

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293370** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.20

(22) Дата подачи заявки
2021.05.19

(51) Int. Cl. *A61P 1/04* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 5/44 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

**(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ МОДУЛИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ
КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНОЙ ДЕГИДРОГЕНАЗЫ**

(31) 63/027,557

(32) 2020.05.20

(33) US

(86) PCT/US2021/033170

(87) WO 2021/236779 2021.11.25

(71) Заявитель:

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

(72) Изобретатель:

**Гуолтни Стефен Л., Реди Джозеф,
Антцзак Моника, Марковиц
Сэнфорд Д., Десаи Амар, Джерсон
Стэнтон (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении 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

202293370

202293370

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576489EA/019

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ МОДУЛИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНОЙ ДЕГИДРОГЕНАЗЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/027557, поданной 20 мая 2020 года, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] 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.

[0003] 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 катализации 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.

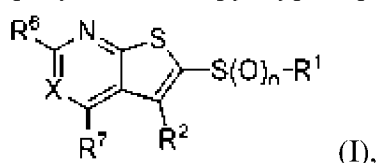
[0004] Недавние исследования указывают на то, что ингибиторы 15-PGDH и активаторы 15-PGDH могут иметь терапевтическую ценность. Было показано, что у мышинных моделей с нокаутом 15-PGDH наблюдается увеличение частоты случаев опухолей толстой кишки. Более недавнее исследование указывает на связь повышенной 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

[0005] 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.

[0006] В 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 (I):



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)(C₁-C₆алкил);

R⁶ представляет собой ,

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 -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 -алкилен-арил, необязательно замещенный R^8 , где если R^4 представляет собой оксо, и R^7 представляет собой арил или гетероарил, то оксо не нарушает валентность арила или гетероарила;

каждый R^5 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)-алкил, -C(O)O-алкил, -алкилен-COOH или -S(O)_m-алкил;

R^8 представляет собой галоген, C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси;

R^9 представляет собой H или C₁-C₆алкил;

R^{10} представляет собой -OH, галоген, C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси;

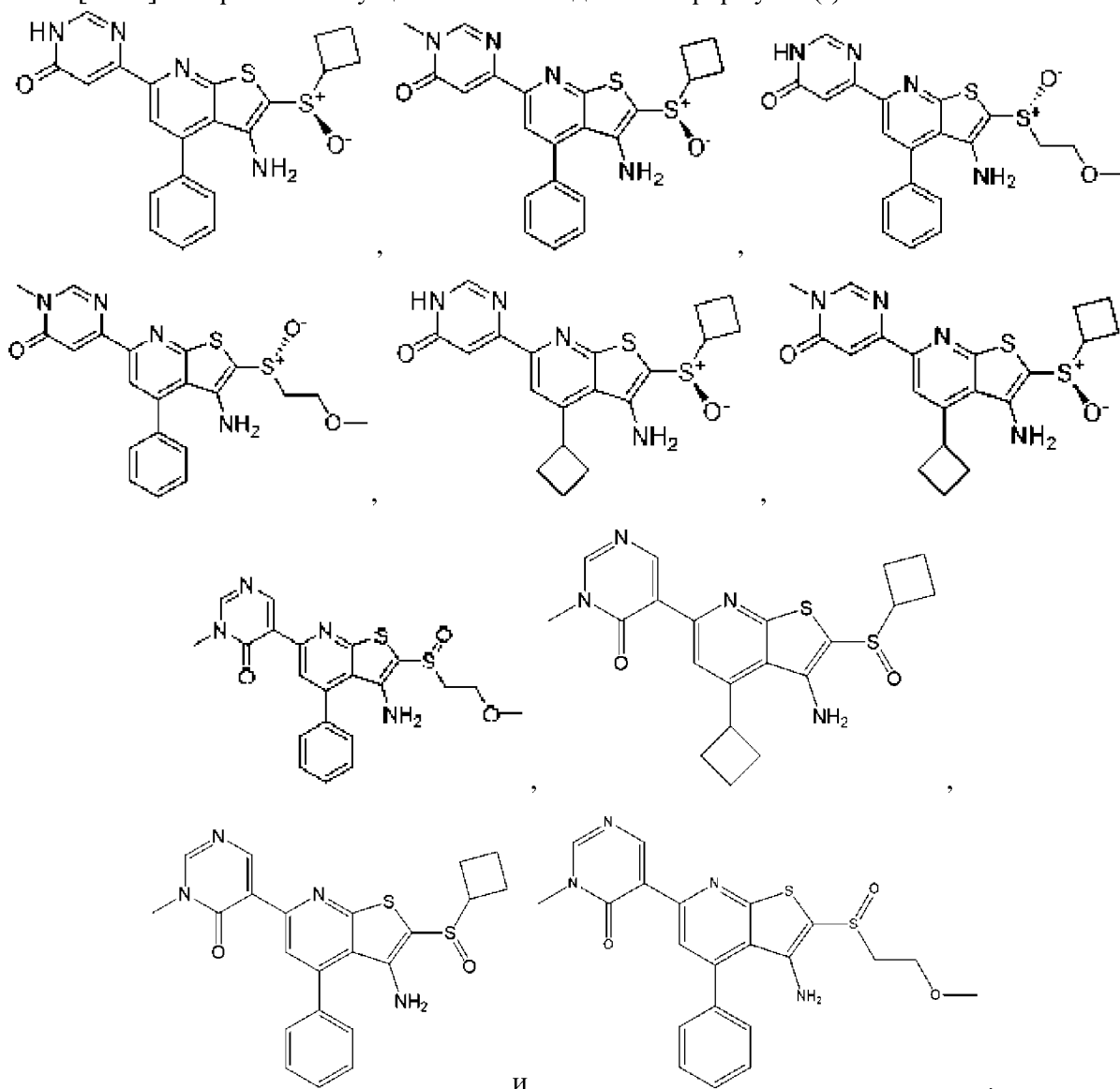
R^{11} представляет собой H или C₁-C₆алкил;

X представляет собой N или CH;

m равняется 0, 1 или 2; и

n равняется 0, 1 или 2.

[0007] В вариантах осуществления соединение формулы (I) является отличным от:

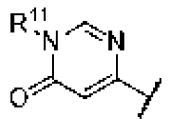


[0008] В вариантах осуществления соединений формулы (I) R^1 представляет собой

C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил или -(C₁-C₃алкилен)-(C₁-C₃алкокси). В вариантах осуществления R¹ представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, -(CH₂)_p-циклопропил, -(CH₂)_p-циклобутил, -(CH₂)_p-циклопентил, -(CH₂)_p-циклогексил или -(CH₂)_p-OCH₃; где p равняется 1, 2 или 3.

[0009] В вариантах осуществления соединений формулы (I) R² представляет собой NH₂.

[0010] В вариантах осуществления соединений формулы (I) R⁶ представляет собой



[0011] В вариантах осуществления соединений формулы (I) R¹¹ представляет собой H или метил.

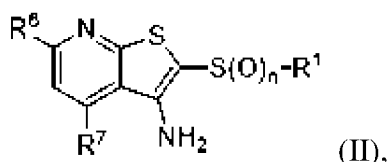
[0012] В вариантах осуществления соединений формулы (I) R⁷ представляет собой фенил, алкил или циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁴.

[0013] В вариантах осуществления соединений формулы (I) R⁷ представляет собой линейный или разветвленный нециклический C₁-C₆алкил. В вариантах осуществления R⁷ представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил. В вариантах осуществления R⁷ представляет собой изопропил.

[0014] В вариантах осуществления соединений формулы (I) X представляет собой CH.

[0015] В вариантах осуществления соединений формулы (I) n равняется 1.

[0016] Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (II):



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

R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил или -(C₁-C₃алкилен)-(C₁-C₃алкокси);

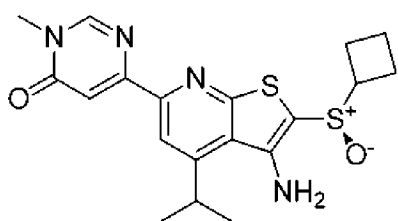
R⁶ представляет собой , или ;

R⁷ представляет собой линейный или разветвленный нециклический C₁-C₆алкил;

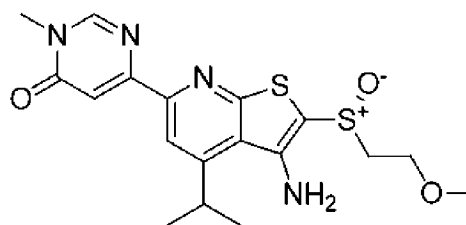
R¹¹ представляет собой H или C₁-C₆алкил; и

n равняется 0, 1 или 2.

[0017] В вариантах осуществления соединений формулы (I) или (II) соединение выбрано из:



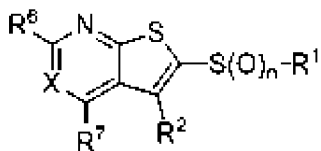
или



, или его

фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват.

[0018] Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (III):

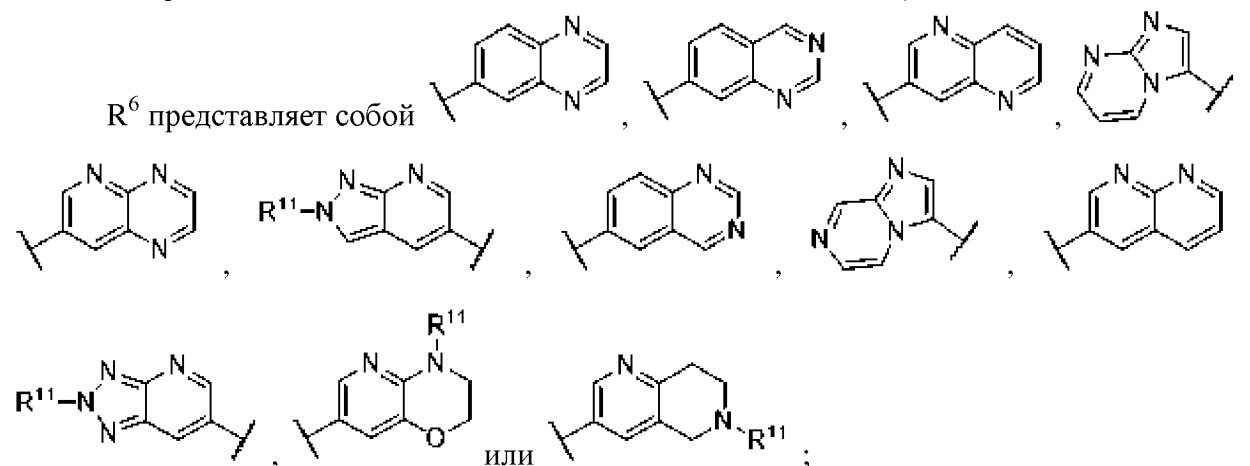


(III),

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 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{алкил})$;



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^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, $-алкилен-O$ -алкил, алкокси, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил или $-алкилен-арил$, необязательно замещенный R^8 , где если R^4 представляет собой оксо, и R^7 представляет собой арил или гетероарил, то оксо не нарушает валентность арила или гетероарила;

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 , $-C(O)$ -алкил, $-C(O)O$ -алкил, $-алкилен-COOH$ или $-S(O)_m$ -алкил;

R^8 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси;

R^9 представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

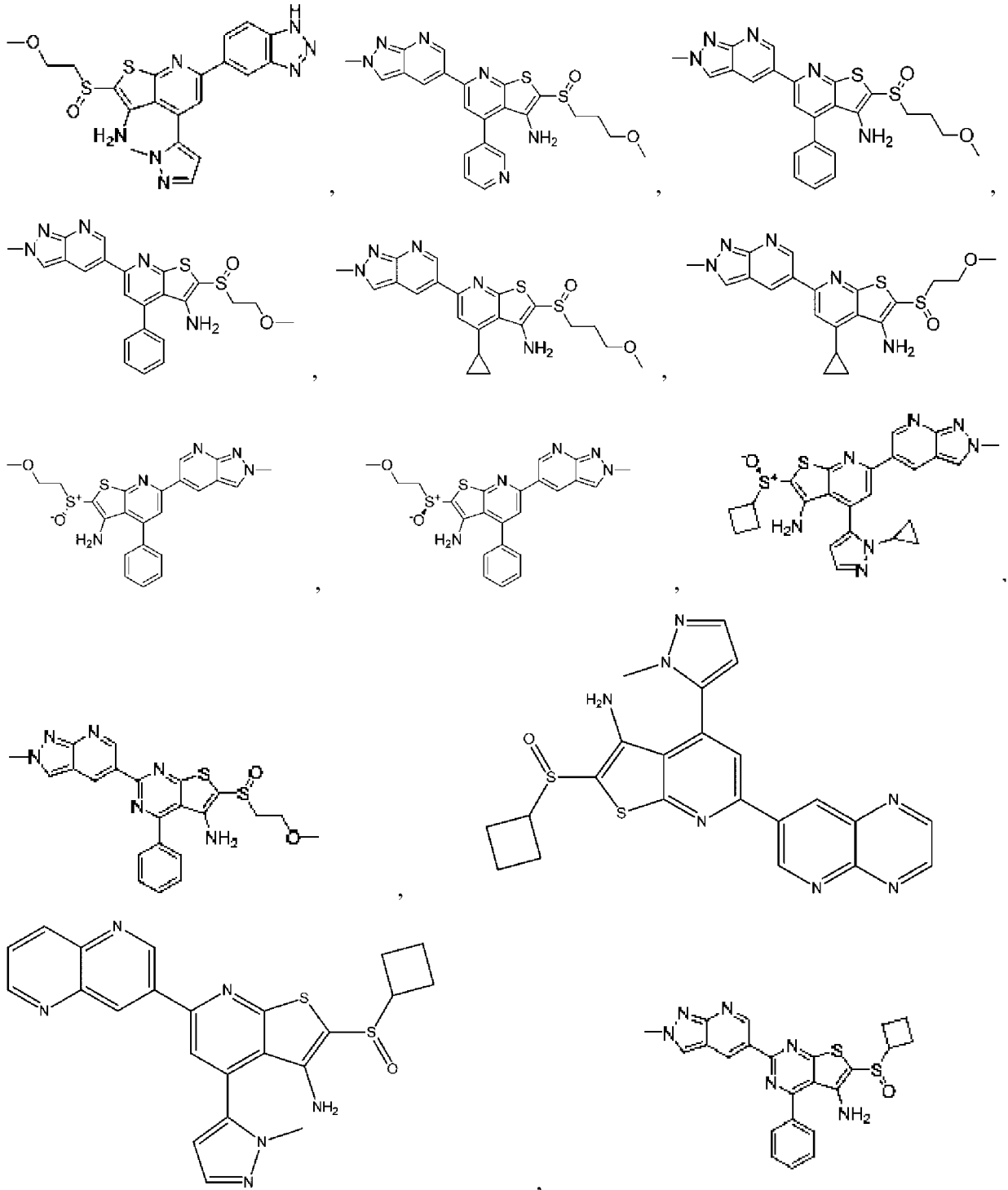
R^{11} представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

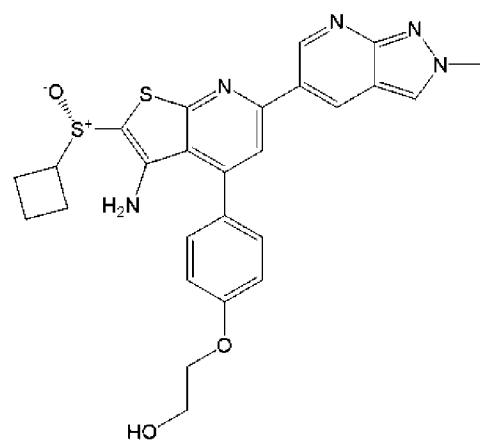
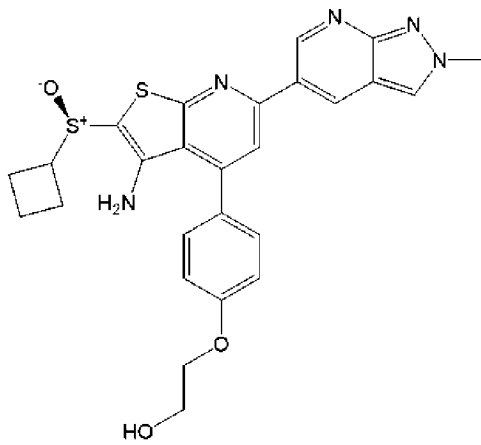
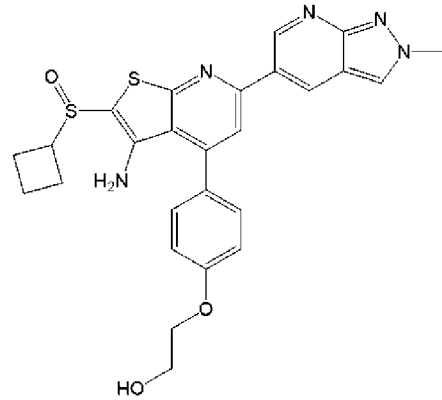
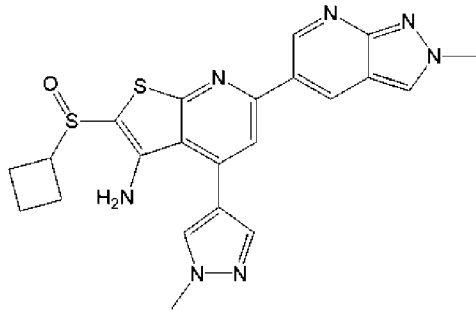
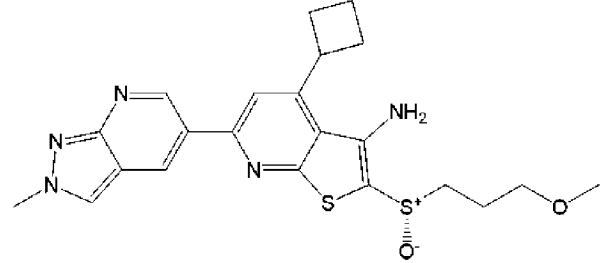
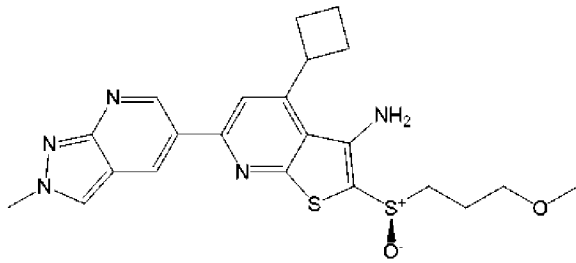
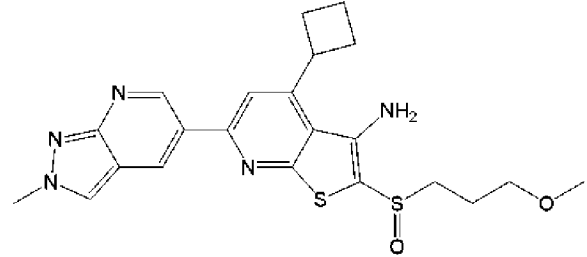
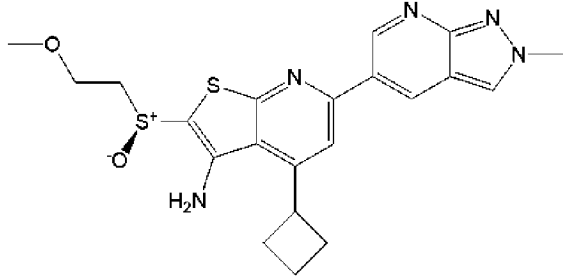
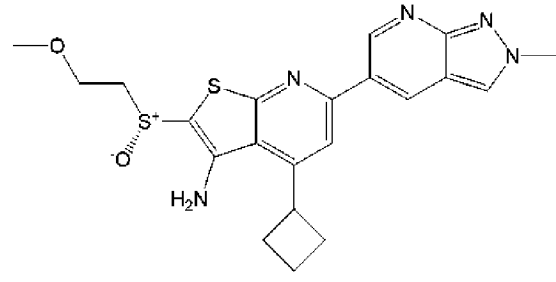
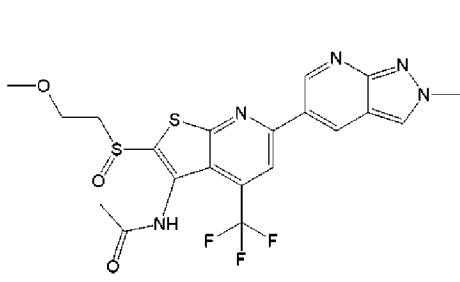
X представляет собой N или CH;

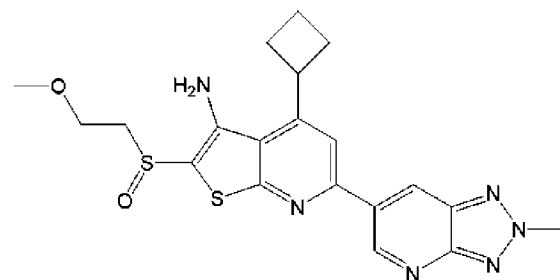
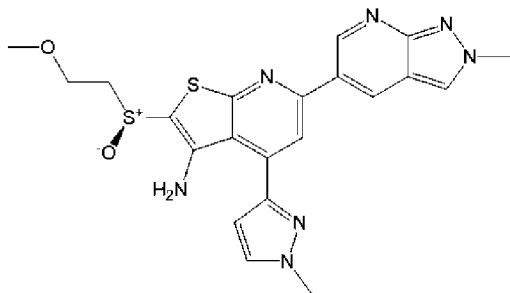
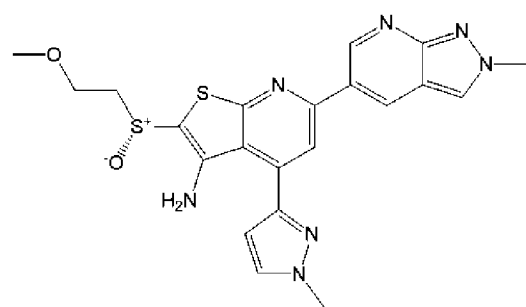
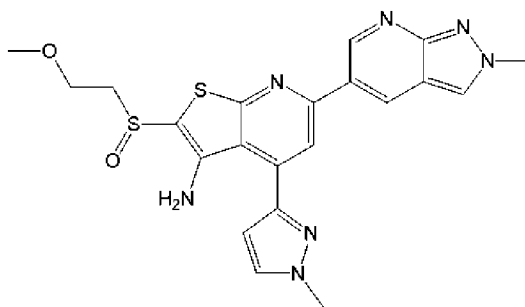
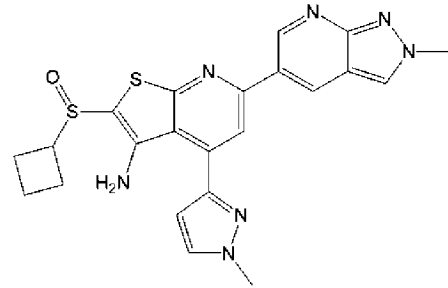
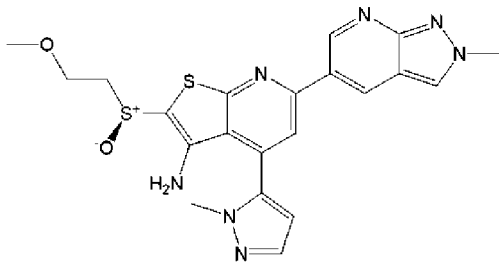
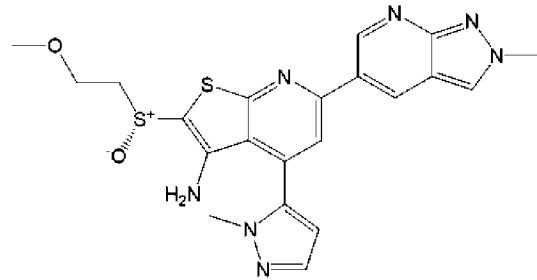
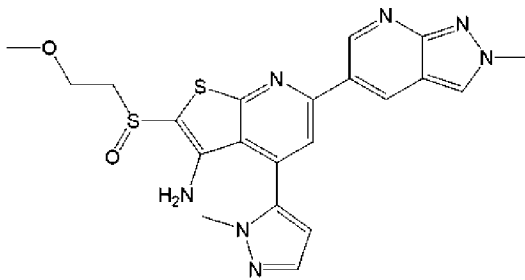
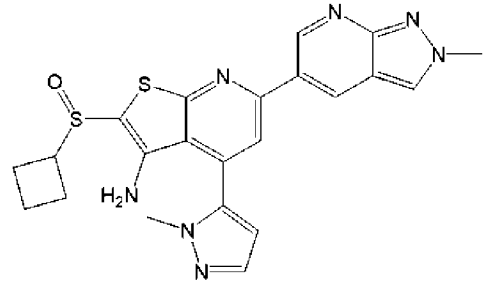
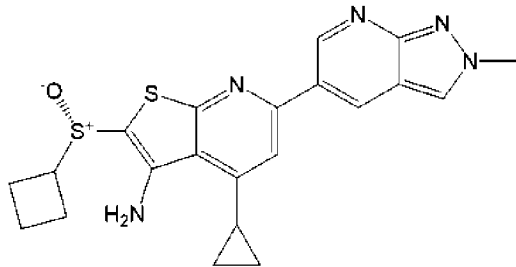
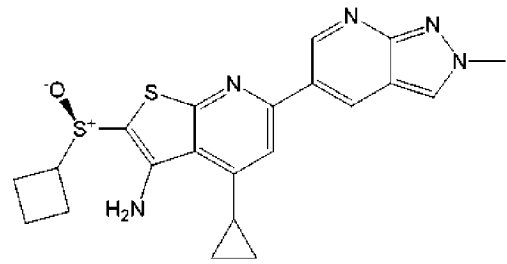
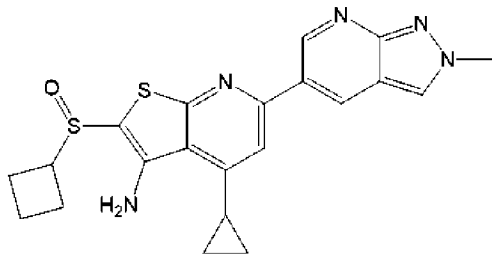
m равняется 0, 1 или 2; и

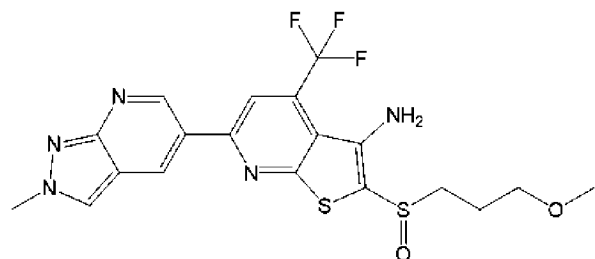
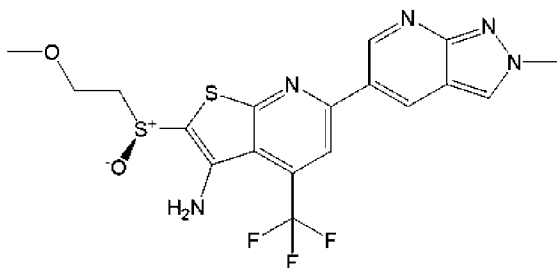
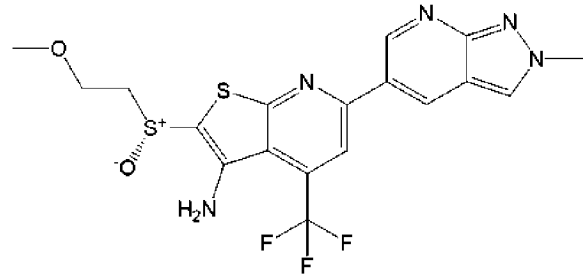
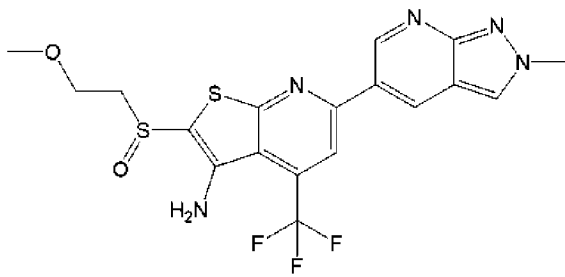
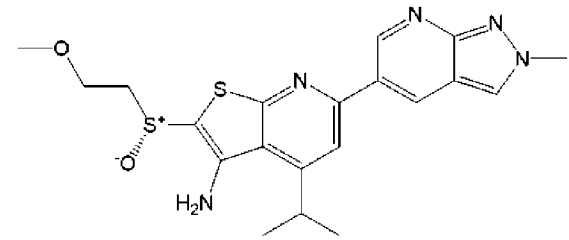
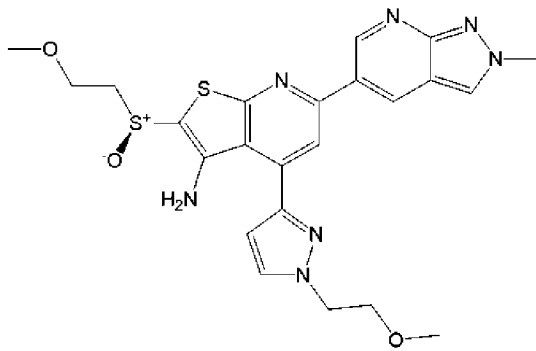
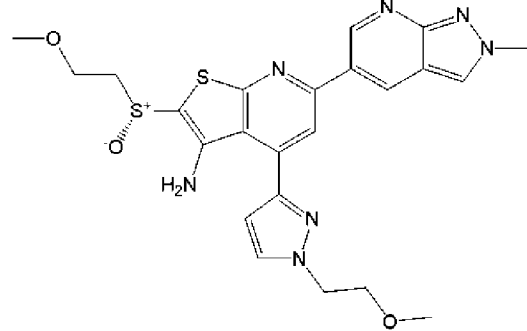
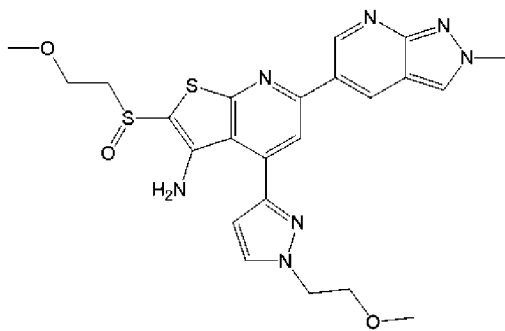
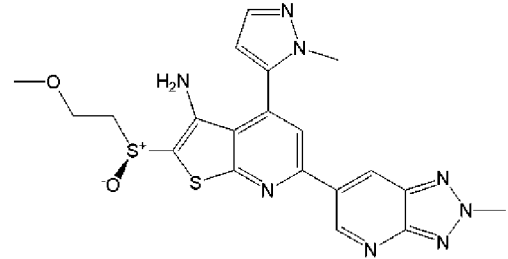
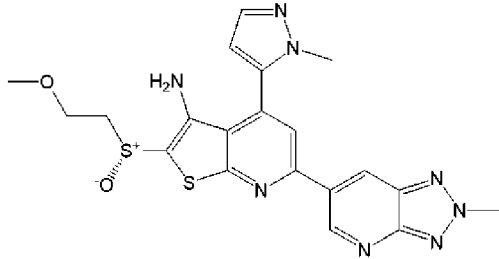
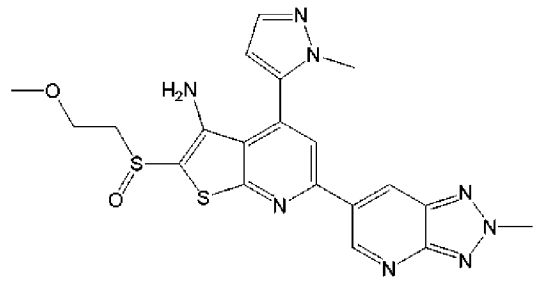
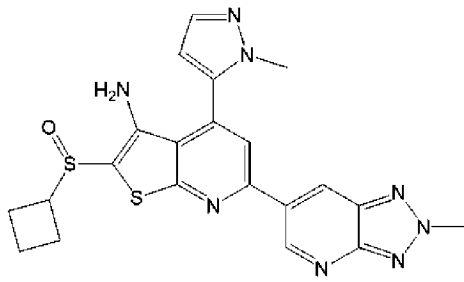
n равняется 0, 1 или 2.

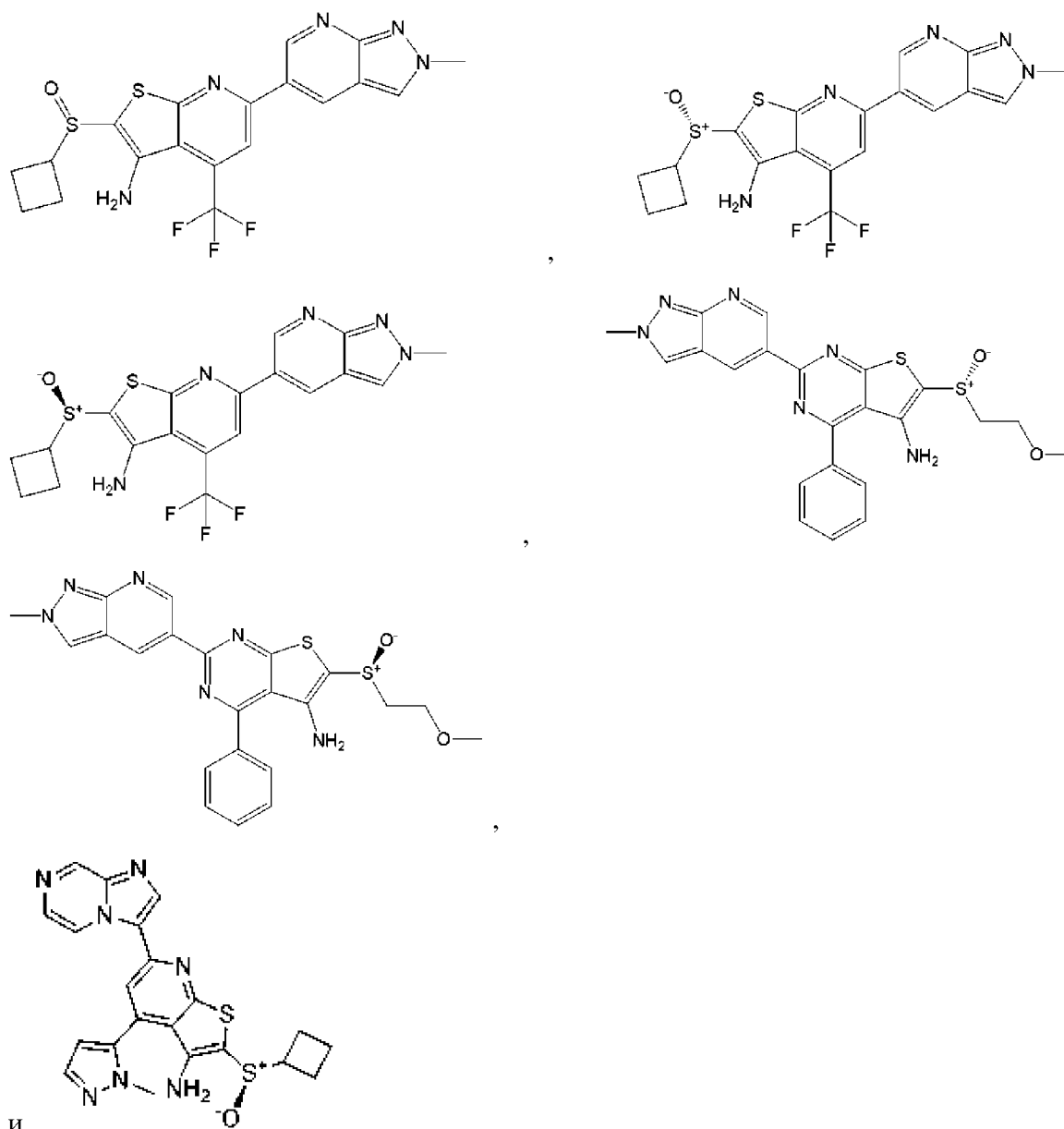
[0019] В вариантах осуществления соединений формулы (III) соединение является ОТЛИЧНЫМ ОТ:







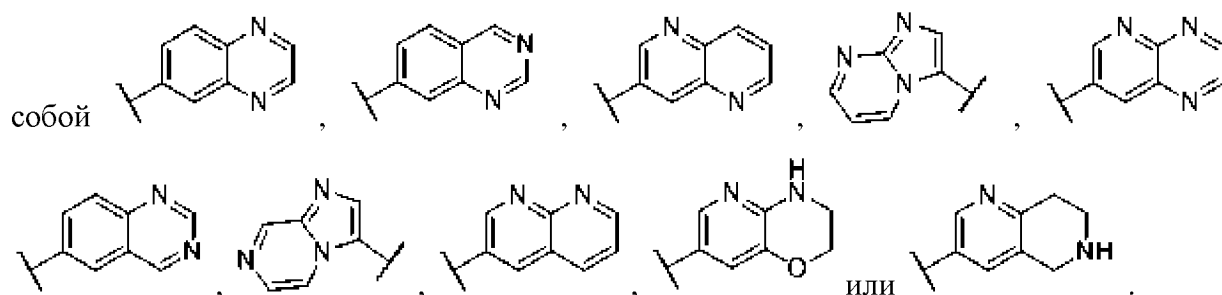




[0020] В вариантах осуществления соединений формулы (III) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или $-(C_1-C_3\text{алкилен})-(C_1-C_3\text{алкокси})$. В вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, $-(CH_2)_p$ -циклопропил, $-(CH_2)_p$ -циклобутил, $-(CH_2)_p$ -циклопентил, $-(CH_2)_p$ -циклогексил или $-(CH_2)_p-OCH_3$; где p равняется 1, 2 или 3.

[0021] В вариантах осуществления соединений формулы (III) R^2 представляет собой NH_2 или $-CN$.

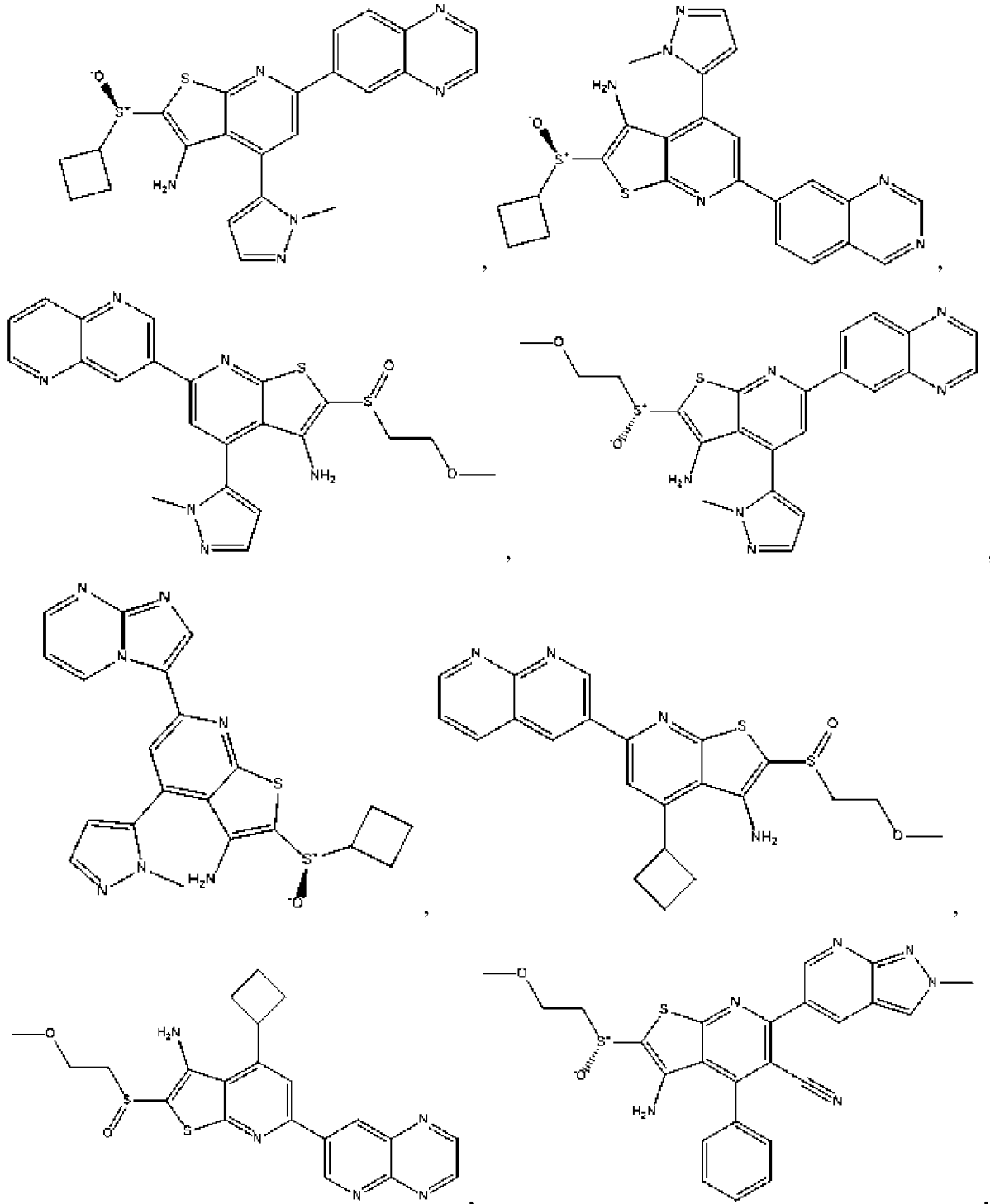
[0022] В вариантах осуществления соединений формулы (III) R^6 представляет

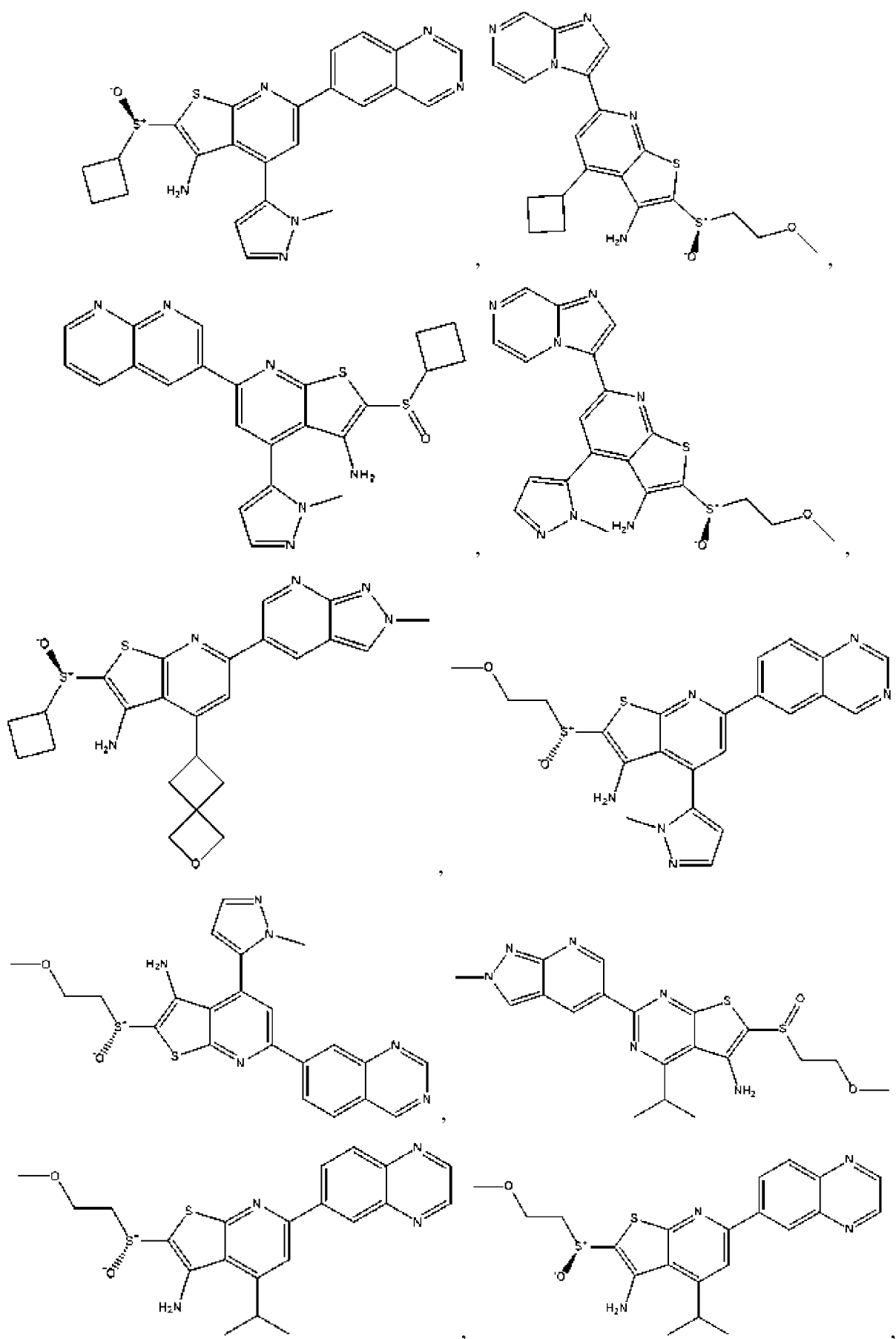


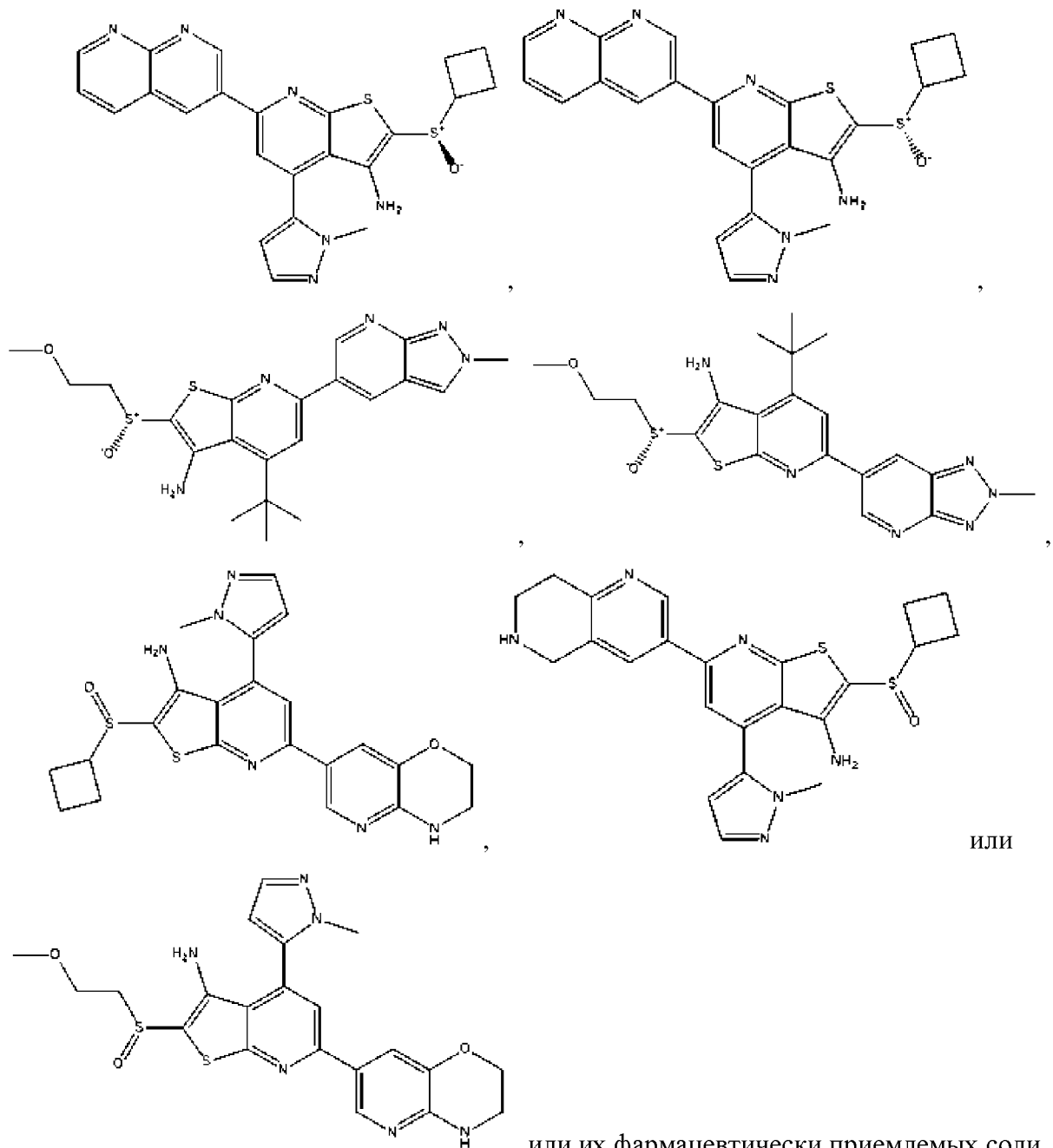
[0023] В вариантах осуществления соединений формулы (III) R^7 представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[0024] В вариантах осуществления соединений формулы (III) n равняется 1.

