), 7,49-7,55 (m, 5H), 7,41 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,93-4,01 (m, 1H), 2,77-2,82 (m, 1H), 2,35-2,38 (s, 2H), 2,25-2,26 (m, 1H), 2,06-2,10 (m, 2H).	422,1	
86		8,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,47-7,54 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,91-3,98 (m, 1H), 2,76-2,83 (m, 1H), 2,23-2,38 (m, 3H), 2,05-2,09 (m, 2H).	409,2	
87		9,31 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,73 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 8,476 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 6,67 (s, 2H), 3,95-	413,1	

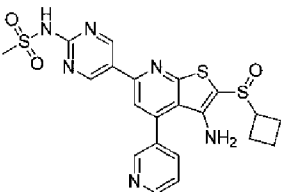
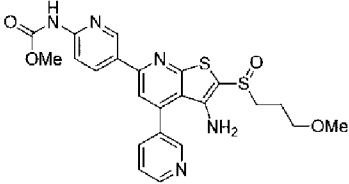
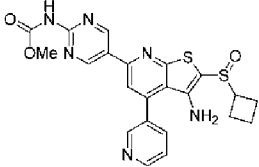
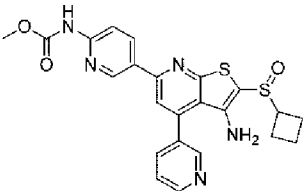
		4,03 (m, 1H), 2,82-2,89 (m, 1H), 2,36-2,40 (m, 2H), 2,24-2,25 (m, 1H), 2,07-2,11 (m, 2H).		
88		8,82 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,18-8,24 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,54-6,58 (m, 1H), 3,83-3,91 (m, 1H), 2,59-2,66 (m, 1H), 1,93-2,21 (m, 5H).	428,1	
89		9,30 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,06 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,70 (d, $J_1=1,6$ Гц, $J_2=4,8$ Гц, 1H), 8,46-8,49 (m, 1H), 7,82-7,84 (m, 2H), 7,45 (d, $J_1=4,8$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,93-4,01 (m, 1H), 2,81-2,88 (m, 1H), 2,35-2,43 (m, 2H), 2,23-2,25 (m, 1H), 2,06-2,10 (m, 2H).	413,2	
90		9,46 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,84 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,23 (dd, $J_1=8,8$ Гц, $J_2=2,4$ Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,46 (s, 2H), 6,37 (s, 2H), 3,82-3,90 (m, 1H), 2,58-2,65 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 3H), 1,92-2,03 (m, 2H).	428,2	
91		9,00 (s, 2H), 7,55-7,58 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,69-3,98 (m, 5H), 2,77-2,79 (m, 1H), 2,37-2,40 (m, 2H), 2,34-2,37 (m, 1H), 2,07-2,11 (m, 2H).	466,3	R-изомер: 100% ee; [α] = +3,2° S-изомер: 95,2% ee; [α] = -0,7°

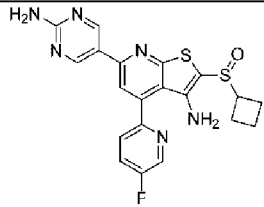
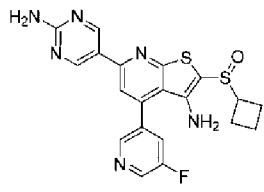
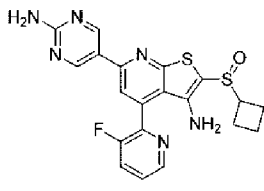
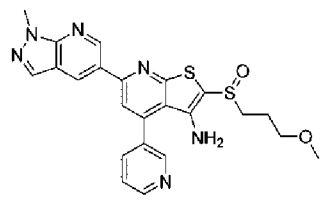
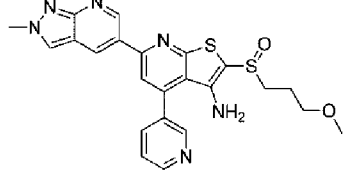
92		8,45 (d, $J=4,9$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 5H), 6,78 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,64-4,55 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,99-3,89 (m, 1H), 2,85-2,71 (m, 3H), 2,48-2,28 (m, 8H), 2,28-2,16 (m, 2H), 2,13-2,00 (m, 2H).	493,2	
93		9,21 (s, 2H), 7,56-7,48 (m, 6H), 4,58 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,99-3,93 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 3H), 2,38-2,35 (m, 8H), 2,10-2,06 (m, 3H).	494,2	
94		9,02 (s, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,02-3,92 (m, 5H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,52 (m, 4H), 2,42-2,31 (m, 5H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 2H).	505,3	R-изомер: [α] = +57,4° S-изомер: [α] = -35,0°
95		8,72 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,24 (dd, $J_1=2,0$ Гц, $J_2=11,2$ Гц, 1H), 7,54-7,49 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 6,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,65 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 2H), 2,23 (s, 1H), 2,09-2,04 (m, 2H).	465,0	

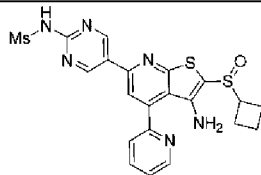
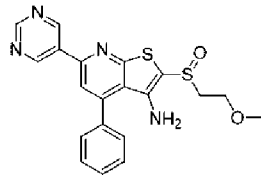
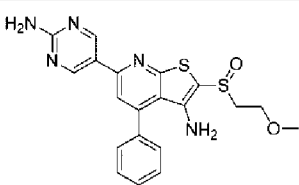
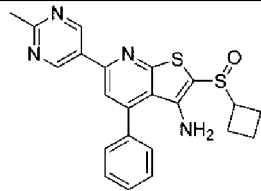
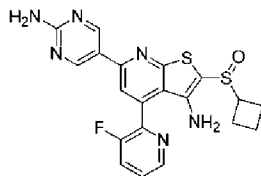
96		8,83 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,34 (dd, $J_1=2,4$ Гц, $J_2=8,8$ Гц, 1H), 7,55-7,49 (m, 6H), 6,90 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,51 (t, $J=6$ Гц, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,40-2,35 (m, 8H), 2,24-2,05 (m, 3H).	493,0	
97		DMSO- d_6 9,19 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,58-7,61 (m, 5H), 4,91 (s, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,61-2,66 (m, 1H), 2,14-2,21 (m, 2H), 2,01-2,03 (m, 1H), 1,91-1,94 (m, 2H).	500,1	R-изомер: 98,2% ee; [α] = +47,6° S-изомер: 93,0% ee; [α] = -66,1°
98		9,27 (s, 2H), 8,23 (brs, 1H), 7,50-7,58 (m, 6H), 4,60 (s, 2H), 3,94-4,02 (m, 1H), 2,55-2,85 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,34-2,36 (m, 2H), 2,24-2,25 (m, 1H), 2,07-2,11 (m, 2H).	464,2	
99		9,29 (s, 2H), 9,02 (brs, 1H), 7,44-7,57 (m, 6H), 4,60 (s, 2H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,24-2,38 (m, 3H), 2,04-2,10 (m, 2H).	480,1	
100		9,03 (s, 2H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 4H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 2H)	458,2	R-изомер: 100% ee; [α] = +29,3° S-изомер: 100% ee; [α] = -28,5°

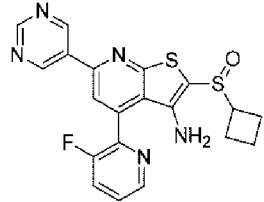
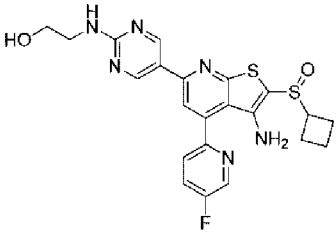
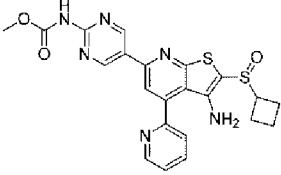
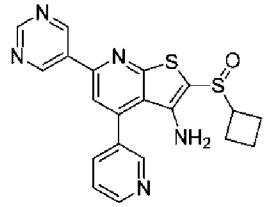
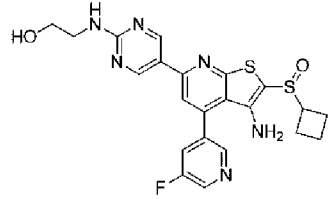
101		9,51 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 9,01 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 8,51 (s, 1H), 7,49 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,50 (s, 2H), 3,53 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,43-3,36 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,31-3,22 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H).	427,0	R-изомер: 100% ee; [α] = +84,6° S-изомер: 100% ee; [α] = -160,5°
102		9,52 (s, 2H), 9,32 (s, 1H), 9,02 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,51 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,50-2,06 (m, 5H).	409,0	
103		8,97 (s, 2H), 8,81 (dd, $J_1=1,6$, $J_2=4,8$ Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,91 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,95-3,87 (m, 3H), 3,74-3,62 (m, 3H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 2H)	467,0	R-изомер: 100% ee; [α] = +83,4° S-изомер: 96,5% ee; [α] = -71,0°
104		δ 9,03 (s, 2H), 8,77 (d, $J=4$ Гц, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,72 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50-7,49 (m, 1H), 5,83 (t, $J=6$ Гц, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,96-3,88 (m, 3H), 3,71-3,69 (m, 2H), 3,41 (s, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 3H).	467,0	R-изомер: 98,5% ee; [α] = +128,3° S-изомер: 95,8% ee; [α] = -121,9°
105		8,99 (s, 2H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,01 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,57 (br s, 2H), 3,89-3,87 (m, 2H), 3,70-3,69 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,33 (s, 4H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 2H)	502,1	

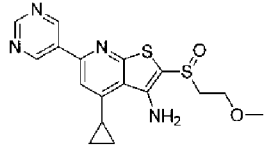
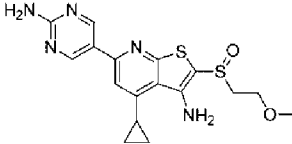
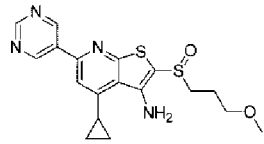
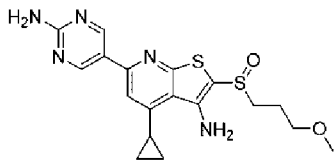
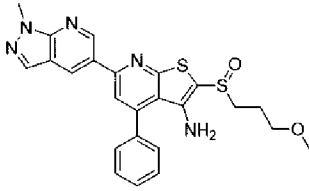
106		8,76 (s, 2H), 8,27 (dd, $J_1=2,4$ Гц, $J_2=8,8$ Гц, 1H), 7,95-7,96 (m, 1H), 7,73 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H), 6,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,15 (m, 1H), 3,92-3,96 (m, 1H), 3,86 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,59-3,62 (m, 2H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,36-2,39 (m, 2H), 2,05-2,09 (m, 3H).	466,0	R-изомер: 100% ee; [α] = +21,0° S-изомер: 100% ee; [α] = -52,9°
107		8,58 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,18 (dd, $J_1=2,0$, $J_2=8,8$ Гц, 1H), 7,59-7,37 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,53 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,36 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,36-3,29 (m, 4H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 2H)	501,0	
108		DMSO-d ₆ 8,81-8,74 (m, 3H), 8,31 (dd, $J=2,0$, 9,2 Гц, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (dd, $J=4,8$, 7,6 Гц, 1H), 6,52 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 3H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H)	437,1	
109		DMSO-d ₆ 8,79 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,77-8,72 (m, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=4,8$, 7,2 Гц, 1H), 7,25 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,04 (dd, $J=1,6$, 7,2 Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,64-2,62 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H)	437,1	

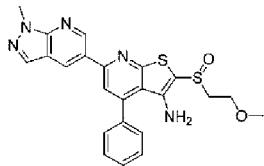
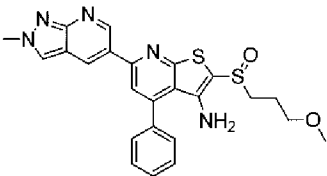
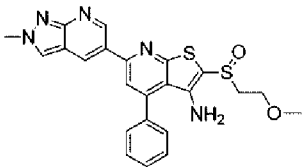
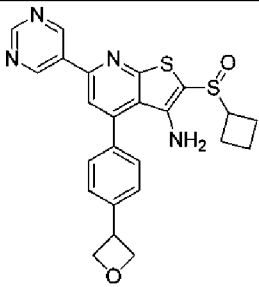
110		DMSO-d ₆ 9,29 (s, 2H), 8,79 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,75 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,18-2,16 (m, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H)	501,0	
111		8,99 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,85-8,79 (m, 2H), 8,45 (dd, $J=2,0$, 8,4 Гц, 1H), 8,13 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,53 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 2H)	498,2	
112		9,28 (s, 2H), 8,84-8,83 (m, 1H), 8,80 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,50 (br s, 2H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 2H)	481,1	
113		8,98 (s, 1H), 8,82-8,81 (m, 2H), 8,46 (br d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,87 (br d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 4,49 (br s, 2H), 3,96 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,82-2,80 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 2H), 2,11-2,10 (m, 1H), 2,09-2,07 (m, 2H)	480,1	

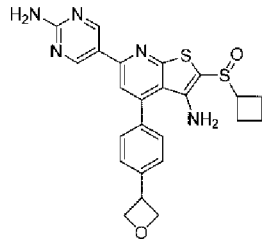
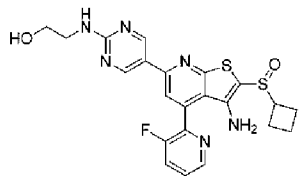
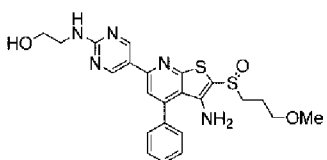
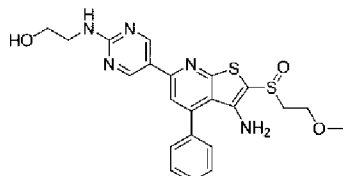
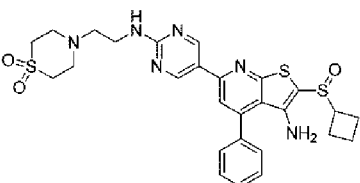
114		9,04 (s, 2H), 8,64 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,98-3,90 (m, 1H), 2,88-2,76 (m, 1H), 2,45-2,29 (m, 2H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 2H)	441,0	
115		DMSO-d ₆ 9,06 (s, 2H), 8,74 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,64-8,62 (m, 1H), 8,07-7,97 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,89-3,81 (m, 1H), 2,63-2,61 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 3H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H)	441,1	
116		DMSO-d ₆ 9,05 (s, 2H), 8,71-8,64 (m, 1H), 8,12-8,02 (m, 2H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,91-3,83 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,25-2,11 (m, 3H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H)	441,0	
117		9,29 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,86-8,82 (m, 2H), 8,81 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (dd, $J=4,8, 8,0$ Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,53 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,31-3,22 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H)	479,1	
118		9,41 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,85-8,80 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (dd, $J=5,2, 7,2$ Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,31 (s, 3H), 3,53 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 1H),	479,1	

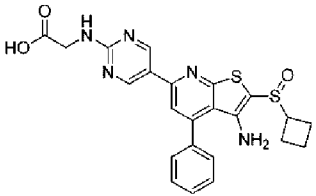
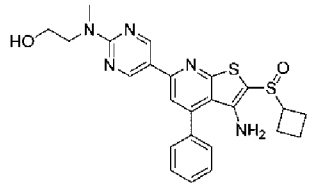
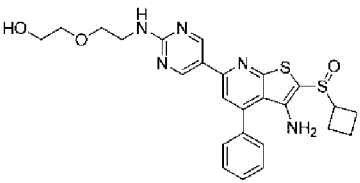
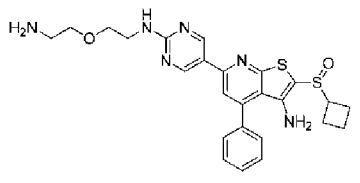
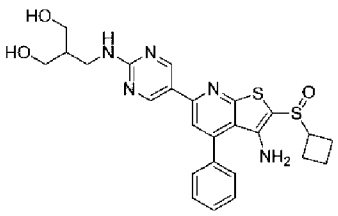
		2,09-2,01 (m, 2H)		
119		9,33 (s, 2H), 8,80 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,74 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,41-2,04 (m, 5H).	501,0	
120		9,44 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 7,59-7,58 (m, 4H), 7,50 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,72-3,70 (m, 1H), 3,60-3,59 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,30-3,28 (m, 1H)	411,0	R-изомер: 100% ee; [α] = +124,7° S-изомер: 100% ee; [α] = -85,5°
121		9,03 (s, 2H), 7,56-7,55 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,70-3,69 (m, 1H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,29-3,27 (m, 1H)	426,0	R-изомер: 100% ee; [α] = +49,8° S-изомер: 100% ee; [α] = -54,6°
122		9,31 (s, 2H), 7,57-7,50 (m, 6H), 4,61 (s, 2H), 4,02-3,92 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,28-2,25 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 2H).	421,0	
123		DMSO-d ₆ 9,01 (s, 2H), 8,63 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,15 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,85-3,81 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 3H), 2,01-1,83 (m, 2H).	441,1	

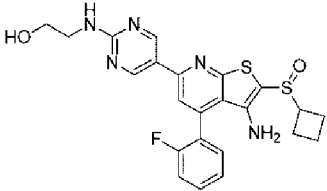
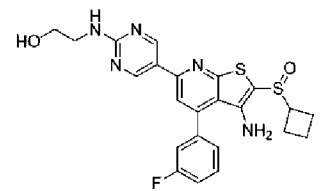
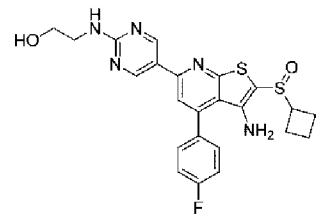
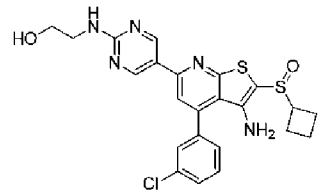
124		9,44 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 8,64-8,63 (m, 1H), 7,80 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 5,60-4,92 (m, 2H), 2,91-2,72 (m, 1H), 2,52-1,93 (m, 6H).	426,2	
125		9,02 (s, 2H), 8,64 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,98-3,88 (m, 3H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,52-3,38 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,43-2,29 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 2H)	485,0	
126		9,30 (s, 2H), 8,80-8,79 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,73 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,85-2,97 (s, 1H), 2,48-2,11 (m, 5H).	427,0	
127		9,44 (s, 2H), 9,32 (s, 1H), 8,85-8,81 (m, 2H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,03-3,93 (m, 1H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,45-2,23 (m, 3H), 2,15-2,06 (m, 2H).	408,0	
128		8,92 (s, 2H), 8,76-8,63 (m, 2H), 7,73-7,55 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,04 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,98-3,82 (m, 4H), 3,76-3,63 (m, 2H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 2H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 2H)	485,2	

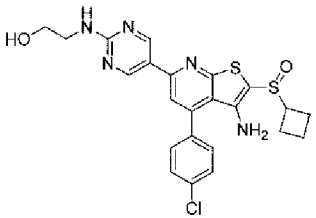
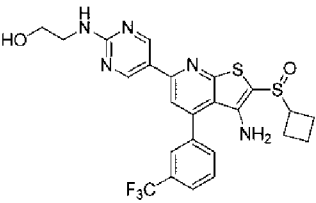
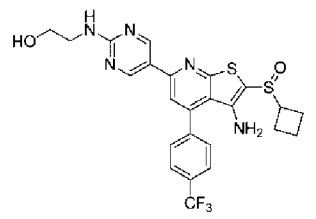
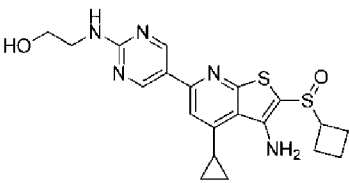
129		9,38 (s, 2H), 9,28 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,35-3,29 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 1,25-1,23 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H).	375,0	R-изомер: 94,0% ee; [α] = +78,0° S-изомер: 96,1% ee; [α] = -91,3°
130		8,98 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,30-3,27 (m, 1H), 2,53-2,49 (m, 1H), 1,26 (s, 1H), 1,21-1,19 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 2H).	390,0	R-изомер: 100% ee; [α] = +57,1° S-изомер: 100% ee; [α] = -22,5°
131		9,37 (s, 2H), 9,28 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,55 (t, J=4,0 Гц, 2H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,26-1,21 (m, 2H), 1,14-1,02 (m, 2H).	389,0	R-изомер: 100% ee; [α] = +72,5° S-изомер: 98,0% ee; [α] = -67,5°
132		8,98 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,54 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,31-3,22 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, J=5,4, 8,3 Гц, 1H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 2H), 1,12-0,98 (m, 2H).	404,0	R-изомер: 98,2% ee; [α] = +38,4° S-изомер: 98,9% ee; [α] = -32,8°
133		9,29 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,81 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,60-7,49 (m, 5H), 4,63 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 2H).	478,1	

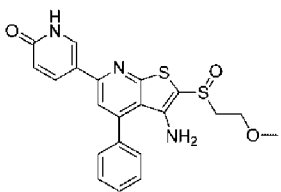
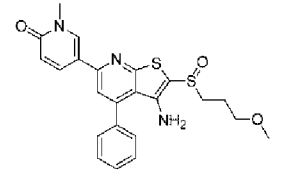
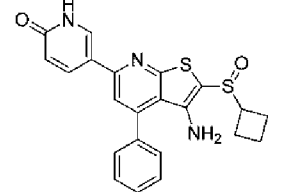
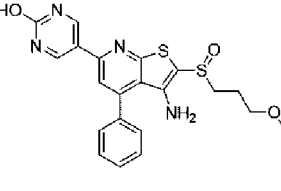
134		9,29 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,82 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58-7,57(m, 5H), 4,60 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,33-3,24 (m, 1H)	464,1	
135		9,40 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,78 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56-7,55 (m, 3H), 7,53-7,51 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,30 (s, 3H), 3,51 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,25-3,23 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 2H).	478,0	
136		9,40 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,82 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 3H), 7,52 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,31 (s, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,72-3,70 (m, 1H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,31-3,29 (m, 1H).	464,0	R-изомер: 100% ee; [α] = +40,2° S-изомер: 94,6% ee; [α] = -45,4°
137		DMSO-d ₆ 9,55 (s, 2H), 9,27 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 4H), 5,05-4,97 (m, 4H), 4,71-4,68 (m, 2H), 4,44-4,34 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,91 (m, 1H)	436,2	

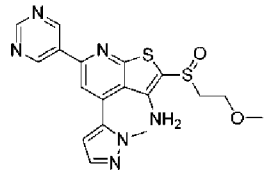
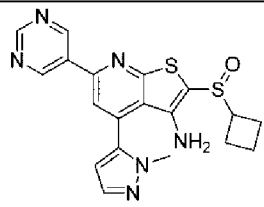
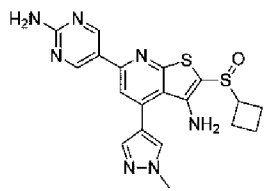
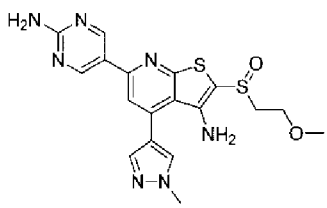
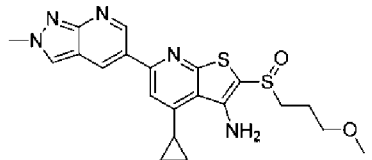
138		DMSO- d_6 9,05 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,67-7,53 (m, 4H), 7,13 (s, 2H), 5,01 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,70 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,72-2,54 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 2H), 2,07-1,85 (m, 2H)	478,0	
139		9,01 (s, 2H), 8,61 (dd, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=4,8$ Гц, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,60 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 2,13 (s, 2H), 3,93-3,87 (m, 3H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,80-2,79 (m, 1H), 2,44-1,99 (m, 5 H).	485,0	R-изомер: 100% ee; [α] = +3,8° S-изомер: 97,7% ee; [α] = -69,4°
140		8,95 (s, 2H), 7,57-7,56 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,97 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,90-3,88 (m, 3H), 3,70-3,66 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 3H).	484,0	
141		8,96 (s, 2H), 7,56-7,48 (m, 4H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,01 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,94-3,80 (m, 4H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,29-3,19 (m, 1H)	470,0	R-изомер: 100% ee; [α] = +40,533°; S-изомер: 99% ee; [α] = -39,950°;
142		DMSO- d_6 9,09 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 5H), 4,91 (s, 2H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 2H), 3,09-3,07 (m, 4H), 2,98-2,97 (m, 4H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 2H), 2,05-1,89 (m, 2H).	583,3	

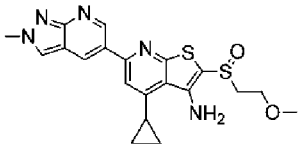
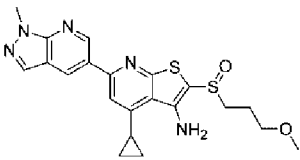
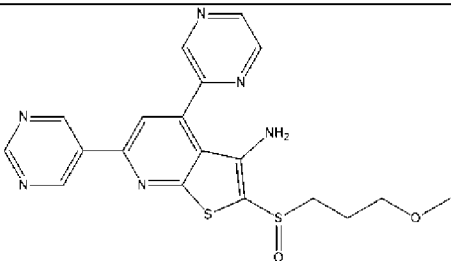
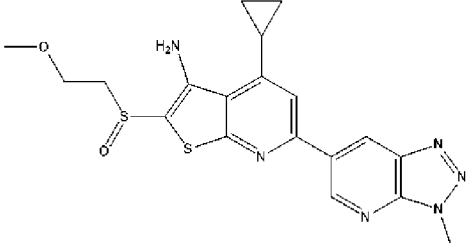
143		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,09 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 5H), 4,91 (s, 2H), 3,87-3,80 (m, 3H), 2,66-2,64 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 3H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,92-1,91 (m, 1H).	480,1	
144		9,02 (s, 2H), 7,56-7,55 (m, 3H), 7,48 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,98-3,93 (m, 3H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 2H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 2H).	480,1	R-изомер: 100% ee; [α] = +80,2° S-изомер: 98,3% ee; [α] = -64,3°
145		8,98 (s, 2H), 7,60-7,44 (m, 5H), 7,36 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 6H), 3,64-3,64 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,35-2,34 (m, 2H), 2,23-2,22 (m, 1H), 2,09-2,05 (m, 2H)	510,2	R-изомер: 100% ee; [α] = +86,3° S-изомер: 100% ee; [α] = -83,1°
146		8,93 (s, 2H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,69-3,57 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H).	509,1	
147		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,08 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,60-7,56 (m, 5H), 4,90 (s, 2H), 4,47 (t, <i>J</i> =5,2 Гц, 2H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 4H), 3,40-3,36 (m, 2H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 3H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,87-1,84 (m, 2H).	510,2	

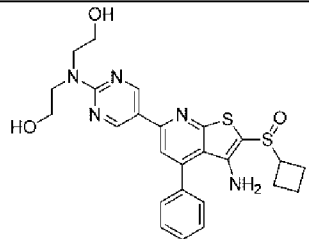
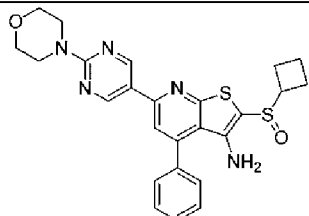
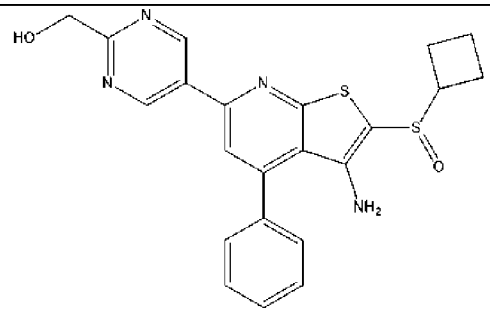
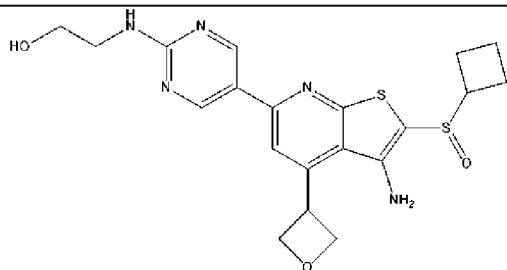
148		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,07 (s, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7,68-7,55 (m, 3H), 7,49-7,40(m, 2H), 4,83 (d, <i>J</i> =3,2 Гц, 2H), 4,72 (t, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 3,84 (t, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,44- 3,41 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,17-2,13(m, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H)	484,1	
149		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,08 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,59-7,38 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 4,78-4,67 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 3H), 2,02-1,92 (m, 2H).	484,1	
150		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,08 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,54 (t, <i>J</i> =6,0 Гц, 2H), 3,42 (t, <i>J</i> =6,2 Гц, 2H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,92 (m, 1H).	484,0	
151		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,09 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68- 7,56 (m, 3H), 7,56-7,49 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,74 (t, <i>J</i> =5,4 Гц, 1H), 3,91-3,78 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H)	500,1	

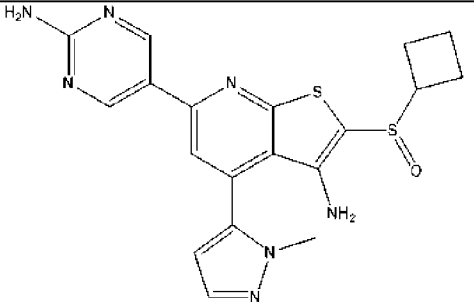
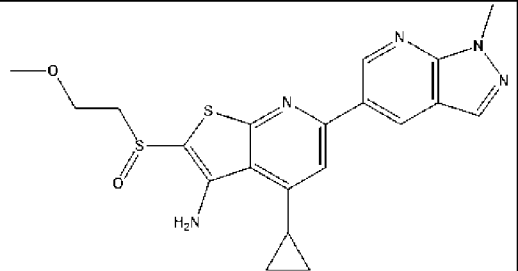
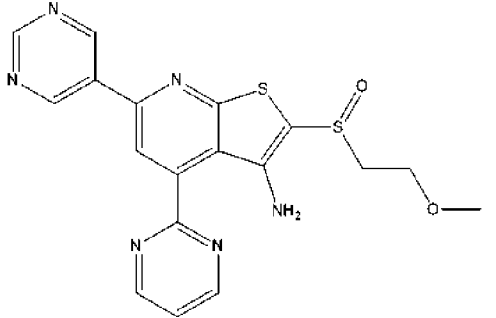
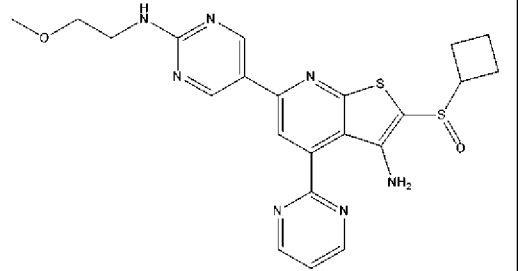
152		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,08 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,74 (t, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,54 (q, <i>J</i> =6,0 Гц, 2H), 3,45-3,41 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H)	500,0	
153		9,01 (s, 2H), 7,86-7,68 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 5,85 (t, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 4,52-4,41 (m, 2H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 2H)	534,3	
154		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,09 (s, 2H), 7,95 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 7,86-7,78 (m, 3H), 7,63 (t, <i>J</i> =5,8 Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H)	534,2	
155		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,03 (s, 2H), 7,56 (t, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,73 (t, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,21-2,15 (m, 3H), 2,08-1,82 (m, 2H), 1,13-1,07 (m, 4H).	430,1	R-изомер: 99% ee; [α] = +165,085° S-изомер: 99% ee; [α] = -142,011°

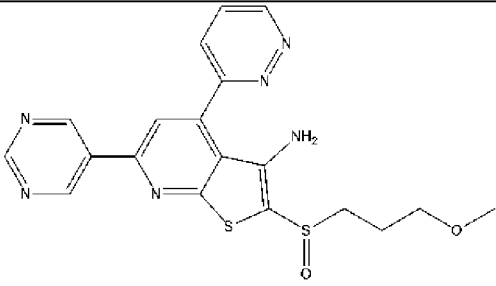
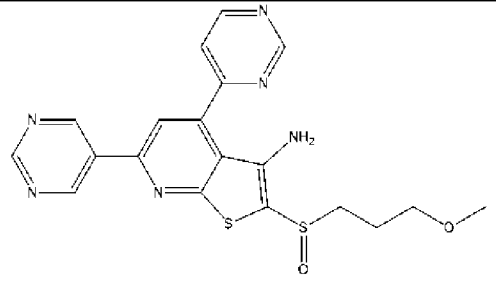
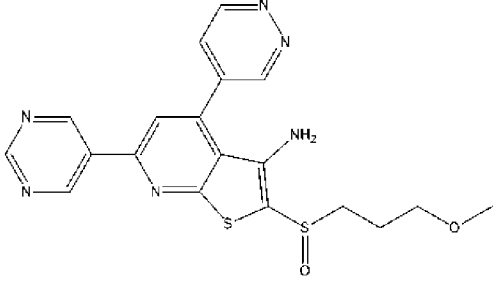
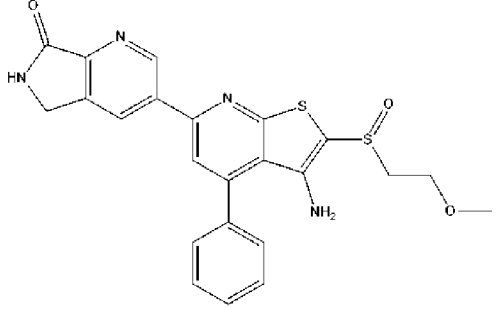
156		DMSO- d_6 8,38 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,31 (dd, $J=2,4$ Гц, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61-7,54 (m, 5H), 6,43 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,22-3,13 (m, 2H)	426,1	
157		DMSO- d_6 8,76 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,32 (dd, $J_1=9,6$ Гц, $J_2=2,4$ Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 5H), 6,52 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,42 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 2H).	454,2	R-изомер: 100% ee; [α] = +42,2° S-изомер: 100% ee; [α] = -42,2°
158		DMSO- d_6 8,35 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,29 (dd, $J_1=9,6$ Гц, $J_2=2,8$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 4H), 6,43 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,01 (dd, $J_1=8,8$ Гц, $J_2=6,4$ Гц, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,69 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,43-4,36 (m, 1H), 3,83 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 3H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H).	478,3	
159		DMSO- d_6 9,38 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (s, 5H), 4,95 (s, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,49 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 2H).	441,1	

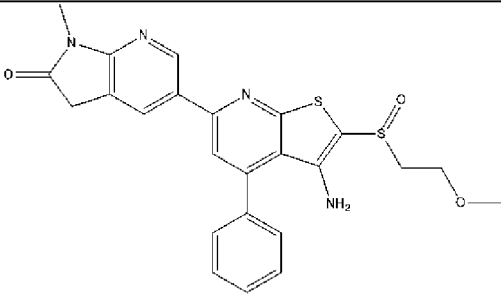
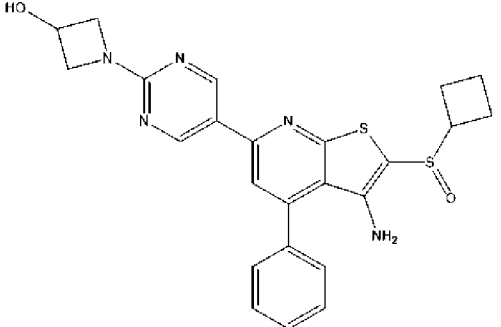
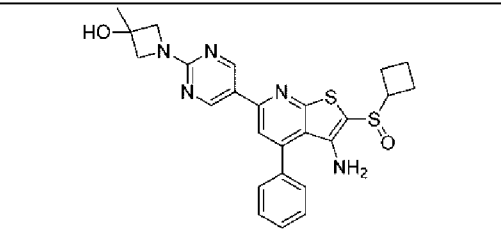
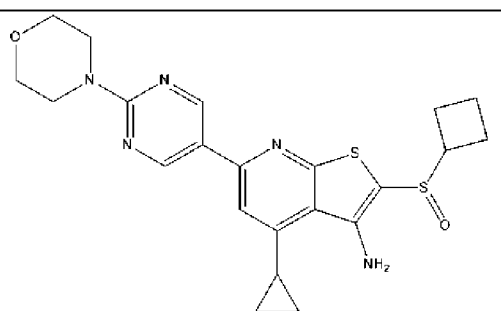
160		9,37 (s, 2H), 9,25 (s, 1H), 7,62 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,45-6,43 (m, 1H), 4,48 (d, $J=28,8$ Гц, 2H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 1H).	415,0	
161		9,44 (s, 2H), 9,32 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,48-2,22 (m, 3H), 2,17-2,04 (m, 2H)	411,2	R-изомер: 100% ee; [α] = +155,822°; S-изомер: 99% ee; [α] = -152,807°;
162		DMSO- d_6 9,02 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,89-3,81 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H)	426,2	R-изомер: 100% ee; [α] = + 147,330°; S-изомер: 100% ee; [α] = - 115,373°;
163		DMSO- d_6 9,03 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,22-3,17 (m, 1H).	430,2	
164		9,36 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,75 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,32 (s, 3H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,33-3,24 (m, 1H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,25-1,18 (m, 2H), 1,17-1,03 (m, 2H)	442,1	R-изомер: 99,1% ee; [α] = +90,130°; S-изомер: 98,6% ee; [α] = -91,799°;

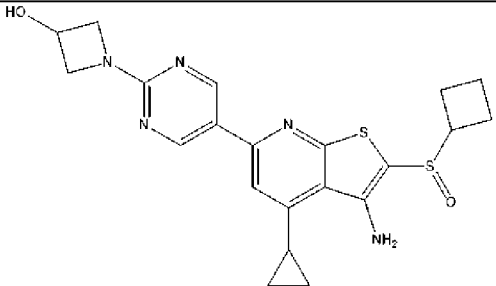
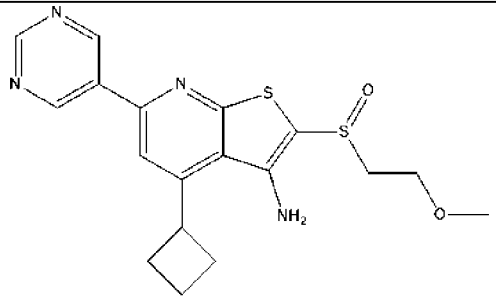
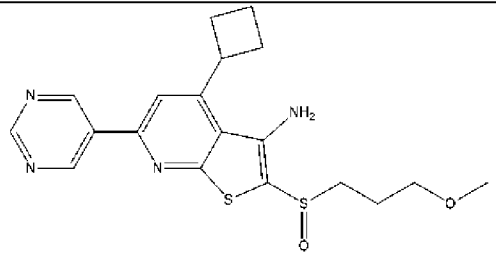
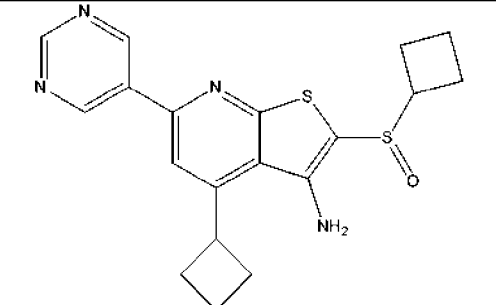
165		9,33 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,74 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,30 (s, 3H), 3,91-3,89 (m, 2H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,34-3,28 (m, 1H), 2,55-2,50 (m, 1H), 1,23-1,20 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 1H).	428,1	R-изомер: 100% ee; [α] = +88,226°; S-изомер: 97% ee; [α] = -96,320°
166		9,23 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,73 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,49 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,33-3,24 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,26-1,18 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 1H), 1,09-1,03 (m, 1H).	442,1	R-изомер: 100% ee; [α] = +97,440°; S-изомер: 98,3% ee; [α] = -105 808°;
167		CD ₃ OD 9,62 (s, 2H), 9,28 (s, 1H), 9,22 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,87-8,84 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 3,54 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H).	427,1	R-изомер: 100% ee; [α] = +138,624°; S-изомер: 100% ee; [α] = -130,813°
168		9,43 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,91 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,42 (s, 3H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,35-3,29 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,16-1,12 (m, 1H), 1,09-1,04 (m, 1H).	429,0	R-изомер: 100% ee; [α] = + 56,429; S-изомер: 98% ee; [α] = -44,012°

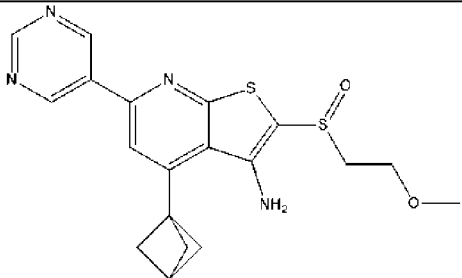
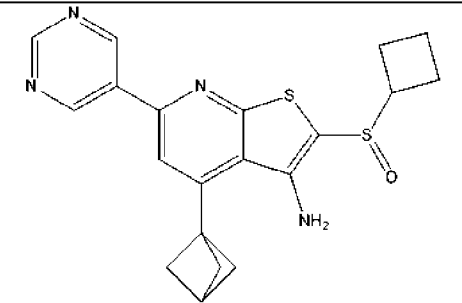
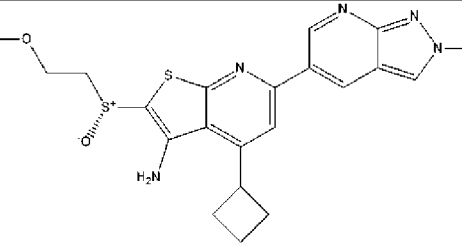
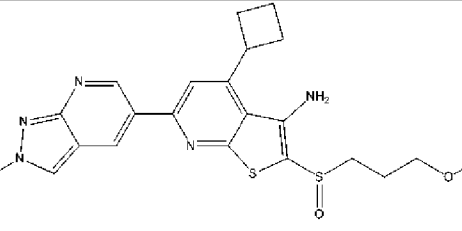
169		9,01 (s, 2H), 7,56-7,55 (m, 3H), 7,48 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,98-3,95 (m, 4H), 3,92-3,90 (m, 4H), 3,78-3,73 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 2H), 2,25-2,22 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 2H).	510,1	R-изомер: 98% ee; [α] = +73,795. S-изомер: 96% ee; [α] = -86,782.
170		9,05 (s, 2H), 7,57-7,56 (m, 3H), 7,50-7,49 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,00-3,93 (m, 5H), 3,83-3,80 (m, 4H), 2,80-2,78 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 2H).	492,1	
171		DMSO-d6 9,54 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,62 (s, 5H), 5,43 (t, J=6,4 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,69 (m, J=6,0 Гц, 2H), 3,91-3,83 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 3H), 2,01-1,90 (m, 2H).	437,2	
172		DMSO-d6 9,10 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,24-5,22 (m, 1H), 5,01-4,95 (m, 3H), 4,93-4,71 (m, 2H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,20-2,14 (m, 3H), 2,02-1,91 (m, 2H).	446,1	

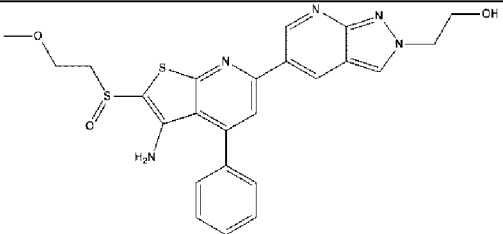
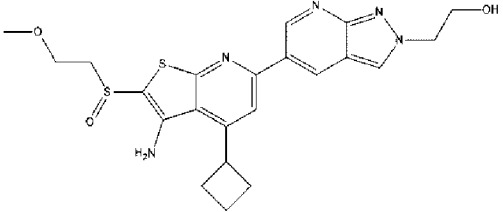
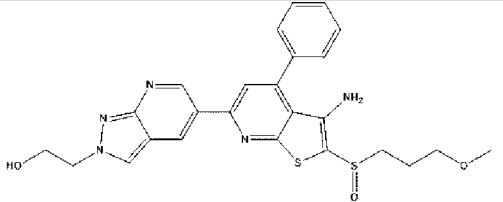
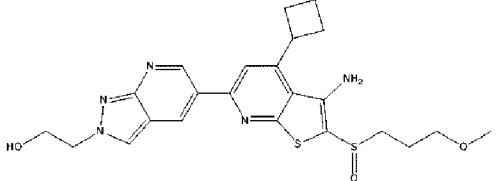
173		9,05 (s, 2H), 7,68 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,52 (d, $J=37,6$ Гц, 2H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,42-2,39 (m, 2H), 2,38-2,37 (m, 1H), 2,13-2,09 (m, 2H).	426,0	R-изомер: 100% ee; [α] = +156,573°; S-изомер: 97% ee; [α] = -174,310°;
174		9,23 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,75 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,74-3,73 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,34-3,29 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 1,23-1,21 (m, 2H), 1,12-1,10 (m, 1H), 1,08-1,07 (m, 1H).	428,1	R-изомер: 100% ee; [α] = +73,395. S-изомер: 100% ee; [α] = -59,486.
175		9,56 (d, $J=4,0$ Гц, 2H), 9,32 (s, 1H), 9,16 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,77 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,32 (s, 2H), 3,76-3,74 (m 1H), 3,64 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,40-3,26 (m, 4H).	413,0	R-изомер: 100% ee; [α] = +127,997. S-изомер: 100% ee; [α] = -231,162.
176		9,08 (s, 2H), 8,98 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,46 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,73 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,00-3,96 (m 1H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 2H).	379,0	

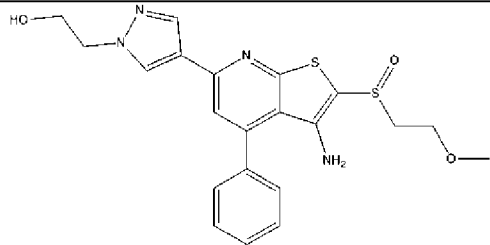
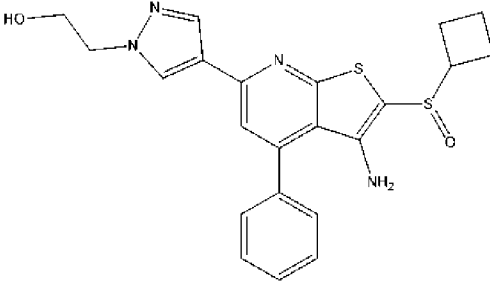
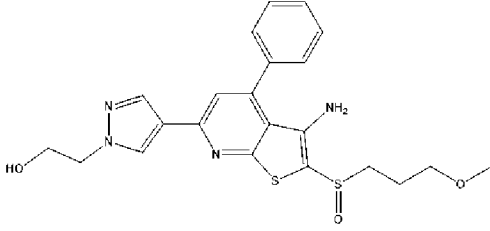
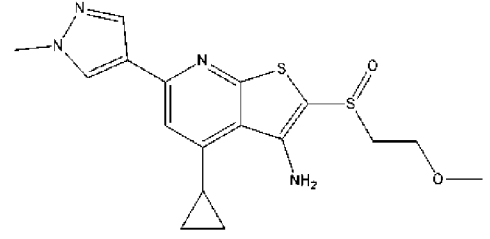
177		DMSO-d ₆ 9,63 (s, 2H), 9,48-7,46 (m, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,39-8,36 (m, 2H), 8,10-8,06 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,43 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H).	427,2	
178		9,47 (s, 2H), 9,44 (d, J=1,2 Гц, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,06 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,80 (dd, J ₁ =4,8 Гц, J ₂ =1,2 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,54 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,31-3,23 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 2H);	427,1	R-изомер: 98,6% ee; [α] = +124,899°; S-изомер: 100% ee; [α] = -141,197°;
179		DMSO-d ₆ 9,60 (s, 2H), 9,51-9,50 (m, 1H), 9,44-9,43 (m, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,45 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 1H), 1,89 (s, 2H).	427,0	
180		9,44 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62-7,48 (m, 5H), 6,74 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,29 (m, 1H).	465,1	R-изомер: 98% ee; [α] = +49,923°; S-изомер: 98% ee; [α] = -43,697°

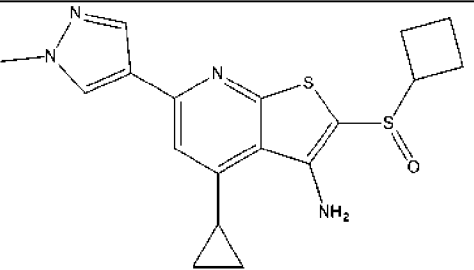
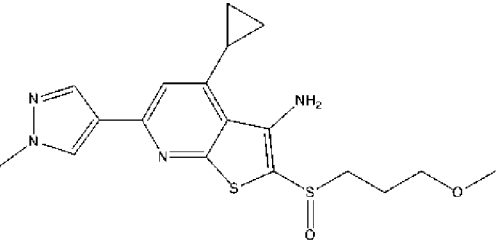
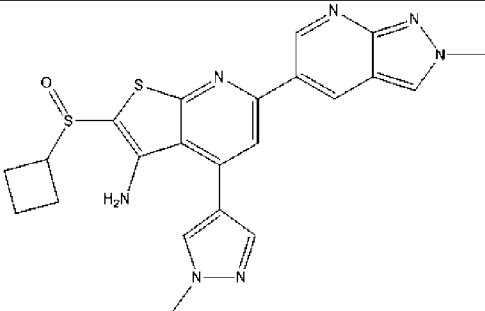
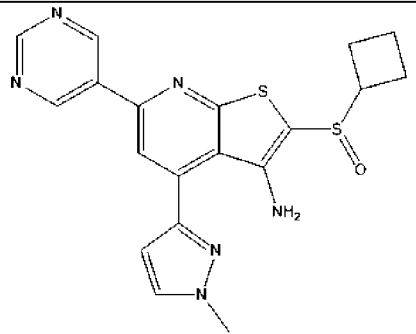
181		8,86 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,38 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,61-7,57 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,32-3,25 (m, 1H).	479,2	
182		8,99 (s, 2H), 7,56-7,49 (m, 5H), 7,36 (s, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, 4H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,98-3,94 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,47-2,45 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,09-2,05 (m, 2H).	478,1	
183		DMSO-d ₆ 9,12 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,64-7,51 (m, 5H), 5,70 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,06-3,93 (m, 4H), 3,84 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,17 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,45 (s, 3H).	492,2	
184		8,99 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 4H), 3,81-3,79 (m, 4H), 2,83-2,80 (m, 1H), 2,51-2,50 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,18-1,16 (m, 2H), 1,05-1,00 (m, 2H).	456,1	

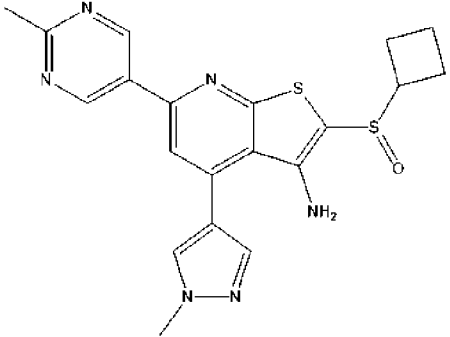
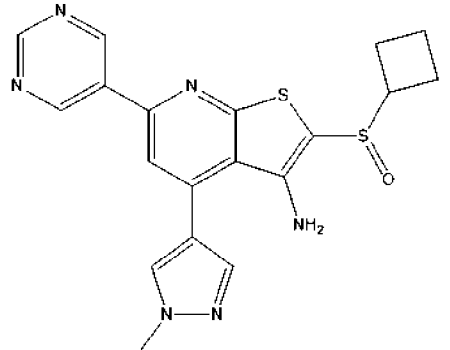
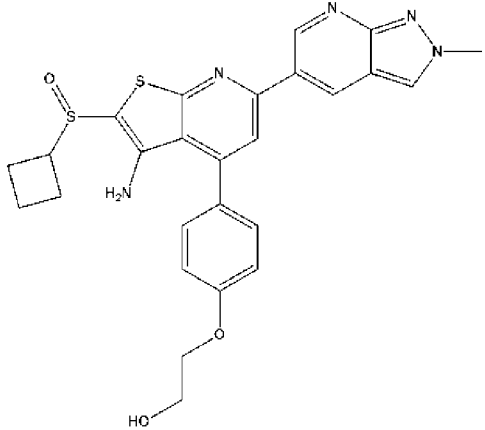
185		8,94 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,84-4,83 (m, 1H), 4,52-4,47 (m, 2H), 4,12-4,09 (m, 2H), 3,98-3,96 (m, 1H), 2,81-2,80 (m, 1H), 2,52-2,50 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 3H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,18-1,16 (m, 2H), 1,08-1,00 (m, 2H).	442,0	
186		9,42 (s, 2H), 9,30 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,32-3,27 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 2H), 2,27-2,14 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H).	389,1	R-изомер: 99% ee; [α] = +55,025°; S-изомер: 100% ee; [α] = - 49,891°;
187		9,40 (s, 2H), 9,28 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,28-4,19 (m, 1H), 3,53 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,55-2,49 (m, 2H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,24-2,13 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 3H).	403,1	
188		DMSO-d ₆ 9,55 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,50-4,41 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 4H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H).	385,3	

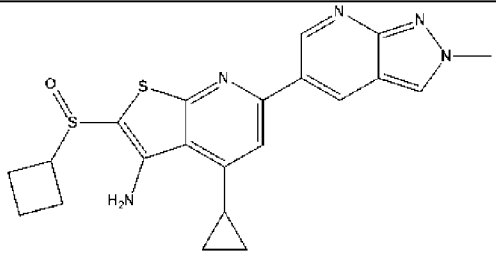
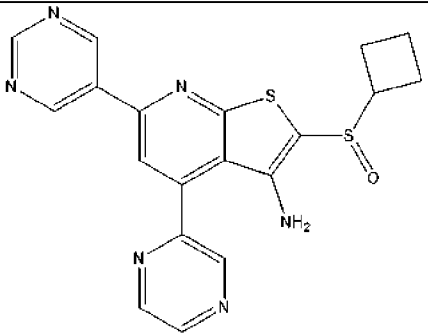
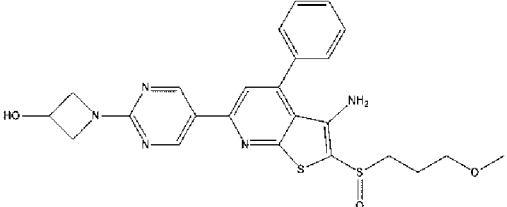
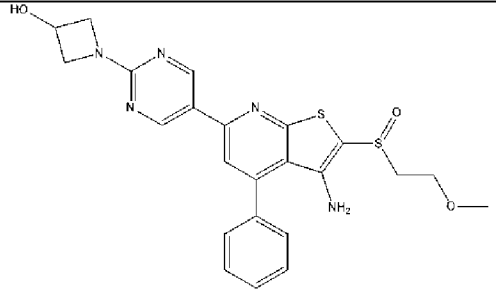
189		9,42 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,47 (s, 6H).	401,0	
190		9,38 (s, 2H), 9,28 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,03-3,95 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,47-2,41 (m, 7H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 2H).	397,1	
191		9,36 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,30 (s, 3H), 4,25-4,16 (m, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,58-2,43 (m, 3H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,23-2,12 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H).	427,1	R-изомер: 99% ee; [α] = +119,373°; S-изомер: 99% ee; [α] = -131,920°;
192		DMSO-d6 9,42 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,03 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,48-4,38 (m, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,45 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,20-3,12 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 4H), 2,15-	456,2	R-изомер: 100% ee; [α] = +23,834°; S-изомер: 97% ee; [α] = -24,371°;

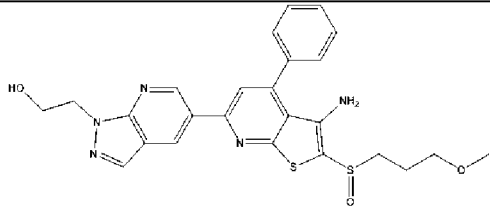
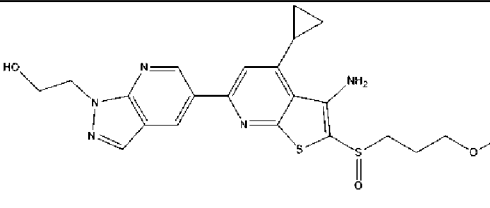
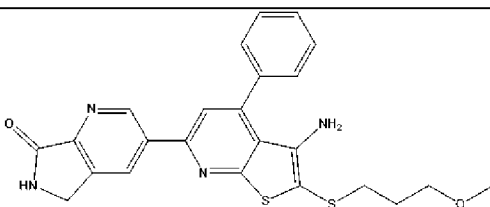
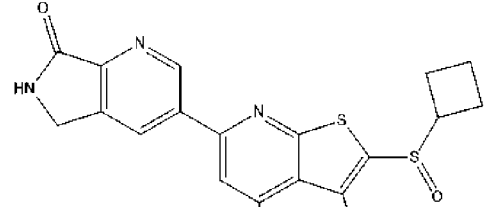
		2,02 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 3H).		
193		9,29 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,72 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 5H), 7,53-7,45 (m, 1H), 4,65-4,57 (m, 4H), 4,37-4,21 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,31-3,23(m, 1H).	494,1	R-изомер: 97,1% ee; [α] = + 48,528°; S-изомер: 97% ee; [α] = - 32,462°;
194		8,92 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,36 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,35-5,32 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,59-4,57 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,24-4,16 (m, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 1H).	472,1	R-изомер: 100% ee; [α] = + 46,840°; S-изомер: 99% ee; [α] = - 44,093°;
195		9,33 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,77 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,53-7,45 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,62-4,58 (m, 2H), 4,35-4,18 (m, 2H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 2H).	508,2	
196		9,21 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,27-4,18 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,53 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,36(s, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,60-2,42 (m, 3H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 1H), 2,09-1,95 (m,	486,1	