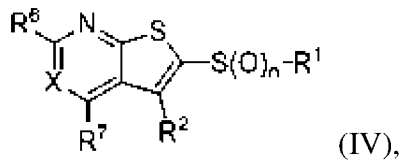
[0025] В вариантах осуществления соединений формулы (III) соединение выбрано из:







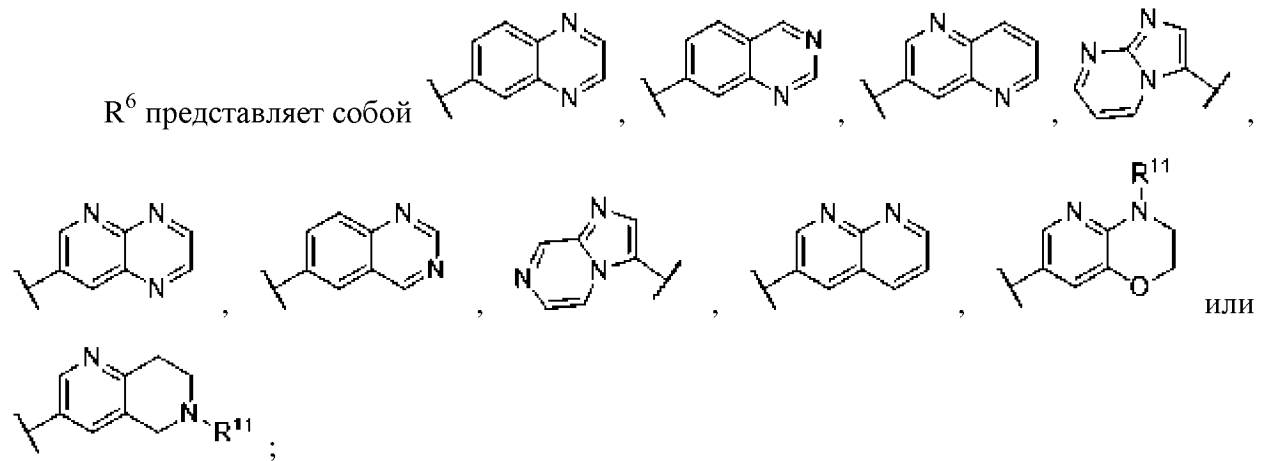
[0026] Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (IV):



или к его фармацевтически приемлемым соли, таутомеру или сольвату, где:

R^1 представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, алкиленциклоалкил, алкиленалкокси, гетероцикл или алкиленгетероцикл;

R^2 представляет собой $-NH_2$, CN или $-NHC(O)(C_1-C_6\text{алкил})$;



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^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, $-алкилен-O$ -алкил, алкокси, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл или $-алкилен-арил$, необязательно замещенный R^8 , где если R^4 представляет собой оксо, и R^7 представляет собой арил или гетероарил, то оксо не нарушает валентность арила или гетероарила;

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

R^8 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси;

R^9 представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

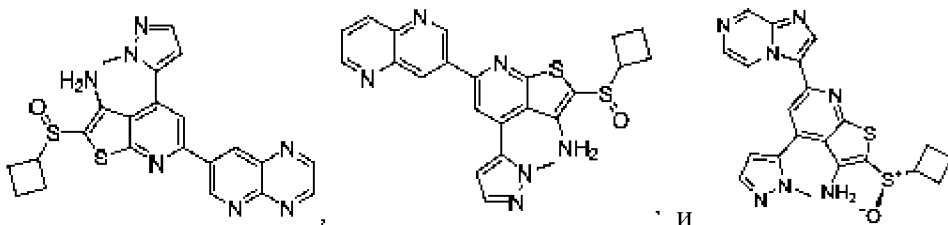
R^{11} представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

X представляет собой N или CH ;

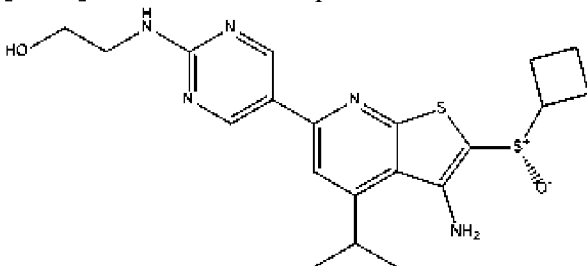
m равняется 0, 1 или 2; и

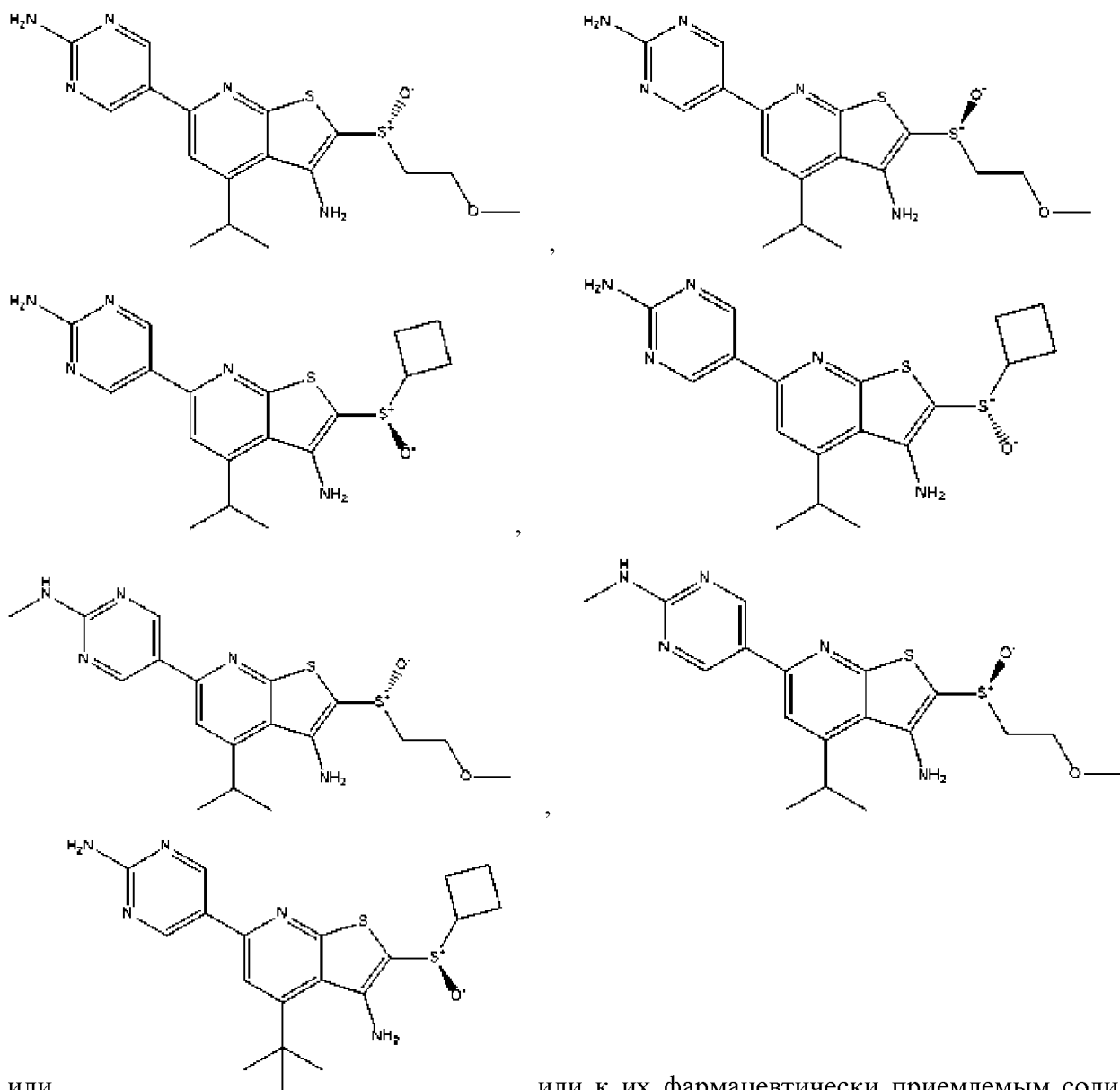
n равняется 0, 1 или 2;

где соединение является отличным от:



[0027] Настоящее изобретение также относится к соединениям:





[0028] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей любое из соединений формулы (I) - (IV) или соединений из Таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

[0029] В вариантах осуществления соединение или ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением может подавлять ферментативную активность рекомбинантного 15-PGDH при IC_{50} , равной 1 мкМ или меньше, при IC_{50} , равной 250 нМ или меньше, при IC_{50} , равной 50 нМ или меньше, при IC_{50} , равной 10 нМ или меньше, при IC_{50} , равной 5 нМ или меньше, при IC_{50} , составляющей от приблизительно 2,5 нМ до приблизительно 10 нМ, или при IC_{50} , равной приблизительно 2,5 нМ или меньше, при концентрации 15-PGDH, составляющей от приблизительно 1 нМ до приблизительно 10 нМ.

[0030] В вариантах осуществления соединение или ингибитор 15-PGDH в

соответствии с настоящим изобретением может подавлять ферментативную активность рекомбинантного 15-PGDH при IC_{50} , равной 1 мкМ или меньше, при IC_{50} , равной 250 нМ или меньше, при IC_{50} , равной 50 нМ или меньше, при IC_{50} , равной 10 нМ или меньше, при IC_{50} , равной 5 нМ или меньше, при IC_{50} , составляющей от приблизительно 2,5 нМ до приблизительно 10 нМ, или при IC_{50} , равной приблизительно 2,5 нМ или меньше, при концентрации 15-PGDH, составляющей от приблизительно 0,5 нМ до приблизительно 5 нМ.

[0031] В вариантах осуществления соединение или ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением может подавлять ферментативную активность рекомбинантного 15-PGDH при IC_{50} , равной 1 мкМ или меньше, при IC_{50} , равной 250 нМ или меньше, при IC_{50} , равной 50 нМ или меньше, при IC_{50} , равной 10 нМ или меньше, при IC_{50} , равной 5 нМ или меньше, при IC_{50} , составляющей от приблизительно 2,5 нМ до приблизительно 10 нМ, или при IC_{50} , равной приблизительно 2,5 нМ или меньше, при концентрации 15-PGDH, составляющей от приблизительно 1 нМ до приблизительно 2 нМ. В вариантах осуществления соединение или ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением может подавлять ферментативную активность рекомбинантного 15-PGDH при IC_{50} , составляющей менее чем приблизительно 2,5 нМ, при концентрации 15-PGDH, составляющей от приблизительно 1 нМ до приблизительно 2 нМ.

[0032] Ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением 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.

[0033] Ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением также можно вводить субъекту для ускорения заживления ран, восстановления тканей, и/или регенерации тканей, и/или приживления или регенерации тканевого трансплантата.

[0034] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением 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.

[0035] В другом варианте осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно вводить субъекту в комбинации с агонистом простаноидов с целью усиления терапевтического эффекта агониста при состояниях, восприимчивых к простагландинам.

[0036] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением 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.

[0037] В еще одних вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением 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 вариантах 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 пуповиной 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.

[0038] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением 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.

[0039] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением 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.

[0040] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением 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.

[0041] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением 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 Сутохан, 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.

[0042] В еще других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно вводить субъекту для увеличения количества нейтрофилов после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием 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 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 эритроцитов, или гематокрита, или уровня гемоглобина после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток или пуповинной крови, для увеличения количества эритроцитов, или гематокрита, или уровня гемоглобина у субъекта с анемией после введения химиотерапии или лучевой терапии, для увеличения количества эритроцитов, 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 эритроцитов, или гематокрита, или уровня гемоглобина у субъекта с анемией, для увеличения количества стволовых клеток костного мозга после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием 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.

[0043] В вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно применять для модулирования гемопоэтических стволовых клеток и гемопоэза. 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.

[0044] В вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением может осуществляться в комбинации с G-CSF с целью увеличения количества нейтрофилов.

[0045] В вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением может осуществляться в комбинации с гемопоэтическим цитокином с целью увеличения количества нейтрофилов.

[0046] В еще одних вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением может осуществляться в комбинации с G-CSF с целью увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови.

[0047] В вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением может осуществляться в комбинации с гемопоэтическим цитокином с целью увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови.

[0048] В вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением может осуществляться в комбинации со вторым средством, в том числе плериксафором, с целью увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови.

[0049] В вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением 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.

[0050] В еще одних вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением 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.

[0051] В вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением может осуществляться в комбинации со вторым средством, в том числе плериксафором, с целью увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови для применения в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

[0052] В еще одних вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением может осуществляться в комбинации с G-CSF с целью увеличения количества гемопоэтических стволовых клеток в крови или костном мозге.

[0053] В вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением может осуществляться в комбинации с гемопоэтическим цитокином с целью увеличения количества гемопоэтических стволовых клеток в крови или костном мозге.

[0054] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением 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.

[0055] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением 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.

[0056] В еще других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно вводить субъекту для увеличения количества нейтрофилов после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием 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 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 или

тромбоцитопенией после вирусных инфекций, для увеличения количества тромбоцитов у субъекта с тромбоцитопенией, для увеличения количества эритроцитов, или гематокрита, или уровня гемоглобина после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток или пуповинной крови, для увеличения количества эритроцитов, или гематокрита, или уровня гемоглобина у субъекта с анемией после введения химиотерапии или лучевой терапии, для увеличения количества эритроцитов, 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 эритроцитов, или гематокрита, или уровня гемоглобина у субъекта с анемией, для увеличения количества стволовых клеток костного мозга после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием 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.

[0057] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением 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.

[0058] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно вводить субъекту для увеличения плотности костей, лечения остеопороза, способствования заживлению переломов, или способствования заживлению после операции на кости или замены сустава, и/или для способствования заживлению кости с костными имплантатами, кости с искусственными имплантатами, зубных имплантатов и костных трансплантатов.

[0059] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением 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 или токсическим, летальным эффектам или эффектам воспаления слизистой оболочки, возникающим в результате лечения с помощью химиотерапии.

[0060] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно вводить субъекту или в кишечный тракт субъекта в качестве средства для лечения колита, язвенного колита или воспалительного заболевания кишечника.

[0061] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением 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.

[0062] В еще одних вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно вводить субъекту для лечения эректильной дисфункции.

[0063] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно вводить для подавления по меньшей мере одного из роста, пролиферации или метастазирования видов рака, экспрессирующих 15-PGDH.

[0064] 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.

[0065] В вариантах осуществления субъект получал гемопоэтические стволовые клетки человека и/или получал препарат и/или терапевтическую композицию.

[0066] В вариантах осуществления у субъекта имеется острый миелогенный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), хронический миелогенный лейкоз (CMML), 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, серповидноклеточное заболевание, 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.

[0067] 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 гемопоэтическую стволовую клетку человека, в которую 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.

[0068] В 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, 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 (ТИА), травматического повреждения головного мозга, язвенного колита, сосудистого заболевания почки, воспалительного состояния сосудов, синдрома фон

Гиппеля-Линдау и ран тканей или органов.

[0069] 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 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.

[0070] 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 легкого, 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, глиобластому 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.

[0071] В вариантах осуществления способ лечения или предупреждения фиброзного заболевания, нарушения или состояния включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением.

[0072] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно применять 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.

[0073] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно применять для лечения или предупреждения фиброза почек. 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.

[0074] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно применять для лечения или предупреждения фиброза печени. Фиброз печени может возникать в результате хронического заболевания печени, цирроза печени, индуцированного вирусами, инфекции вирусом гепатита В, инфекции вирусом гепатита С, инфекции вирусом гепатита D, шистосомоза, первичного билиарного цирроза, алкогольной болезни печени или неалкогольного стеатогепатита (NASH), цирротического ожирения, ассоциированного с NASH, диабета, недостаточности белка в рационе, ишемической болезни сердца, аутоиммунного гепатита, муковисцидоза, дефицита альфа-1-антитрипсина, первичного билиарного цирроза печени, реакции на лекарственные средства и воздействие токсинов, или их комбинаций.

[0075] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно применять для лечения или предупреждения фиброза сердца, например, сердечного фиброза и эндомикардиального фиброза.

[0076] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно применять для лечения или предупреждения системного склероза.

[0077] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно применять для лечения или предупреждения фиброзных заболеваний, нарушений или состояний, вызванных образованием послеоперационной спайки.

[0078] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно применять для уменьшения или предупреждения образования рубцов у субъекта.

[0079] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно применять для уменьшения или предупреждения образования рубцов на коже или склеродермии.

[0080] В различных вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением 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.

[0081] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно применять 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.

[0082] Другие варианты осуществления, описанные в данном документе, относятся к применению ингибиторов 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением 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.

[0083] В вариантах осуществления воспалительное и/или иммунное заболевание или нарушение, поддающиеся лечению с помощью комбинации ингибитора 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением и кортикостероида или ингибитора TNF, могут включать интестинальные 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 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.

[0084] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно применять в качестве средства, повышающего чувствительность 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.

[0085] Ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением 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.

[0086] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением можно вводить субъекту в количестве, эффективном для повышения уровней простагландина у субъекта и ослабления побочных и/или цитотоксических эффектов, индуцированных кортикостероидами.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

[0087] 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.

[0088] 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.

[0089] 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.

[0090] 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 здравого медицинского заключения.

[0091] 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.

[0092] 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.

[0093] 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.

[0094] 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.

[0095] Из различных возможных типов таутомерии обычно наблюдаются два. В кето-енольной таутомерии происходит одновременный сдвиг электронов и атома водорода.

[0096] 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.

[0097] Используемые в данном документе ниже термины имеют следующие значения, если не указано иное.

"Амино" относится к радикалу $-NH_2$.

"Циано" относится к радикалу $-CN$.

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

"Гидрокси" или "гидроксил" относится к радикалу $-OH$.

"Имино" относится к заместителю $=NH$.

"Нитро" относится к радикалу $-NO_2$.

"Оксо" относится к заместителю $=O$.

"Тиоксо" относится к заместителю $=S$.

[0098] "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 C_6 алкилы. C_1 - C_{10} алкил включает все фрагменты, описанные выше для C_1 - C_5 алкилов и C_1 - C_6 алкилов, а также включает C_7 -, C_8 -, C_9 - и C_{10} алкилы. Подобным образом, C_1 - C_{12} алкил включает все вышеуказанные фрагменты, а также включает C_{11} - и C_{12} алкилы. Неограничивающие примеры C_1 - C_{12} алкила включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, втор-пропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, трет-амил, *n*-гексил, *n*-гептил, *n*-октил, *n*-нонил, *n*-децил, *n*-ундецил и *n*-додецил. Если в описании конкретно не указано иное, то алкильная группа может быть необязательно замещена.

[0099] "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 C_1 - C_{12} алкилена включают метилен, этилен, пропилен, *n*-бутилен, этенилен, пропенилен, *n*-бутенилен, пропинилен, *n*-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.

[00100] "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 C_2 - C_{12} алкенил, алкенил, содержащий не более 10 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_{10} алкенил, алкенильная группа, содержащая не более 6 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_6 алкенил, и алкенил, содержащий не более 5 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_5 алкенил. C_2 - C_5 алкенил включает C_5 алкенилы, C_4 алкенилы, C_3 алкенилы и C_2 алкенилы. C_2 - C_6 алкенил включает все фрагменты, описанные выше для C_2 - C_5 алкенилов, но также включает C_6 алкенилы. C_2 - C_{10} алкенил включает все фрагменты, описанные выше для C_2 - C_5 алкенилов и C_2 - C_6 алкенилов, а также включает C_7 -, C_8 -, C_9 - и C_{10} алкенилы. Подобным образом, C_2 - C_{12} алкенил включает все вышеуказанные фрагменты, но также включает C_{11} - и C_{12} алкенилы. Неограничивающие примеры C_2 - C_{12} алкенила 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-додэценил, 2-додэценил, 3-додэценил, 4-додэценил, 5-додэценил, 6-додэценил, 7-додэценил, 8-додэценил, 9-додэценил, 10-додэценил и 11-додэценил. Если в описании конкретно не указано иное, то алкенильная группа может быть необязательно замещена.

[00101] "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.

[00102] "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 C₂-C₁₂алкинил, алкинил, содержащий не более 10 атомов углерода, представляет собой C₂-C₁₀алкинил, алкинильная группа, содержащая не более 6 атомов углерода, представляет собой C₂-C₆алкинил, и алкинил, содержащий не более 5 атомов углерода, представляет собой C₂-C₅алкинил. C₂-C₅алкинил включает C₅алкинилы, C₄алкинилы, C₃алкинилы и C₂алкинилы. C₂-C₆алкинил включает все фрагменты, описанные выше для C₂-C₅алкинилов, а также включает C₆алкинилы. C₂-C₁₀алкинил включает все фрагменты, описанные выше для C₂-C₅алкинилов и C₂-C₆алкинилов, а также включает C₇-, C₈-, C₉- и C₁₀алкинилы. Подобным образом, C₂-C₁₂алкинил включает все вышеуказанные фрагменты, но также включает C₁₁- и C₁₂алкинилы. Неограничивающие примеры C₂-C₁₂алкинилов включают этинил, пропинил, бутинил, пентинил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, то алкильная группа может быть необязательно замещена.

[00103] "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 C₂-C₁₂алкинилена 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.

[00104] "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.

[00105] "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.

[00106] "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.

[00107] "Арил" относится к радикалу, представляющему собой углеводородную кольцевую систему, содержащую 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, ас-индацена, s-индацена, индана, индена, нафталина, фенолена, фенантрена, плектена, пирена и трифенилена. Если в описании конкретно не указано иное, то термин "арил" включает арильные радикалы, которые необязательно замещены.

[00108] "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.

[00109] "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.

[00110] "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.

[00111] "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.

[00112] "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.

[00113] "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.

[00114] "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, циклогептини́л, циклооктини́л и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, то циклоалкинильная группа может быть необязательно замещена.

[00115] "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.

[00116] "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.

[00117] "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.

[00118] "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.

[00119] "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 азиридилил, оксетанил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолил, имидазолидил, изотиазолидил, изоксазолидил, морфолил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолил, тиаморфолил, 1-оксотiomорфолил, 1,1-диоксотiomорфолил, пиридинон и т. п. Точка присоединения гетероциклила, 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 гетероциклильная группа может быть необязательно замещена.

[00120] "Гетероциклилалкил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_e$, где R_b представляет собой алкиленовую группу, как определено выше, и R_e представляет собой гетероциклильный радикал, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, то гетероциклоалкильная группа может быть необязательно замещена.

[00121] "Гетероциклилалкенил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкениленовую группу, как определено выше, и R_c представляет собой гетероциклильный радикал, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, то гетероциклилалкенильная группа может быть необязательно замещена.

[00122] "Гетероциклилалкинил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиниленовую группу, как определено выше, и R_c представляет собой гетероциклильный радикал, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, то гетероциклоалкинильная группа может быть необязательно замещена.

[00123] "N-гетероциклил" относится к гетероциклильному радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один азот, и где точка присоединения гетероциклильного радикала к остальной части молекулы соответствует атому азота в гетероциклильном радикале. Если в описании конкретно не указано иное, то N-гетероциклильная группа может быть необязательно замещена.

[00124] "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 азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксилил, бензофуранил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксилил, 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-оксаазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолопиридин, хиनाзолинил, 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.

[00125] "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.

[00126] "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.


[00127] "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.

[00128] "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.

[00129] "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.

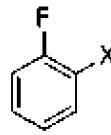

[00130] Термин "замещенный", используемый в данном документе, означает любую из вышеуказанных групп (например, алкил, алкилен, алкенил, алкенилен, алкинил, алкинилен, алкокси, алкиламино, алкилкарбонил, тиоалкил, арил, аралкил, карбоциклл, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклл, N-гетероциклл, гетероцикллалкил, гетероарил, N-гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилалкинил и т. д.), где по меньшей мере один атом водорода заменен связью с атомами, отличными от водорода, такими 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, тиоалкильные группы, сульфоновые группы, сульфонильные группы и сульфоксидные группы; атом азота в группах, таких как амины, амиды, алкиламины, диалкиламины, ариламины, алкилариламины, диариламины, N-оксиды, имидазы 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 связью более высокого порядка (например, двойной или тройной связью) с гетероатомом, таким как атом кислорода в оксо-, карбонильной, карбоксильной и сложноэфирной группах; и атомом 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, тиоалкил, 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-, тиоалкильную, 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.

[00131] 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 химическая частица "A" связана с другой химической частицей посредством точки 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.

[00132] 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, внутрисуставную, внутрисосудистую, внутривисцеральную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсульную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, внутривисцеральную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интратермальную инъекцию и инфузию.

[00133] 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.

[00134] 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.

[00135] "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.

[00136] 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).

[00137] 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.

[00138] 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.

[00139] 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.

[00140] 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.

[00141] "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.

[00142] 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.

[00143] Все процентные доли и соотношения, используемые в данном документе, если не указано иное, являются весовыми.

[00144] 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.

[00145] Термины "аденома", "аденома толстой кишки" и "полип" используются в данном документе для описания любого предракового новообразования толстой кишки.

[00146] 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.

[00147] 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).

[00148] 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, относящиеся к репортерному гену, данные экспериментов в отношении ядерного стока, данные, относящиеся к 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.

[00149] 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.

[00150] 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 вариантах осуществления "нуклеиновая кислота" означает ингибирующие нуклеиновые кислоты. 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.

[00151] 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.

[00152] "Ингибиторы", "активаторы" и "модуляторы" экспрессии 15-PGDH или активности 15-PGDH используются для обозначения ингибирующих, активирующих или модулирующих молекул соответственно, идентифицированных с применением анализов *in vitro* и *in vivo* экспрессии 15-PGDH или активности 15-PGDH, например, лигандов, агонистов, антагонистов и их гомологов и миметиков. 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.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением

[00153] 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 гипертонии 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.

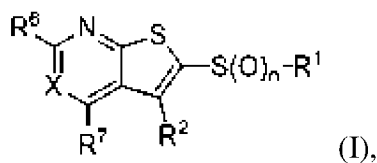
[00154] Описанные в данном документе ингибиторы 15-PGDH могут быть идентифицированы с помощью анализов, в которых предполагаемые соединения-модуляторы применяют по отношению к клеткам, экспрессирующим 15-PGDH, а затем определяют функциональные эффекты в отношении активности 15-PGDH. Образцы или

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%.

[00155] 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.

[00156] В 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 (I):

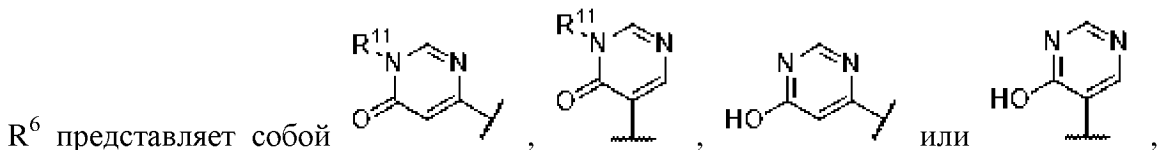
[00157] Ингибитор 15-PGDH может включать соединение, характеризующееся структурой формулы (I):



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)(C₁-C₆алкил);



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

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

R^8 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси;

R^9 представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

R^{10} представляет собой $-OH$, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси;

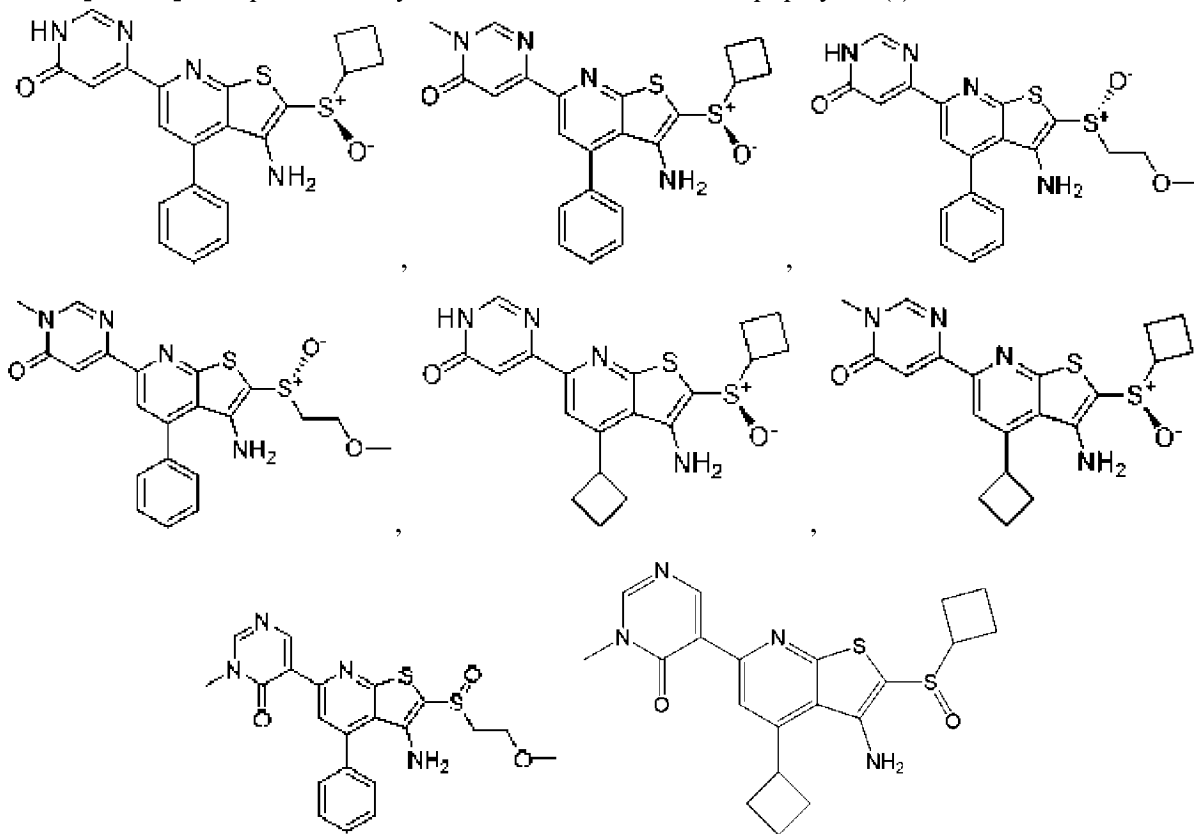
R^{11} представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

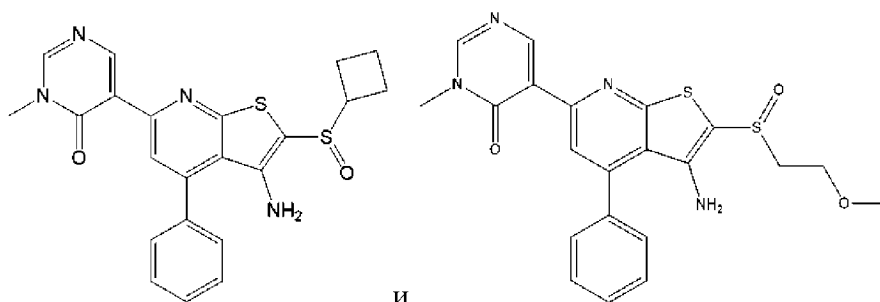
X представляет собой N или CH ;

m равняется 0, 1 или 2; и

n равняется 0, 1 или 2.

[00158] В вариантах осуществления соединение формулы (I) является отличным от:





и

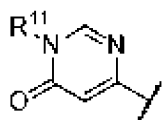
[00159] В вариантах осуществления соединений формулы (I) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или $-(C_1-C_3\text{алкилен})-(C_1-C_3\text{алкокси})$. В вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, $-(CH_2)_p$ -циклопропил, $-(CH_2)_p$ -циклобутил, $-(CH_2)_p$ -циклопентил, $-(CH_2)_p$ -циклогексил или $-(CH_2)_p-OCH_3$; где p равняется 1, 2 или 3.

[00160] В вариантах осуществления соединений формулы (I) R^2 представляет собой NH_2 .

[00161] В вариантах осуществления соединений формулы (I) R^3 представляет собой галоген, $-OH$, $-NH_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси.

[00162] В вариантах осуществления соединений формулы (I), если R^4 представляет собой оксо, и R^7 представляет собой арил или гетероарил, то оксо не нарушает валентность арила или гетероарила. В вариантах осуществления, если R^7 представляет собой арил или гетероарил, то R^4 является отличным от оксо. В вариантах осуществления R^4 представляет собой галоген, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O$ -алкилен- OH , $-S(O)_m$ -алкил, $-C(O)$ -алкил, $-C(O)$ -циклоалкил, алкил, $-алкилен-O$ -алкил, алкокси, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил или $-алкилен-арил$, необязательно замещенный R^8 .

[00163] В вариантах осуществления соединений формулы (I) R^6 представляет собой



[00164] В вариантах осуществления соединений формулы (I) R^{11} представляет собой H или метил.

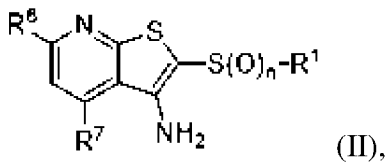
[00165] В вариантах осуществления соединений формулы (I) R^7 представляет собой фенил, алкил или циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[00166] В вариантах осуществления соединений формулы (I) R^7 представляет собой линейный или разветвленный нециклический C_1 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^7 представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил. В вариантах осуществления R^7 представляет собой изопропил.

[00167] В вариантах осуществления соединений формулы (I) X представляет собой CH .

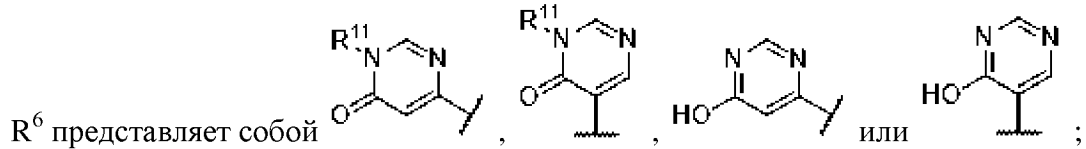
[00168] В вариантах осуществления соединений формулы (I) n равняется 1.

[00169] Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (II):



или к их фармацевтически приемлемым соли, таутомеру или сольвату, где:

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или $-(C_1$ - C_3 алкилен)-(C_1 - C_3 алкокси);

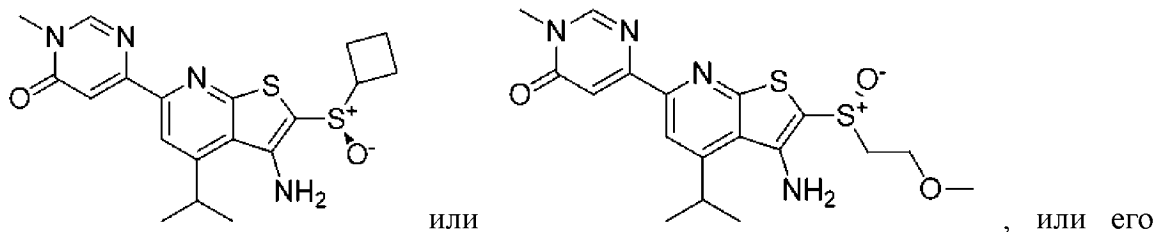


R^7 представляет собой линейный или разветвленный нециклический C_1 - C_6 алкил (например, изопропил).

R^{11} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; и

n равняется 0, 1 или 2.

[00170] В вариантах осуществления соединений формулы (I) или (II) соединение выбрано из:

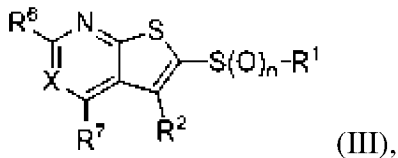


фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват.

[00171] В вариантах осуществления и без ограничения теорией авторы настоящего изобретения неожиданно и с удивлением обнаружили, что линейные или разветвленные, нециклические алкильные группы в положении R^7 соединений формулы (I) и (II) улучшают растворимость и метаболическую стабильность соединений.

[00172] В вариантах осуществления R^7 представляет собой изопропил.