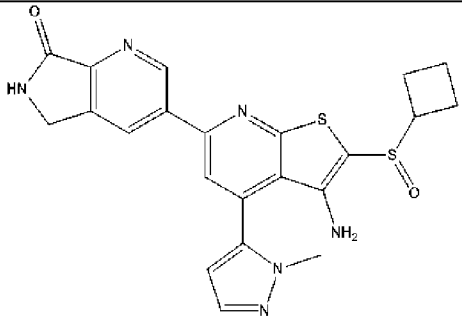
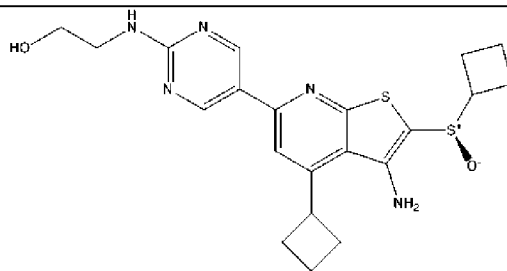
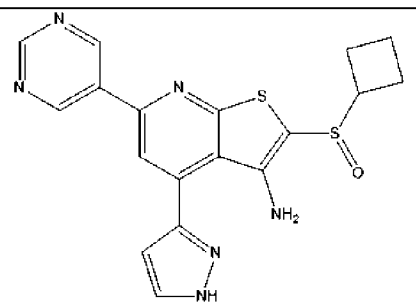
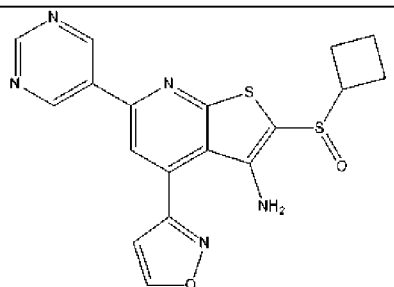
		3H).		
197		8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,33 (t, J=3,2 Гц, 2H), 4,09-4,05 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 1H), 2,95-2,89 (m, 1H)	443,2	
198		MeOD 8,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 3H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 4,29 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,99-3,89 (m, 3H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,17-2,00 (m, 2H).	439,2	
199		8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,57-7,52 (m, 3H), 7,48 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,39-3,45 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,92 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,06-1,98 (m, 2H).	457,0	
200		8,02 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 2H).	377,0	R-изомер: 100% ee; [α] = + 60,777°; S-изомер: 99% ee; [α] = - 68,241°;

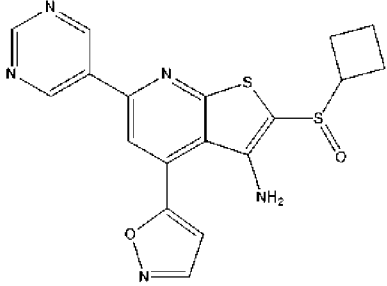
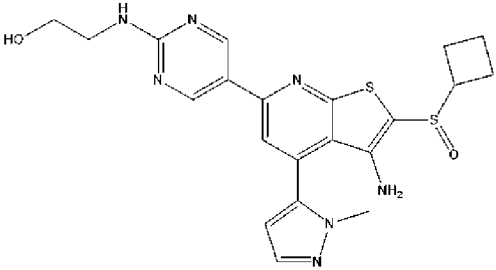
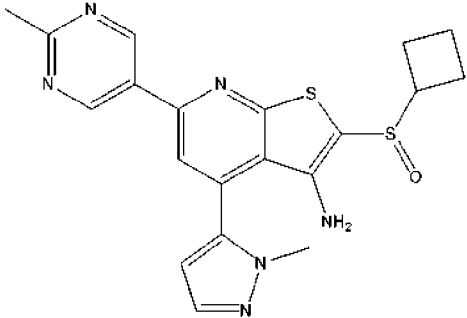
201		8,00 (d, J=5,6 Гц, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,03-3,95 (m, 4H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 3H), 2,40-2,38 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,17-1,15 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 2H).	373,1	
202		8,00 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 4H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,16-1,14 (m, 2H), 1,05-1,00 (m, 2H).	391,0	
203		DMSO-d ₆ 8,70 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,89-3,82 (m, 4H), 2,66-2,63 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 3H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H).	464,1	
204		9,45 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,01 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 2H).	411,0	

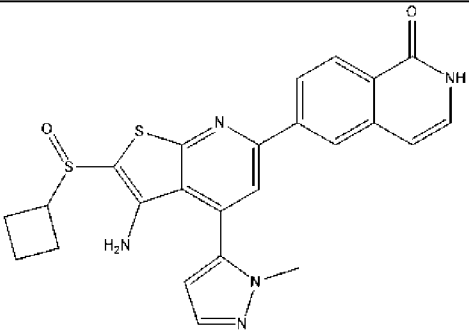
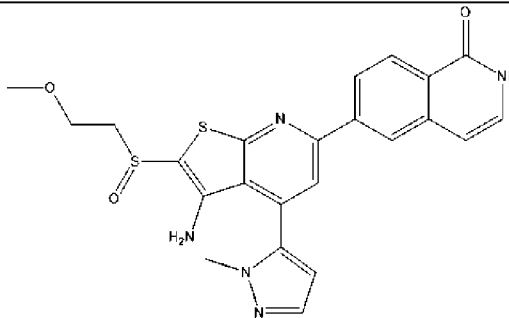
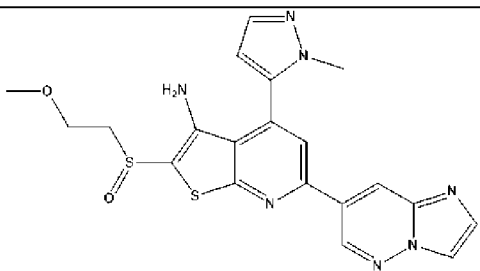
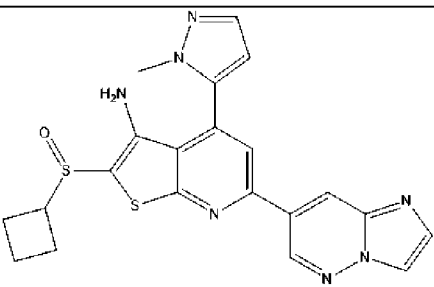
205		9,29 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,03-3,95 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 4H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 2H).	425,0	
206		9,40 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,01-3,95 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 2H), 2,28-2,26 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 2H).	411,0	
207		DMSO-d ₆ 9,41 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,03 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,16 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,94 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H).	520,0	R-изомер: 97% ee; [α] = + 50,037°; S-изомер: 95% ee; [α] = -47,384°;

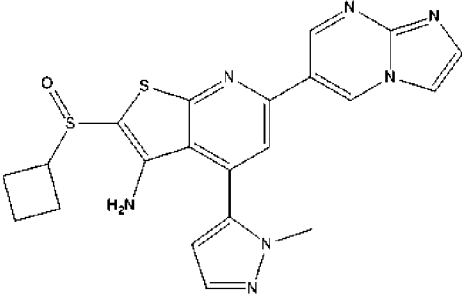
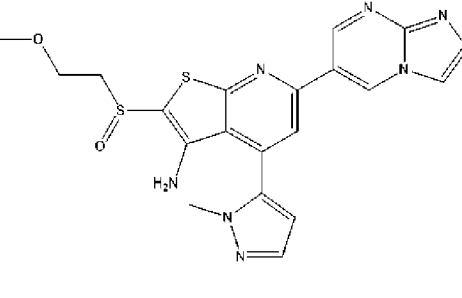
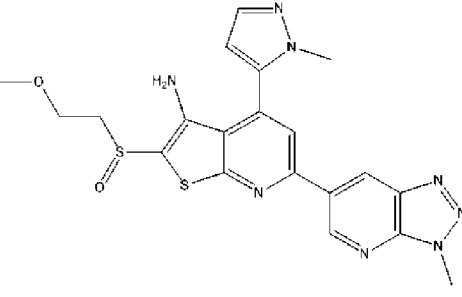
208		9,32 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,29 (s, 3H), 4,03-3,95 (m, 1H), 2,84-2,83 (m, 1H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,41-2,38 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,21-1,19 (m, 2H), 1,10-1,04 (m, 2H).	424,2	R-изомер: 99% ee; [α] = +86,00° S-изомер: 99% ee; [α] = -110,40°
209		DMSO-d6 9,62 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 9,28 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,91-8,89 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H).	409,0	
210		8,93 (s, 2H), 7,60-7,52 (m, 5H), 7,35 (s, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,53-4,45 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,27-3,17 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 2H).	496,1	
211		8,98 (s, 2H), 7,60-7,56 (m, 3H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,53-4,48 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,72 (d, J=6,4 Гц, 1H).	482,1	

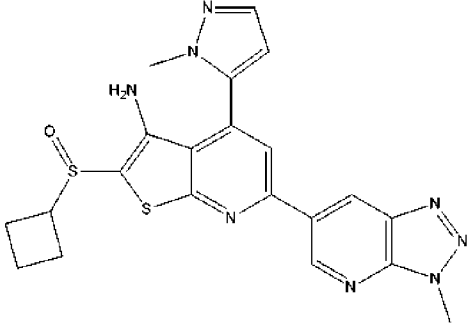
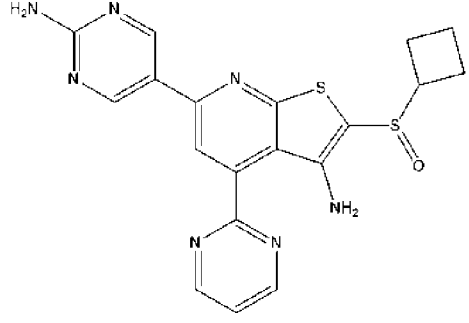
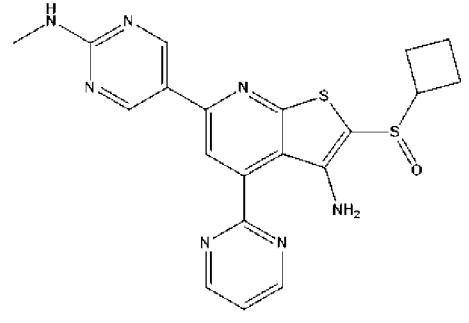
212		DMSO-d ₆ 9,39-3,38 (d, 1H), 9,07-9,06 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,61 (s, 5H), 4,95 (s, 2H), 4,87 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,54 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,91-3,85 (m, 2H), 3,42 (t, J=2,4 Гц, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H).	508	
213		9,19 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,75-4,73 (m, 2H), 4,22-4,18 (m, 3H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,42-3,37 (m, 4H), 3,31-3,27 (m, 1H), 2,57-2,55 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 2H), 1,23-1,21 (m, 2H), 1,13-1,06 (m, 2H).	472,2	
214		9,45 (s, 1H), 8,73 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63-7,50 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 2H).	479,0	
215		DMSO-d ₆ 9,48 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,15 (d, J=4,8 Гц, 2H), 9,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 6,34 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,95-3,89 (m, 1H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 3H), 2,07-1,92 (m, 2H).	463,0	

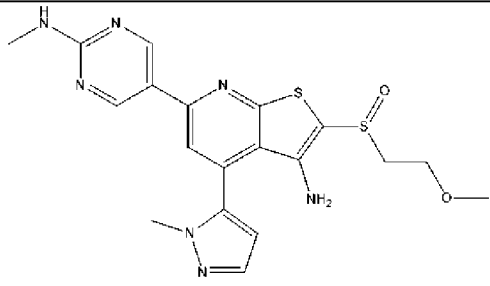
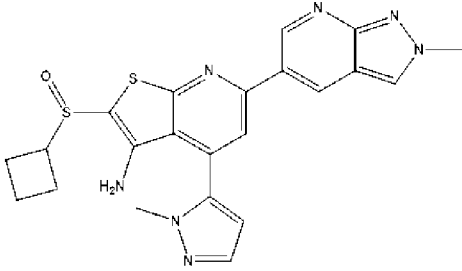
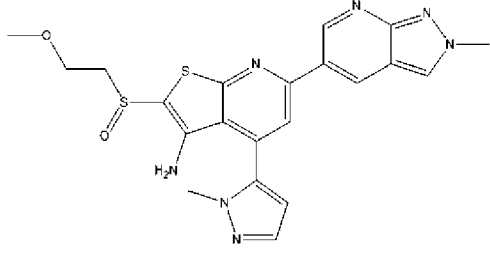
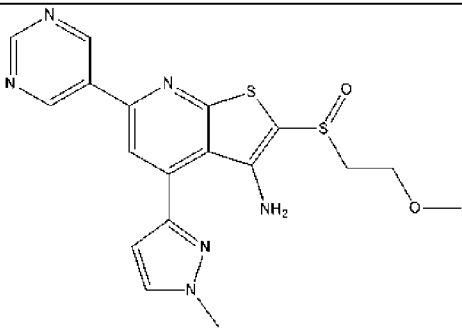
216		DMSO-d ₆ 9,53 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,85 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 3H), 2,15-1,90 (m, 2H).	465,0	
217		8,93 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,03-6,01 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,24-4,15 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 4H), 3,72-3,68 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,53-2,47 (m, 2H), 2,45-2,36 (m, 3H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 3H), 2,02-1,95 (m, 1H).	444,4	R-изомер: 99% ee; [α] = + 158,691°; S-изомер: 100% ee; [α] = - 151,194°;
218		DMSO-d ₆ 9,60 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,25-7,23 (m, 3H), 3,91-3,87 (m, 1H), 2,68-2,67 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 3H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H).	397,1	
219		DMSO-d ₆ 9,60 (s, 2H), 9,32-9,31 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,21 (s, 2H), 3,91 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,27-2,07 (m, 3H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H).	398,1	R-изомер: 99% ee; [α] = + 222,308°; S-изомер: 100% ee; [α] = - 277,961°;

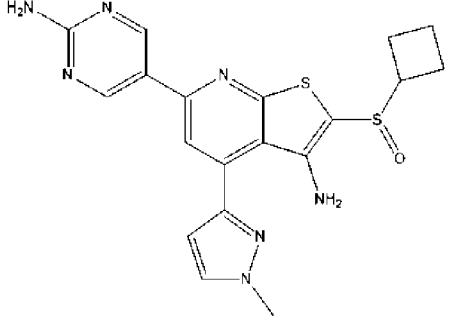
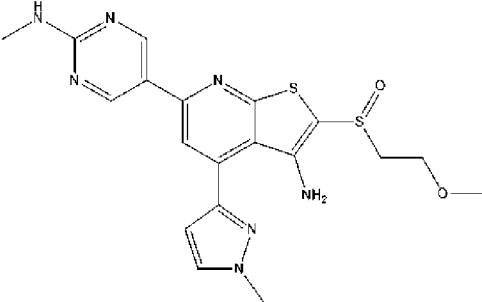
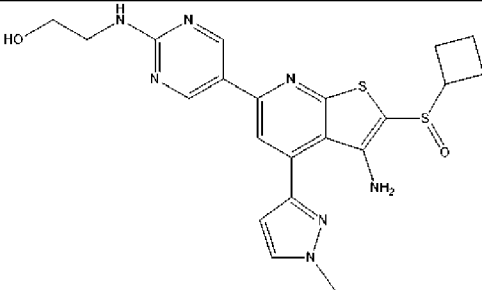
220		9,44 (s, 2H), 9,32 (s, 1H), 8,52 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,80 (d, J=1,6 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,02-3,94 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 2H).	398,1	
221		DMSO-d6 9,10 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,73 (t, J=5,6 Гц, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H), 2,65-2,64 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 3H), 2,15-1,90 (m, 2H).	470,2	R-изомер: 99% ee; [α] = +101,844°; S-изомер: 99% ee; [α] = -86,901°;
222		DMSO-d6 9,47 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,70 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,67-2,66 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 3H), 2,15-1,90 (m, 2H).	425,2	

223		8,29-8,28 (m, 1H), 8,53 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,14 (t, J=6,4 Гц, 1H), 6,65 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,66-4,47 (m, 2H), 4,03-3,89 (m, 1H), 3,82-3,71 (s, 3H), 2,92-2,76 (m, 1H), 2,50-2,18 (m, 3H), 2,15-1,99 (m, 2H).	476,3	
224		DMSO-d ₆ 11,35-11,33 (m, 1H), 8,59 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,38-8,36 (m, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,72 (d, J=2 Гц, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,71-6,68 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,79-3,76 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,27-3,22 (m, 1H)	480,1	
225		9,28 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,56 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,59-4,53 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,29 (m, 1H)	454,1	
226		9,27 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,55 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J=1,6 Гц, 2H), 7,68 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,56 (d, J=38,4 Гц, 2H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,47-2,22 (m, 3H), 2,17-2,03 (m, 2H).	450,1	

227		DMSO-d₆ 9,88 (d, J=2,8 Гц, 1H), 9,36 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,26-2,12 (m, 3H), 2,09-1,88 (m, 2H)	450,1	R-изомер: 98% ee; [α] = +64,999 °; S-изомер: 99% ee; [α] = -223,632 °
228		DMSO-d₆ 9,91 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,38 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,82 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,72 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,67 (d, J=1,2 Гц, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,77-3,73 (m, 4H), 3,66 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 4H).	454,2	
229		DMSO-d₆ 9,64 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,35 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,71 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,36 (s, 3H), 3,78-3,72 (m, 4H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,26-3,21 (m, 1H).	469,3	

230		DMSO-d₆ 9,62 (s, 1H), 9,33 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,70 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,36 (s, 3H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H).	465,2	R-изомер: 97% ee; [α] = +146,313°; S-изомер: 100% ee; [α] = -145,920°;
231		DMSO-d₆ 9,12 (d, J=5,2 Гц, 2H), 9,02 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,73 (t, J=4,8 Гц, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,21 (s, 2H), 3,88 (t, J=6,0 Гц, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,21-2,16 (m, 3H), 2,02-1,90 (m, 2H).	424,2	
232		9,09 (s, 2H), 8,98 (d, J=4,8 Гц, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,46 (t, J=4,8 Гц, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,40-5,38 (m, 1H), 3,98 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3,11-3,09 (m, 3H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 2H), 2,27-2,25 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 2H).	438,2	

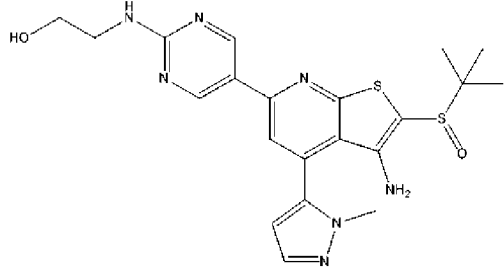
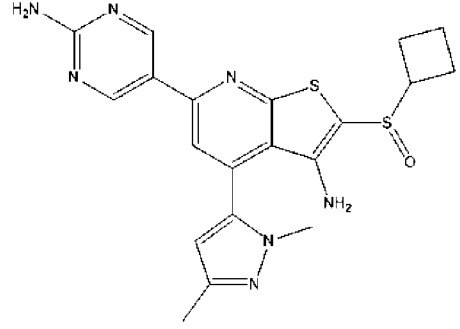
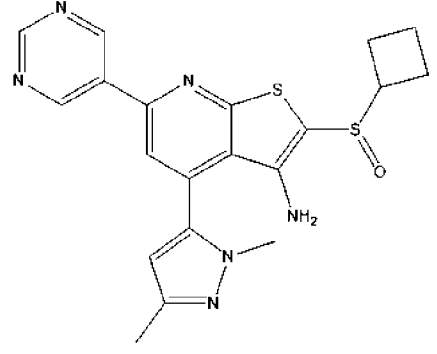
233		9,03 (s, 2H), 7,67 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,49-6,48 (m, 1H), 5,43 (t, J=4,8 Гц, 1H), 4,52-4,45 (m, 2H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,11-3,10 (m, 3H).	444,2	R-изомер: 98% ee; [α] = +95,687. S-изомер: 98% ee; [α] = -111,509.
234		DMSO-d6 9,44 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,06 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,67-2,60(m, 1H), 2,24-2,15 (m, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H).	464,3	
235		DMSO-d6 9,45 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,08 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,77-3,72 (m, 4H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 1H).	468,3	R-изомер: 100% ee; [α] = + 42,112°; S-изомер: 96% ee; [α] = -39,840°;
236		DMSO-d6 9,60 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,03 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,05 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,28-3,20 (m, 1H).	415,0	

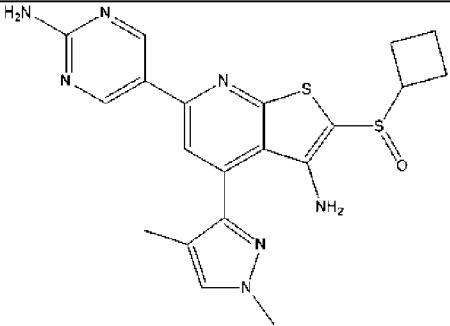
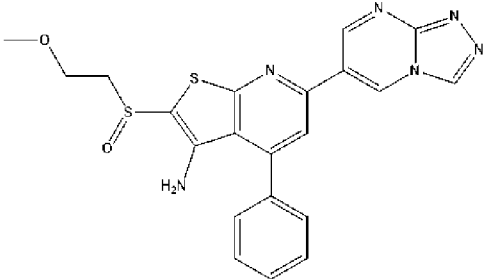
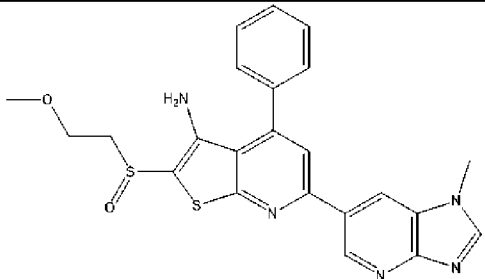
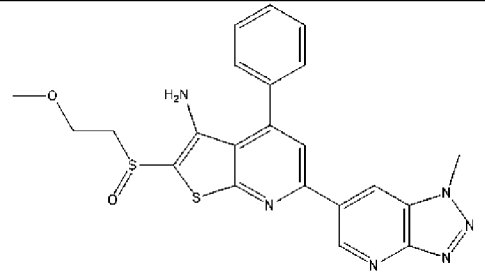
237		DMSO-d₆ 9,08 (s, 2H), 7,99 (s, 2H), 7,14 (s, 3H), 6,92 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,93-3,82 (s, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 3H), 2,09-1,88 (m, 2H).	426,1	
238		DMSO-d₆ 9,12 (s, 2H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,15 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,78-3,69 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,25-3,17 (m, 1H), 2,90 (d, J=4,8 Гц, 3H)	444,1	
239		DMSO-d₆ 9,10 (s, 2H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,13 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,48-3,41 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 3H), 2,06-1,88 (m, 2H).	470,1	

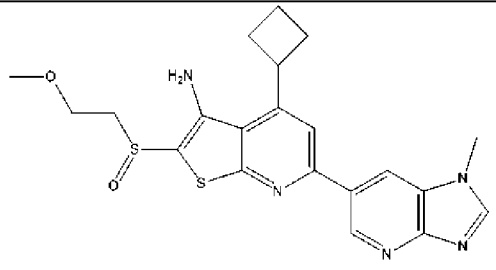
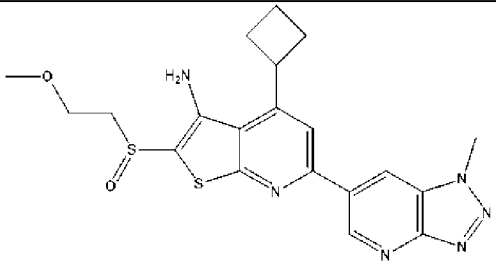
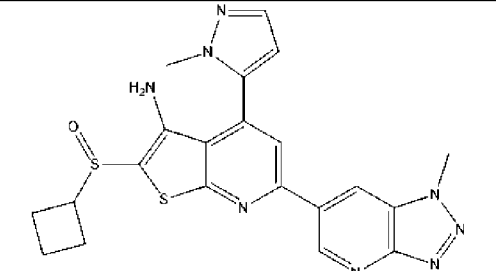
240		DMSO-d ₆ 9,44 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,05 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,93-3,84 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 3H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H).	464,2	
241		DMSO-d ₆ 9,45 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,06 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,21 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,99 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,73-3,72 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,38-3,37 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,29-3,23 (m, 1H).	468,1	R-изомер: 100% ee; [α] = +79,150. S-изомер: 100% ee; [α] = -82,080.
242		DMSO-d ₆ 10,03 (m, 1H), 9,41 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,71 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 3H), 2,15-1,93 (m, 2H).	411,0	
243		9,02 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,70-3,69 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,28-3,22 (m, 1H), 2,52-2,42 (m, 4H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 1H).	404,2	

244		9,90 (dd, J1=2,4 Гц, J2=1,2 Гц, 1H), 9,36 (dd, J1=5,2 Гц, J2=1,2 Гц, 1H), 8,19 (dd, J1=5,6 Гц, J2=2,4 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,31-4,22 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 2H), 2,51-2,40 (m, 2H), 2,29-2,16 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H).	389,0	
245		DMSO-d6 9,42 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,03 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,54 (t, J=5,4 Гц, 2H), 4,47-4,39 (m, 1H), 3,93 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,47-2,43 (m, 2H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,24-2,13 (m, 3H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H).	468,1	
246		8,97 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 5,98-5,91 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 3H), 3,82 (s, 1H), 3,73-3,66 (m, 3H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,31-3,23 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 2H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,24-2,11 (m, 1H), 2,05-1,95 (s, 1H)	448,1	R-изомер: 98,2% ee; [α] = +35,337; S-изомер: 94,8% ee; [α] = -36,966.

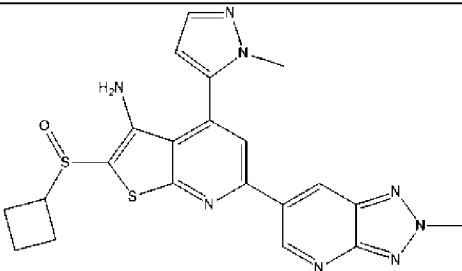
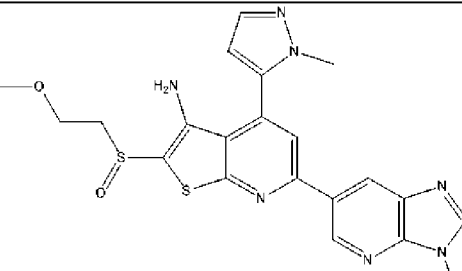
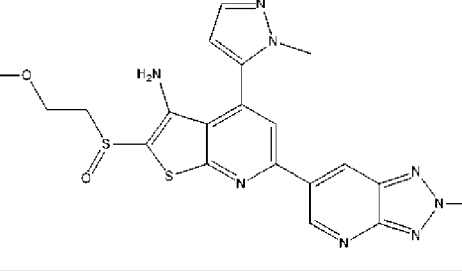
247		9,04 (s, 2H), 8,50 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,76 (d, J=1,6 Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,97 (t, J=8,4 Гц, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 2H).	413,1	
248		DMSO-d6 9,29 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,12 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,64 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,39 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,71 (t, J=5,6 Гц, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 2H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,25-2,11 (m, 3H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H).	457,2	
249		DMSO-d6 9,62 (s, 2H), 9,34 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,45 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,26 (s, 2H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,28-3,23 (m, 1H).	402,0	
250		8,92 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,16-6,13 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,22-4,14 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,76-3,64 (m, 2H), 2,54-2,37 (m, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).	446,1	

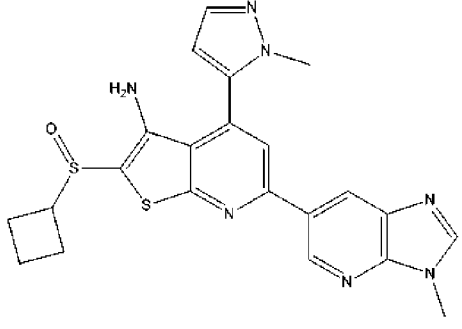
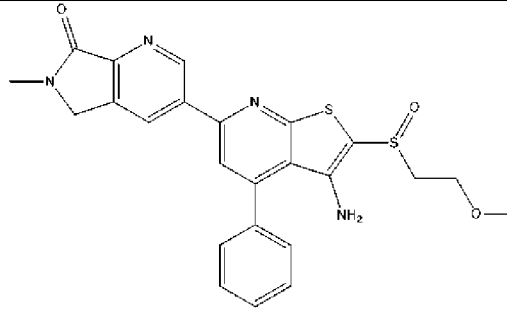
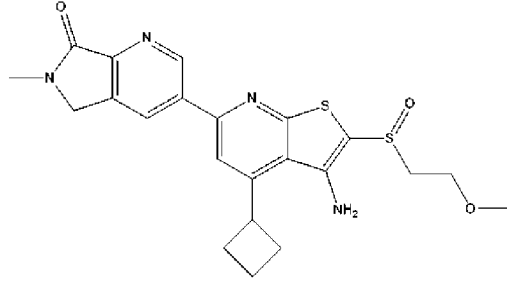
251		DMSO-d₆ 9,10 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,73 (t, J=5,6 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,46-3,40 (m, 2H), 1,27 (s, 9H).	472,1	
252		9,03 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,25 (d, J=4,4 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,64-4,55 (m, 2H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,89-2,75 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 5H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 2H).	440,1	
253		9,43 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,66 (d, J=26,4 Гц, 2H), 4,03-3,88 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,48-2,32 (m, 5H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 2H).	425,2	

254		DMSO-d ₆ 9,03 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,87-3,81 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H)	440,0	
255		DMSO-d ₆ 10,21 (d, J=2,8 Гц, 1H), 9,72 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,63 (m, 5H), 5,02 (s, 2H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 1H).	451,1	R-изомер: 100% ee; [α] = +40,213°; S-изомер: 100% ee; [α] = -75,514°;
256		9,22 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,62 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 5H), 4,61 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,3,90-3,85 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,32-3,25 (m, 1H).	464,1	R-изомер: 100% ee; [α] = + 28,687°; S-изомер: 98% ee; [α] = - 31,782°;
257		DMSO-d ₆ 9,58 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,22 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64 (s, 5H), 5,01 (s, 2H), 4,42 (s, 3H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,27-3,20 (m, 1H).	465,0	

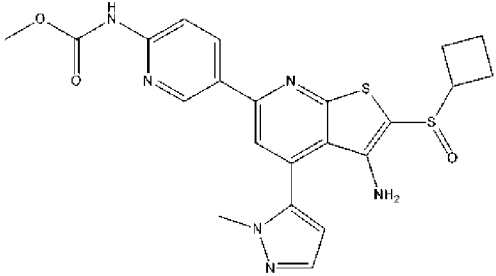
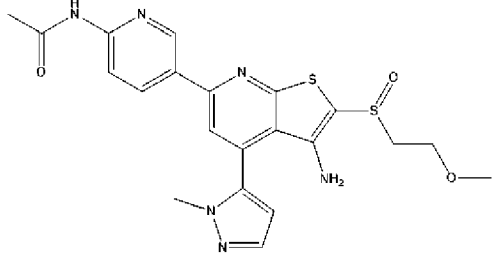
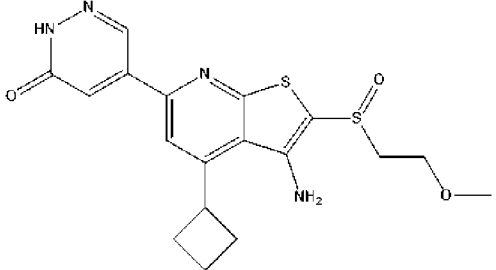
258		9,14 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 3H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H).	442,0	R-изомер: 100% ee; [α] = + 95,240°; S-изомер: 98% ee; [α] = - 91,873°;
259		DMSO-d ₆ 9,54 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,14 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,52-4,44 (m, 4H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 4H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H).	443,0	
260		DMSO-d ₆ 9,57 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,22 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,71 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,42 (s, 3H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,26-2,12 (m, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H).	465,2	

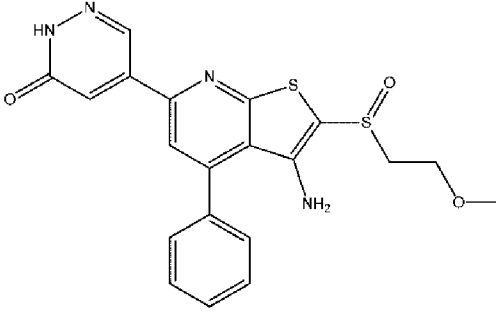
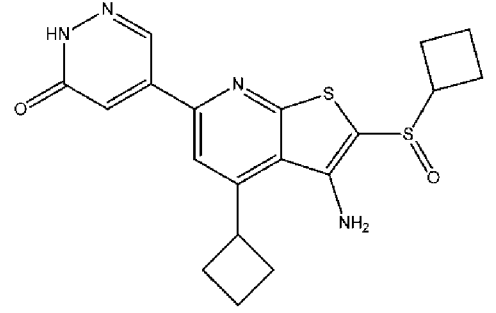
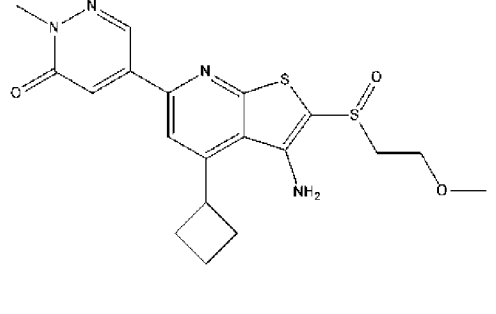
261		9,21 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,60-4,49 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,47-2,32 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 2H).	464,1	R-изомер: 100% ee; [α] = +77,141°; S-изомер: 97% ee; [α] = -59,110°
262		9,15 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,67 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H)	442,0	R-изомер: 100% ee; [α] = + 106,108°; S-изомер: 99% ee; [α] = - 96,478°;
263		DMSO-d6 9,54 (d, J=6,0 Гц, 1H), 9,30 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,35 (s, 3H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,50-2,36(m, 4H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H).	443,2	
264		DMSO-d6 9,60 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,60 (s, 3H), 4,50-4,41 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 4H),	443,2	

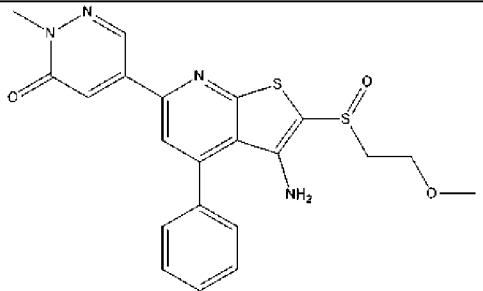
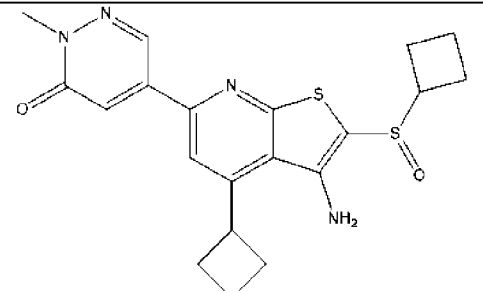
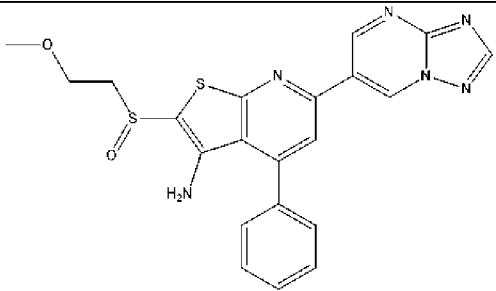
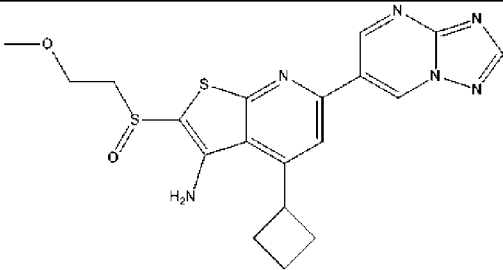
		2,14-2,02(m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H).		
265		DMSO-d ₆ 9,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,70 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,59 (s, 3H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,74-2,61 (m, 1H), 2,26-2,13(m, 3H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H).	465,2	
266		DMSO-d ₆ 9,28 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,89 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,79-3,71 (m, 4H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 1H).	468,0	
267		DMSO-d ₆ 9,65 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,23 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,71 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,59 (s, 3H), 3,78-3,72 (m, 4H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 1H).	469,2	R-изомер: 98% ee; [α] = + 106,322°; S-изомер: 95% ee; [α] = - 98,728°;

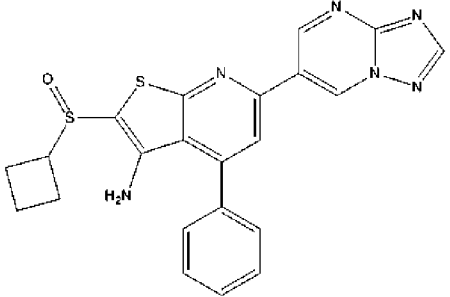
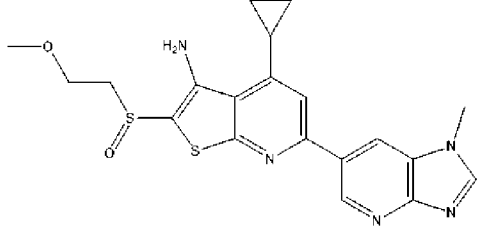
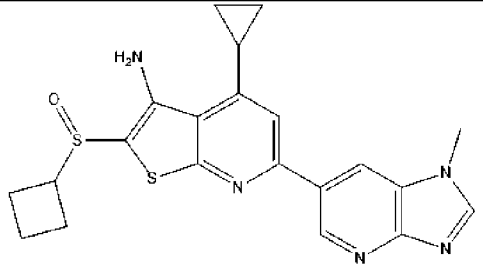
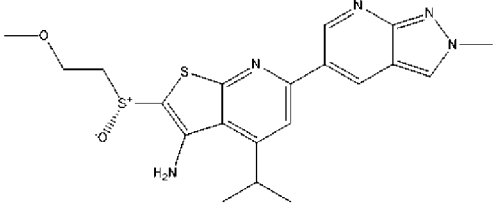
268		9,19 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,75 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,69 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,61-4,51 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 2H).	464,0	
269		9,38 (s, 1H), 8,68 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,31-3,25 (m, 1H).	479,2	
270		9,36 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,59-2,47 (m, 3H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,26-2,15 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H)	457,2	

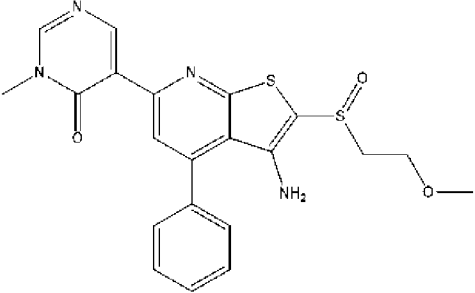
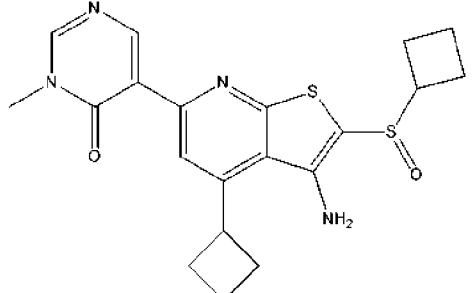
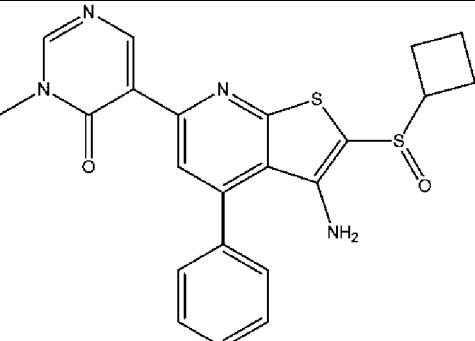
271		9,40 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,84 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,76 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,41 (t, J=4,8 Гц, 2H), 4,31 (s, 3H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 2H), 3,72-3,67(m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,34-3,27 (m, 1H).	512,2	R-изомер: 99% ee; [α] = + 61,878°; S-изомер: 99% ee; [α] = -59,924°;
272		8,91 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,48 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,33 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,31-3,23 (m, 1H), 2,25 (s, 3H).	482,2	
273		DMSO-d6 10,51 (s, 1H), 9,13 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,81 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,77-8,76 (m, 1H), 8,62-8,59 (m, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 1H).	484,1	
274		9,00 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,50-8,32 (m, 2H), 8,14 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,33-3,25 (m, 1H),	461,1	

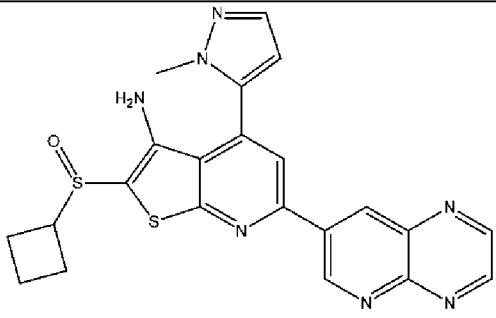
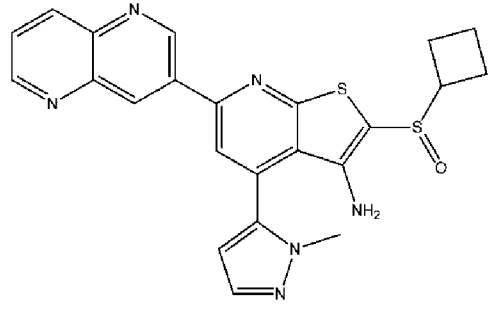
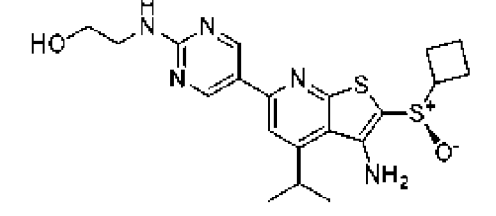
		2,57-2,35 (m, 4H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H).		
275		9,02 (s, 1H), 8,45-8,42 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,51-6,48 (m, 1H), 4,57-4,47 (m, 2H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,29-2,26 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 2H).	483,1	
276		9,05-9,01 (m, 1H), 8,488,42 (m, 1H), 8,39-8,34 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,54-6,47 (m, 1H), 4,60-4,47 (m, 2H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,28 (s, 3H)	471,1	
277		11,05-10,79 (m, 1H), 8,69 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,73-3,68(m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,33-3,27 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 2H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H).	405,0	

278		10,50-10,46 (m, 1H), 8,69 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,59- 7,57 (m, 4H), 7,49-7,47 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,33-3,26 (m, 1H)	427,0	
279		10,73-10,69 (m, 1H), 8,69 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,29-4,20(m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,57-2,48 (m, 2H), 2,46-2,33 (m, 4H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 3H).	401,0	
280		DMSO-d6 8,67 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,48-4,39 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 4H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 4H), 2,09-2,17 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H).	419,0	

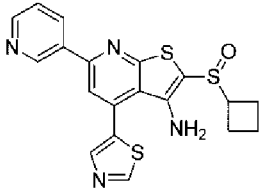
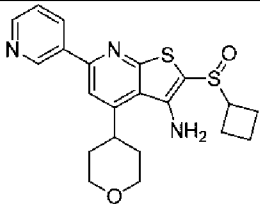
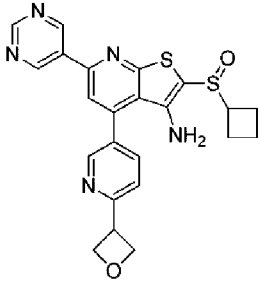
281		8,67-8,65 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 3,92-3,85 (m, 4H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 1H).	441,1	
282		8,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,28-4,19 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,56-2,47 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 4H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 3H).	403,1	
283		9,69-9,63 (m, 1H), 9,58-9,52 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,30 (m, 1H).	451,1	
284		9,62 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,57 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,33-3,27 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H).	429,2	

285		DMSO-d ₆ 10,19 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,71 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,62 (brs, 5H), 4,99 (s, 2H), 3,90-3,83 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,25-2,11 (m, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,92 (m, 1H).	447,1	R-изомер: 99% ee; [α] = +114,673°; S-изомер: 98% ee; [α] = -131,825°
286		DMSO-d ₆ 9,25 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,77 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,73-2,66 (m, 1H), 1,20-1,12 (m, 4H).	428,2	R-изомер: 100% ee; [α] = + 37,928°; S-изомер: 98% ee; [α] = - 47,481°;
287		9,14 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,51 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,02-3,94 (m, 4H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 2H), 1,16-1,11 (m, 1H), 1,07-1,01 (m, 1H).	424,0	R-изомер: 100% ee; [α] = + 84,195°; S-изомер: 97% ee; [α] = - 78,173°;
288		9,37 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,74 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,31 (s, 3H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,74-3,60 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 1H), 1,50 (m, 6H).	430,2	R-изомер: 100% ee; [α] = +30,365°; S-изомер: 98,9% ee; [α] = -45,960°

289		9,08 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,53 (s, 5H), 4,63 (s, 2H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,32-3,26 (m, 1H).	441,0	
290		9,00 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,23-4,15 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 4H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 3H), 2,02-1,95 (m, 1H).	415,0	
291		9,06 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 2H).	437,2	

292		10,02 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,13 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,12 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,04 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,69-4,53 (m, 2H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,49-2,25 (m, 3H), 2,21-2,03 (m, 2H).	462,2	
293		9,81 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,07 (dd, J1=4,4 Гц, J2=1,6 Гц, 1H), 9,02 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,50 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,71-4,51 (m, 2H), 4,04-3,93 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,50-2,23 (m, 3H), 2,20-2,03 (m, 2H).	461,2	
294			432,1	R-изомер: 100% ee; [α] = + 177,876°

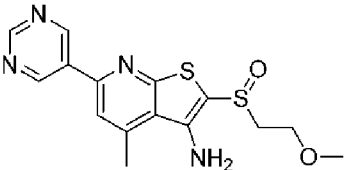
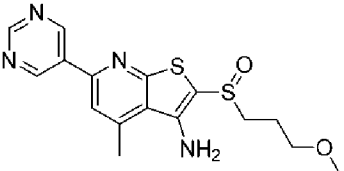
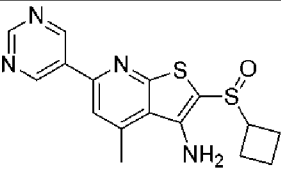
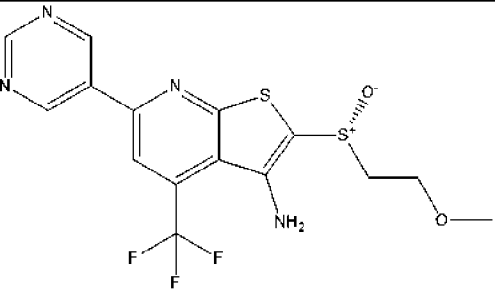
[00559] Следующие соединения получали из известных исходных материалов способом, подобным способу, применяемому для примера 25. Для выбранных соединений энантиомеры были выделены из рацемата с применением хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) и приведены со значениями энантиомерного избытка (ee) и/или вращения плоскости поляризации света. В некоторых случаях получали/выделяли только более активный R-(+)-изомер.

№ приме ра	Структура	400 МГц ЯМР (δ ; CDCl ₃ , если не указано иное)	LC MS (ES ⁺ ; MH ⁺)	Данные о хиральном соединении
95		DMSO-d ₆ 9,36-9,38(m, 2 H), 8,67 (d, J=6,4 Гц, 1H), 8,56 (dd, J ₁ =2,4 Гц, J ₂ =8,0 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,85-3,93 (m, 1H), 2,63-2,70 (m, 1H), 2,14-2,23 (m, 3H), 1,90-2,03 (m, 2H).	413, 0	
96		9,14 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,58 (d, J=6,4 Гц, 1H), 8,26-8,29 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31-7,34(m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,06-4,11 (m, 2H), 3,82-3,90(m, 1H), 3,51-3,59 (m, 3H), 2,68-2,78 (m, 1H), 2,12-2,37 (m, 3H), 1,95-2,04 (m, 2H), 1,86-1,93(m, 4H).	414, 2	
97		9,44 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 8,83 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (dd, J ₁ =2,4 Гц, J ₂ =8,0 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,18-5,14 (m, 2H), 5,03 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,57-4,42 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 3H), 2,13-2,08 (m, 1H).	464, 1	

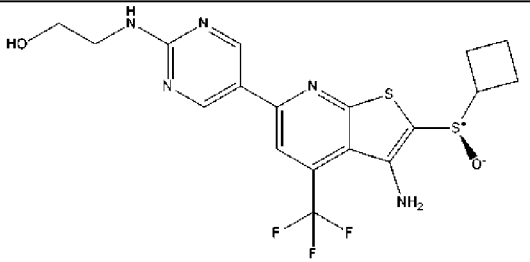
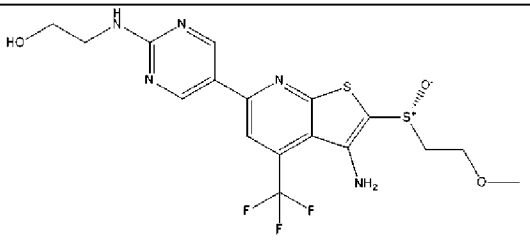
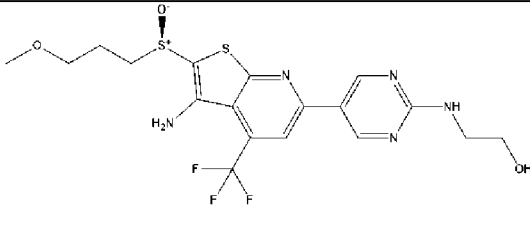
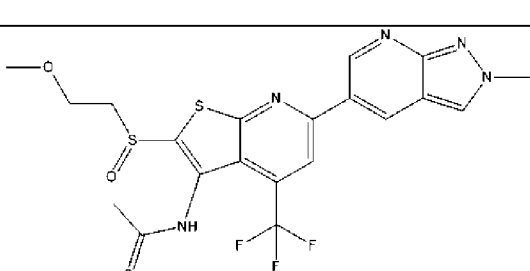
98	2		9,46 (s, 2H), 9,32 (s, 1H), 8,76 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,18 (dd, $J_1=2,4$ Гц, $J_2=8,4$ Гц 1H), 7,83 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,69 (m, 2H), 5,26-5,22 (m, 2H), 4,83 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,42-4,37 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,35-2,21 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 2H).	1	464,	
99	2		DMSO- d_6 9,58 (s, 2H), 9,30 (s, 1H), 8,65 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,43 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 1H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,89-1,82 (m, 2H)	0	440,	R-изомер: 100% ee; $[\alpha] = +65,7^\circ$ S-изомер: 100% ee; $[\alpha] = -49,5^\circ$
00	3		DMSO- d_6 9,58 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 8,65 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,59 (s, 3H)	0	426,	
01	3		9,41 (s, 2H), 9,28 (s, 1H), 8,71-8,70 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,00-3,92 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,27-2,25 (m, 2H), 2,11-2,09 (m, 1H), 2,08-2,07 (m, 2H).	0	422,	

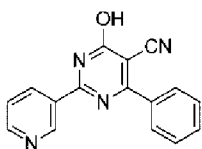
[00560] Следующие соединения получали из известных исходных материалов способом, подобным способу, применяемому для примера 7. В некоторых случаях получали/выделяли только более активный R-(+)-изомер.

№	Структура	400 МГц ЯМР (δ ; CDCl_3 , если не указано)	LCMS	Данные о

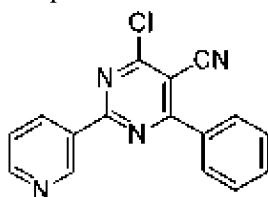
примера		иное)	(ES ⁺ ; MH ⁺)	хиральном соединении
302		9,39 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 2,91 (s, 3H)	349,1	
303		9,41 (s, 2H), 9,30 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 4H), 3,32-3,24 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,14-2,04 (m, 2H).	363,2	
304		9,39 (s, 2H), 9,28 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 2H).	345,1	R-изомер: 100% ee; [α] = +175,431°; S-изомер: 100% ee; [α] = -195,207°;
305		9,47 (s, 2H), 9,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,39-3,31 (m, 1H).	403,0	R-изомер: 100% ee; [α] = +73,873°;

306		9,47 (s, 2H), 9,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,35-3,28 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 2H).	417,0	R-изомер: 100% ee; [α] = +75,521°
307		9,08 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,38-3,30 (m, 1H)	418,0	R-изомер: 100% ee; [α] = +44,975°; S-изомер: 100% ee; [α] = -44,803°
308		9,08 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,34-3,28 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 2H).	432,0	R-изомер: 100% ee; [α] = +124,298°; S-изомер: 100% ee; [α] = -122,651°
309		9,46 (s, 2H), 9,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,07-4,00 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,52-2,24 (m, 3H), 2,07 (s, 2H)	399,0	

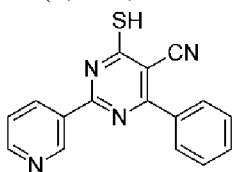
310		9,04 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 5,89-5,86 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,16 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,49-2,20 (m, 2H), 2,17-2,04 (m, 2H).	458,0	R-изомер: 100% ee; [α] = +80,486°;
311		9,07 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 5,88 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,95-3,89 (m, 3H), 3,76-3,65 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,38-3,28 (m, 1H), 3,12 (t, J=4,8 Гц, 1H)	462,0	R-изомер: 100% ee; [α] = + 39,407°; S-изомер: 100% ee; [α] = - 46,148°;
312		9,06 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 5,92-5,88 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,56 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,09 (m, 2H).	476,0	R-изомер: 100% ee; [α] = + 11,507°; S-изомер: 99% ee; [α] = - 11,463°;
313		9,30 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,63 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,38-3,31 (m, 1H), 2,29 (s, 3H).	498,0	



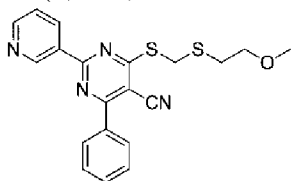
[00561] Пример 314А. 4-Гидрокси-6-фенил-2-(пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбонитрил. Смесь этил-(Z)-2-циано-3-фенил-проп-2-еноата (5,00 г, 24,8 ммоль), пиридин-3-карбоксамидина (5,87 г, 37,20 ммоль, HCl), карбоната калия (10,30 г, 74,50 ммоль) в этаноле (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 15 часов. Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре собирали и растворяли водой, затем добавляли конц. хлористоводородную кислоту, образовалось белое твердое вещество и его фильтровали. Фильтрованный осадок высушивали с получением продукта (5,30 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества.



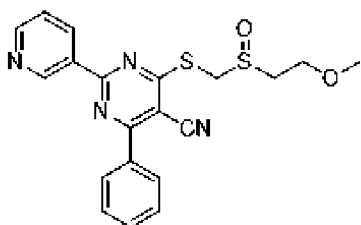
[00562] Пример 314В. 4-Хлор-6-фенил-2-(пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбонитрил. В раствор 4-гидрокси-6-фенил-2-(3-пиридил)пиримидин-5-карбонитрила (5,00 г) в оксихлориде фосфора (50 мл) перемешивали при 100°C в течение 0,5 часа с получением продукта (3,00 г, чистота 98%) в виде белого твердого вещества.



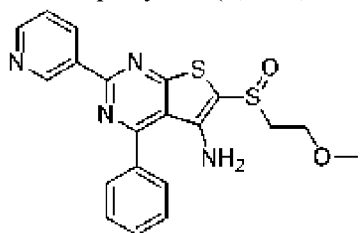
[00563] Пример 314С. 4-Меркапто-6-фенил-2-(пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбонитрил. В раствор примера 150В (3,00 г) в диметилформамиде (20 мл) добавляли сульфид натрия (1,15 г). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов с получением продукта (3,50 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.



[00564] Пример 314D. 4-(((2-Метоксиэтил)тио)метил)тио)-6-фенил-2-(пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбонитрил. Получали с применением стадии 4 общей процедуры, начиная с примера 314С (3,00 г) и 1-(хлорметилсульфанил)-2-метокси-этана (3,63 г), с получением продукта (1,70 г, выход 33%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,70-9,68 (m, 1H), 8,72-8,71 (m, 2H), 8,06-8,04 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 3,63 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,88-2,84 (m, 2H).



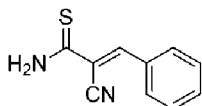
[00565] Пример 314Е. 4-(((2-Метоксиэтилсульфинил)метил)тио)-6-фенил-2-(пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбонитрил. Получали с применением стадии 5 общей процедуры, начиная с примера 314D (1,70 г, 3,02 ммоль) и перекиси водорода (769 мг), с получением продукта (1,60 г, выход 91%) в виде желтого твердого вещества.



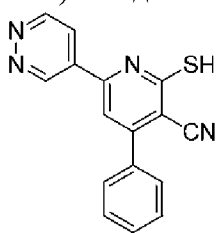
[00566] ПРИМЕР 314. 6-((2-Метоксиэтил)сульфинил)-4-фенил-2-(пиридин-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-амин. Получали с применением стадии 6 общей процедуры, начиная с примера 314Е (1,50 г), с получением продукта (600 мг, выход 56%) в виде желтого твердого вещества.

[00567] ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ 9,76 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,84-8,81 (m, ^1H), 8,73-8,72 (m, ^1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,29-3,28 (m, 1H). LCMS: (ES^+) масса/заряд ($\text{M}+\text{H}^+$) = 411,0.

[00568] Энантиомеры были выделены посредством SFC с получением R-изомера (99% ee, $[\alpha] = +98,739^\circ$) и S-изомера (99% ee, $[\alpha] = -94,777^\circ$).

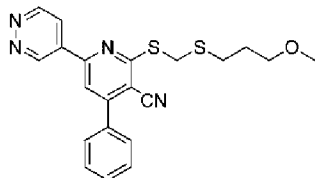


[00569] ПРИМЕР 315А. (Е)-2-Циано-3-фенилпроп-2-ентиамида. В раствор бензальдегида (5 г, 47,12 ммоль) и 2-цианотиоацетамида (4,72 г, 47,12 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли ТЕА (476,76 мг, 4,71 ммоль). Раствор смеси перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Смесь очищали посредством колонки для обращенно-фазовой хроматографии (условия с использованием TFA) с получением целевого соединения (2,5 г, выход 28%) в виде белого твердого вещества.

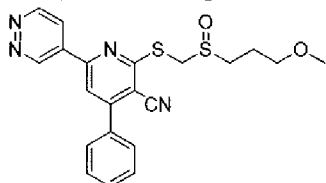


[00570] ПРИМЕР 315В. 2-Меркапто-4-фенил-6-(пиридазин-4-ил)никотинитрил. В раствор примера 315А (2,2 г, 11,69 ммоль) и 1-пиридазин-4-илэтанона (1,43 г, 11,69 ммоль)

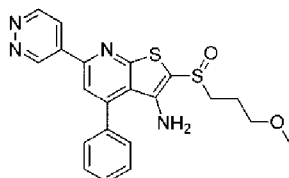
в EtOH (45 мл) добавляли TEA (118,26 мг, 1,17 ммоль, 162,66 мкл). Раствор смеси перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Раствор концентрировали и очищали посредством колонки для обращенно-фазовой хроматографии (условия с использованием основания) с получением целевого соединения (0,5 г, выход 13%) в виде желтого твердого вещества.



[00571] ПРИМЕР 315C. 2-(((3-Метоксипропил)тио)метил)тио)-4-фенил-6-(пиридазин-4-ил)никотинитрил. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с примера 315B (0,50 г, 1,72 ммоль) и (хлорметил)(3-метоксипропил)сульфана (320 мг, 2,07 ммоль), с получением целевого соединения (0,30 г, выход 43%) в виде коричневого твердого вещества.



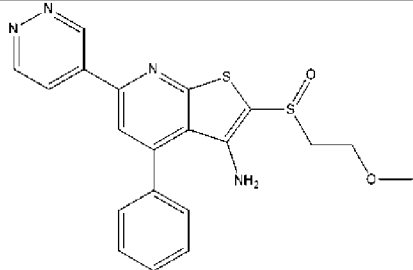
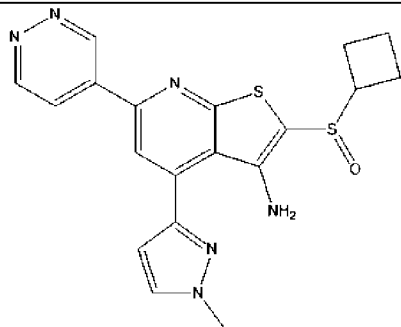
[00572] ПРИМЕР 315D. 2-(((3-Метоксипропил)сульфинил)метил)тио)-4-фенил-6-(пиридазин-4-ил)никотинитрил. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с примера 315C (300 мг, 0,73 ммоль) и H₂O₂ (167 мг, 1,47 ммоль, чистота 30%), с получением целевого соединения (300 мг, выход 96%) в виде желтого твердого вещества.

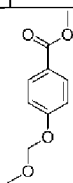


[00573] ПРИМЕР 315. 2-((3-Метоксипропил)сульфинил)-4-фенил-6-(пиридазин-4-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с примера 315D (300 мг, 0,71 ммоль), с получением целевого соединения (70 мг, выход 23%) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺ = 425,0 HPLC: tR=1,912 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,03 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 9,40-9,39 (m, 1H), 8,47-8,45 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 5H), 5,01 (s, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H).

[00574] Следующие соединения получали из известных исходных материалов способом, подобным способу, применяемому для примера 315. Для выбранных соединений энантимеры были выделены из рацемата с применением хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) и приведены со значениями энантиомерного избытка (ee)

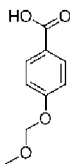
и/или вращения плоскости поляризации света. В некоторых случаях получали/выделяли только более активный R-(+)-изомер.

№ прим ера	Структура	400 МГц ЯМР (δ ; CDCl ₃ , если не указано иное)	LCMS (ES ⁺ ; MH ⁺)	Данные о хиральном соединении
316		9,92 (s, 1H), 9,38-9,36 (m, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 3H), 7,54-7,52 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,74-3,73 (m, 1H), 3,63-3,62 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,31-3,30 (m, 1H).	411,0	R-изомер: 99,5% ee; [α] = +98,048°; S-изомер: 99,7% ee; [α] = -90,514°
317		DMSO-d ₆ 10,06 (dd, J1=2,4, J2=1,2 Гц, 1H), 9,42 (dd, J1=5,6, J2=1,2 Гц, 1H), 8,48-8,46 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,06 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,96-3,88 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,30-2,09 (m, 3H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,97-1,92 (m, 1H).	429,3	

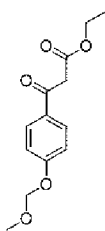


[00575] ПРИМЕР 318А. Метил-4-(метоксиметокси)бензоат. В раствор метил-4-гидроксibenзоата (20 г, 131,45 ммоль) и карбоната калия (54,50 г, 394,36 ммоль) в ацетоне (200 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Хлор(метокси)метан (21,17 г, 262,90

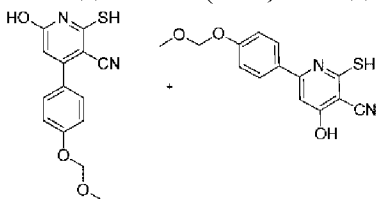
ммоль) затем добавляли по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония и водный слой экстрагировали с помощью 30 мл этилацетата (10 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали с помощью 60 мл солевого раствора (30 мл * 2), высушивали над MgSO_4 и концентрация под вакуумом с получением целевого соединения (30 г, неочищенное) в виде желтого масла.



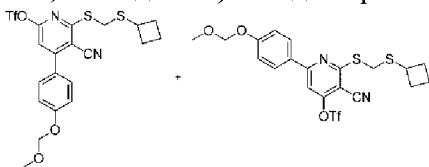
[00576] ПРИМЕР 318В. 4-(Метоксиметокси)бензойная кислота. В раствор примера 313А (25 г, 127,42 ммоль) в воде (200 мл) добавляли гидроксид натрия (6,63 г, 165,65 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали и выливали в уксусную кислоту при 0°C. Неочищенный белый продукт осаждали, фильтровали и промывали водой. Осадок на фильтре концентрировали под высоким вакуумом с получением целевого соединения (22 г, выход 95%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,01-7,99 (m, 2H), 7,03-7,01 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,42 (s, 3H).



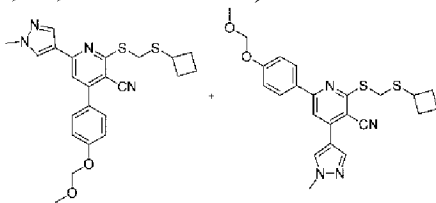
[00577] ПРИМЕР 318С. Этил-3-(4-(метоксиметокси)фенил)-3-оксoproпаноат. В раствор ди(имидазол-1-ил)метанона (20,56 г, 126,80 ммоль) и примера 313В (22 г, 120,76 ммоль) в THF (200 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 часа. После охлаждения до 20°C в смесь добавляли 3-этокси-3-оксо-пропаноат калия (20,55 г, 120,76 ммоль) и хлорид магния (13,80 г, 144,92 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разделяли между водой (30 мл) и дихлорметаном (60 мл). Органический слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью 90 мл дихлорметана (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (условия с использованием TFA) с получением целевого соединения (16 г, выход 52%) в виде желтого масла.



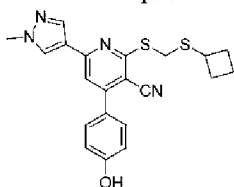
[00578] ПРИМЕР 318D и ПРИМЕР 319A. Этил-3-(4-(метоксиметокси)фенил)-3-оксопропаноат и 4-гидрокси-2-меркапто-6-(4-(метоксиметокси)фенил)никотинитрил. В раствор примера 313C (15 г, 59,46 ммоль) и 2-цианотиоацетамида (11,91 г, 118,92 ммоль) в N, N-диметилформамиде (30 мл) добавляли гидроксид калия (4,34 г, 77,30 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 6 часов. Смесь очищали посредством препаративной HPLC (условия с использованием основания) с получением смеси примера 318D и примера 319A (16 г, выход 52%) в виде черного масла.



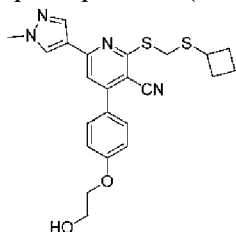
[00579] ПРИМЕР 318E и ПРИМЕР 319B. 5-Циано-6-(((циклобутилтио)метил)тио)-4-(4-(метоксиметокси)фенил)пиридин-2-ил-трифторметансульфонат и 3-циано-2-(((циклобутилтио)метил)тио)-6-(4-(метоксиметокси)фенил)пиридин-4-ил-трифторметансульфонат. В раствор примера 318D и примера 319A (1,7 г, 4,38 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамида (2,34 г, 6,56 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (737 мг, 6,56 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 6 часов с получением смеси примера 318E и примера 319B (2,5 г, неочищенная) в виде желтого твердого вещества.



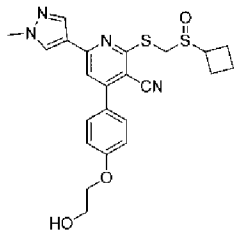
[00580] ПРИМЕР 318F и ПРИМЕР 319C. 2-(((Циклобутилтио)метил)тио)-4-(4-(метоксиметокси)фенил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)никотинитрил и 2-(((циклобутилтио)метил)тио)-6-(4-(метоксиметокси)фенил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)никотинитрил. В раствор примера 318E и примера 319B (2,5 г, 4,80 ммоль) и (1-метилпиразол-4-ил)бороновой кислоты (907 мг, 7,20 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) и воде (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (196 мг, 240 мкмоль) и карбонат натрия (1,02 г, 9,60 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат=от 4:1 до 2:1), затем неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонок: Waters Xbridge 150 * 255 мк; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 60%-90%, 14 мин.) с получением примера 318F (400 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества и примера 314C (260 мг, выход 24%) в виде желтого твердого вещества.



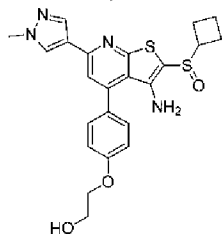
[00581] ПРИМЕР 318G. 2-(((Циклобутилтио)метил)тио)-4-(4-(метоксиметокси)фенил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)никотинитрил. В раствор примера 313F (260 мг, 574 мкмоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли CF_3COOH (2,0 г, 17,23 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. pH смеси регулировали до 7 с помощью насыщенных растворов бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM 60 мл (20 мл * 3), органическую фазу концентрировали с получением соединения, представляющего собой пример 318G (300 мг, неочищенное), в виде белого твердого вещества.



[00582] ПРИМЕР 318H. 2-(((Циклобутилтио)метил)тио)-4-(4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)никотинитрил. В раствор примера 318G (300 мг, 734 мкмоль) и 2-бромэтанола (459 мг, 3,67 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли K_2CO_3 (203 мг, 1,47 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали и концентрировали, неочищенный остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge 150 * 255 мк; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 44%-74%, 10 мин.) с получением примера 318H (150 мг, 331 мкмоль, выход 45%) в виде белого твердого вещества.

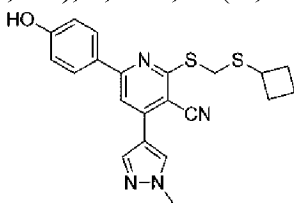


[00583] ПРИМЕР 318I. 2-(((Циклобутилсульфинил)метил)тио)-4-(4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)никотинитрил. Целевое соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с примера 318H (150 мг, 331 мкмоль) и перекиси водорода (537 мг, 8,95 ммоль, 512 мкл), с получением целевого соединения (155 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества.

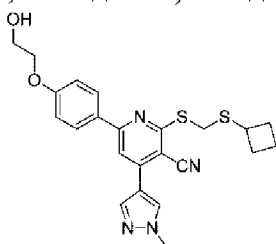


[00584] ПРИМЕР 318. 2-(4-(3-Амино-2-(циклобутилсульфинил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиено[2,3-b]пиридин-4-ил)фенокси)этанол. Целевое соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с примера 313I (150 мг, 320,11 мкмоль), с получением примера 313 (96 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES^+)

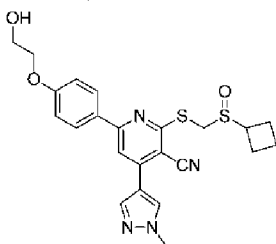
масса/заряд $(M+H)^+ = 469,2$. HPLC: $t_R = 1,903$ мин. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02-7,98 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,19-4,16 (m, 2H), 4,04-4,02 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94-3,90 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 3H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 2H).



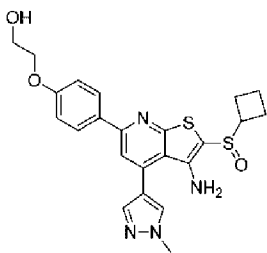
[00585] ПРИМЕР 319D. 2-(((Циклобутилтио)метил)тио)-6-(4-гидроксифенил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)никотинитрил. Целевое соединение получали с помощью процедуры, применяемой для примера 313G, начиная с примера 314C (2-(циклобутилсульфанилметилсульфанил)-6-[4-(метоксиметокси)фенил]-4-(1-метилпиразол-4-ил)пиридин-3-карбонитрила) (400 мг, 884 мкмоль). pH смеси регулировали до 7 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью 60 мл DCM (20 мл * 3), органическую фазу концентрировали с получением целевого соединения (300 мг, выход 83%) в виде белого твердого вещества.



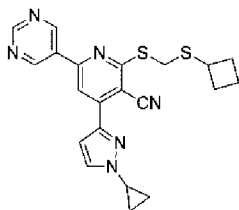
[00586] ПРИМЕР 319E. 2-(((Циклобутилтио)метил)тио)-6-(4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)никотинитрил. Указанное в заголовке соединение получали с помощью процедуры, применяемой для примера 318H, начиная с примера 319D (300 мг, 734 мкмоль) и 2-бромэтанола (275 мг, 2,20 ммоль, 156 мкл), с получением целевого соединения (150 мг, 331 мкмоль, выход 45%) в виде белого твердого вещества.



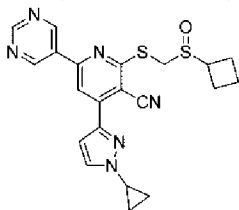
[00587] ПРИМЕР 319F. 2-(((Циклобутилсульфинил)метил)тио)-6-(4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)никотинитрил. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с примера 319E (150 мг, 331 мкмоль) и перекиси водорода (75 мг, 663 мкмоль, 64 мкл, чистота 30%), с получением примера 319F (155 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества.



[00588] ПРИМЕР 319. 2-(4-(3-Амино-2-(циклобутилсульфинил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиено[2,3-б]пиридин-4-ил)фенокси)этанол. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с примера 314F (150 мг, 320 мкмоль), с получением соединения, представляющего собой пример 319 (96 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺ = 469,2. HPLC: tR=1,894 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,01 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,00 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,16-4,14 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 2H).

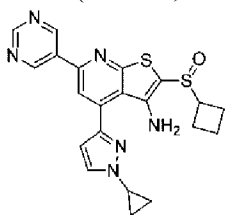


[00589] ПРИМЕР 320А. 2-(((Циклобутилтио)метил)тио)-4-(1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-6-(пиримидин-5-ил)никотинитрил. В раствор 2-(циклобутилсульфанилметилсульфанил)-4-(1Н-пиразол-3-ил)-6-пиримидин-5-ил-пиридин-3-карбонитрила (500 мг, 1,31 ммоль) и циклопропил(трифтор)бората калия (389 мг, 2,63 ммоль) в DCE (5 мл) добавляли 2-(2-пиридил)пиридин (205 мг, 1,31 ммоль), Na₂CO₃ (279 мг, 2,63 ммоль) и Cu(OAc)₂ (238,68 мг, 1,31 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 20 часов. Смесь концентрировали под высоким вакуумом, остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 250 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,075% TFA)-ACN]; В%: 58%-88%, 9 мин.) с получением целевого соединения (280 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃) δ 9,46 (s, 2H), 9,32 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,61 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,17 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,79-3,70 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 2H), 1,16-1,11 (m, 2H).

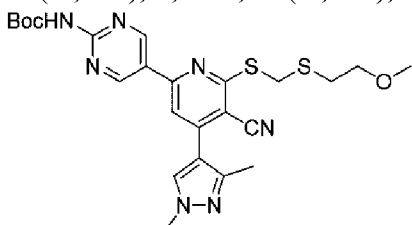


[00590] ПРИМЕР 320В. 2-(((Циклобутилсульфинил)метил)тио)-4-(1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-6-(пиримидин-5-ил)никотинитрил. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с примера 315А (270 мг, 642 мкмоль) и

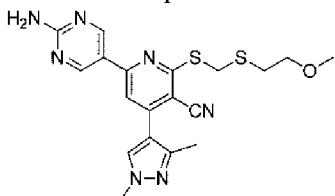
перекиси водорода (1,04 г, 17,33 ммоль, 991 мкл), с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 619 мкмоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества.



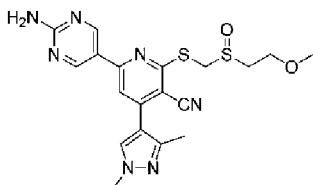
[00591] ПРИМЕР 320. 2-(Циклобутилсульфинил)-4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-6-(пириимидин-5-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с примера 315B (270 мг, 619 мкмоль), с получением соединения, представляющего собой пример 315 (236 мг, выход 86%), в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺ = 437,2. HPLC: tR=2,165 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,58 (s, 2H), 9,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,20 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,06 (s, 2H), 3,96-3,86 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,15-1,13 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H).



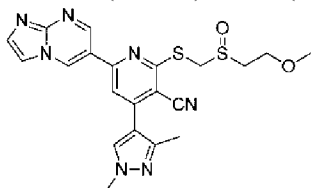
[00592] ПРИМЕР 321А. трет-Бутил-(5-(5-циано-4-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-6-(((2-метоксиэтил)тио)метил)тио)пиридин-2-ил)пириимидин-2-ил)карбамат. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с *трет*-бутил-(5-(5-циано-4-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-6-меркаптопиридин-2-ил)пириимидин-2-ил)карбамата (0,5 г, 1,18 ммоль) и (бромметил)(2-метоксиэтил)сульфана (435 мг, 2,36 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения (410 мг, 778 мкмоль, выход 50%) в виде желтого твердого вещества.



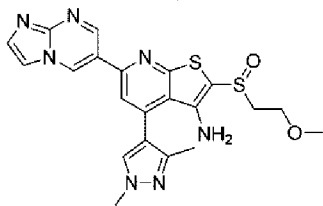
[00593] ПРИМЕР 321В. 6-(2-Аминопириимидин-5-ил)-4-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-(((2-метоксиэтил)тио)метил)тио)никотинитрил. В раствор примера 321А (360 мг, 682 мкмоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (462 мг, 4,05 ммоль, 0,3 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора карбоната натрия (50 мл) и затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (150 мл). Объединенные органические слои концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества.



[00594] ПРИМЕР 321C. 6-(2-Аминопиримидин-5-ил)-4-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-(((2-метоксиэтил)сульфинил)метил)тионикотинитрил. В раствор примера 321B (280 мг, неочищенный) в хлороформе (10 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (113 мг, 655 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили путем добавления сульфита натрия 50 мл при 0°C и затем разбавляли бикарбонатом натрия 50 мл и экстрагировали этилацетатом 200 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия 20 мл, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) с получением целевого соединения (150 мг, 338 мкмоль, выход 52%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,99 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,77-4,63 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,23-3,13 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,43 (s, 3H).

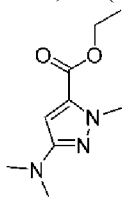


[00595] ПРИМЕР 321D. В раствор примера 321C (140 мг, 316 мкмоль) в этиловом спирте добавляли 2-хлорацетальдегид (310 мг, 1,58 ммоль, 254 мкл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Раствор концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 235 мкмоль, выход 75%) в виде желтого твердого вещества.

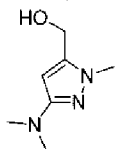


[00596] ПРИМЕР 321. 4-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-6-(имидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)-2-(((2-метоксиэтил)сульфинил)тиено[2,3-б]пиридин-3-амин. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с примера 321D (50 мг, 107 мкмоль) и раствора гидроксида калия (40 мг, 214 мкмоль, чистота 10%), с получением примера 321 (4 мг, 8 мкмоль, выход 7%, чистота 98,08%) и второго менее чистого образца примера 321 (6 мг, 11 мкмоль, выход 10%, чистота 94,16%), оба в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES^+) масса/заряд ($\text{M}+\text{H}^+$) = 468,1. HPLC: t_R =1,487 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,36 (d, J =2,4 Гц, 1H), 9,16 (d, J =2,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J =1,2 Гц,

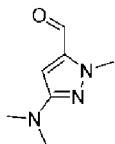
1H), 7,68 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 2,26 (s, 3H).



[00597] ПРИМЕР 322А. Этил-3-(диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат. В раствор этил-3-амино-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата ([89088-57-3], 10,6 г, 62,7 ммоль) в MeOH (200 мл) и THF (200 мл) добавляли NaBH_3CN (15,8 г, 251 ммоль) и HCHO (9,41 г, 313 ммоль) при 25°C. Затем смесь регулировали до pH=5 путем добавления уксусной кислоты и перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления Na_2CO_3 для регулирования до pH=10. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли с помощью 200 мл H_2O и экстрагировали с помощью 900 мл DCM (300 мл * 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир: этилацетат=от 50:1 до 20:1) и HPLC с обращенной фазой (условие с использованием 0,1% FA). Указанное в заголовке соединение (1,90 г, 15%) получали в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,16 (s, 1H), 4,33 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,86 (s, 6H), 1,38 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

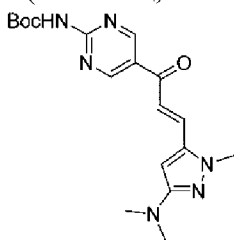


[00598] ПРИМЕР 322В. (3-(Диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанол. В раствор примера 322А (1,40 г, 7,10 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли DIBAL-H (1 М, 11,4 мл) при -70°C. Затем смесь перемешивали при -70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили путем добавления 30 мл H_2O при -60°C. Раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир: этилацетат=от 5:1 до 1:3). Указанное в заголовке соединение (1,00 г, 91%) получали в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,53 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,82 (s, 6H).

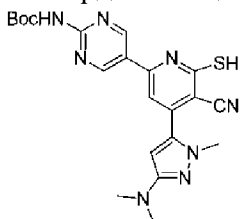


[00599] ПРИМЕР 322С. 3-(Диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-5-карбальдегид. В раствор примера 322В (1,60 г, 10,3 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли MnO_2 (9,77 г, 112 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир: этилацетат=от 10:1 до

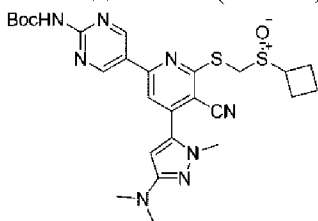
1:1) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 51%) в виде желтого масла.
 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,67 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,80 (s, 6H).



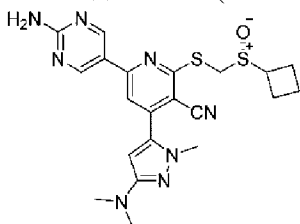
[00600] ПРИМЕР 322D. (E)-трет-Бутил(5-(3-(3-(диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)акрилоил)пиримидин-2-ил)карбамат. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры А, начиная с примера 322С (700 мг, 4,57 ммоль) и *трет*-бутил-N-(5-ацетилпиримидин-2-ил)-N-трет-бутоксикарбонил-карбамата (1,85 г, 5,48 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г, неочищенное) в виде красного твердого вещества.



[00601] ПРИМЕР 322E. трет-Бутил-(5-(5-циано-4-(3-(диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-меркаптопиримидин-2-ил)пиримидин-2-ил)карбамат. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры А, начиная с примера 322D (600 мг, 1,61 ммоль) и 2-цианозатантоамида (242 мг, 2,42 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.



[00602] ПРИМЕР 322F. (R)-трет-Бутил(5-(5-циано-6-(((циклобутилсульфинил)метил)тио)-4-(3-(диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиримидин-2-ил)карбамат. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с примера 322E (700 мг, 1,55 ммоль) и (R)-((бромметил)сульфинил)циклобутана (213 мг, 1,08 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества.



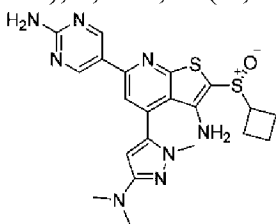
[00603]

ПРИМЕР

322G.

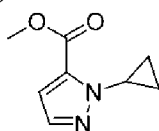
(R)-6-(2-Аминопиримидин-5-ил)-2-

(((циклобутилсульфинил)метил)тио)-4-(3-(диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)никотинонитрил. В раствор примера 322F (300 мг, 528 мкмоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (301 мг, 2,64 ммоль, 195 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством HPLC с обращенной фазой (условия с использованием 0,1% TFA). Указанное в заголовке соединение (220 мг, 72%, TFA) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,01 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,40 (s, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,50 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,06 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,84 (s, 6H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 1H), 2,23-2,02 (m, 3H), 2,00-1,89 (m, 2H).



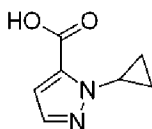
[00604] ПРИМЕР 322. (R)-6-(2-Аминопиримидин-5-ил)-2-(циклобутилсульфинил)-

4-(3-(диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амин. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с примера 322G (200 мг, 343 мкмоль), с получением примера 322 (114,4 мг, выход 71%, чистота 99,2%) в виде желтого твердого вещества. В результате определения значения вращения плоскости поляризации света было показано, что удельное вращение составляло +105,454°; LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺ = 469,1. HPLC: tR=1,632 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,04 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 5,85-5,81 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,84-4,67 (m, 2H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 3H), 2,93 (s, 6H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,17-2,03 (m, 2H).

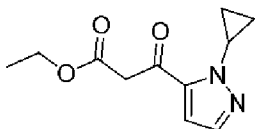


[00605] ПРИМЕР 323A. Метил-1-циклопропил-1H-пиразол-5-карбоксилат. В

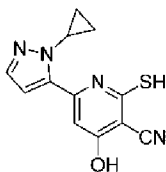
раствор метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (24 г, 190 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (32,7 г, 380 ммоль) и Na₂CO₃ (40,3 г, 380 ммоль) в DCE (300 мл) добавляли 2-(2-пиридил)пиридин (29,7 г, 190 ммоль) и Cu(OAc)₂ (34,6 г, 190 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 48 часов в атмосфере O₂ (15 фунтов/кв. дюйм). Смесь фильтровали и концентрировали, неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (10 г, выход 32%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,40 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,83 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,28-1,26 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 2H).



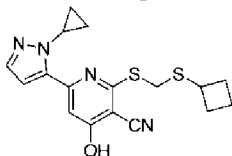
[00606] ПРИМЕР 323В. 1-Циклопропил-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота. В раствор примера 323А (7 г, 42,1 ммоль) в H_2O (10 мл) добавляли NaOH (2,19 г, 54,8 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. рН смеси регулировали до 7 с помощью уксусной кислоты и затем концентрировали, неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия с использованием TFA) с получением указанного в заголовке соединения (11 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества.



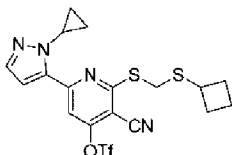
[00607] ПРИМЕР 323С. Этил-3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-3-оксoproпаноат. Указанное в заголовке соединение получали с помощью процедуры, применяемой для примера 313С на основе примера 323В (10 г, 65,7 ммоль) и 3-этоксипропаноата калия (13,4 г, 78,9 ммоль) с получением примера 318С (10 г, выход 69%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,41 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 4,24-4,18 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,26 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,23-1,21 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H).



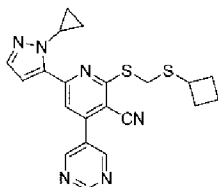
[00608] ПРИМЕР 323D. 6-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-4-гидрокси-2-меркаптоникотинитрил. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с примера 323С (5 г, 22,5 ммоль) и 2-цианоэтантиоамида (4,51 г, 45 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 19,4 ммоль, выход 86%) в виде желтого твердого вещества.



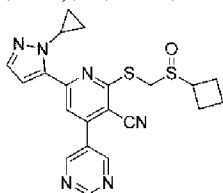
[00609] ПРИМЕР 323Е. 2-(((Циклобутилтио)метил)тио)-6-(1-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-4-гидроксиникотинитрил. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с примера 323D (4,50 г, 17,4 ммоль) и хлорметилсульфанилциклобутана (2,38 г, 17,4 ммоль), с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (2,5 г, выход 40%) в виде коричневого масла.



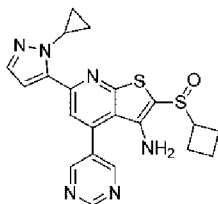
[00610] ПРИМЕР 323F. 3-Циано-2-(((циклобутилтио)метил)тио)-6-(1-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-4-илтрифторметансульфонат. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с примера 323Е (2,50 г, 6,97 ммоль) и 1,1,1-трифтор-*N*-фенил-*N*-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (4,98 г, 13,9 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, выход 47%) в виде желтого твердого вещества.



[00611] ПРИМЕР 323G. 2-((((3-Метоксипропил)тио)метил)тио)-4-(пиридазин-4-ил)-6-(пиридин-5-ил)никотинитрил. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с примера 323F (600 мг, 1,22 ммоль) и пиридин-5-илбороновой кислоты (181 мг, 1,47 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, 761 мкмоль) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,40 (s, 1H), 9,02 (s, 2H), 7,51 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,75 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,74-3,72 (m, 1H), 2,42-2,39 (m, 2H), 2,08-2,05 (m, 4H), 1,28-1,26 (m, 2H), 1,10-1,08 (m, 2H).



[00612] ПРИМЕР 323H. 2-(((Циклобутилсульфинил)метил)тио)-6-(1-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(пиридин-5-ил)никотинитрил. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с примера 323G (300 мг, 713 мкмоль), перекиси водорода (1,21 г, 10,7 ммоль, 1,03 мл, чистота 30%), с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (310 мг, 710 мкмоль) в виде желтого твердого вещества.

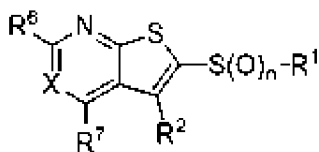


[00613] ПРИМЕР 323. 2-(Циклобутилсульфинил)-6-(1-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(пиридин-5-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин. Указанное в заголовке соединение получали с помощью общей процедуры, начиная с примера 323H (300 мг, 687 мкмоль), с получением примера 323 (125 мг, 279 мкмоль, выход 40%, чистота 97%) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES^+) масса/заряд (M) = 437,1. HPLC: $t_R=1,925$ мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,40 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 7,50 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,69 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,36-4,34 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,31-2,27 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 2H), 1,23-1,20 (m, 2H), 1,06-1,04 (m, 2H).

Хотя настоящее изобретение было, в частности, показано и описано со ссылками на его предпочтительные варианты осуществления, специалисту в данной области техники будет понятно, что различные изменения в форме и деталях могут быть сделаны в нем без отступления от объема настоящего изобретения, охватываемого прилагаемой формулой изобретения. Все патенты, публикации и ссылки, цитируемые в вышеуказанном описании, полностью включены в данный документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (IA):



(IA),

или его фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват, где:

R¹ представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, алкиленциклоалкил, алкиленалкокси, гетероциклил или алкиленгетероциклил;

R² представляет собой -NH₂, CN или -NHC(O)алкил;

R⁶ представляет собой гетероциклил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R³;

R⁷ представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, -C(O)-алкил,

-C(O)O-алкил или -C(O)NR⁵-алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁴;

R³ представляет собой оксо, -OH, -O-алкилен-OH, -O-алкилен-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(алкилен-OH), -N(R⁵)(алкилен-O-алкил), алкил, -алкилен-OH, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(алкилен-OH), -C(O)-алкил, -C(O)O-алкил или -S(O)_m-алкил, где каждый из циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен R¹⁰;

R⁴ представляет собой оксо, галоген, -CN, -N(R⁵)₂, -OH, -O-алкилен-OH, -S(O)_m-алкил, -C(O)-алкил, -C(O)-циклоалкил, алкил, -алкилен-O-алкил, алкокси, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил или -алкиленарил, необязательно замещенный R⁸;

каждый R⁵ независимо представляет собой H, алкил, -алкилен-OH, необязательно замещенный

-OH, -алкилен-NH₂, -алкилен-N(R⁹)₂, -алкилен-O-алкилен-OH, -алкилен-O-алкилен-NH₂, -C(O)-алкилом, -C(O)O-алкилом, -алкилен-COOH или -S(O)_m-алкилом;

или в качестве альтернативы два R⁵ вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R⁸;

R⁸ представляет собой галоген, алкил или алкокси;

R⁹ представляет собой H или алкил, или два R⁹ вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S(O)_n или N;

R¹⁰ представляет собой -OH, галоген, алкил или алкокси;

X представляет собой N или CH;

m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1 или 2; и

t равняется 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(3-6\text{-членный-циклоалкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(C_1-C_6\text{алкокси})$, 3-6-членный гетероциклил или $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(3-6\text{-членный-гетероциклил})$.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, $-(CH_2)_p$ -циклопропил, $-(CH_2)_p$ -циклобутил, $-(CH_2)_p$ -циклопентил или

$-(CH_2)_p$ -циклогексил; где p равняется 1, 2 или 3.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где R^2 представляет собой $-NH_2$.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^6 представляет собой 5-6-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 .

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^3 .

7. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^6 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^3 .

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, 6-10-членный арил, 3-6-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{алкил})$ или

$-C(O)NR^5(C_1-C_6\text{алкил})$, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероциклил или

5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

10. Соединение по любому из пп. 1-9, где R^7 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^3 представляет собой $-O-(C_1-C_6\text{алкилен})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен-OH})$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен-OH})$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-S(O)_m(C_1-C_6\text{алкил})$.

12. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^3 представляет собой $-(C_1-C_3\text{алкил})OH$, $-NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})SO_2CH_3$,

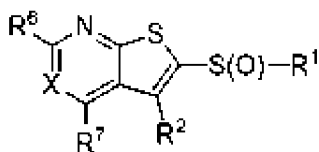
$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})_2$.

13. Соединение по п. 12, где R^3 представляет собой $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, где R^4 представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})$ -(3-6-членный-циклоалкил), $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкил}$, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, где n равняется 1.

16. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется структурой формулы (II):



(II),

или его фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват, где:

R^1 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})$ -(3-6-членный-циклоалкил), 3-6-членный гетероцикл или $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})$ -(3-6-членный-гетероцикл);

R^2 представляет собой $-\text{NH}_2$, CN или $-\text{NHC}(\text{O})\text{алкил}$;

R^6 представляет собой гетероцикл или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 ;

R^7 представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероцикл, гетероарил, $-\text{C}(\text{O})$ -алкил,

$-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -алкил или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5$ -алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 ;

R^3 представляет собой оксо, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -алкилен- $\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)$ (алкилен- OH), алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)$ (алкилен- OH), $-\text{C}(\text{O})$ -алкил,

$-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -алкил или $-\text{S}(\text{O})_m$ -алкил,

R^4 представляет собой оксо, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -алкилен- OH , $-\text{S}(\text{O})_m$ -алкил, $-\text{C}(\text{O})$ -алкил, $-\text{C}(\text{O})$ -циклоалкил, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл или -алкиленарил, необязательно замещенный R^8 ;

каждый R^5 независимо представляет собой H , алкил, -алкилен- OH , необязательно замещенный

$-\text{OH}$, -алкилен- NH_2 , -алкилен- $\text{N}(\text{R}^9)_2$, -алкилен- O -алкилен- OH , -алкилен- O -алкилен- NH_2 , $-\text{C}(\text{O})$ -алкилом, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -алкилом,

-алкилен- COOH или $-\text{S}(\text{O})_m$ -алкилом;

или в качестве альтернативы два R^5 вместе с атомом N , к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O , S или N , и при этом гетероцикл

необязательно замещен R^8 ;

R^8 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

R^9 представляет собой H или алкил, или два R^9 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S(O)_t или N;

X представляет собой N или CH;

m равняется 0, 1 или 2; и

t равняется 0, 1 или 2.

17. Соединение по п. 16, где R^1 представляет собой 3-5-членный циклоалкил или $-(C_1-C_6\text{алкилен})-(3-5\text{-членный-циклоалкил})$.

18. Соединение по п. 16 или п. 17, где R^1 представляет собой циклобутил.

19. Соединение по п. 16 или п. 17, где R^1 представляет собой бициклический 4-6-членный циклоалкил.

20. Соединение по любому из пп. 16-19, где R^7 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, 6-10-членный арил, 3-6-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{алкил})$ или

$-C(O)NR^5(C_1-C_6\text{алкил})$, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

21. Соединение по любому из пп. 16-20, где R^7 представляет собой C_1-C_4 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

22. Соединение по любому из пп. 16-21, где R^7 представляет собой C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, 3-членный циклоалкил, фенил, 4-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

23. Соединение по любому из пп. 16-22, где R^7 представляет собой $-CF_3$, изопропил, циклопропил, фенил, пиридил или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

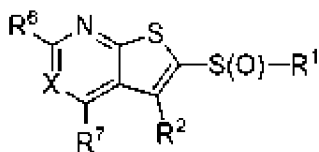
24. Соединение по любому из пп. 16-23, где R^3 представляет собой $-O-(C_1-C_6\text{алкилен})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен-OH})$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен-OH})$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-S(O)_m(C_1-C_6\text{алкил})$.

25. Соединение по любому из пп. 16-24, где R^3 представляет собой $-NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHCH_2CH_2SO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$ или $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$.

26. Соединение по п. 25, где R^3 представляет собой $-NHCH_2CH_2OH$ или -

$N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

27. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется структурой формулы (III):



(III),

или его фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват, где:

R^1 представляет собой циклоалкил, алкиленциклоалкил, алкиленалкокси, гетероциклил или алкиленгетероциклил;

R^2 представляет собой $-NH_2$, CN или $-NHC(O)$ алкил;

R^6 представляет собой гетероциклил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 ;

R^7 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 ;

R^3 представляет собой оксо, $-OH$, $-O$ -алкилен- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ (алкилен- $-OH$), алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ (алкилен- $-OH$), $-C(O)$ -алкил,

$-C(O)O$ -алкил или $-S(O)_m$ -алкил,

каждый R^5 независимо представляет собой H, алкил, -алкилен- $-OH$, необязательно замещенный

$-OH$, -алкилен- $-NH_2$, -алкилен- $N(R^9)_2$, -алкилен- O -алкилен- $-OH$, -алкилен- O -алкилен- $-NH_2$, $-C(O)$ -алкилом, -алкилен- $-COOH$, $-C(O)O$ -алкилом или $-S(O)_m$ -алкилом;

или в качестве альтернативы два R^5 вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R^8 ;

R^4 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

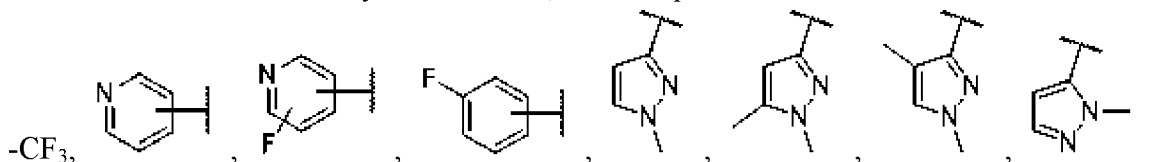
X представляет собой N или CH; и

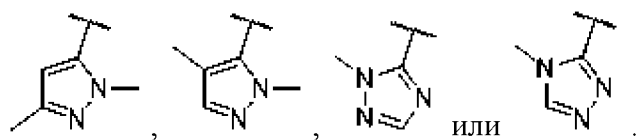
m равняется 0, 1 или 2.

28. Соединение по любому из пп. 16-27, где R^7 представляет собой $-CF_3$, пиридил, пиразол, фенил или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

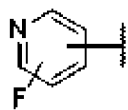
29. Соединение по любому из пп. 16-28, где R^7 представляет собой $-CF_3$, пиридил, пиразол, фторфенил или триазол, необязательно замещенный галогеном или метилом.

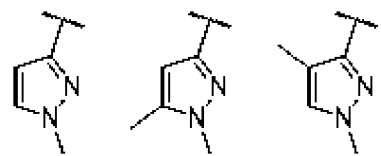
30. Соединение по любому из пп. 16-28, где R^7 представляет собой:

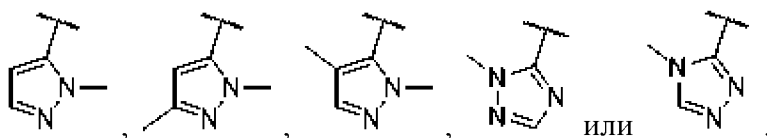




31. Соединение по п. 28, где R^7 представляет собой $-\text{CF}_3$.

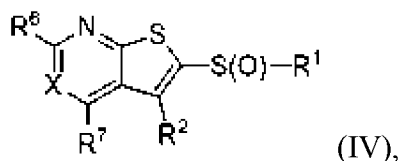
32. Соединение по п. 28, где R^7 представляет собой .

33. Соединение по п. 28, где R^7 представляет собой .



34. Соединение по пп. 28-33, где R^6 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^3 .

35. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется структурой формулы (IV):



или его фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват, где:

R^1 представляет собой циклоалкил, алкиленциклоалкил, алкиленалкокси, гетероциклил или алкиленгетероциклил;

R^2 представляет собой $-\text{NH}_2$, CN или $-\text{NHC}(\text{O})\text{алкил}$;

R^6 представляет собой гетероциклил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 ;

R^7 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^4 ;

R^3 представляет собой оксо, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{алкилен}-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{алкилен}-\text{OH})$, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{алкилен}-\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{алкил}$,

$-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{алкил}$ или $-\text{S}(\text{O})_m-\text{алкил}$,

R^4 представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$ или $\text{C}_1-\text{C}_3\text{алкил}$;

каждый R^5 независимо представляет собой H , алкил, $-\text{алкилен}-\text{OH}$, необязательно замещенный

$-\text{OH}$, $-\text{алкилен}-\text{NH}_2$, $-\text{алкилен}-\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{алкилен}-\text{O}-\text{алкилен}-\text{OH}$, $-\text{алкилен}-\text{O}-\text{алкилен}-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{алкилом}$, $-\text{алкилен}-\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{алкилом}$ или $-\text{S}(\text{O})_m-\text{алкилом}$;

или в качестве альтернативы два R^5 вместе с атомом N , к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий

дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R⁸;

R⁸ представляет собой галоген, алкил или алкокси;

X представляет собой N или CH;

m равняется 0, 1 или 2.

36. Соединение по п. 35, где R⁷ представляет собой циклопропил.

37. Соединение по любому из пп. 31-36, где R¹ представляет собой 3-6-членный циклоалкил, -(C₁-C₆алкилен)-(3-6-членный-циклоалкил), -(C₁-C₆алкилен)-(C₁-C₆алкокси), 3-6-членный гетероциклил или -(C₁-C₆алкилен)-(3-6-членный-гетероциклил).

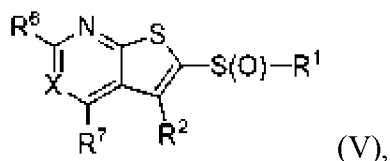
38. Соединение по любому из пп. 31-37, где R¹ представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, -(CH₂)_p-циклопропил, -(CH₂)_p-циклобутил, -(CH₂)_p-циклопентил или -(CH₂)_p-циклогексил; где p равняется 1, 2 или 3.

39. Соединение по любому из пп. 31-38, где R³ представляет собой -O-(C₁-C₆алкилен)-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(C₁-C₆алкилен-OH), -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(C₁-C₆алкилен-OH), -C(O)(C₁-C₆алкил), -C(O)O(C₁-C₆алкил) или -S(O)_m(C₁-C₆алкил).

40. Соединение по любому из пп. 31-39, где R³ представляет собой -NH₂, -N(C₁-C₃алкил)₂, -NHCH₂CH₂OH, -N(C₁-C₃алкил)CH₂CH₂OH, N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCH₂CH(CH₂OH)₂, -N(C₁-C₃алкил)CH₂CH(CH₂OH)₂, -NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH₂, -N(C₁-C₃алкил)CH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH(C₁-C₃алкил), -NHCH₂CH₂N(C₁-C₃алкил)₂, -N(C₁-C₃алкил)CH₂CH₂NH(C₁-C₃алкил), -N(C₁-C₃алкил)CH₂CH₂N(C₁-C₃алкил)₂, -NHSO₂CH₃, -N(C₁-C₃алкил)SO₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NH(C₁-C₃алкил) или -OCH₂CH₂N(C₁-C₃алкил)₂.

41. Соединение по п. 40, где R³ представляет собой -NHCH₂CH₂OH или -N(CH₃)CH₂CH₂OH.

42. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется структурой формулы (V):



или его фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват, где:

R¹ представляет собой циклоалкил, -алкиленциклоалкил, -алкиленалкокси, гетероциклил или

-алкиленгетероциклил;

R² представляет собой -NH₂, CN или -NHC(O)алкил;

R⁶ представляет собой гетероциклил или гетероарил, каждый из которых замещен одним или несколькими R³;

R⁷ представляет собой галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, -C(O)-алкил,

-C(O)O-алкил или -C(O)NR⁵-алкил, каждый из которых необязательно замещен

одним или несколькими R^4 ;

R^3 представляет собой $-O-(C_1-C_6\text{алкилен})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен}-OH)$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен}-OH)$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-S(O)_m(C_1-C_6\text{алкил})$;

R^4 представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O\text{-алкилен}-OH$, $-S(O)_m\text{-алкил}$, $-C(O)\text{-алкил}$, $-C(O)\text{-циклоалкил}$, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл или -алкиленарил , необязательно замещенный R^8 ;

каждый R^5 независимо представляет собой H , $C_1-C_6\text{алкил}$, $-(C_1-C_6\text{алкилен})-OH$, необязательно замещенный $-OH$, $\text{-алкилен}-NH_2$, $\text{-алкилен}-N(R^9)_2$, $\text{-алкилен}-O\text{-алкилен}-OH$, $\text{-алкилен}-O\text{-алкилен}-NH_2$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{алкил})$, алкилен- $COOH$ или $-S(O)_m(C_1-C_6\text{алкил})$;

или в качестве альтернативы два R^5 вместе с атомом N , к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O , S или N , и при этом гетероцикл необязательно замещен R^8 ;

R^8 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

X представляет собой N или CH ;

m равняется 0, 1 или 2.

43. Соединение по п. 42, где R^3 представляет собой $-O-(C_1-C_6\text{алкилен})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$ или $-N(R^5)(C_1-C_6\text{алкилен}-OH)$.

44. Соединение по п. 42 или п. 43, где R^5 представляет собой H , $C_1-C_6\text{алкил}$, $-(C_1-C_6\text{алкилен})-OH$ или $-S(O)_2(C_1-C_3\text{алкил})$.

45. Соединение по п. 42, где R^3 представляет собой $-NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})CH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$, $-NHCH_2CH_2SO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3\text{алкил})$ или $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3\text{алкил})_2$.

46. Соединение по п. 45, где R^3 представляет собой $-NHCH_2CH_2OH$ или $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

47. Соединение по п. 45 или п. 46, где R^3 представляет собой $-NHCH_2CH_2OH$.

48. Соединение по любому из пп. 16-47, где R^6 представляет собой 5-6-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 .

49. Соединение по любому из пп. 16-47, где R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^3 .

50. Соединение по п. 45, где R^6 представляет собой фуран, тиафен, пиррол, тиазол, изотиазол, оксазол, изооксазол, пиразол, имидазол, триазол, пиридин, пиримидин,

пиридазин или пиазин, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 .

51. Соединение по п. 45, где R^6 представляет собой тиазол, имидазол, оксазол, пиридин или пиримидин.

52. Соединение по любому из пп. 16-33 или пп. 35-47, где R^6 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^3 .

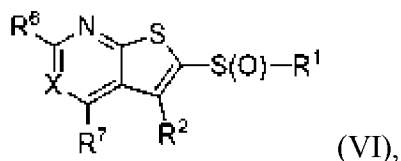
53. Соединение по любому из пп. 16-47, где R^6 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими R^3 , выбранный из морфолина, пиридинона или пиперидина.

54. Соединение по любому из пп. 42-53, где R^7 представляет собой C_1 - C_3 галогеналкил,

3-членный циклоалкил, фенил, 4-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

55. Соединение по любому из пп. 42-53, где R^7 представляет собой $-CF_3$, циклопропил, фенил, пиазол, пиридил или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

56. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется структурой формулы (VI):



или его фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват, где:

R^1 представляет собой циклоалкил, алкиленциклоалкил, алкиленалкокси, гетероцикл или алкиленгетероцикл;

R^2 представляет собой $-NH_2$, CN или $-NHC(O)$ алкил;

R^6 представляет собой конденсированный бициклический гетероцикл или конденсированный бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^3 ;

R^7 представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероцикл, гетероарил, $-C(O)$ -алкил,

$-C(O)O$ -алкил или $-C(O)NR^5$ -алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 ;

R^3 представляет собой оксо, $-OH$, $-O$ -алкилен- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ (алкилен- $-OH$), алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)$ -алкил, $-C(O)O$ -алкил или $-S(O)_m$ -алкил,

R^4 представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O$ -алкилен- $-OH$, $-S(O)_m$ -алкил, $-C(O)$ -алкил, $-C(O)$ -циклоалкил, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл или $-алкиленарил$, необязательно замещенный R^8 ;

каждый R^5 независимо представляет собой H, алкил, $-алкилен-OH$, необязательно

замещенный

-ОН, -алкилен-О-алкилен-ОН, -алкилен-О-алкилен-NH₂, -C(O)-алкилом, -C(O)О-алкилом или

-S(O)_m-алкилом;

или в качестве альтернативы два R⁵ вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R⁸;

R⁸ представляет собой галоген, алкил или алкокси;

X представляет собой N или CH; и

m равняется 0, 1 или 2.

57. Соединение по п. 56, где R⁶ представляет собой 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R³.

58. Соединение по п. 56 или п. 57, где R⁷ представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, 6-10-членный арил, 3-6-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил, -C(O)(C₁-C₆алкил), -C(O)O(C₁-C₆алкил) или -C(O)NR⁵(C₁-C₆алкил), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁴.

59. Соединение по любому из пп. 56-58, где R⁷ представляет собой C₁-C₄алкил, C₁-C₆галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁴.

60. Соединение по любому из пп. 56-59, где R⁷ представляет собой C₁-C₃алкил, C₁-C₆галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероциклил или

5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁴.

61. Соединение по любому из пп. 56-60, где R⁷ представляет собой C₁-C₃алкил, C₁-C₆галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, фенил, пиридил, пиразол или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁴.

62. Соединение по любому из пп. 56-61, где R⁷ представляет собой -CF₃, изопропил, циклопропил, фенил, пиридил или триазол, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁴.

63. Соединение по любому из пп. 56-62, где R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, -(C₁-C₆алкилен)-(3-6-членный-циклоалкил), -(C₁-C₆алкилен)-(C₁-C₆алкокси), 3-6-членный гетероциклил или -(C₁-C₆алкилен)-(3-6-членный-гетероциклил).

64. Соединение по любому из пп. 56-63, где R¹ представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, -(CH₂)_p-циклопропил, -(CH₂)_p-циклобутил, -(CH₂)_p-циклопентил или -(CH₂)_p-циклогексил; где p равняется 1, 2 или 3.

65. Соединение по любому из пп. 56-64, где R³ представляет собой -O-(C₁-

С₆алкилен)-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(C₁-С₆алкилен-ОН), -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(C₁-С₆алкилен-ОН), -C(O)(C₁-С₆алкил), -C(O)O(C₁-С₆алкил) или -S(O)_m(C₁-С₆алкил).

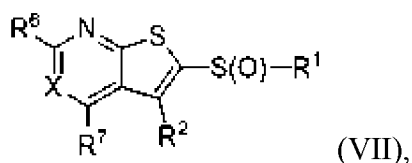
66. Соединение по любому из пп. 56-65, где R³ представляет собой -NH₂, -N(C₁-С₃алкил)₂, -NHCH₂CH₂ОН, -N(C₁-С₃алкил)CH₂CH₂ОН, N(CH₂CH₂ОН)₂, -NHCH₂CH(CH₂ОН)₂, -N(C₁-С₃алкил)CH₂CH(CH₂ОН)₂, -NHCH₂CH₂ОCH₂CH₂ОН, -NHCH₂CH₂ОCH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH₂, -N(C₁-С₃алкил)CH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH(C₁-С₃алкил), -NHCH₂CH₂N(C₁-С₃алкил)₂, -N(C₁-С₃алкил)CH₂CH₂NH(C₁-С₃алкил), -N(C₁-С₃алкил)CH₂CH₂N(C₁-С₃алкил)₂, -NHSO₂CH₃, -N(C₁-С₃алкил)SO₂CH₃,

-ОCH₂CH₂ОН, -ОCH₂CH₂NH₂, -ОCH₂CH₂NH(C₁-С₃алкил) или -ОCH₂CH₂N(C₁-С₃алкил)₂.

67. Соединение по п. 66, где R³ представляет собой -NHCH₂CH₂ОН или -N(CH₃)CH₂CH₂ОН.

68. Соединение по любому из пп. 56-67, где R⁴ представляет собой галоген, -CN, -N(R⁵)₂, -ОН, -О-(C₁-С₆алкилен)-ОН, -S(O)_m(C₁-С₆алкил), -C(O)(C₁-С₆алкил), -C(O)-(3-6-членный-циклоалкил), C₁-С₆алкил, C₁-С₆галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил.

69. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется структурой формулы (VII):



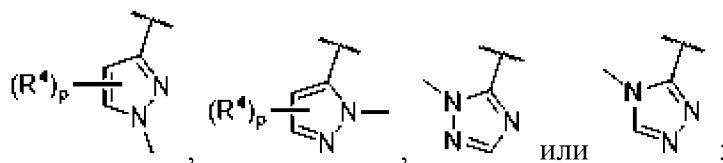
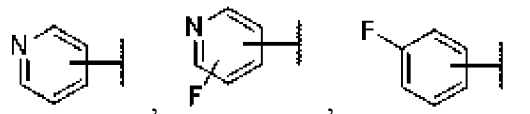
или его фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват, где:

R¹ представляет собой циклобутил или -(C₁-С₄алкилен)-(C₁-С₃алкокси);

R² представляет собой -NH₂, CN или -NHC(O)алкил;

R⁶ представляет собой гетероциклил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R³;

R⁷ представляет собой -CF₃, изопропил,



R³ представляет собой оксо, -ОН, -О-алкилен-ОН, -О-алкилен-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(алкилен-ОН), -N(R⁵)(алкилен-О-алкил), алкил, -алкилен-ОН, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(алкилен-ОН), -C(O)-алкил, -C(O)О-алкил или -S(O)_m-алкил, где каждый из циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен R¹⁰;

R⁴ представляет собой C₁-С₃алкил;

каждый R⁵ независимо представляет собой H, алкил, -алкилен-ОН, необязательно

замещенный

-ОН, -алкилен-NH₂, -алкилен-N(R⁹)₂, -алкилен-О-алкилен-ОН, -алкилен-О-алкилен-NH₂, -C(O)-алкилом, -C(O)O-алкилом, -алкилен-COOH или -S(O)_m-алкилом;

или в качестве альтернативы два R⁵ вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N, и при этом гетероцикл необязательно замещен R⁸;

R⁸ представляет собой галоген, алкил или алкокси;

R⁹ представляет собой H или алкил, или два R⁹ вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S(O)_t или N;

R¹⁰ представляет собой -ОН, галоген, алкил или алкокси;

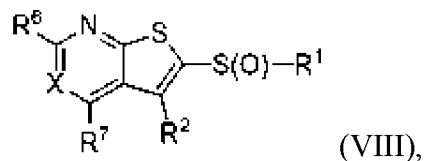
X представляет собой N или CH;

m равняется 0, 1 или 2;

p равняется 0 или 1; и

t равняется 0, 1 или 2.

70. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется структурой формулы (VIII):



или его фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват, где:

R¹ представляет собой циклобутил или -(C₁-C₄алкилен)-(C₁-C₃алкокси);

R² представляет собой -NH₂, CN или -NHC(O)алкил;

R⁶ представляет собой , , , , , , , или , каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R³;

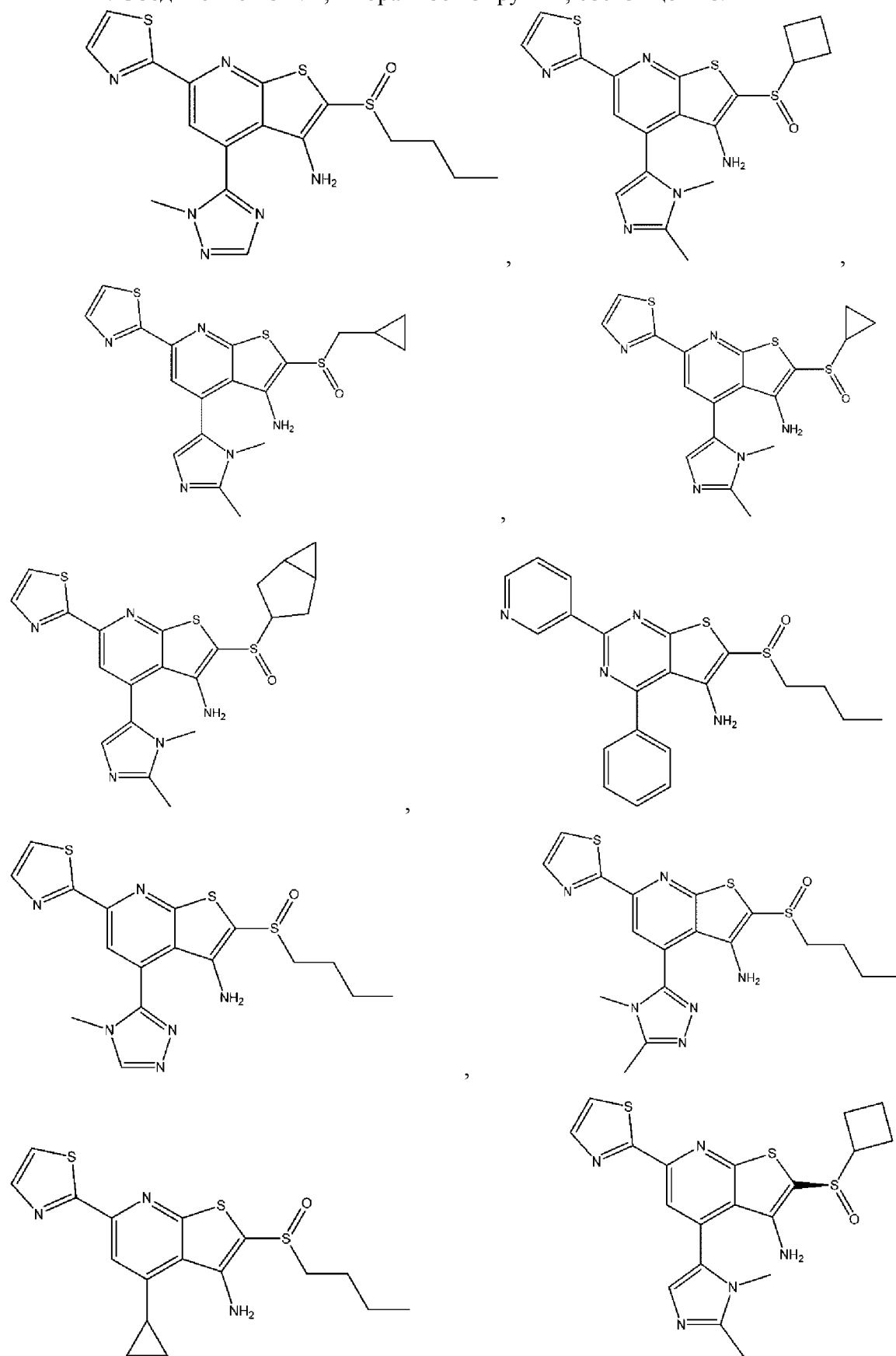
R⁷ представляет собой -CF₃, изопропил, циклопропил, циклобутил, , , , или , каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁴;

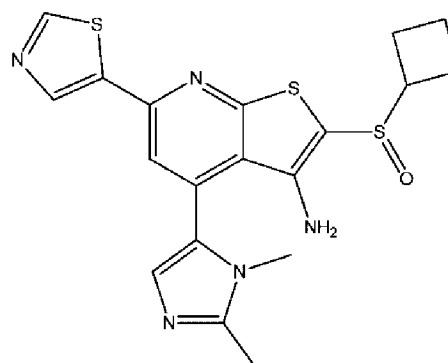
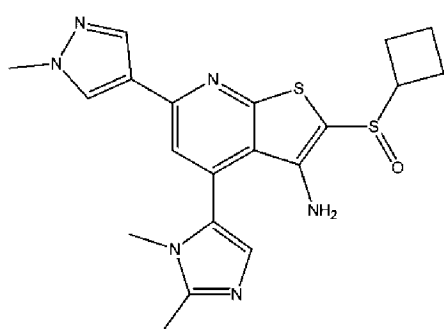
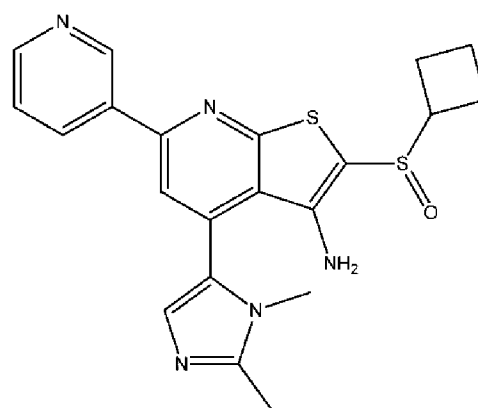
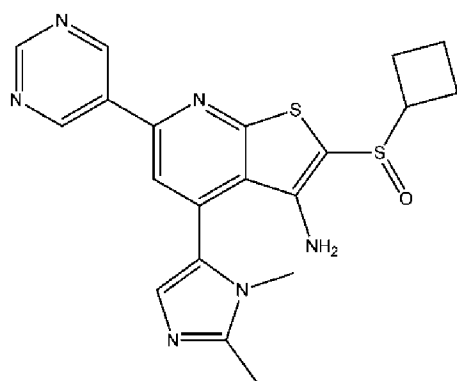
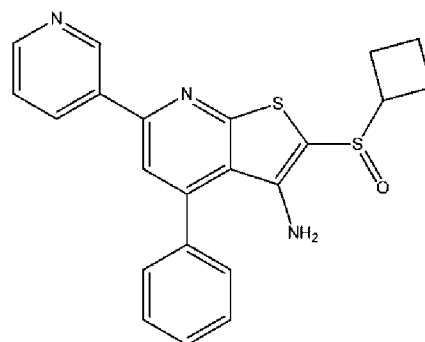
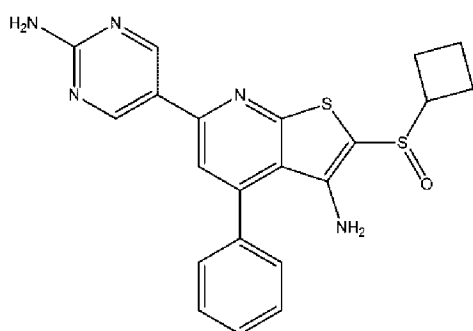
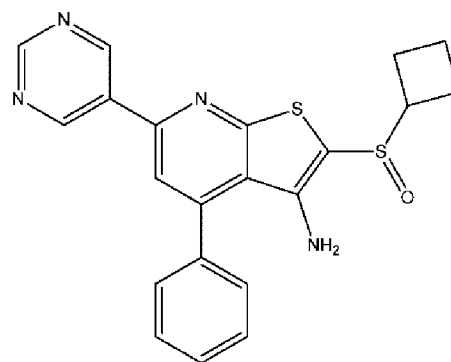
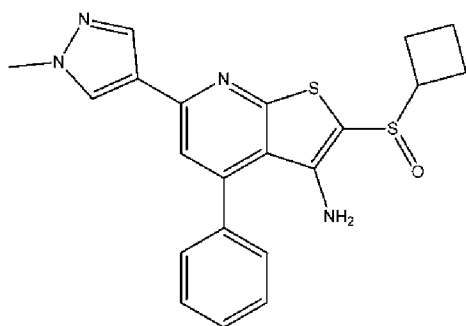
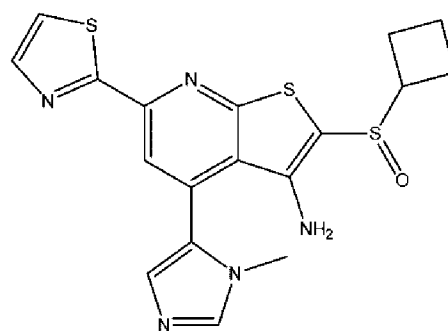
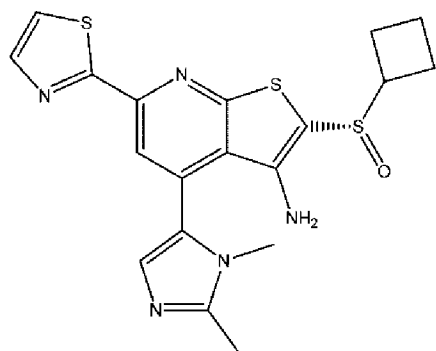
R³ представляет собой -NH₂, -NH(C₁-C₃алкил), -NH(C₁-C₄алкилен)-ОН или C₁-C₃алкил;

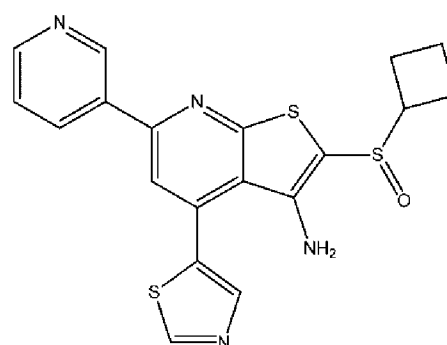
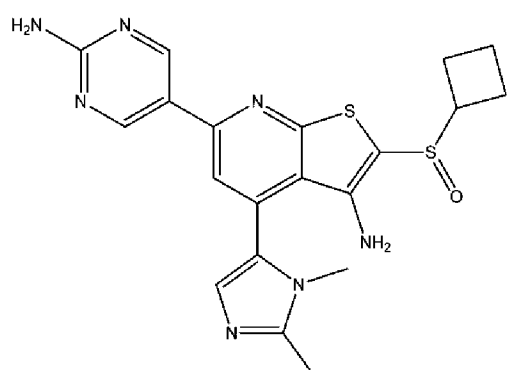
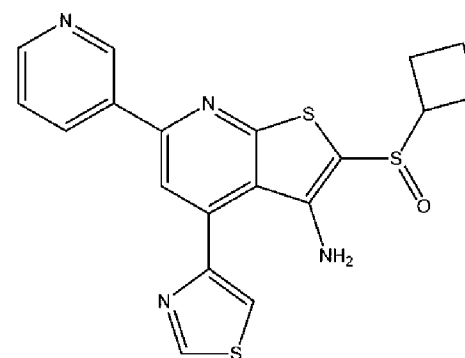
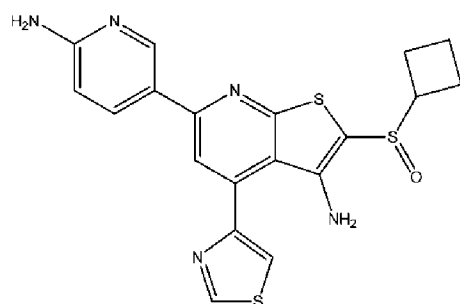
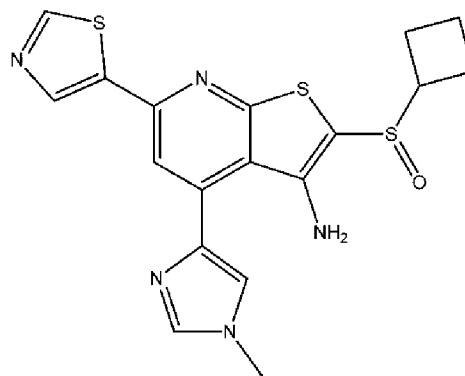
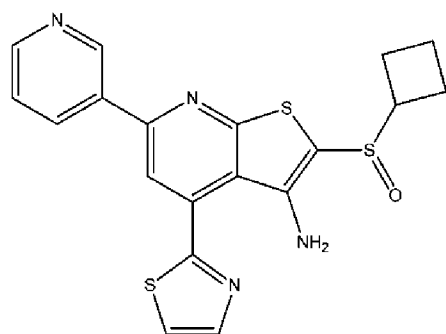
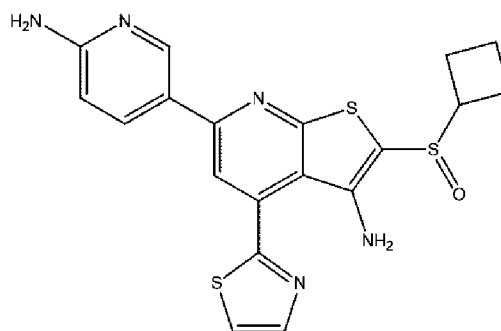
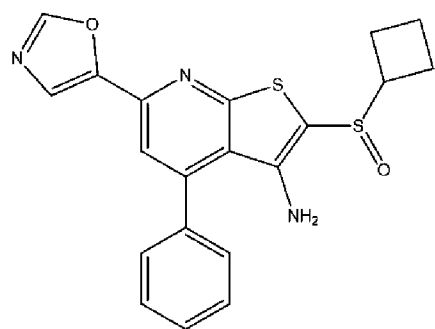
R⁴ представляет собой C₁-C₃алкил; и

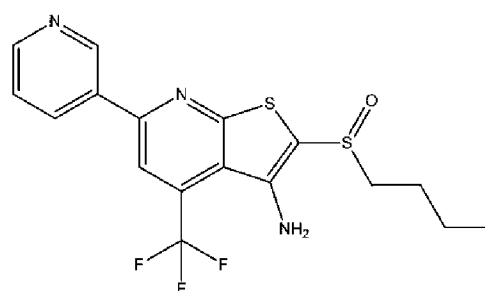
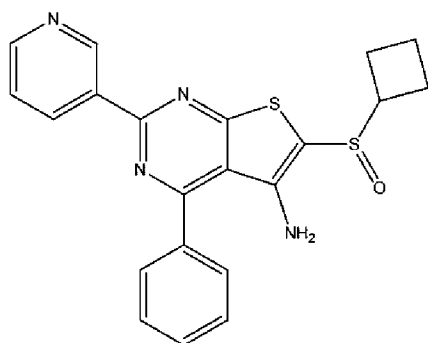
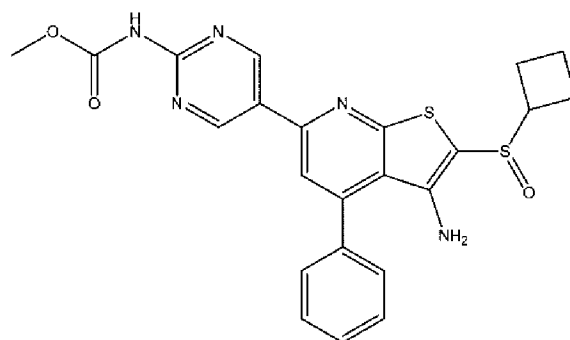
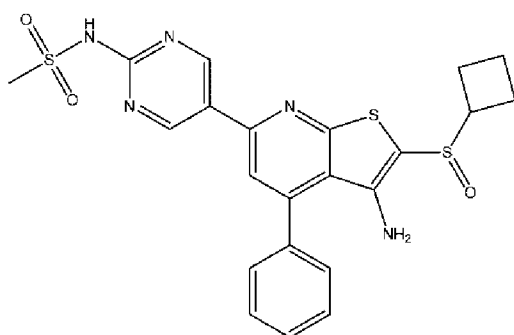
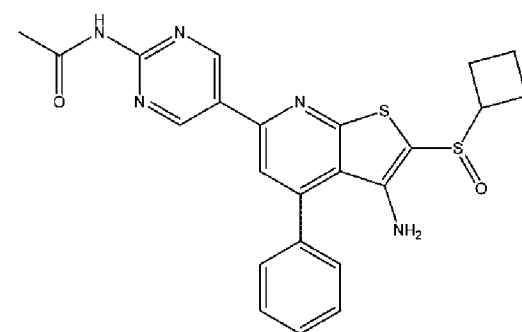
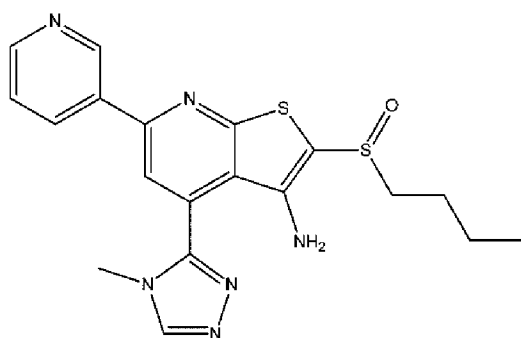
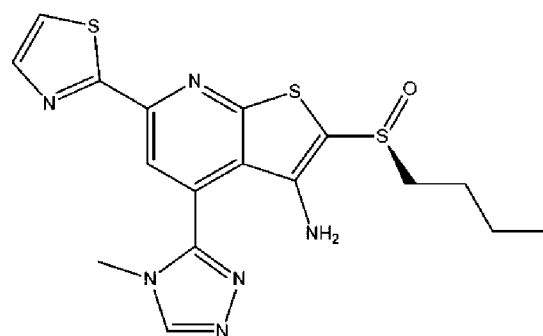
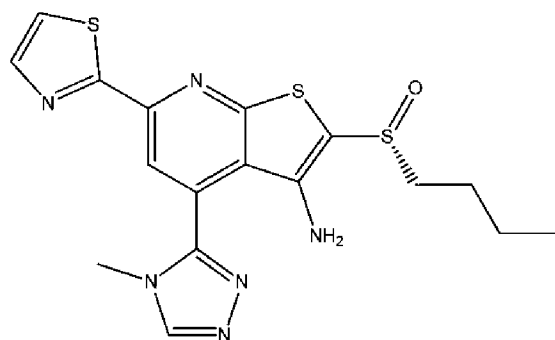
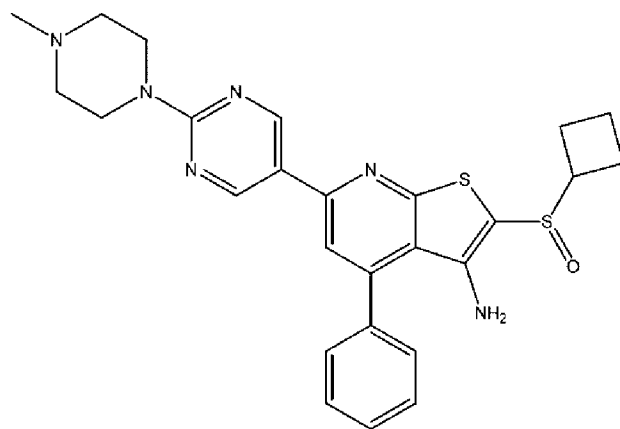
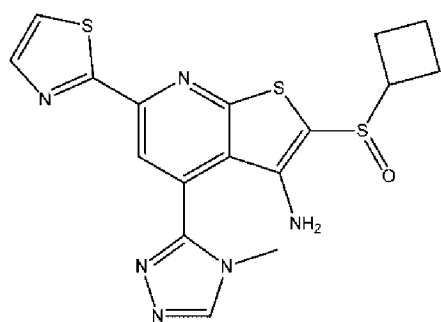
X представляет собой N или CH.

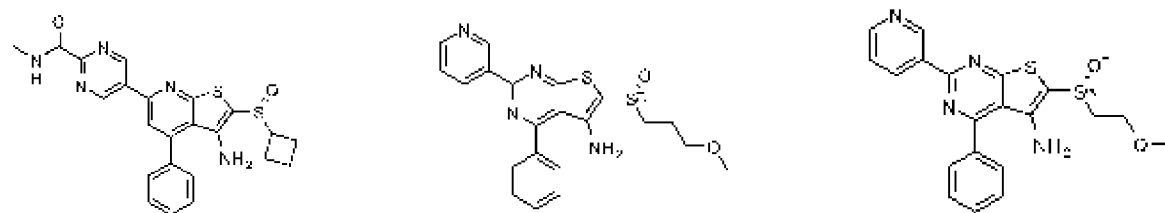
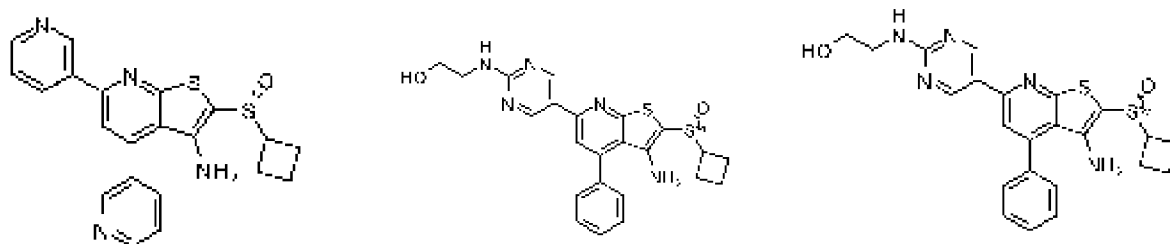
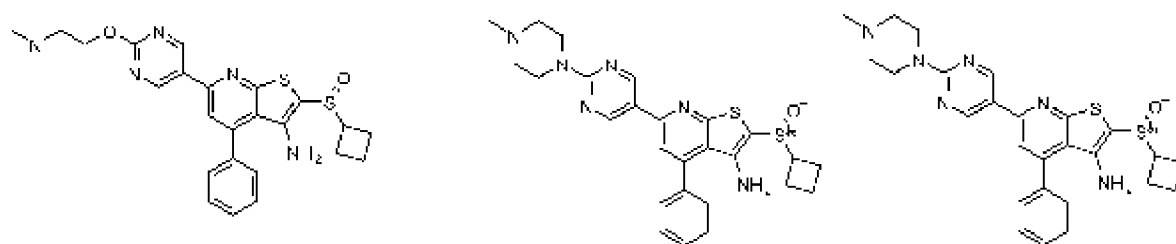
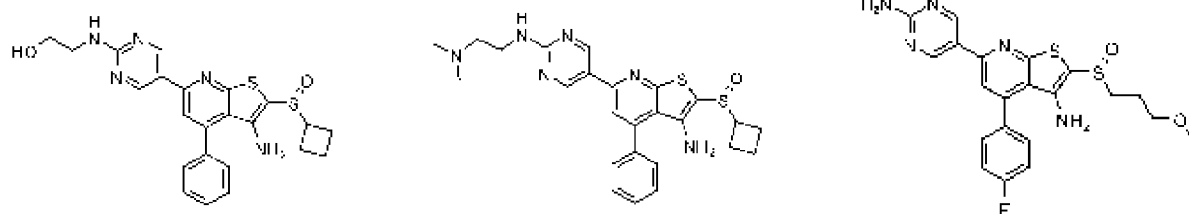
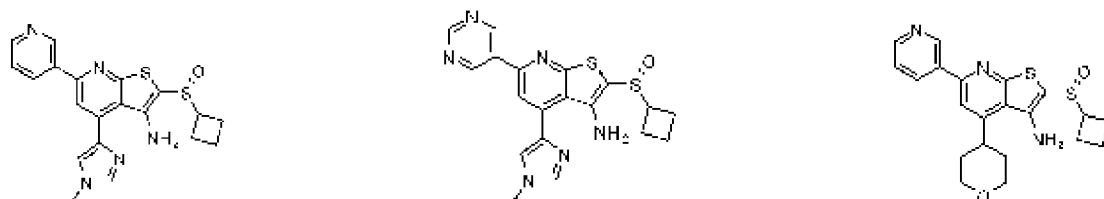
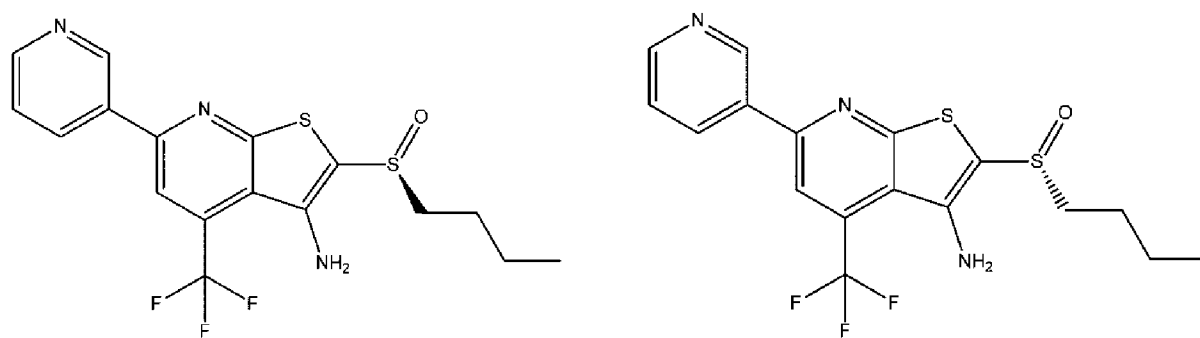
71. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

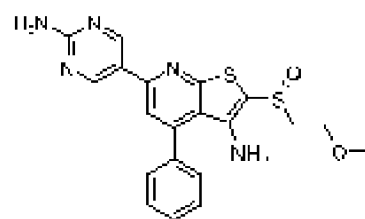
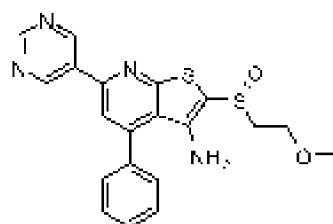
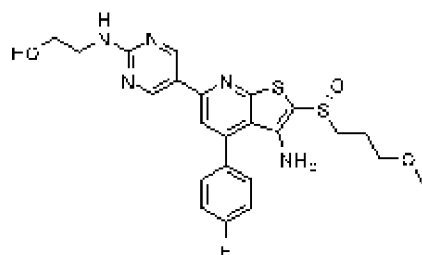
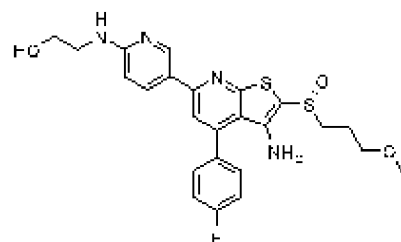
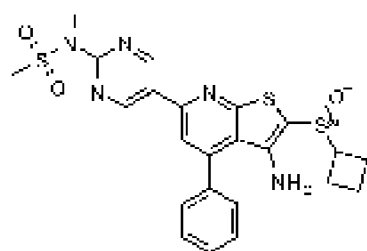
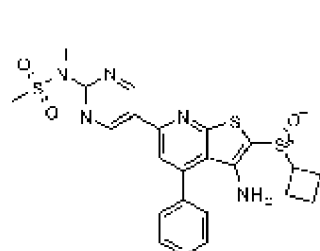
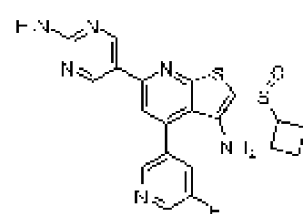
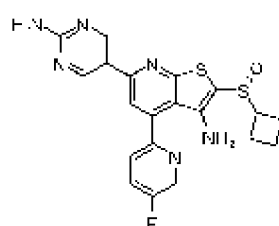
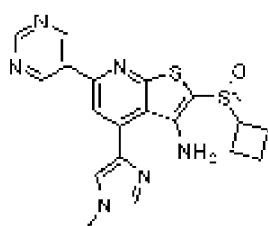
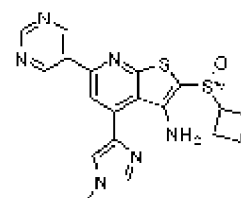
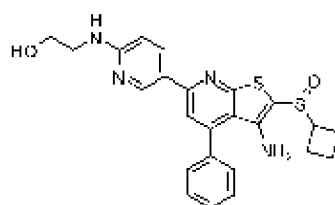
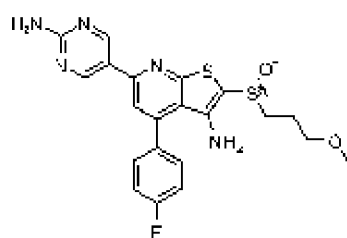
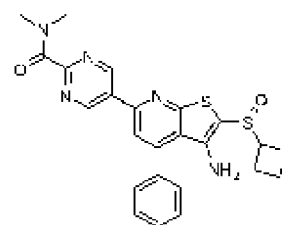
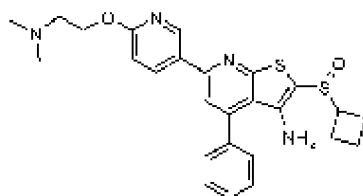
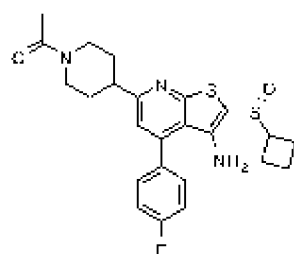
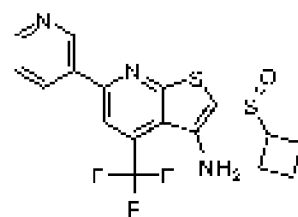
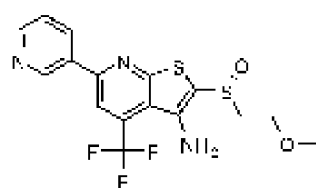
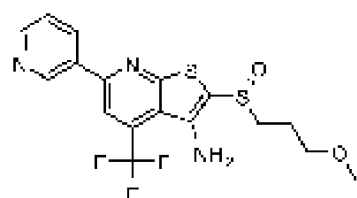


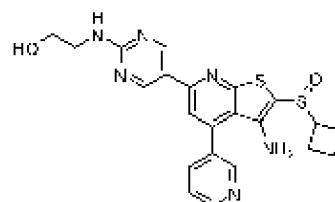
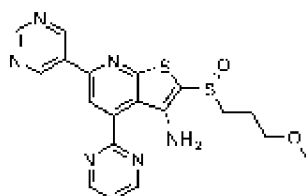
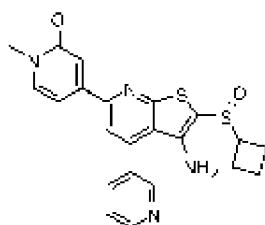
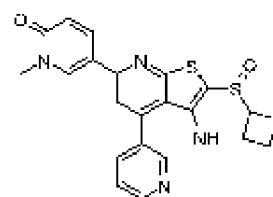
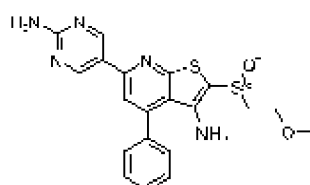
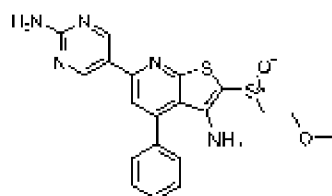
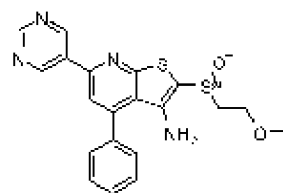
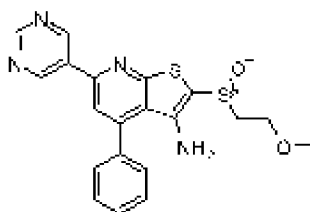
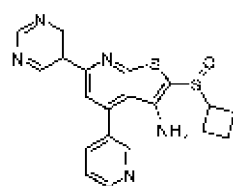
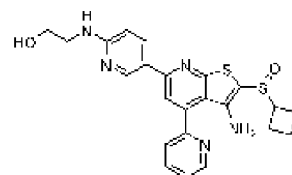
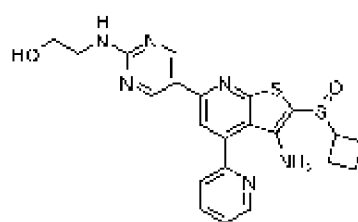
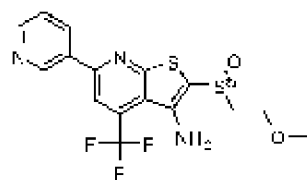
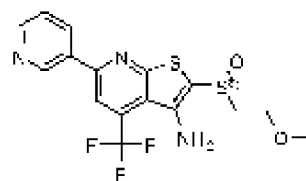
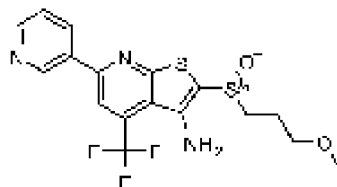
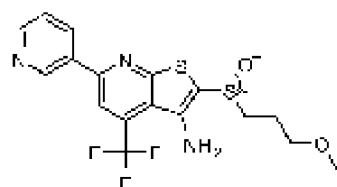
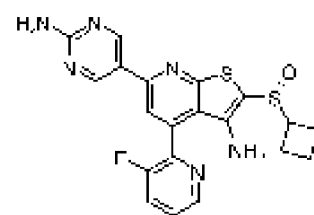
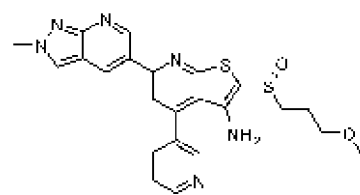
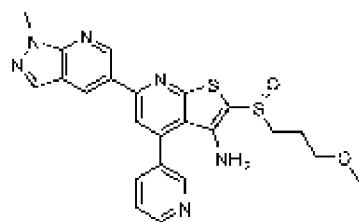


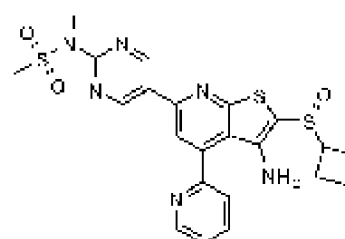
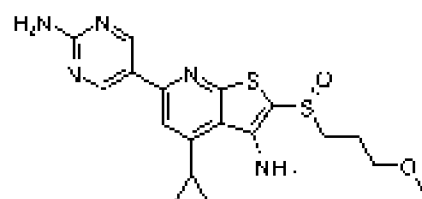
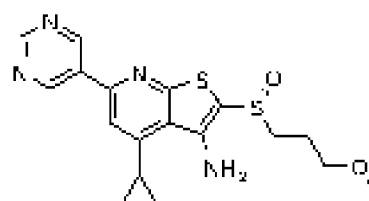
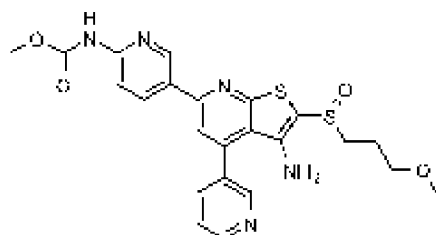
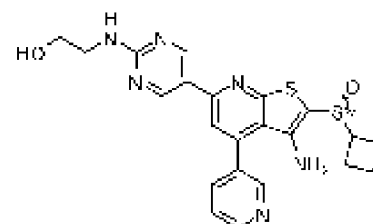
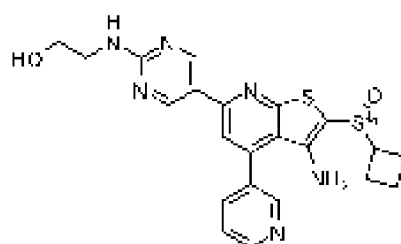
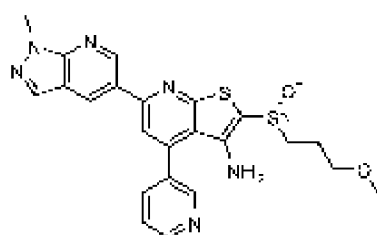
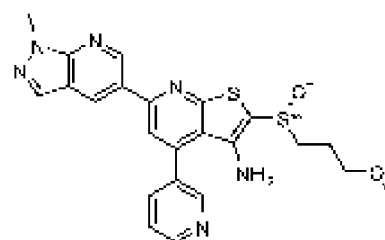
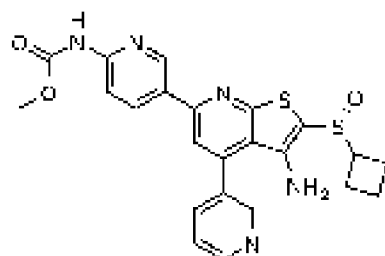
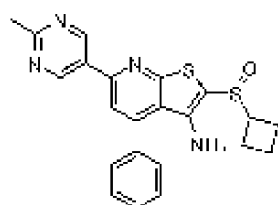
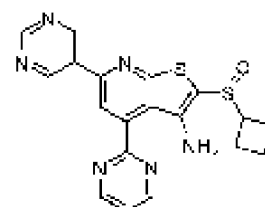
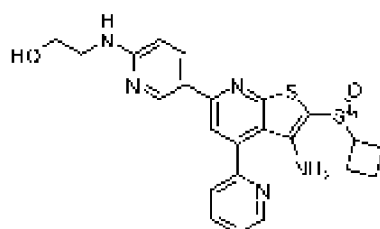
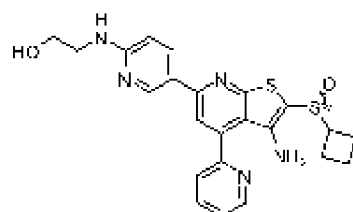
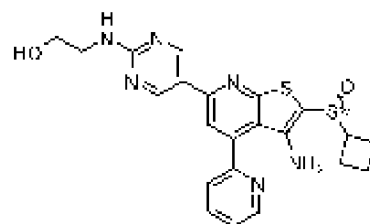
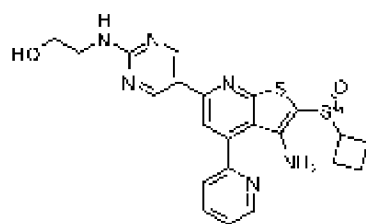
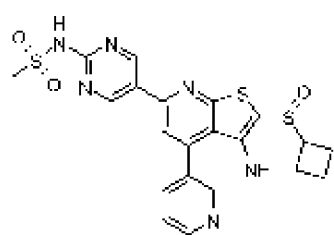


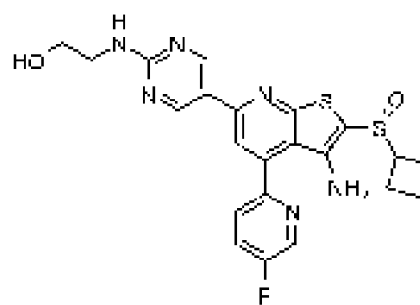
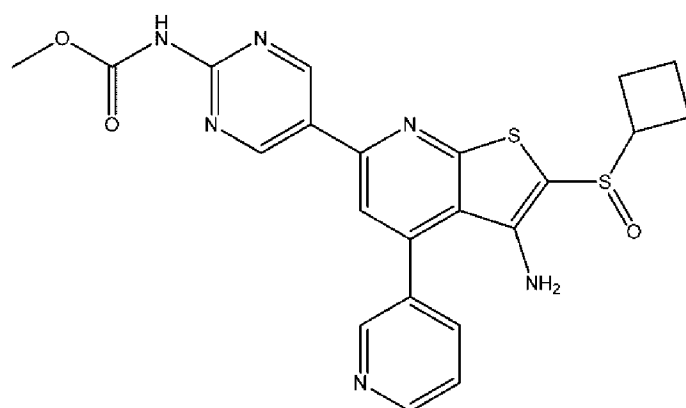
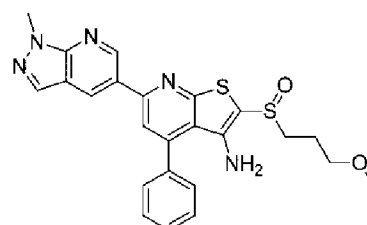
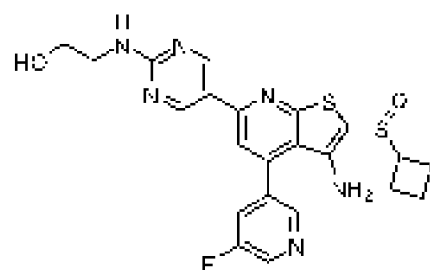
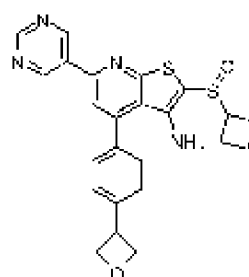
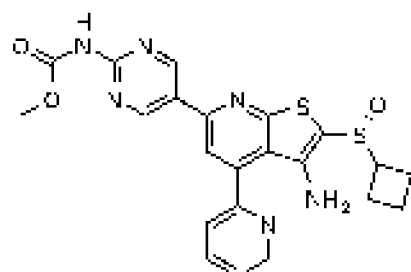
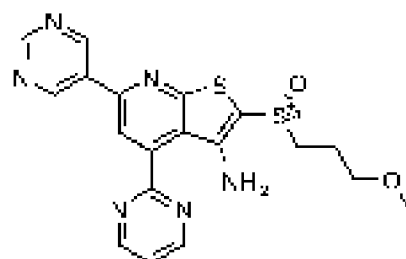
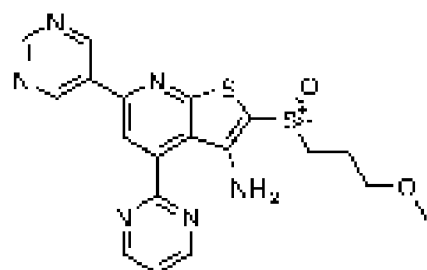
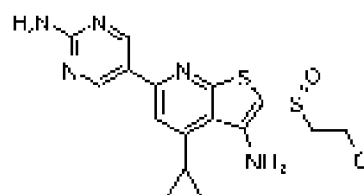
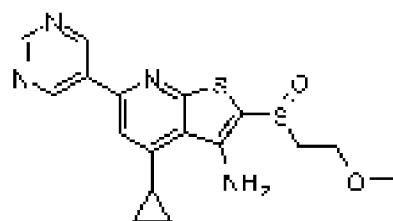


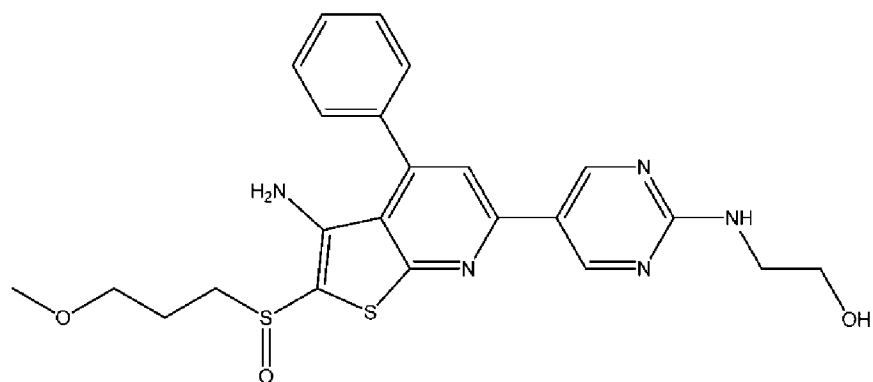
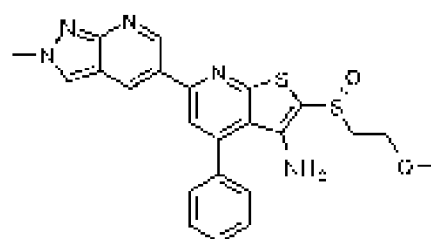
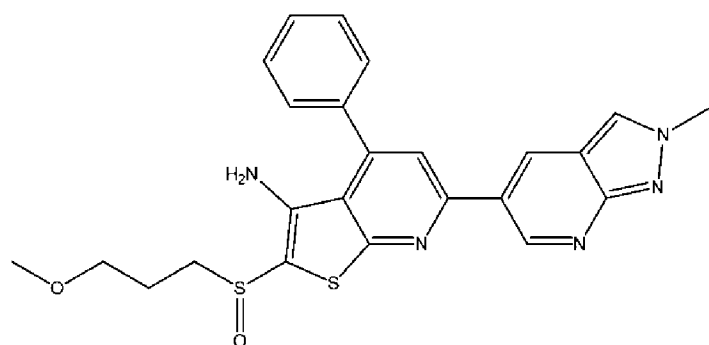
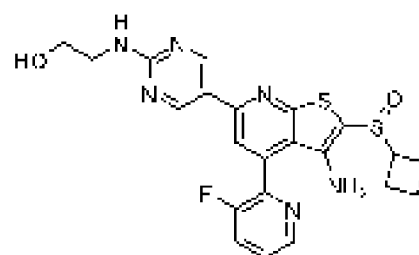
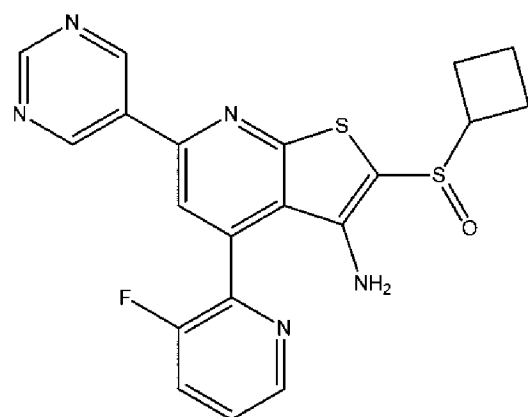
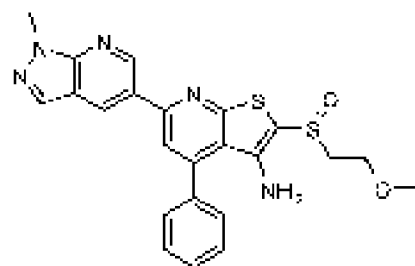
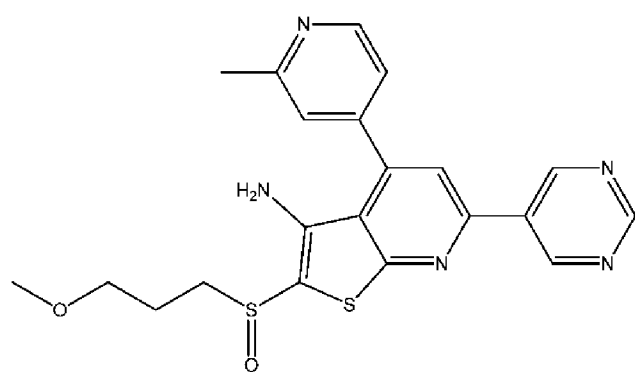


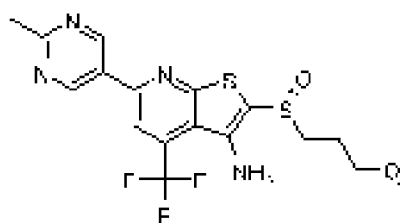
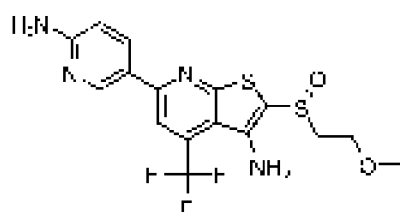
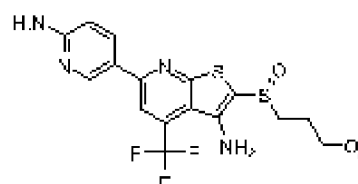
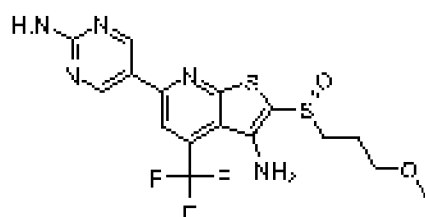
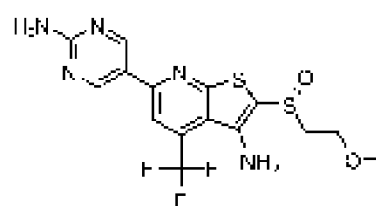
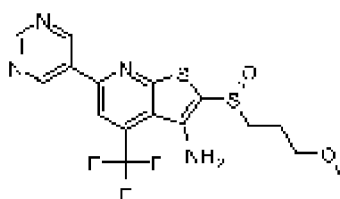
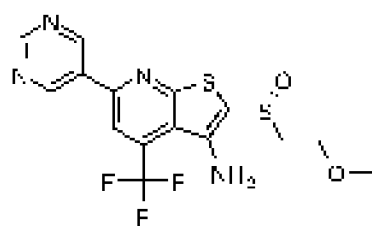
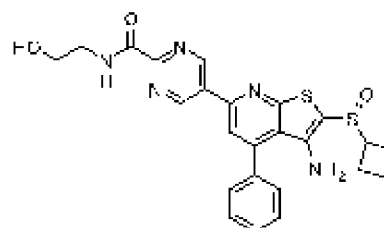
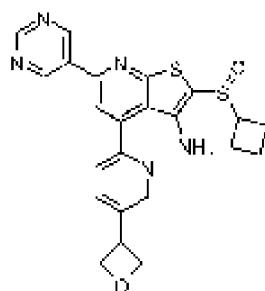
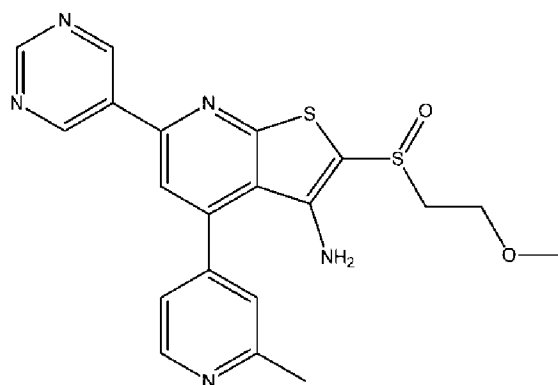
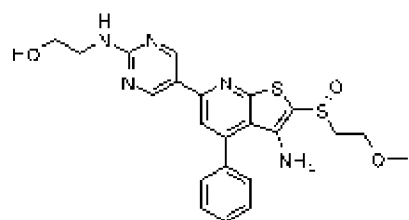


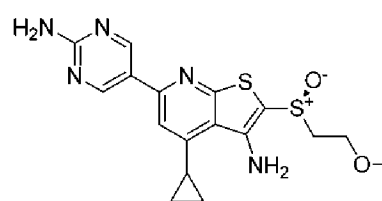
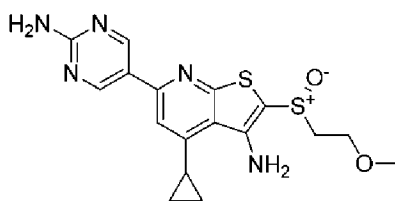
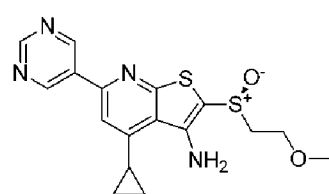
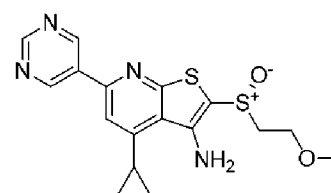
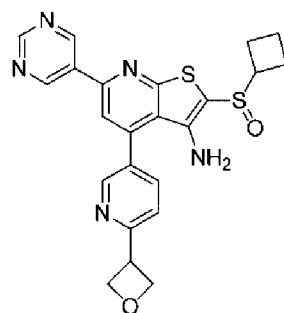
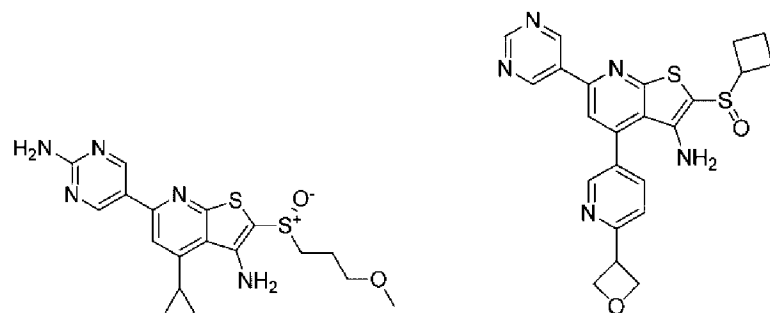
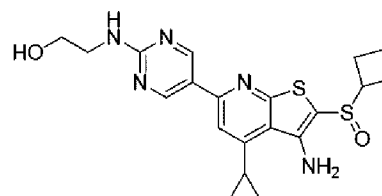
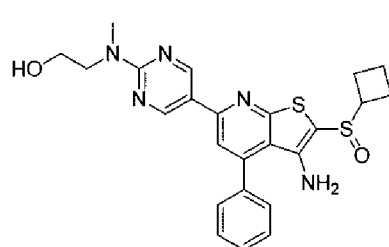
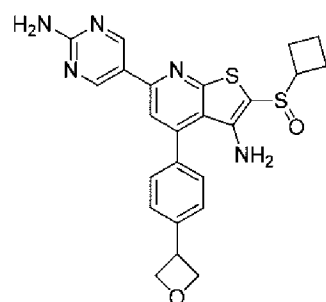
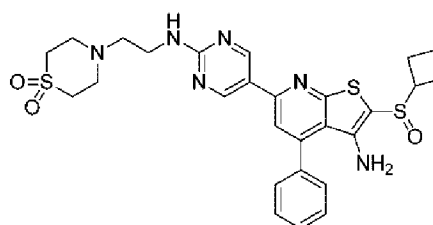
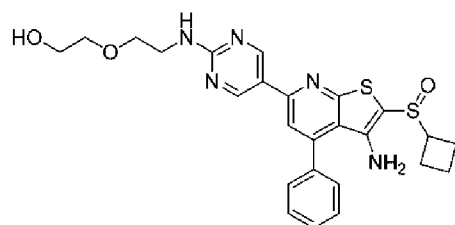
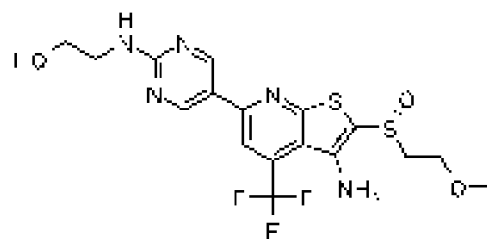
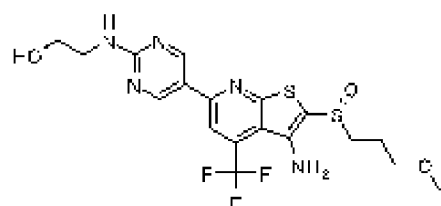
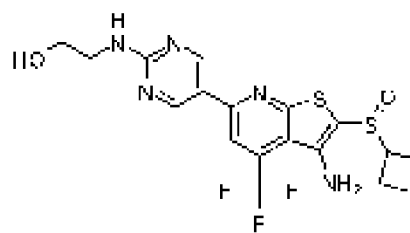
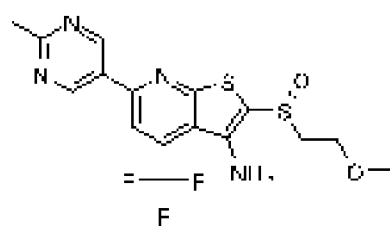


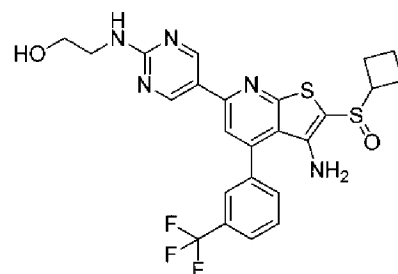
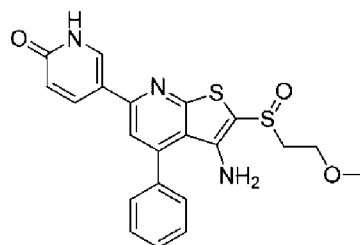
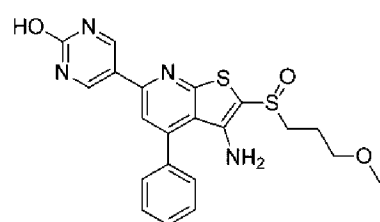
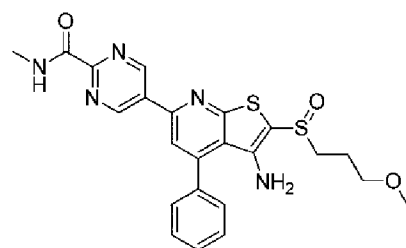
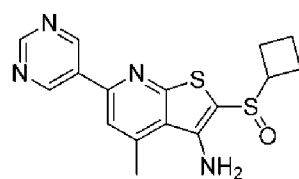
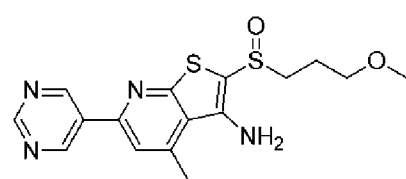
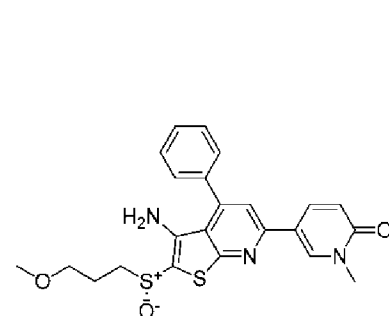
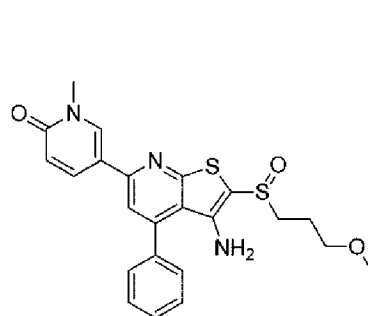
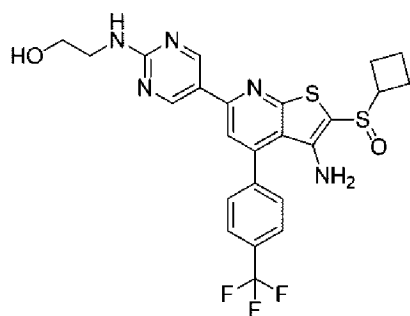
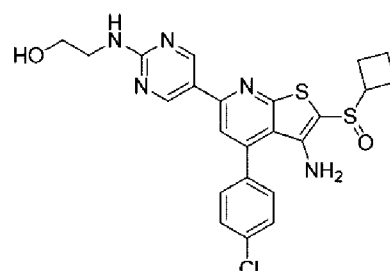
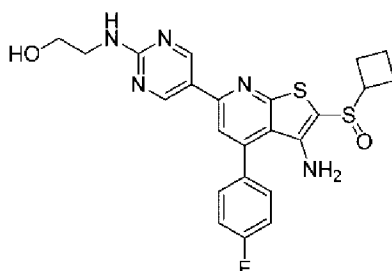
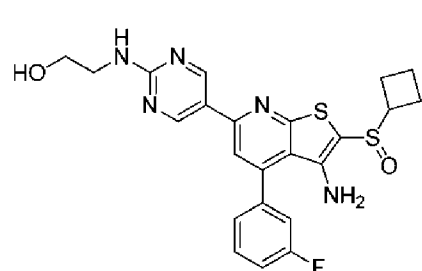
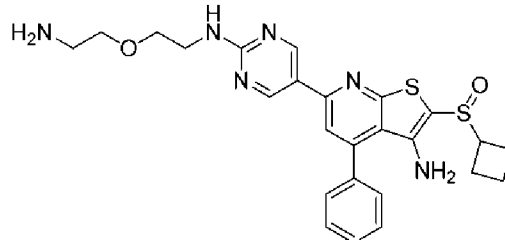
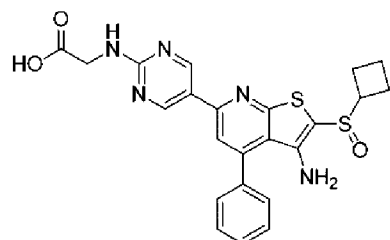
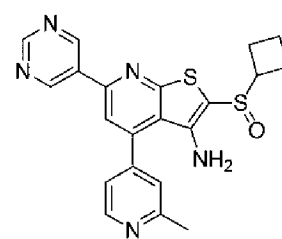
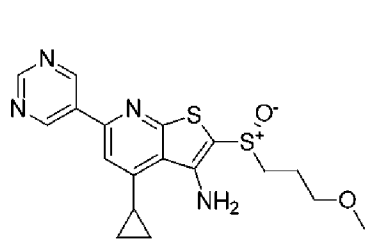
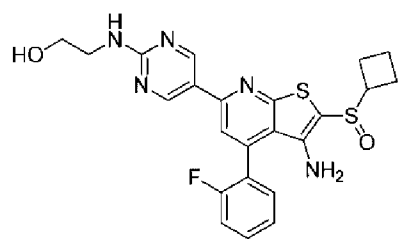