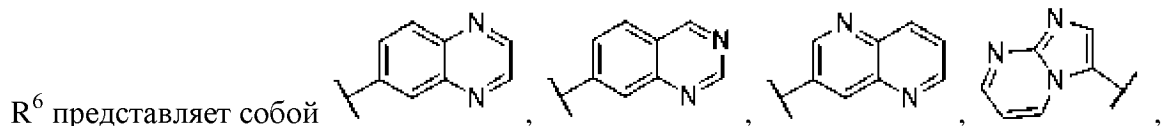
[00173] Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (III):

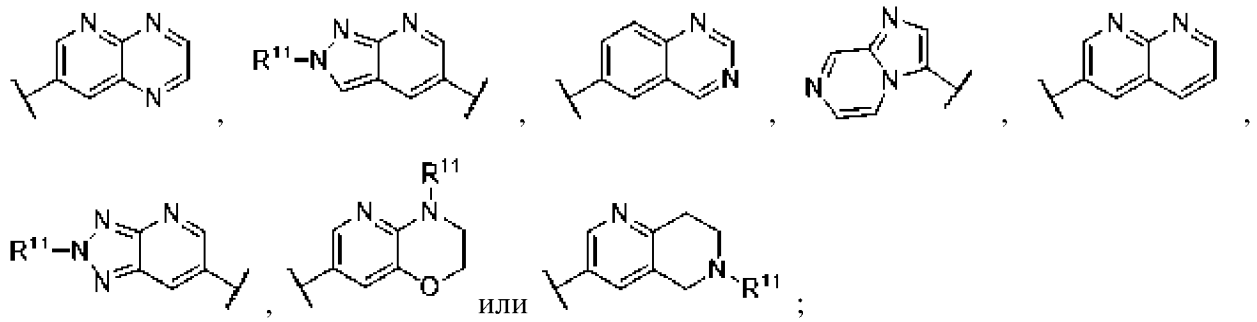


или его фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват, где:

R^1 представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, алкиленциклоалкил, алкиленалкокси, гетероцикл или алкиленгетероцикл;

R^2 представляет собой $-NH_2$, CN или $-NHC(O)(C_1$ - C_6 алкил);





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^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, $-алкилен-O$ -алкил, алкокси, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл 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 , $-C(O)$ -алкил, $-C(O)O$ -алкил, $-алкилен-COOH$ или $-S(O)_m$ -алкил;

R^8 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси;

R^9 представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

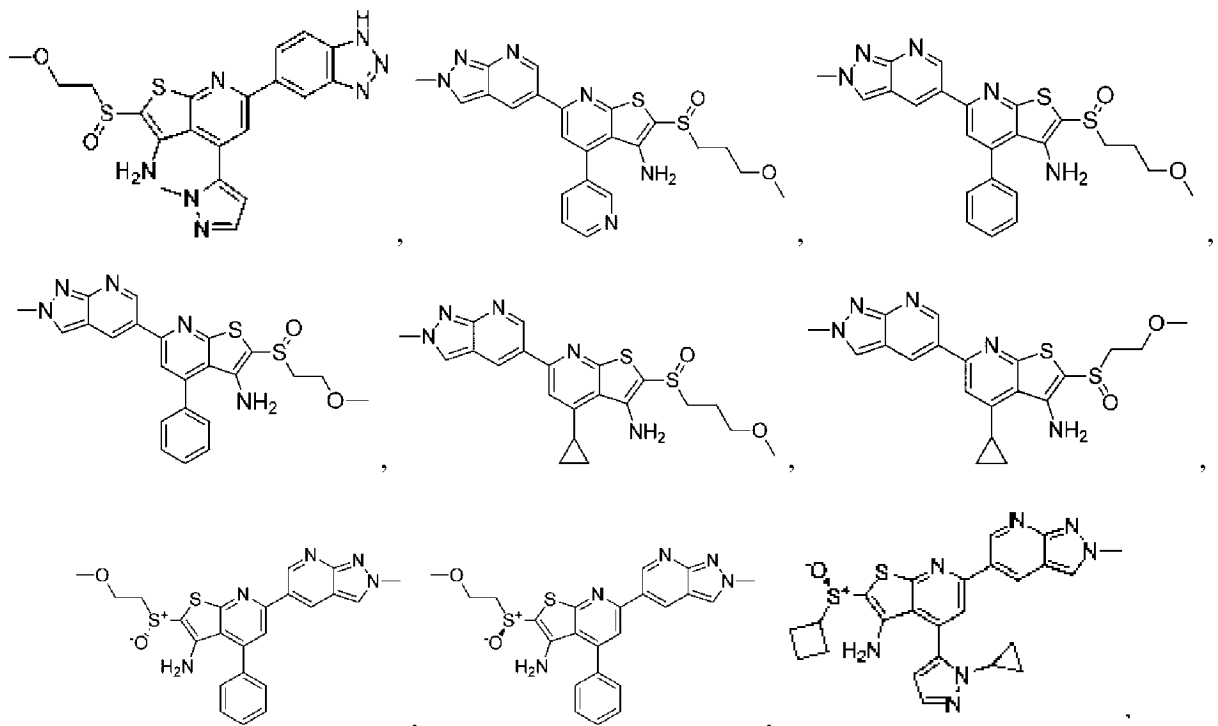
R^{11} представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

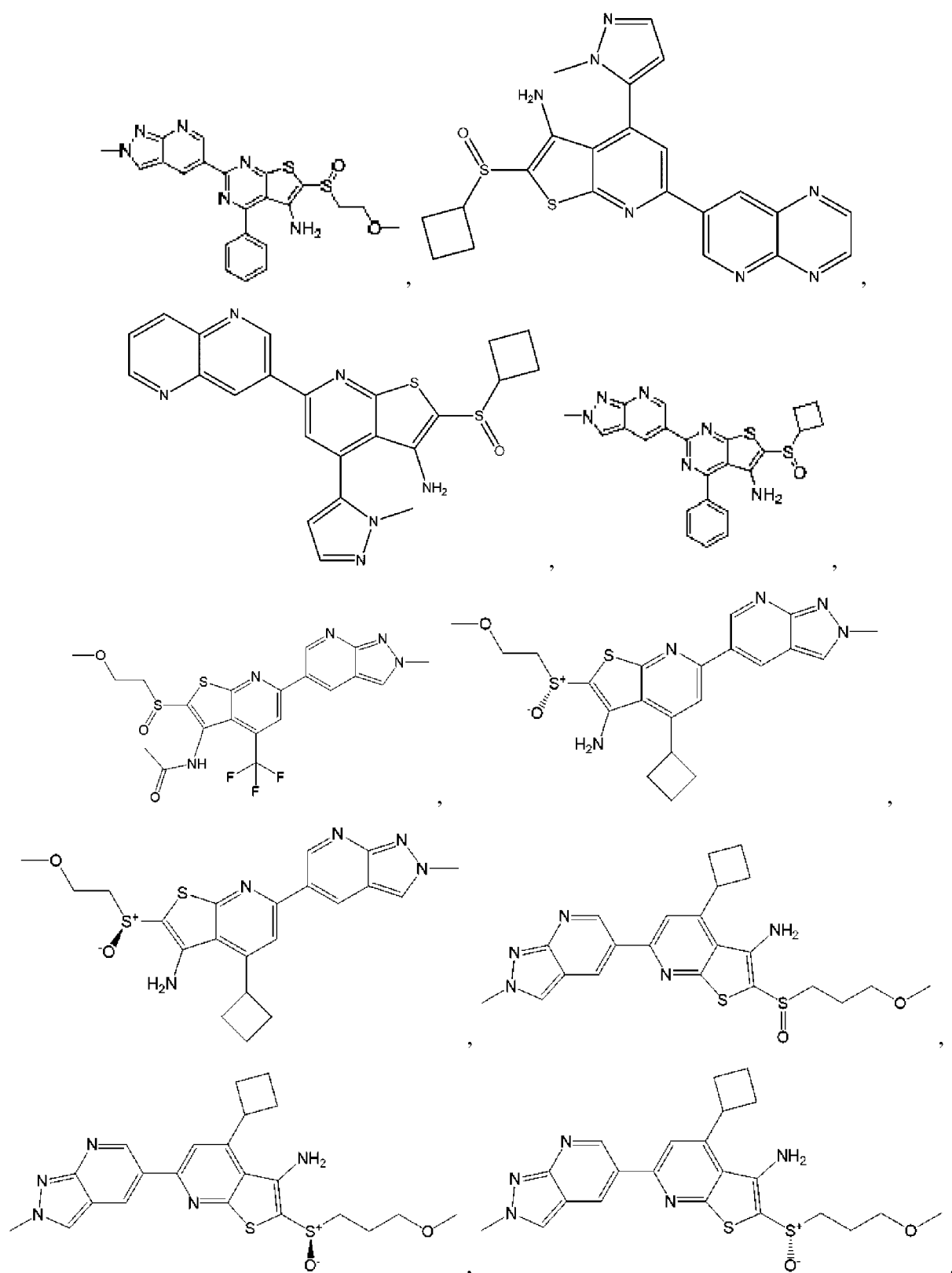
X представляет собой N или CH ;

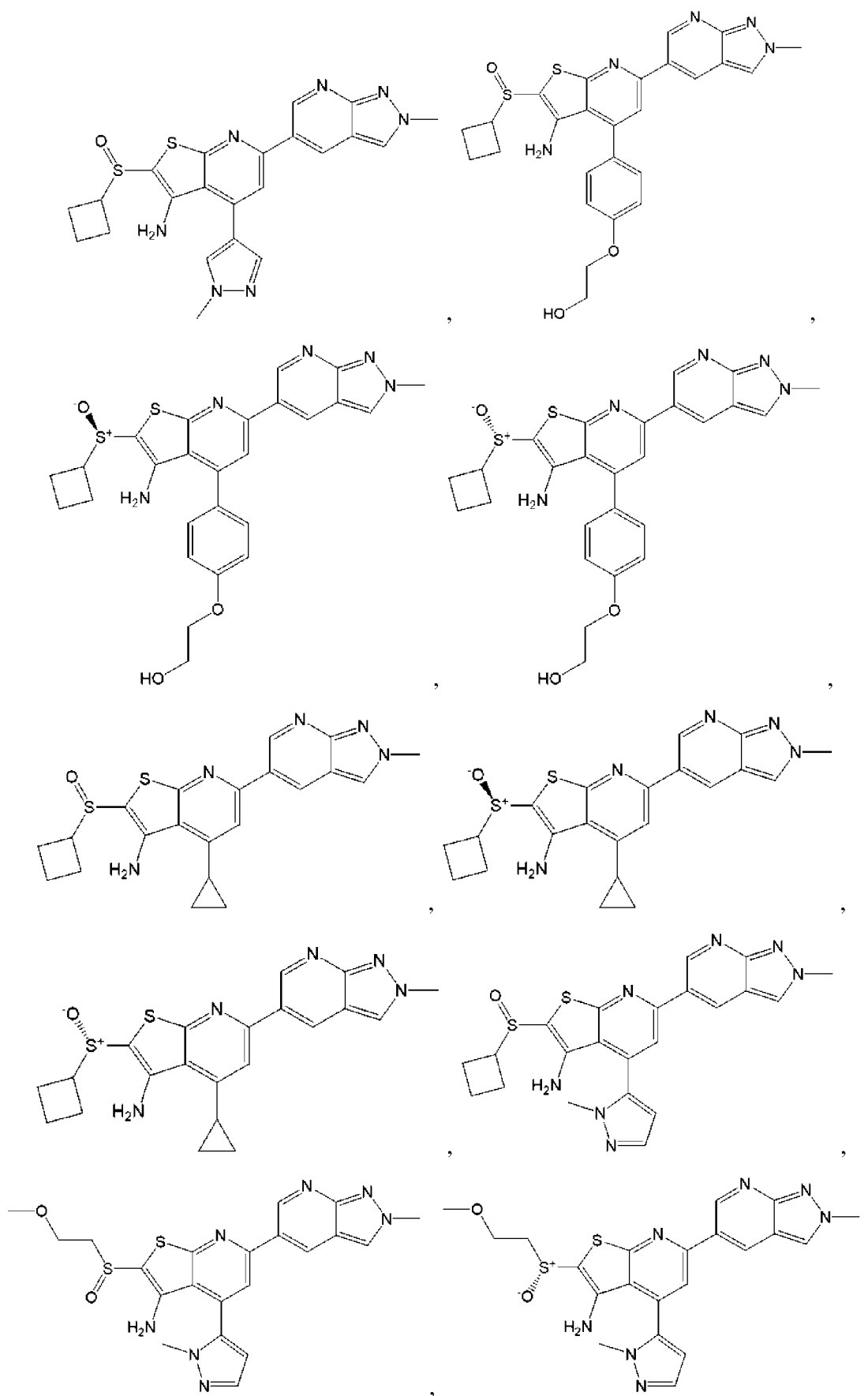
m равняется 0, 1 или 2; и

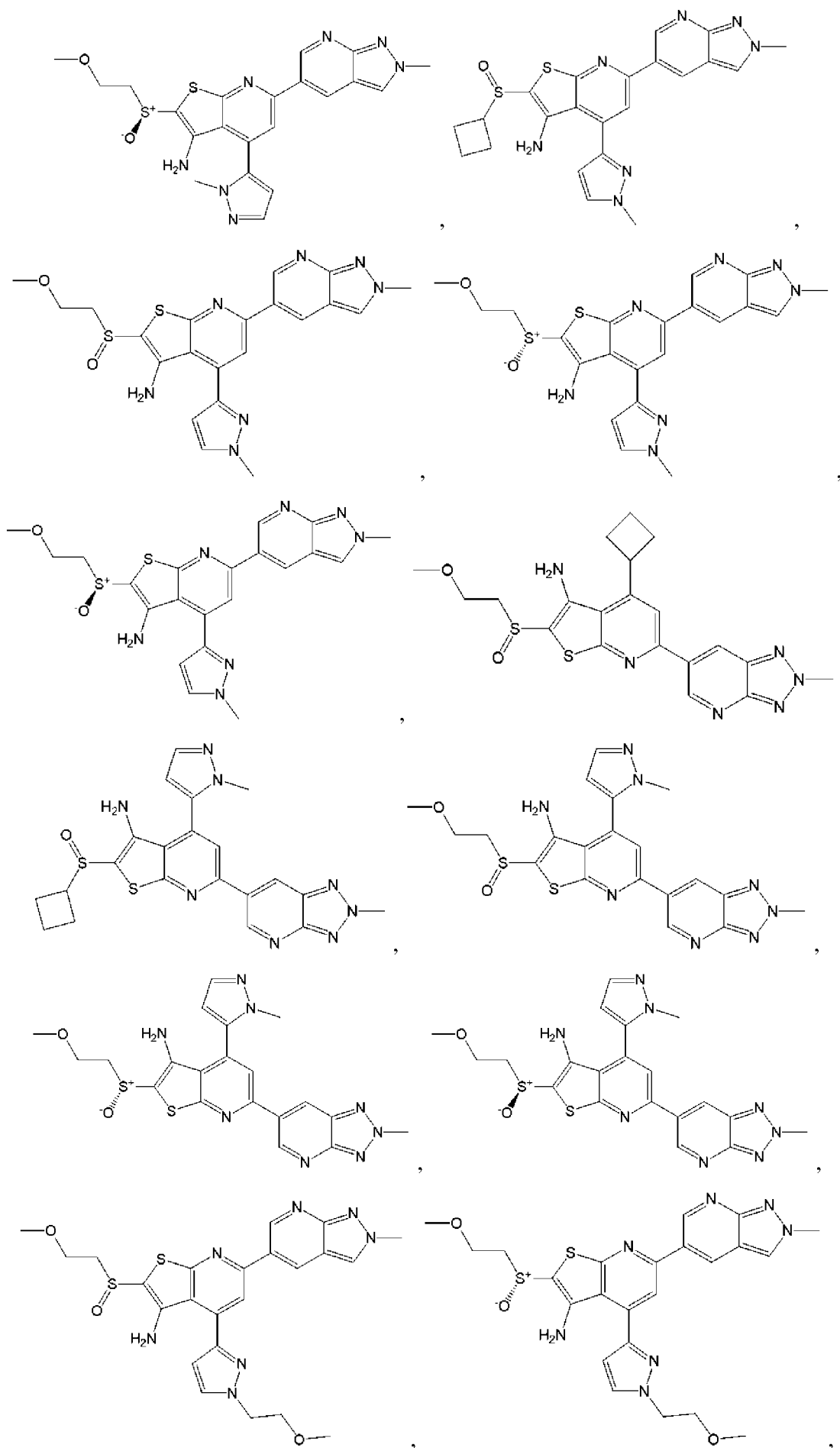
n равняется 0, 1 или 2.

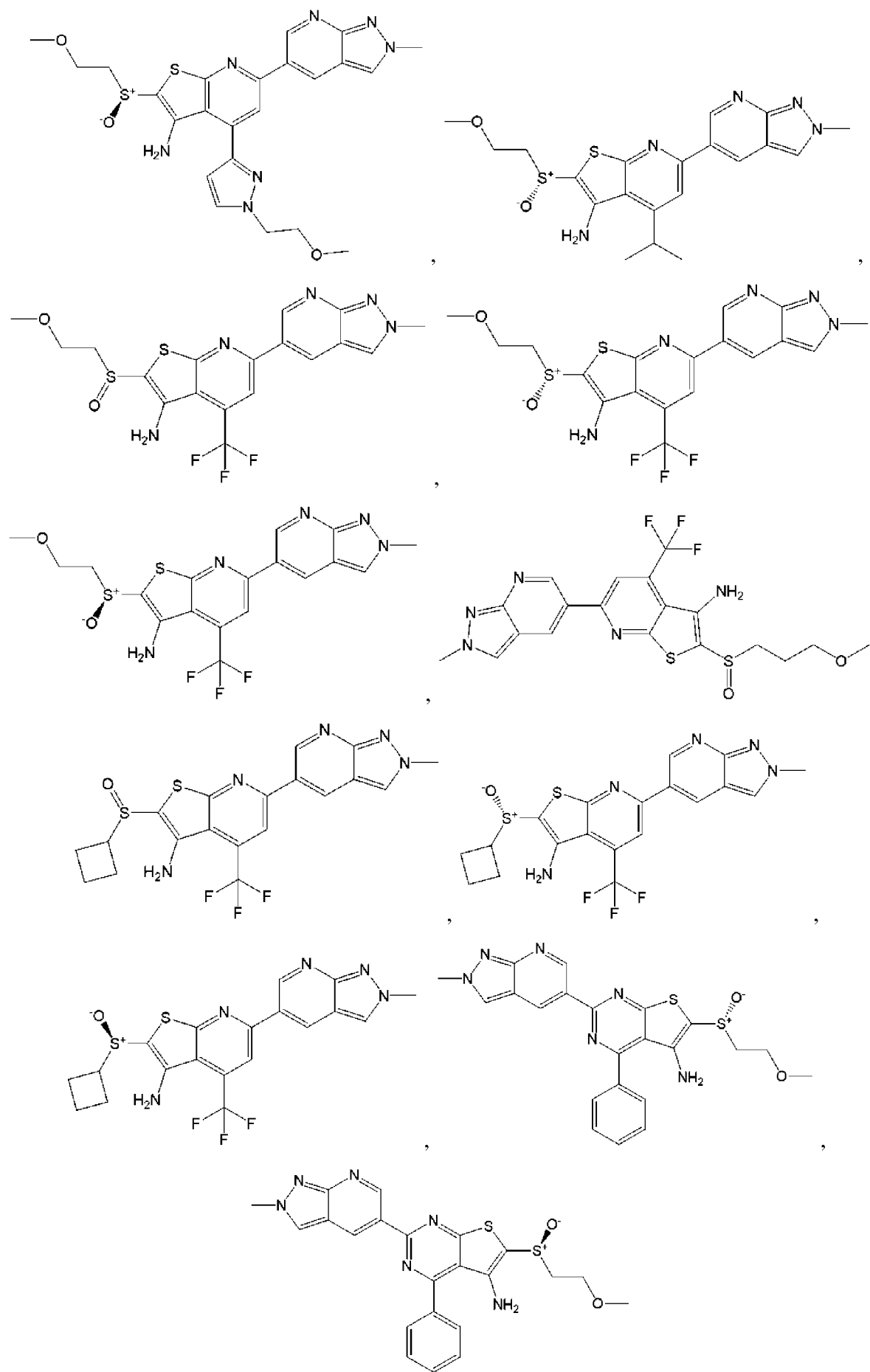
[00174] В вариантах осуществления соединений формулы (III) соединение является отличным от:

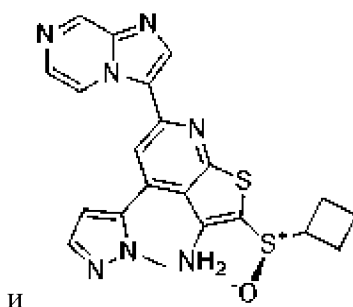










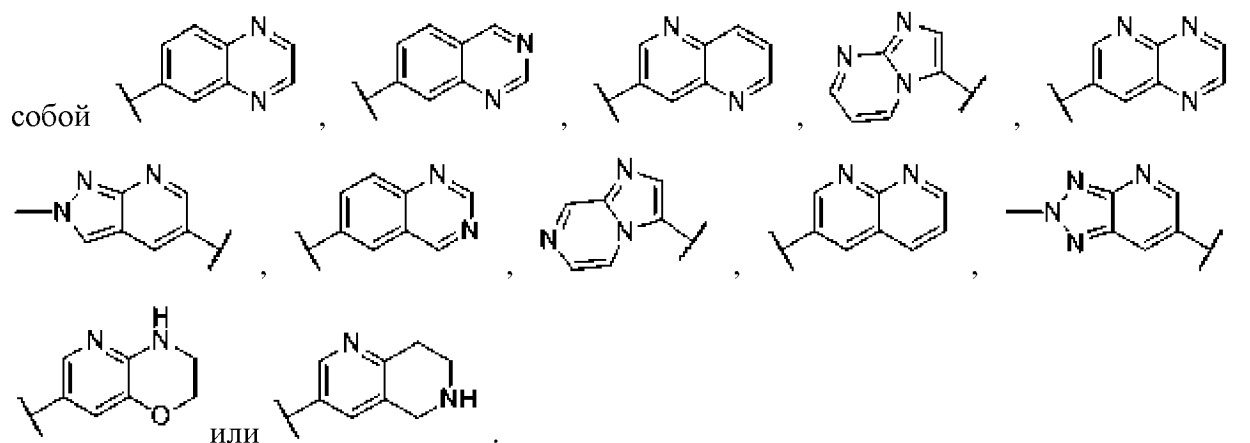


[00175] В вариантах осуществления соединений формулы (III) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или $-(C_1-C_3\text{алкилен})-(C_1-C_3\text{алкокси})$. В вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, $-(CH_2)_p$ -циклопропил, $-(CH_2)_p$ -циклобутил, $-(CH_2)_p$ -циклопентил, $-(CH_2)_p$ -циклогексил или $-(CH_2)_p-OCH_3$; где p равняется 1, 2 или 3.

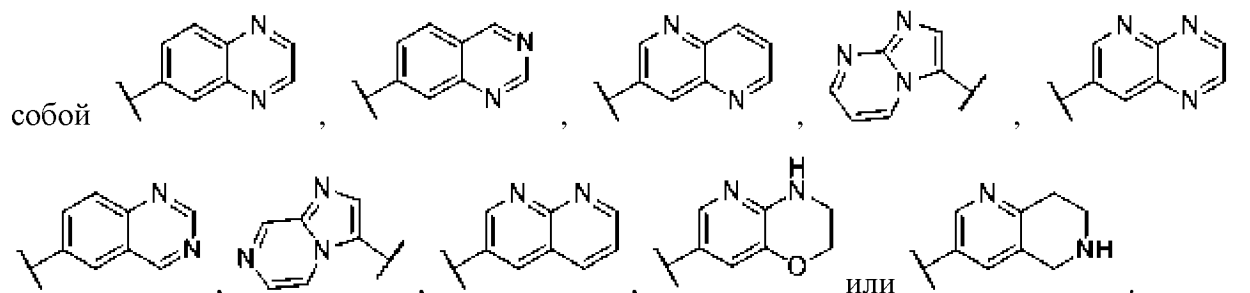
[00176] В вариантах осуществления соединений формулы (III) R^2 представляет собой NH_2 или $-CN$.

[00177] В вариантах осуществления соединений формулы (III), если R^4 представляет собой оксо, и R^7 представляет собой арил или гетероарил, то оксо не нарушает валентность арила или гетероарила. В вариантах осуществления, если R^7 представляет собой арил или гетероарил, то R^4 является отличным от оксо. В вариантах осуществления R^4 представляет собой галоген, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O$ -алкилен- OH , $-S(O)m$ -алкил, $-C(O)$ -алкил, $-C(O)$ -циклоалкил, алкил, $-алкилен-O$ -алкил, алкокси, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл или $-алкилен-арил$, необязательно замещенный R^8 .

[00178] В вариантах осуществления соединений формулы (III) R^6 представляет



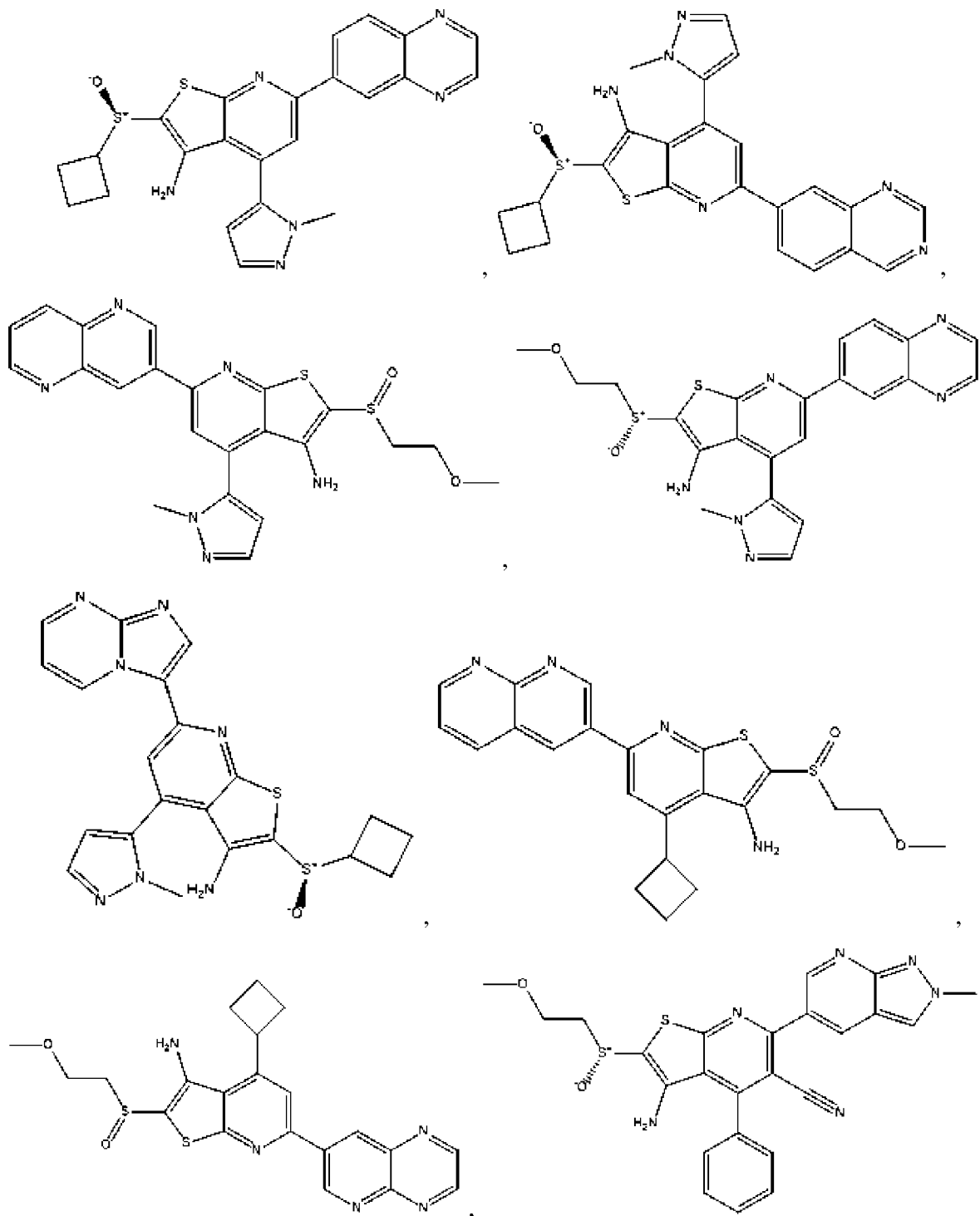
[00179] В вариантах осуществления соединений формулы (III) R^6 представляет

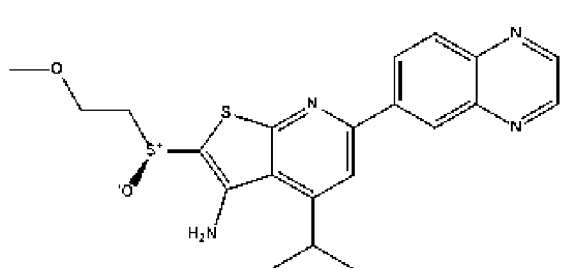
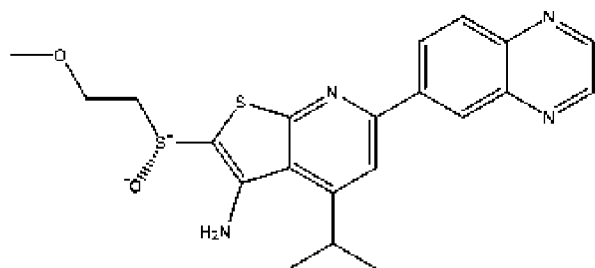
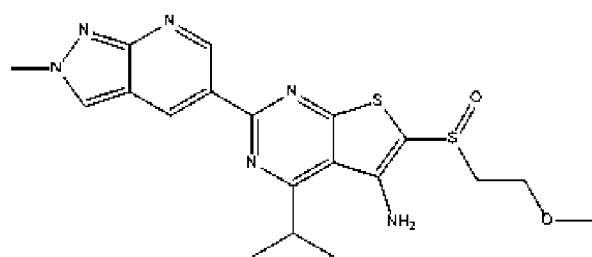
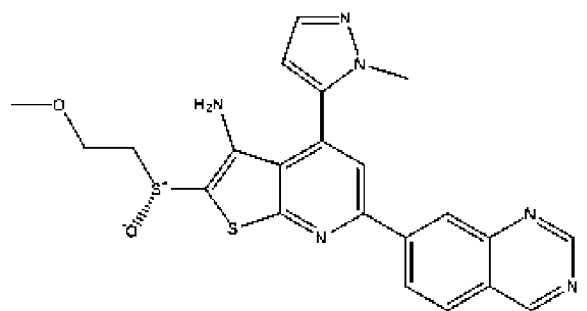
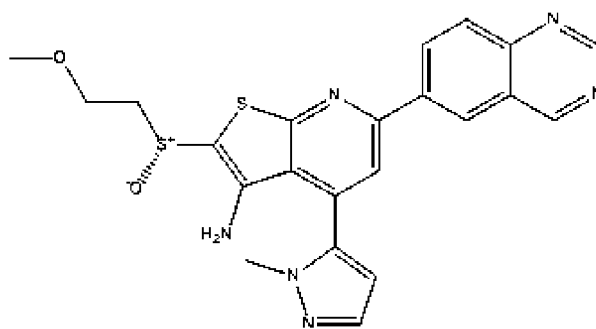
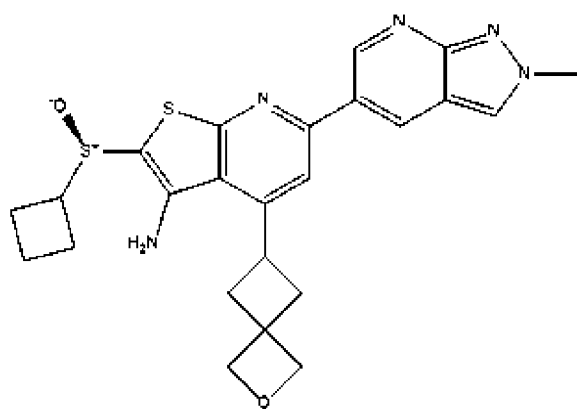
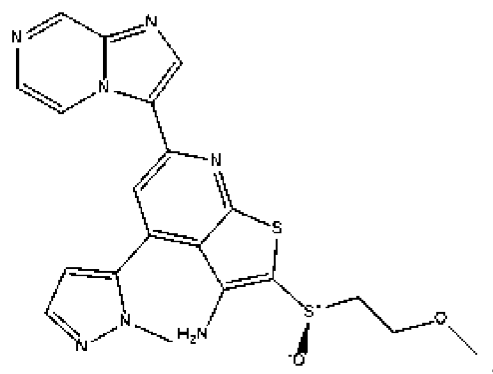
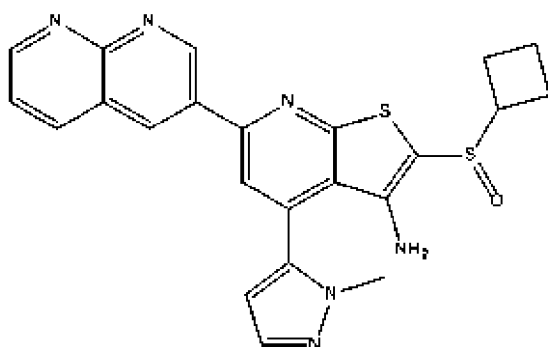
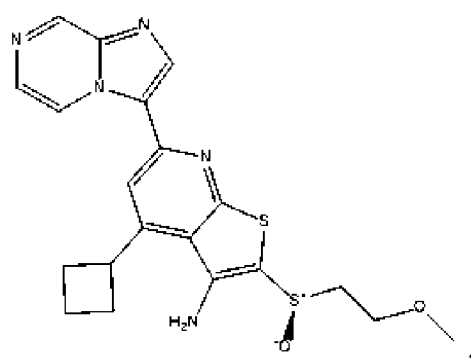
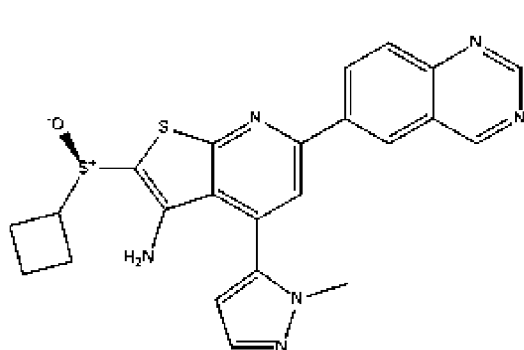


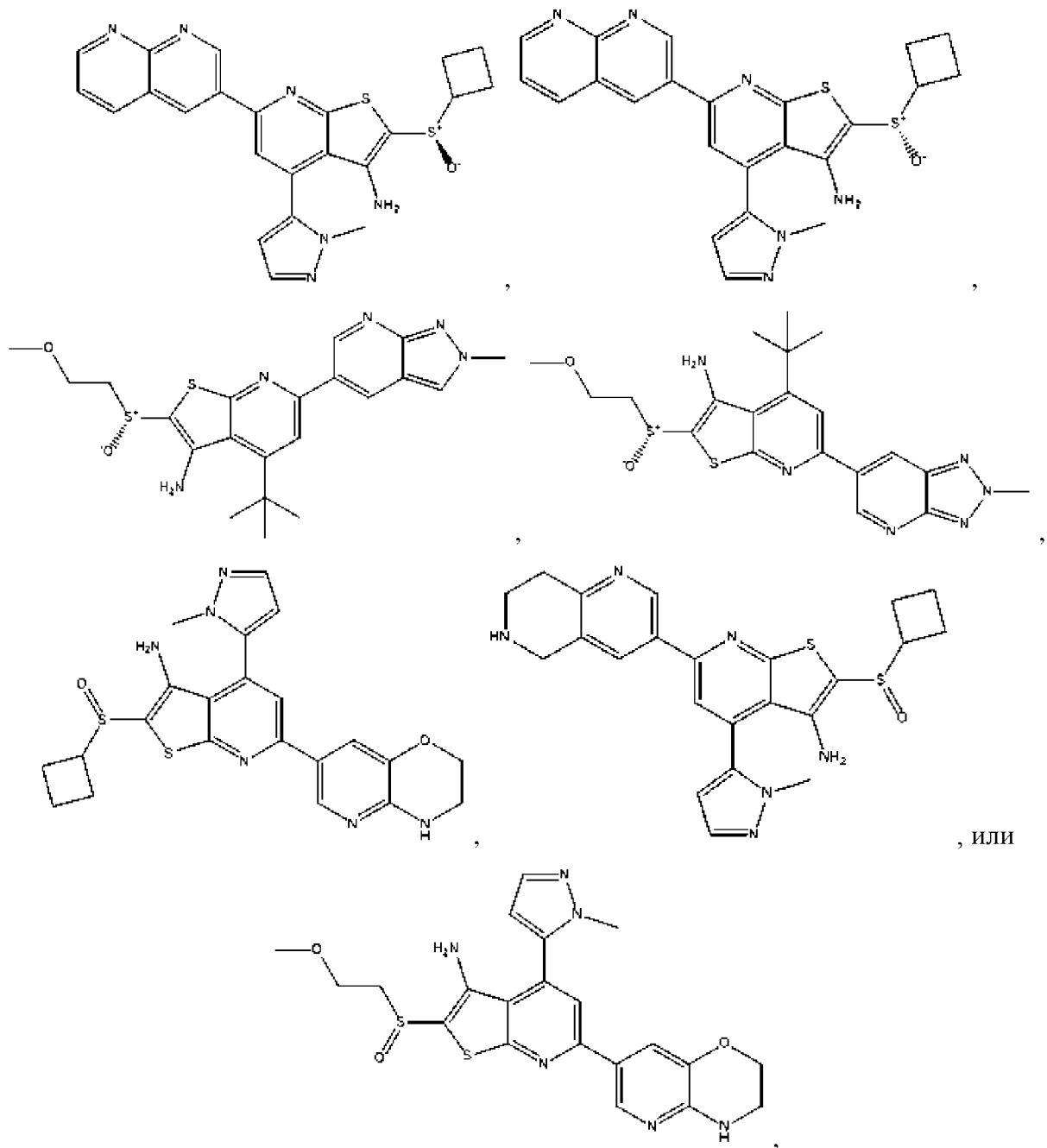
[00180] В вариантах осуществления соединений формулы (III) R^7 представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

[00181] В вариантах осуществления соединений формулы (III) n равняется 1.

[00182] В вариантах осуществления соединений формулы (III) соединение выбрано из:



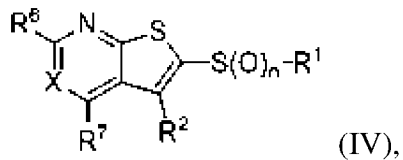




, ИЛИ

или их фармацевтически приемлемых соли, таутомера или сольвата.

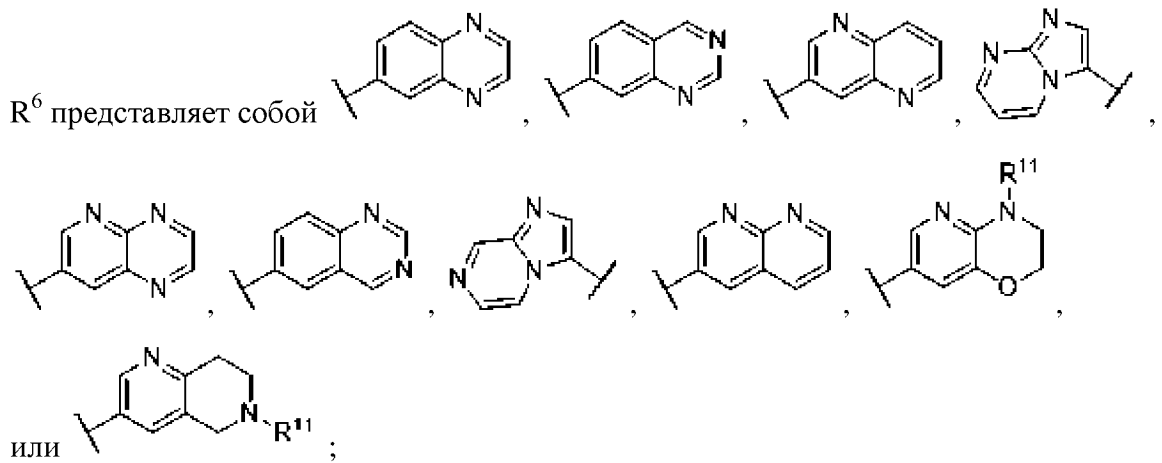
[00183] Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (IV):



или их фармацевтически приемлемым соли, таутомеру или сольвату, где:

R^1 представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, алкиленциклоалкил, алкиленалкокси, гетероцикл или алкиленгетероцикл;

R^2 представляет собой $-NH_2$, CN или $-NHC(O)(C_1-C_6\text{алкил})$;



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

-C(O)O-алкил или -C(O)NR⁵-алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁴;

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, гетероцикл или

-алкилен-арил, 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)-алкил, -C(O)O-алкил, -алкилен-COOH или -S(O)_m-алкил;

R⁸ представляет собой галоген, C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси;

R⁹ представляет собой H или C₁-C₆алкил;

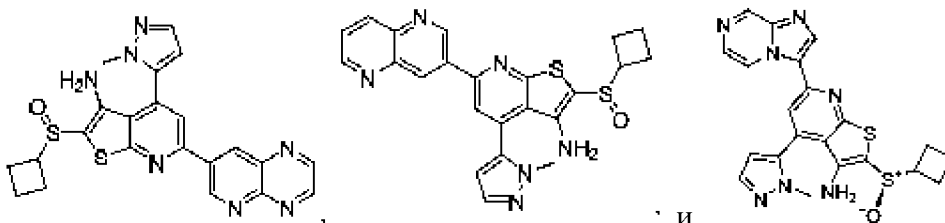
R¹¹ представляет собой H или C₁-C₆алкил;

X представляет собой N или CH;

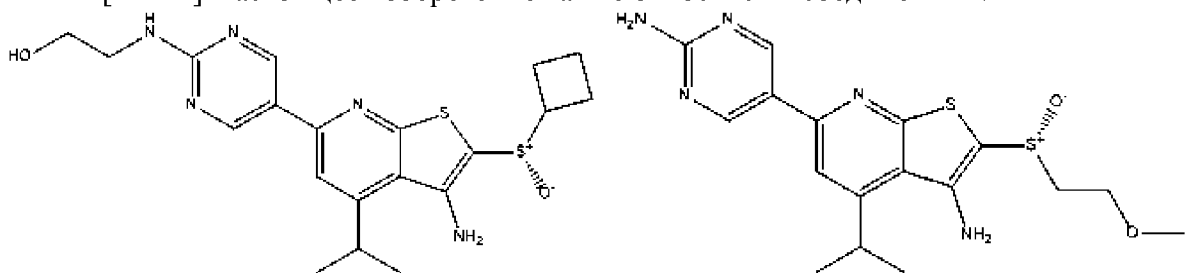
m равняется 0, 1 или 2; и

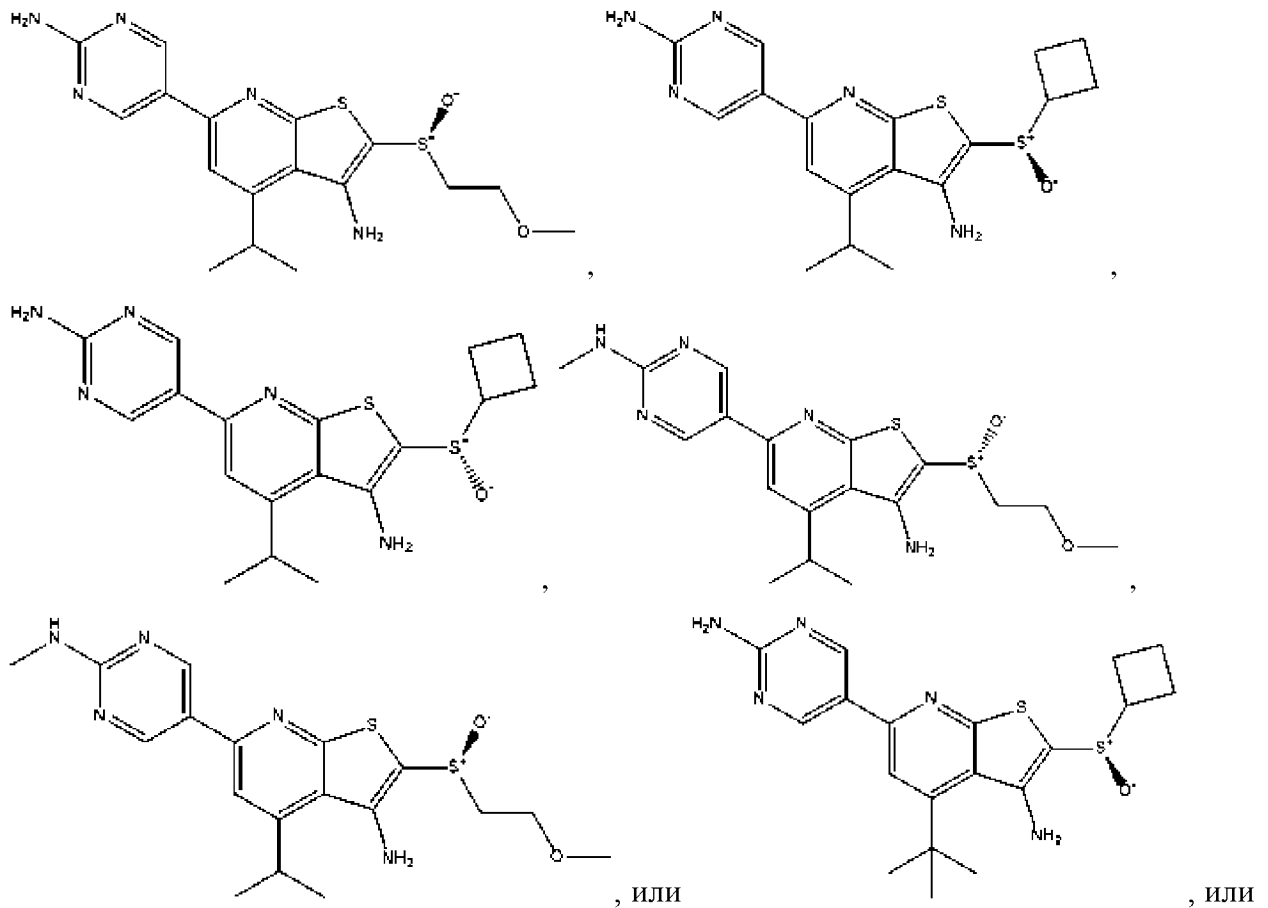
n равняется 0, 1 или 2;

где соединение является отличным от:



[00184] Настоящее изобретение также относится к соединениям:





к их фармацевтически приемлемым соли, таутомеру или сольвату.

[00185] В вариантах осуществления соединений формулы (IV), если R^4 представляет собой оксо, и R^7 представляет собой арил или гетероарил, то оксо не нарушает валентность арила или гетероарила. В вариантах осуществления, если R^7 представляет собой арил или гетероарил, то R^4 является отличным от оксо. В вариантах осуществления R^4 представляет собой галоген, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O$ -алкилен- OH , $-S(O)_m$ -алкил, $-C(O)$ -алкил, $-C(O)$ -циклоалкил, алкил, $-алкилен-O$ -алкил, алкокси, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил или $-алкилен-арил$, необязательно замещенный R^8 .

[00186] В вариантах осуществления формулы (I) - (IV) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или $-(C_1-C_3алкилен)-(C_1-C_3алкокси)$. В вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, $-(CH_2)_p$ -циклопропил, $-(CH_2)_p$ -циклобутил, $-(CH_2)_p$ -циклопентил, $-(CH_2)_p$ -циклогексил или $-(CH_2)_p-OCH_3$; где p равняется 1, 2 или 3. В вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-5-членный циклоалкил или $-(C_1-C_6алкилен)-(3-5-членный циклоалкил)$. В вариантах осуществления R^1 представляет собой циклобутил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой $-(CH_2)_2OMe$ или $-(CH_2)_3OMe$.

[00187] В вариантах осуществления формулы (I) - (IV) R^2 представляет собой $-NH_2$ или CN . В вариантах осуществления R^2 представляет собой $-NH_2$.

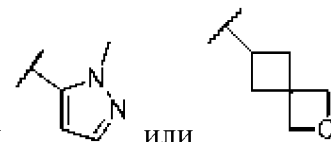
[00188] В вариантах осуществления формулы (I) - (IV) R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3-

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 . В вариантах осуществления R^7 представляет собой $C_1-C_6\text{алкил}$, $C_1-C_6\text{галогеналкил}$, 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 вариантах осуществления R^7 представляет собой $C_1-C_6\text{галогеналкил}$, 3-6-членный циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 . В вариантах осуществления R^7 представляет собой линейный или разветвленный нециклический $C_1-C_6\text{алкил}$. В вариантах осуществления R^7 представляет собой метил, этил, *n*-пропил,

изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил. В вариантах осуществления R^7 представляет собой изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклобутил, фенил, пиразоил или 2-оксапиро[3.3]гептан. В вариантах осуществления R^7 представляет собой

изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклобутил, фенил



[00189] В вариантах осуществления формулы (I) - (IV), R^4 представляет собой галоген, алкил, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$,

$-O-(C_1-C_6\text{алкилен})-OH$, $-S(O)_m(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)-(3-6\text{-членный циклоалкил})$, $C_1-C_6\text{алкил}$, $C_1-C_6\text{галогеналкил}$, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил. В вариантах осуществления R^4 независимо выбран из метила или этила. В вариантах осуществления R^4 представляет собой метил.

[00190] В вариантах осуществления формулы (I) - (IV) X представляет собой CH .

[00191] В вариантах осуществления формулы (I) - (IV) *n* равняется 1.

[00192] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением относится к соединениям в таблице 1 или к их фармацевтически приемлемым соли, таутомеру или сольвату.

[00193] Ингибирование 15-PGDH в толстой кишке можно измерять с применением 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 вариантах осуществления

ингибирование 15-PGDH в толстой кишке измеряют через 30 минут после введения. В вариантах осуществления

ингибирование 15-PGDH в толстой кишке измеряют через 4 часа. В вариантах осуществления подходящая доза составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50 или

более мг/кг, включая все значения и диапазоны между этими значениями. В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением подавляет активность 15-PGDH в толстой кишке 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. См. PCT/US2019/062686.

[00194] В вариантах осуществления ингибирование 15-PGDH в легком, печени, кишечном тракте, коже, сердце (или любом другом органе, как раскрыто в данном документе) можно измерять с применением 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 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 вариантах осуществления подходящая доза составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50 или более мг/кг, включая все значения и диапазоны между этими значениями. В 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.

[00195] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH по настоящему изобретению (например, характеризующийся формулами I - IV) 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 в любых поддиапазонах в нем. В 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 в любых поддиапазонах в нем. В 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 в любых поддиапазонах в нем. В 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 в любых поддиапазонах в нем. В 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 в любых поддиапазонах в нем.

[00196] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH по настоящему изобретению (например, характеризующийся формулами I - IV) 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 в любых поддиапазонах в нем. В 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 в любых поддиапазонах в нем. В 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 в любых поддиапазонах в нем. В 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 в любых поддиапазонах в нем. В 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 в любых поддиапазонах в нем.

[00197] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH по настоящему изобретению (например, характеризующийся формулами I - IV) 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 в любых поддиапазонах в нем. В вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг обеспечивают подавление активности 15-PGDH в легких 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 в любых поддиапазонах в нем. В вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг могут обеспечивать подавление активности 15-PGDH в легких 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 в любых поддиапазонах в нем. В вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг обеспечивают подавление активности 15-PGDH в легких через 30 минут на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 80% до 100%, и в любых поддиапазонах в нем.

[00198] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH по настоящему изобретению (например, характеризующийся формулами I - IV) 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 в любых поддиапазонах в нем. В вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг обеспечивают подавление активности 15-PGDH в легких 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 в любых поддиапазонах в нем. В вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг могут обеспечивать подавление активности 15-PGDH в легких 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 в любых поддиапазонах в нем. В вариантах осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением при введении млекопитающему в дозе 10 мг/кг обеспечивают подавление активности 15-PGDH в легких через 4 часа на значение, находящееся в диапазоне от приблизительно 80% до 100%, и в любых поддиапазонах в нем.

[00199] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением (например, формул I - IV) характеризуются стабильностью $T_{1/2}$ в микросомах человека или мыши, составляющей более 50 минут, более 60 минут, более 70 минут, более 80 минут, более 90 минут или более 100 минут, включая все значения и диапазоны между ними. В вариантах осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением характеризуются стабильностью $T_{1/2}$ в микросомах человека или мыши, составляющей более 110 минут, более 120 минут, более 130 минут или более 145 минут, включая все значения и диапазоны между ними. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются стабильностью $T_{1/2}$ в микросомах человека или мыши, 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 более, включая все значения и диапазоны между ними). В вариантах осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением характеризуются стабильностью $T_{1/2}$ в микросомах человека или мыши, составляющей более 145 минут.

[00200] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением (например, формул I - IV) характеризуются лучшей стабильностью в микросомах человека или мыши 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, WO 2018/218251 и/или PCT/US2019/062686, раскрытия каждого из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением (например, формул I - IV) характеризуются лучшей стабильностью $T_{1/2}$ в микросомах человека или мыши, которая на по меньшей мере 15 минут дольше, на по меньшей мере 25 минут дольше, на по меньшей мере 35 минут дольше, на по меньшей мере 45 минут дольше, на по меньшей мере 55 минут дольше, на по меньшей мере 65 минут дольше, на по меньшей мере 75 минут дольше, на по меньшей мере 85 минут дольше, на по меньшей

мере 95 минут дольше, на по меньшей мере 100 минут дольше, на по меньшей мере 110 минут дольше, на по меньшей мере 120 минут дольше, чем ранее раскрытые ингибиторы 15-PGDH, включая все значения и диапазоны между ними. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются стабильностью в микросомах человека или $T_{1/2}$, которая дольше на значение, находящееся в диапазоне от 15 минут до приблизительно 120 минут, по сравнению со стабильностью в микросомах $T_{1/2}$ ранее раскрытых ингибиторов 15-PGDH.

[00201] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением (например, формул I - IV) характеризуются кинетической растворимостью в воде в цитратном буферном растворе с pH 7 или pH 4, составляющей более приблизительно 150 мкМ. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются кинетической растворимостью в воде в цитратном буферном растворе с pH 7 или pH 4, составляющей более приблизительно 160 мкМ. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются кинетической растворимостью в воде в цитратном буферном растворе с pH 7 или pH 4, составляющей более приблизительно 170 мкМ. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются кинетической растворимостью в воде в цитратном буферном растворе с pH 7 или pH 4, составляющей более приблизительно 180 мкМ. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются кинетической растворимостью в воде в цитратном буферном растворе с pH 7 или pH 4, составляющей более приблизительно 190 мкМ. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются кинетической растворимостью в воде в цитратном буферном растворе с pH 7 или pH 4, составляющей более приблизительно 200 мкМ.

[00202] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением (например, формул I - IV) характеризуются большей кинетической растворимостью в воде в цитратном буферном растворе с pH 7 или pH 4, чем у ранее раскрытых ингибиторов 15-PGDH. В вариантах осуществления кинетическая растворимость в воде в цитратном буферном растворе с pH 7 или pH 4 ингибиторов 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением составляет на по меньшей мере приблизительно 5% больше, приблизительно 10% больше, приблизительно 15% больше, приблизительно 20% больше, приблизительно 25% больше, приблизительно 30% больше, приблизительно 35% больше, приблизительно 40% больше, приблизительно 45% больше, приблизительно 50% больше, приблизительно 55% больше, приблизительно 60% больше, приблизительно 65% больше, приблизительно 70% больше, приблизительно 75% больше, приблизительно 80% больше, приблизительно 85% больше, приблизительно 90% больше или приблизительно 95% больше, чем у ранее раскрытых ингибиторов 15-PGDH, включая все значения и диапазоны между ними.

[00203] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением (например, формул I - IV) характеризуются высокой проницаемостью, в соответствии с анализом проницаемости Caco-2. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются коэффициентом эффлюкса (ER), составляющим менее чем приблизительно 15, менее чем приблизительно 14, менее чем приблизительно 13, менее чем приблизительно 12, менее чем приблизительно 11, менее чем приблизительно 10, менее чем приблизительно 9, менее чем приблизительно 8, менее чем приблизительно 7 или менее чем приблизительно 6, включая все значения и диапазоны между ними. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются коэффициентом эффлюкса (ER), составляющим менее чем приблизительно 10. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются коэффициентом эффлюкса (ER), составляющим приблизительно 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9 или 6,0. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются коэффициентом эффлюкса (ER), находящимся в диапазоне от приблизительно 1 до 6, включая все значения и диапазоны между ними.

[00204] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением (например, формул I - IV) характеризуются C_{max}, находящейся в диапазоне от приблизительно 7000 нг/мл до приблизительно 16000 нг/мл, включая все значения и диапазоны между ними. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением (например, формулу I - IV) характеризуются C_{max}, находящейся в диапазоне от приблизительно 7000 нг/мл до приблизительно 16000 нг/мл, включая все значения и диапазоны между ними, если ингибитор 15-PGDH вводят в виде однократной дозы, составляющей 20 мг/кг. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются C_{max}, находящейся в диапазоне от приблизительно 8000 нг/мл до приблизительно 15000 нг/мл, включая все значения и диапазоны между ними. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются C_{max}, находящейся в диапазоне от приблизительно 9000 нг/мл до приблизительно 14000 нг/мл, включая все значения и диапазоны между ними. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются C_{max}, находящейся в диапазоне от приблизительно 9500 нг/мл до приблизительно 13500 нг/мл, включая все значения и диапазоны между ними. В вариантах осуществления C_{max}, раскрытая в данном документе, относится к однократной пероральной дозе, составляющей 20 мг/кг ингибитора 15-PGDH, вводимой мышью.

[00205] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением (например, формул I - IV) характеризуются AUC в диапазоне от

приблизительно 10000 нг•ч./мл до приблизительно 60000 нг•ч./мл, включая все значения и диапазоны между ними. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением (например, формул I - IV) характеризуются AUC в диапазоне от приблизительно 10000 нг•ч./мл до приблизительно 60000 нг•ч./мл, включая все значения и диапазоны между ними, если ингибитор 15-PGDH вводят в виде однократной дозы, составляющей 20 мг/кг. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются AUC в диапазоне от приблизительно 20000 нг•ч./мл до приблизительно 50000 нг•ч./мл, включая все значения и диапазоны между ними. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются AUC в диапазоне от приблизительно 22000 нг•ч./мл до приблизительно 45000 нг•ч./мл, включая все значения и диапазоны между ними. В вариантах осуществления AUC, раскрытая в данном документе, относится к однократной пероральной дозе, составляющей 20 мг/кг ингибитора 15-PGDH, вводимой мышью.

[00206] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением (например, формул I - IV) характеризуются клиренсом (Cl), находящимся в диапазоне от приблизительно 5 мл/мин./кг до приблизительно 20 мл/мин./кг, включая все значения и диапазоны между ними. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением (например, формул I - IV) характеризуются клиренсом (Cl), находящимся в диапазоне от приблизительно 5 мл/мин./кг до приблизительно 20 мл/мин./кг, включая все значения и диапазоны между ними, если ингибитор 15-PGDH вводят в виде однократной дозы, составляющей 5 мг/кг. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются клиренсом (Cl), находящимся в диапазоне от приблизительно 6 мл/мин./кг до приблизительно 19 мл/мин./кг, включая все значения и диапазоны между ними. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются клиренсом (Cl), находящимся в диапазоне от приблизительно 6 мл/мин./кг до приблизительно 18 мл/мин./кг, включая все значения и диапазоны между ними. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH в соответствии с настоящим изобретением характеризуются клиренсом (Cl), составляющим приблизительно 5 мл/мин./кг, приблизительно 6 мл/мин./кг, приблизительно 7 мл/мин./кг, приблизительно 8 мл/мин./кг, приблизительно 9 мл/мин./кг, приблизительно 10 мл/мин./кг, приблизительно 11 мл/мин./кг, приблизительно 12 мл/мин./кг, приблизительно 13 мл/мин./кг, приблизительно 14 мл/мин./кг, приблизительно 15 мл/мин./кг, приблизительно 16 мл/мин./кг, приблизительно 17 мл/мин./кг, приблизительно 18 мл/мин./кг, приблизительно 19 мл/мин./кг или приблизительно 20 мл/мин./кг, включая все значения и диапазоны между ними. В вариантах осуществления значения Cl, раскрытые в данном документе, относятся к однократной IV-дозе, составляющей 5 мг/кг ингибитора 15-PGDH, вводимой мышью.

[00207] EC_{50} для индукции PGE2 определяют с использованием клеток A549,

обработанных с помощью IL1-β в течение 24 часов. В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH по настоящему изобретению (например, формул I - IV) характеризуются EC₅₀ для индукции PGE₂, которая равняется 10 нМ или меньше. В вариантах осуществления EC₅₀ равняется 5 нМ или меньше. В вариантах осуществления EC₅₀ равняется 4 нМ или меньше. В вариантах осуществления EC₅₀ равняется 3 нМ или меньше. В вариантах осуществления EC₅₀ равняется 2 нМ или меньше. В вариантах осуществления EC₅₀ равняется 1 нМ или меньше. В вариантах осуществления EC₅₀ составляет от 10 нМ до приблизительно 0,01 нМ, включая все значения и поддиапазоны между этими значениями. В вариантах осуществления EC₅₀ является 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 вариантах осуществления EC₅₀ является в по меньшей мере 8 раз меньше, чем у ингибиторов 15-PGDH, раскрытых ранее. В вариантах осуществления EC₅₀ является в по меньшей мере 10 раз меньше, чем у ингибиторов 15-PGDH, раскрытых ранее. В вариантах осуществления EC₅₀ является в по меньшей мере 15 раз меньше, чем у раскрытых ранее

ингибиторов 15-PGDH. В вариантах осуществления EC₅₀ является в по меньшей мере 20 раз меньше, чем у ингибиторов 15-PGDH, раскрытых ранее. В вариантах осуществления EC₅₀ является в по меньшей мере 30 раз меньше, чем у ингибиторов 15-PGDH, раскрытых ранее. В вариантах осуществления EC₅₀ является в по меньшей мере 40 раз меньше, чем у ингибиторов 15-PGDH, раскрытых ранее. В вариантах осуществления EC₅₀ является в по меньшей мере 50 раз меньше, чем у ингибиторов 15-PGDH, раскрытых ранее. В вариантах осуществления EC₅₀ является в 10 раз - 50 раз меньше, чем у ингибиторов 15-PGDH, раскрытых ранее.

[00208] В определенных вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH, характеризующийся формулами (I) - (IV), 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 iv) 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 IC₅₀, составляющей менее 1 мкМ.

[00209] В 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 на более чем 20% выше исходного уровня; и vb) ингибировать ферментативную активность рекомбинантного белка 15-PGDH при IC₅₀, составляющей менее 1 мкМ.

[00210] В вариантах осуществления соединение или ингибитор 15-PGDH может 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 чем приблизительно 2,5 нМ, при концентрации рекомбинантного 15-PGDH, составляющей от приблизительно 5 нМ до приблизительно 10 нМ.

[00211] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH может повышать клеточные уровни PGE-2 после стимуляции клетки A459 подходящим средством, например, IL1β.

Терапевтическое применение

[00212] 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 (A₂, F_{2a}, E₂) 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 PGE₂, 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.

[00213] В 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.

[00214] В 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.

[00215] 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.

[00216] В 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 виды 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.

[00217] 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.

[00218] Кроме того, можно ожидать, что ингибиторы 15-PGDH также будут защищать от другой формы повреждения кишечника, которая может включать токсичность от радиоактивного излучения, токсичность от химиотерапии и воспаления слизистой оболочки, индуцированного химиотерапией.

[00219] 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).

[00220] 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.

[00221] 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.

[00222] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PDGH могут применяться для предупреждения, лечения или уменьшения тяжести расстройства, заболевания и/или повреждения почек. Примеры расстройств, заболеваний и/или повреждений почек, которые можно лечить, включают острое повреждение почек; гипотензивное повреждение почек; гипертензивное заболевание почек; диабетическую болезнь почек и диабетическую нефропатию; заболевание почек, вызванное васкулитом и аутоиммунными заболеваниями, в том числе без ограничения красной волчанкой, полиартерииту, гранулематозом Вегенера, смешанное заболевание соединительной ткани; ишемическое повреждение почек; острую почечную недостаточность; хроническую почечную недостаточность; гломерулонефрит; нефротический синдром; острый канальцевый некроз; нефросклероз; гломерулосклероз; заболевание с минимальными изменениями; идиопатическую мембранозную нефропатию; мембранопролиферативный гломерулонефрит; болезнь Бергера; мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит; хронический гломерулонефрит; очаговый гломерулосклероз; почечные эффекты синдрома Шегрена; почечные эффекты склеродермии; интерстициальный нефрит и повреждение почек после трансплантации почки у донора почки, реципиента трансплантата и/или в пересаженной почке.

[00223] В некоторых вариантах осуществления субъект был идентифицирован как страдающий острым повреждением почек (AKI) на основании критериев сети острых повреждений почек (AKIN) или критериев риска/повреждения/недостаточности/потери/ESRD (RIFLE).

[00224] В некоторых вариантах осуществления расстройство, заболевание и/или повреждение почек представляет собой острое повреждение почек. В других вариантах осуществления расстройство, заболевание и/или повреждение почек представляет собой ишемическое острое повреждение почек. В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека, у которого было идентифицировано снижение эффективного объема артерий. В одном варианте осуществления субъект был идентифицирован как страдающий истощением внутрисосудистого объема (например, из-за кровотечения, недостаточностью желудочно-кишечного тракта, почечной недостаточностью, потерь, связанных с кожей и слизистыми оболочками, нефротического синдрома, цирроза печени или капиллярной утечки). В одном варианте осуществления субъект был идентифицирован как страдающий снижением сердечного выброса (например, из-за кардиогенного шока, заболевания перикарда, застойной сердечной недостаточности, порока клапанов сердца, заболевания легких или сепсиса). В одном

варианте осуществления субъект был идентифицирован как страдающий системной вазодилатацией (например, вызванной циррозом печени, анафилаксией или сепсисом). В одном варианте осуществления субъект был идентифицирован как страдающий сужением почечных сосудов (например, вызванным ранним сепсисом, гепаторенальным синдромом, острой гиперкальциемией, лекарственным средством или радиоконтрастным средством).

[00225] В некоторых вариантах осуществления расстройство, заболевание и/или повреждение почек представляет собой нефротоксичное повреждение почек. В одном варианте осуществления субъект-человек подвергся воздействию нефротоксина. Например, нефротоксин может быть нефротоксичным лекарственным средством, выбранным из группы, состоящей из антибиотика (например, аминогликозида), химиотерапевтического средства (например, цисплатина), ингибитора кальциневрина, амфотерицина В и рентгеноконтрастного средства. В другом примере нефротоксин может представлять собой запрещенное лекарственное средство или тяжелый металл.

[00226] В некоторых вариантах осуществления субъект подвергся травматическому повреждению или травматическому повреждению в результате раздавливания.

[00227] В некоторых вариантах осуществления субъекту будет проведена или была проведена операция по пересадке органов (например, операция по пересадке почки или операция по пересадке сердца).

[00228] В некоторых вариантах осуществления субъекту будет проведена или была проведена хирургическая операция, осложненная гипоперфузией.

[00229] В некоторых вариантах осуществления субъекту будет проведена или была проведена кардиоторакальная операция или операция на сосудах.

[00230] В некоторых вариантах осуществления субъект будет принимать или принимал лекарство (например, антихолинергическое), которое препятствует нормальному опорожнению мочевого пузыря.

[00231] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет доброкачественную гипертрофию предстательной железы или рак (например, рак предстательной железы, рак яичников или колоректальный рак).

[00232] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется почечный камень.

[00233] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется закупорка мочевого катетера.

[00234] В некоторых вариантах осуществления субъект принимал лекарство, которое вызывает кристаллурию или приводит к ней, лекарство, которое вызывает миоглобинурию или приводит к ней, или лекарство, которое вызывает цистит или приводит к нему.

[00235] В других вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить субъекту для защиты почек субъекта от повреждения. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой субъекта-человека, который подвергся или будет подвергаться ишемическому или нефротоксичному инсульту. В некоторых

вариантах осуществления субъект-человек подвергался окислительному повреждению (например, свободными радикалами, такими как активные формы кислорода или азота).

[00236] В некоторых вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить человеку для защиты почки человека от повреждения почки во время трансплантации органов, такой как трансплантация почки. 15-PGDH можно вводить донору трансплантата почки, реципиенту трансплантата почки и/или в пересаженную почку в дозе, эффективной для защиты донора трансплантата, реципиента трансплантата и/или пересаженной почки от повреждения. В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку можно вводить одну или несколько доз ингибитора 15-PGDH до и/или после (например, через/за 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 48, 72, 96, 168 часов, или 1 неделю, 2 недели, 3 недели, или 1 месяц) трансплантации почек. Следует понимать, что введение ингибитора 15-PGDH может защитить почку субъекта-человека от повреждения почки во время трансплантации других органов, отличных от почки.

[00237] 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 (H. Kawaguchi et al., *Clinical Orthop. Rel. Res.*, 313, 1995; J. Keller et al., *Eur. J. 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.

[00238] В других вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, могут быть эффективными для лечения видов рака, экспрессирующих 15-PGDH. Ингибирование 15-PGDH может подавлять рост, пролиферацию и метастазирование видов рака, экспрессирующего 15-PGDH.

[00239] В еще одних вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH, описанные в данном документе, могут быть эффективными для заживления ран. Известно, что среди различных простагландинов PGE₂ 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 PGE₂.

[00240] 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.

[00241] 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, 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 (ТИА), травматическое повреждение головного мозга, язвенный колит, сосудистое заболевание почки, воспалительное состояние сосудов, синдром фон Гиппеля-Линдау и раны тканей или органов.

[00242] 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.

[00243] В различных вариантах осуществления способы в соответствии с настоящим изобретением 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.

[00244] В вариантах осуществления 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, артериосклероза, 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 (ТИА), травматического повреждения головного мозга, язвенного колита, сосудистого заболевания почки, воспалительного состояния сосудов, синдрома фон Гиппеля-Линдау и ран тканей или органов.

[00245] В 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.

[00246] 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, мегакариоциты/тромбоциты, дендритные клетки) и лимфоидных клеток (например, Т-клетки, В-клетки, НК-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 гемопоэтическим клеткам-предшественникам (HPC), которые способны генерировать весь репертуар зрелых клеток крови в течение всей жизни организма.

[00247] Гемопоэтические стволовые клетки и гемопоэтические клетки-предшественники описаны в данном документе в основном как гемопоэтические стволовые клетки, если не указано иное, и могут означать клетки или популяции, идентифицированные по присутствию антигенного маркера CD34 (CD34⁺). В вариантах осуществления гемопоэтические стволовые клетки могут быть идентифицированы по присутствию антигенного маркера CD34 и отсутствию маркеров линии клеток (lin) и,

следовательно, характеризуются как клетки CD34⁺/lin⁻.

[00248] 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 представлены в композициях, таких как нефракционированный костный мозг (где гемопозитические стволовые клетки составляют менее чем приблизительно 1% популяции клеток костного мозга), пуповинная кровь, плацентарная кровь, плацента, кровь плода, печень плода, селезенка плода, Вартонов студень или мобилизованная периферическая кровь.

[00249] Подходящие 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*.

[00250] Гемопозитические стволовые клетки могут быть получены или выделены из костного мозга взрослых, который включает бедренные кости, бедро, ребра, грудину и другие кости. Аспирационные биоптаты 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.

[00251] "Мобилизация гемопозитических 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 гемопозитические 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.

[00252] В вариантах осуществления гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники (HSPC) 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).

[00253] В вариантах осуществления HSPC могут быть получены из источников плюрипотентных стволовых клеток, например, индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC) и эмбриональных стволовых клеток (ESC). При использовании в данном документе термин "индуцированная плюрипотентная стволовая клетка" или "iPSC" означает неплюрипотентную клетку, 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.

[00254] В 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 вариантах осуществления терапевтические композиции могут включать популяцию гемопоэтических стволовых клеток, обработанных *ex vivo* одним или несколькими ингибиторами 15-PGDH. В определенных вариантах осуществления терапевтическая композиция, содержащая усиленные HSPC, представляет собой цельный костный мозг, пуповинную кровь или мобилизованную периферическую кровь.

[00255] 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 содержат 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

гемопозитические стволовые клетки составляют менее 1% от общей популяции клеток.

[00256] В 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% гемопозитических стволовых клеток. Популяция клеток в вариантах осуществления содержит менее чем приблизительно 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% или 30% гемопозитических стволовых клеток. В 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% гемопозитических стволовых клеток.

[00257] Гемопозитические 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", при использовании в данном документе, означает клетки от 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, относится 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.

[00258] Гемопозитические стволовые клетки для применения в способах по настоящему изобретению могут быть истощены в отношении зрелых гемопозитических клеток, таких как Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, дендритные клетки, моноциты, гранулоциты, эритроидные клетки и их коммитированные предшественники из аспирационного биоптата 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 гемопозитических 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.

[00259] В вариантах 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.

[00260] В вариантах осуществления количество гемопоэтических стволовых клеток в терапевтической композиции представляет собой количество HSPC 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.

[00261] 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, улучшения 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.

[00262] Субъекты, которых можно лечить с помощью препаратов гемопоэтических

стволовых клеток, обработанных ингибитором 15-PGDH, и/или терапевтических композиций на основе ингибиторов 15-PGDH и гемопозитических 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.

[00263] Субъекты, которых можно лечить препаратами гемопозитических стволовых клеток, обработанных ингибитором 15-PGDH, и/или терапевтическими композициями на основе ингибиторов 15-PGDH и гемопозитических 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 Хантера, 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).

[00264] 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 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 зидовудин,

хлорамфеникал или гангцикловир. 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.

[00265] 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.

[00266] В 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.

[00267] В вариантах 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.

[00268] 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, являются пригодными для лечения или уменьшения интенсивности с применением 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, 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, 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, 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.

[00269] 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.

[00270] В различных вариантах осуществления способы в соответствии с настоящим изобретением 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.

[00271] В различных вариантах осуществления в настоящем изобретении предполагается, 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.

[00272] В 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.

[00273] В вариантах осуществления стволовые клетки ткани могут быть получены из источников плюрипотентных стволовых клеток, например, индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC) и эмбриональных стволовых клеток (ESC). При использовании в данном документе термин "индуцированная плюрипотентная стволовая клетка" или "iPSC" означает неплюрипотентную клетку, 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.

[00274] В 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 вариантах осуществления терапевтические композиции могут включать популяцию стволовых клеток ткани, обработанных *ex vivo*

одним или несколькими ингибиторами 15-PGDH.

[00275] 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.

[00276] В 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 вариантах осуществления содержит менее чем приблизительно 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% или 30% стволовых клеток ткани. В 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% стволовых клеток ткани.

[00277] Стволовые клетки ткани 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", при использовании в данном документе, означает клетки от 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.

[00278] 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.

[00279] 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 применением 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, 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 (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, 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.

[00280] 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.

[00281] В различных вариантах осуществления способы в соответствии с настоящим изобретением 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.

[00282] В 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.

[00283] В 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.

[00284] В 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.

[00285] В 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.

[00286] В 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, виды нейтропении 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.

[00287] В 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, виды тромбоцитопении 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.

[00288] В 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.

[00289] В 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.

[00290] В 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 SW033291, включают без ограничения: G-CSF, GM-CSF, EPO, IL-3, IL-6, TPO, SCF и TPO-RA (агонист рецептора тромбопоэтина).

[00291] 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 Cytoxan, 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.

[00292] В 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 стволовых клеток для других тканей так, чтобы ускорять регенерацию и восстановление тканей после трансплантации.

[00293] В вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации с G-CSF с целью увеличения количества нейтрофилов.

[00294] В вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации с гемопоэтическим цитокином с целью увеличения количества нейтрофилов.

[00295] 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.

[00296] В 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.

[00297] В вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации со вторым средством, в том числе плериксафором, с целью увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови.

[00298] В 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.

[00299] 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.

[00300] В вариантах осуществления введение ингибитора 15-PGDH может осуществляться в комбинации со вторым средством, в том числе плериксафором, с целью увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови для применения в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

[00301] 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.

[00302] В 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.

[00303] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно применять 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.

[00304] В вариантах осуществления способ лечения или предупреждения фиброзного заболевания, нарушения или состояния предусматривает 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.

[00305] 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.

[00306] 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.

[00307] 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.

[00308] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно применять 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.

[00309] 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).

[00310] 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 неустраненной 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.

[00311] 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.

[00312] 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.

[00313] 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.

[00314] 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.

[00315] 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.

[00316] 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.

[00317] Распространенные симптомы у субъектов, страдающих от муковисцидоза, включают без ограничения накопление густой слизи, обильное выделение мокроты, частые инфекции дыхательных путей, частый кашель, частую одышку, 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, интестинальную непроходимость, недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, закупорку желчных протоков и цирроз печени.

[00318] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно применять 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.

[00319] 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.

[00320] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно применять 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.

[00321] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно применять 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.

[00322] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно применять 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.

[00323] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно применять 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.

[00324] 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.

[00325] 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.

[00326] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно применять для лечения или предупреждения фиброза почек. 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.

[00327] 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.

[00328] В вариантах осуществления симптомы фиброза тканевого органа могут предусматривать 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 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 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.

[00329] 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.

[00330] В вариантах осуществления ингибиторы 15-PGDH можно применять 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.

[00331] Ингибиторы 15-PGDH, применяемые для лечения фиброзного заболевания, нарушения или состояния, и/или уменьшения отложения коллагена, могут быть идентифицированы с применением анализов, в которых предполагаемые соединения-ингибиторы применяются 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 ингибитором, сравнивают с контрольными образцами без ингибитора 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%. 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.

[00332] Аналоги PGE_1 также применялись в лечении эректильной дисфункции. Соответственно, в вариантах осуществления описанные в данном документе ингибиторы 15-PGDH можно применять либо отдельно, либо в комбинации с простагландином для лечения эректильной дисфункции.

[00333] 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.

[00334] В 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.

[00335] 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.

[00336] 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.

[00337] 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.

[00338] 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- α , 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.

[00339] В 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 виды дерматоза, восприимчивые к стероидам.

[00340] В 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, склеротического лишая, линейного лишая, простого хронического лишая, узловатой 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.

[00341] 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.

[00342] 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 PGE₂ выполняет функцию медиатора в заживлении ран. Следовательно, субъектам, получающим стероиды, в том числе тем, у которых происходит заживление раны после операции, можно вводить ингибитор 15-PGDH для усиления PGE₂ и ускорения заживления раны.

[00343] 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.

[00344] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно применять в качестве средства, повышающего чувствительность 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, повышающего чувствительность 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.

[00345] В 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

кортикостероидам, 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.

[00346] В 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, RA у пациентов, рефрактерных к метотрексату, рефрактерного нефротического синдрома, рефрактерного рассеянного склероза, рефрактерного спру-подобного заболевания, 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, видов миеломы, видов лимфомы, острой недостаточности коры надпочечников, ревматической лихорадки, гранулематозного заболевания,

пролиферации/апоптоза 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, носовых полипов, 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, герпетиформного буллезного дерматита, контактного дерматита, эксфолиативной эритродермии, грибовидного 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 организующуюся пневмонию, форм идиопатической эозинофильной пневмонии, идиопатического фиброза легкого, пневмоцистной пневмонии (PCP), ассоциированной с возникновением гипоксемии у ВИЧ(+)-индивидуумов, которых также подвергают лечению соответствующими антибиотиками против PCP, 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.

Фармацевтические композиции

[00347] 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.

[00348] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть составлена в парентеральную пероральную лекарственную форму. 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 вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть получена в виде аэрозольных составов (например, их можно распылять) для введения путем ингаляции.

[00349] 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.

[00350] В вариантах осуществления описанные в данном документе ингибиторы 15-PGDH могут быть включены в лекарственную форму для инъекций, например, для подкожного, внутримышечного или внутривенного пути путем 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.

[00351] В 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, известных из уровня техники, например, полиэтиленгликоля, ланолина, масла какао или триглицеридов жирных кислот, при необходимости, вместе с поверхностно-активными веществами, такими как Tween.

[00352] 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 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 количество ингибитора 15-PGDH для лечения или улучшения в отношении алопеции, сердечно-сосудистого заболевания, желудочно-кишечного заболевания, ран и почечного заболевания. 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.

[00353] 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.

[00354] 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.

[00355] 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.

[00356] 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, в виде средства 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.

[00357] 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.

[00358] 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.

[00359] 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.

[00360] В вариантах осуществления ингибитор 15-PGDH можно вводить в составе 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.

[00361] В 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, описанных 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.

[00362] В 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, аминексил и соединения, описанные в патентах США №№ 3382247, 5756092, 5772990, 5760043, 5466694, 5438058, 4973474, хромакалин и диазоксид. Антиандрогены могут включать ингибиторы 5-альфа-редуктазы, такие как финастерид и соединения, описанные в патенте США № 5516779, ацетат ципростерона, азелаиновую кислота, 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).

[00363] 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.

[00364] Фармацевтические и/или косметические композиции, включающие 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, описанных 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 $F_{2\alpha}$, такие как, например, латанопрост, флупростенол, клопростенол, биматопрост, унопростон, агонисты (и их предшественники, в частности сложные эфиры, такие как травопрост) рецепторов простагландинов E_2 , такие как 17-фенил-PGE₂, випростол, бутапрост, мизопростол, сульпростон, 16,16-диметил-PGE₂, 11-дезоксипростагландин E_1 , агонисты и их предшественники, в частности сложные эфиры, рецептора простаглицина (IP), такие как цикапрост, илопрост, изокарбациклин, берапрост, эппростенол, трепростинил, агонисты и их предшественники, в частности сложные эфиры, рецептора простагландина D_2 , 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 тромбосанов 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).

[00365] 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_{2 α} 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_{2 α} , простагландины 1 типа, такие как 11-дезоксипростагландин E_1 , 1-дезоксипростагландин E_1 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.

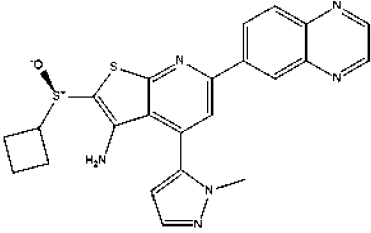
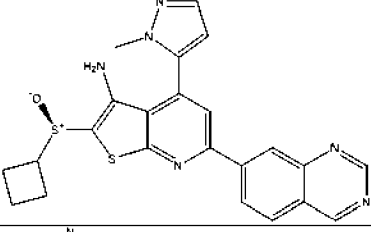
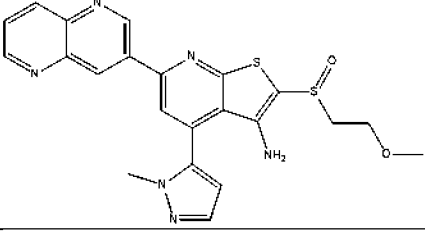
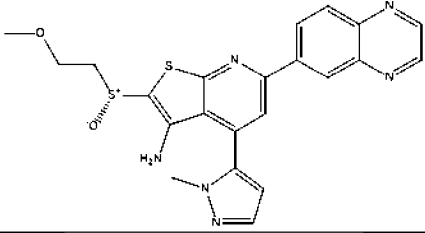
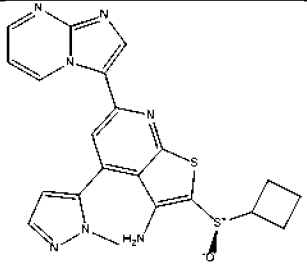
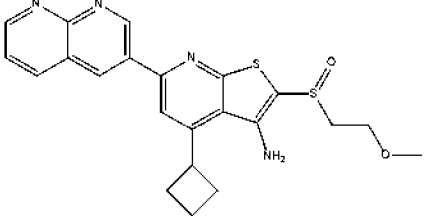
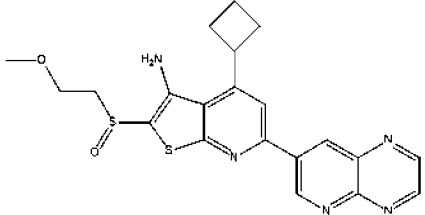
[00366] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не предназначены для ограничения объема формулы изобретения.

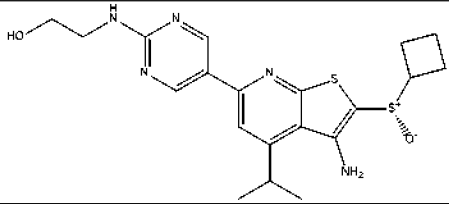
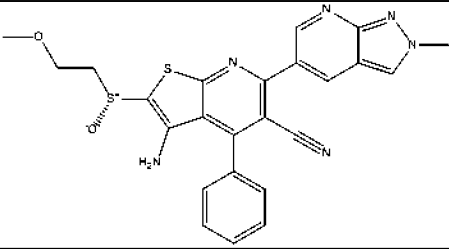
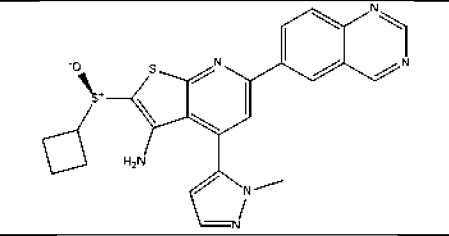
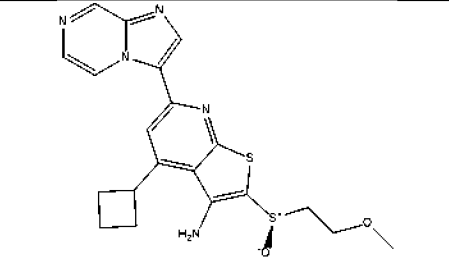
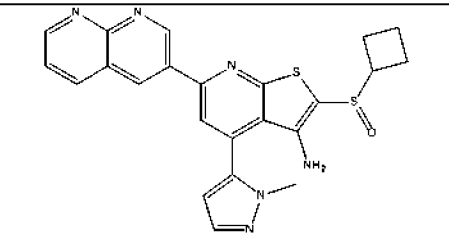
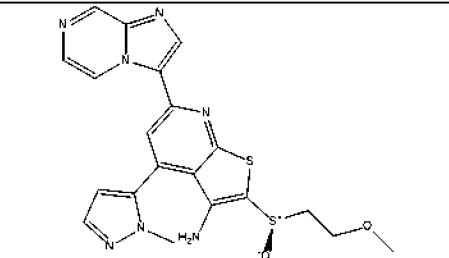
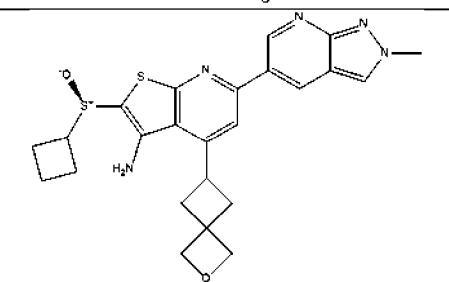
Примеры

Пример А. Анализ ингибиторов 15-PGDH по настоящему изобретению

[00367] 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. Данные распределяют по категориям IC₅₀ каждого соединения для подавления ферментативной активности рекомбинантной 15-PGDH в анализе *in vitro* следующим образом: <2,5 нМ (***) , ≥ 2,5 нМ и ≤ 10 нМ (**) или >10 нМ (*). Рекомбинантная 15-PGDH является человеческой, если не указано иное. Дополнительно пример предусматривает данные кинетической растворимости в воде для выбранных аналогов в цитратном буферном растворе с pH 7.

ТАБЛИЦА 1

№ соединения	Структура	Анализ IC ₅₀ PGDH	Кинетическая растворимость в воде (мкМ при pH 7)
1		***	NA
2		***	NA
3		***	NA
4		***	NA
5		**	NA
6		***	NA
7		***	NA

8		*	NA
9		***	169
10		***	NA
11		***	NA
12		***	NA
13		***	NA
14		***	193

15		***	188
16		***	195
17		***	187
18		***	196
19		*	NA
20		***	181
21		*	NA
22		***	171
23		*	NA

24		***	188
25		*	NA
26		***	NA
27		*	NA
28		***	>200
29		***	188
30		***	NA
31		**	NA

32		***	NA
33		***	195
34		***	163
35		***	196
		***	64

NA=недоступен

Пример В. Биологические анализы

[00368] Стабильность в микросомах человека (HLM), стабильность в микросомах мыши (MLM), hERG IC50, проницаемость Caco-2, ингибирование CYP и фармакокинетические (PK) свойства определяли для выбранных соединений в соответствии с настоящим изобретением. Фармакокинетические исследования проводили с однократной пероральной дозой 20 мг/кг у мышей с получением Cmax и AUC и с однократной внутривенной дозой 5 мг/кг у мышей с получением клиренса (Cl). См. таблицу 2.

Анализ метаболической стабильности в микросомах In Vitro

[00369] Объединенные микросомы печени (человека и мыши CD-1) приобретали у Corning или Xenotech LLC и перед применением хранили в морозильной камере при температуре -80°C . Применяли кофакторную систему NADPH - восстановленную форму β -никотинамидадениндинуклеотидфосфата, тетранатриевую соль, NADPH \cdot 4Na(NADPH) (Поставщик: Chem-impex international, № по кат. 00616). Контрольными соединениями

были тестостерон, диклофенак, пропafenон.

Тестируемые соединения и реагенты

[00370] Исходный раствор - тестируемое соединение было представлено в виде 10 мМ в DMSO (диметилсульфоксиде).

[00371] Рабочий раствор - разбавляли 5 мкл соединения или контроля из маточного раствора (10 мМ) с помощью 495 мкл 100% ацетонитрила (конц.: 100 мкМ, 99% ACN, 1% DMSO; конечная концентрация в реакционной системе: 1 мкМ, 0,99% ACN, 0,01% DMSO).

[00372] Буфер фосфата калия 100 мМ (pH 7,4 ± 0,1)

[00373] Кофактор NADPH. Взвешивали подходящее количество порошка NADPH и разбавляли раствором MgCl₂ (концентрация рабочего раствора: 10 мМ NADPH и 10 мМ MgCl₂; конечная концентрация в реакционной системе: 1 мМ NADPH и 1 мМ MgCl₂).

[00374] Подготовка микросом печени (0,5 мг/мл). Переносили пипеткой подходящий объем микросом (20 мг/мл) в 100 мМ буферного раствора (конц.: 0,56 мг/мл, конечная концентрация в реакционной системе: 0,5 мг/мл).

Процедура анализа

[00375] Автоматическую рабочую станцию применяли для всех операций с жидкостями и инкубации. Были получены повторяющиеся баллы для каждого условия теста (n=2).

[00376] 1) Предварительно прогревали пустые "инкубационные" планшеты T60 и NCF60 в течение 10 минут.

[00377] 2) Микросомы печени разбавляли до 0,56 мг/мл в 100 мМ фосфатного буфера.

[00378] 3) Переносили 445 мкл рабочих растворов с микросомами (0,56 мг/мл) в предварительно нагретые "инкубационные" планшеты T60 и NCF60, затем предварительно инкубировали "инкубационные" планшеты T60 и NCF60 в течение 10 мин. при 37°C с постоянным встряхиванием. Переносили 54 мкл микросом печени в планшет холостого контроля и добавляли 6 мкл кофактора NADPH в планшет холостого контроля, а затем добавляли 180 мкл гасящего раствора в планшет холостого контроля.

[00379] 4) Добавляли 5 мкл рабочего раствора соединения (100 мкМ) в "инкубационные" планшеты (T60 и NCF60), содержащие микросомы, и тщательно перемешивали 3 раза.

[00380] 5) В случае планшета NCF60 добавляли 50 мкл буфера и тщательно перемешивали 3 раза. Начинали отсчет; планшет инкубировали при 37°C в течение 60 мин. при встряхивании.

[00381] 6) В планшет "гашения" T0 добавляли 180 мкл гасящего раствора и 6 мкл кофактора NADPH. Убеждались, что планшет охлажден, чтобы предотвратить испарение.

[00382] 7) В случае планшета T60 тщательно перемешивали 3 раза и немедленно удаляли 54 мкл смеси для точки времени 0 минут в планшет "гашения". Затем добавляли

44 мкл кофактора NADPH в инкубационный планшет (Т60). Начинали отсчет; планшет будут инкубировать при 37°C в течение 60 мин. при встряхивании.

[00383] 8) Через 5, 10, 20, 30 и 60 минут добавляли 180 мкл гасящего раствора в планшеты "гашения", один раз перемешивали и последовательно переносили 60 мкл образца из планшета Т60 за каждый момент времени в планшеты "гашения".

[00384] 9) В случае NCF60: перемешивали один раз и переносили 60 мкл образца из инкубатора NCF60 в планшет "гашения", содержащий раствор для гашения, в момент времени, равный 60 минутам.

[00385] 10) Все планшеты для проб встряхивали в течение 10 мин., затем центрифугировали при 4000 об./мин. в течение 20 мин. при 4°C.

[00386] 11) Переносили 80 мкл надосадочной жидкости в 240 мкл воды для HPLC и перемешивали с помощью шейкера для планшетов в течение 10 мин.

[00387] 12) Каждый планшет для биоанализа закрывали и встряхивали в течение 10 минут перед анализом ВА.

[00388] Все образцы вводили и анализировали с помощью LC-MS/MS. При определении константы элиминации, k_e , *in vitro* для контроля и соединений отношения значений площади пиков аналита/внутреннего стандарта преобразовывали в процентное количество остатка (% остатка) в соответствии со следующим уравнением:

$$\% \text{ Остатка} = \frac{\text{Отношение площади пика аналита к IS в каждый момент времени}}{\text{Отношение площади пика аналита к IS в } t = 0} * 100$$

$$C_t = C_0 * e^{-k_e * t}$$

$$\text{если } C_t = \frac{1}{2} C_0 ,$$

$$\text{то } T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{0,693}{k_e}$$

$$CL_{int(mic)} = \frac{0,693}{\ln vitro T_{1/2}} * \frac{1}{\text{мг/мл микросомального белка в реакционной системе}}$$

$$CL_{int(\text{печени})} = CL_{int(mic)} * \frac{\text{мг микросом}}{\text{г печени}} * \frac{\text{г печени}}{\text{кг веса тела}}$$

[00389] Вес печени: 20 г/кг и 88 г/кг для человека и мыши, соответственно. Применяли 45 мг/г для 5 видов (мг микросомального белка/г веса печени) для расчета печеночного клиренса.

Тест hERG на ручной системе патч-клэмп

[00390] Применяли стабильные клетки CHO-K1, экспрессирующие каналы hERG (от Sophion Biosciences).

Получение соединения

[00391] Тестируемые соединения растворяли в 100% DMSO с получением маточных растворов для каждого значения концентрации, переносили в планшеты с соединениями, а затем разбавляли во внеклеточном растворе с достижением конечной концентрации для тестирования. Перед тестированием осуществляли визуальную

проверку на наличие осадка. Если рабочий раствор ECS был непрозрачным, то раствор не применяли в тесте. В качестве корректирующего этапа, конечную концентрацию DMSO в ECS увеличивали до не более чем 0,3% для улучшения растворимости. Если раствор по-прежнему был непрозрачным, то тест с данным значением концентрации отменяли. Конечная концентрация DMSO не превышала 0,30% для всех значений концентрации соединений, контроля со средой-носителем (отрицательного) и контроля с амитриптилином (положительного).

Электрофизиология

[00392] Ток hERG регистрировали при комнатной температуре с применением методик патч-клэмп цельных клеток. Что касается системы Axon, выходные сигналы усилителя оцифровывали с помощью платы DigiData 1440 A/D D/A. Запись контролировали с помощью программного обеспечения Pclamp10. Для системы НЕКА запись контролировали с помощью программного обеспечения PatchMaster. Регистрируемую клетку непрерывно перфузировали промывным раствором из перфузионной системы (~1 мл/мин.), установленной на предметном столике инвертированного или вертикального микроскопа. Наконечник для перфузии вручную помещали под микроскоп. Микропипетки изготавливали и подвергали термополировке из боросиликатных стеклянных капилляров (GC150tF-10, Harvard Apparatus Co., Великобритания) с помощью программируемого пуллера микропипеток. Сопротивление наконечника пипетки составляло от 2 до 5 МОм.

Растворы

[00393] Внешний раствор (мМ): HEPES 10, NaCl 145, KCl 4, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, глюкоза 10. pH до 7,4 с помощью 1 н. NaOH, осмолярность до 290-320 мОсм. Фильтровали и хранили при 4°C. После получения ECS применяли в течение одного месяца. Внутренний раствор (мМ): KOH 31,25, KCl 120, CaCl₂ 5,374, MgCl₂ 1,75, EGTA 10, HEPES 10, Na₂-ATP 4, pH до 7,2 с помощью 1 н. KOH, осмолярность до 280-310 мОсм. Фильтровали и хранили при -20°C. Раствор хранили максимум до трех месяцев.