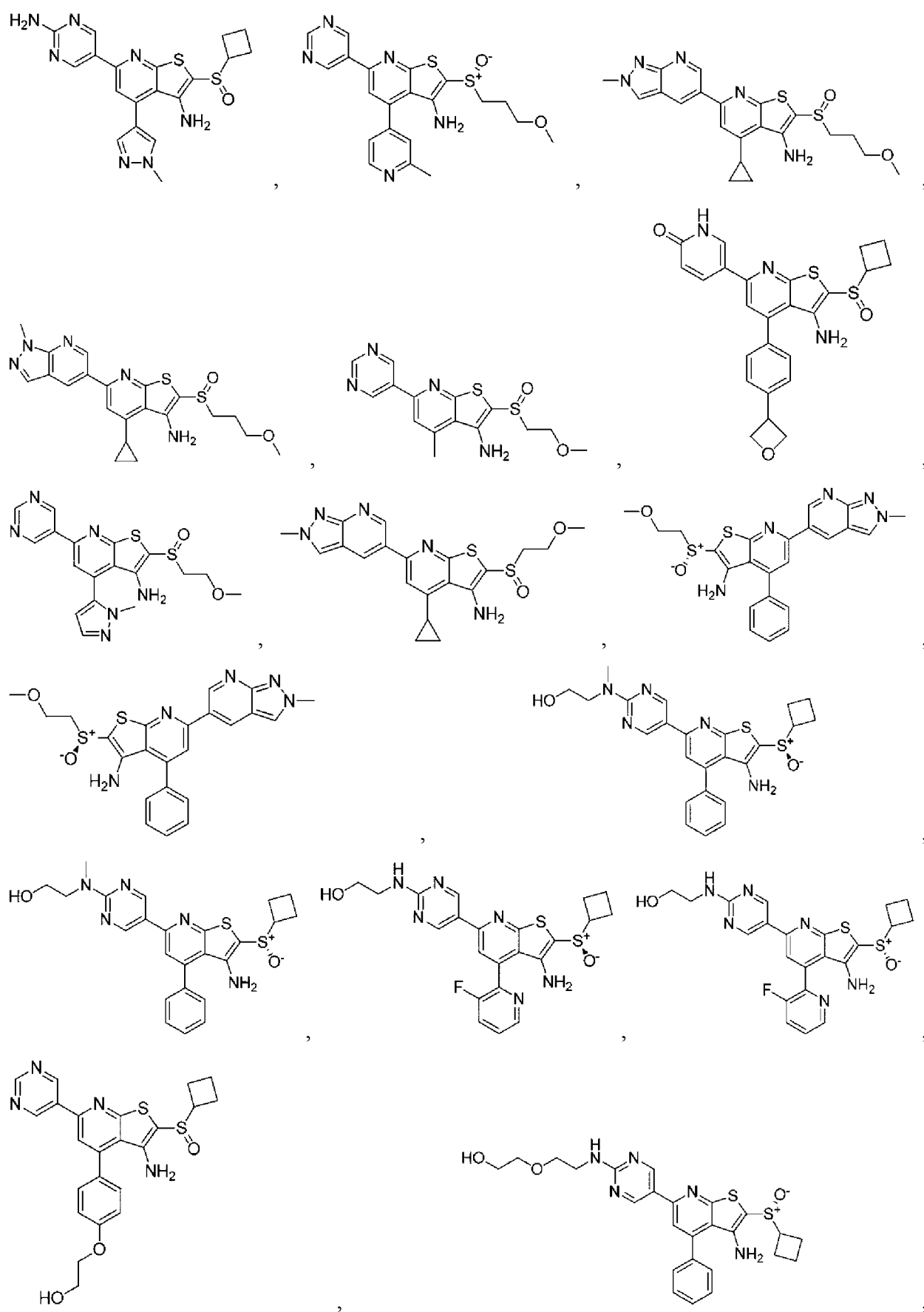


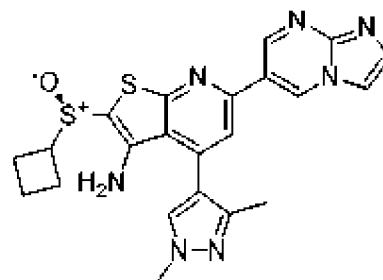
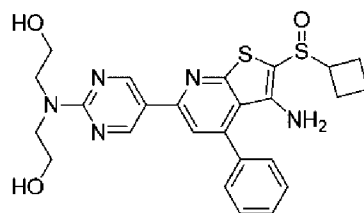
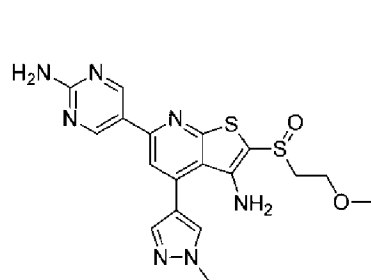
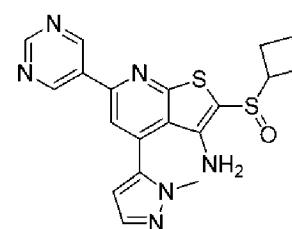
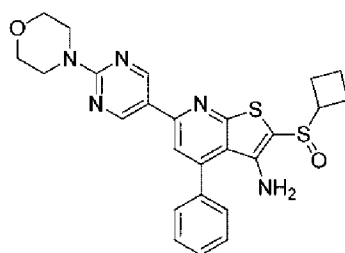
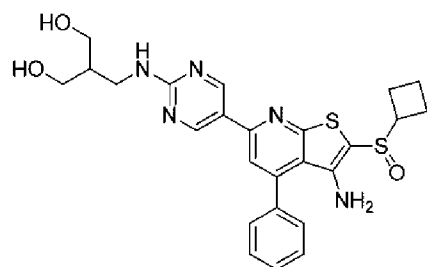
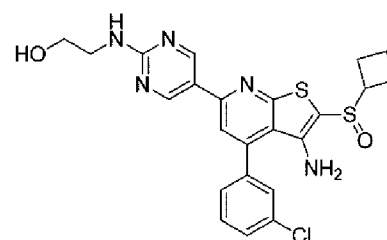
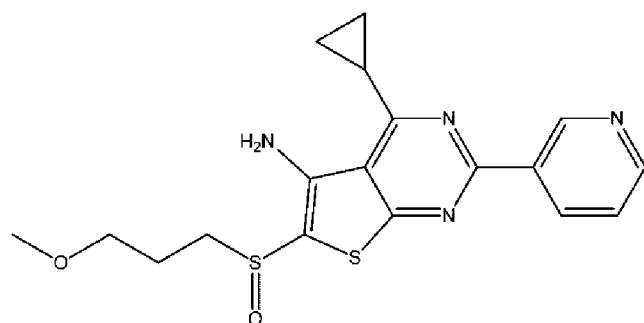
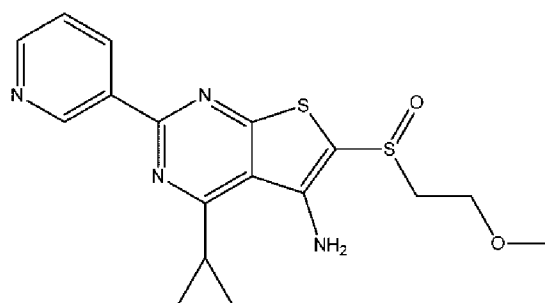
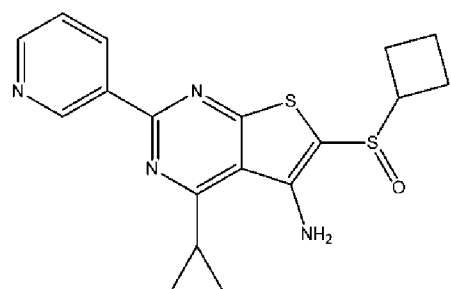
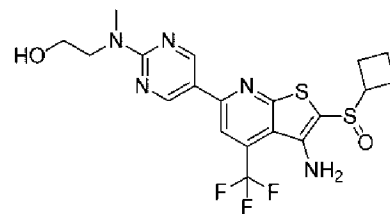
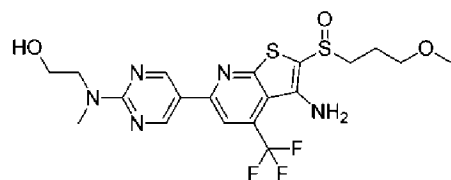
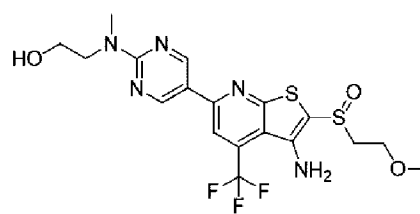
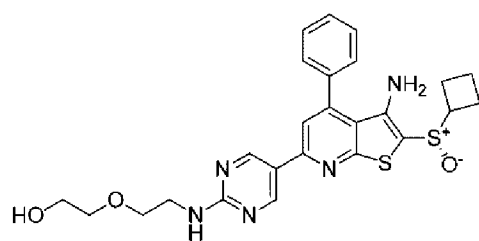


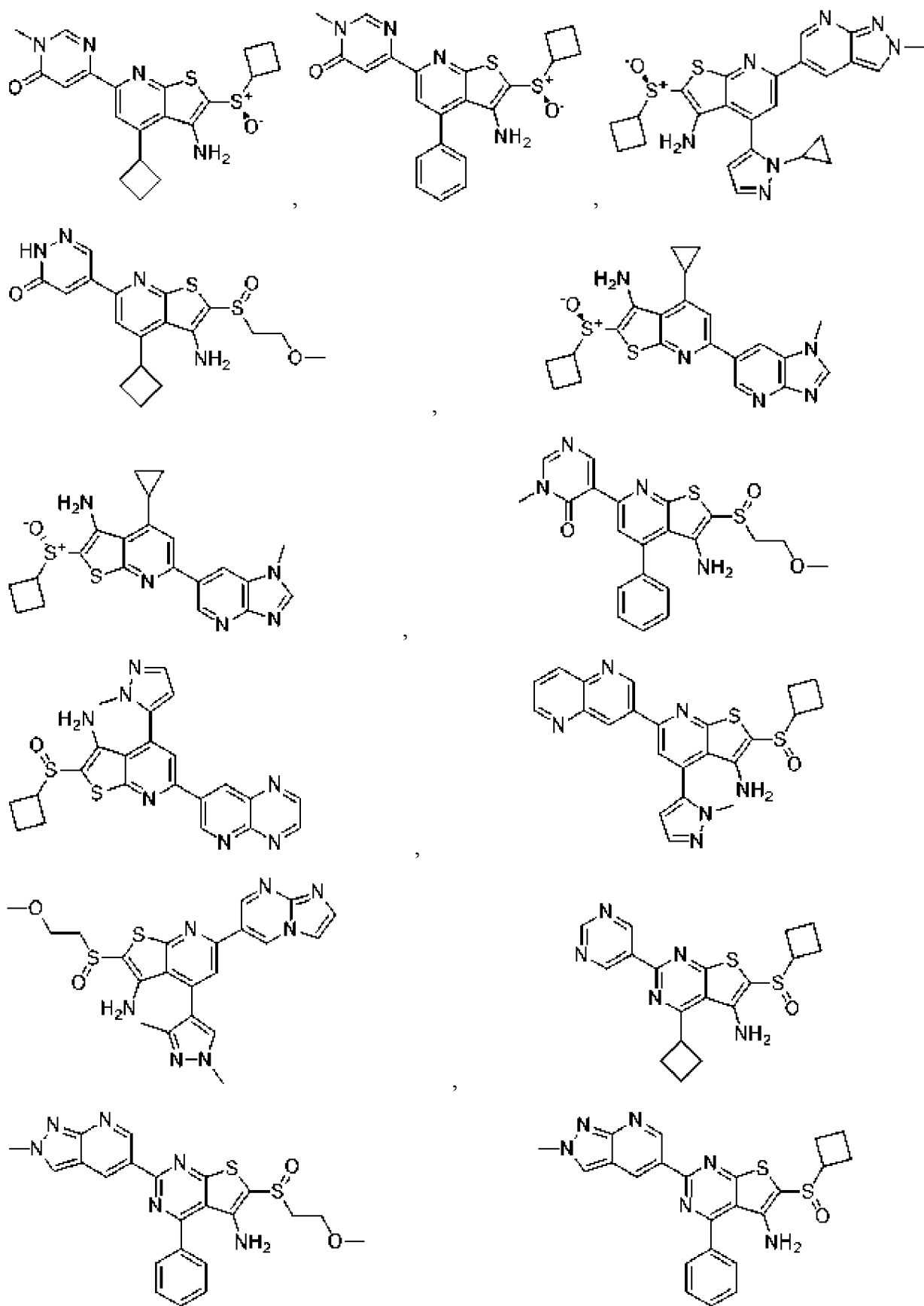


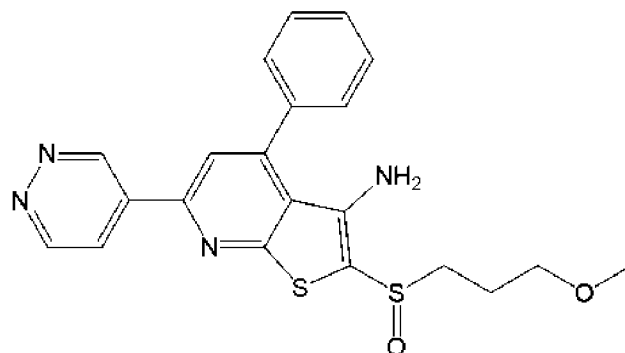
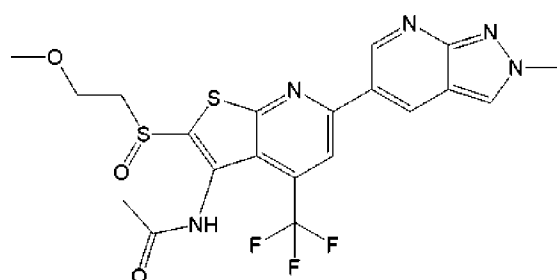
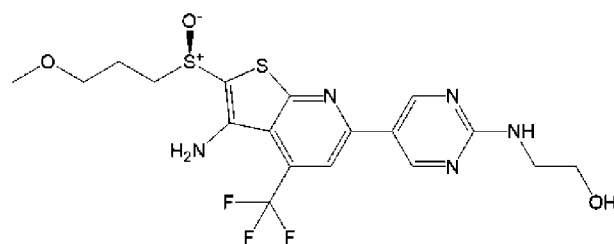
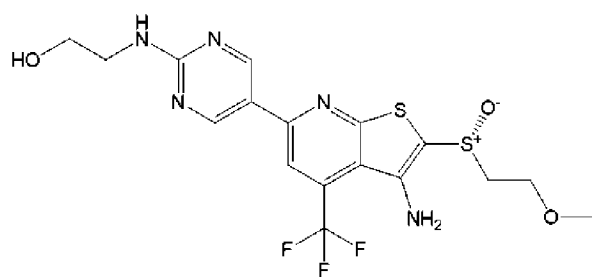
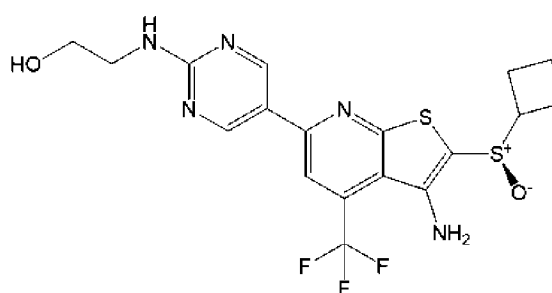
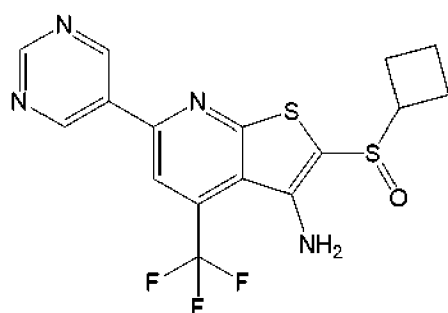
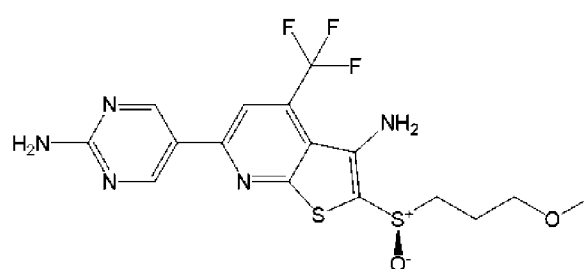
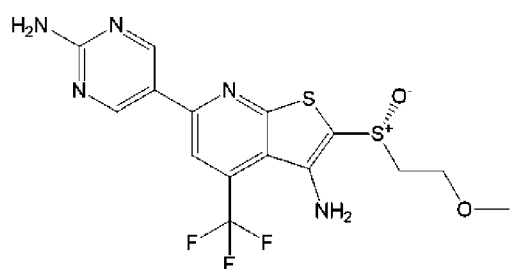
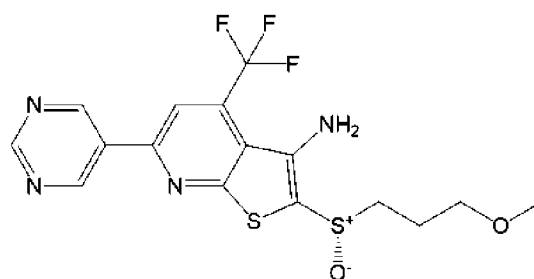
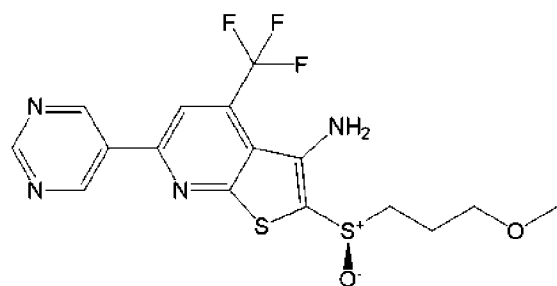
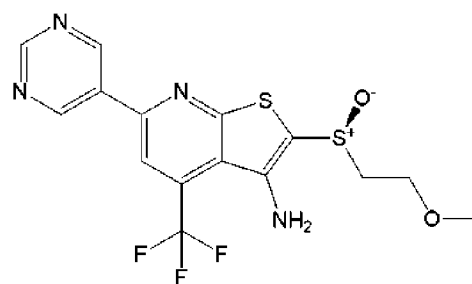
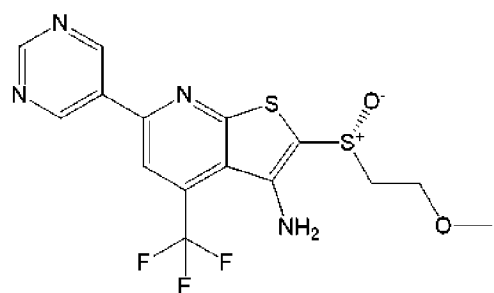


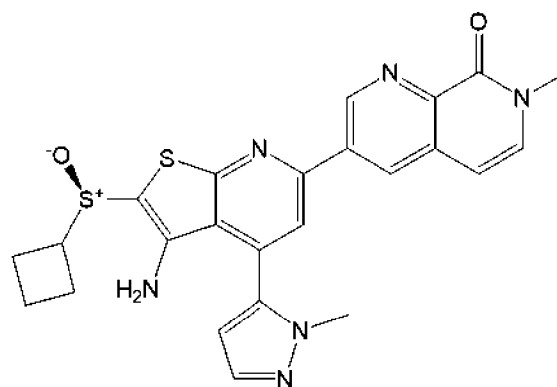
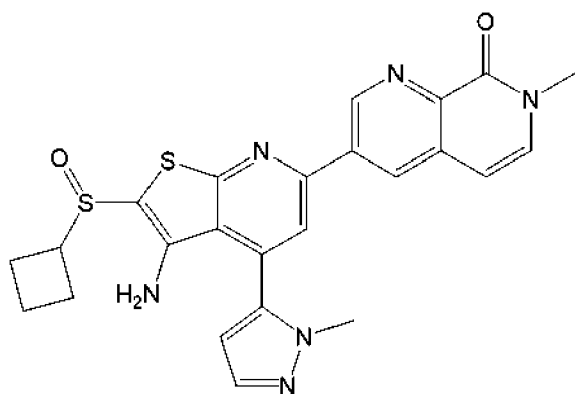
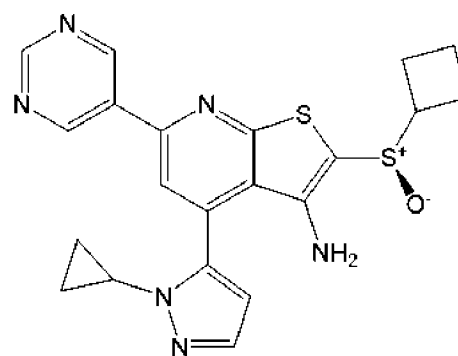
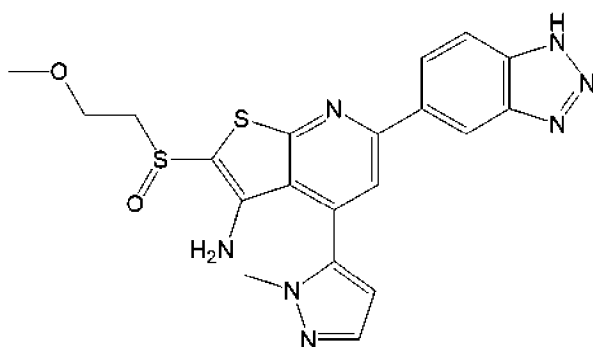
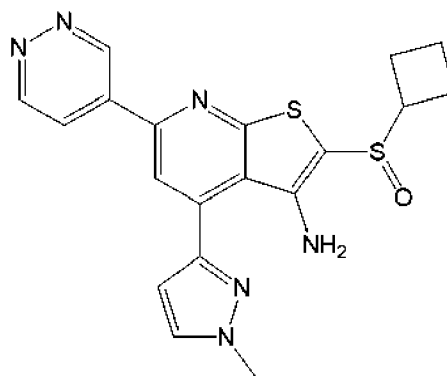
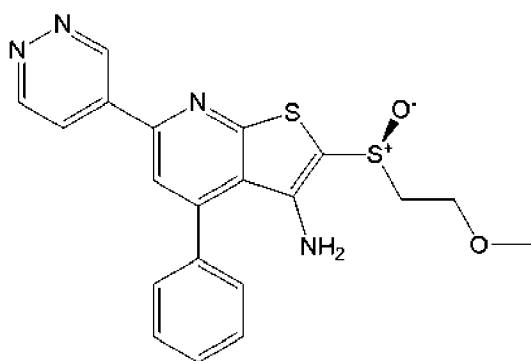
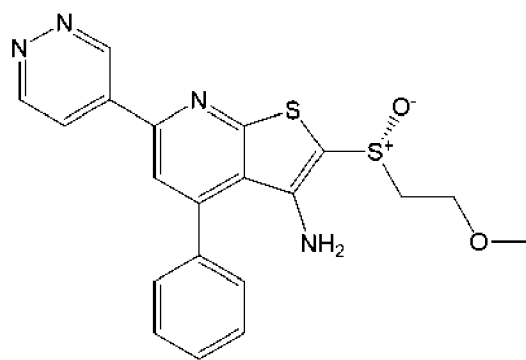
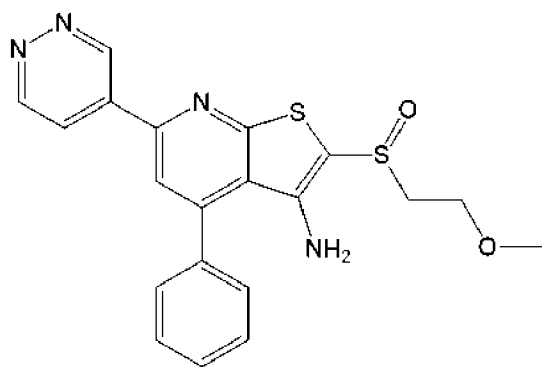




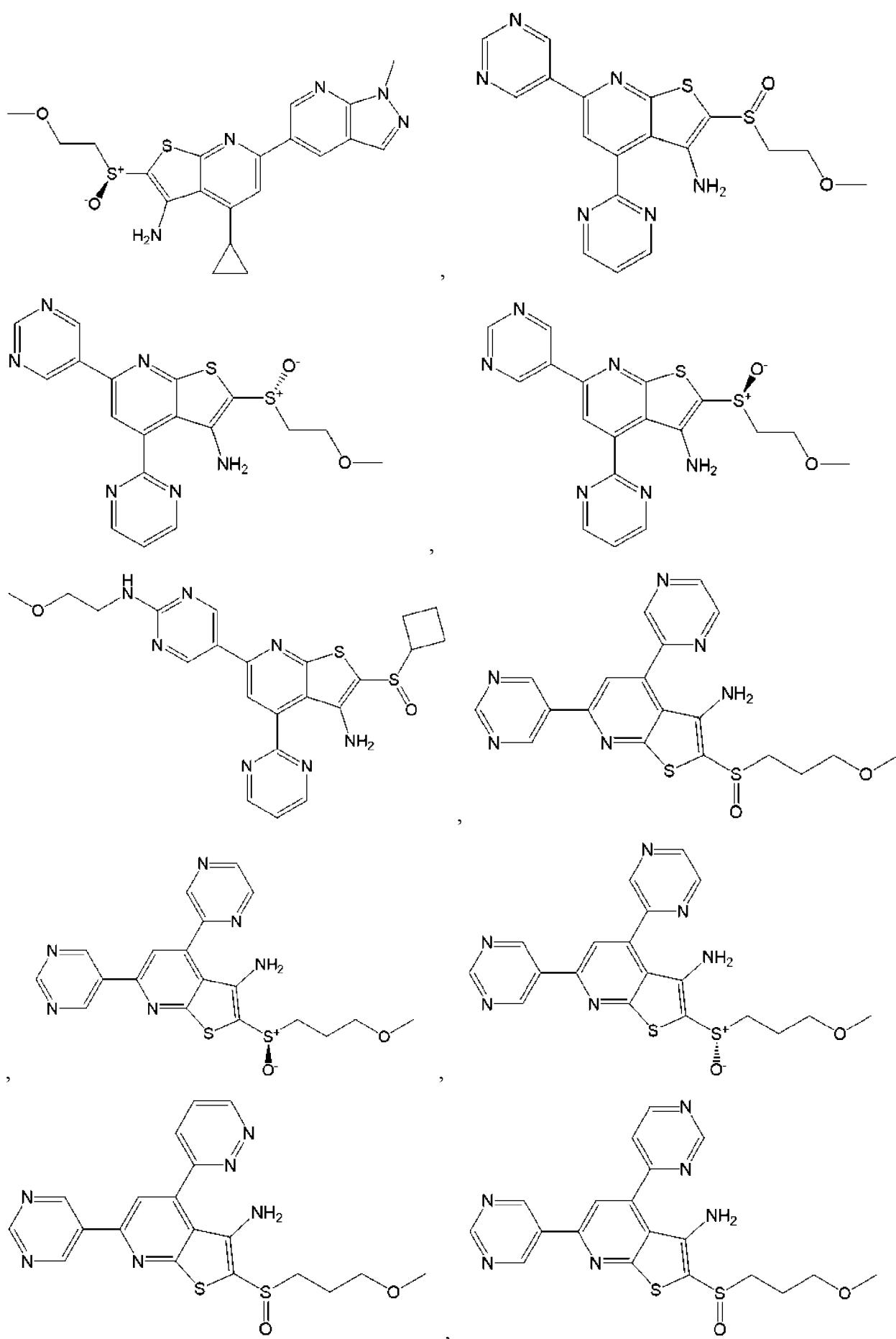


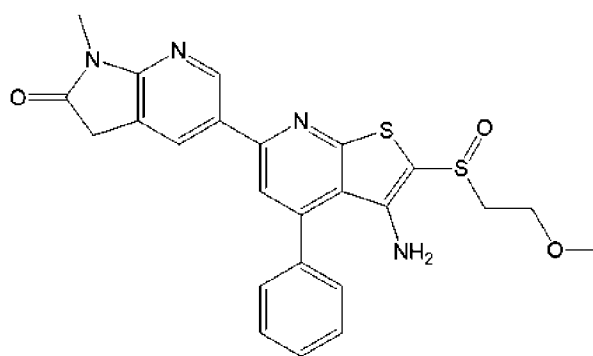
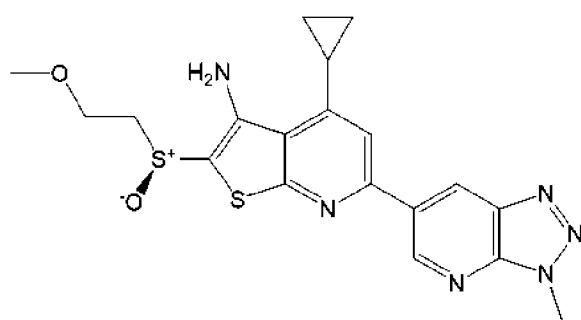
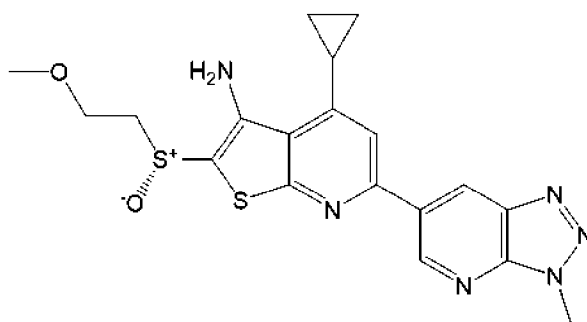
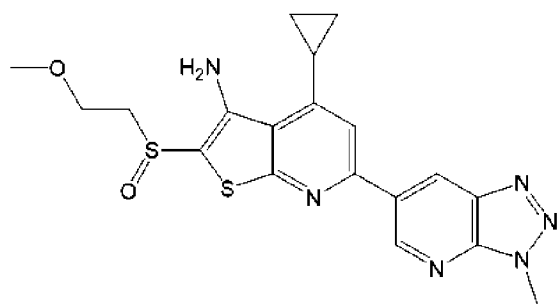
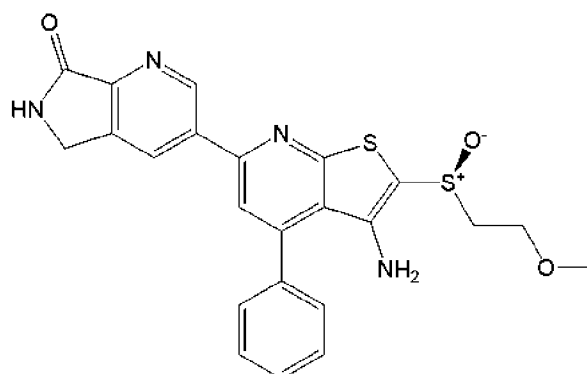
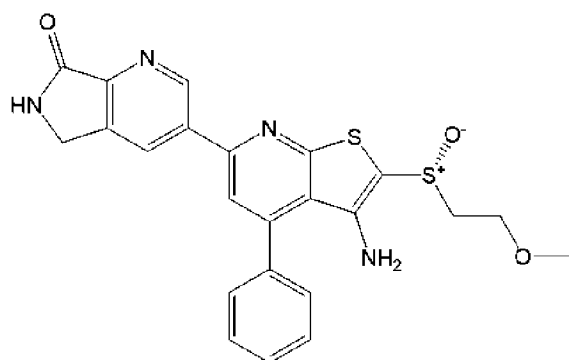
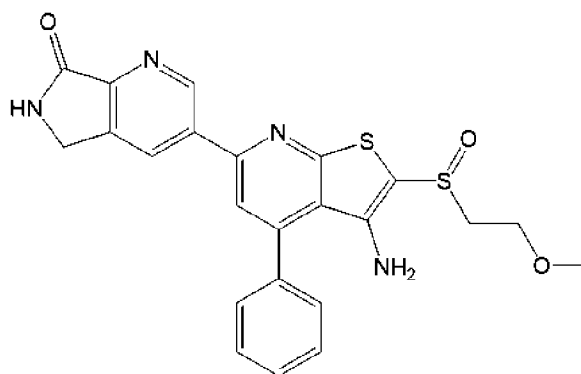
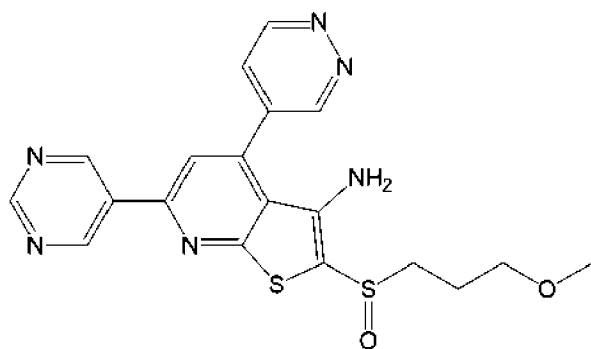
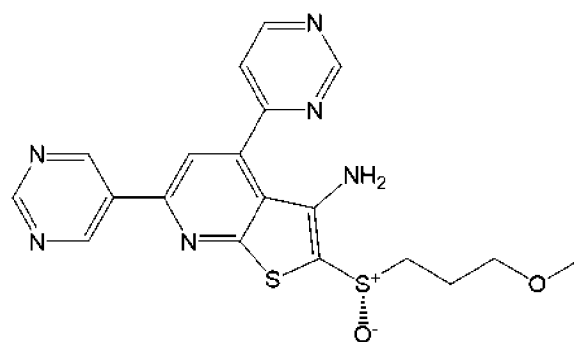
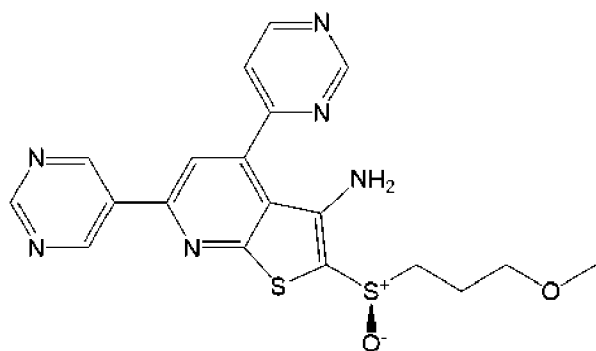


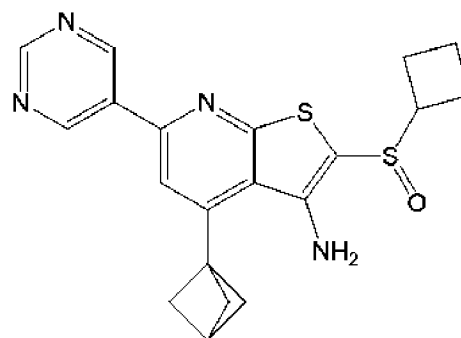
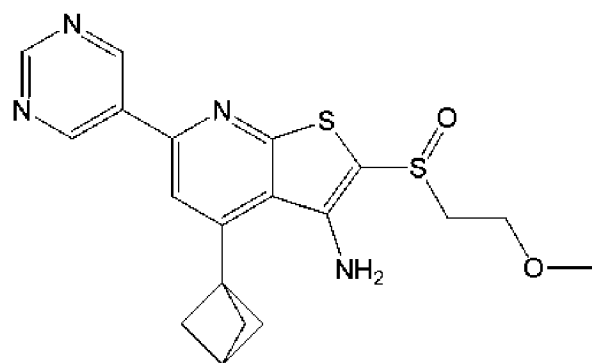
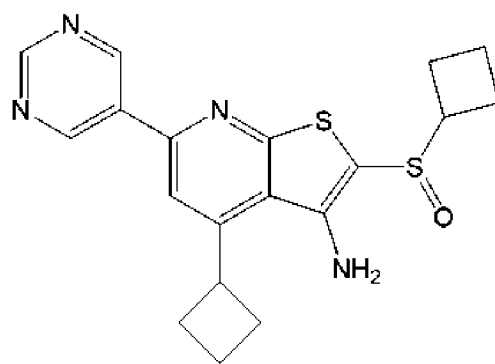
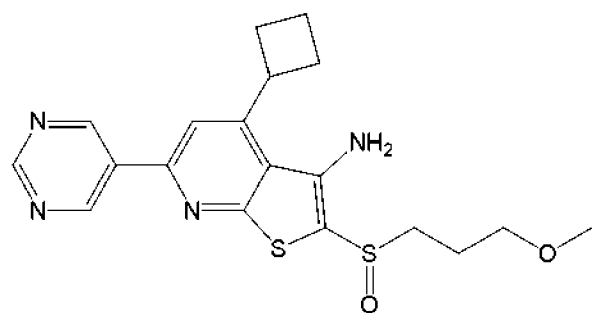
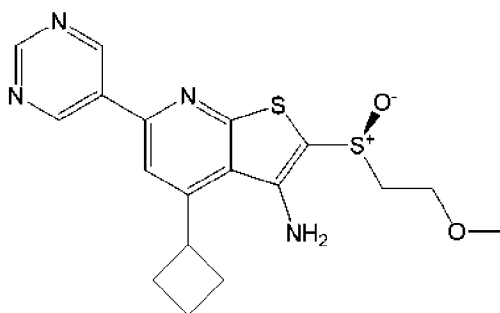
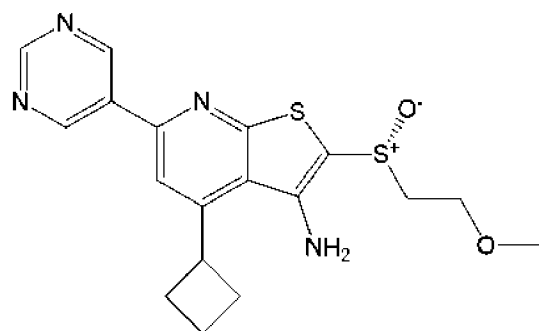
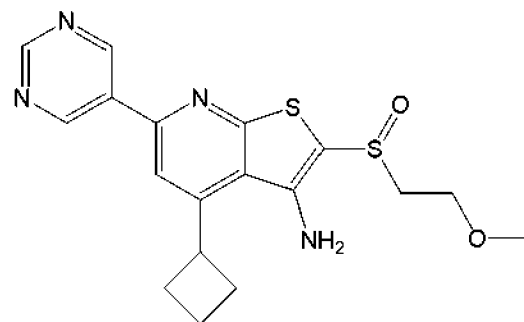
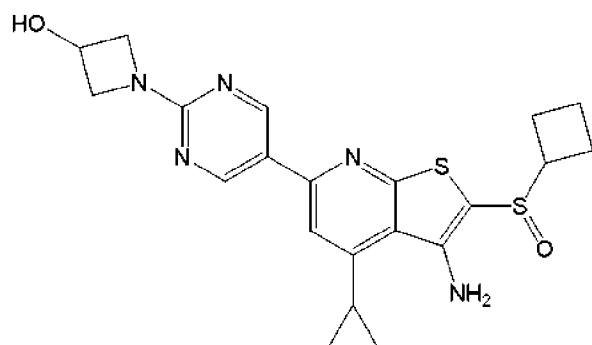
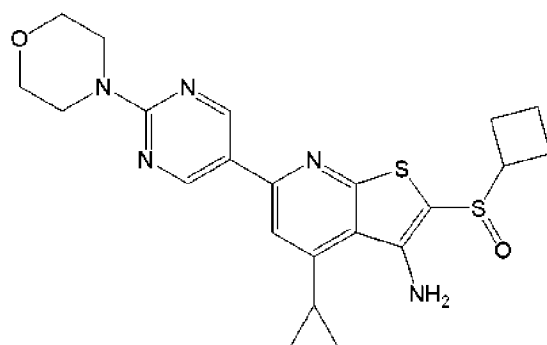
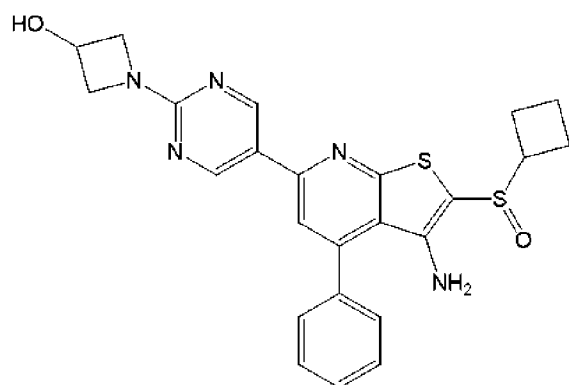


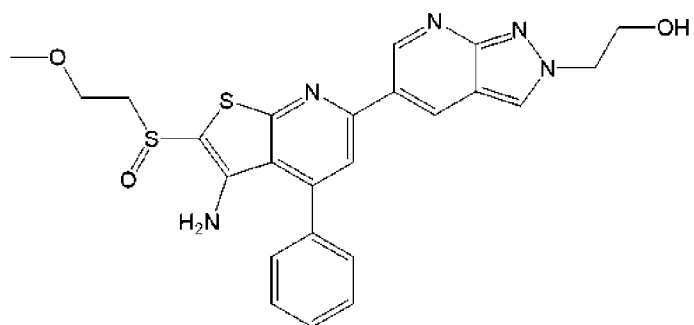
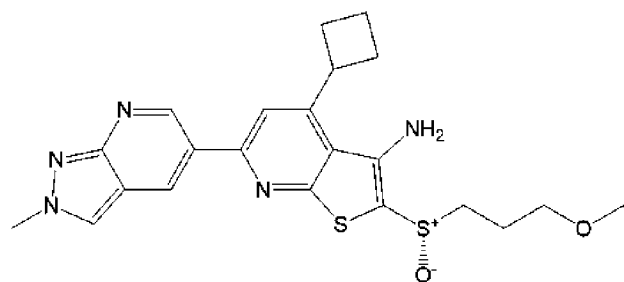
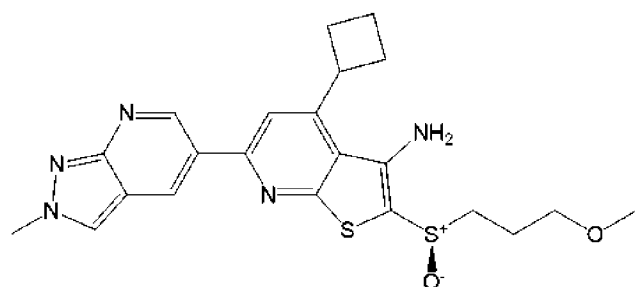
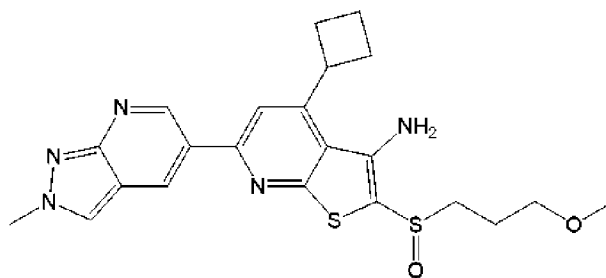
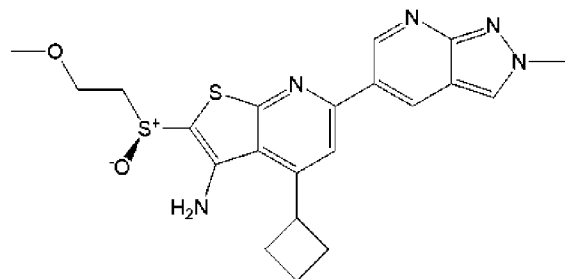
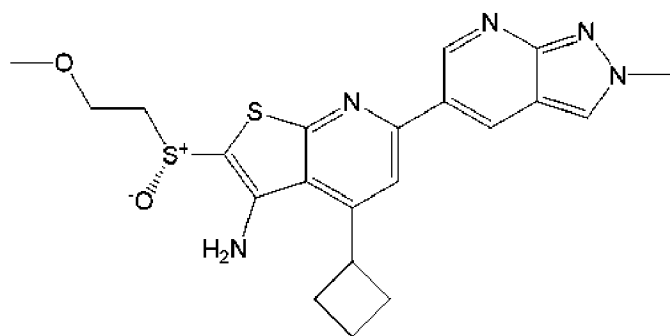


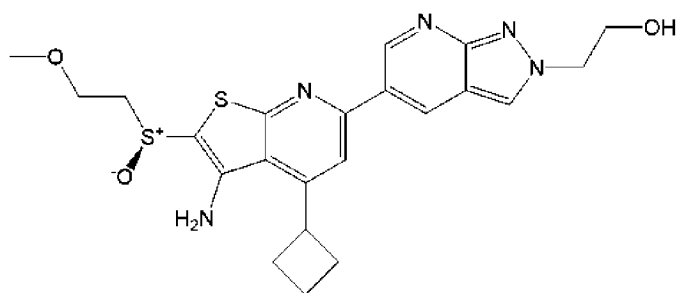
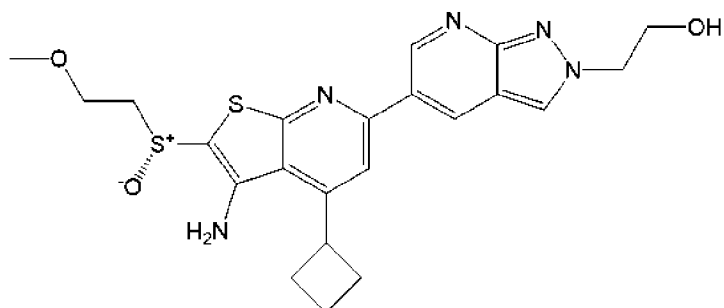
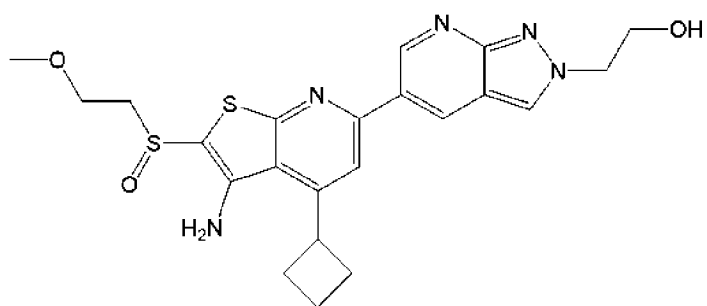
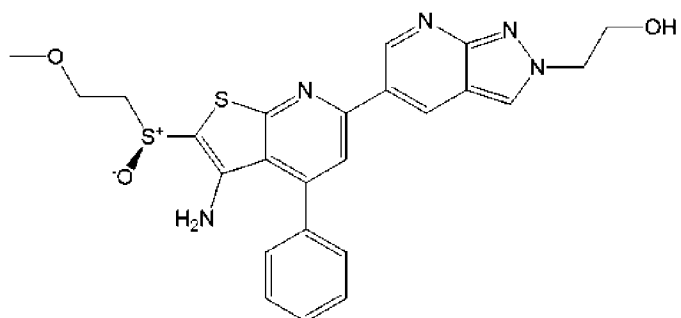
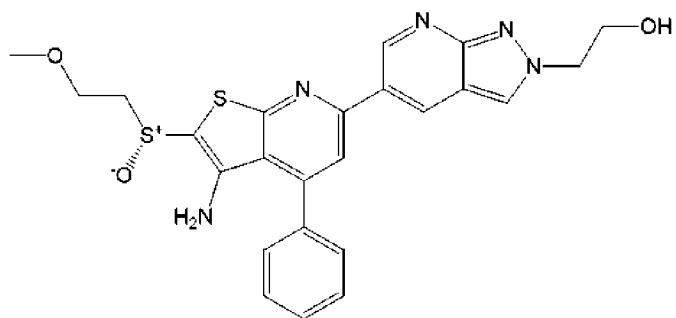


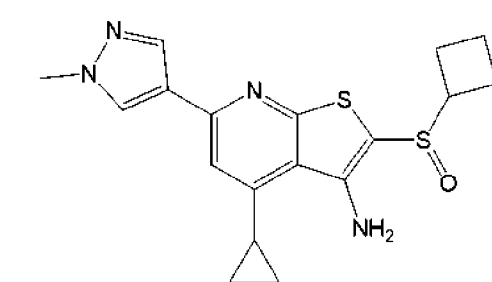
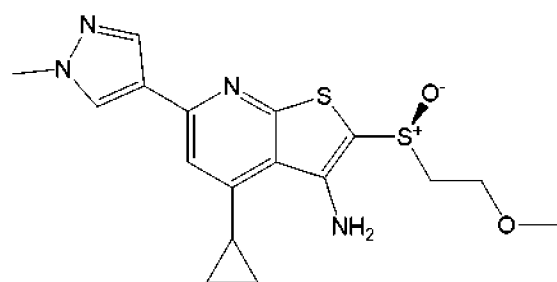
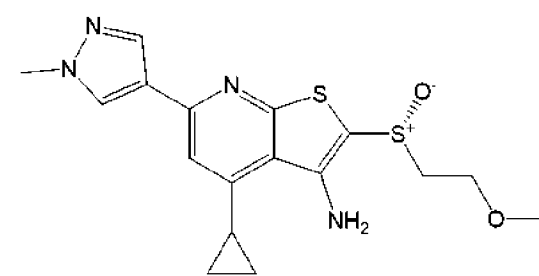
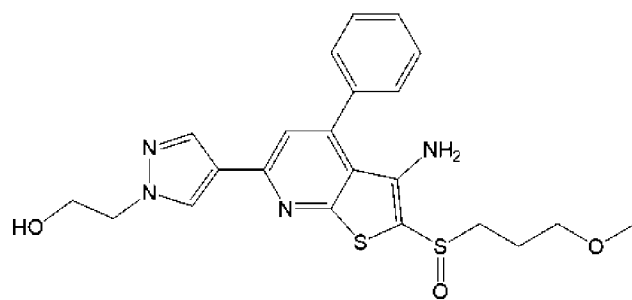
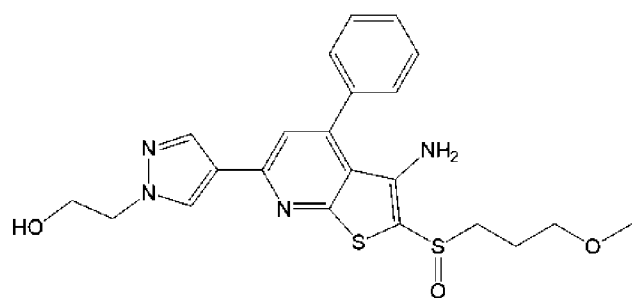
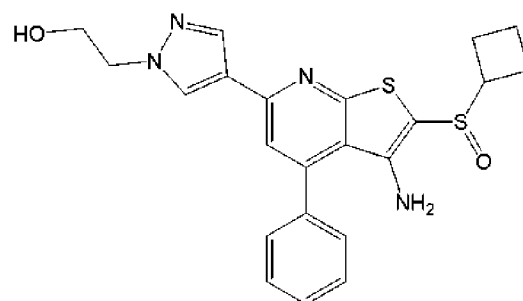
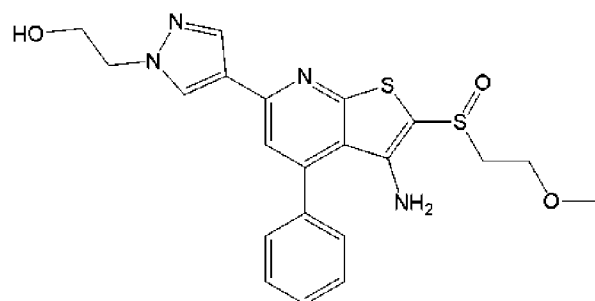
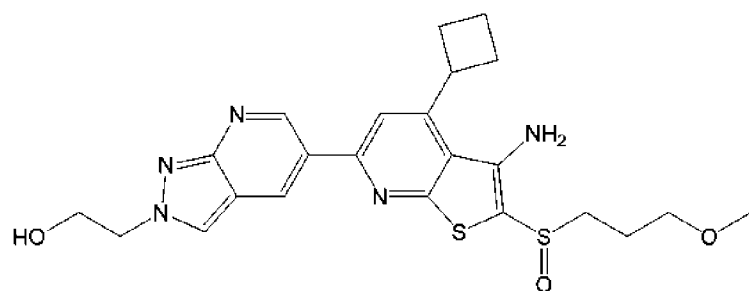
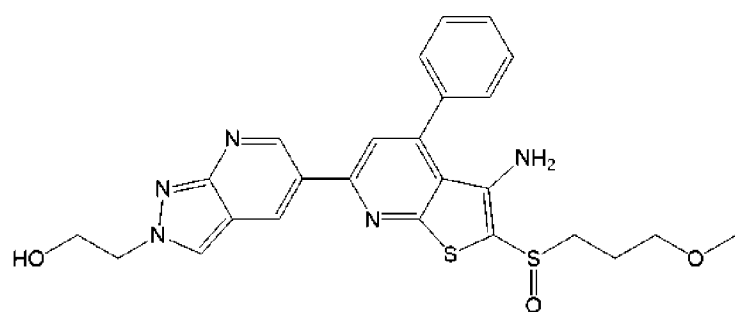


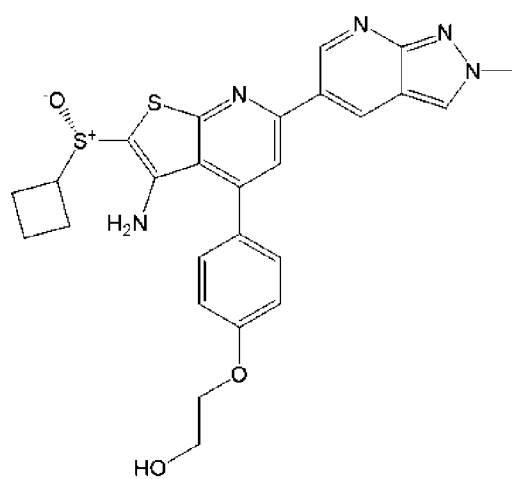
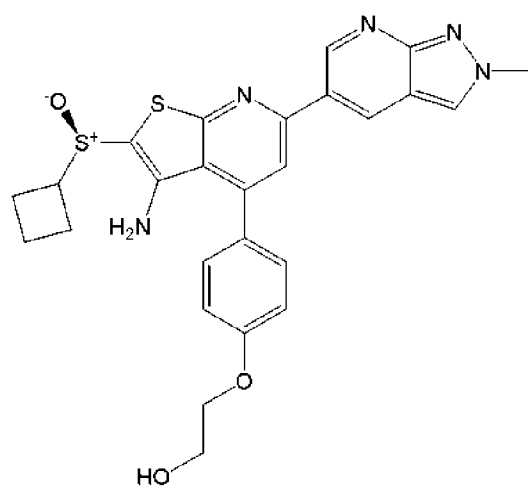
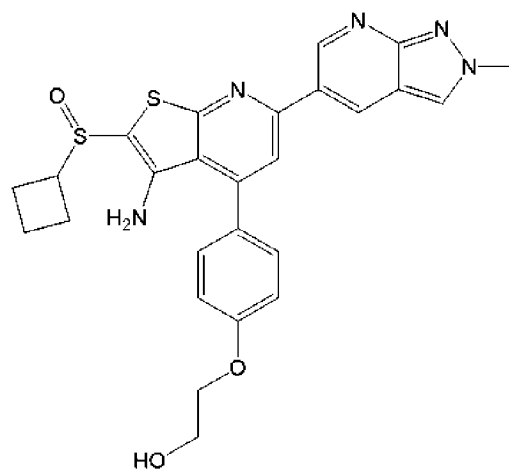
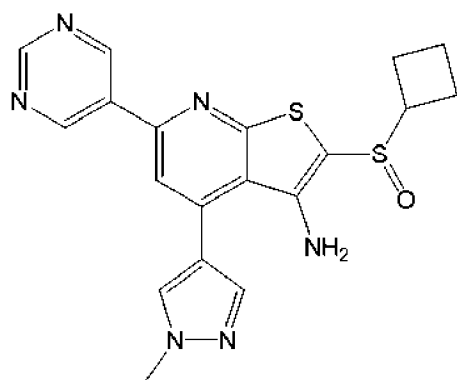
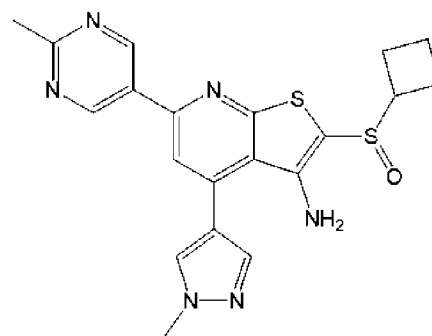
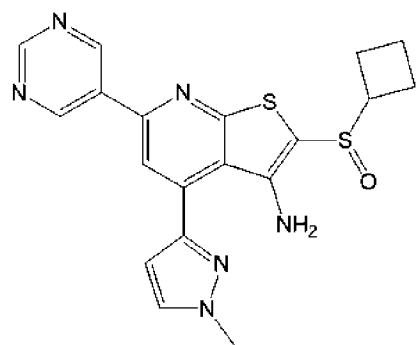
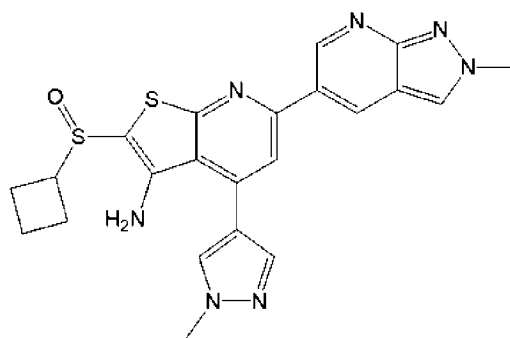
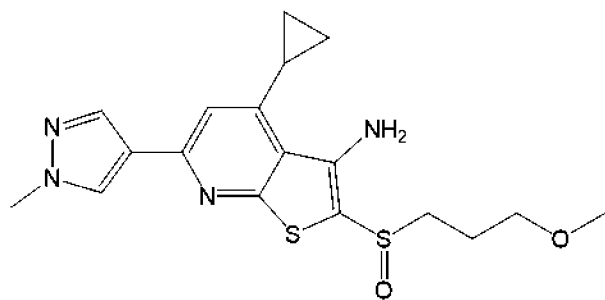