Протокол управления напряжением

[00394] От исходного потенциала -80 мВ напряжение сначала повышали до +60 мВ на 850 мс, чтобы открыть каналы hERG. После этого напряжение обратно понижали до -50 мВ на 1275 мс, что вызывало "отскок" или хвостовой ток, который измеряли и собирали для анализа данных. Наконец, напряжение возвращали к исходному потенциалу (-80 мВ). Этот протокол команды напряжения повторяли каждые 15 с непрерывно во время теста (контроль со средой-носителем, тестируемое соединение и промывание). Для контроля качества минимальное сопротивление изоляции составляло 500 МОм, а минимальный удельный ток hERG (предварительное соединение) составлял 0,4 нА.

Применение соединения

[00395] В течение начального периода записи амплитуду пикового тока отслеживали до стабилизации (изменение <5%) в течение 5 разверток. После стабилизации перфузию лекарственного средства начинали с самой низкой концентрации

и продолжали до тех пор, пока пиковый ток снова не становился стабильным в течение 5 разверток или 5 минут, если пиковый ток остается без изменений. При необходимости применяли более высокую концентрацию препарата, в противном случае эксперимент прекращали и чашку с клетками выбрасывали.

Анализ данных

[00396] Данные анализировали и подгоняли с помощью Clampfit или Patchmaster и Prism. Значения процента ингибирования для каждого значения концентрации тестируемого соединения рассчитывали из зарегистрированных ответов тока: (1-ток, измеренный при перфузии соединения/ток, измеренный при перфузии среды-носителя) × 100%.

[00397] Для тестирования трех или более значений концентрации значения IC₅₀ будут определяться по кривым доза-ответ, полученным с помощью логистической подгонки:

$$y = \left[\frac{\text{макс.} - \text{мин.}}{1 + \left(\frac{[\text{лекарственное средство}]}{IC_{50}} \right)^{n_H}} \right] + \text{мин.}$$

где $y = I/I_{\text{контроль}}$; макс.=100%; мин.=0%; [лекарственное средство]= концентрация соединения; n_H =коэффициент Хилла, и IC₅₀=концентрация соединения при 50% ингибирования.

Испытание на проницаемость Caco-2

[00398] Клетки Caco-2 (полученные от ATCC) высевали на PET-мембраны 96-луночных вставных планшетов и культивировали в течение 21-28 дней перед применением в анализах транспорта. Целостность монослоя проверяли путем проведения анализа отторжения Lucifer Yellow. Качество монослоя проверяли путем измерения однонаправленной (от А к В) проницаемости надолола (маркера низкой проницаемости), метопролола (маркера высокой проницаемости) и двунаправленной проницаемости дигоксина (маркера субстрата Р-гликопротеина) в лунках с повторностями. Надолон и метопролол тестировали в концентрации 2,0 мкМ, а дигоксин - в концентрации 10,0 мкМ.

[00399] Стандартные условия анализа тестируемых соединений были следующими.

Тестовая концентрация: 2,0 мМ (DMSO ≤ 1%);

Повторность: n=2;

Направления: направления от А к В и от В к А;

Время инкубации: 2 часа;

Транспортный буфер: HBSS, содержащий 10 мМ HEPES, pH 7,40 ± 0,05; и

Условие инкубации: 37 ± 1°C, 5% CO₂, относительно насыщенная влажность

[00400] Дозирующие растворы удаляли и смешивали с транспортным буфером и стоп-раствором, содержащим соответствующий внутренний стандарт (IS), в качестве образцов T0. После инкубации растворы образцов удаляли как из лунок-доноров, так и из лунок-приемников и немедленно смешивали со стоп-раствором. Все образцы, в том числе

образцы T0, образцы доноров и образцы приемников, анализировали с применением LC/MS/MS. Значения концентрации тестируемых соединений выражали как отношение значений площади пиков аналитов к IS без стандартной кривой.

[00401] Определяли коэффициенты кажущейся проницаемости от А к В и от В к А (P_{app}), % извлечения раствора и коэффициент эффлюкса (ER).

Ингибирование микросомального СУР

[00402] Ферментативную активность СУР450 определяли с применением коктейля маркерных субстратов 5 в 1. Для каждой реакции значения ферментативной активности в присутствии тестируемого соединения в 8 значениях концентрации (0, 0,05, 0,15, 0,5, 1,5, 5,0, 15,0 или 50,0 мкМ) измеряли в одной повторности (n=1). Известный ингибитор для каждой изоформы, тестируемый при одной концентрации (3,0 мкМ) в двух повторностях (n=2), включали в качестве положительного контроля.

[00403] Инкубационную смесь, содержащую объединенные микросомы печени человека (Corning, Xenotech или других квалифицированных поставщиков; объединенные от нескольких доноров) при концентрации 0,2 мг/мл, маркерные субстраты и стандартные ингибиторы (перечисленные в следующей таблице) или тестируемое соединение нагревали до 37°C в течение 10 минут. Реакции инициировали путем добавления NADPH (1,0 мМ).

Изоформа СУР	Маркерный субстрат	Конечная конц. субстрата (мкМ)	Стандартный ингибитор	Конечная конц. ингибитора (мкМ)
1A2	Фенацетин	10,0	α -нафтофлавон	3,0
2C9	Диклофенак	5,0	сульфафеназол	3,0
2C19	S-мефенитоин	30,0	(+)-N-3-бензилнирвалол	3,0
2D6	Декстрометорфан	5,0	хинитидин	3,0
3A4	Мидазолам	2,0	кетоконазол	3,0

[00404] После инкубации смеси при 37°C в течение 10 минут для прекращения реакций добавляли ледяной ацетонитрил, содержащий внутренний стандарт (IS).

[00405] Метаболиты, образованные из маркерных субстратов, измеряли с помощью LC-MS/MS и оценивали на основе отношения значений площади пиков аналита к IS.

[00406] Рассчитывали оставшуюся активность (выраженную в % от контрольной активности); значения IC50 тестируемого соединения определяли с применением SigmaPlot или XLfit с 3- или 4-параметрическим логистическим сигмоидальным уравнением.

Иллюстративное исследование РК

[00407] Определяли фармакокинетический (РК) профиль и параметры соединений при введении в виде внутривенной (IV) болюсной дозы 5 мг/кг и пероральной дозы через зонд 20 мг/кг самцам мышей C57BL/6J. Уровни соединения в плазме крови количественно определяли в течение 24 часов для каждого пути введения дозы. Дозировка может варьироваться в зависимости от исследования.

[00408] *Состав.* В случае IV-дозирования соединение растворяли в 10% (вес/об.) каптизоле в 10 мМ цитратного буфера, рН 3,5, при концентрации 1 мг/кг. В случае перорального дозирования соединение суспендировали в 0,5% (вес/об.) СМС-Na с 0,2% (об./об.) Tween 80 при концентрации 2 мг/кг.

[00409] Соответствующее количество тестируемого соединения точно взвешивали и смешивали с соответствующим объемом носителя для получения прозрачного раствора. Также может потребоваться перемешивание на вортекс-мешалке или обработка ультразвуком на водяной бане. Животным вводили дозы в течение четырех часов после получения состава.

[00410] Два образца состава извлекали из каждого из растворов состава, переносили в 1,5 мл полипропиленовых пробирок для микроцентрифугирования и проводили проверку дозы с помощью LC/UV или LC-MS/MS.

[00411] В случае суспензионных составов образцы удаляли из верхней, средней и нижней частей каждого препарата, переносили в 1,5 мл полипропиленовых микроцентрифужных пробирок и проводили проверку дозы с помощью LC/UV или LC-MS/MS. Состав может варьироваться в зависимости от исследования.

Введение

[00412] Как для IV, так и для перорального путей дозирования состав дозы вводили в соответствии с SOP учреждения. Объем дозы определяли по весу тела животных, собранному утром в день введения дозы.

Сбор образцов крови и обработка плазмы крови

[00413] В каждый момент времени из подкожной вены каждого животного отбирали приблизительно 0,03 мл крови. Все образцы крови переносили в предварительно охлажденные коммерческие пробирки с EDTA-K2 и помещали на влажный лед до центрифугирования.

[00414] Образцы крови обрабатывали для получения плазмы путем центрифугирования при температуре примерно 4°C, 3200 г в течение 10 мин. Плазму крови собирали и переносили в предварительно меченые 96-луночные планшеты или полипропиленовые пробирки, быстро замораживали над сухим льдом и хранили при $-70 \pm 10^\circ\text{C}$ до анализа LC/MS/MS.

Анализ данных

[00415] Данные в отношении концентрации в плазме крови в зависимости от времени анализировали с помощью некомпартментных подходов с применением программного обеспечения Phoenix WinNonlin 6.3. Определяли Cl , V_{dss} , C_0 , C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$, $MRT(0-t)$, $MRT(0-\infty)$, %F и графики зависимости концентрации в плазме крови от времени.

ТАБЛИЦА 2

№ соединения	HLM/MLM (T _{1/2} , мин.)	Итог C ₅₀	hERG (IC ₅₀ ,	ингибирование CYP (мкМ)	Итог PK

из таблицы 1			мкМ)		
9	NA	NA	13	NA	NA
14	>145/>145	ER=88, низкая проницаемость	>100	2C9:21; другие >50	NA
15	100/107	ER=3, высокая проницаемость	96	2C9: 30, 3A4: 11; другие >50	NA
16	14/17	ER=2,6, высокая проницаемость	20	2C9: 5; 3A4: 2; 2C19: 19; 1A2 и 2D6 >50	NA
18	>145/132	ER=4, высокая проницаемость	15	>50 относительно 5 изоформ	NA
20	>145/69	ER=1; высокая проницаемость	35	3A4M: 23; >50, 4 изоформы	NA
22	>145/125	ER=2; высокая проницаемость	43	>50, 5 изоформ	NA
24	66/52	ER=0,8. Высокая проницаемость	11	1A2: 18, 3A4M: 39, другие >50	NA
28	>145/>145	ER=5; высокая проницаемость	17	2C9: 11; 2C19: 15, другие >50 мкМ	NA
29	100/86	ER=1; высокая проницаемость	11	2C9: 4; 2C19:1; 2D6: 29; 3A4M: 39; 1A2: >50	NA
33	>145/>145	ER=2; высокая проницаемость	>100	>50, 5 изоформ	С _{max} =9913 нг/мл; AUC=24570 нг•ч./мл; Cl=14 мл/мин./кг
34	>145/>145	ER=5; высокая проницаемость	>100	>50, 5 изоформ	С _{max} =13365 нг/мл;

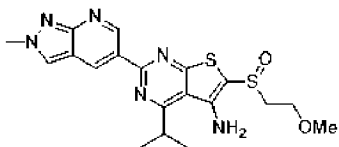
					AUC=42600 нг•ч./мл; Cl=7 мл/мин./кг
35	114/42	ER=1; высокая проницаемость	14	2C9: 16; 3A4: 20; 1A2: 39, 2C19 и 2D6: >50	NA

NA=недоступен

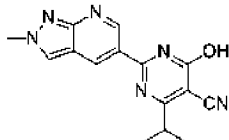
[00416] Заявители обнаружили, что значения IC50 отдельно не предсказывают эффективность *in vivo* так, как на моделях заболеваний. Дополнительные фармакокинетические и фармакодинамические свойства, стабильность в микросомах человека или мыши, Caco и hERG IC50 являются важными для эффективности *in vivo*. Без ограничения теорией, в вариантах осуществления кандидаты для клинического исследования должны иметь по меньшей мере две из следующих характеристик: (i) стабильность в микросомах человека, составляющую 60 минут или более; (ii) hERG IC50 более 15 мкМ; (iii) высокую проницаемость в соответствии с исследованием проницаемости Caco или (iv) коэффициент эффлюкса (ER) менее 10. В вариантах осуществления кандидаты для клинического исследования имеют по меньшей мере две из следующих характеристик: (i) стабильность в микросомах человека, составляющую 100 минут или более; (ii) hERG IC50 более 35 мкМ; (iii) высокую проницаемость в соответствии с исследованием проницаемости Caco или (iv) коэффициент эффлюкса (ER) менее 10. В вариантах осуществления кандидаты для клинического исследования должны иметь по меньшей мере две из следующих характеристик: (i) стабильность в микросомах человека, составляющую 100 минут или более; (ii) hERG IC50 более 50 мкМ; (iii) высокую проницаемость в соответствии с исследованием проницаемости Caco или (iv) коэффициент эффлюкса (ER) менее 10. В вариантах осуществления кандидаты для клинического исследования должны иметь по меньшей мере две из следующих характеристик: (i) стабильность в микросомах человека, составляющую 120 минут или более; (ii) hERG IC50 более 75 мкМ; (iii) высокую проницаемость в соответствии с исследованием проницаемости Caco или (iv) коэффициент эффлюкса (ER) менее 10. В вариантах осуществления кандидаты для клинического исследования должны иметь по меньшей мере две из следующих характеристик: (i) стабильность в микросомах человека, составляющую 145 минут или более; (ii) hERG IC50 более 100 мкМ; (iii) высокую проницаемость в соответствии с исследованием проницаемости Caco или (iv) коэффициент эффлюкса (ER) менее 10. В вариантах осуществления кандидаты для клинического исследования должны иметь по меньшей мере две из следующих характеристик: (i) стабильность в микросомах человека, составляющую 145 минут или более; (ii) hERG IC50 более 100 мкМ; (iii) высокую проницаемость в соответствии с исследованием проницаемости Caco и (iv) коэффициент эффлюкса (ER) менее 10.

Синтез

[00417] Пример 1. Синтез 4-изопропил-6-((2-метоксиэтил)сульфинил)-2-(2-метил-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-амина (соединение 17, таблица 1)

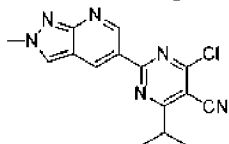


[00418] Пример 1А. 4-Гидрокси-6-изопропил-2-(2-метил-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)пиримидин-5-карбонитрил



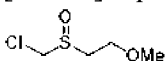
[00419] В раствор метил-2-циано-4-метилпент-2-еноата (1,5 ммоль, 232 мг) в EtOH (3 мл) добавляли 2-метил-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксимидамида гидрохлорид (1,5 ммоль, 320 мг, 1,0 экв.) и карбонат калия (3,0 ммоль, 414 мг, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакцию подкисляли с помощью конц. HCl, разбавляли с помощью EtOAc и водой. Органическую фазу разделяли и водный слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные экстракты высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS (масса/заряд): 295,1 [M+H]⁺.

[00420] Пример 1В. 4-Хлор-6-изопропил-2-(2-метил-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)пиримидин-5-карбонитрил



[00421] Перемешивали реакционную смесь 4-гидрокси-6-изопропил-2-(2-метил-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)пиримидин-5-карбонитрила в POCl₃ (1 мл) при 100°C в течение 20 мин. После завершения (ход реакции отслеживали с помощью LCMS) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc и водой. Органическую фазу разделяли и водный слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные экстракты высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с получением необходимого соединения. ESI-MS (масса/заряд): 313,1 [M+H]⁺.

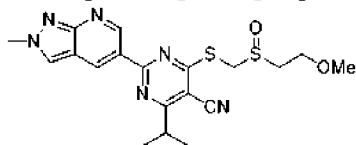
[00422] Пример 1С. 1-((Хлорметил)сульфинил)-2-метоксиэтан



[00423] В раствор (хлорметил)-(2-метоксиэтил)сульфана (500 мг, 3,57 ммоль, 1,0

экв.) в 25 мл DCM добавляли mCPBA (678 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч. реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу разделяли, промывали насыщенным раствором NaHCO₃, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на системе очистки CombiFlash с получением чистого ((хлорметил)сульфинил)циклобутана с выходом 29%. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4,64 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,44 (d, J=10,9 Гц, 1H), 3,95-3,76 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,05 (m, 1H).

[00424] Пример 1D. 4-Изопропил-6-(((2-метоксиэтил)сульфинил)метилтио)-2-(2-метил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)пиримидин-5-карбонитрил

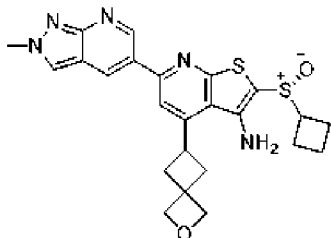


[00425] В раствор 4-хлор-6-изопропил-2-(2-метил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)пиримидин-5-карбонитрила (40 мг, 0,128 ммоль) в DMF (500 мкл) добавляли сульфид натрия (12 мг, 0,15 ммоль, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 мин. Ход реакции отслеживали с помощью LCMS. После завершения добавляли две капли конц. HCl и реакционную смесь перемешивали в вытяжном шкафу в течение 10 мин. ESI-MS (масса/заряд): 311,0 [M+H]⁺. Реакционную смесь разбавляли с помощью CH₃CN (1 мл) и добавляли Et₃N (0,38 ммоль, 39 мг) с последующим добавлением 1-((хлорметил)сульфинил)-2-метоксиэтана (0,38 ммоль, 60 мг). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и водой. Органическую фазу разделяли 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 с помощью флэш-хроматографии с получением продукта (62%). ESI-MS (масса/заряд): 431,1 [M+H]⁺.

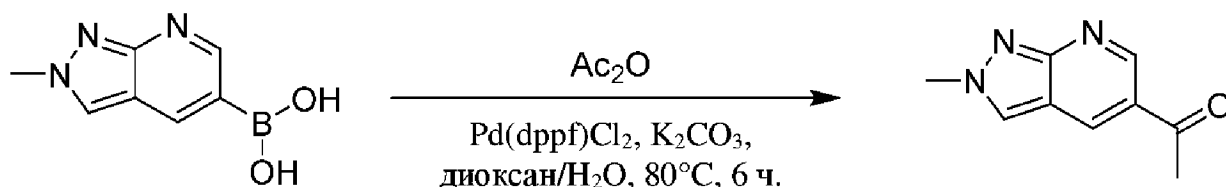
[00426] Пример 1. Синтез соединения 17. В раствор 4-изопропил-6-(((2-метоксиэтил)сульфинил)метилтио)-2-(2-метил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)пиримидин-5-карбонитрила (20 мг, 0,046 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли KOH (0,023 ммоль, 2,6 мг, в 26 мкл воды). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. (реакцию отслеживали с помощью TLC). После завершения реакционную 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 с помощью флэш-хроматографии с выделенным выходом 42%. ¹H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-d₂) δ 9,83 (d, J=2,1 Гц, 1H), 9,24 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,28 (s, 3H), 3,86 (ddd, J=10,3, 7,5, 4,0 Гц, 1H), 3,76-3,63 (m, 2H),

3,59 (ddd, $J=13,0, 6,4, 4,0$ Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,27 (ddd, $J=13,0, 7,5, 4,2$ Гц, 1H), 1,53 (dd, $J=6,7, 3,1$ Гц, 6H). ESI-MS (масса/заряд): 431,1 $[M+H]^+$.

[00427] Пример 2. Синтез (R)-2-(циклобутилсульфинил)-6-(2-метил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-4-(2-оксаспир[3.3]гептан-6-ил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амин (соединение 14)



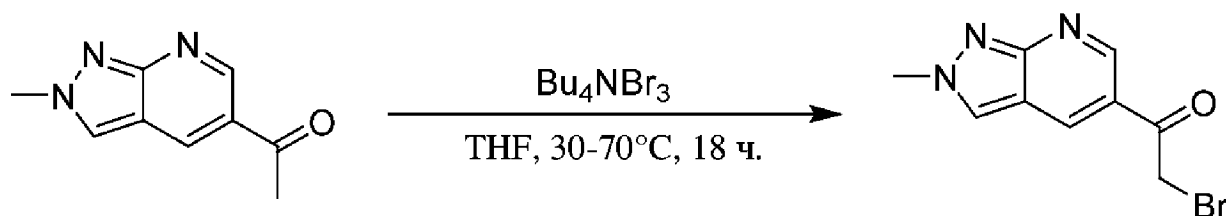
[00428] Пример 2А. Синтез 1-(2-метил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)этенона



Пример 2А

[00429] В раствор (2-метил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)бороновой кислоты (10 г, 56,5 ммоль) и уксусного ангидрида (28,8 г, 282 ммоль, 26,6 мл) в диоксане (200 мл) и H_2O (20 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (4,61 г, 5,65 ммоль) и K_2CO_3 (23,4 г, 169 ммоль). Смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 6 часов. Раствор выливали в воду (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл \times 2). Органический слой концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир: этилацетат=2:1~0:1) с получением целевого соединения (1,6 г, выход 16%) в виде желтого твердого вещества.

[00430] Пример 2В. Синтез 2-бром-1-(2-метил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)этанона



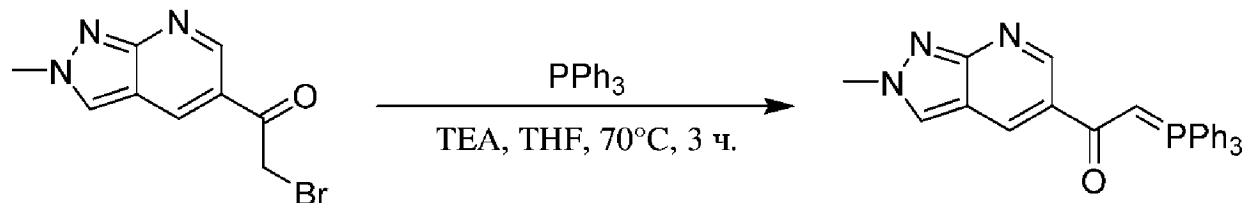
Пример 2А

Пример 2В

[00431] В раствор соединения из примера 2А (1,5 г, 8,56 ммоль) в THF (25 мл) добавляли тетрабутиламмония трибромид (2,89 г, 5,99 ммоль). Смесь перемешивали при $30^\circ C$ в течение 3 часов, затем реакционную смесь перемешивали при $70^\circ C$ в течение 15 часов. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (10

мл × 2). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения (1,5 г, выход 68%) в виде желтого твердого вещества.

[00432] Пример 2С. Синтез 1-(2-метил-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил)-2-(трифенилфосфоранилиден)этанона

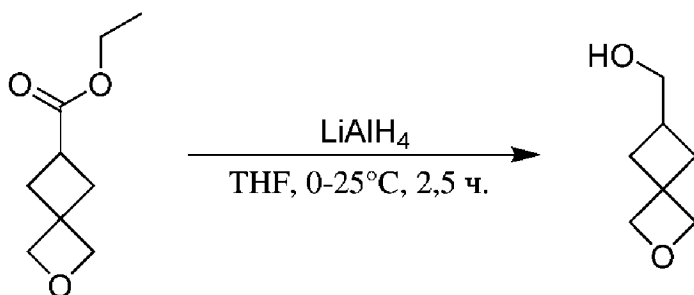


Пример 2В

Пример 2С

[00433] В раствор соединения из примера 2В (1,3 г, 5,12 ммоль) и трифенилфосфина (1,34 г, 5,12 ммоль) в THF (15 мл) добавляли ТЕА (1,04 г, 10,2 ммоль, 1,4 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с 20 мл толуола с получением целевого соединения (2,3 г, неочищенное) в виде красного твердого вещества.

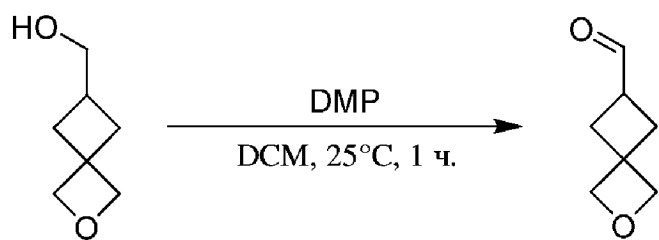
[00434] Пример 2D. Синтез 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-илметанола



Пример 2D

[00435] В раствор этил-2-оксаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (1,7 г, 9,99 ммоль) в THF (15 мл) добавляли LiAlH₄ (417 мг, 10,9 ммоль) в THF (5 мл) при 25°C в течение 0,5 часа. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью 150 мл этилацетата (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 3), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения (1,1 г, выход 85%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,71 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,34-2,30 (m, 3H), 2,01-1,97 (m, 2H).

[00436] Пример 2E. Синтез 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-карбальдегида

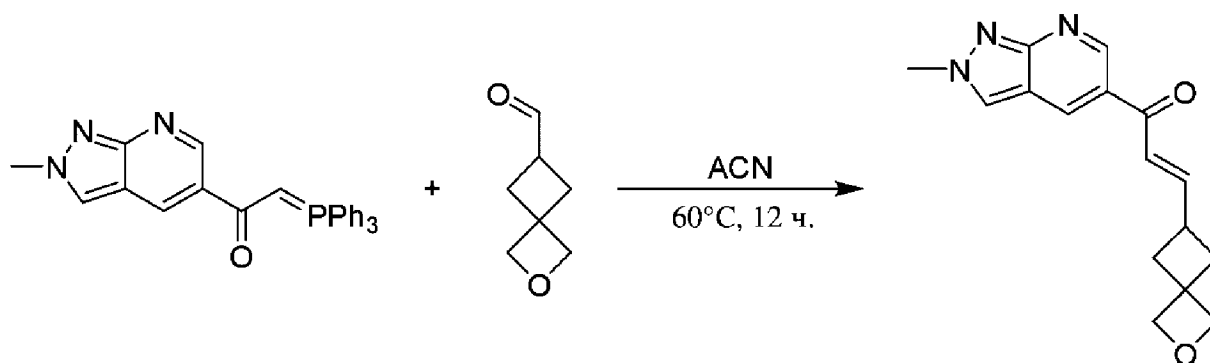


Пример 2D

Пример 2E

[00437] В раствор соединения из примера 2D (1,08 г, 8,43 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DMP (4,29 г, 10,1 ммоль, 3,1 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под давлением с получением целевого соединения (450 мг, выход 42%) в виде желтого масла.

[00438] Пример 2F. Синтез 1-(2-метил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-3-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)проп-2-ен-1-она



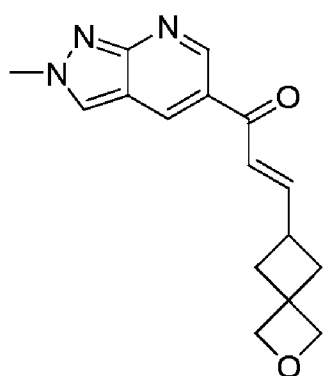
Пример 2C

Пример 2E

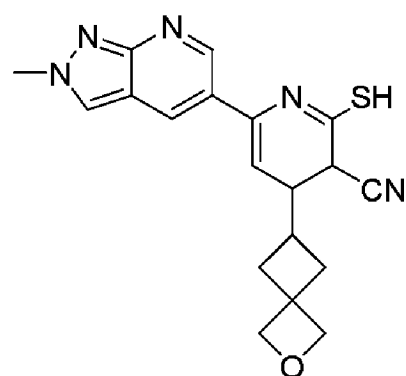
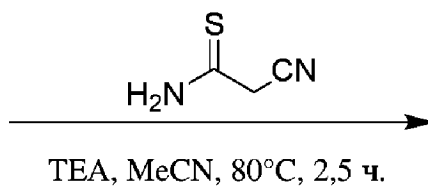
Пример 2F

[00439] В раствор соединения из примера 2E (369 мг, 2,93 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли соединение из примера 2C (1,28 г, 2,93 ммоль). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 12 часов. После охлаждения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат=от 5:1 до 0:1, затем этилацетат: метанол=от 30:1 до 0:1) с получением целевого соединения (350 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества.

[00440] Пример 2G. Синтез 6-(2-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-4-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-сульфанил-3,4-дигидропиридин-3-карбонитрила



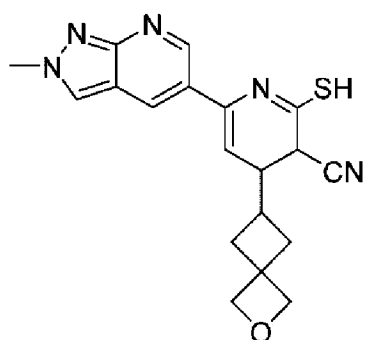
Пример 2F



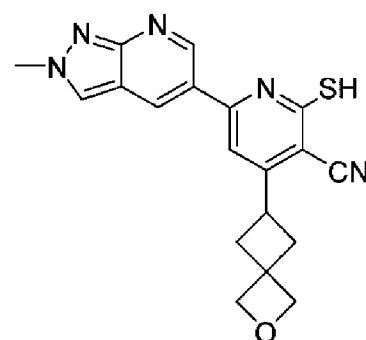
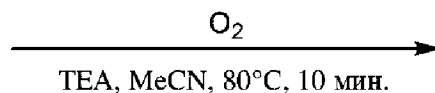
Пример 2G

[00441] В раствор соединения из примера 2F (300 мг, 1,06 ммоль) и 2-цианоацетамида (424 мг, 4,24 ммоль) добавляли ТЕА (321 мг, 3,18 ммоль, 0,4 мл) в АСН (10 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения (386 мг, неочищенное) в виде желтого масла.

[00442] Пример 2H. Синтез 6-(2-метилпиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-4-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-сульфанилпиридин-3-карбонитрила



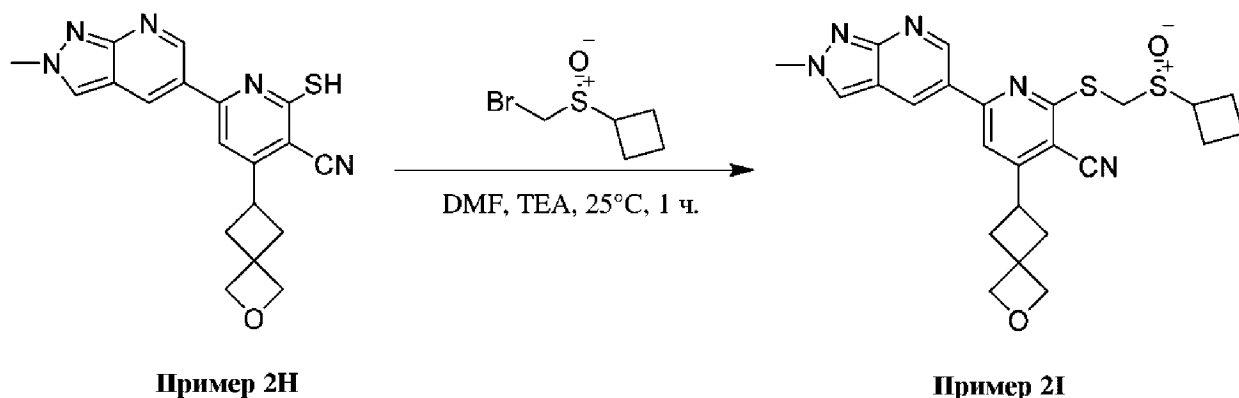
Пример 2G



Пример 2H

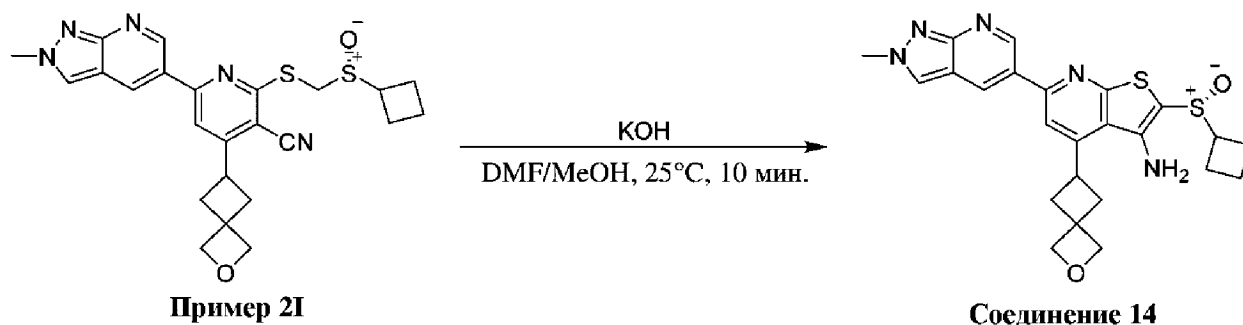
[00443] В раствор соединения из примера 2G (386 мг, 1,06 ммоль) добавляли ТЕА (213 мг, 2,11 ммоль, 0,3 мл) в АСН (10 мл) при O₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения (383 мг, неочищенное) в виде желтого масла.

[00444] Пример 2I. Синтез (R)-2-(((циклобутилсульфинил)метил)тио)-6-(2-метил-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-4-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)никотинитрила



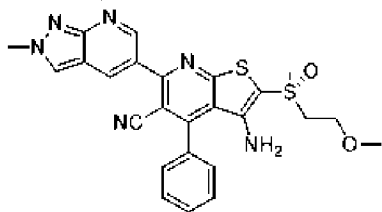
[00445] В раствор соединения из примера 2H (383 мг, 1,05 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли триэтиламин (2,0 экв.) и (R)-((бромметил)сульфинил)циклобутан (207 мг, 1,05 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 минут. Смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]) с получением целевого соединения (200 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,26 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,70-4,66 (m, 3H), 4,32 (s, 3H), 4,07 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,68-3,66 (m, 1H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 3H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,13-2,10 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 1H).

[00446] Пример 2. Синтез соединения 14

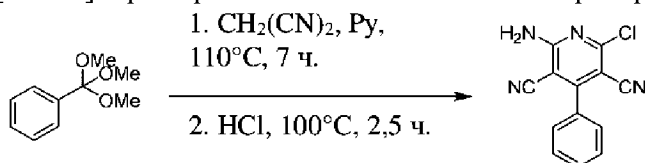


[00447] Пример 2. В раствор соединения из примера 2I (190 мг, 396 мкмоль, 1 экв.) в метаноле и N, N-диметилформамиде добавляли раствор гидроксида калия (5%, 0,6 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 минут. Смесь нейтрализовали водным раствором уксусной кислоты (10%) и концентрировали. Остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с получением целевого соединения (135 мг, выход 70%, чистота 98%) в виде желтого твердого вещества. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило +75,984°; LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺=480,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,29 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,56 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,67 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,63 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,94-3,91 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 3H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,40-2,37 (m, 3H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 2H).

[00448] Пример 3. Синтез (R)-3-амино-2-((2-метоксиэтил)сульфинил)-6-(2-метил-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-4-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрила (соединение 9)



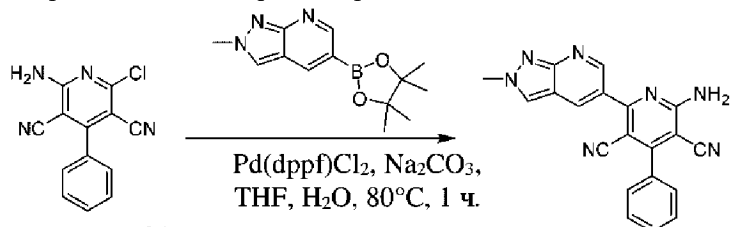
[00449] Пример 3А. Синтез 2-амино-6-хлор-4-фенилпиридин-3,5-дикарбонитрила



Пример 3А

[00450] В раствор триметоксиметилбензола (15 г, 82,3 ммоль, 14,1 мл) в пиридине (40 мл) добавляли пропандинитрил (10,9 г, 165 ммоль, 10,4 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 7 часов. После охлаждения добавляли HCl (12 М, 82,4 мл) и смесь перемешивали при 100°C еще в течение 2,5 часа. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и применяемый как таковой на следующей стадии. Получали целевое соединение (7,7 г, выход 37%) в виде желтого твердого вещества.

[00451] Пример 3В. Синтез 2-амино-6-(2-метил-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-4-фенилпиридин-3,5-дикарбонитрила

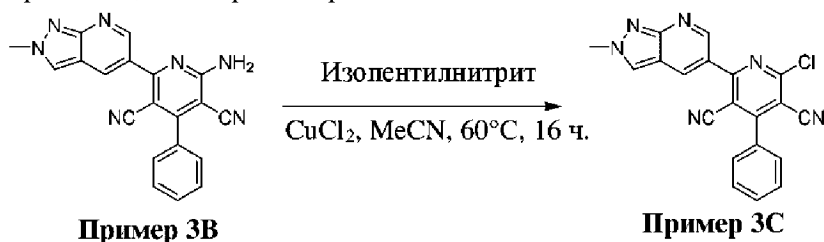


Пример 3А

Пример 3В

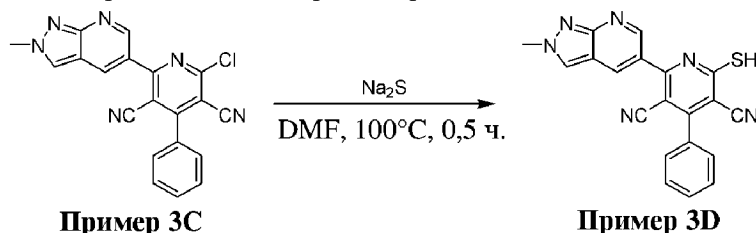
[00452] В раствор соединения из примера 3А (6,7 г, 26,3 ммоль, 1,0 экв) в тетрагидрофуране и воде добавляли карбонат натрия (2,0 экв.). Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида с дихлорметаном (0,05 экв.) и 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин (10,2 г, 39,5 ммоль). 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 с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения (2,2 г, выход 24%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,77 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,68-7,59 (m, 5H), 4,26 (s, 3H).

[00453] Пример 3С. Синтез 2-хлор-6-(2-метил-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-4-фенилпиридин-3,5-дикарбонитрила



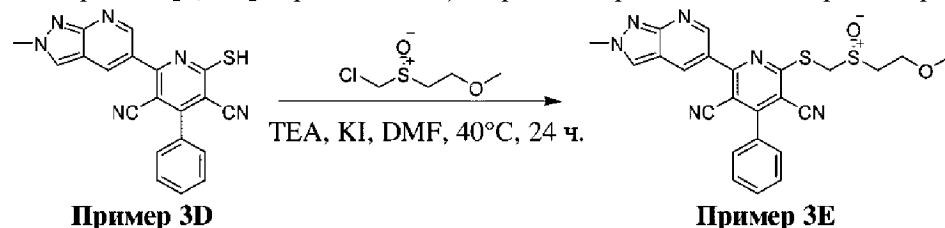
[00454] В раствор соединения из примера 3В (2,2 г, 6,26 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляли CuCl₂ (1,68 г, 12,5 ммоль) и изопентилнитрит (1,47 г, 12,5 ммоль, 1,69 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли 1 М HCl (30 мл) и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат=от 5:1 до 0:1, затем этилацетат: MeOH=50:1). Целевое соединение (0,2 г, выход 9%) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,31 (s, 1H), 8,28 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,69-7,57 (m, 5H), 4,27 (s, 3H).

[00455] Пример 3D. Синтез 2-меркапто-6-(2-метил-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-4-фенилпиридин-3,5-дикарбонитрила



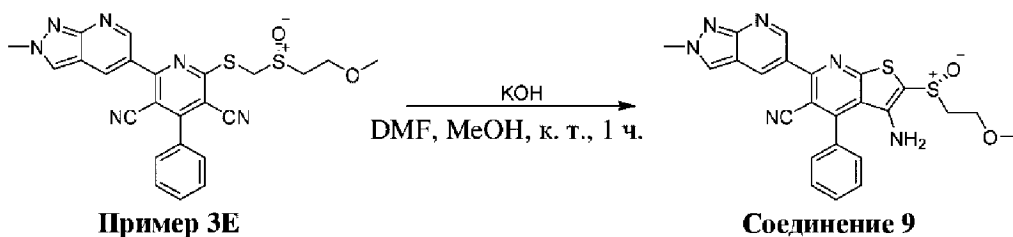
[00456] В раствор соединения из примера 3С (0,17 г, 458 мкмоль) в диметилформамиде (2 мл) добавляли Na₂S (42,9 мг, 550 мкмоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали непосредственно с получением целевого соединения (0,17 г, неочищенное) в виде желтого масла.

[00457] Пример 3Е. Синтез (R)-2-(((2-метоксиэтил)сульфинил)метил)тио)-6-(2-метил-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-4-фенилпиридин-3,5-дикарбонитрила



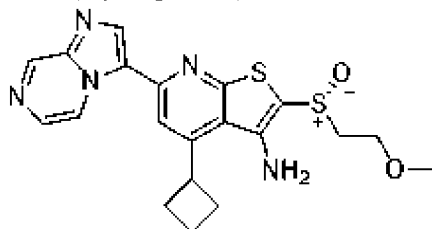
[00458] Пример 3Е получали с помощью процедуры, применяемой для примера 2I, начиная с примера 3D (170 мг, 461 мкмоль), KI (153 мг, 923 мкмоль) и (R)-1-((хлорметил)сульфинил)-2-метоксиэтана (72,3 мг, 461 мкмоль) с получением целевого соединения (170 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества.

[00459] Пример 3. Синтез соединения 9

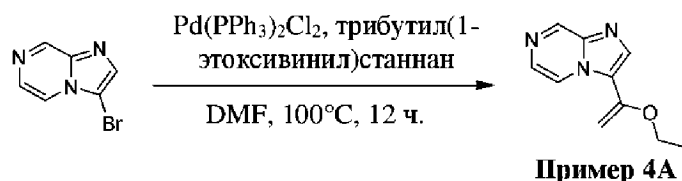


[00460] Соединение 9 получали с помощью процедуры, применяемой для примера 2, начиная с примера 3Е (170 мг, 348 мкмоль) с получением целевого соединения (10,2 мг, выход 6%, чистота 98,7%) в виде желтого твердого вещества. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило $+53,216^\circ$; LCMS: (ES+) масса/заряд (M+H) $^+$ =489,1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,21 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,67 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 3H), 7,48-7,41 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,82-3,7 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,23-3,16 (m, 1H).

[00461] Пример 4. Синтез (R)-4-циклобутил-6-(имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-2-((2-метоксиэтил)сульфинил)тиено[2,3-б]пиридин-3-амин (соединение 11)

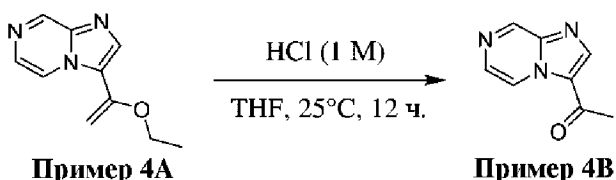


[00462] Пример 4А. Синтез 3-(1-этоксивинил)имидазо[1,2-а]пиразина



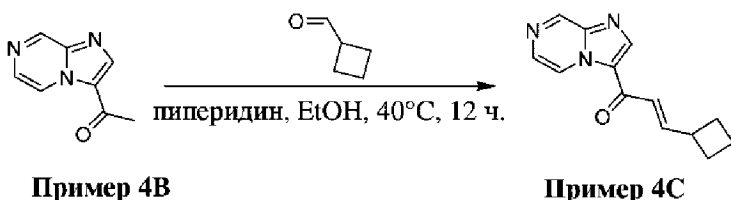
[00463] В раствор 3-бромимидазо[1,2-а]пиразина (2,7 г, 13,6 ммоль) в DMF (36 мл) добавляли трибутил-(1-этоксивинил)олово (1 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,05 экв.) при N_2 . Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и обрабатывали водным раствором фторида калия (12 г KF в 20 мл воды). Раствор перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Раствор фильтровали. Фильтрат разбавляли с помощью H_2O (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл \times 2), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Целевое соединение получали (2,3 г, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества.

[00464] Пример 4В. Синтез 1-(имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)этанона



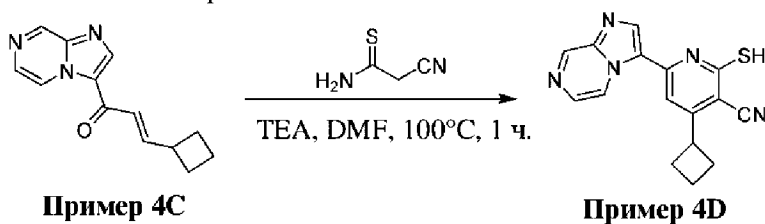
[00465] В раствор соединения из примера 4А (2,3 г, 12,2 ммоль) в THF (50 мл) добавляли HCl (1 М, 19,5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора NaHCO₃ (60 мл) при 25°C, а затем экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт растирали с DMF (30 мл) при 25°C в течение 5 мин. Целевое соединение (1,3 г, 66%) получали в виде коричневого твердого вещества.

[00466] Пример 4С. Синтез (Е)-3-циклобутил-1-(имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)проп-2-ен-1-она



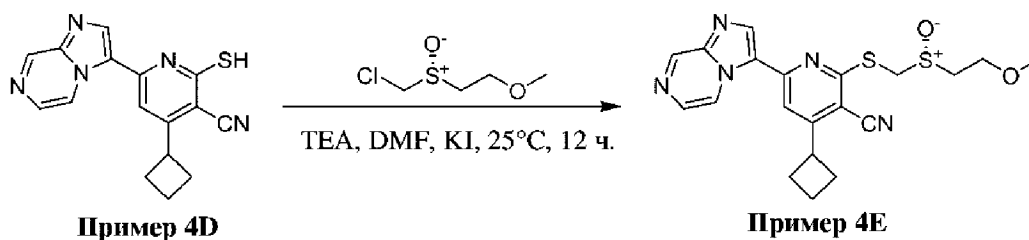
[00467] В раствор соединения из примера 4В (900 мг, 5,58 ммоль) и циклобутанкарбальдегида (1 экв.) в этиловом спирте (15 мл) добавляли пиперидин (2 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=от 5:1 до 0:1, затем этилацетат:метанол=от 30:1 до 0:1). Целевое соединение (600 мг, 47%) получали в виде коричневого твердого вещества.

[00468] Пример 4D. Синтез 4-циклобутил-6-(имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-2-меркаптотинотинитрила



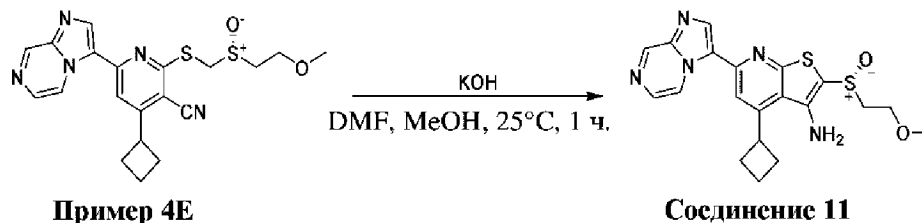
[00469] В раствор соединения из примера 4С (400 мг, 1,36 ммоль) и 2-цианотиоацетамида (204 мг, 2,04 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляли TEA (0,4 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00470] Пример 4Е. Синтез (R)-4-циклобутил-6-(имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-2-(((2-метоксиэтил)сульфинил)метил)тио)никотинитрила



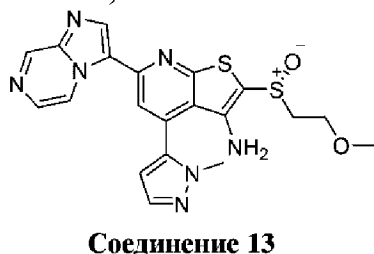
[00471] Пример 4E получали с помощью процедуры, применяемой для примера 2I, начиная с примера 4D (400 мг, 1,30 ммоль) и (R)-1-((хлорметил)сульфинил)-2-метоксиэтана (245 мг, 1,56 ммоль) с получением целевого соединения (200 мг, 73%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,52 (dd, $J_1=4,8$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 1H), 9,26 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,20 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,85-4,78 (m, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,36-2,16 (m, 3H), 2,03-1,95 (m, 1H).

[00472] Пример 4. Синтез соединения 11

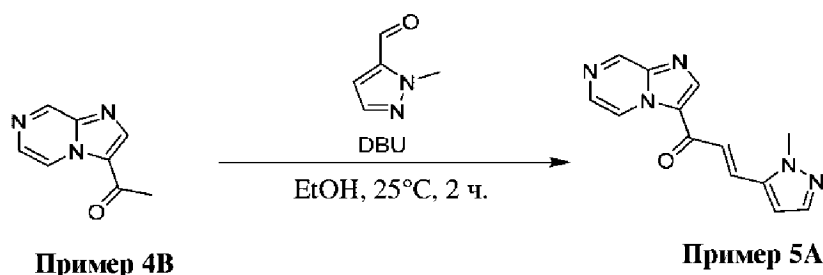


[00473] Соединение 11 получали с помощью процедуры, применяемой для примера 2, начиная с примера 4E (270 мг, 631 мкмоль) с получением целевого соединения (171,9 мг, выход 63%, чистота 98,9%) в виде желтого твердого вещества. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило $+148,851^\circ$; LCMS: (ES+) масса/заряд ($M+H$) $^+=428,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,81 (dd, $J_1=4,4$ Гц, $J_2=1,6$ Гц, 1H), 9,23 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,12 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=0,4$ Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 1H), 2,61-2,38 (m, 4H), 2,28-2,14 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H).

[00474] Пример 5. Синтез (R)-6-(имидазо[1,2-a]пиазин-3-ил)-2-(((2-метоксиэтил)сульфинил)-4-(1-метил-1H-пиазол-5-ил)тиено[2,3-b]пиазидин-3-амин (соединение 13)

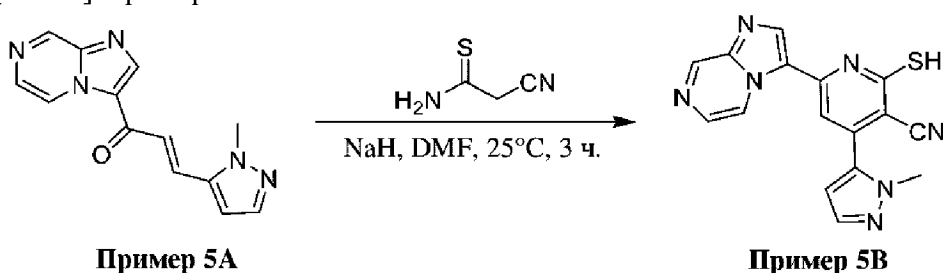


[00475] Пример 5A. (R)-6-(Имидазо[1,2-a]пиазин-3-ил)-2-(((2-метоксиэтил)сульфинил)метил)тио)-4-(1-метил-1H-пиазол-5-ил)никотинитрил



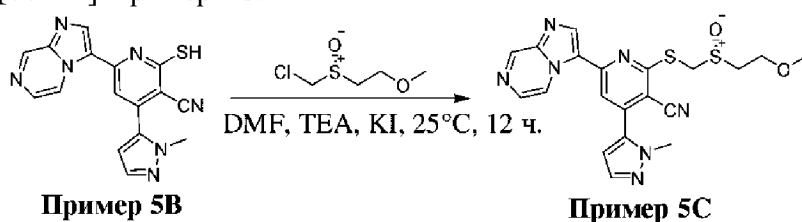
[00476] В раствор соединения из примера 4В (247 мг, 1,5 ммоль) и 2-метилпиразол-3-карбальдегида (253 мг, 2,3 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли DBU (467 мг, 3,1 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением примера 5А (400 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

[00477] Пример 5В.



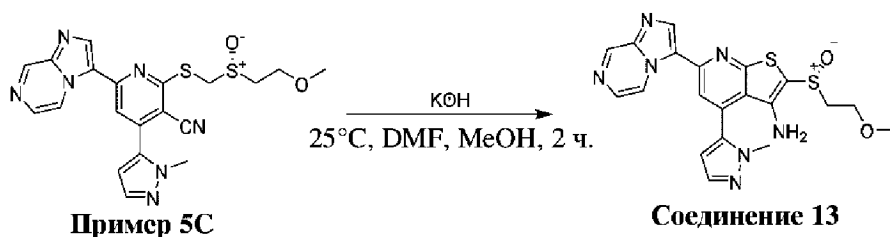
[00478] В раствор соединения из примера 5А (50 мг, 0,20 ммоль) и 2-цианотиоацетамида (40 мг, 0,39 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли NaH (24 мг, 0,59 ммоль, чистота 60%). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH (1 мл) при 25°C и затем концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения (65 мг, неочищенное) в виде желтой жидкости, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00479] Пример 5С.



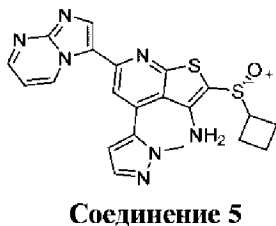
[00480] В раствор соединения из примера 5В (70 мг, 0,20 ммоль) и (R)-1-((хлорметил)сульфинил)-2-метоксиэтана (33 мг, 0,20 ммоль) в DMF (0,2 мл) добавляли KI (70 мг, 0,40 ммоль) и TEA (43 мг, 0,40 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (условие TFA; колонка: Phenomenex Gemini-NX C18, 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В%: от 28% до 38%, 7 мин.) с получением целевого соединения (60 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества.

[00481] Пример 5. Синтез соединения 13



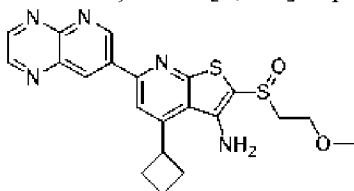
[00482] Соединение 13 получали с помощью процедуры, применяемой для примера 2, начиная с примера 5С (50 мг, 0,11 ммоль) с получением целевого соединения (17 мг, выход 33%, чистота 98%) в виде желтого твердого вещества. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило $+129,967^\circ$; LCMS: (ES^+) масса/заряд ($M+H$) $^+=454,1$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta=9,77$ (m, 1H), 9,18 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,57- 4,39 (m, 2H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,24-3,18 (m, 1H).

[00483] Пример 6. Синтез 2-[(R)-циклобутансульфинил]-6-{имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил}-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амина (соединение 5)

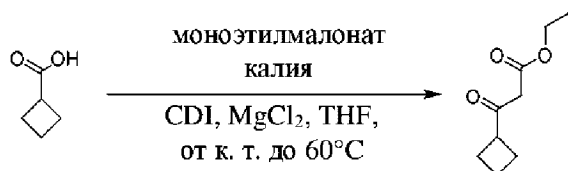


[00484] Соединение 5 получали, следуя процедуре, применяемой для примера 5, начиная с примера 5В и (R)-((бромметил)сульфинил)циклобутана. Соединение 5 выделяли в виде желтого твердого вещества. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило $+47,325^\circ$; LCMS: (ES^+) масса/заряд ($M+H$) $^+=450,2$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,63-8,62 (m, 1H), 8,53-8,51 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,67-7,66 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,97-6,95 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,61-4,51 (m, 2H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,41-2,37 (m, 2H), 2,29-2,28 (m, 1H), 2,13-2,09 (m, 2H).

[00485] Пример 7. 4-Циклобутил-2-(2-метоксиэтансульфинил)-6-{пиридо[2,3-b]пиазин-7-ил}тиено[2,3-b]пиридин-3-амин (соединение 7)

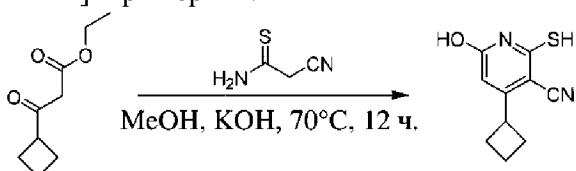


[00486] Пример 7А. 4-Циклобутил-2-(((2-метоксиэтил)тио)метил)тио)-6-(пиридо[2,3-b]пиазин-7-ил)никотинитрил

**Пример 7А**

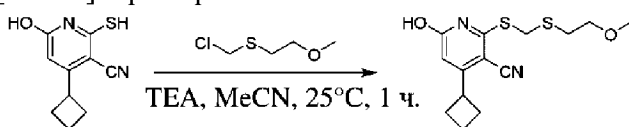
[00487] В раствор циклобутанкарбоновой кислоты (20 г, 199 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) добавляли CDI (34,01 г, 209 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. После охлаждения до 25°C в смесь добавляли хлорид магния (22,82 г, 239 ммоль) и моноэтилмалонат калия (37,40 г, 219 ммоль) и реакцию перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 1/0 до 100:1) с получением целевого соединения (30 г, выход 88%) в виде желтой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,15-4,09 (m, 2H), 3,39-3,28 (m, 3H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,21 (t, J=7,2 Гц, 3H).

[00488] Пример 7В.

**Пример 7А****Пример 7В**

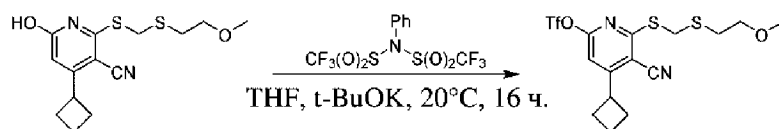
[00489] В раствор соединения из примера 7А (10 г, 58,75 ммоль) в метиловом спирте (100 мл) добавляли гидроксид калия (4,94 г, 88,13 ммоль) и 2-цианотиоацетамид (8,83 г, 88,13 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали с получением неочищенного соединения из примера 7В (12 г) в виде желтого твердого вещества.

[00490] Пример 7С.

**Пример 7В****Пример 7С**

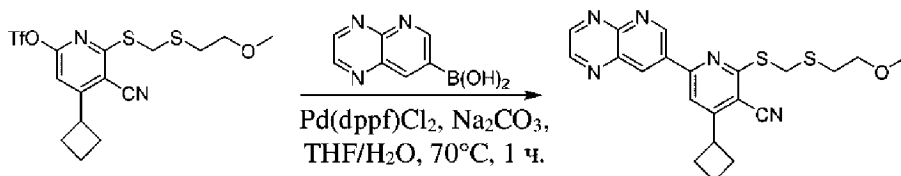
[00491] В раствор соединения из примера 7В (5 г, 24,2 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли триэтиламин (7,36 г, 72,7 ммоль) и (хлорметил)-(2-метоксиэтил)сульфан (2,73 г, 19,4 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного примера 7С (7,5 г) в виде желтого масла.

[00492] Пример 7D.

**Пример 7С****Пример 7D**

[00493] В раствор соединения из примера 7C (7,5 г, 24,2 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли трет-бутоксид калия (5,42 г, 48,3 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (12,95 г, 36,2 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 1/0 до 100/1) с получением целевого соединения (10 г), которое применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

[00494] Пример 7E.

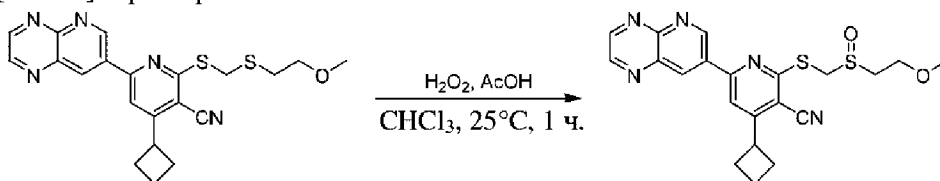


Пример 7D

Пример 7E

[00495] В раствор соединения из примера 7D (1,0 г, 2,26 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (5 мл) добавляли карбонат натрия (2,0 экв.). Затем в смесь добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида с дихлорметаном (0,05 экв.) и пиридо[2,3-b]пиазин-7-илбороновую кислоту (790 мг, 4,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Органическую фазу концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 10:1 до 1:1) с получением целевого соединения (0,2 г, выход 20%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,01 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,08 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,06 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,00 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,57 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,97 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,58-2,41 (m, 4H), 2,26-2,15 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H).

[00496] Пример 7F.

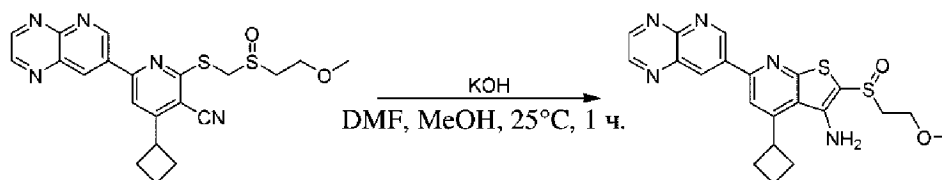


Пример 7E

Пример 7F

[00497] В раствор соединения из примера 7E (0,14 г, 330 мкмоль) в хлороформе (2 мл) добавляли уксусную кислоту (25 экв.) и пероксид водорода (75 мг, 661 мкмоль, 63 мкл, чистота 30%). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Повышали основность смеси с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия до pH=7 и экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Объединенные органические фазы концентрировали с получением целевого соединения (0,12 г, выход 82%) в виде желтого твердого вещества.

[00498] Пример 7. Синтез соединения 7

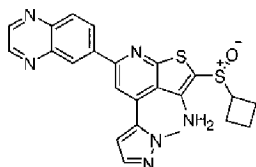


Пример 7F

Соединение 7

[00499] Соединение 7 получали с помощью процедуры, применяемой для примера 2, начиная с примера 7F (0,1 г, 227 мкмоль), с получением целевого соединения (6,0 мг, выход 5%) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺=440,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,01 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,12-9,09 (m, 2H), 9,02 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,29-4,27 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,35-3,29 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,51-2,44 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,09-2,05 (m, 1H).

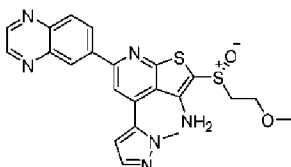
[00500] Пример 8. Синтез (R)-2-(циклобутилсульфинил)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(квиноксалин-6-ил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амина (соединение 1)



Соединение 1

[00501] Соединение 1 получали с помощью процедуры, применяемой для примера 4, начиная с 3-бромимидазо[1,2-a]пиразина, и с применением (R)-((бромметил)сульфинил)циклобутана. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило +165,379°; LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺=461,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9,06-8,94 (m, 3H), 8,77 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,71(s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,20-4,78 (m, 2H), 3,90 (m, J=8,0 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,77-2,60 (m, 1H), 2,29-2,11 (m, 3H), 2,09-1,87 (m, 2H).

[00502] Пример 9. Синтез 2-[(R)-2-метоксиэтансульфинил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(квиноксалин-6-ил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амина (соединение 4)

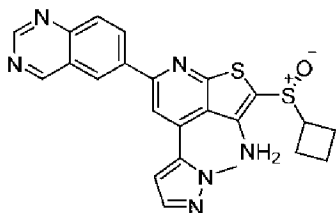


Соединение 4

[00503] Соединение 4 получали способом, аналогичным таковому, применяемому для примера 8, с применением (R)-1-((хлорметил)сульфинил)-2-метоксиэтана. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило +86,501°; LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺=465,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9,09-8,95 (m, 3H), 8,79 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,72 (m, 1H), 6,69 (s,

1H), 5,18-4,94 (m, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,28-3,21 (m, 1H).

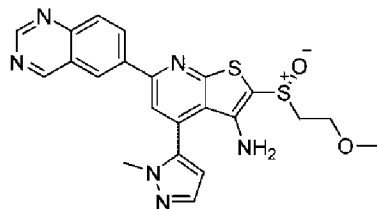
[00504] Пример 10. Синтез 2-[(R)-циклобутансульфинил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(хиназолин-6-ил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амина (соединение 10)



Соединение 10

[00505] Соединение 10 получали с помощью процедуры, применяемой для примера 4, начиная с 6-бромхиназолина, и с применением (R)-((бромметил)сульфинил)циклобутана. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило $+171,791^\circ$; LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺=461,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,53 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,74-8,70 (m, 2H), 8,19 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,53 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,62-4,52 (m, 2H), 4,00-3,92 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 2H).

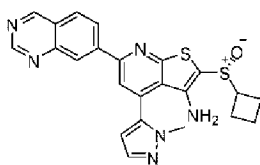
[00506] Пример 11. Синтез 2-[(R)-2-метоксиэтансульфинил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(хиназолин-6-ил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амина (соединение 15)



Соединение 15

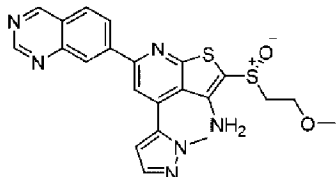
[00507] Соединение 15 получали способом, аналогичным таковому, применяемому для примера 10, с применением (R)-1-((хлорметил)сульфинил)-2-метоксиэтана. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило $+55,805^\circ$; LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺=465,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,54 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,75-8,71 (m, 2H), 8,21-8,18 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,53 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,60-4,52 (m, 2H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (s, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,31-3,29 (m, 1H).

[00508] Пример 12. Синтез 2-[(R)-циклобутансульфинил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(хиназолин-7-ил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амина (соединение 2)

**Соединение 2**

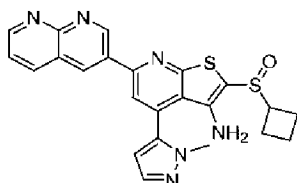
[00509] Соединение 2 получали с помощью процедуры, применяемой для примера 4, начиная с 7-бромхиназолина, и с применением (R)-((бромметил)сульфинил)циклобутана. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило $+127,389^\circ$; LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺=461,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,48 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,58-8,55 (m, 1H), 8,09 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,64-4,54 (m, 2H), 3,97 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 2H).

[00510] Пример 13. Синтез 2-[(R)-2-метоксиэтансульфинил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(хиназолин-7-ил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амин (соединение 16).

**Соединение 16**

[00511] Соединение 16 получали способом, аналогичным таковому, применяемому для примера 12, с применением (R)-1-((хлорметил)сульфинил)-2-метоксиэтана. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило $+57,551^\circ$; LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺=465,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,47 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,57 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,62-4,54 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,32-3,29 (m, 1H).

[00512] Пример 14. Операции синтеза 2-(циклобутансульфинил)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(1,8-нафтиридин-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амин и его энантиомеров (соединений 12, 26 и 27).

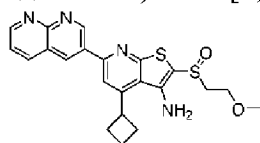
**Соединение 12**

[00513] Соединения 12, 26 и 27 получали способом, аналогичным таковому, применяемому для примера 7. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺=461,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 9,91 (d,

$J=2,8$ Гц, 1H), 9,34 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,14 (dd, $J_1=4,4$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 8,61 (dd, $J_1=4,0$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,11-4,96 (m, 2H), 3,90 (q, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,26-2,14 (m, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H).

[00514] Энантиомеры разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ в EtOH]; В%: от 55% до 55%, 4,0 мин.; 50 мин.) с получением (+)-энантиомера (20 мг, выход 38%, чистота 98%, 99% ee) и (-)-энантиомера (21 мг, выход 40%, чистота 99%, 97% ee) в виде желтых твердых веществ. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило $+175,541^\circ$ и $-130,767^\circ$.

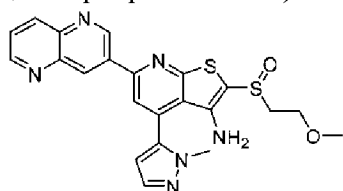
[00515] Пример 15. Синтез 4-циклобутил-2-(2-метоксиэтансульфинил)-6-(1,8-нафтиридин-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амин (соединение 6)



Соединение 6

[00516] Соединение 6 получали способом, аналогичным таковому, применяемому для примера 7. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES^+) масса/заряд ($\text{M}+\text{H}^+$)=439,1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 9,83 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,17-9,16 (m, 1H), 8,91 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,35-8,32 (m, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,30-3,27 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 4H), 2,27-2,15 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H).

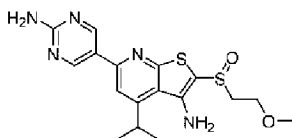
[00517] Пример 16. Синтез 2-(2-метоксиэтансульфинил)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(1,5-нафтиридин-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амин (соединение 3)



Соединение 6

[00518] Соединение 6 получали способом, аналогичным таковому, применяемому для примера 7. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES^+) масса/заряд ($\text{M}+\text{H}^+$)=465,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,82 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,09-9,06 (m, 1H), 9,04-9,01 (m, 1H), 8,52-8,48 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 6,59-6,53 (m, 1H), 4,60 (d, $J=26,4$ Гц, 2H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,36-3,28 (m, 1H).

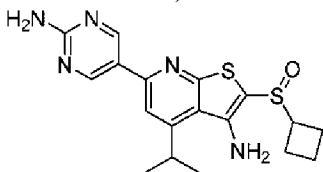
[00519] Пример 17. Операции синтеза 5-{3-амино-2-[2-метоксиэтансульфинил]-4-(пропан-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6-ил}пиримидин-2-амин и его энантиомеров (соединения 18 и 19).

**Пример 17**

[00520] Пример 17 получали способом, аналогичным таковому, применяемому для примера 7. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺=392,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,02 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,81-3,61 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,35-3,27 (m, 1H), 1,48 (dd, J₁=6,8 Гц, J₂=4,0 Гц, 6H).

[00521] Энантиомеры (соединения 18 и 19) разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O в MeOH]; V%: от 60% до 60%, 3,8 мин.; 99 мин.) с получением (+)-энантиомера (76,0 мг, выход 42%, чистота 98,7%, 98,7% ee) и (-)-энантиомера (61,4 мг, выход 34%, чистота 98,4%, 93,9% ee) в виде желтых твердых веществ. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило +159,997° и -134,476°.

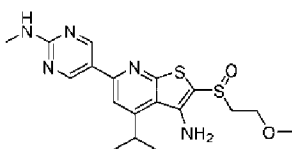
[00522] Пример 18. Операции синтеза 5-{3-амино-2-[(циклобутансульфинил]-4-(пропан-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6-ил}пиримидин-2-амин и его энантиомеров (соединений 20 и 21).

**Соединение 18**

[00523] Пример 18 получали способом, аналогичным таковому, применяемому для примера 7. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺=388,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,99 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,41-2,37 (m, 2H), 2,27-2,25 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 2H), 1,47-1,44 (m, 6H).

[00524] Энантиомеры (соединения 20 и 21) разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O в ETOH]; V%: от 60% до 60%, 6,4; 150 мин.) с получением (+)-энантиомера (40,7 мг, выход 35%, чистота 99%, 100% ee) и (-)-энантиомера (108,7 мг, выход 93%, чистота 99%, 100% ee) в виде желтых твердых веществ. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило +73,213° и -51,454°.

[00525] Пример 19. Операции синтеза 5-{3-амино-2-[(R)-2-метоксиэтансульфинил]-4-(пропан-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6-ил}-N-метилпиримидин-2-амин и его энантиомеров (соединений 22 и 23).

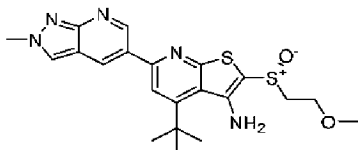
**Соединение 19**

[00526] Пример 19 получали способом, аналогичным таковому, применяемому для примера 7. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺=406,2.

[00527] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,99 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,74-3,61 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,30-3,29 (m, 1H), 3,10 (d, J=4,8 Гц, 3H), 1,45 (dd, J₁=6,8 Гц; J₂=3,6 Гц, 6H).

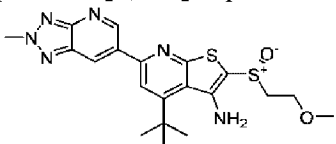
[00528] Энантимеры (соединения 22 и 23) разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O в MeOH]; В%: от 40% до 40%, 2,1 мин.; 110 мин.) с получением (+)-энантиомера (36,6 мг, выход 48%, чистота 99%, 100% ee) и (-)-энантиомера (15,7 мг, выход 20%, чистота 99%, 97% ee) в виде желтых твердых веществ. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило +26,829° и -43,948°.

[00529] Пример 20. Синтез 4-трет-бутил-2-[(R)-2-метоксиэтансульфинил]-6-{2-метил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил}тиено[2,3-b]пиридин-3-амин (соединение 28).

**Соединение 28**

[00530] Соединение 28 получали способом, аналогичным таковому, применяемому для примера 2. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило +52,958°; LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺=444,1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,37 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,99 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 4H), 1,65 (s, 9H).

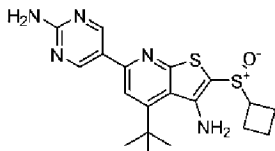
[00531] Пример 21. 4-трет-Бутил-2-[(R)-2-метоксиэтансульфинил]-6-{2-метил-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-6-ил}тиено[2,3-b]пиридин-3-амин (соединение 29)

**Соединение 29**

[00532] Соединение 29 получали способом, аналогичным таковому, применяемому для примера 2. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное

вращение составило +60,649°; LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺=445,1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,56 (s, 1H), 9,16 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,61 (s, 3H), 3,79-3,77 (m, 1H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 1H), 3,33-3,21 (m, 4H), 1,66 (s, 9H).

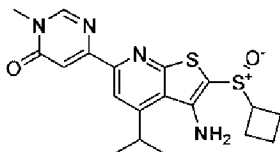
[00533] Пример 22. Синтез 5-{3-амино-4-трет-бутил-2-[(R)-циклобутансульфинил]тиено[2,3-b]пиридин-6-ил}пиримидин-2-амина (соединение 35)



Соединение 35

[00534] Соединение 35 получали способом, аналогичным таковому, применяемому для примера 4. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило +141,610°; LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺=402,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,00 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,26-2,25 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,66 (s, 9H).

[00535] Пример 23. Синтез 6-{3-амино-2-[(R)-циклобутансульфинил]-4-(пропан-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6-ил}-3-метил-3,4-дигидропиримидин-4-она (соединение 33)

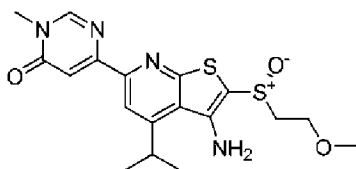


Соединение 33

[00536] Соединение 33 получали способом, аналогичным таковому, применяемому для примера 4. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило 84,623°; LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺=403,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,49-2,34 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 2H), 1,48 (dd, J₁=10,4 Гц, J₂=6,8 Гц, 6H).

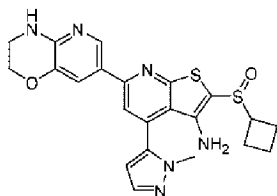
[00537] Например, соединение 33 можно получать способом, аналогичным таковому, применяемому для примера 4, с применением 6-бром-3-метилпиримидин-4(3H)-она вместо 3-бромимидазо[1,2-a]пиразина, изобутиральдегида вместо циклобутанкарбальдегида и (R)-((бромметил)сульфинил)циклобутана вместо (R)-1-((хлорметил)сульфинил)-2-метоксиэтана. 6-Бром-3-метилпиримидин-4(3H)-он является доступным из коммерческих источников (например, AstaTech, № по кат. AC9854), или его можно получать путем метилирования 6-бромпиримидин-4(3H)-она, как описано в примере 140 (стадия А) международной публикации № WO 2014/081617.

[00538] Пример 24. Синтез 6-{3-амино-2-[(R)-2-метоксиэтансульфинил]-4-(пропан-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6-ил}-3-метил-3,4-дигидропиримидин-4-она (соединение 34)

**Соединение 34**

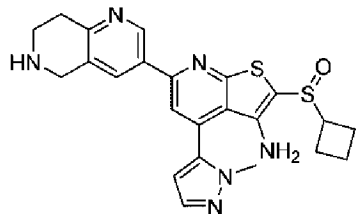
[00539] Соединение 34 получали способом, аналогичным таковому, применяемому для примера 23, с применением (R)-1-((хлорметил)сульфинил)-2-метоксиэтана. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило $+48,960^\circ$; LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺=407,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,36-3,28 (m, 1H), 1,50 (t, J=6,8 Гц, 6H).

[00540] Пример 25. Синтез 2-(циклобутансульфинил)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-{2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ил}тиено[2,3-b]пиридин-3-амин (соединение 30).

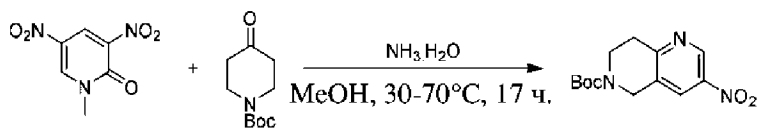
**Соединение 30**

[00541] Соединение 30 получали способом, аналогичным таковому, применяемому для примера 7. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) масса/заряд (M+H)⁺=467,1. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,51-4,27 (m, 2H), 4,26-4,25 (m, 2H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64-3,62 (m, 2H), 2,80-2,78 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 2H), 2,23-2,22 (m, 1H), 2,09-2,05 (m, 2H).

[00542] Пример 26. Синтез 2-(циклобутансульфинил)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амин (соединение 31)

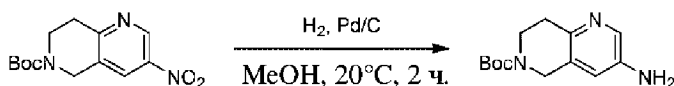
**Соединение 31**

[00543] Пример 26А. трет-Бутил-3-нитро-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-карбоксилат

**Пример 26А**

[00544] Суспендировали 1-метил-3,5-динитропиридин-2-он (2,0 г, 10,0 ммоль) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (2,2 г, 11,0 ммоль) в MeOH (20 мл) и полученную смесь обрабатывали с помощью NH₃H₂O (4,55 г, 39,0 ммоль, 5 мл, чистота 30%). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 5 часов, затем обеспечивали ее отстаивание при 30°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали с удалением растворителя. Реакционную смесь разделяли между водой (30 мл) и DCM (90 мл). Органическую фазу разделяли, промывали солевым раствором (20 мл × 3), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат= от 5/1 до 1/1) с получением целевого соединения (2 г, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=9,25 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,28-8,18 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,81 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,12 (t, J=5,8 Гц, 2H), 1,51 (s, 9H).

[00545] Пример 26В. трет-Бутил-3-амино-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-карбоксилат

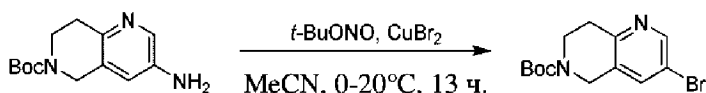


Пример 26А

Пример 26В

[00546] В раствор соединения из примера 26А (0,2 г, 716 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (0,1 г, чистота 10%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм) при 20°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали с удалением твердого вещества. Затем фильтрат концентрировали с удалением растворителя с получением целевого соединения (180 мг, неочищенное) в виде бесцветного масла.

[00547] Пример 26С. трет-Бутил-3-бром-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-карбоксилат

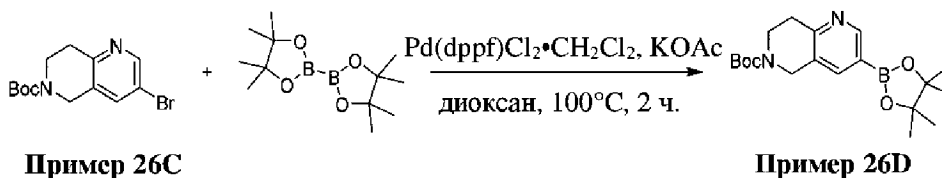


Пример 26В

Пример 26С

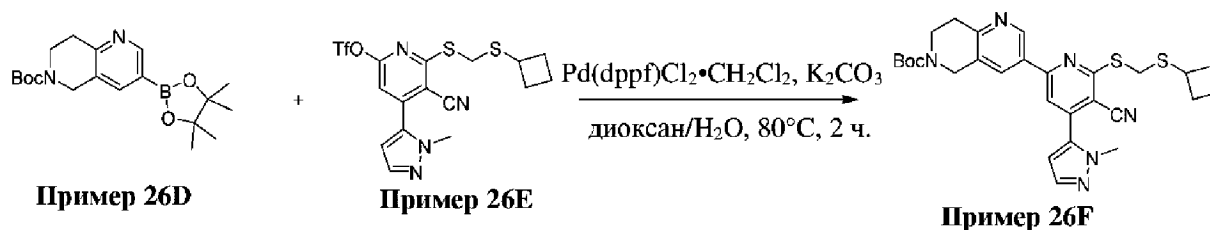
[00548] Добавляли CuBr₂ (241,9 мг, 1,08 ммоль) в раствор из примера 26В (180 мг, 722 мкмоль) в MeCN (6 мл) при 20°C с последующим добавлением по каплям трет-бутилнитрита (89,3 мг, 866 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем при 20°C в течение 12 часов. Смесь выливали в 30 мл воды, фильтровали и экстрагировали три раза, каждый с помощью 30 мл ЕА. Объединенные органические фазы дважды промывали, каждый раз с помощью 30 мл солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с удалением растворителя с получением целевого соединения (200 мг, выход 88%) в виде коричневого масла.

[00549] Пример 26D. трет-Бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-карбоксилат



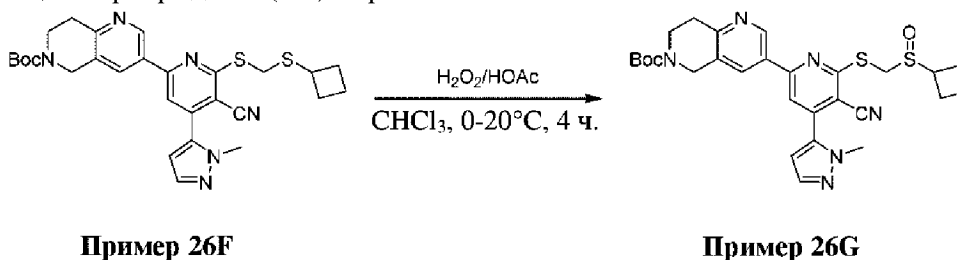
[00550] В раствор соединения из примера 26С (150 мг, 479 мкмоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (182 мг, 718 мкмоль) и KOAc (141 мг, 1,44 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (78,2 мг, 95,8 мкмоль). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100°C в течение 2 часов. Полученный в результате раствор диоксана применяли как таковой в следующей реакции.

[00551] Пример 26F. трет-Бутил-3-(5-циано-6-(((циклобутилтио)метил)тио)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5Н)-карбоксилат



[00552] Пример 26Е получали способом, аналогичным таковому, применяемому для получения из примера 7D. Дегазировали смесь соединения из примера 26D (170 мг, 472 мкмоль), соединения из примера 26Е (219 мг, 472 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (38,5 мг, 47,2 мкмоль), K₂CO₃ (130 мг, 944 мкмоль) в диоксане (3 мл) и H₂O (1 мл) и продували с помощью N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь разделяли между водой (30 мл) и ЕА (100 мл). Органическую фазу разделяли, промывали солевым раствором (30 мл × 2), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат= от 1/0 до 1/1) с получением целевого соединения (90 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества.

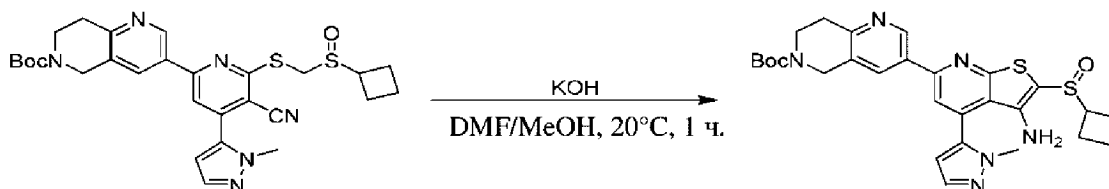
[00553] Пример 26G. трет-Бутил-3-(5-циано-6-(((циклобутилсульфинил)метил)тио)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5Н)-карбоксилат



[00554] В раствор соединения из примера 26F (80 мг, 146 мкмоль) в CHCl₃ (3 мл) добавляли HOAc (175 мг, 2,92 ммоль) и H₂O₂ (82,6 мг, 729 мкмоль, чистота 30%) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов. Смесь гасили путем добавления 10 мл

раствора NaHCO_3 и 20 мл насыщенного раствора Na_2SO_3 . Реакционную смесь разделяли между водой (10 мл) и DCM (50 мл). Органическую фазу разделяли, промывали солевым раствором (20 мл \times 2), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения (95 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

[00555] Пример 26H. трет-Бутил-3-(3-амино-2-(циклобутилсульфинил)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6-ил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-карбоксилат

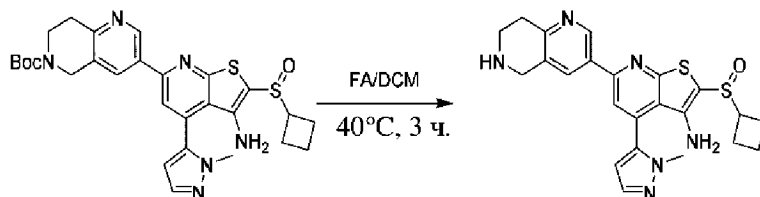


Пример 26G

Пример 26H

[00556] В раствор соединения из примера 26G (90 мг, 159 мкмоль) в DMF (3 мл) и MeOH (3 мл) добавляли KOH (17,9 мг, 319 мкмоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь гасили путем добавления 10 мл воды. Желтое твердое вещество фильтровали и применяли для следующей стадии без очистки.

[00557] Пример 26. Синтез соединения 31.

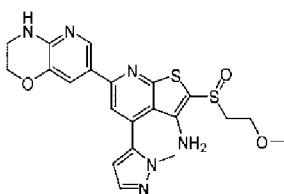


Пример 26H

Соединение 31

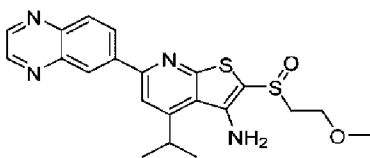
[00558] В раствор соединения из примера 26H (80 мг, 142 мкмоль) в DCM (4 мл) добавляли муравьиную кислоту (4,88 г, 4,00 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 3 часов. Смесь выливали в 200 мл насыщенного раствора NaHCO_3 . Смесь экстрагировали с помощью DCM (50 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл \times 2), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с удалением растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela DuraShell C18 150 \times 25 мм \times 5 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; V%: от 21% до 51%, 10 мин.) с получением целевого соединения (9 мг, выход 13%) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES^+) масса/заряд ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =465,1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =9,06 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,68 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,50 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,63-4,45 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,37-3,30 (m, 2H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,93-2,74 (m, 1H), 2,44-2,33 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 2H).

[00559] Пример 27. 2-(2-Метоксиэтансульфинил)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-{2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ил}тиено[2,3-b]пиридин-3-амин (соединение 32).

**Соединение 32**

[00560] Соединение 32 получали способом, аналогичным таковому, применяемому для примера 7. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ES+) масса/заряд (M+H)⁺ = 471,1. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,47-6,46 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,49-4,43 (m, 2H) 4,27-4,26 (m, 2H), 4,26-4,25 (m, 1H), 4,26-3,86 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,38-3,25 (m, 1H).

[00561] Пример 28. Операции синтеза 2-[2-метоксиэтансульфинил]-4-(пропан-2-ил)-6-(квиноксалин-6-ил)тиено[2,3-b]пиридин-3-амин и его энантиомеров (соединений 24 и 25)

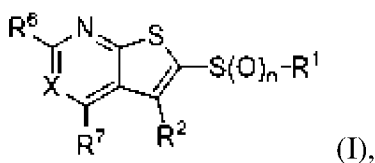
**Пример 28**

[00562] Пример 28 получали способом, аналогичным таковому, применяемому для примера 7. Целевое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,90-8,88 (m, 2H), 8,71 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,66-8,64 (m, 1H), 8,22-8,19 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,02-3,91 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,35-3,31 (m, 1H), 1,50 (dd, J₁=6,8 Гц; J₂ = 8,8 Гц, 6H).

[00563] Энантиомеры (соединения 24 и 25) разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O в EtOH]; V%: от 50% до 50%, 4,3 мин.; 60 мин.) с получением (+)-энантиомера (107,5 мг, выход 84%, чистота 98%, 100% ee) и (-)-энантиомера (58,7 мг, выход 46%, чистота 99%, 98% ee) в виде желтых твердых веществ. При определении вращения плоскости поляризации света продемонстрировали, что удельное вращение составило +49,022° и -46,314°; LCMS: (ES+) масса/заряд (M+H)⁺ = 427,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,88-8,85 (m, 2H), 8,67 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,63-8,60 (m, 1H), 8,19-8,15 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,32-3,29 (m, 1H), 1,50 (dd, J₁=6,8 Гц; J₂ = 21,6 Гц, 6H).

Пронумерованные варианты осуществления

[00564] Вариант осуществления 1. Соединение формулы (I):



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

R^1 представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, алкиленциклоалкил, алкиленалкокси, гетероцикл или алкиленгетероцикл;

R^2 представляет собой $-NH_2$, CN или $-NHC(O)(C_1-C_6\text{алкил})$;

R^6 представляет собой  ,
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 $-OH$, $-O$ -алкилен- OH , $-O$ -алкилен- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ (алкилен- OH), $-N(R^5)$ (алкилен- O -алкил), алкил, $-алкилен-OH$, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл,

$-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ (алкилен- OH), $-C(O)$ -алкил, $-C(O)O$ -алкил или $-S(O)_m$ -алкил, где каждый из циклоалкила и гетероцикла 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, $-алкилен-O$ -алкил, алкокси, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл или

$-алкилен-арил$, необязательно замещенный R^8 , где если R^4 представляет собой оксо, и R^7 представляет собой арил или гетероарил, то оксо не нарушает валентность арила или гетероарила;

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 , $-C(O)$ -алкил, $-C(O)O$ -алкил, $-алкилен-COOH$ или $-S(O)_m$ -алкил;

R^8 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси;

R^9 представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

R^{10} представляет собой $-OH$, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси;

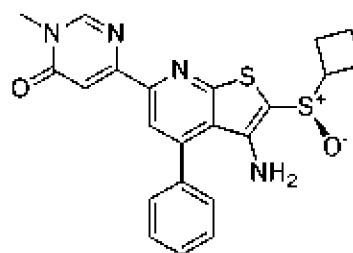
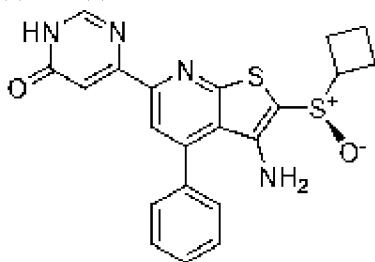
R^{11} представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

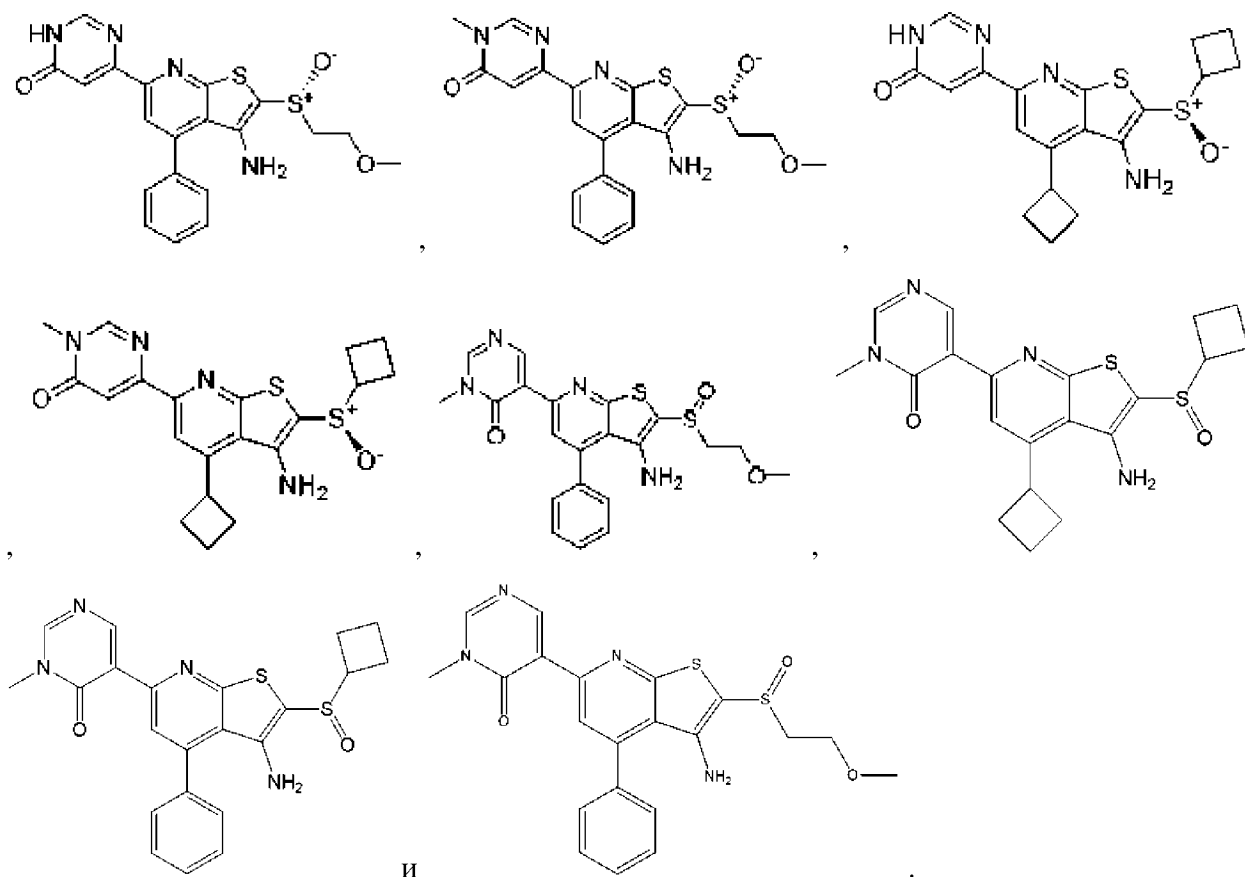
X представляет собой N или CH;

m равняется 0, 1 или 2; и

n равняется 0, 1 или 2;

где соединение является отличным от:





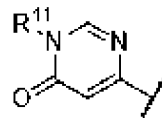
[00565] Вариант осуществления 2. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или $-(C_1$ - C_3 алкилен)- $(C_1$ - C_3 алкокси).