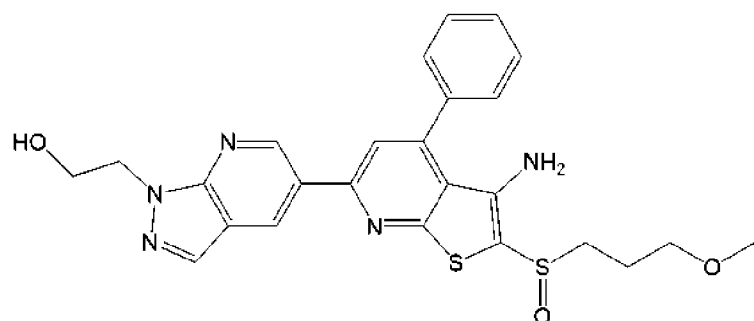
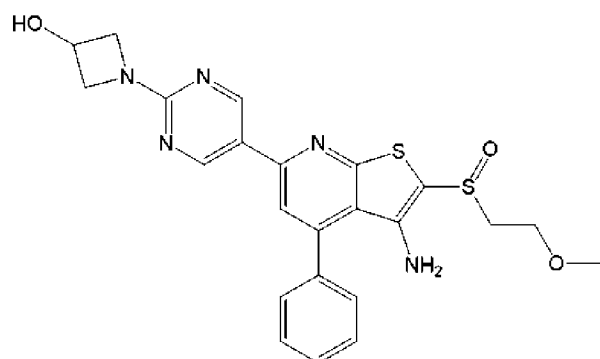
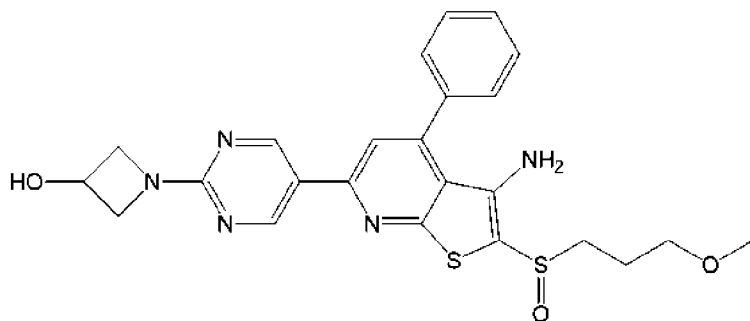
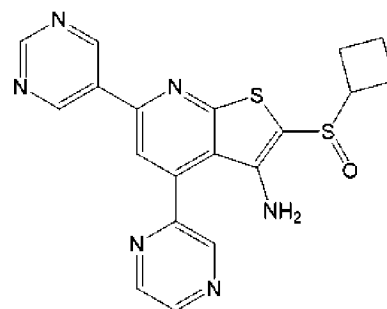
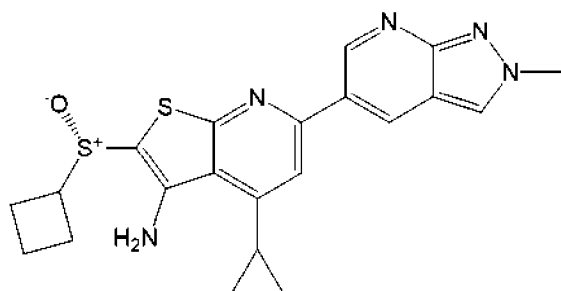
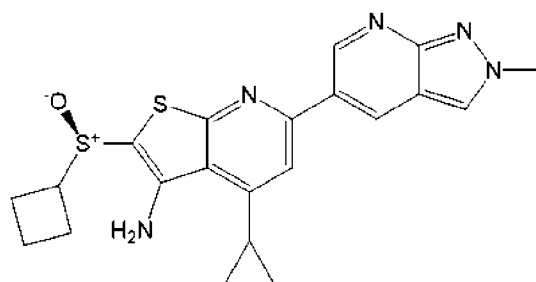
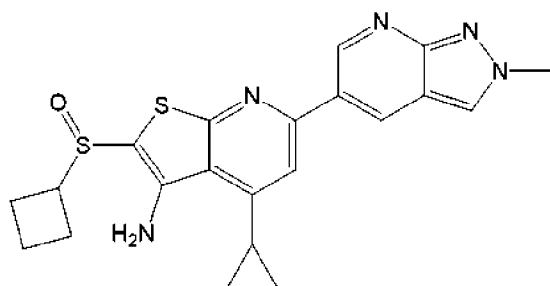


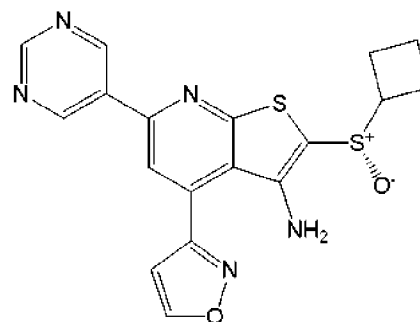
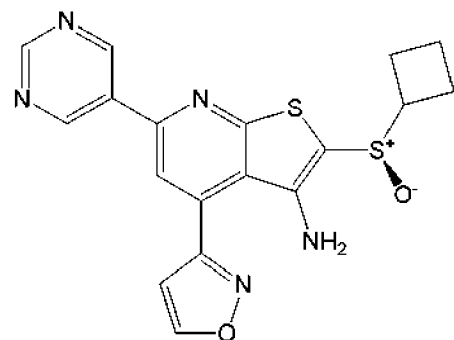
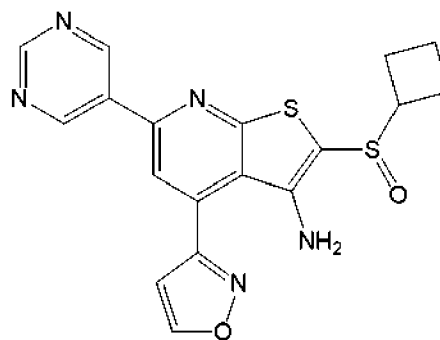
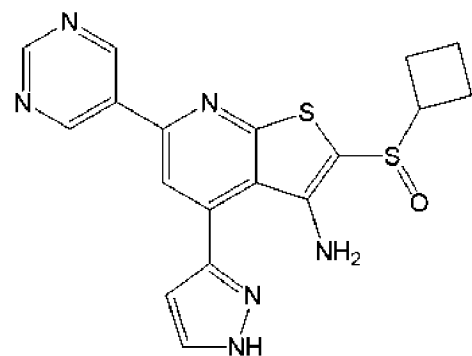
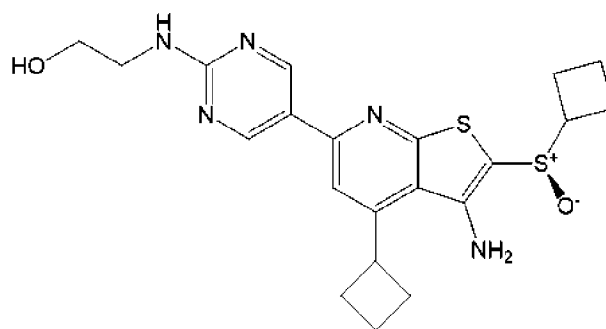
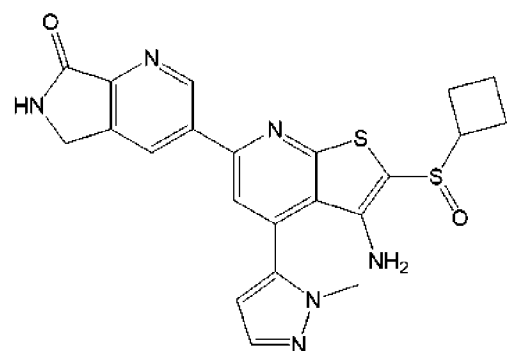
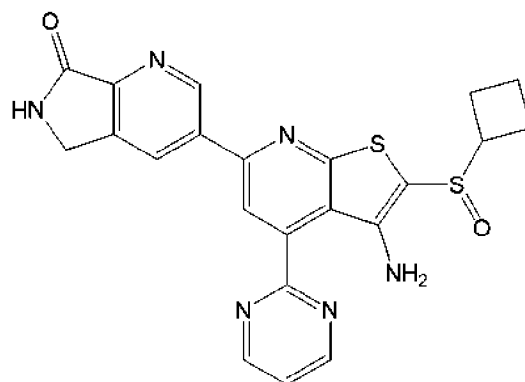
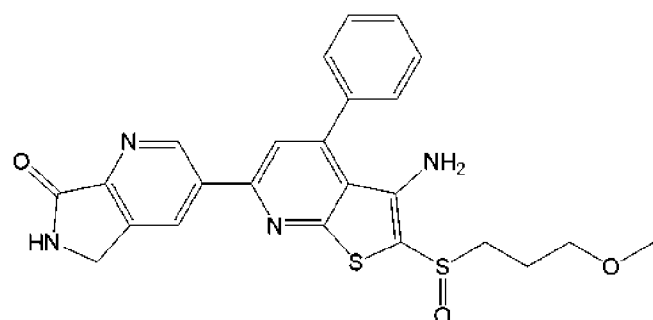
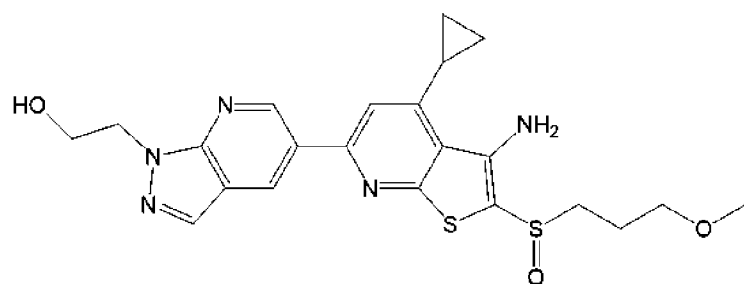


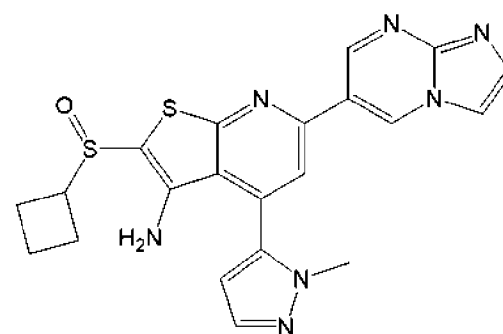
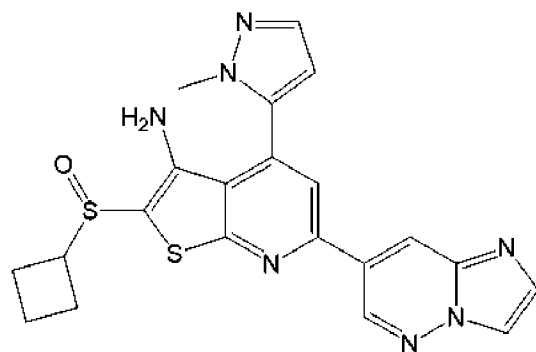
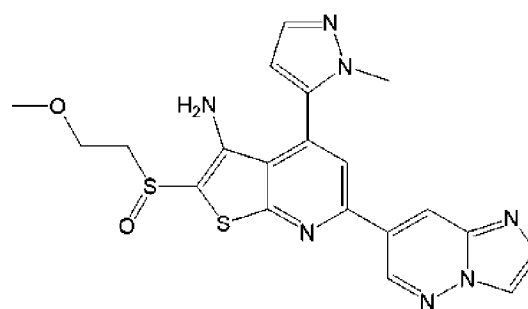
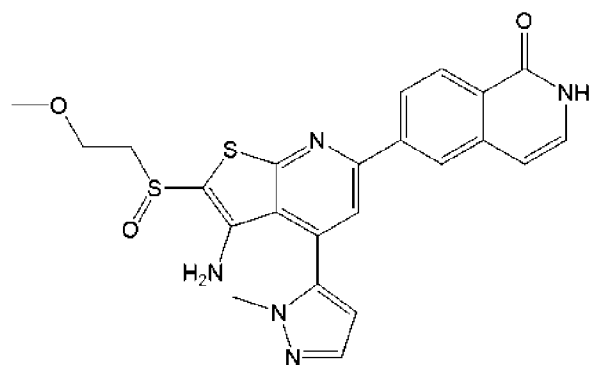
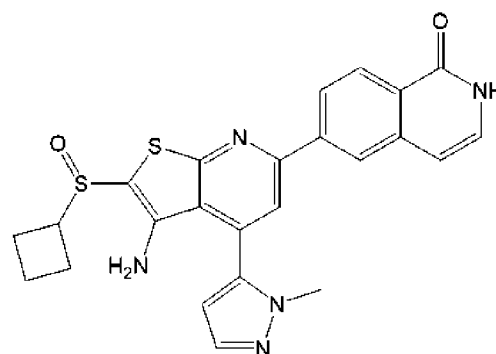
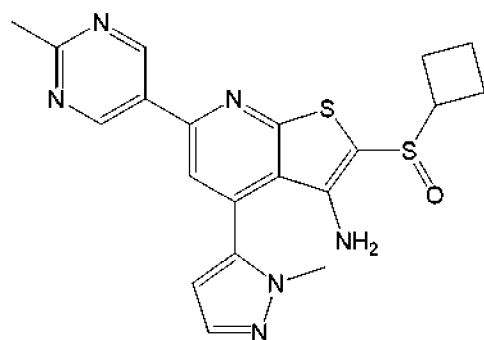
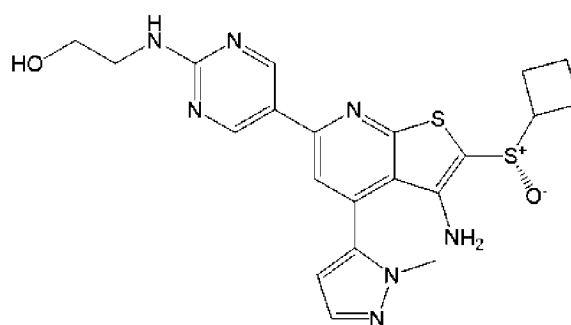
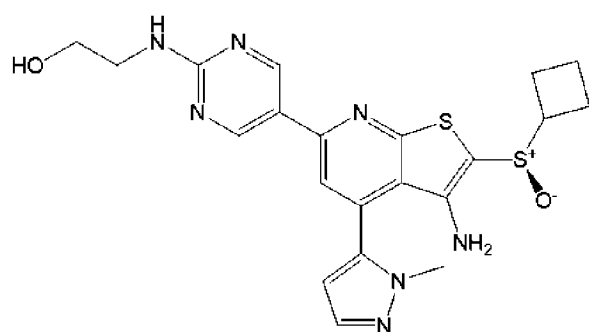
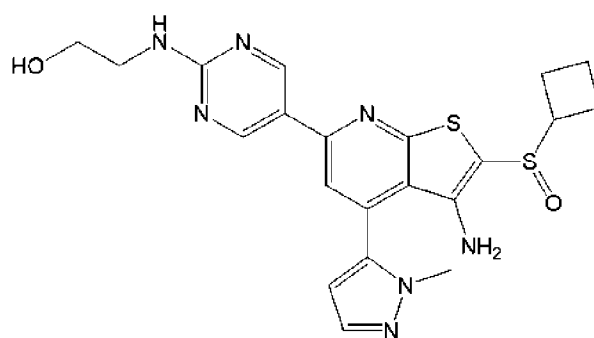
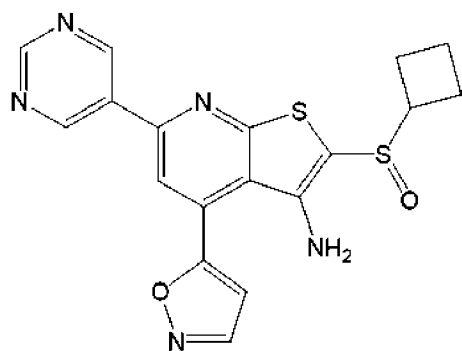


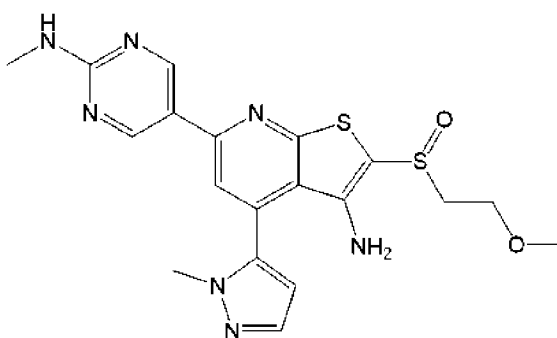
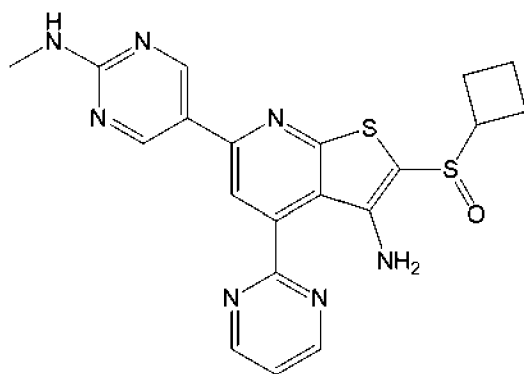
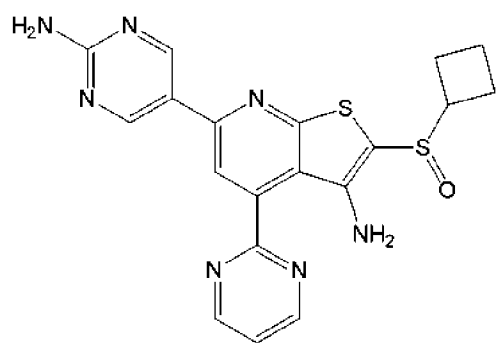
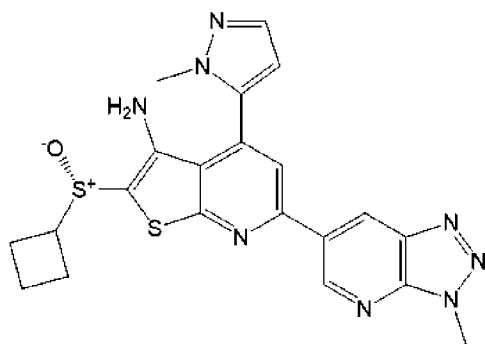
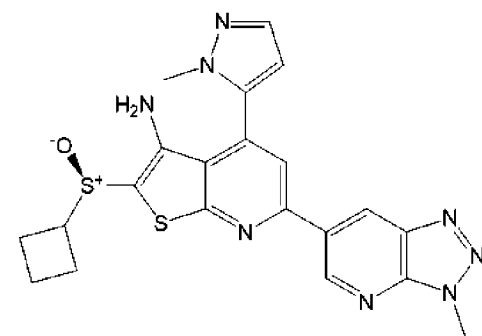
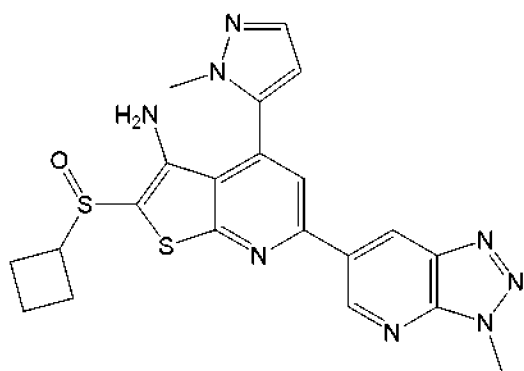
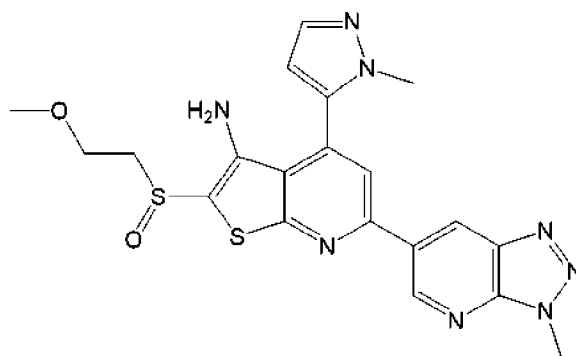
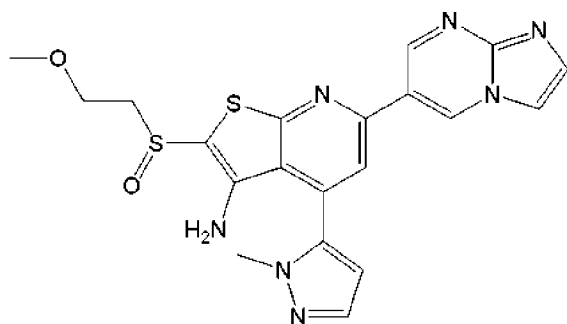
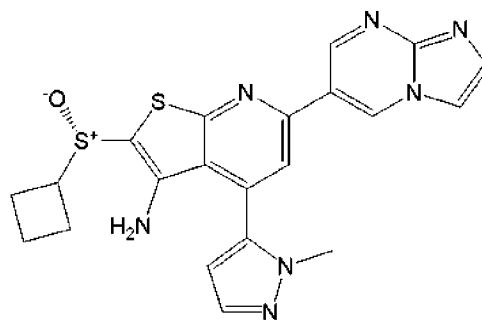
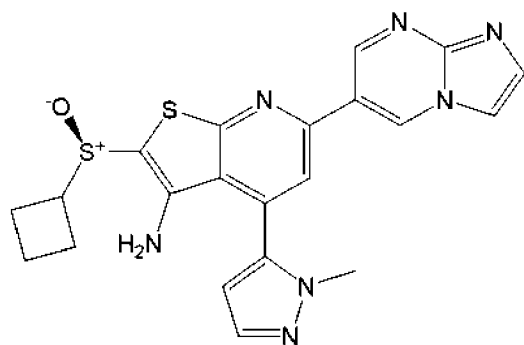


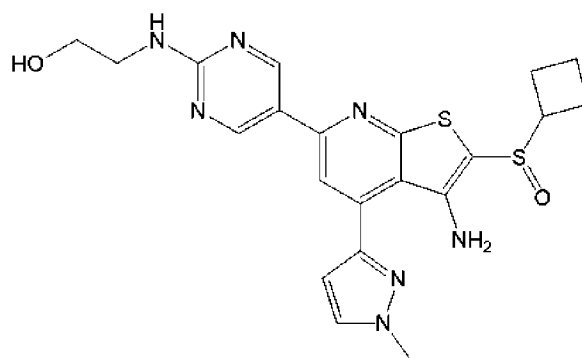
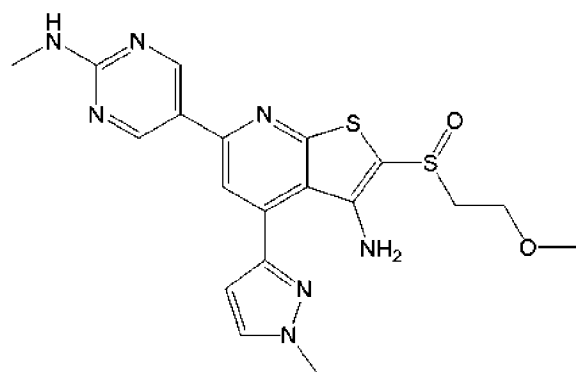
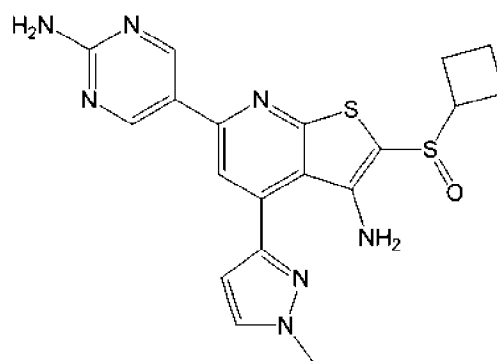
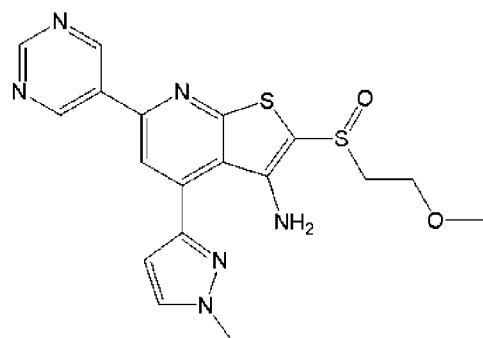
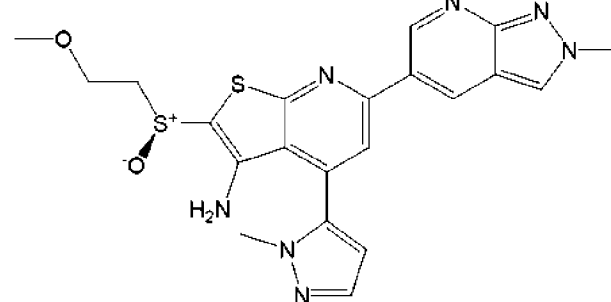
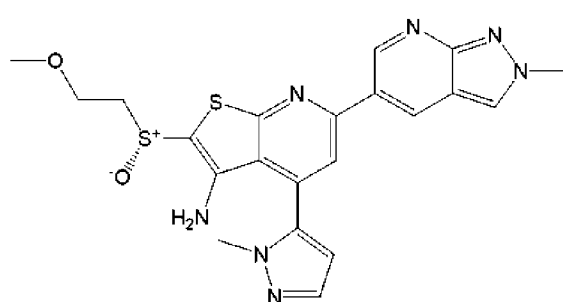
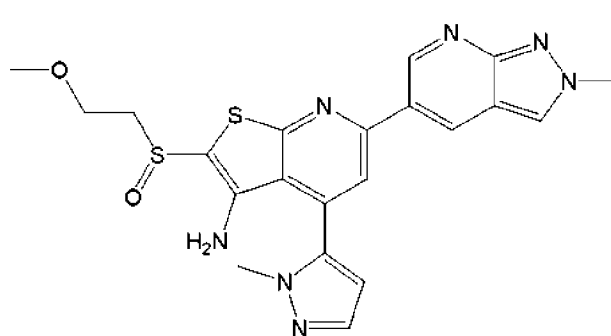
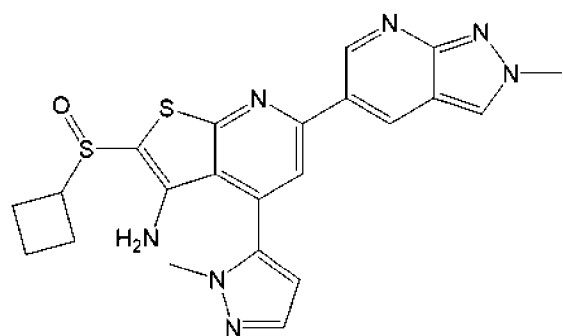
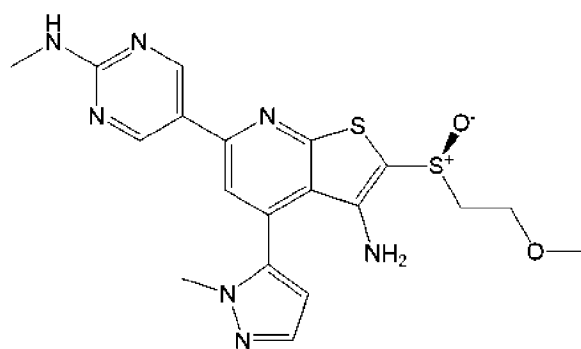
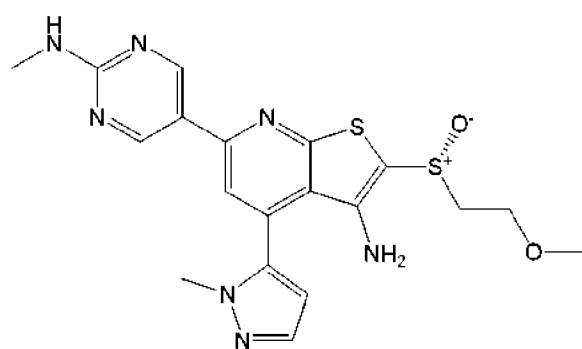


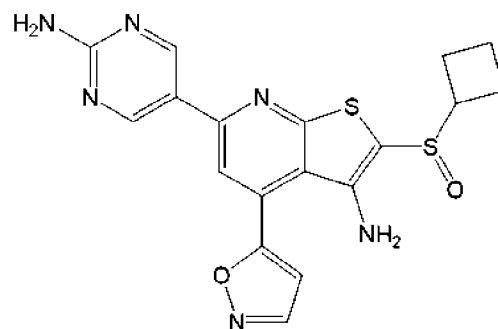
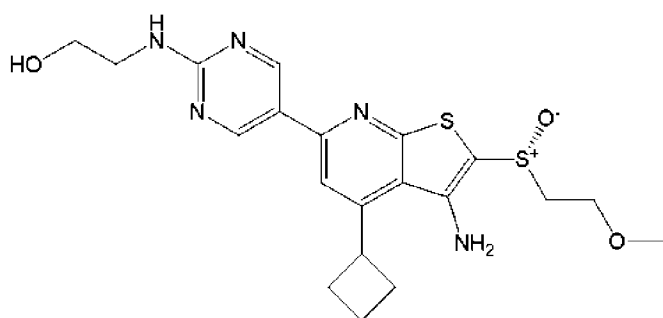
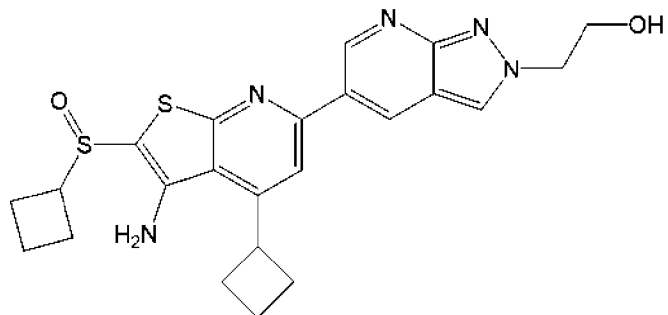
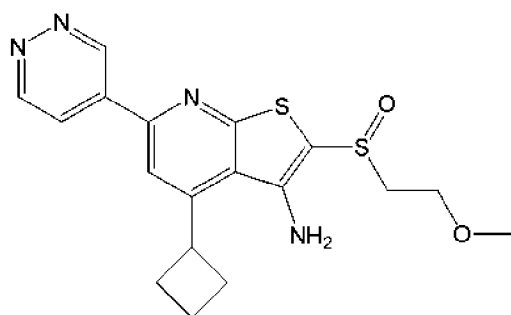
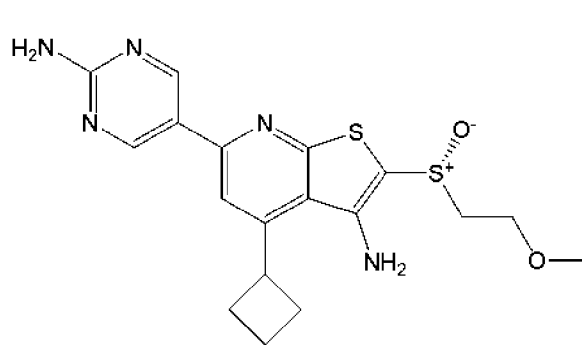
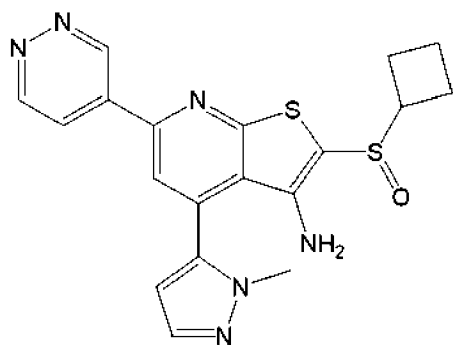
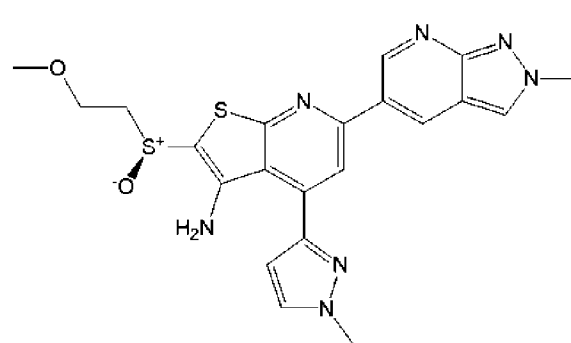
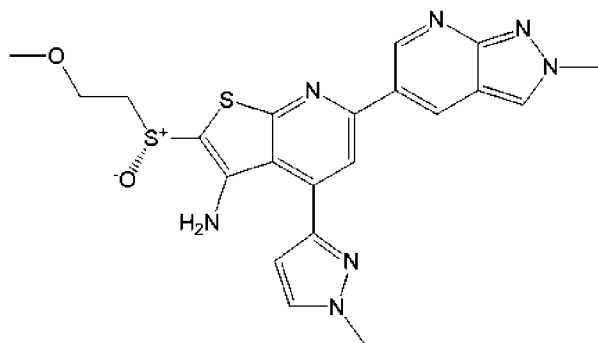
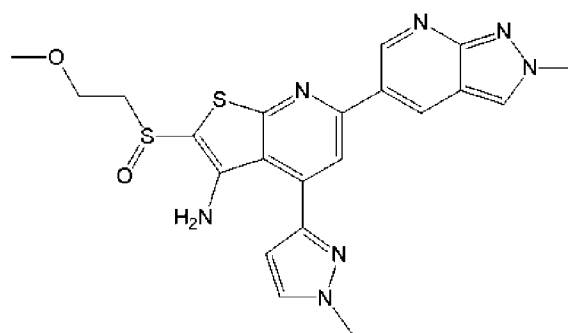
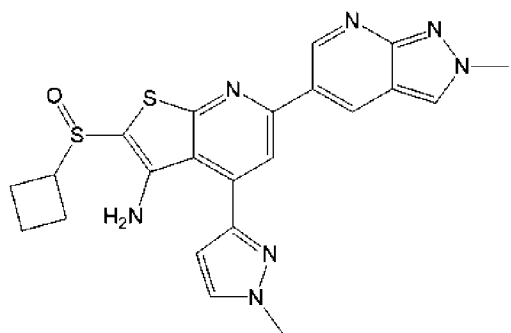


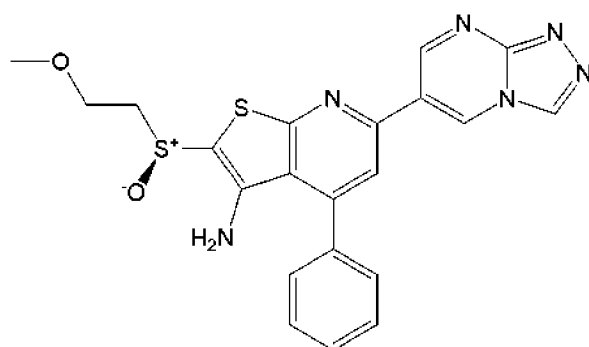
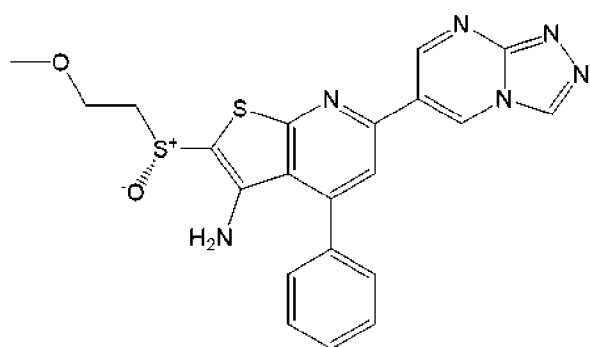
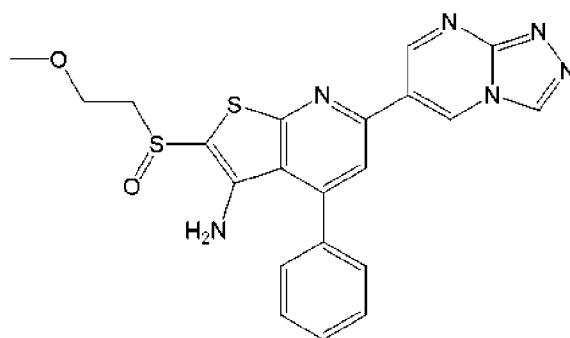
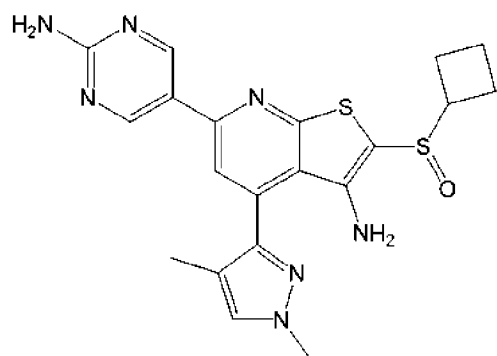
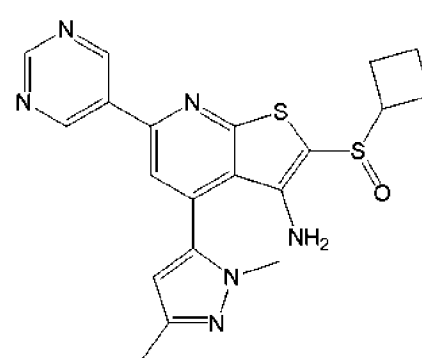
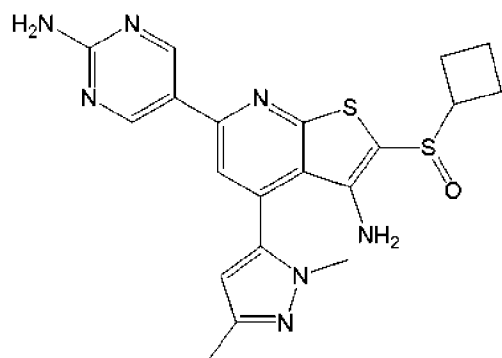
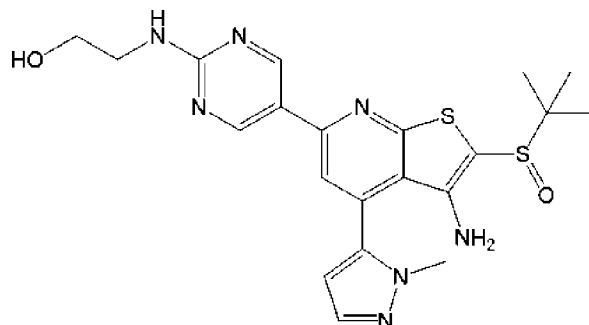
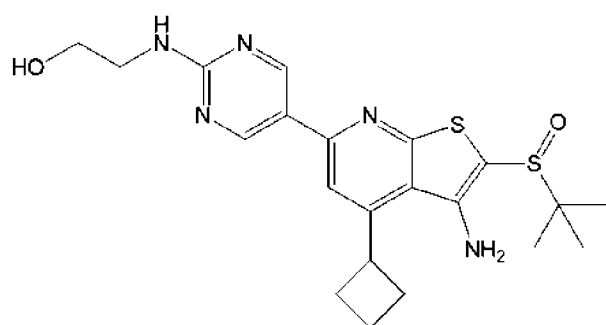
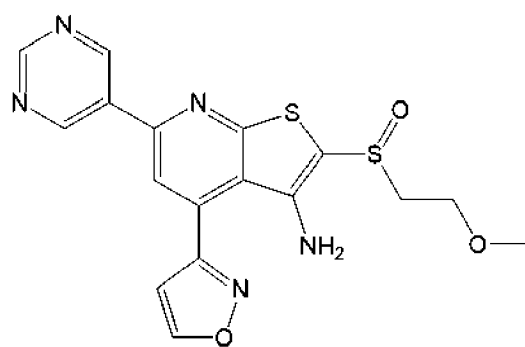
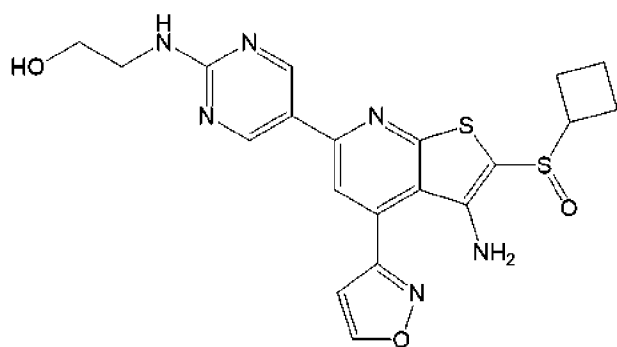


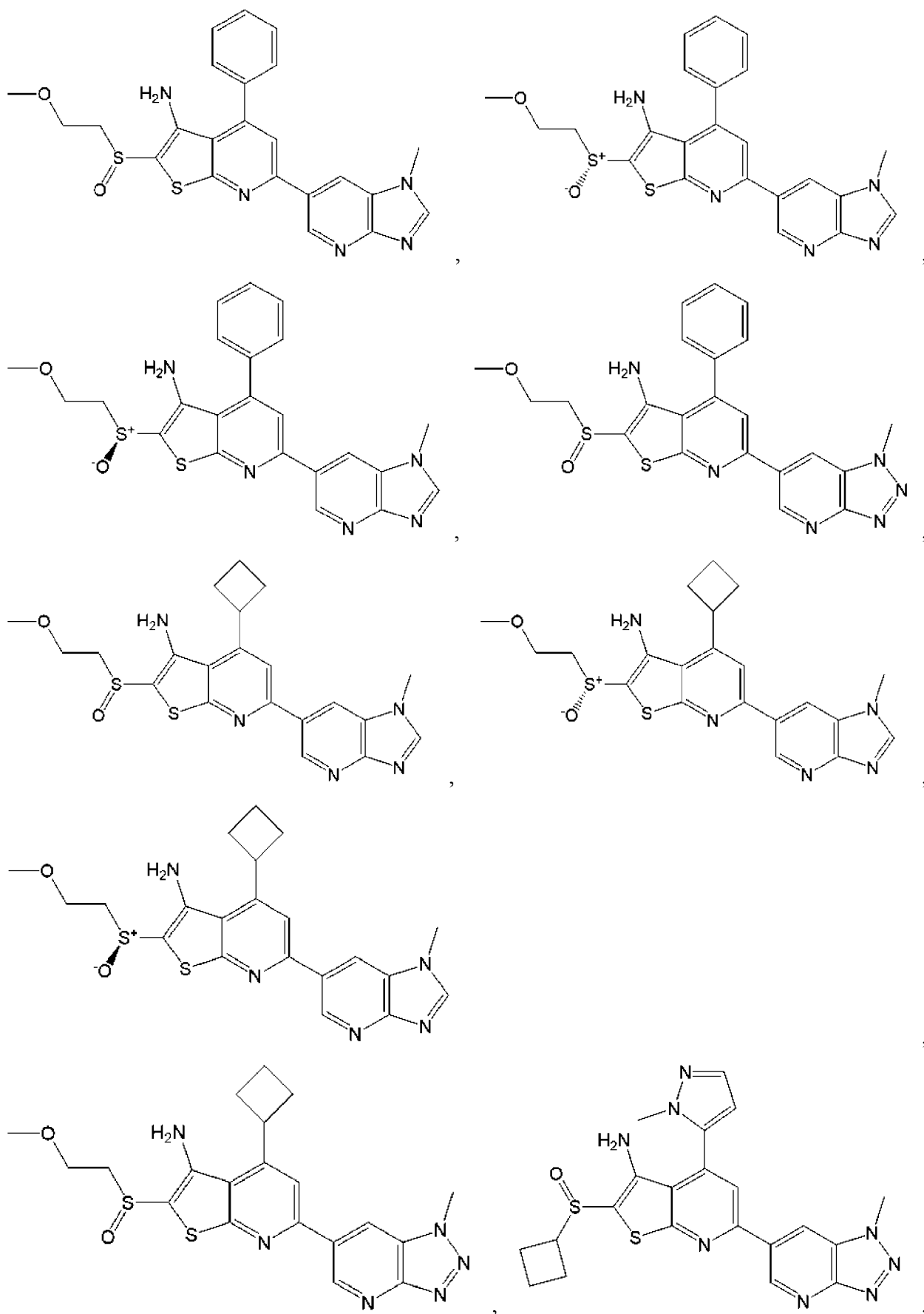


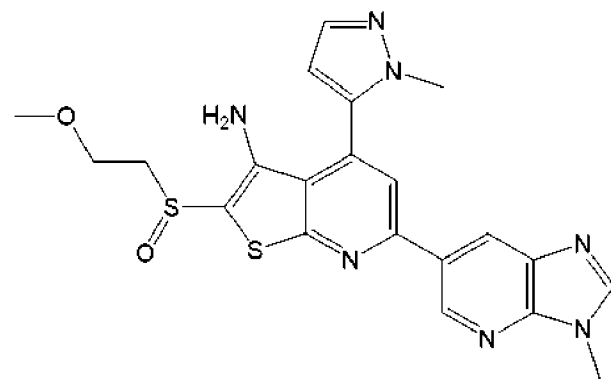
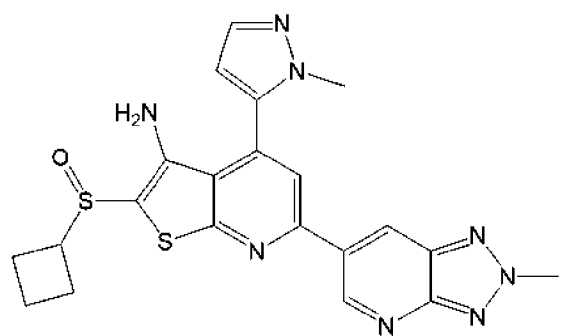
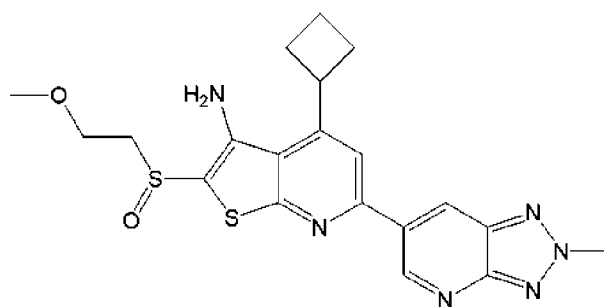
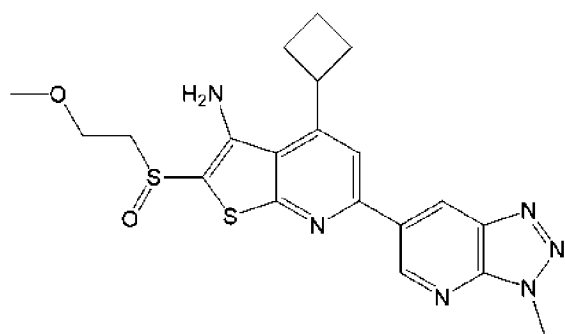
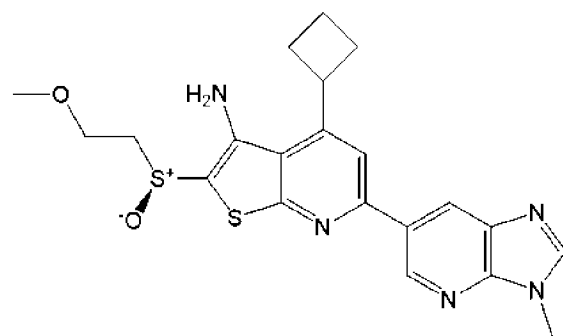
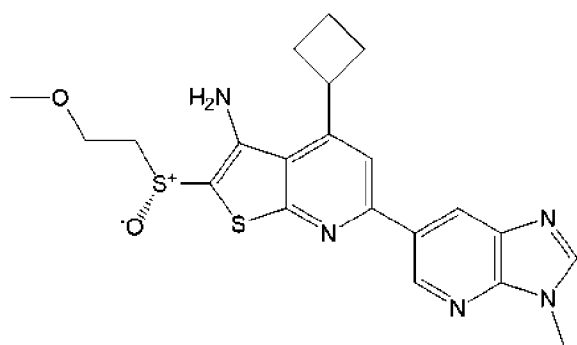
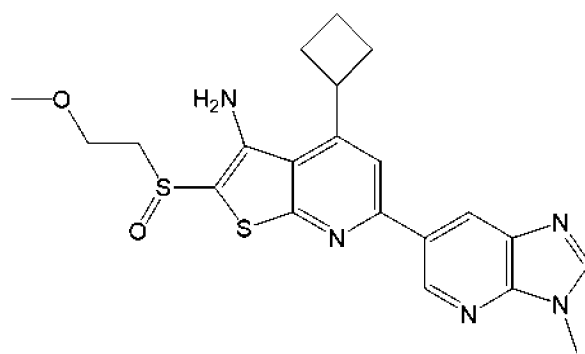
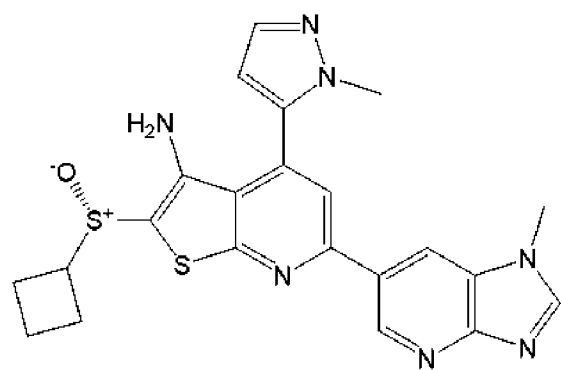
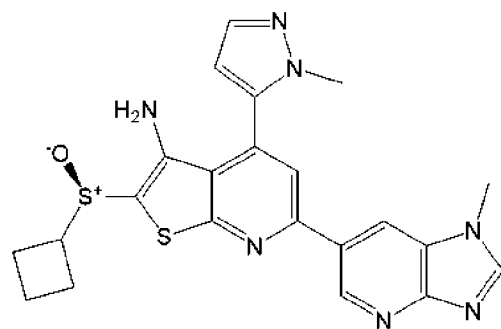
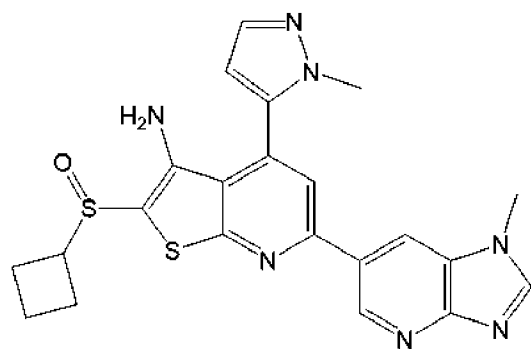


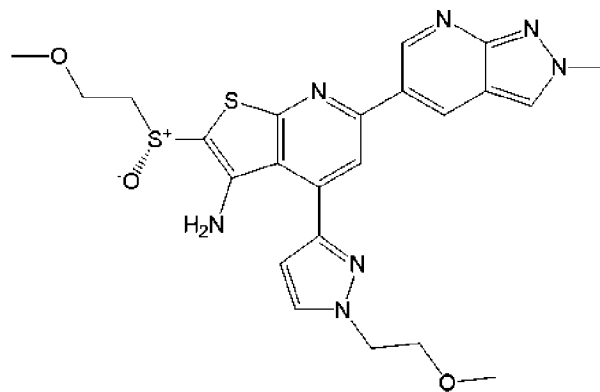
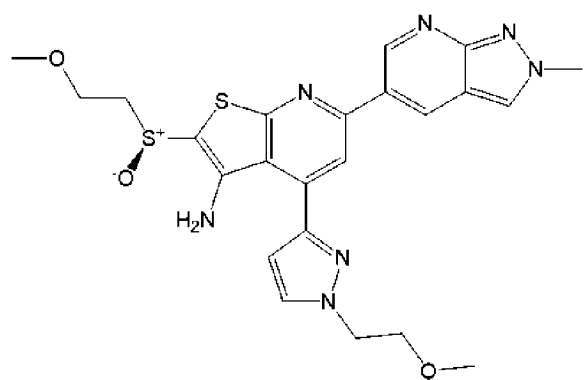
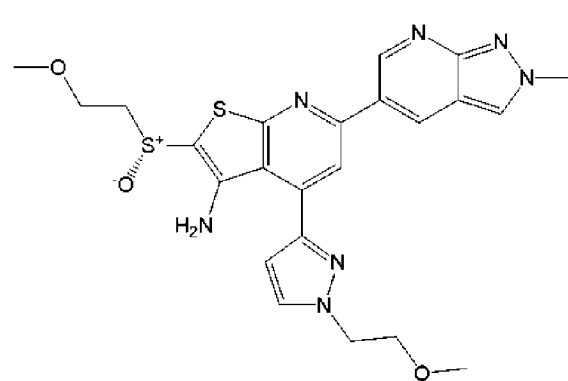
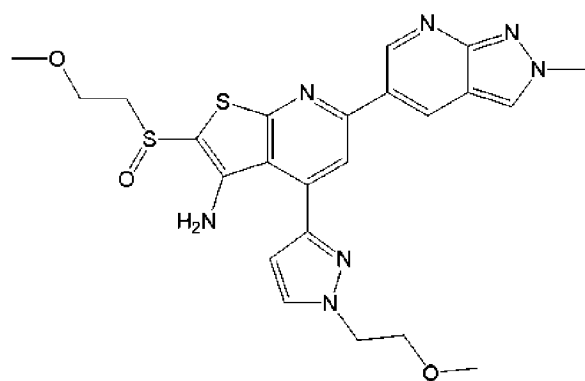
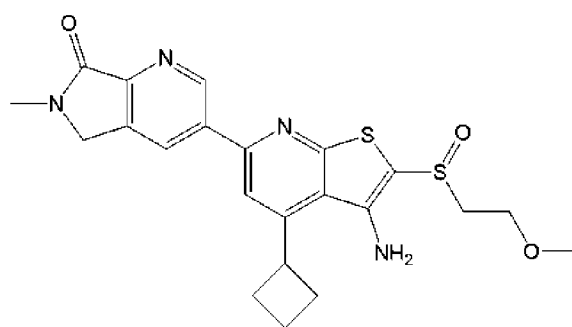
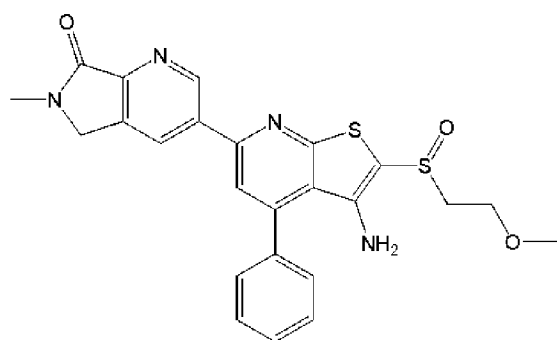
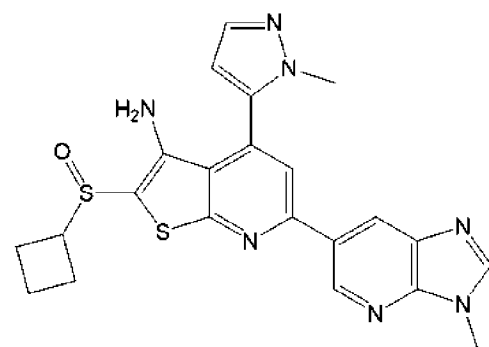
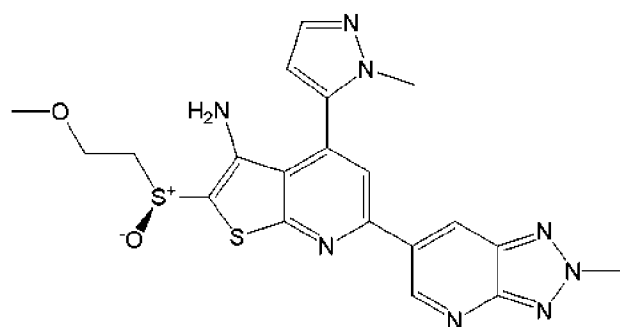
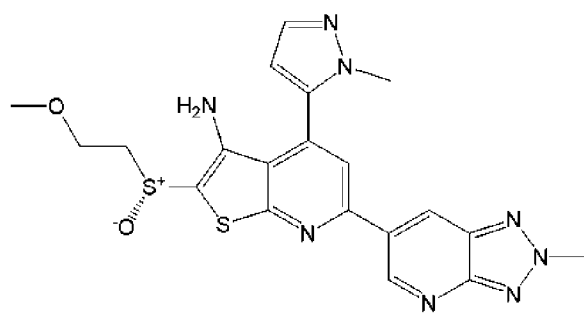
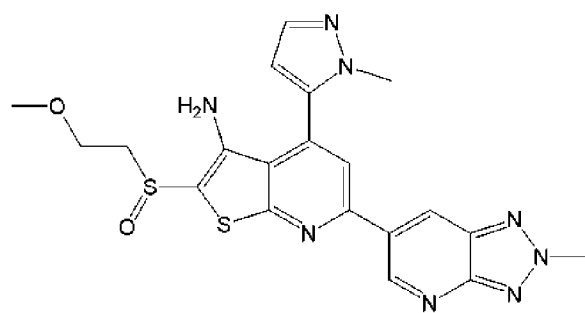