[00566] Вариант осуществления 3. Соединение в соответствии с вариантами осуществления 1 или 2, где R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, $-(CH_2)_p$ -циклопропил, $-(CH_2)_p$ -циклобутил, $-(CH_2)_p$ -циклопентил, $-(CH_2)_p$ -циклогексил или $-(CH_2)_p$ - OCH_3 ; при этом p равняется 1, 2 или 3.

[00567] Вариант осуществления 4. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3, где R^2 представляет собой NH_2 .

[00568] Вариант осуществления 5. Соединение в соответствии с любым из

вариантов осуществления 1-4, где R^6 представляет собой



[00569] Вариант осуществления 6. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5, где R^{11} представляет собой H или метил.

[00570] Вариант осуществления 7. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6, где R^7 представляет собой фенил, алкил или циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

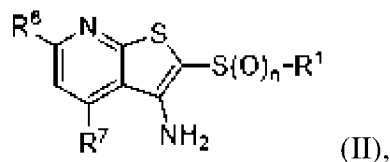
[00571] Вариант осуществления 8. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, где R^7 представляет собой линейный или разветвленный нециклический C_1 - C_6 алкил.

[00572] Вариант осуществления 9. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-8, где R^7 представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил.

[00573] Вариант осуществления 10. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-9, где X представляет собой СН.

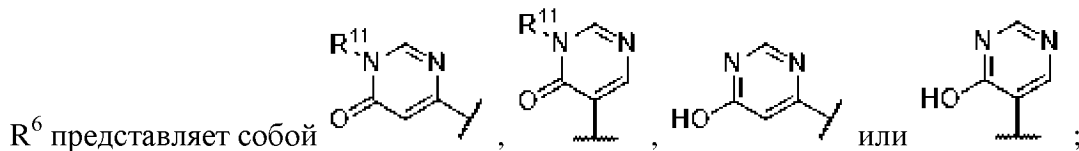
[00574] Вариант осуществления 11. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-10, где *n* равняется 1.

[00575] Вариант осуществления 12. Соединение формулы (II):



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

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или $-(C_1$ - C_3 алкилен)-(C_1 - C_3 алкокси);

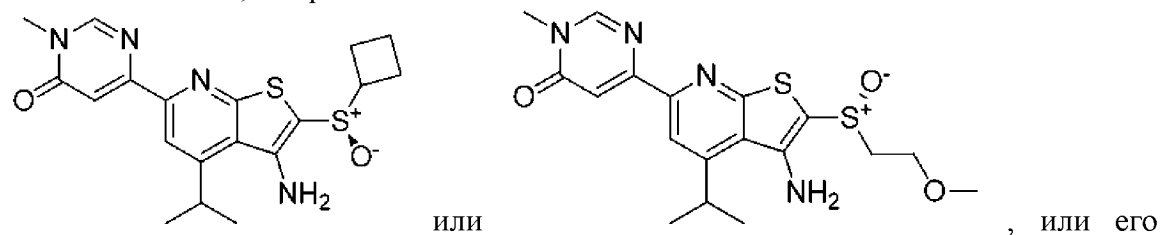


R^7 представляет собой линейный или разветвленный нециклический C_1 - C_6 алкил;

R^{11} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; и

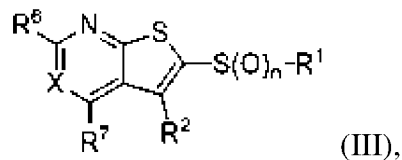
n равняется 0, 1 или 2.

[00576] Вариант осуществления 13. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или 12, выбранное из:



фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват.

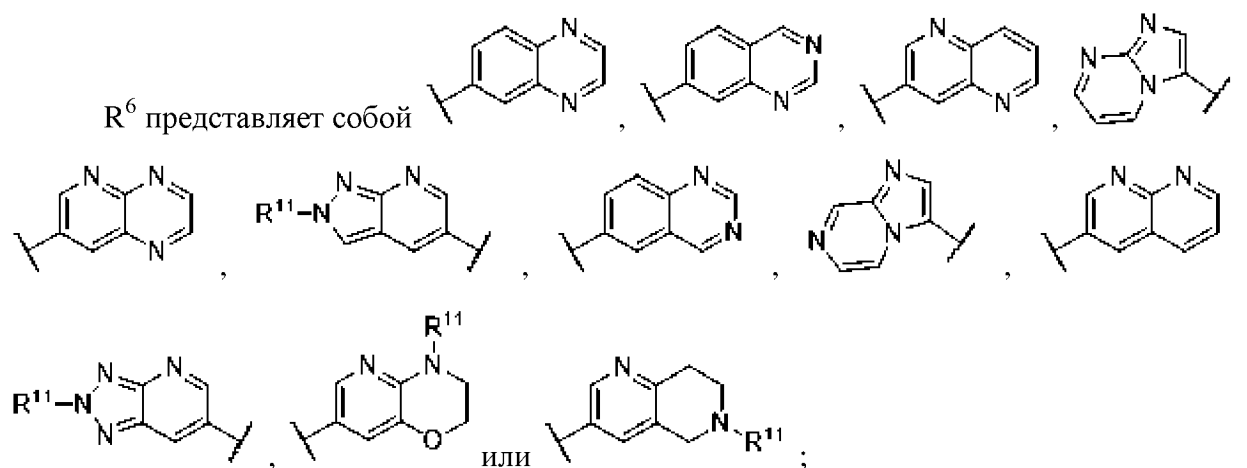
[00577] Вариант осуществления 14. Соединение формулы (III):



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

R^1 представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, алкиленциклоалкил, алкиленалкокси, гетероцикл или алкиленгетероцикл;

R^2 представляет собой $-NH_2$, CN или $-NHC(O)(C_1$ - C_6 алкил);



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^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, $-алкилен-O$ -алкил, алкокси, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил или $-алкилен-арил$, необязательно замещенный R^8 , где если R^4 представляет собой оксо, и R^7 представляет собой арил или гетероарил, то оксо не нарушает валентность арила или гетероарила;

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

R^8 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси;

R^9 представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

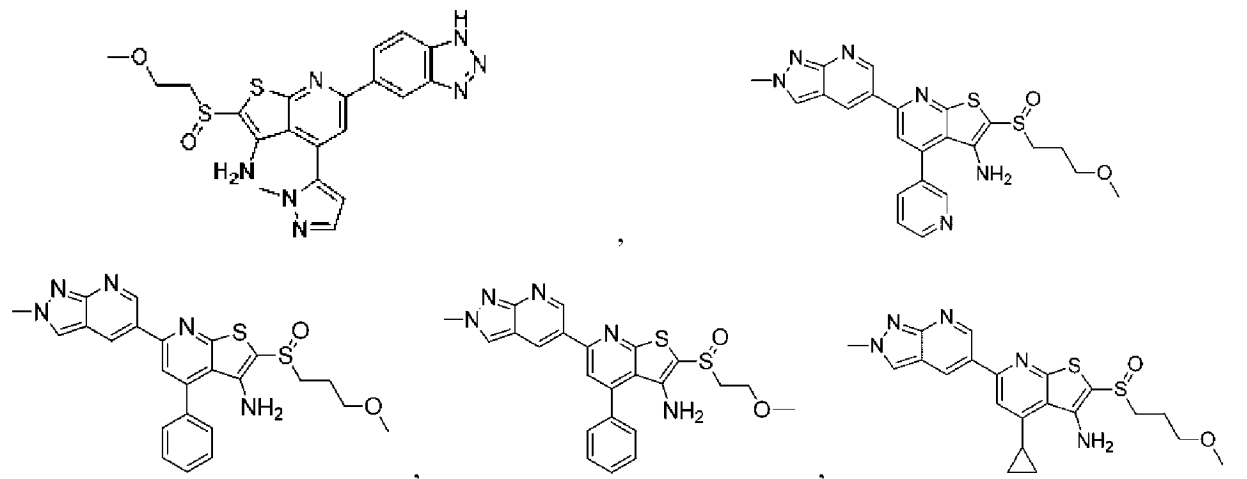
R^{11} представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

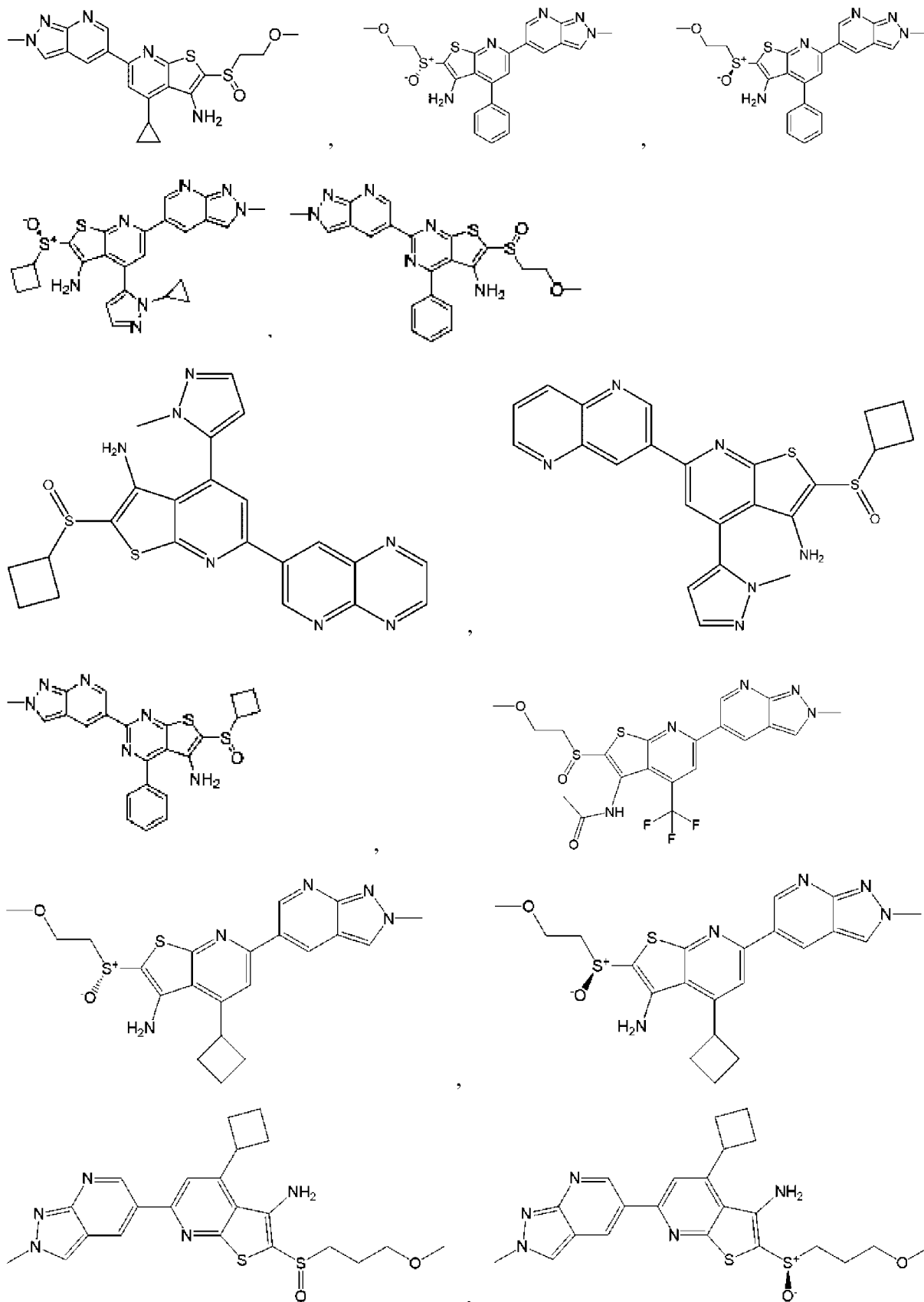
X представляет собой N или CH ;

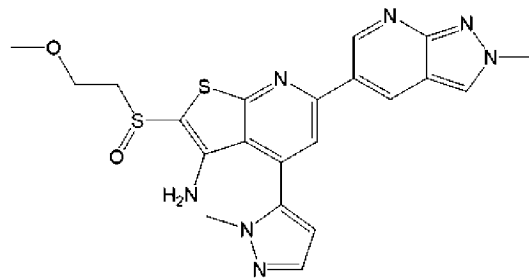
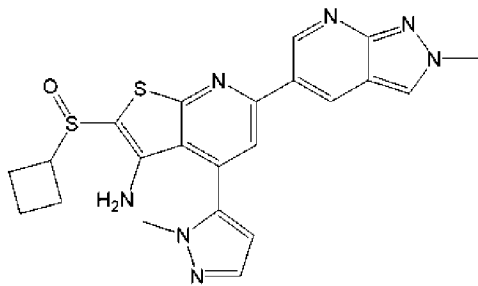
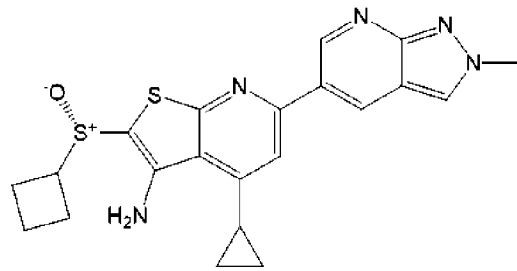
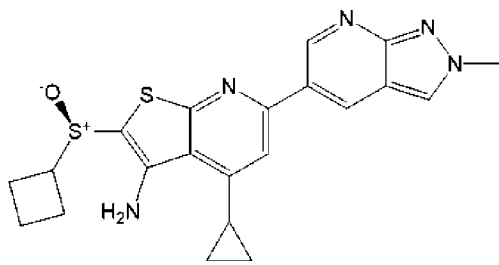
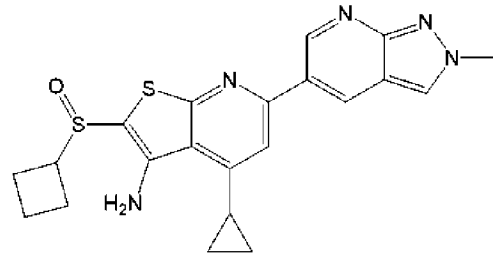
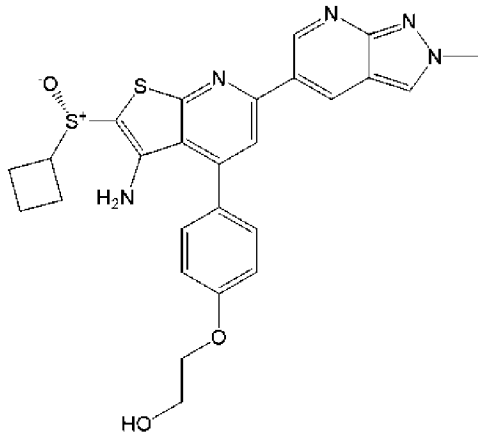
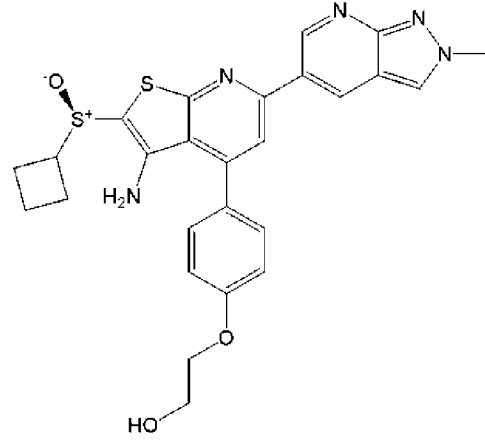
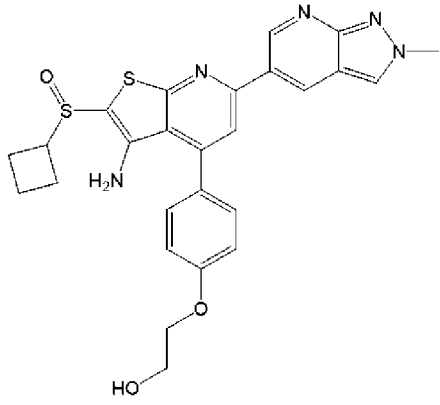
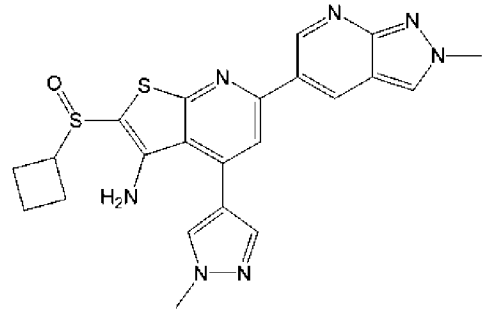
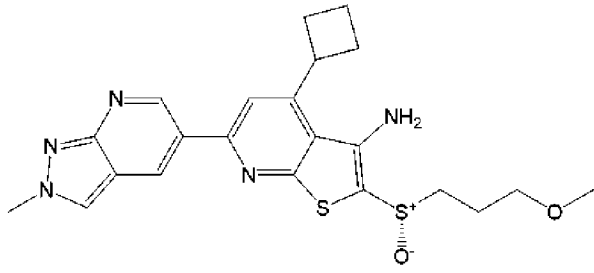
m равняется 0, 1 или 2; и

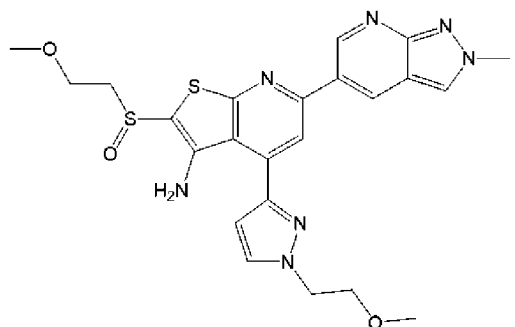
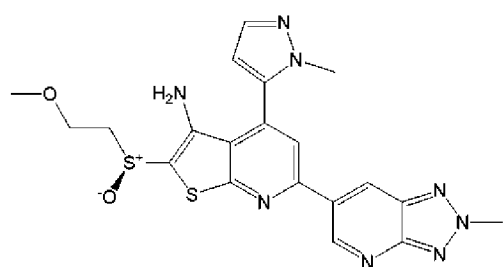
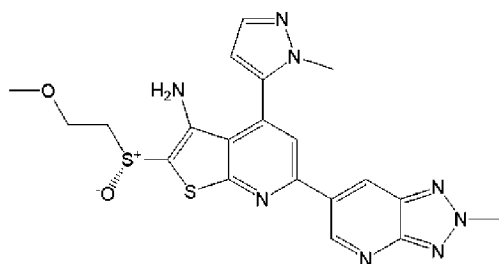
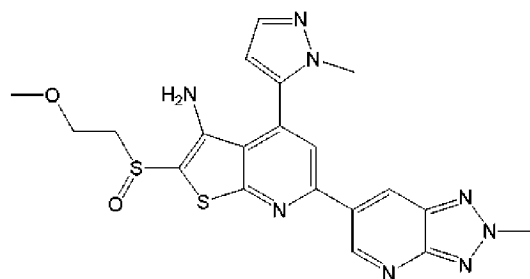
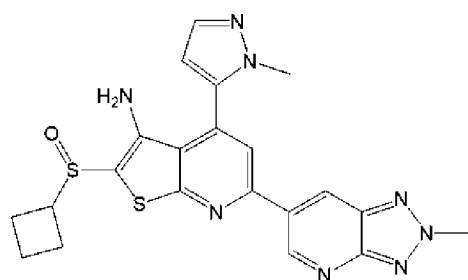
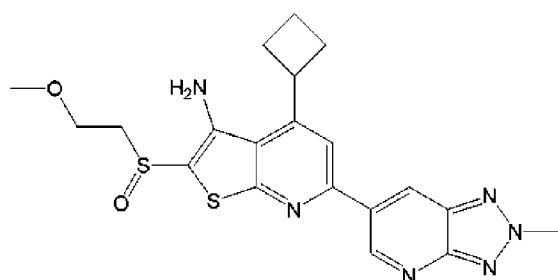
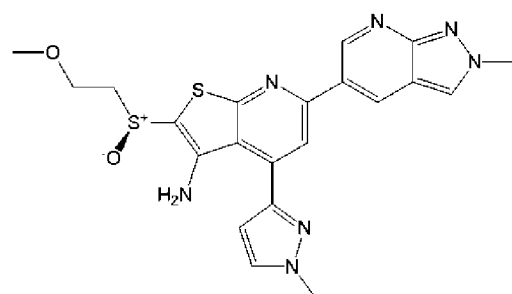
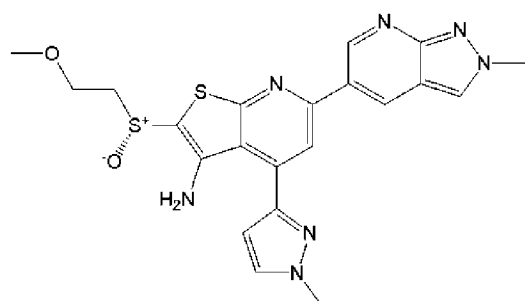
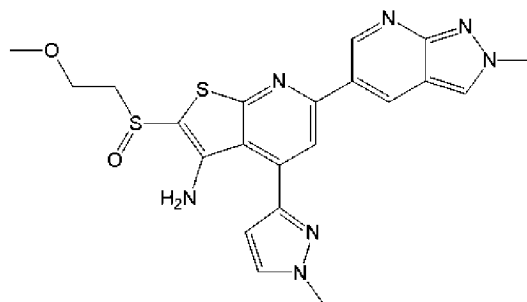
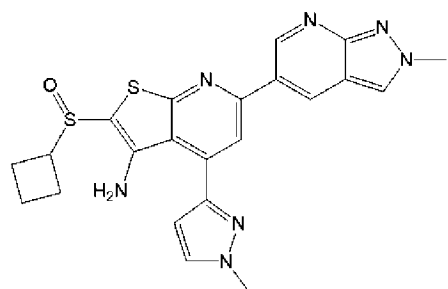
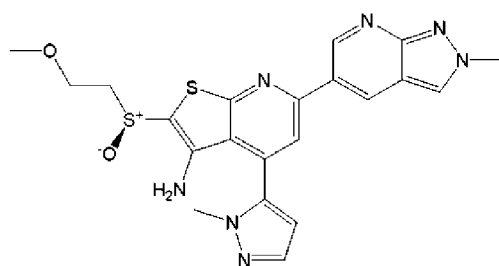
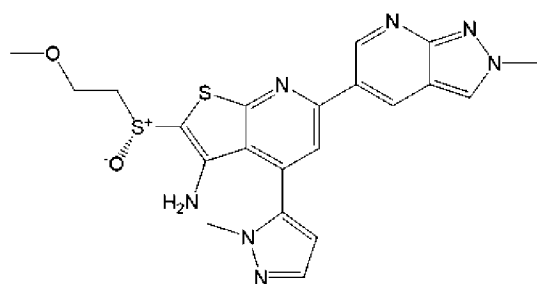
n равняется 0, 1 или 2;

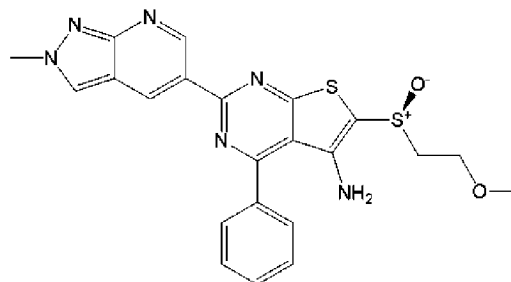
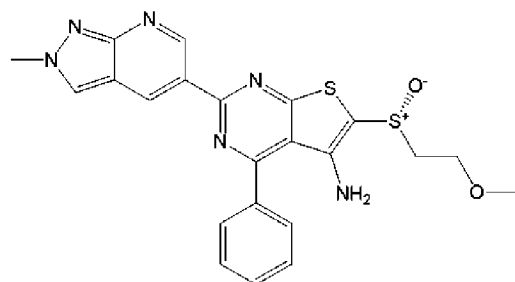
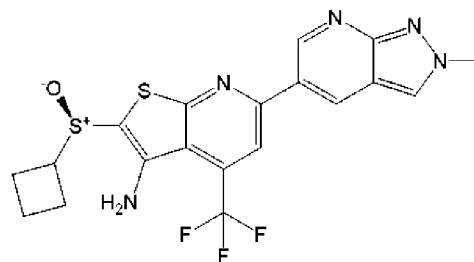
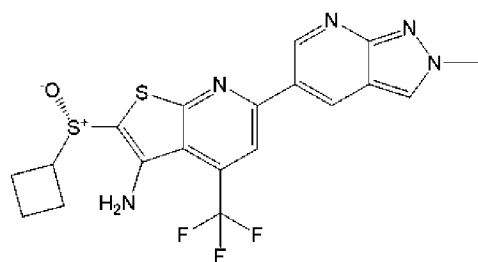
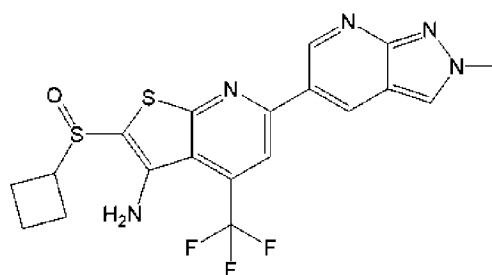
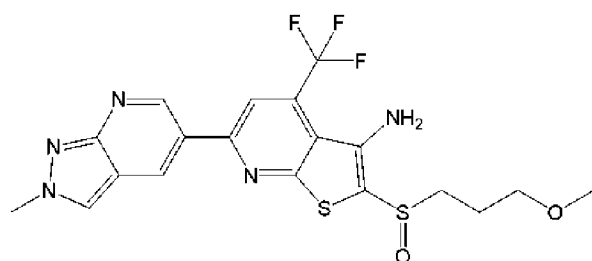
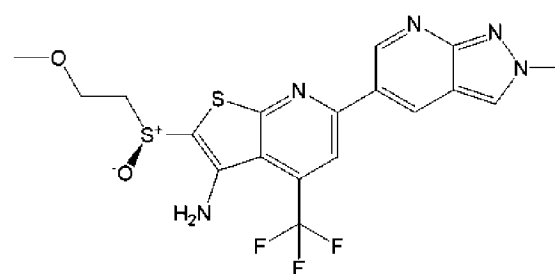
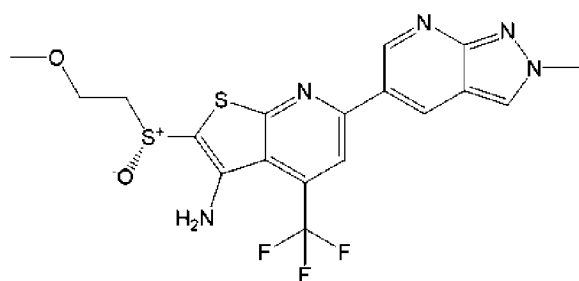
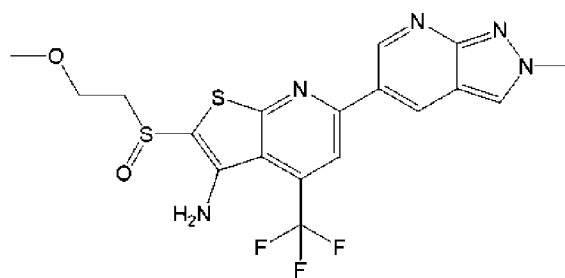
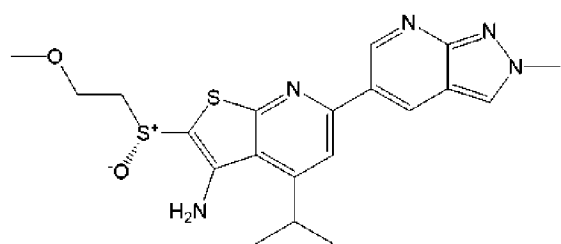
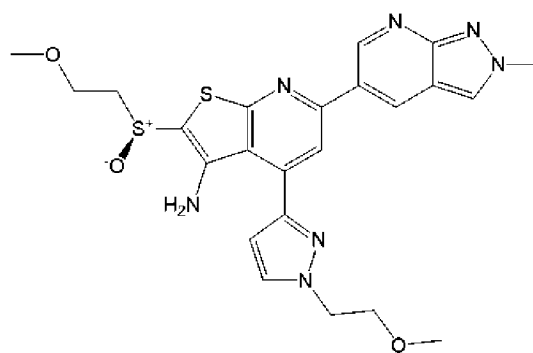
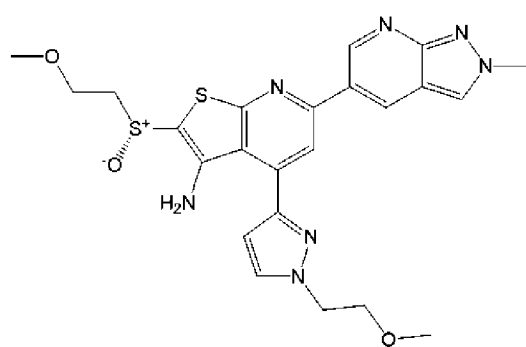
где соединение является отличным от:

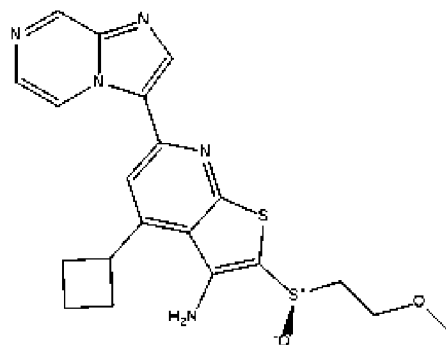
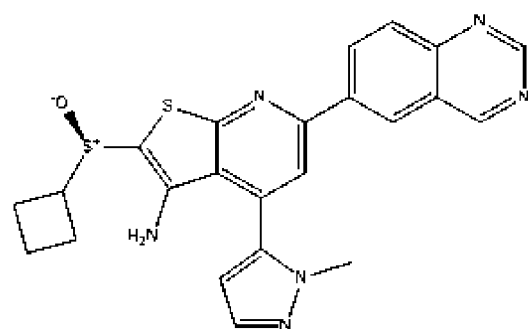
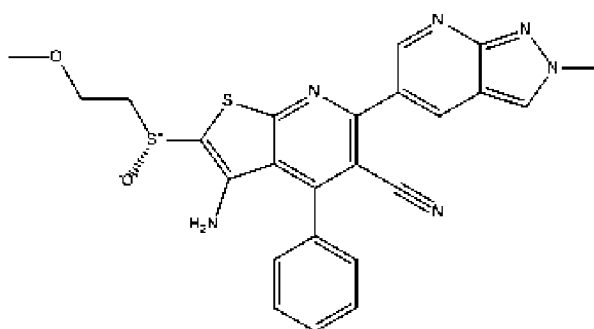
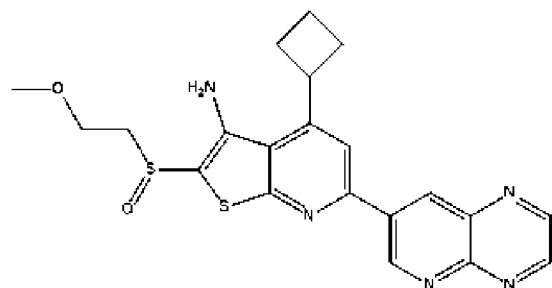
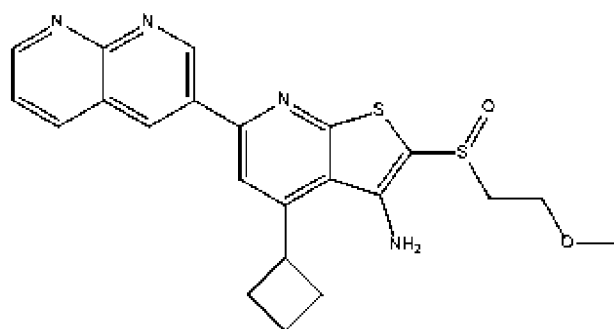
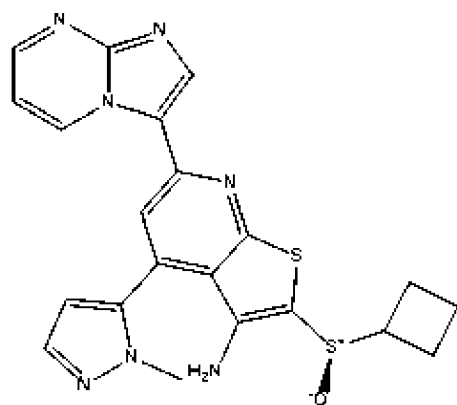
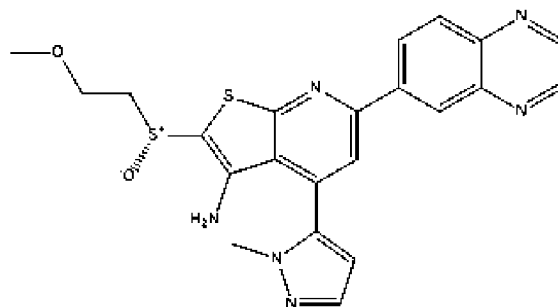
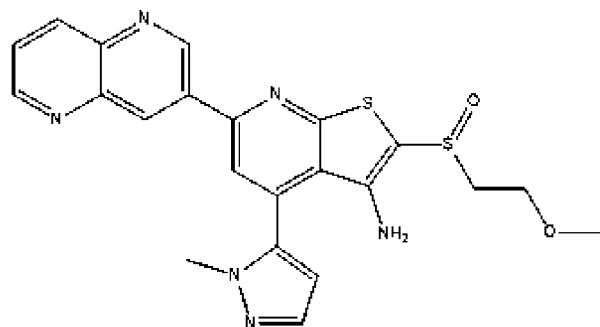
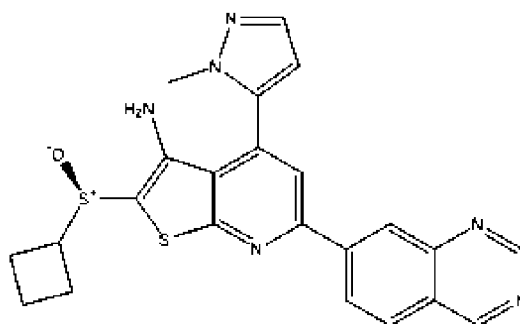
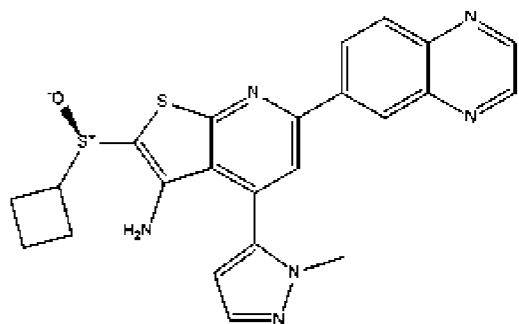


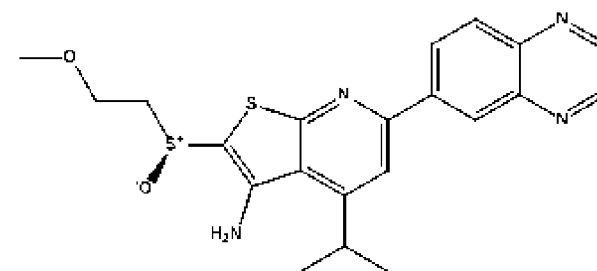
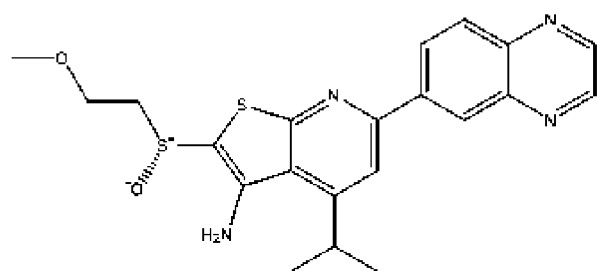
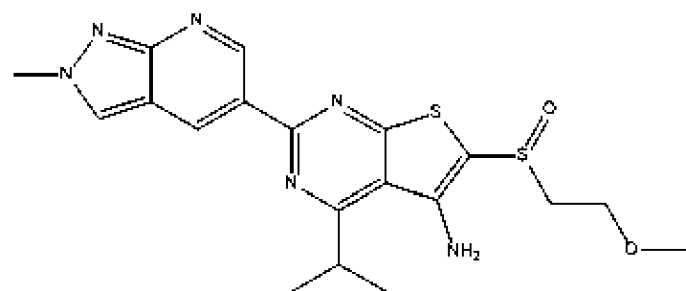
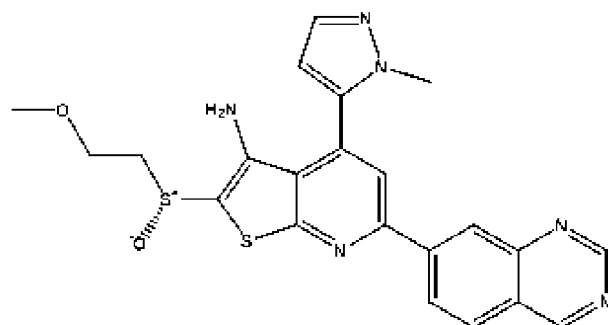
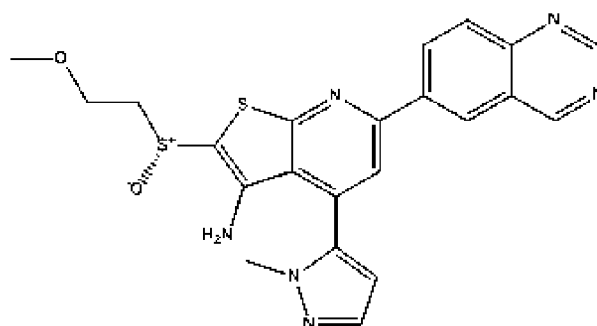
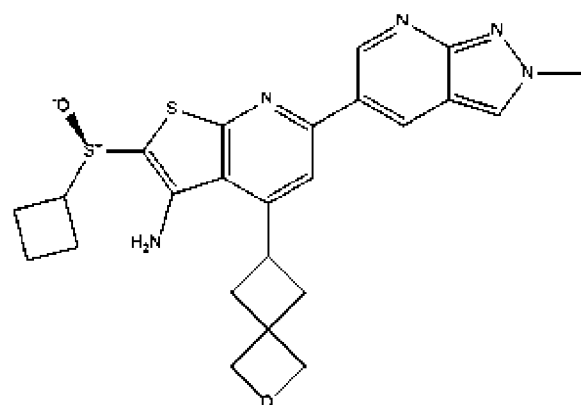
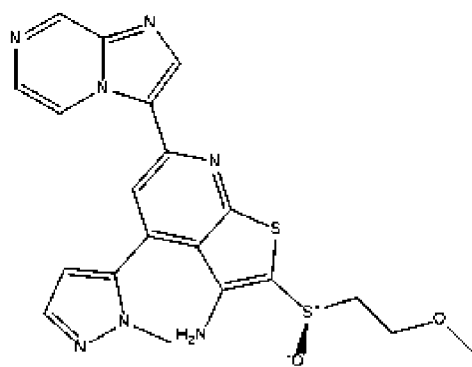
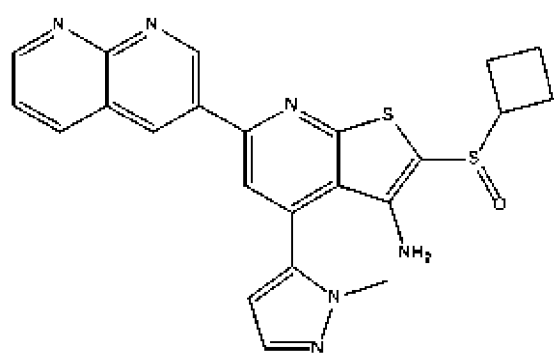


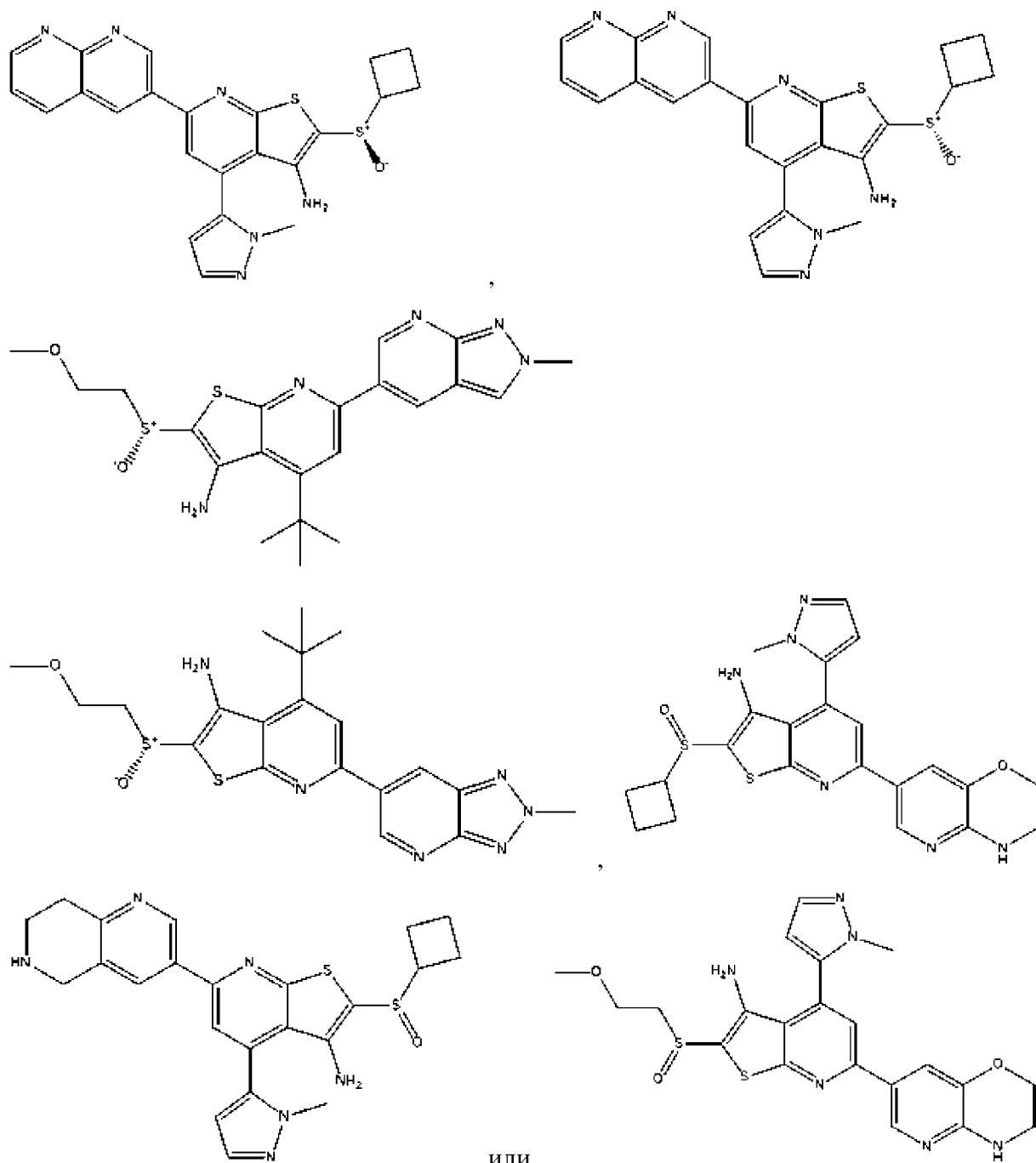






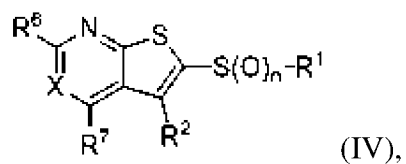






или его фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват.