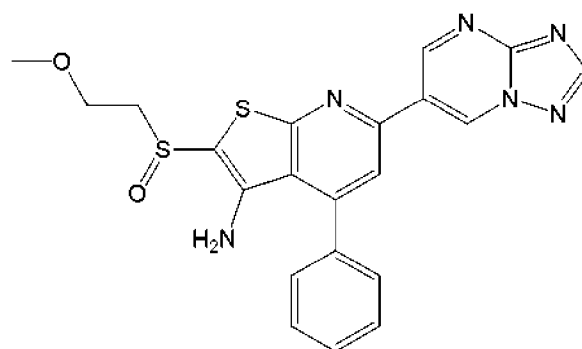
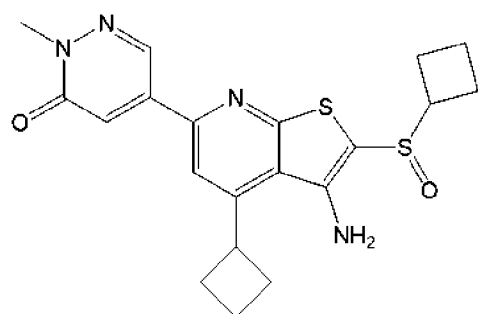
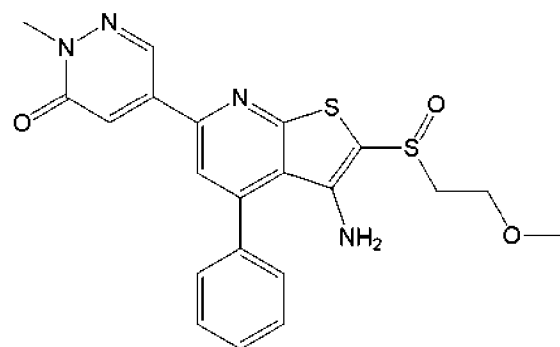
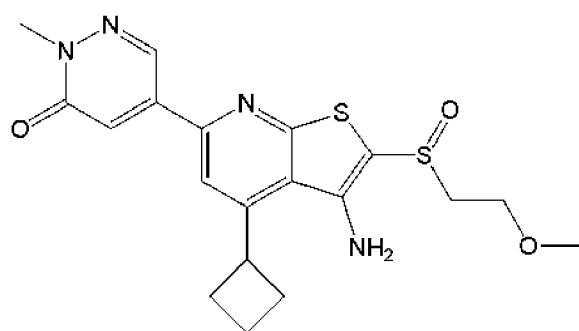
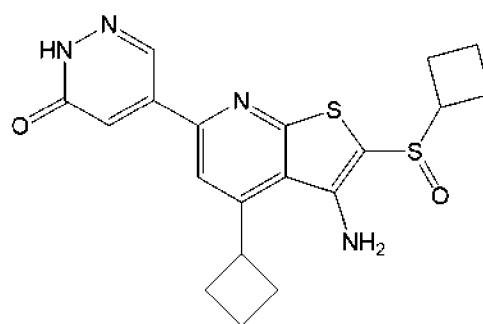
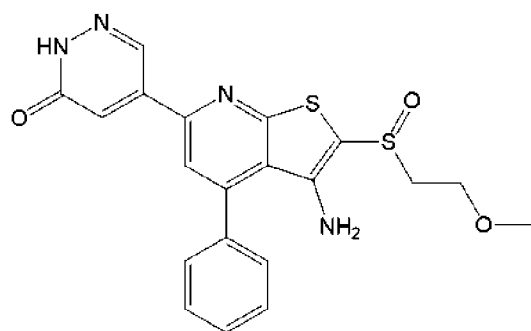
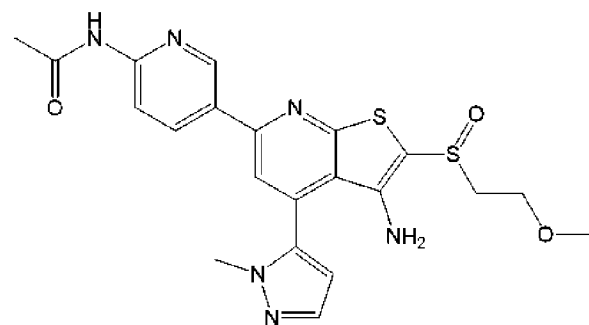
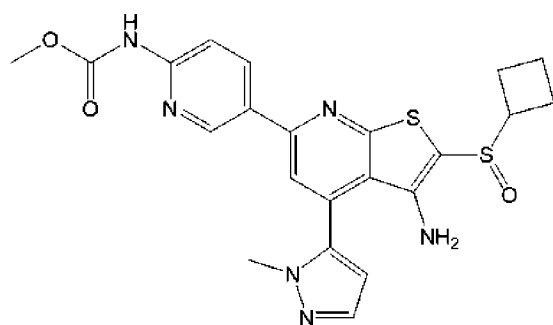
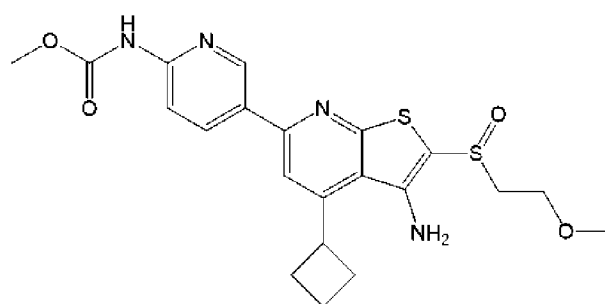
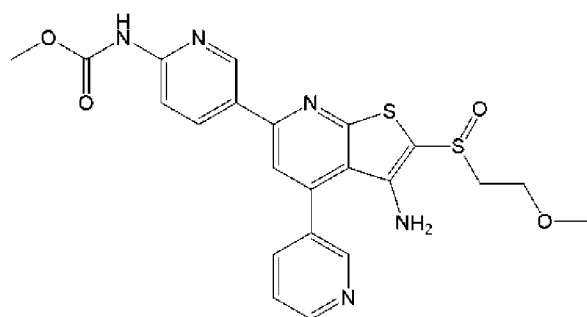


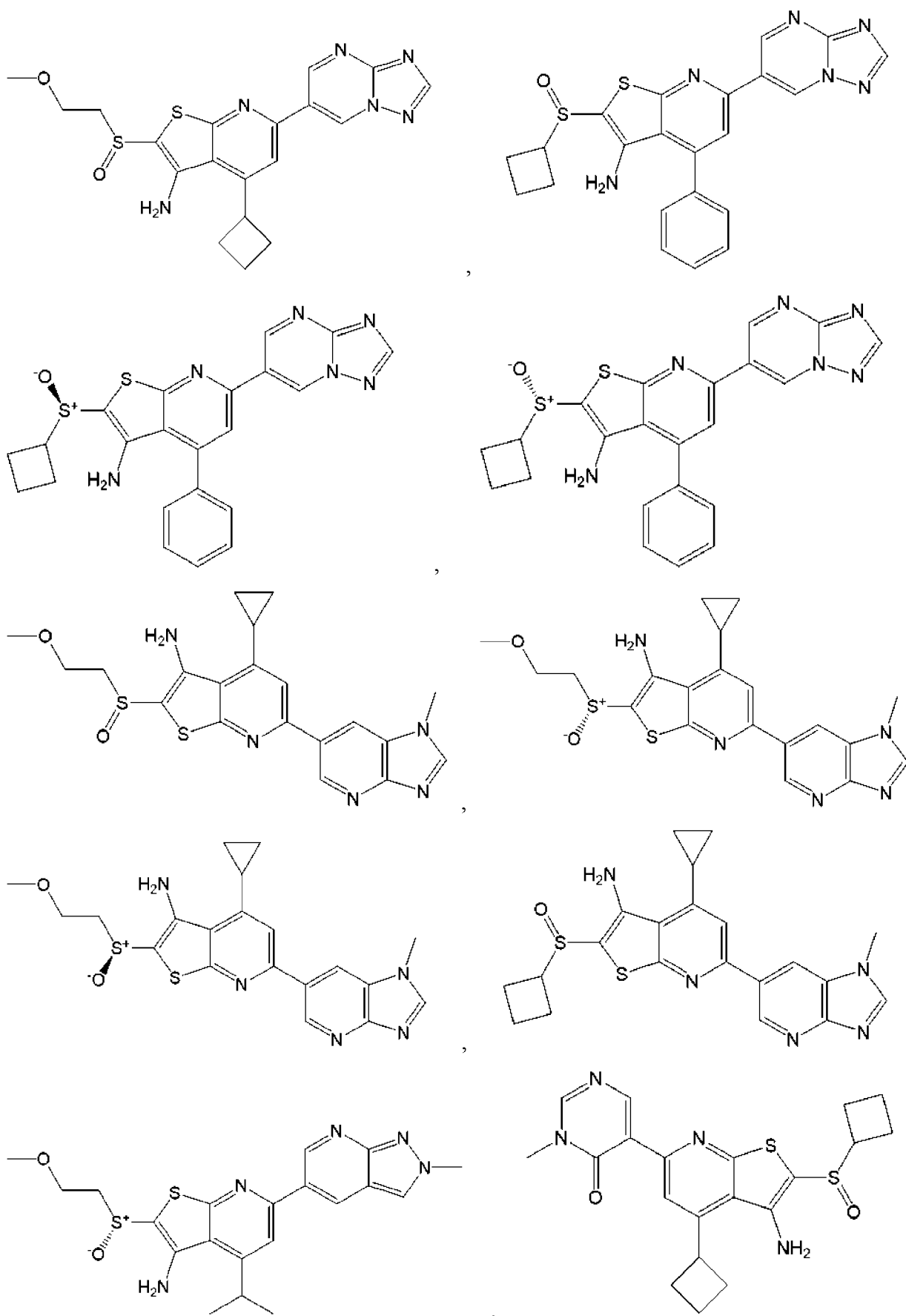


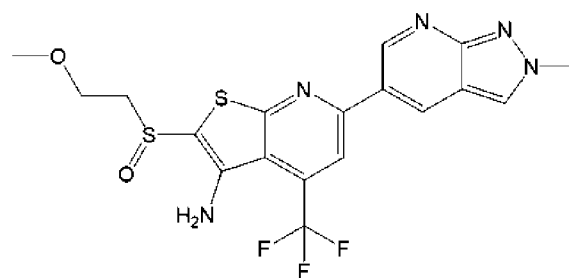
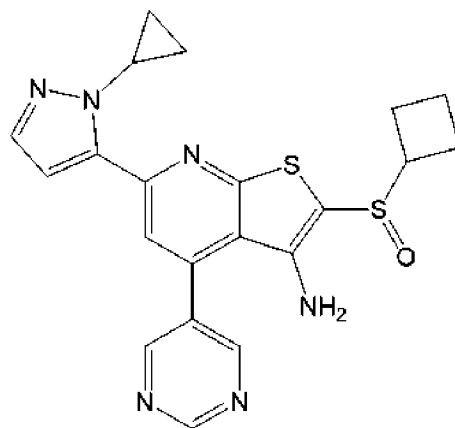
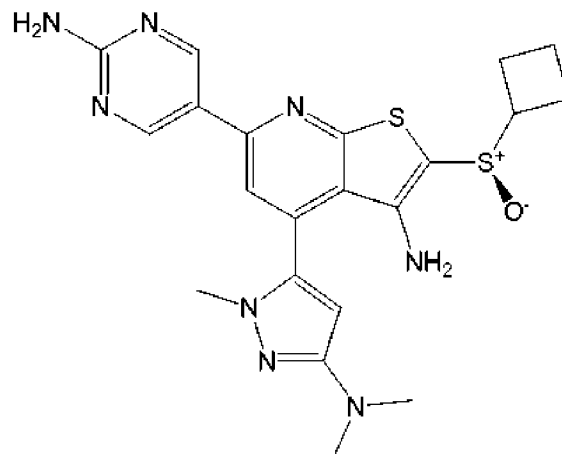
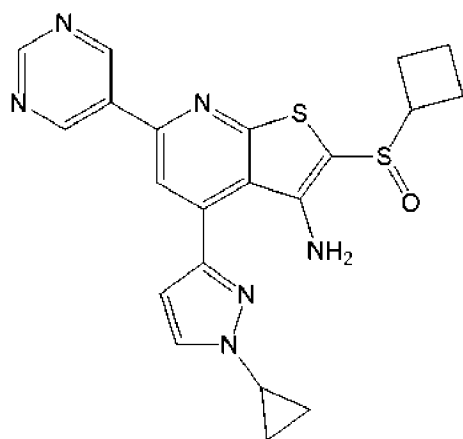
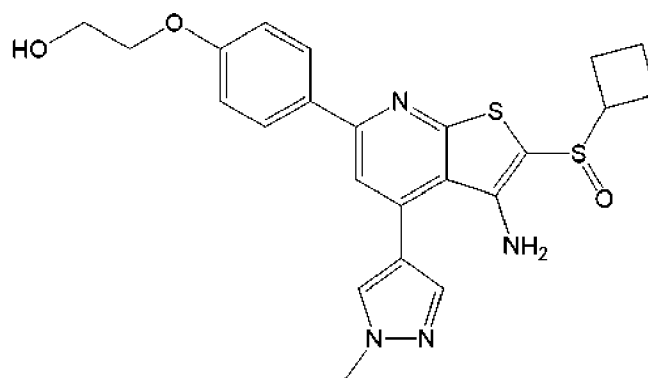
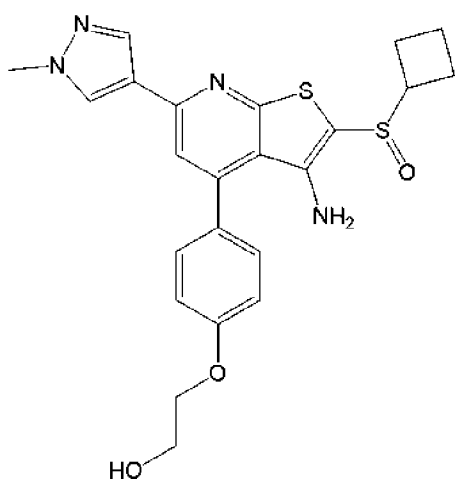
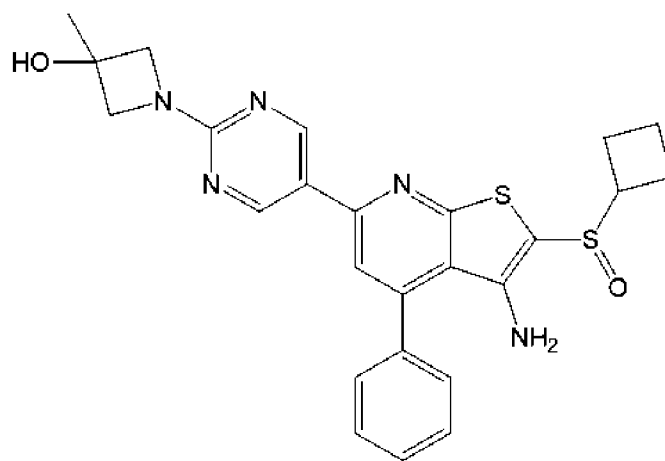
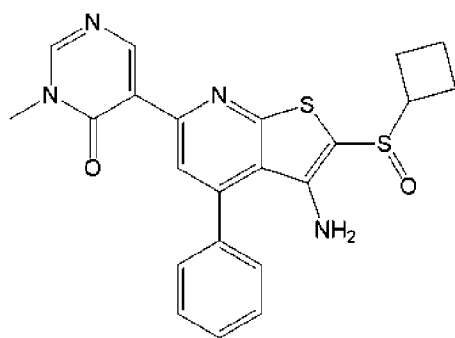


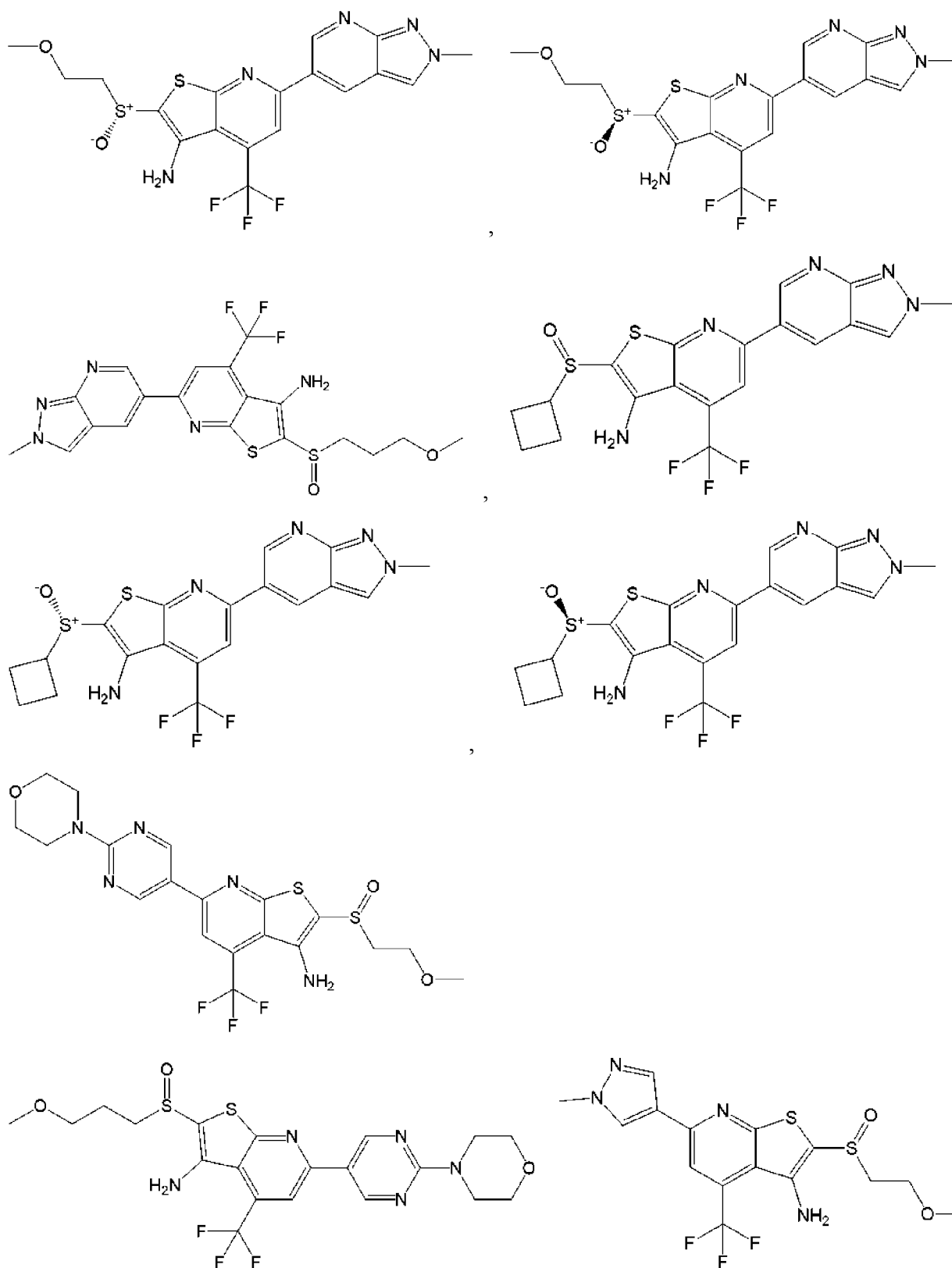


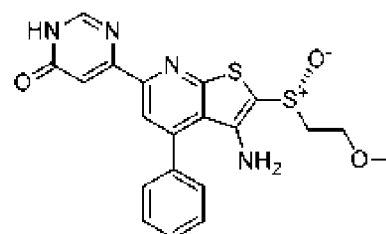
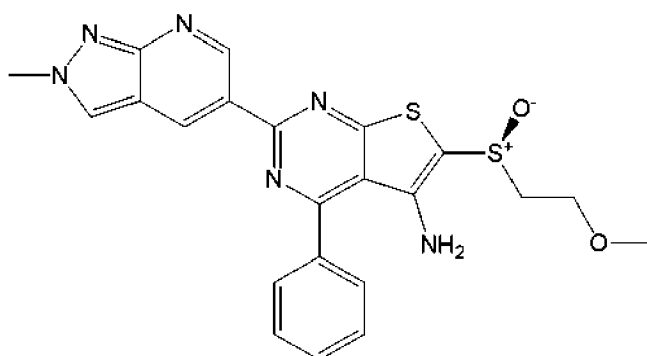
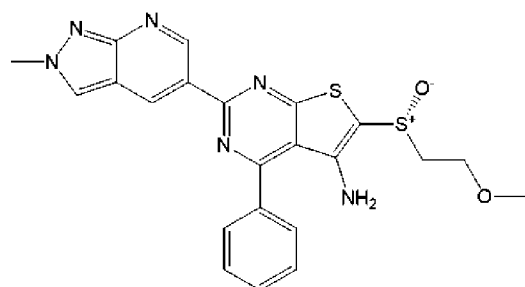
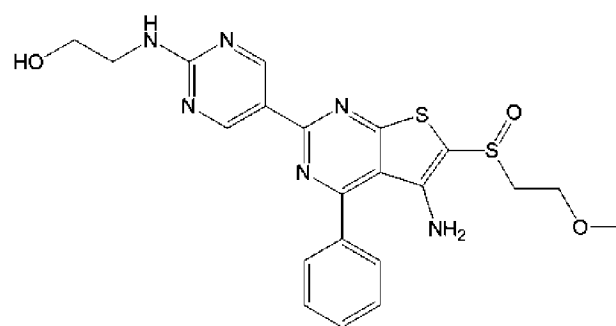
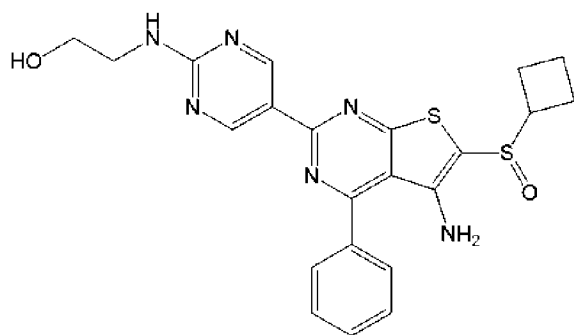
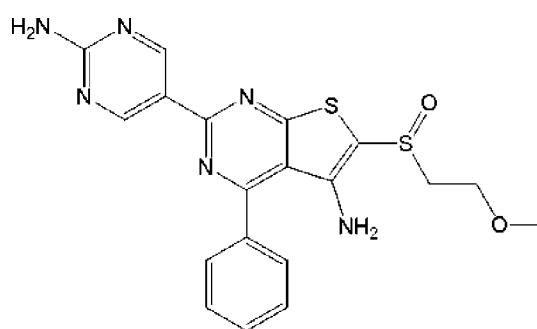
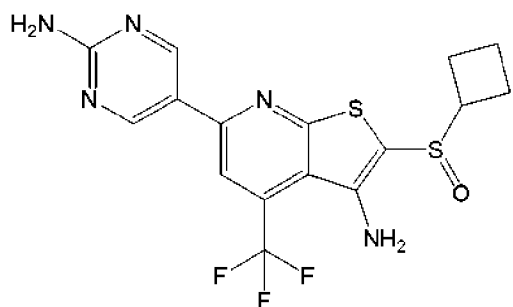
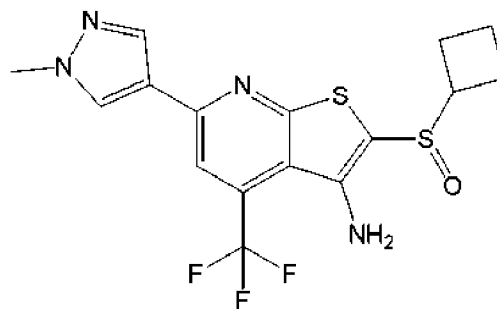
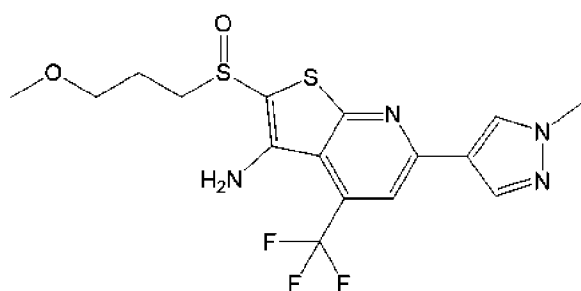


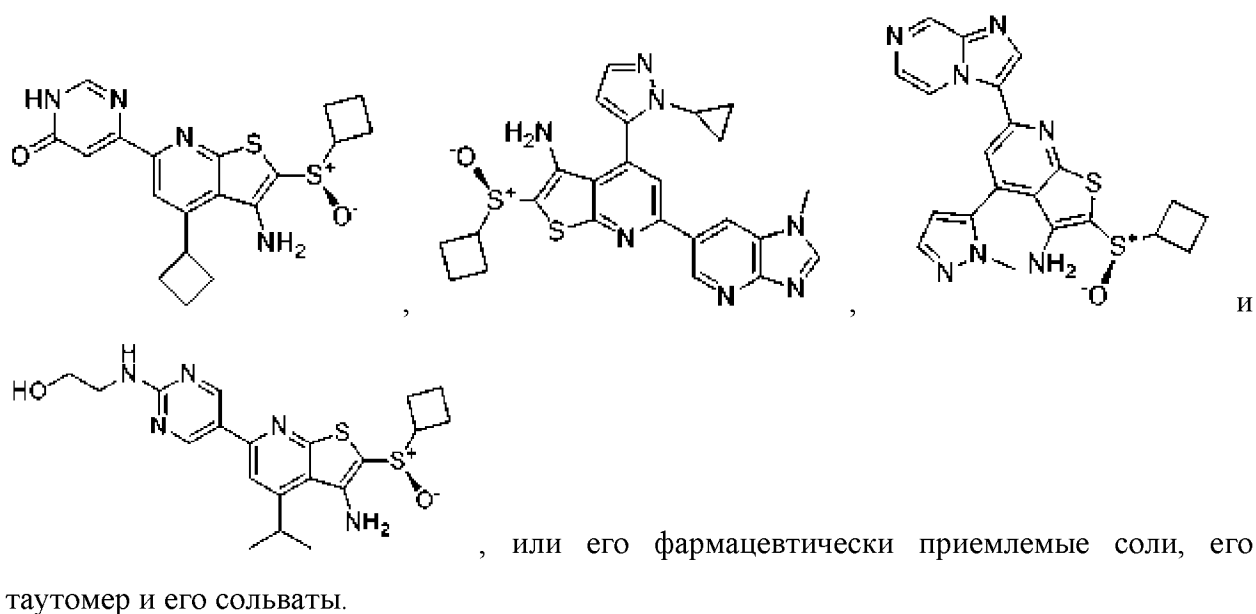




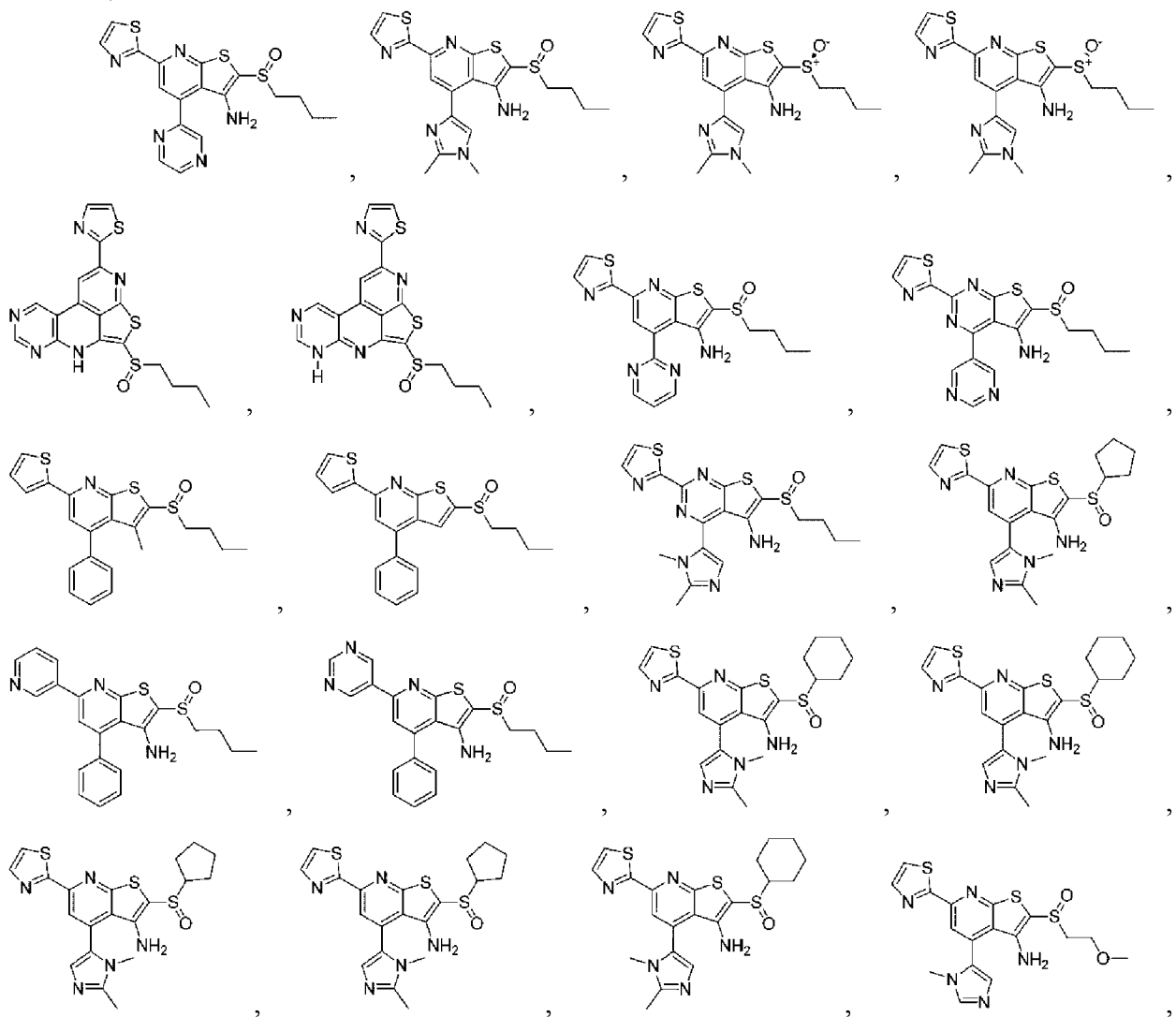


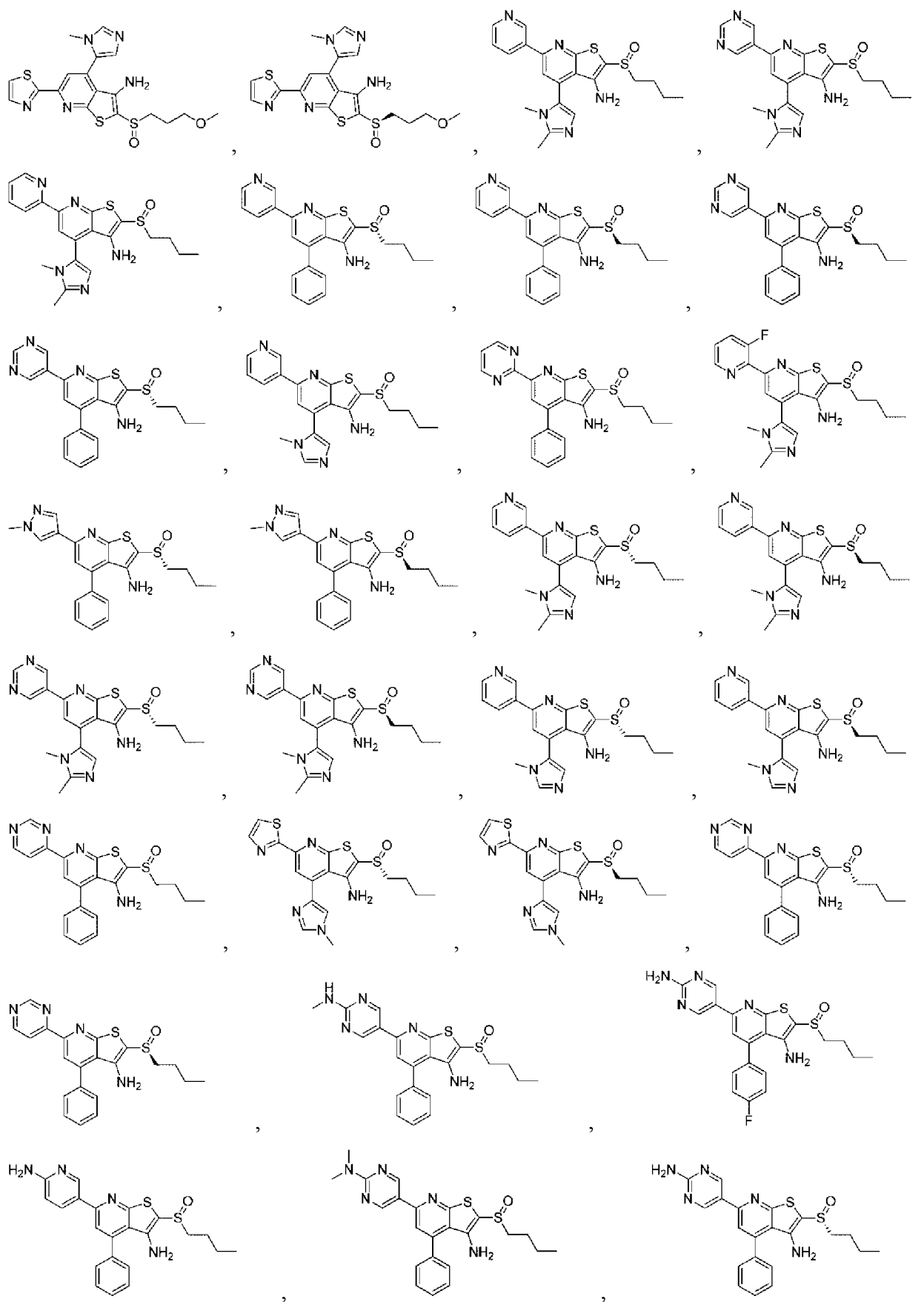


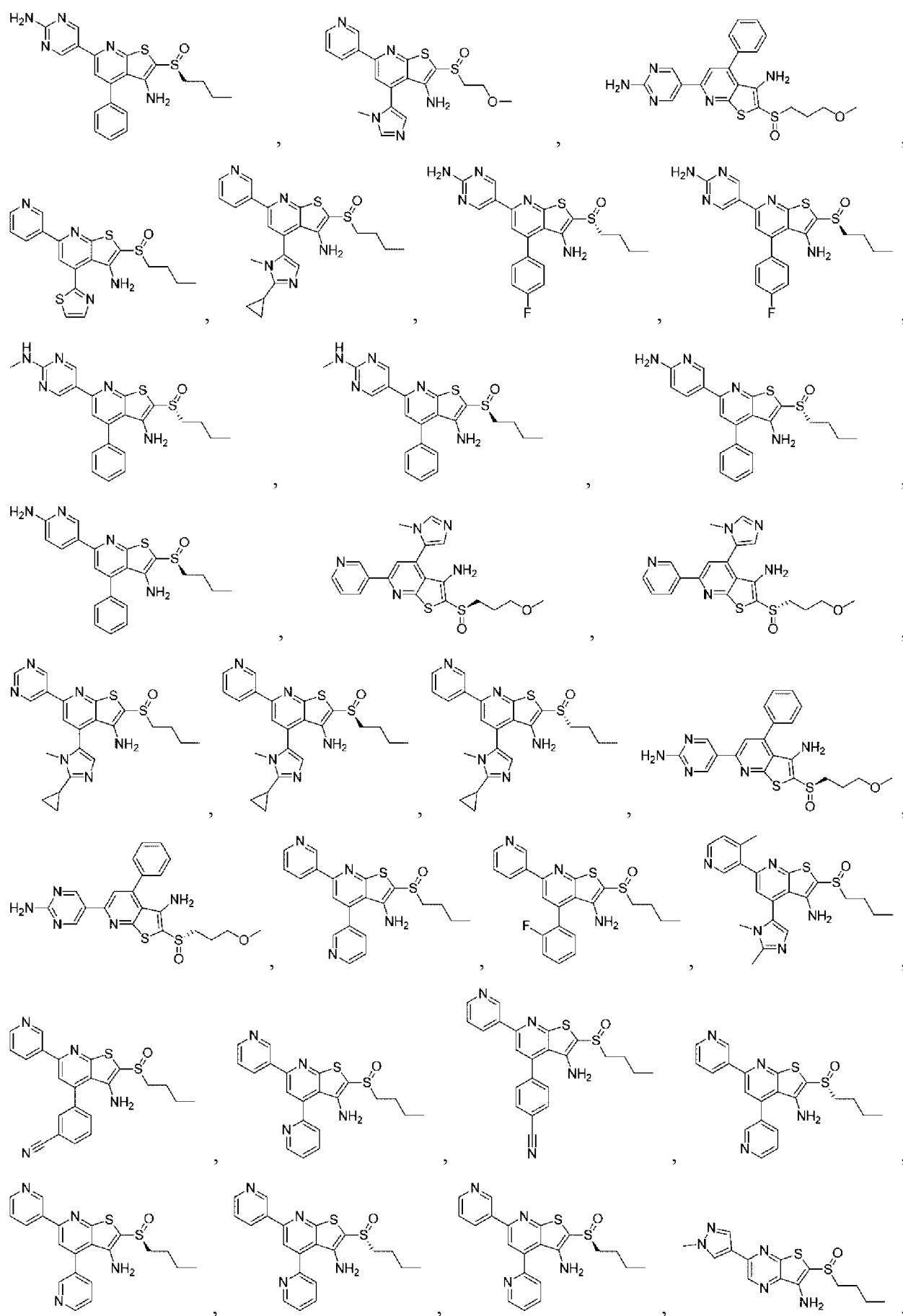


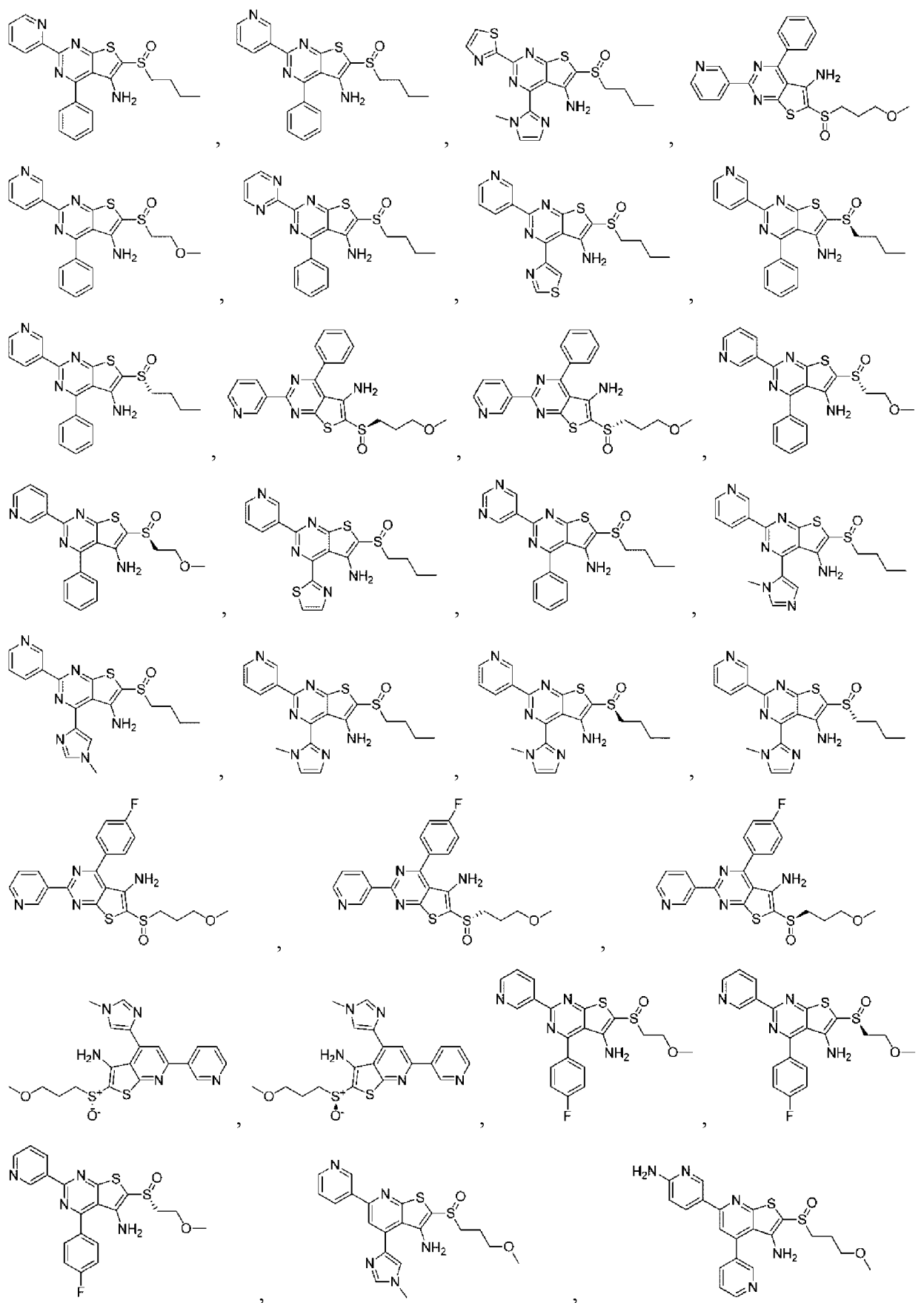


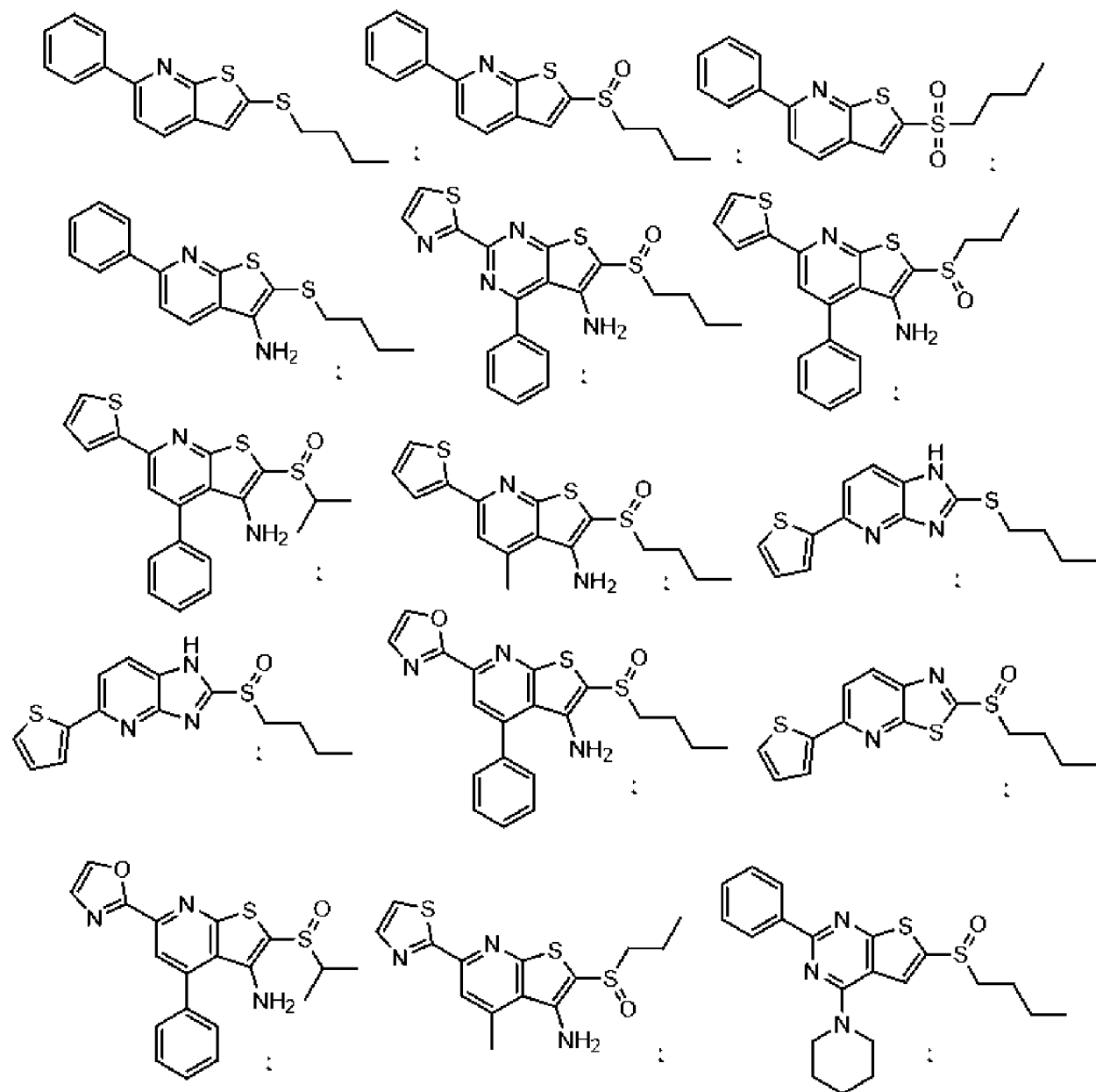
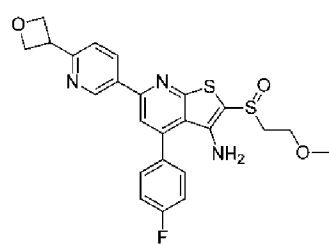
72. Соединение по п. 1, не характеризующееся формулой, выбранной из группы, состоящей из:

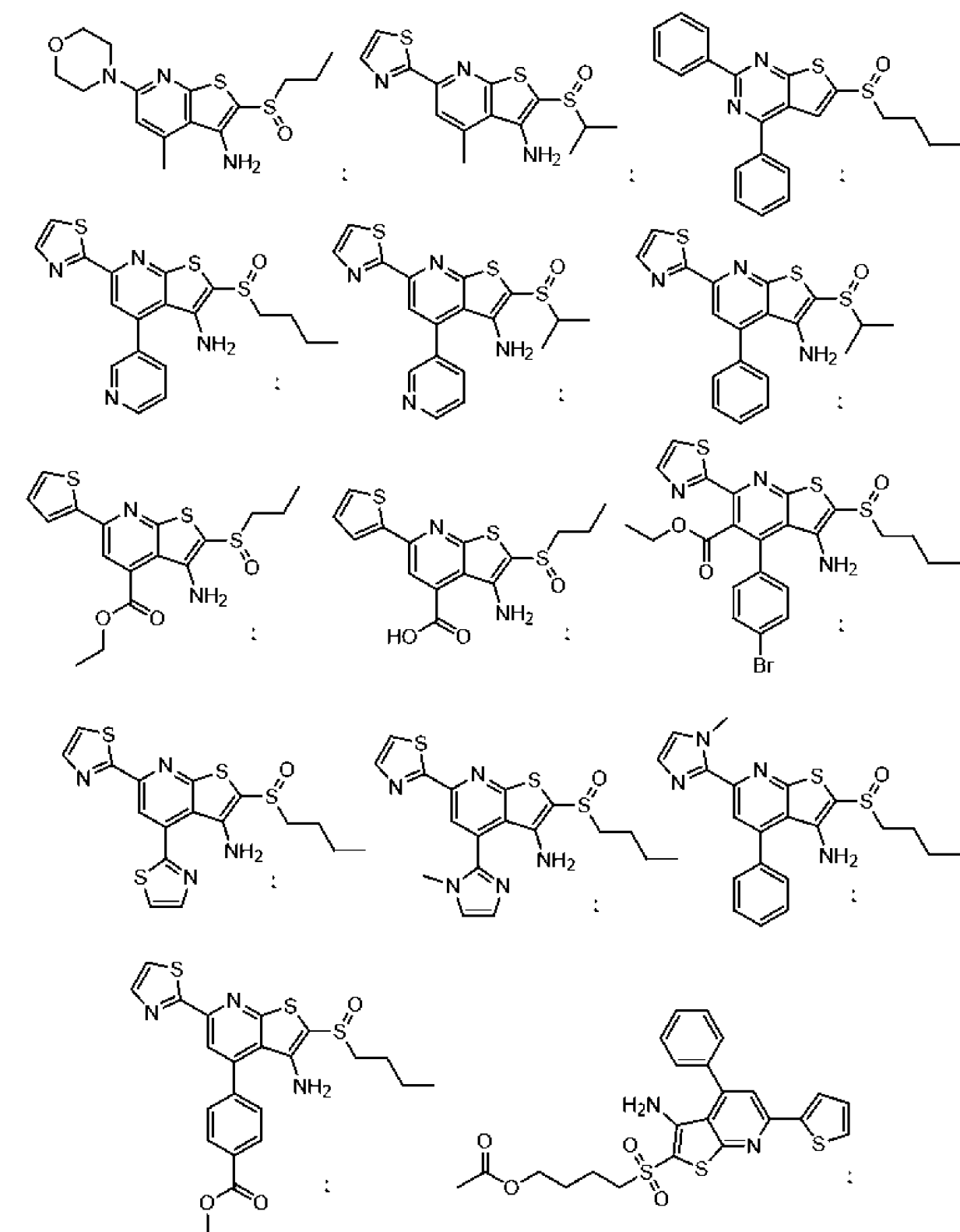


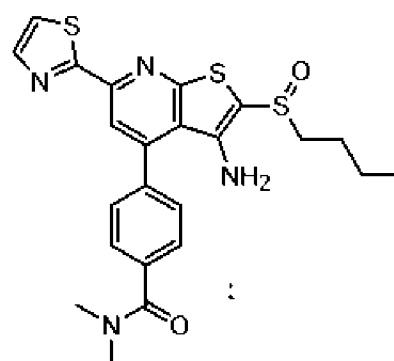
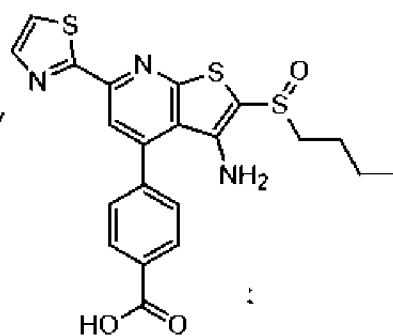
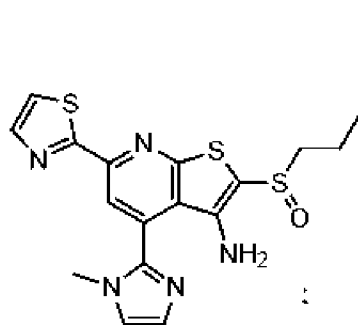
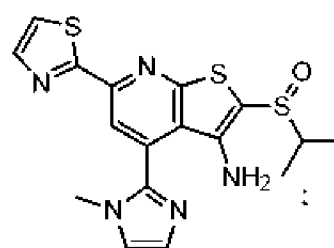
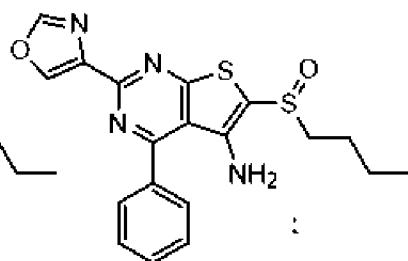
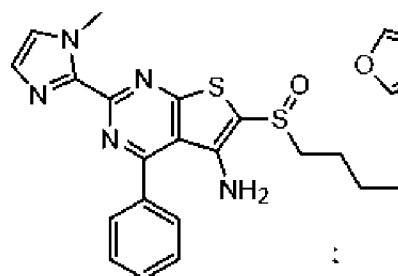
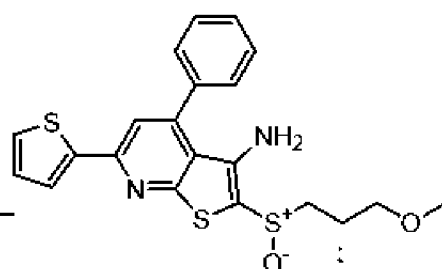
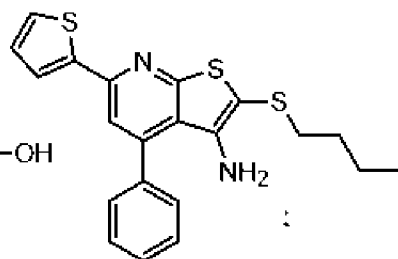
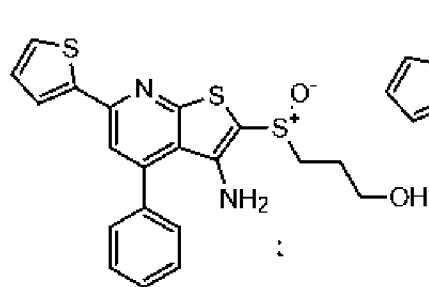
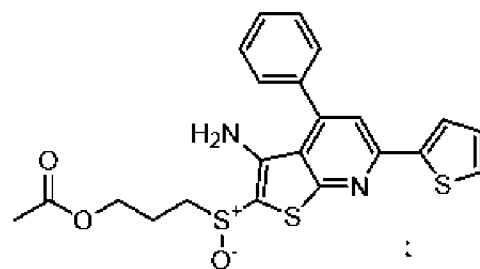
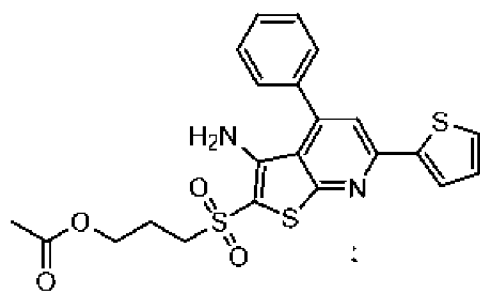
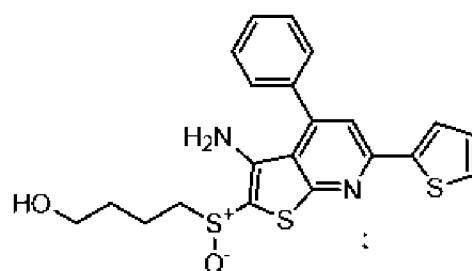
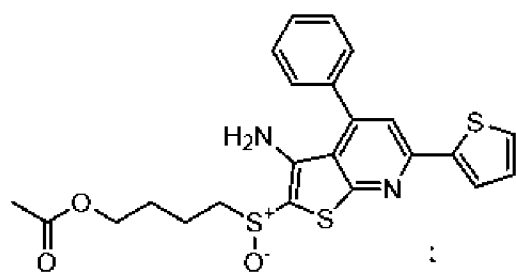


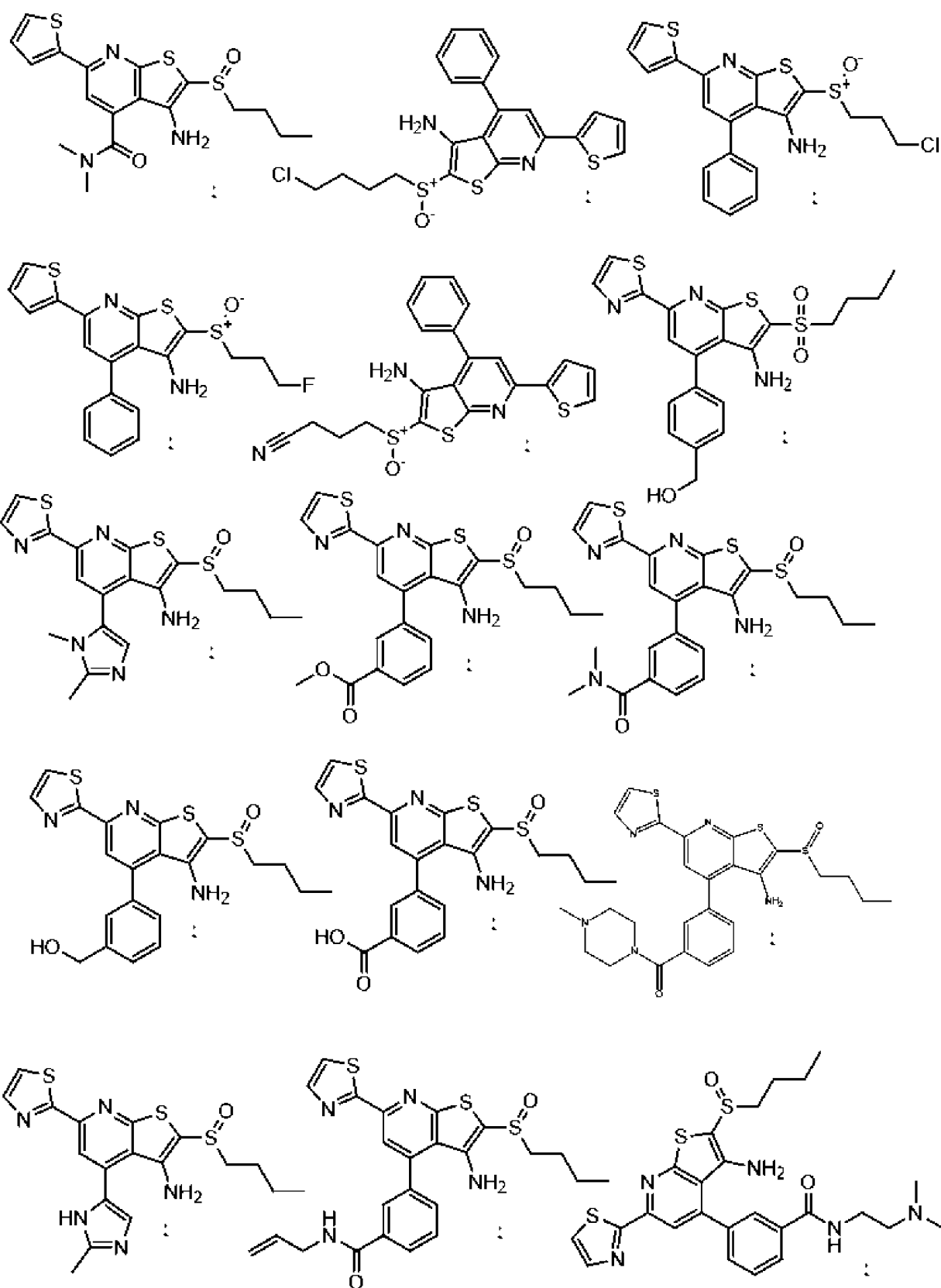


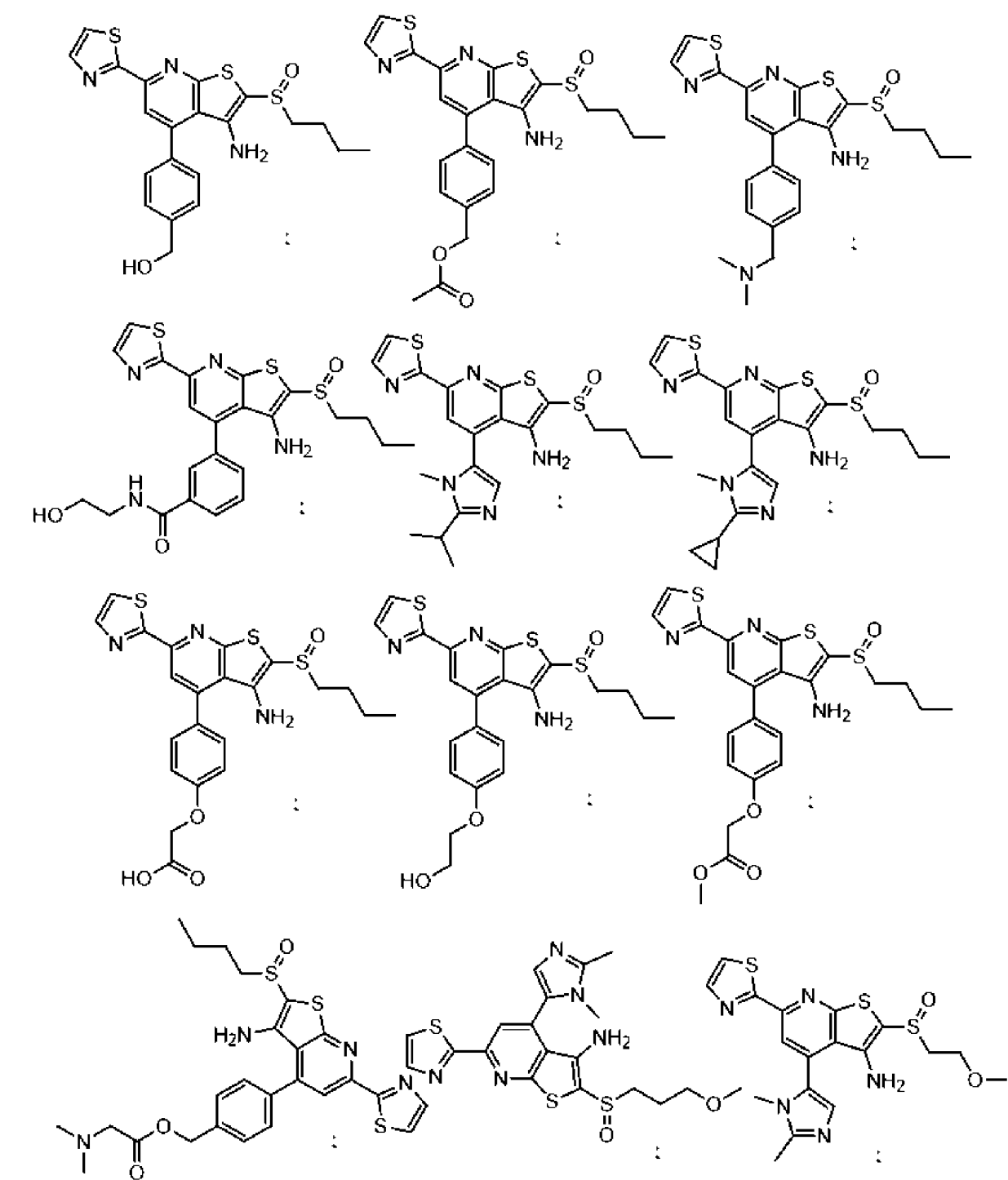


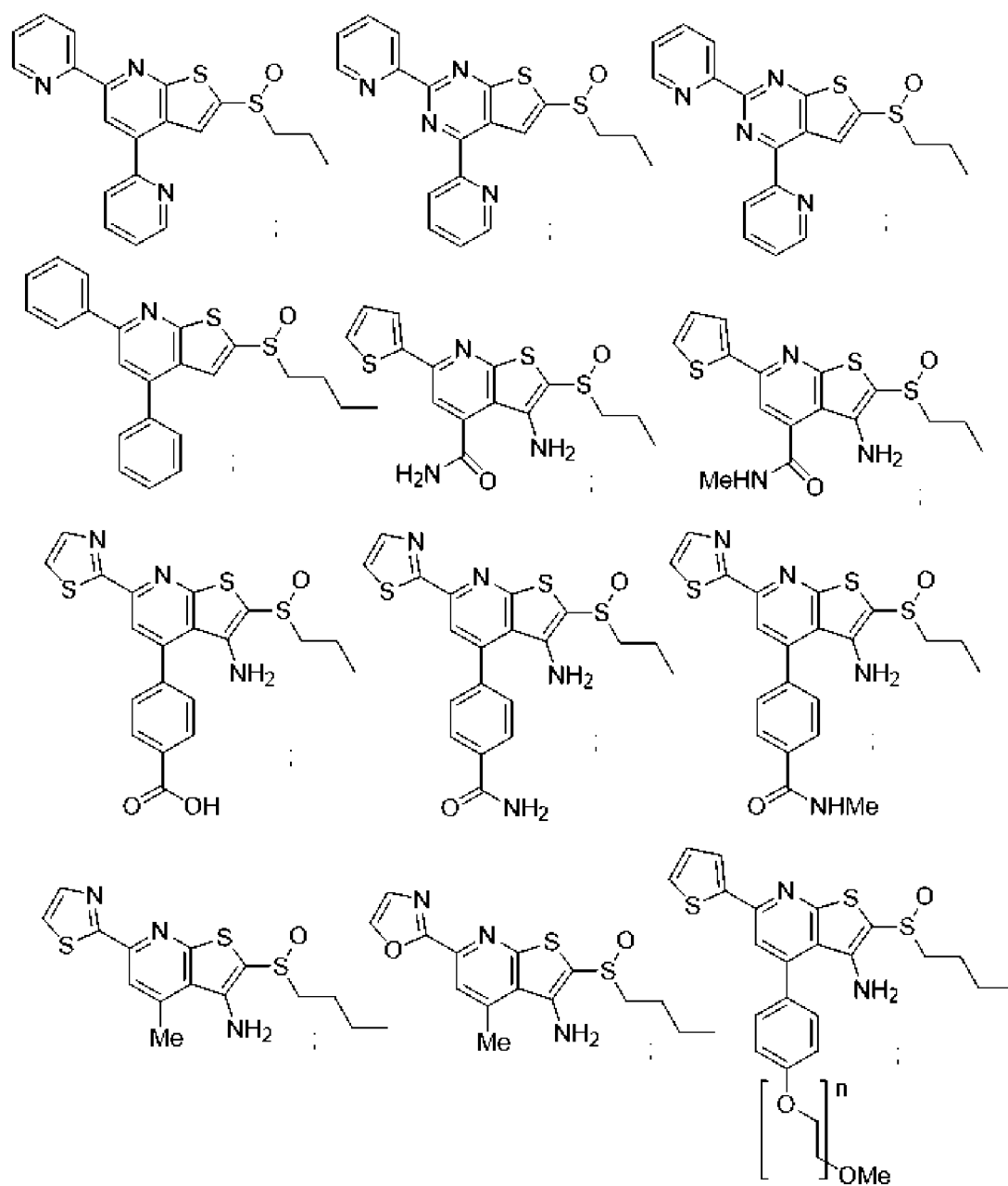


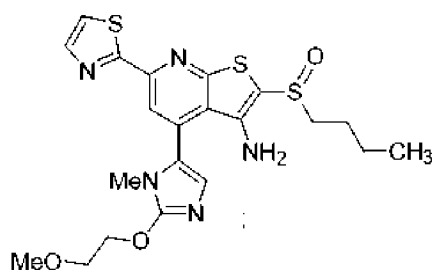
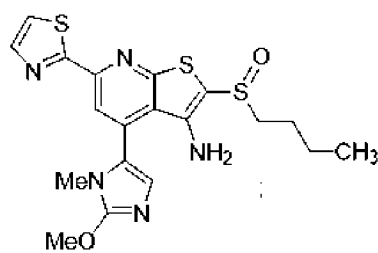
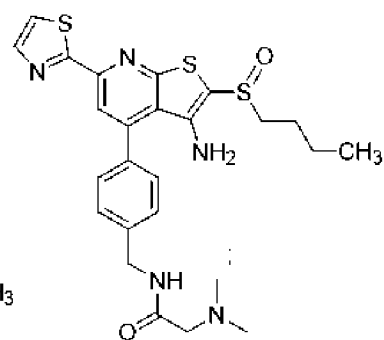
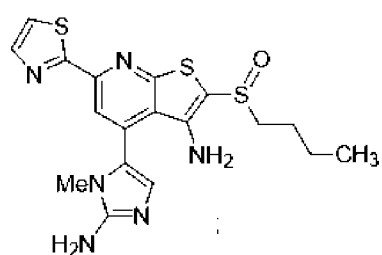
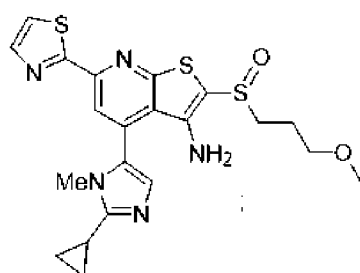
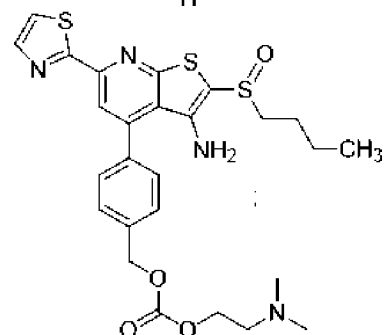
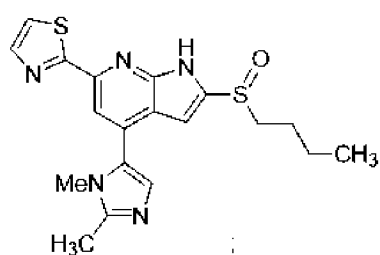
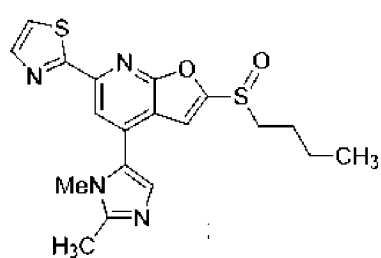
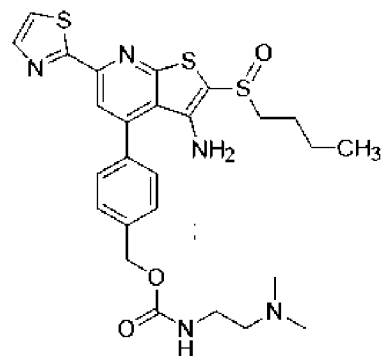
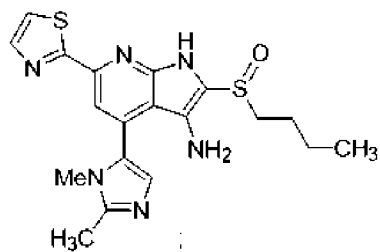
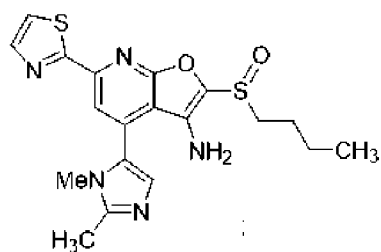
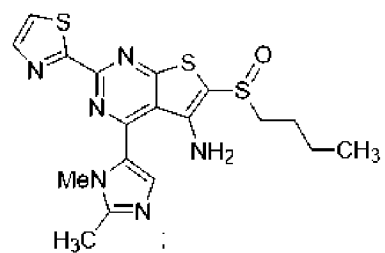
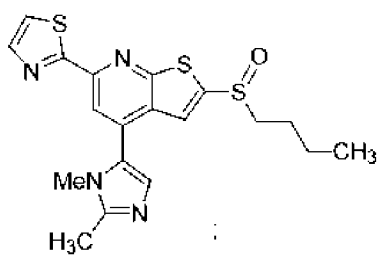
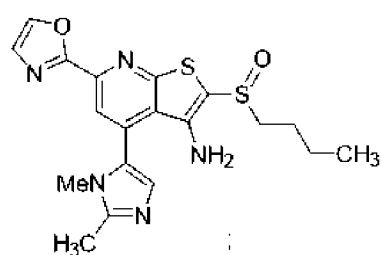


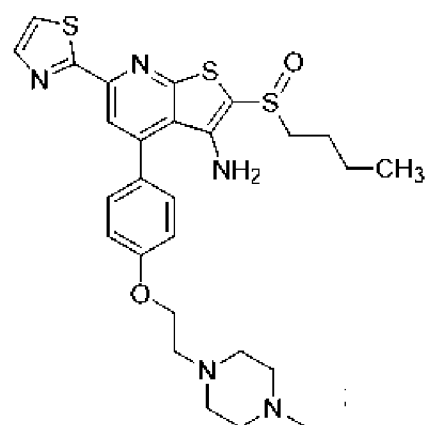
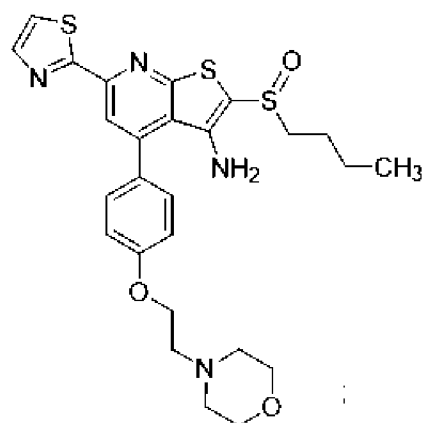
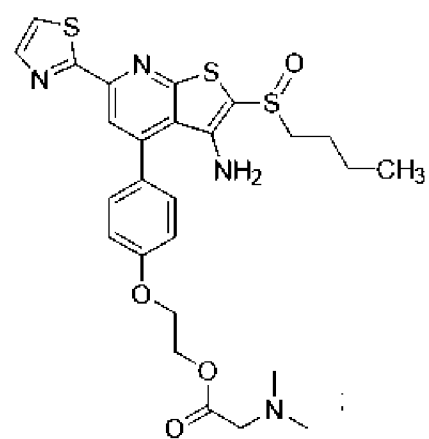
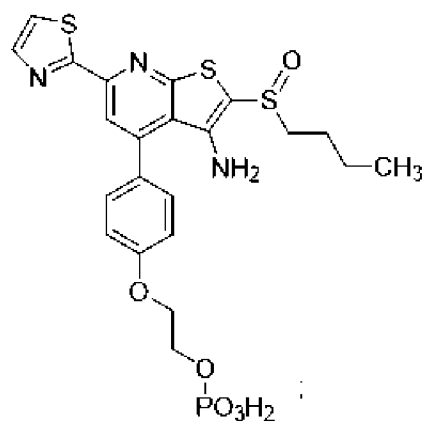
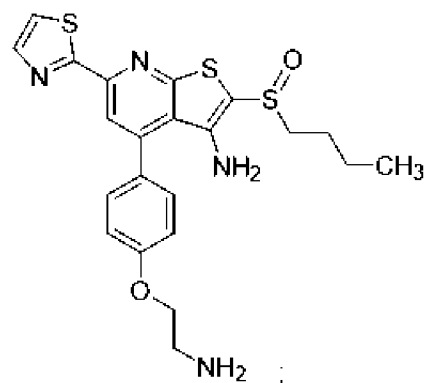
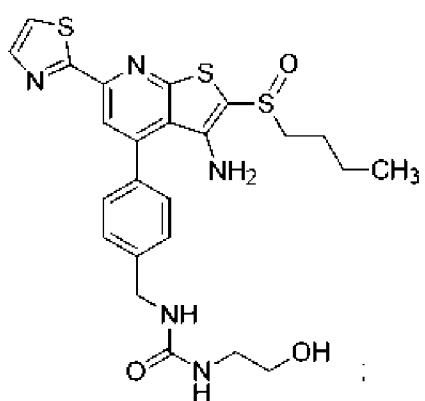


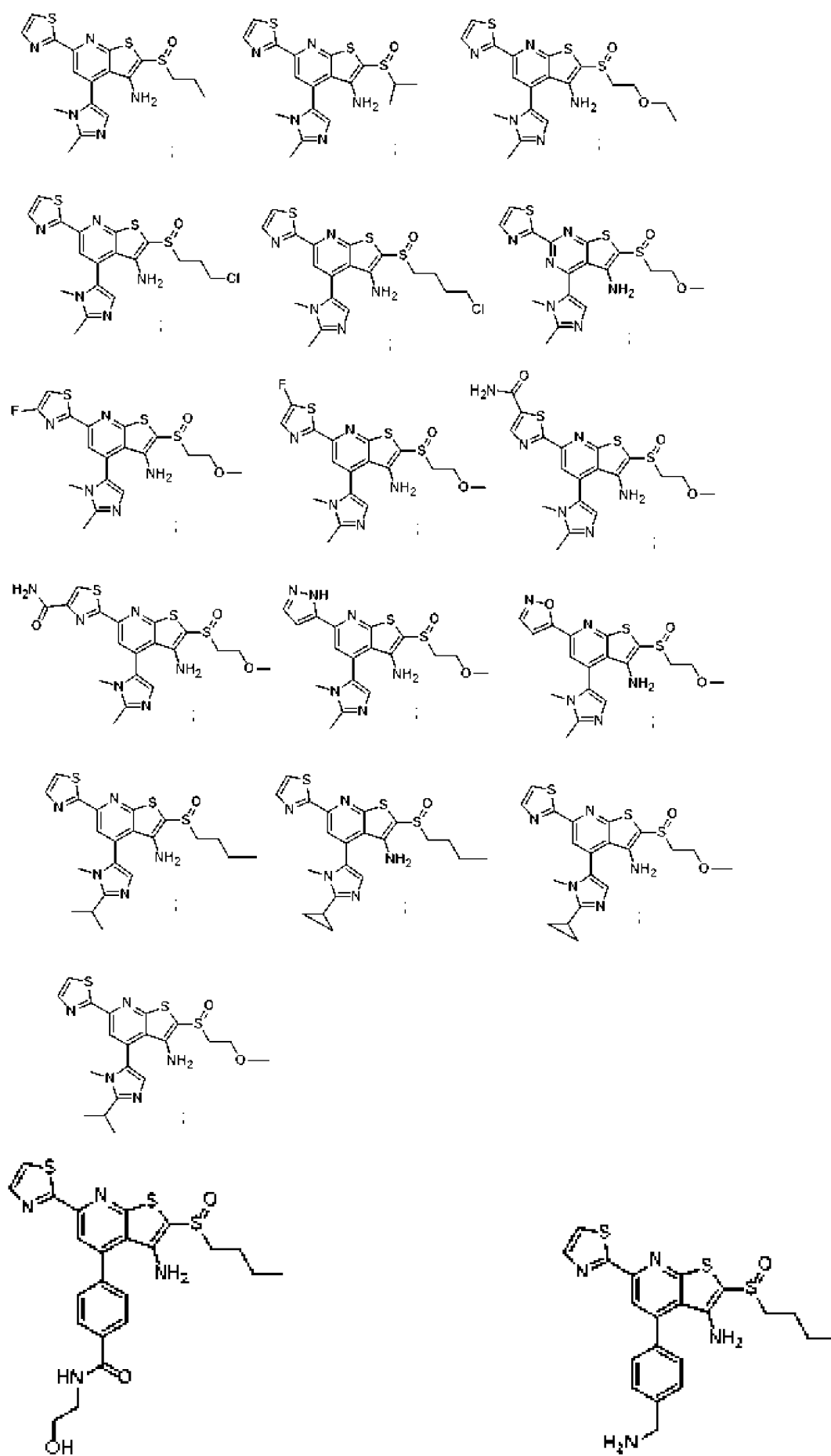


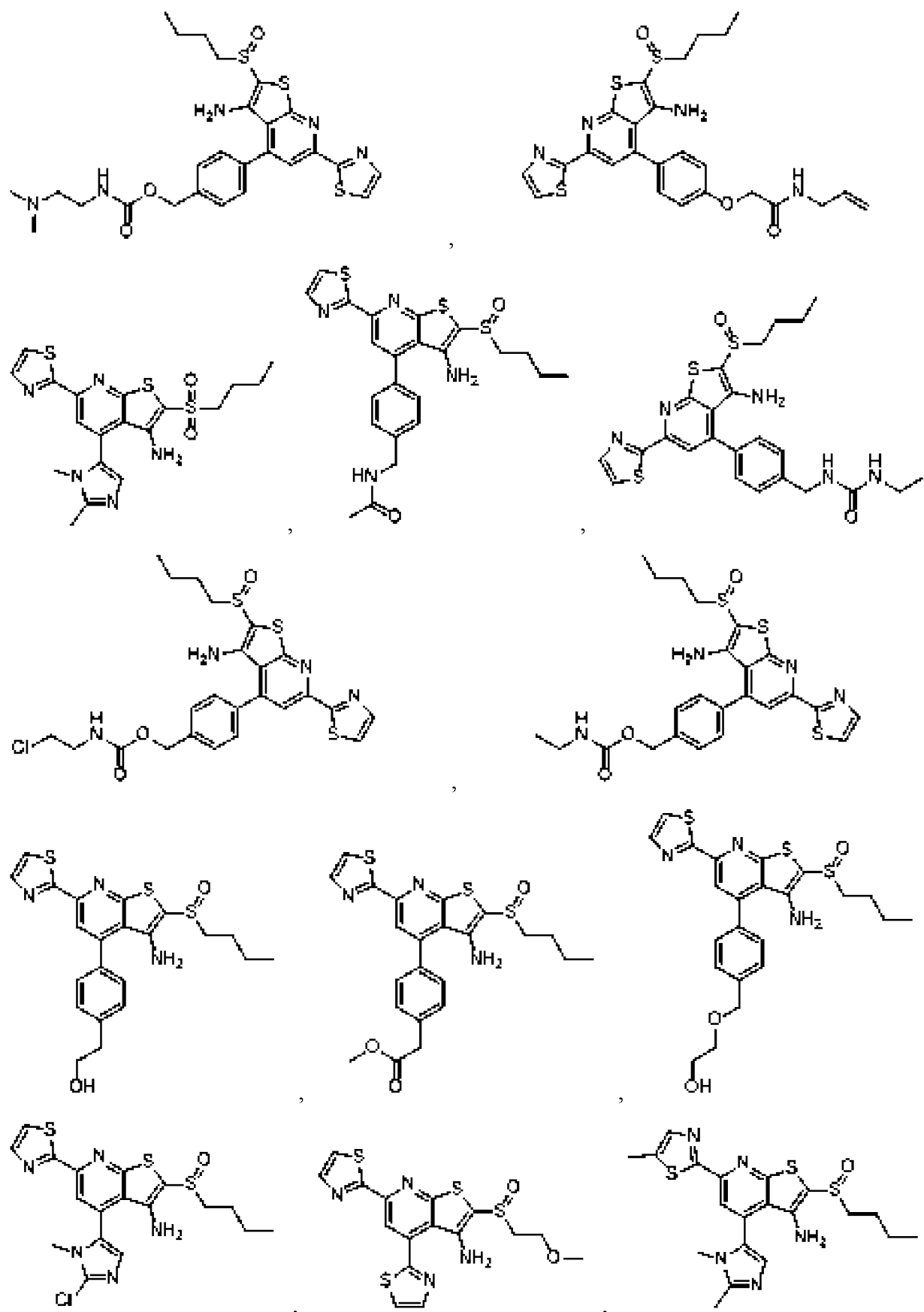


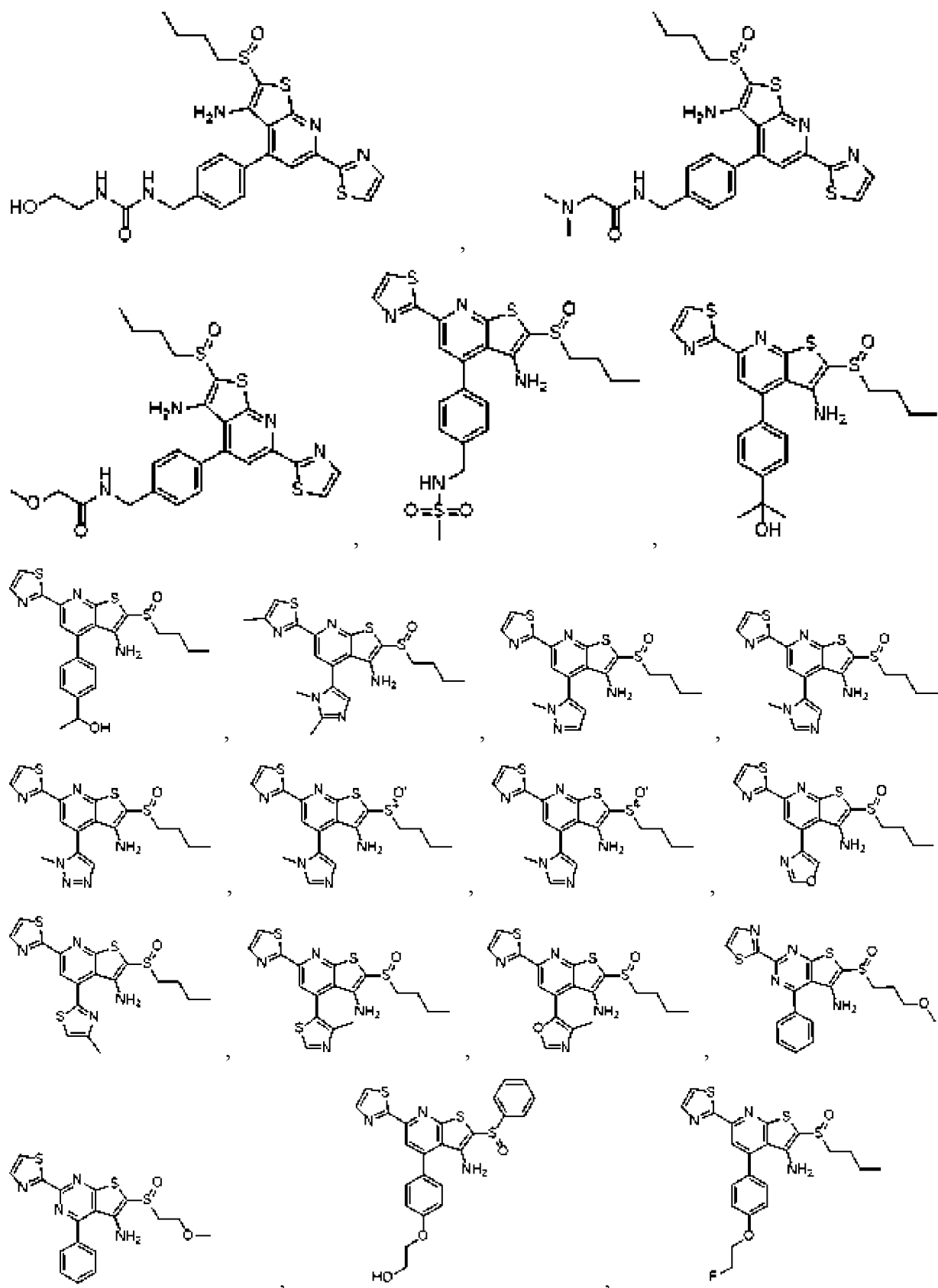


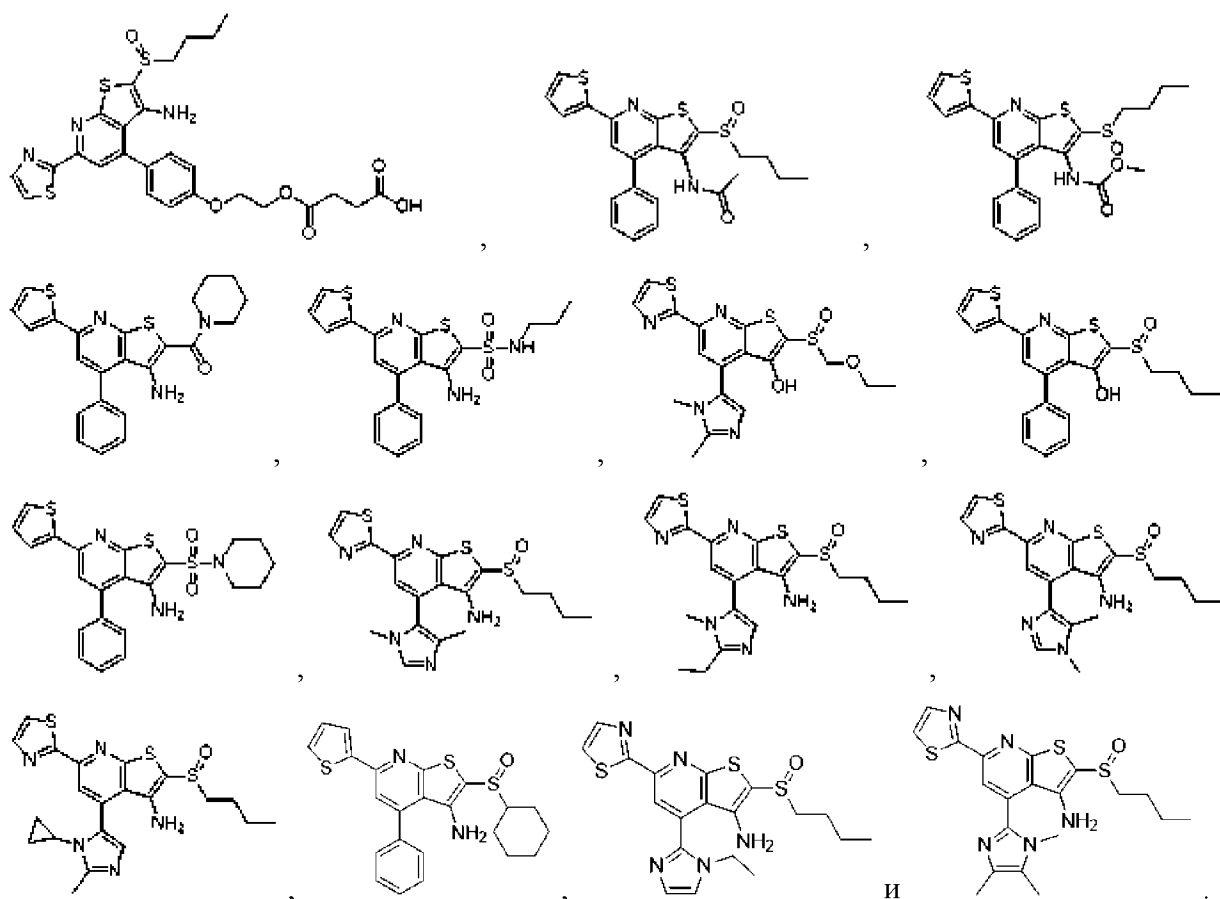












73. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-72 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель.

74. Применение соединения по любому из пп. 1-72 в качестве ингибитора короткоцепочечной дегидрогеназы для подавления активности фермента короткоцепочечной дегидрогеназы.

75. Применение соединения по любому из пп. 1-72 в качестве ингибитора 15-PGDH для подавления активности фермента 15-PGDH.

76. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение подавляет ферментативную активность рекомбинантного 15-PGDH при IC_{50} , составляющей менее 1 мкМ, или предпочтительно при IC_{50} , составляющей менее 250 нМ, или более предпочтительно при IC_{50} , составляющей менее 50 нМ, или более предпочтительно при IC_{50} , составляющей менее 10 нМ, или более предпочтительно при IC_{50} , составляющей менее 5 нМ, при концентрации рекомбинантного 15-PGDH, составляющей от приблизительно 5 нМ до приблизительно 10 нМ.

77. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится в ткань субъекта в количестве, эффективном для повышения уровней простагландина в ткани.

78. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение предусмотрено в композиции для местного применения.

79. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение наносится на кожу субъекта для способствования и/или стимулирования пигментации кожи, и/или роста волос, и/или подавления выпадения волос, и/или лечения повреждения или воспаления кожи.

80. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для способствования заживлению ран, восстановлению тканей и/или регенерации тканей.

81. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для лечения по меньшей мере одного из видов язвы в полости рта, заболевания десен, колита, язвенного колита, видов язвы желудочно-кишечного тракта, воспалительного заболевания кишечника, сосудистой недостаточности, болезни Рейно, болезни Бюргера, диабетической нейропатии, гипертензии легочной артерии, сердечно-сосудистого заболевания и заболевания почек.

82. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту в комбинации с агонистом простаноидов с целью усиления терапевтического эффекта агониста при состояниях, восприимчивых к простагландинам.

83. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится в ткань субъекта для увеличения количества стволовых клеток в ткани.

84. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится донору тканевого трансплантата, донору трансплантата костного мозга и/или донору гемопоэтических стволовых клеток для повышения пригодности донорского тканевого трансплантата, донорского трансплантата костного мозга и/или донорского трансплантата гемопоэтических стволовых клеток.

85. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится в костный мозг субъекта для увеличения количества стволовых клеток у субъекта.

86. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится в костный мозг субъекта для повышения пригодности костного мозга в качестве донорского трансплантата.

87. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится в препарат гемопоэтических стволовых клеток субъекта для повышения пригодности препарата стволовых клеток в качестве донорского трансплантата.

88. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится в препарат гемопоэтических стволовых клеток периферической крови субъекта для повышения пригодности препарата стволовых клеток в качестве донорского трансплантата.

89. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится в препарат стволовых клеток пуповинной крови для повышения пригодности препарата стволовых клеток в качестве донорского трансплантата.

90. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится в препарат стволовых клеток пуповинной крови для уменьшения количества единиц пуповинной крови, необходимых для трансплантации.

91. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для ослабления отторжения тканевого трансплантата.

92. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для улучшения приживления трансплантата ткани и/или костного мозга.

93. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для улучшения приживления трансплантата костного мозга после лечения субъекта или костного мозга

субъекта с помощью лучевой терапии, химиотерапии или иммуносупрессивной терапии.

94. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для улучшения приживления трансплантата стволовых клеток-предшественников, трансплантата гемопоэтических стволовых клеток или трансплантата стволовых клеток пуповинной крови.

95. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для улучшения приживления трансплантата гемопоэтических стволовых клеток или трансплантата стволовых клеток пуповины после лечения субъекта или костного мозга субъекта с помощью лучевой терапии, химиотерапии или иммуносупрессивной терапии.

96. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для уменьшения количества единиц пуповинной крови, необходимых для трансплантации субъекту.

97. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится реципиенту трансплантата тканевого лоскута, трансплантата костного мозга и/или трансплантата гемопоэтических стволовых клеток или трансплантата стволовых клеток пуповины для уменьшения введения других средств для лечения или факторов роста.

98. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту или в тканевый трансплантат субъекта для ослабления отторжения трансплантата.

99. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту или в тканевый трансплантат субъекта для улучшения приживления трансплантата.

100. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту или в тканевый трансплантат субъекта для улучшения приживления трансплантата после лечения субъекта или костного мозга субъекта с помощью лучевой терапии, химиотерапии или иммуносупрессивной терапии.

101. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту или в костный мозг субъекта для придания устойчивости к токсическим или летальным эффектам воздействия радиоактивного излучения.

102. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту или в костный мозг субъекта для придания устойчивости к токсическому эффекту Cytoxan, токсическому эффекту флударабина, токсическому эффекту химиотерапии или токсическому эффекту иммуносупрессивной терапии.

103. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту или в костный мозг субъекта для уменьшения инфекции.

104. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для увеличения количества нейтрофилов после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием образца костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток или пуповинной крови.

105. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для увеличения количества нейтрофилов у субъекта с нейтропией после введения химиотерапии или лучевой терапии.

106. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для увеличения количества нейтрофилов у субъекта с апластической анемией, миелодисплазией, миелофиброзом, нейтропенией, вызванной другими заболеваниями костного мозга, нейтропенией, индуцированной лекарственным средством, аутоиммунной нейтропенией, идиопатической нейтропенией или нейтропенией после вирусных инфекций.

107. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для увеличения количества нейтрофилов у субъекта с нейтропенией.

108. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для увеличения количества тромбоцитов после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием образца костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток или пуповинной крови.

109. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для увеличения количества тромбоцитов у субъекта с тромбоцитопенией после введения химиотерапии или лучевой терапии.

110. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для увеличения количества тромбоцитов у субъекта с апластической анемией, миелодисплазией, миелофиброзом, тромбоцитопенией, вызванной другими заболеваниями костного мозга, тромбоцитопенией, индуцированной лекарственным средством, аутоиммунной тромбоцитопенией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, идиопатической тромбоцитопенией или тромбоцитопенией после вирусных инфекций.

111. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для увеличения количества тромбоцитов у субъекта с тромбоцитопенией.

112. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для увеличения количества красных кровяных телец, или гематокрита, или уровня гемоглобина после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием образца костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток или пуповинной крови.

113. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для увеличения количества красных кровяных телец, или гематокрита, или уровня гемоглобина у субъекта с анемией после введения химиотерапии или лучевой терапии.

114. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для увеличения количества красных кровяных телец, гематокрита или уровня гемоглобина у субъекта с апластической анемией, миелодисплазией, миелофиброзом, анемией, вызванной другим нарушением костного мозга, анемией, индуцированной лекарственным средством, видами иммуноопосредованной анемии, анемией хронического заболевания, анемией после вирусных инфекций или анемией неизвестного происхождения.

115. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для увеличения количества красных кровяных телец, или гематокрита, или уровня гемоглобина у субъекта с анемией.

116. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для

увеличения количества стволовых клеток костного мозга после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием образца костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток или пуповинной крови.

117. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для увеличения количества стволовых клеток костного мозга у субъекта после введения химиотерапии или лучевой терапии.

118. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для увеличения количества стволовых клеток костного мозга у субъекта с апластической анемией, миелодисплазией, миелофиброзом, другим нарушением костного мозга, видами цитопении, индуцированной лекарственным средством, видами иммунной цитопении, видами цитопении после вирусных инфекций или видами цитопении.

119. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для повышения восприимчивости к цитокинам при наличии видов цитопении, при этом виды цитопении включают любую из: нейтропении, тромбоцитопении, лимфоцитопении и анемии; и цитокины характеризуются повышенной восприимчивостью, усиленной ингибитором 15-PGDH, в том числе любым из: G-CSF, GM-CSF, EPO, IL-3, IL-6, TPO, TPO-RA (агонист рецептора тромбопоэтина) и SCF.

120. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту или в костный мозг субъекта для уменьшения токсичности от радиоактивного излучения в отношении легких.

121. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для увеличения плотности костей, лечения остеопороза, ускорения заживления переломов или ускорения заживления после операции на кости или замены сустава.

122. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для ускорения заживления кости с костными имплантатами, кости с искусственными имплантатами, зубных имплантатов и костных трансплантатов.

123. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту или в кишечный тракт субъекта для увеличения количества стволовых клеток в кишечном тракте.

124. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту или в кишечный тракт субъекта для увеличения количества стволовых клеток в кишечном тракте и придания устойчивости к токсическим или летальным эффектам воздействия радиоактивного излучения или токсическим, летальным эффектам или воспалению слизистой оболочки, возникающим в результате лечения с помощью химиотерапии.

125. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту или в кишечный тракт субъекта для придания устойчивости к токсическим или летальным эффектам воздействия радиоактивного излучения или токсическим, летальным эффектам или воспалению слизистой оболочки, возникающим в результате лечения с помощью химиотерапии.

126. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту или в кишечный тракт субъекта в качестве средства для лечения колита, язвенного колита или

воспалительного заболевания кишечника.

127. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для усиления регенерации печени после операции на печени, после прижизненного донорства печени, после трансплантации печени или после повреждения печени токсинами.

128. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для ускорения восстановления после воздействия токсинов печени или обеспечения устойчивости к ним, в том числе ацетаминофена и родственных соединений.

129. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится субъекту для лечения эректильной дисфункции.

130. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится для подавления по меньшей мере одного из роста, пролиферации или метастазирования видов рака, экспрессирующих 15-PGDH.

131. Способ лечения субъекта, нуждающегося в клеточной терапии, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества препарата, содержащего гемопоэтические стволовые клетки человека, в которые введено соединение по любому из пп. 1-72, и/или терапевтической композиции, содержащей гемопоэтические стволовые клетки человека и соединение по любому из пп. 1-72.

132. Способ по п. 131, дополнительно включающий введение по любому из пп. 1-71 субъекту, который получал гемопоэтические стволовые клетки человека и/или получал препарат и/или терапевтическую композицию.

133. Способ по п. 131, где у субъекта имеется острый миелогенный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, множественная миелома, тяжелая апластическая анемия, анемия Фанкони, пароксизмальная ночная гемоглобинурия (PNH), истинная эритроцитарная аплазия, амегакариоцитоз/врожденная тромбоцитопения, тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID), синдром Вискотта-Олдрича, большая бета-талассемия, серповидно-клеточная анемия, синдром Гурлера, адренолейкодистрофия, метакроматическая лейкодистрофия, миелодисплазия, рефрактерная анемия, хронический миеломоноцитарный лейкоз, агногенная миелоидная метаплазия, наследственный эритрофагоцитарный лимфогистиоцитоз, солидные опухоли, хроническая гранулематозная болезнь, мукополисахаридозы или анемия Даймонда-Блэкфана.

134. Способ лечения субъекта, у которого имеется по меньшей мере один симптом, ассоциированный с ишемической тканью или тканью, поврежденной ишемией, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества препарата, содержащего гемопоэтические стволовые клетки человека, в которые введено соединение по любому из пп. 1-72, и/или терапевтической композиции, содержащей гемопоэтические стволовые клетки человека и соединение по любому из пп. 1-72.

135. Способ по п. 134, где ишемия ассоциирована с по меньшей мере одним из острого коронарного синдрома, острого повреждения легкого (ALI), острого инфаркта

миокарда (AMI), острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), окклюзионного поражения артерии, атеросклероза, дефекта суставного хряща, асептического системного воспаления, атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, аутоиммунного заболевания, перелома кости, перелома кости, отека головного мозга, гипоперфузии головного мозга, болезни Бюргера, ожогов, рака, сердечно-сосудистого заболевания, повреждения хряща, церебрального инфаркта, ишемии головного мозга, инсульта головного мозга, цереброваскулярного заболевания, нейропатии, индуцированной химиотерапией, хронической инфекции, хронической мезентериальной ишемии, хромоты, застойной сердечной недостаточности, повреждения соединительной ткани, контузии, заболевания коронарных артерий (CAD), критической ишемии конечности (CLI), болезни Крона, тромбоза глубоких вен, глубокой раны, замедленного заживления язв, замедленного заживления ран, диабета (I типа и II типа), диабетической нейропатии, ишемии, индуцированной диабетом, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (DIC), эмболии сосудов головного мозга, реакции "трансплантат против хозяина", ишемической болезни сосудов, представляющей собой наследственную геморрагическую телеангиэктазию, гипероксического поражения, гипоксии, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, воспалительного заболевания, поврежденных сухожилий, перемежающейся хромоты, интестинальной ишемии, ишемии, ишемической болезни головного мозга, ишемической болезни сердца, ишемической болезни периферических сосудов, ишемической болезни плаценты, ишемической болезни почек, ишемической болезни сосудов, ишемически-реперфузионного повреждения, глубокого пореза, заболевания левой основной коронарной артерии, ишемии конечности, ишемии нижней конечности, инфаркта миокарда, ишемии миокарда, ишемии органа, остеоартрита, остеопороза, остеосаркомы, болезни Паркинсона, заболевания периферических артерий (PAD), заболевания периферической артерии, периферической ишемии, периферической нейропатии, заболевания периферических сосудов, предракового состояния, отека легкого, легочной эмболии, нарушения ремоделирования, ишемии почки, ретинальной ишемии, ретинопатии, сепсиса, язв на коже, трансплантации солидного органа, повреждения спинного мозга, инсульта, кисты субхондральной кости, тромбоза, тромботической ишемии головного мозга, ишемии тканей, транзиторной ишемической атаки (TIA), травматического повреждения головного мозга, язвенного колита, сосудистого заболевания почки, воспалительного состояния сосудов, синдрома фон Гиппеля-Линдау и ран тканей или органов.

136. Способ увеличения количества нейтрофилов у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту соединения по любому из пп. 1-72.

137. Способ по п. 136, дополнительно включающий введение гемопоэтического цитокина в комбинации с соединением.

138. Способ увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-72.

139. Способ по п. 138, дополнительно включающий введение G-CSF в комбинации с соединением.

140. Способ по п. 139, дополнительно включающий введение гемопоэтического цитокина в комбинации с соединением.

141. Способ по п. 140, дополнительно включающий введение плериксафора в комбинации с соединением.

142. Способ по любому из пп. 138-141, где увеличение количества и/или мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток периферической крови используют в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

143. Способ увеличения количества гемопоэтических стволовых клеток в крови или костном мозге, при этом способ включает введение в кровь или костный мозг субъекта соединения по любому из пп. 1-72.

144. Способ по п. 143, дополнительно включающий введение G-CSF в комбинации с соединением.

145. Способ по п. 143, дополнительно включающий введение гемопоэтического цитокина в комбинации с соединением.

146. Способ по п. 143, дополнительно включающий введение плериксафора в комбинации с соединением.

147. Способ лечения или предупреждения фиброзного заболевания, нарушения или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-72.

148. Способ по п. 147, где фиброзное заболевание, нарушение или состояние характеризуются, полностью или частично, избыточным образованием фиброзного материала, в том числе избыточным образованием фиброзного материала во внеклеточном матриксе, или заменой элементов нормальной ткани аномальным, нефункциональным и/или чрезмерным накоплением компонентов, ассоциированных с матриксом.

149. Способ по п. 147, где фиброзное заболевание, нарушение или состояние выбраны из группы, состоящей из системного склероза, многоочагового фибросклероза, нефрогенного системного фиброза, склеродермии, склеродермальной реакции "трансплантат против хозяина", фиброза почки, гломерулярного склероза, тубулоинтерстициального фиброза почки, прогрессирующих заболевания почки или диабетической нефропатии, фиброза сердца, фиброза легкого, фиброза легкого с гломерулосклерозом, идиопатического фиброза легкого, силикоза, асбестоза, интерстициальной болезни легкого, интерстициальной фиброзной болезни легкого, фиброза легкого, индуцированного химиотерапией/радиоактивным излучением, фиброза полости рта, эндомикардиального фиброза, фиброза дельтовидной мышцы, панкреатита, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, нодулярного фасциита, эозинофильного фасциита, синдрома общего фиброза, характеризующегося заменой нормальной мышечной ткани фиброзной тканью в различной степени, ретроперитонеального фиброза, фиброза печени, цирроза печени, хронической почечной

недостаточности; миелофиброза, фиброза костного мозга, эрготизма, индуцированного лекарственным средством, глиобластомы при синдроме Ли-Фраумени, sporadической глиобластомы, миелоидного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, миелодиспластического синдрома, миелопролиферативного синдрома, гинекологического рака, саркомы Капоши, болезни Гансена, коллагенозного колита, острого фиброза и фиброза конкретного органа.

150. Способ по п. 147, где фиброзное заболевание, нарушение или состояние предусматривает фиброз легкого.

151. Способ по п. 150, где фиброз легкого выбран из группы, состоящей из фиброза легкого, легочной гипертензии, хронической обструктивной болезни легкого (COPD), астмы, идиопатического фиброза легкого, саркоидоза, муковисцидоза, наследственного фиброза легкого, силикоза, асбестоза, пневмокониоза у рабочих угольной промышленности, угольного пневмокониоза, видов гиперчувствительного пневмонита, фиброза легкого, вызванного вдыханием неорганической пыли, фиброза легкого, вызванного возбудителем инфекции, фиброза легкого, вызванного вдыханием токсичных газов, аэрозолей, химической пыли, летучих соединений или паров, интерстициальной болезни легкого, индуцированной лекарственным средством, или легочной гипертензии и их комбинаций.

152. Способ по п. 151, где фиброз легких представляет собой муковисцидоз.

153. Способ по п. 151, где фиброзное заболевание, нарушение или состояние предусматривает фиброз почки.

154. Способ по п. 151, где фиброзное заболевание, нарушение или состояние предусматривает фиброз печени.

155. Способ по п. 154, где фиброз печени возникает вследствие хронического заболевания печени, цирроза печени, индуцированного вирусом, инфекции вирусом гепатита В, инфекции вирусом гепатита С, инфекции вирусом гепатита D, шистосомоза, первичного билиарного цирроза, алкогольной болезни печени или неалкогольного стеатогепатита (NASH), ожирения, связанного с NASH-ассоциированным циррозом, диабета, недостаточности белка в рационе, заболевания коронарных артерий, аутоиммунного гепатита, муковисцидоза, дефицита альфа-1-антитрипсина, первичного билиарного цирроза печени, реакции на лекарственное средство и воздействия токсинов или их комбинации.

156. Способ по п. 147, где фиброзное заболевание, нарушение или состояние предусматривает фиброз сердца.

157. Способ по п. 147, где фиброзное заболевание, нарушение или состояние представляет собой системный склероз.

158. Способ по п. 147, где фиброзное заболевание, нарушение или состояние обусловлены образованием послеоперационной спайки.

159. Способ по п. 147, где соединение вводится в количестве, эффективном для уменьшения или подавления отложения коллагена, экспрессии воспалительных цитокинов

и/или инфильтрации воспалительных клеток в ткани или органе субъекта, подлежащего лечению.

160. Способ лечения интестинальных нарушений, желудочно-кишечных нарушений или нарушений кишечника у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-72 отдельно или в комбинации с кортикостероидом и/или ингибитором фактора некроза опухоли α (TNF α).

161. Способ по п. 160, где нарушение включает по меньшей мере одно из видов язвы в полости рта, заболевания десен, гастрита, колита, язвенного колита, видов язвы желудка, воспалительного заболевания кишечника и болезни Крона.

162. Способ по п. 160, где заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

163. Способ по п. 160, где кортикостероид индуцирует экспрессию 15-PGDH.

164. Способ по п. 160, где ингибитор 15-PGDH эффективен для ослабления побочных и/или цитотоксических эффектов, индуцированных кортикостероидом, у субъекта или для повышения терапевтической эффективности.

165. Способ по п. 160, где кортикостероид выбран из группы, состоящей из Aclovate, алклометазона дипропионата, амцинафела, амцинафида, амцинонида, Aristocort A, усиленного бетаметазона дипропионата, беклометазона, беклометазона дипропионата, бетаметазона, бетаметазона бензоата, бетаметазона-17-бензоата, бетаметазона дипропионата, бетаметазона натрия фосфата и ацетата, бетаметазона валерата, бетаметазон-17-валерата, хлорпреднизона, клобетазола пропионата, клобетазона пропионата, клокортелона, Cordran, кортикостерона, кортизола, кортизола ацетата, кортизола ципионата, кортизола натрия фосфата, кортизола натрия сукцината, кортизона, кортизона ацетата, кортодоксона, Cyclocort, дефлазакорта, дефлупредната, десцинолона, дезонида, Desowen, дезоксиметазона, дезоксикортикостерона ацетата, дезоксикортикостерона пивалата, 11-дезоксикортизола, дексаметазона, дексаметазона ацетата, дексаметазона натрия фосфата, дихлоризона, дифлоразона диацетата, дигидроксикортизона, Diprolen, Diprolene, Diprosone, сложных эфиров бетаметазона, Florone, флуцетонида, флуклоронида, флукотролона, флудрокортизона, флудрокортизона ацетата, флуметалона, флуметазона, флуметазона пивалата, флунизолида, флуоцинолона ацетонида, флуоцинолона ацетонида ацетата, флуоцинонида, фторметолонa, фторкортизона, флуперолонa, флупреднизолонa, флурандренолида, флуорандренолонa ацетонида, флутиказона пропионата, фупреднизолонa, галцинонида, галогенбетазола пропионата, Halog, гидрокортамата, гидрокортизона, гидрокортизона ацетата, гидрокортизона бутирата, гидрокортизона валерата, гидрокортизон-17-валерата, кеналогa, Lidex, Locold, Locorten, Maxiflor, медризона, мепреднизона, метилпреднизолонa, 6-альфа-метилпреднизолонa, метилпреднизолонa ацетата, метилпреднизолонa натрия сукцината, метилпреднизона, мометазона фууроата, параметазона, параметазона ацетата, преднидонa, преднизона, преднизолонa, преднизолонa ацетата, преднизолонa натрия фосфата,

преднизолона натрия сукцината, преднизолона тебутата, преднизона, Psorcon, Synalar, Temovate, тетрагидрокортизола, Topicort, Topicort LP, триамцинолона, триамцинолона ацетонида, триамцинолона диацетата, триамцинолона гексакотонида, Tridesilone, Valisone и Westcort.

166. Способ лечения интестинальных нарушений, желудочно-кишечных нарушений или нарушений кишечника у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

введение субъекту терапевтически эффективных количеств соединения по любому из пп. 1-72 и кортикостероида.

167. Способ по п. 166, где нарушение включает по меньшей мере одно из видов язвы в полости рта, заболевания десен, гастрита, колита, язвенного колита, видов язвы желудка, воспалительного заболевания кишечника и болезни Крона.

168. Способ по п. 166, где нарушение включает воспаление пищевода, воспаление голосовой щели, воспаление надгортанника, воспаление миндалин, воспаление ротоглотки, эозинофильный эзофагит, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GERD), неэрозивную рефлюксную болезнь (NERD), эрозивный эзофагит, пищевод Барретта, эозинофильный гастроэнтерит, гиперэозинофильный синдром, коррозивный (каустический) химический эзофагит, эзофагит, индуцированный радиоактивным излучением, эзофагит, индуцированный химиотерапией, временный эзофагит, индуцированный лекарственным средством, постоянный эзофагит, индуцированный лекарственным средством, болезнь Крона пищевода и псевдомембранозный эзофагит.

169. Способ лечения воспаления и/или снижения активности иммунной системы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

введение субъекту терапевтически эффективных количеств соединения по любому из пп. 1-72 и кортикостероида.

170. Способ по п. 169, где воспаление и/или активность иммунной системы ассоциированы с атопическим дерматитом, псориазом, экзематозным дерматитом, нуммулярным дерматитом, контактным дерматитом вследствие раздражения, аллергическим контактным дерматитом, себорейным дерматитом, застойным дерматитом и другими видами дерматита, восприимчивыми к стероидам, обыкновенными угрями, алопецией, очаговой алопецией, витилиго, экземой, ксеротической экземой, фолликулярным кератозом, красным плоским лишаем, каплевидной склеродермией, линейным лишаем, простым хроническим лишаем, узловатой почесухой, дискоидной красной волчанкой, лимфоцитарной инфильтрацией Джесснера-Канофа, лимфоцитомой кожи, гангренозной пиодермией, анальным зудом, саркоидозом, узелковым хондродерматитом завитка ушной раковины, келоидными рубцами, гипертрофическими рубцами, узловой микседемой кожи, другими инфильтративными дерматологическими нарушениями, кольцевидной гранулемой, липоидным некробиозом, саркоидозом, другими неинфекционными гранулемами, склеродермией, склеродермией без кожных изменений, системной красной волчанкой, системными васкулитами, лейкоцитокластическим васкулитом, узелковым полиартериитом, синдромом Черджа-Стросса и ревматоидным

васкулитом и/или возникают вследствие них.

171. Способ лечения нечувствительности к глюкокортикоидам, восстановления чувствительности к кортикостероидам, увеличения чувствительности к глюкокортикоидам или способствования устранению нечувствительности к глюкокортикоидам у субъекта, у которого наблюдается зависимость от кортикостероидов, или стойкость к кортикостероидам, или невосприимчивость к кортикостероидам, или их непереносимость, включающий

введение фармацевтической композиции, содержащей соединение по любому из пп. 1-72 в комбинации с кортикостероидом, субъекту, у которого имеется одно или несколько состояний, связанных с нечувствительностью к глюкокортикоидам, где состояния, связанные с нечувствительностью к глюкокортикоидам, включают ряд иммуновоспалительных нарушений/заболеваний, подлежащих лечению стероидами, если с помощью терапии не удалось достичь контроля заболевания, или она является неэффективной, или непереносимой, или зависимой от кортикостероидов, и комбинации вышеуказанного.

172. Применение по п. 74 или п. 75, где соединение вводится донору тканевого трансплантата, донору трансплантата костного мозга и/или донору гемопоэтических стволовых клеток *ex vivo* для повышения пригодности донорского тканевого трансплантата, донорского трансплантата костного мозга и/или донорского трансплантата гемопоэтических стволовых клеток.

По доверенности