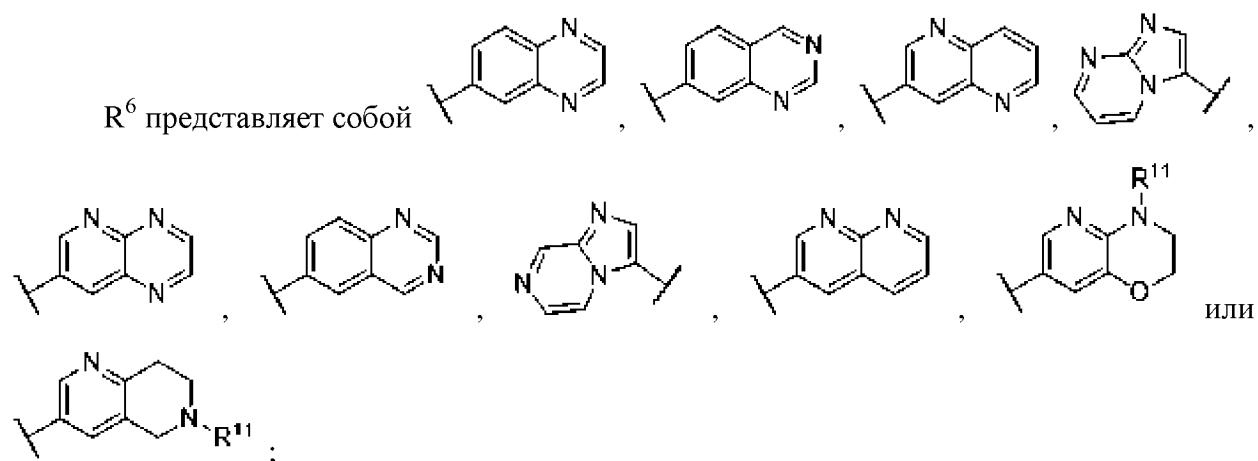
[00585] Вариант осуществления 22. Соединение формулы (IV):



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 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{алкил})$;



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^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, $-алкилен-O$ -алкил, алкокси, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл или $-алкилен-арил$, необязательно замещенный R^8 , где если R^4 представляет собой оксо, и R^7 представляет собой арил или гетероарил, то оксо не нарушает валентность арила или гетероарила;

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

R^8 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси;

R^9 представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

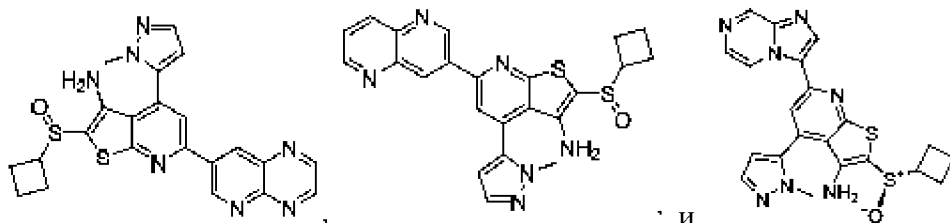
R^{11} представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

X представляет собой N или CH ;

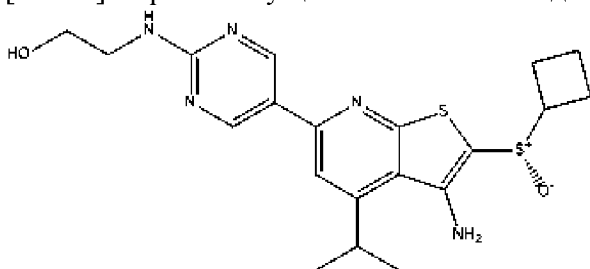
m равняется 0, 1 или 2; и

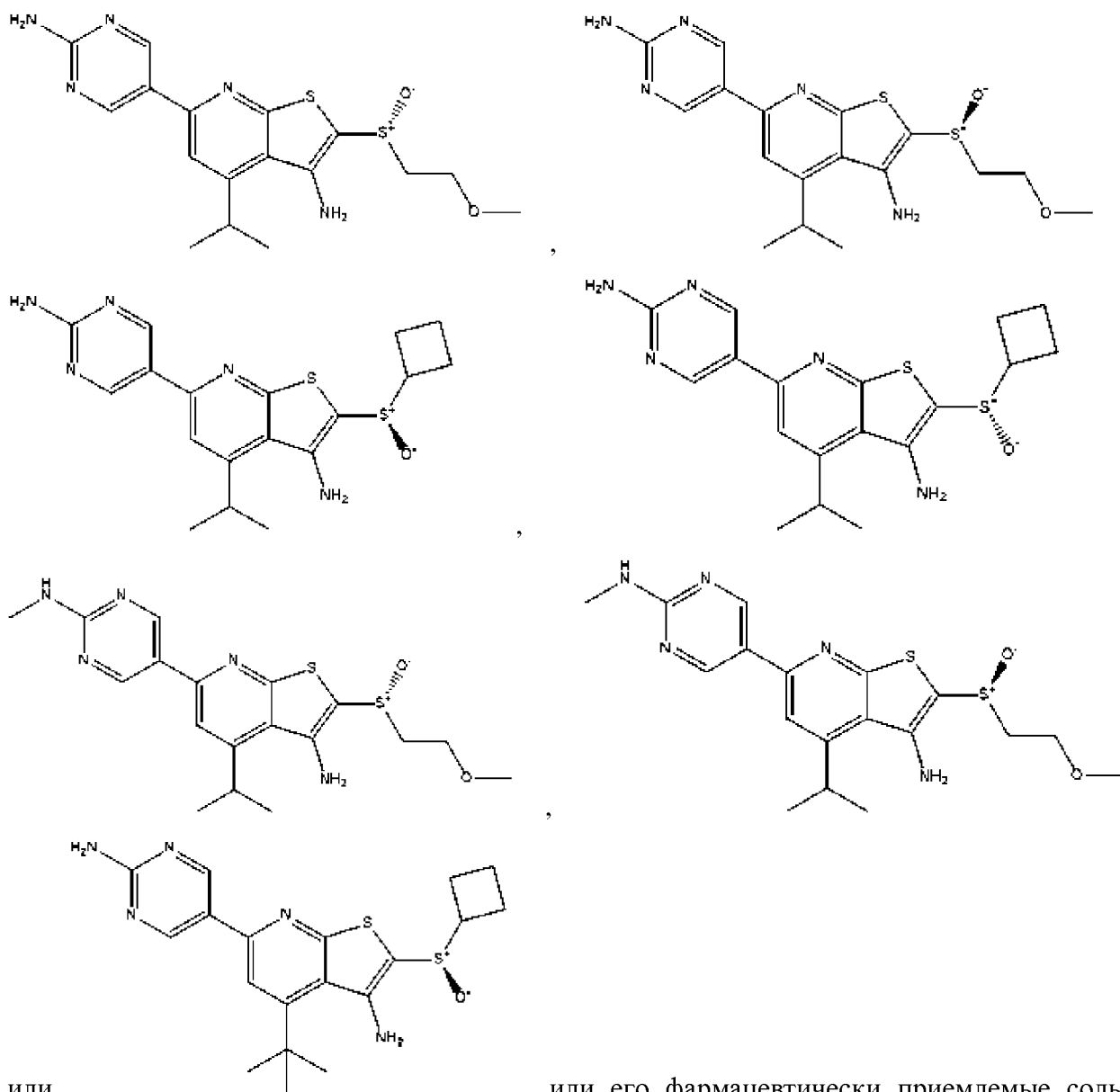
n равняется 0, 1 или 2;

где соединение является отличным от:



[00586] Вариант осуществления 23. Соединение, выбранное из:





[00587] Вариант осуществления 24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

[00588] Вариант осуществления 25. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23 в качестве ингибитора короткоцепочечной дегидрогеназы для подавления активности фермента короткоцепочечной дегидрогеназы.

[00589] Вариант осуществления 28. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23 в качестве ингибитора 15-PGDH для подавления активности фермента 15-PGDH.

[00590] Вариант осуществления 29. Способ лечения субъекта, нуждающегося в клеточной терапии, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества препарата, содержащего гемопоэтические стволовые клетки человека, в которые введено соединение в соответствии с любым из вариантов

осуществления 1-23, и/или терапевтической композиции, содержащей гемопоэтические стволовые клетки человека и соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23.

[00591] Вариант осуществления 30. Способ лечения субъекта, у которого имеется по меньшей мере один симптом, ассоциированный с ишемической тканью или тканью, поврежденной ишемией, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества препарата, содержащего гемопоэтические стволовые клетки человека, в которые введено соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23, и/или терапевтической композиции, содержащей гемопоэтические стволовые клетки человека и соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23.

[00592] Вариант осуществления 31. Способ увеличения количества нейтрофилов у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23.

[00593] Вариант осуществления 32. Способ увеличения количества и/или мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение субъекту соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23.

[00594] Вариант осуществления 33. Способ увеличения количества гемопоэтических стволовых клеток в крови или костном мозге, при этом способ предусматривает введение в кровь или костный мозг субъекта соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23.

[00595] Вариант осуществления 34. Способ лечения или предупреждения фиброзного заболевания, нарушения или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23.

[00596] Вариант осуществления 35. Способ лечения интестинальных нарушений, желудочно-кишечных нарушений или нарушений кишечника у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23 отдельно или в комбинации с кортикостероидом и/или ингибитором фактора некроза опухоли α (TNF α).

[00597] Вариант осуществления 36. Способ лечения интестинальных нарушений, желудочно-кишечных нарушений или нарушений кишечника у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективных количеств соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23 и кортикостероида.

[00598] Вариант осуществления 37. Способ лечения воспаления и/или снижения активности иммунной системы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ

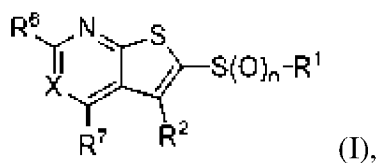
предусматривает введение субъекту терапевтически эффективных количеств соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23 и кортикостероида.

[00599] Вариант осуществления 38. 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, предусматривающий: введение фармацевтической композиции, содержащей соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23 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.

[00600] 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

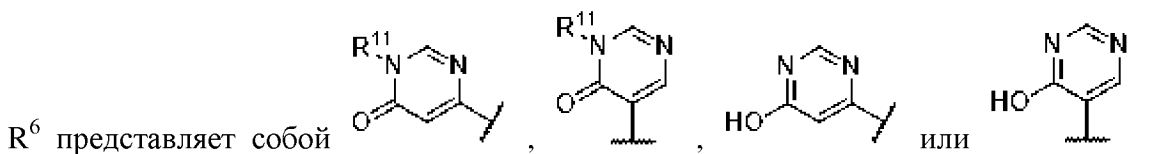
1. Соединение формулы (I):



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

R^1 представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, алкиленциклоалкил, алкиленалкокси, гетероцикл или алкиленгетероцикл;

R^2 представляет собой $-NH_2$, CN или $-NHC(O)(C_1-C_6\text{алкил})$;



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 $-OH$, $-O$ -алкилен- OH , $-O$ -алкилен- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ (алкилен- OH), $-N(R^5)$ (алкилен- O -алкил), алкил, $-алкилен-OH$, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ (алкилен- OH), $-C(O)$ -алкил, $-C(O)O$ -алкил или $-S(O)_m$ -алкил, где каждый из циклоалкила и гетероцикла 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, $-алкилен-O$ -алкил, алкокси, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл или $-алкилен-арил$, необязательно замещенный R^8 , где если R^4 представляет собой оксо, и R^7 представляет собой арил или гетероарил, то оксо не нарушает валентность арила или гетероарила;

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 , $-C(O)$ -алкил, $-C(O)O$ -алкил, $-алкилен-COOH$ или $-S(O)_m$ -алкил;

R^8 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси;

R^9 представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

R^{10} представляет собой $-OH$, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси;

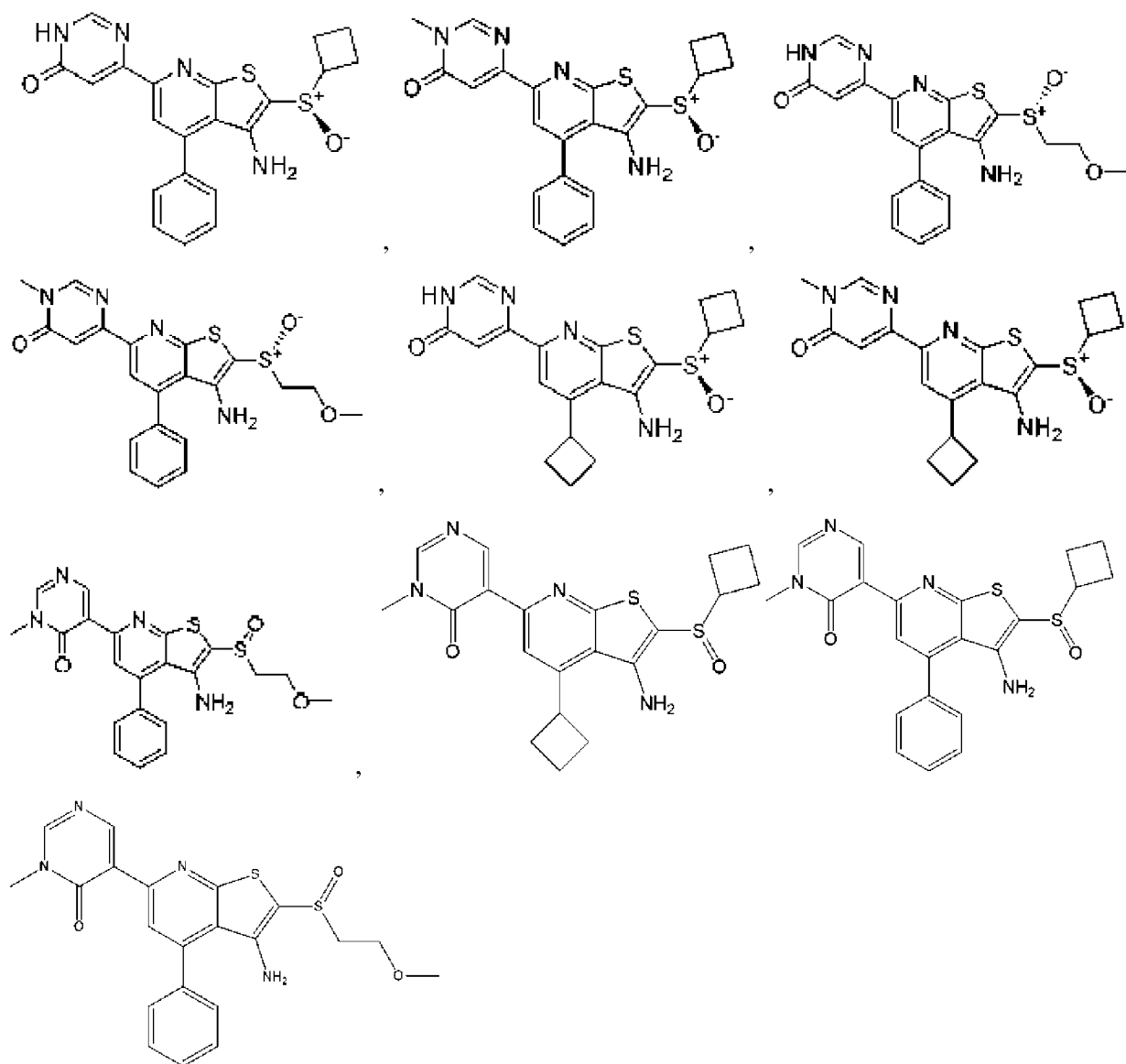
R^{11} представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

X представляет собой N или CH;

m равняется 0, 1 или 2; и

n равняется 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, где соединение является отличным от:



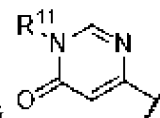
И

3. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или $-(C_1-C_3\text{алкилен})-(C_1-C_3\text{алкокси})$.

4. Соединение по п. 1 или п. 3, где R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, $-(CH_2)_p$ -циклопропил, $-(CH_2)_p$ -циклобутил, $-(CH_2)_p$ -циклопентил, $-(CH_2)_p$ -циклогексил или $-(CH_2)_p-OCH_3$; где p равняется 1, 2 или 3.

5. Соединение по любому из п. 1, п. 3 и п. 4, где R^2 представляет собой NH_2 .

6. Соединение по любому из п. 1 и пп. 3-5, где R^6 представляет собой



7. Соединение по любому из п. 1 и пп. 3-6, где R^{11} представляет собой H или метил.

8. Соединение по любому из п. 1 и пп. 3-7, где R^7 представляет собой фенил, алкил или циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

9. Соединение по любому из п. 1 и пп. 3-8, где R^7 представляет собой линейный или разветвленный нециклический C_1 - C_6 алкил.

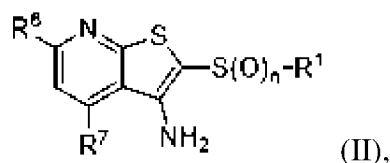
10. Соединение по любому из п. 1 и пп. 3-9, где R^7 представляет собой метил, этил,

n-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил.

11. Соединение по любому из п. 1 и пп. 3-10, где X представляет собой СН.

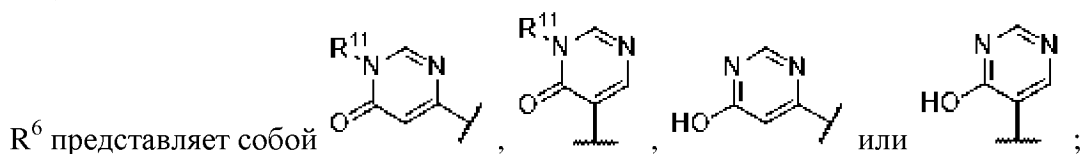
12. Соединение по любому из п. 1 и пп. 3-11, где *n* равняется 1.

13. Соединение формулы (II):



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

R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил или -(C₁-C₃алкилен)-(C₁-C₃алкокси);

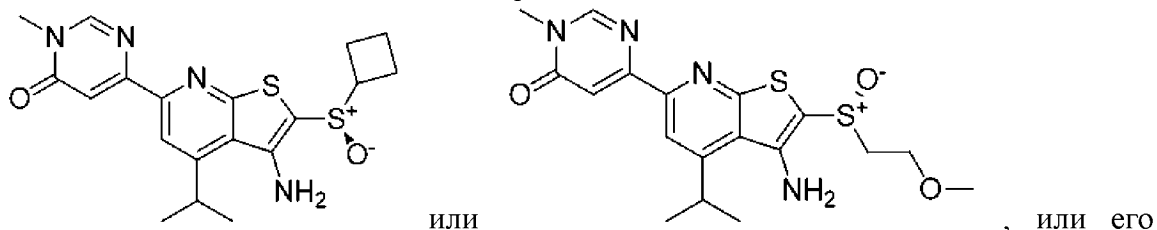


R⁷ представляет собой линейный или разветвленный нециклический C₁-C₆алкил,

R¹¹ представляет собой H или C₁-C₆алкил; и

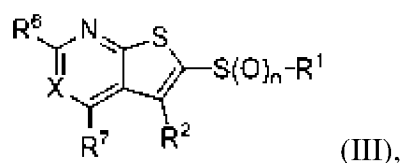
n равняется 0, 1 или 2.

14. Соединение по п. 1 или п. 13, выбранное из:



фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват.

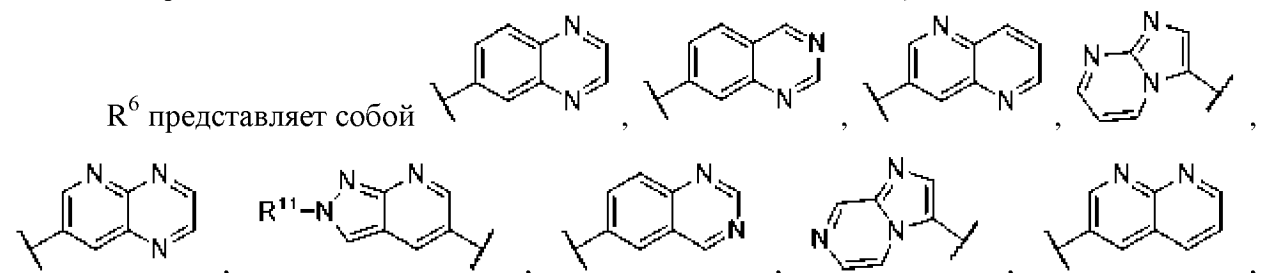
15. Соединение формулы (III):

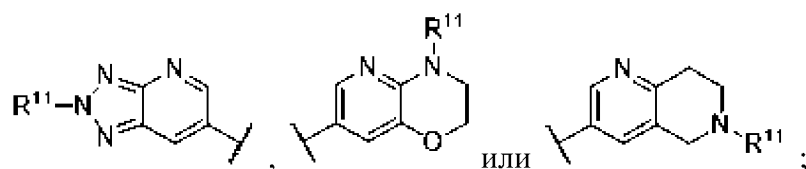


или его фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват, где:

R¹ представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, алкиленциклоалкил, алкиленалкокси, гетероцикл или алкиленгетероцикл;

R² представляет собой -NH₂, CN или -NHC(O)(C₁-C₆алкил);





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^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, $-алкилен-O$ -алкил, алкокси, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл или $-алкилен-арил$, необязательно замещенный R^8 , где если R^4 представляет собой оксо, и R^7 представляет собой арил или гетероарил, то оксо не нарушает валентность арила или гетероарила;

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

R^8 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси;

R^9 представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

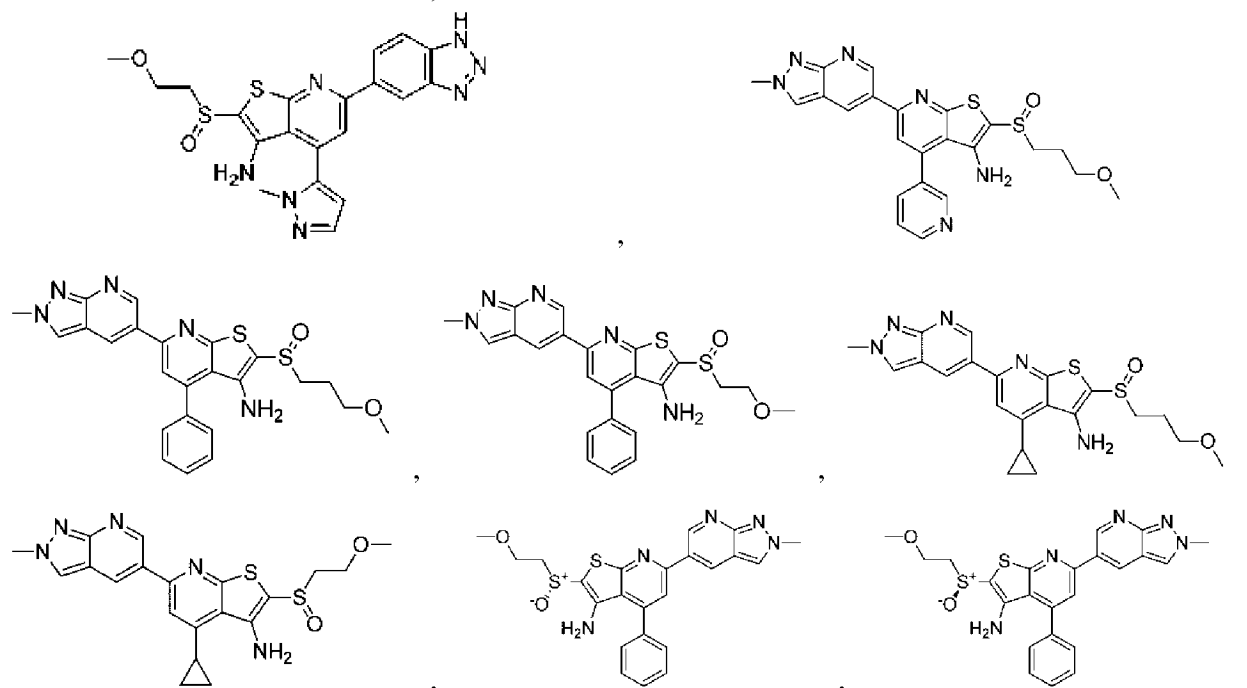
R^{11} представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

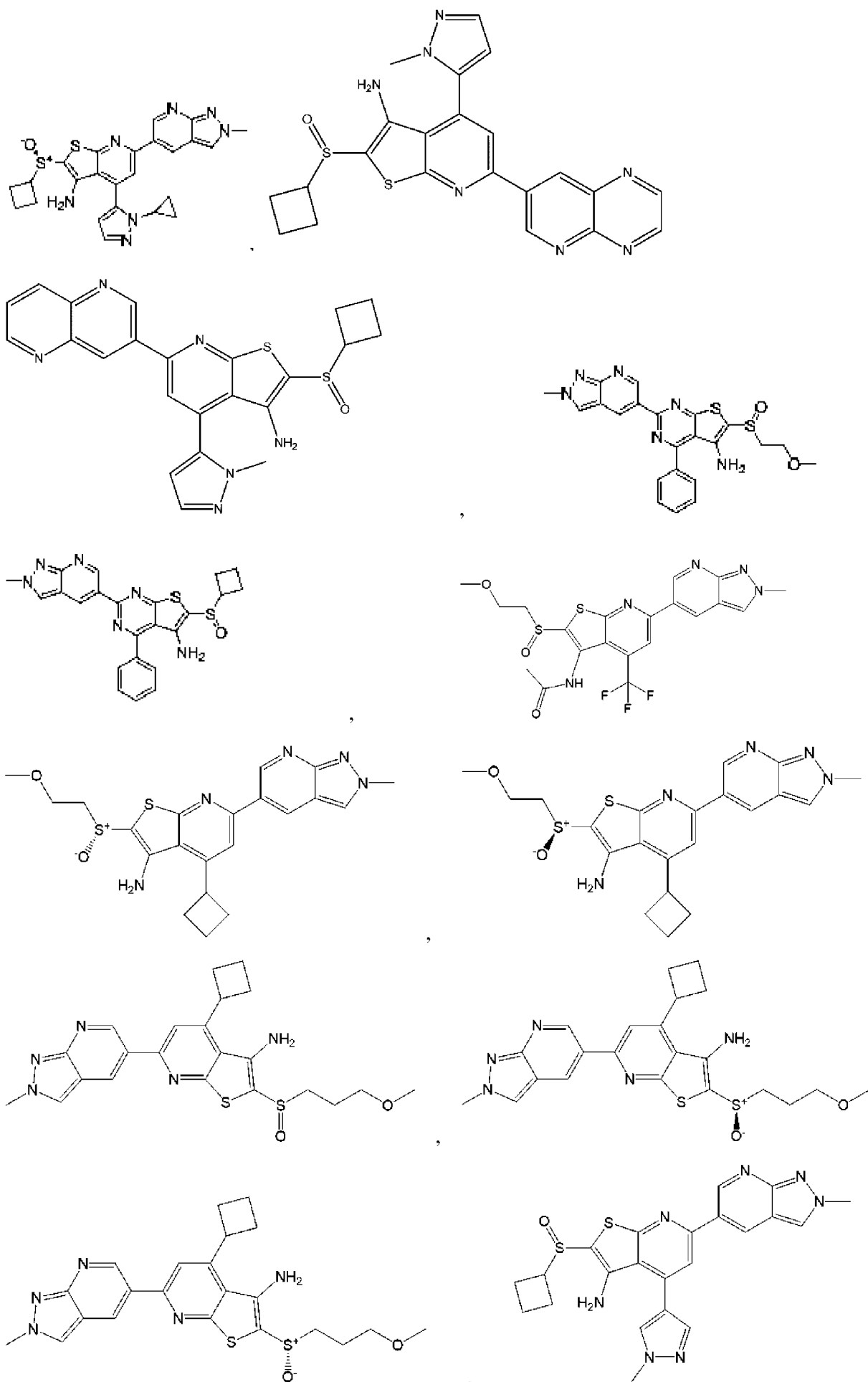
X представляет собой N или CH ;

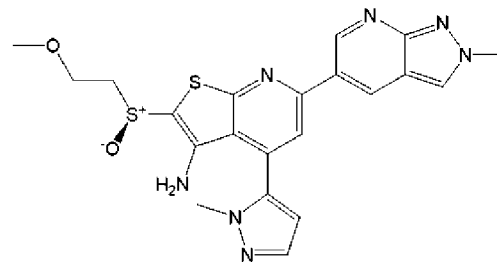
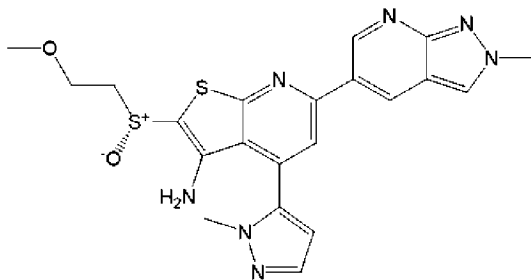
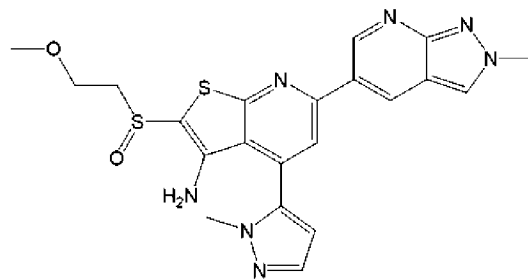
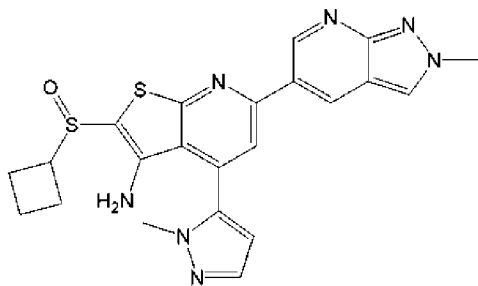
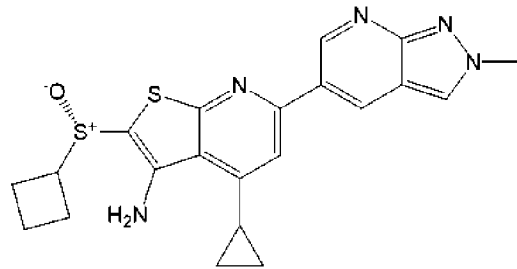
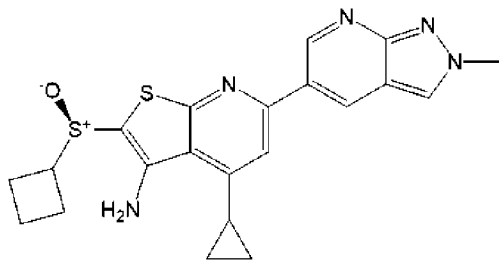
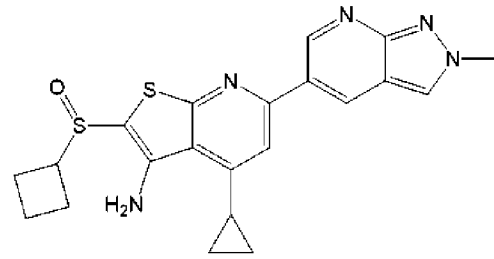
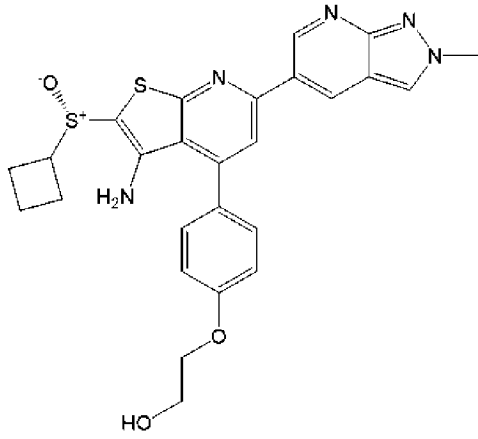
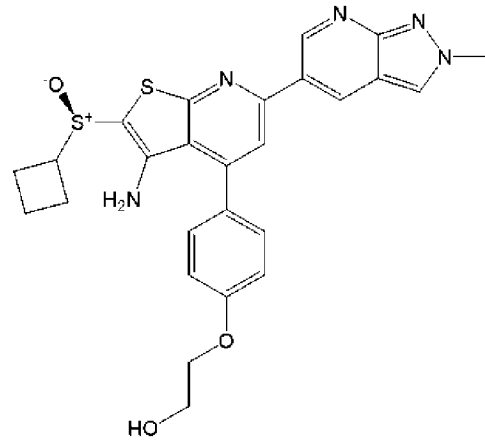
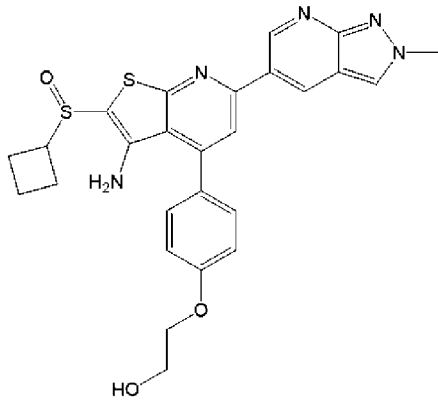
m равняется 0, 1 или 2; и

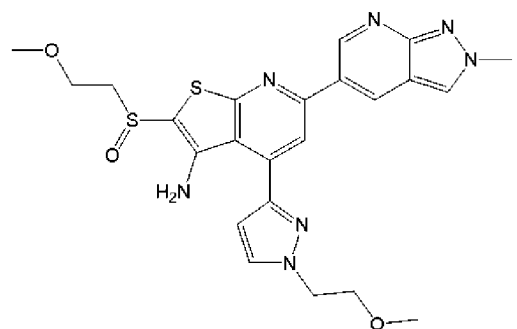
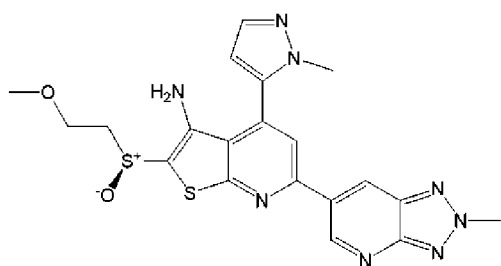
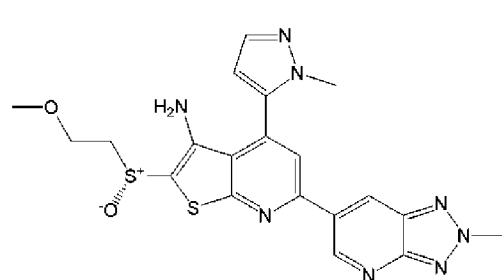
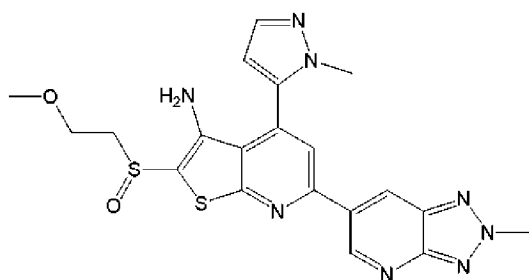
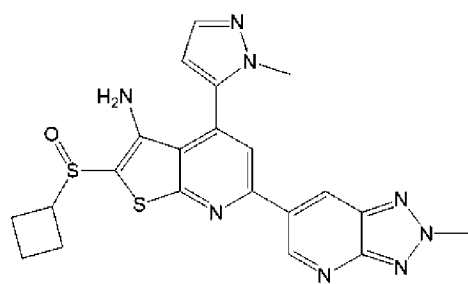
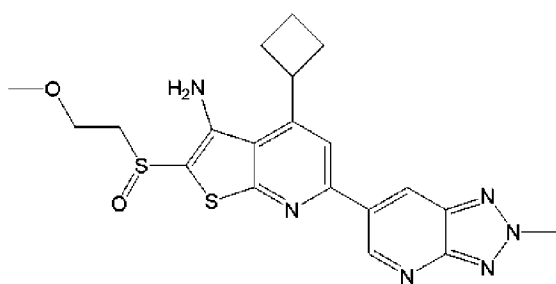
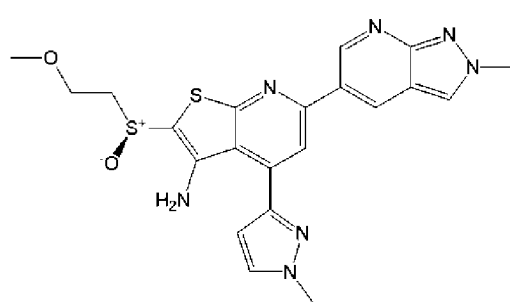
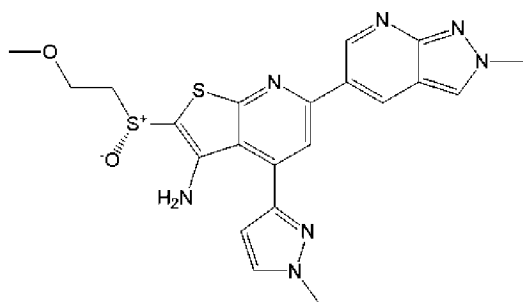
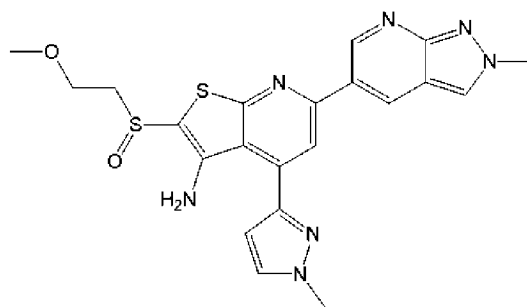
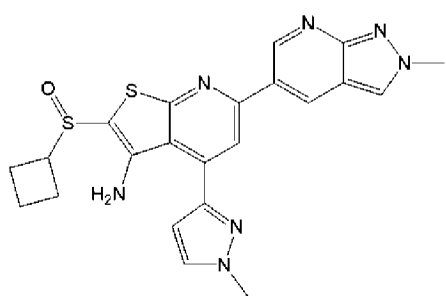
n равняется 0, 1 или 2.

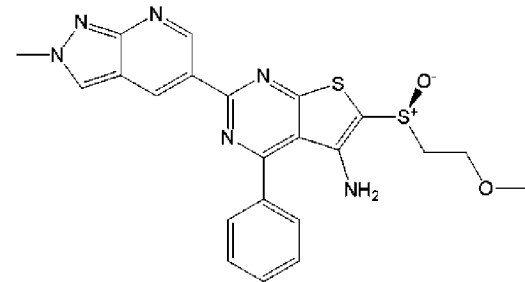
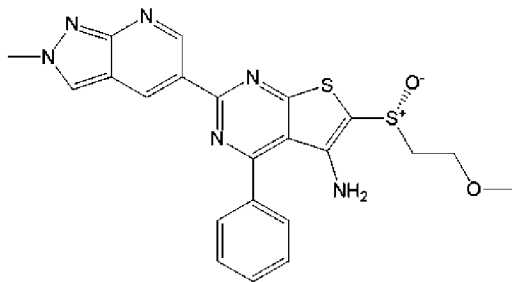
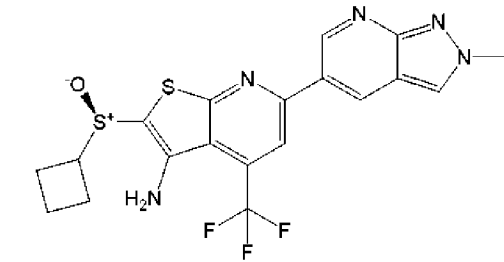
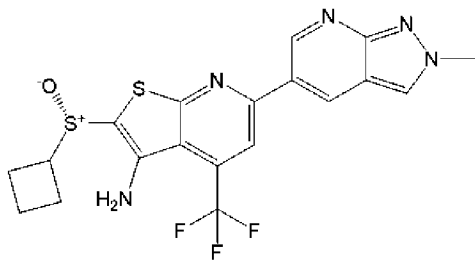
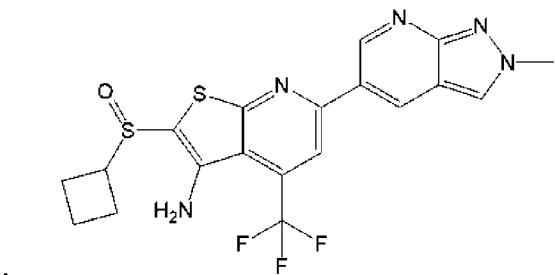
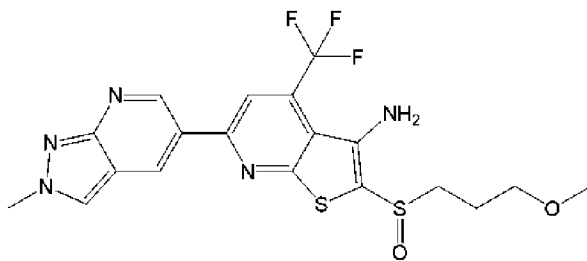
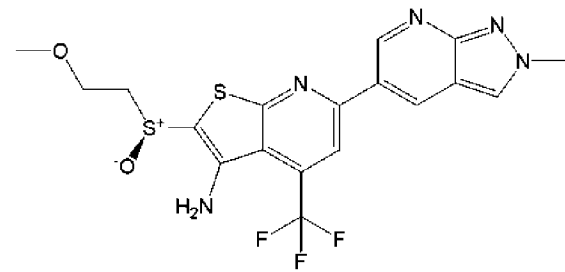
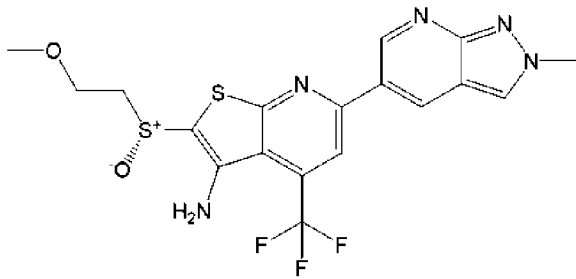
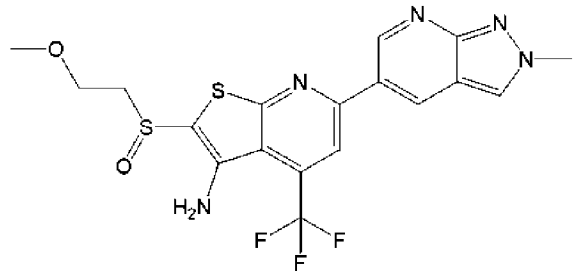
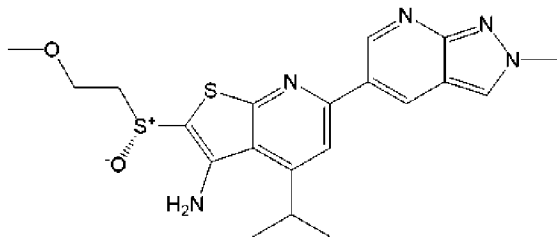
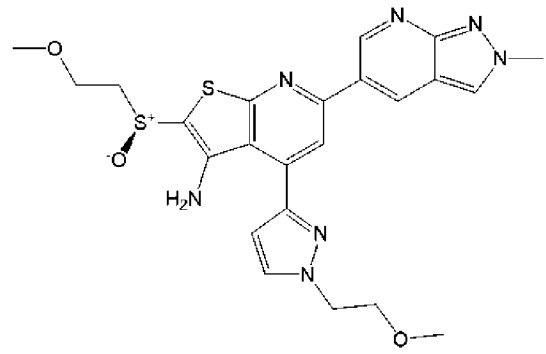
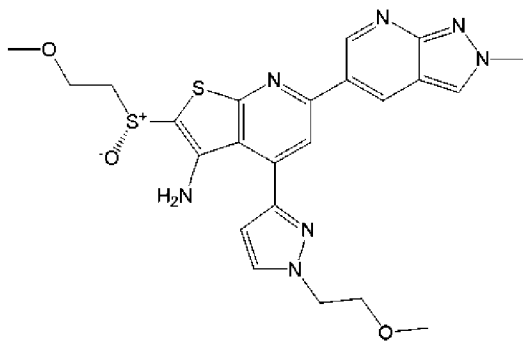
16. Соединение по п. 15, где соединение является отличным от:

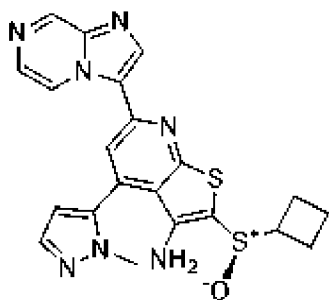










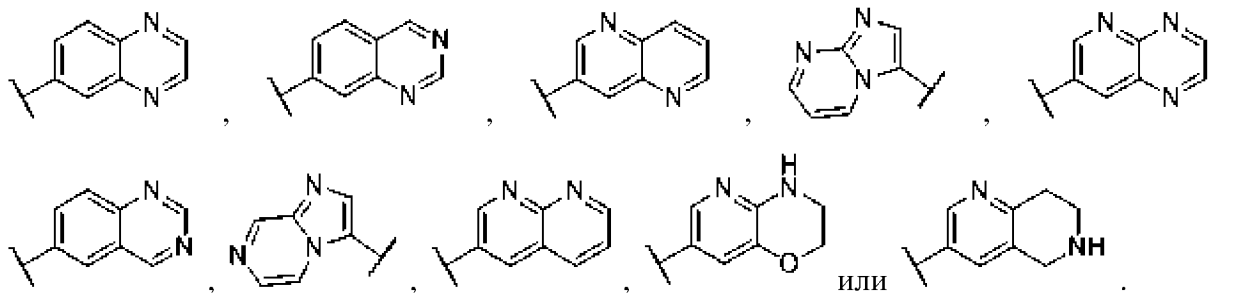


17. Соединение по п. 15, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или $-(C_1-C_3\text{алкилен})-(C_1-C_3\text{алкокси})$.

18. Соединение по п. 15 или п. 17, где R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, $-(CH_2)_p$ -циклопропил, $-(CH_2)_p$ -циклобутил, $-(CH_2)_p$ -циклопентил, $-(CH_2)_p$ -циклогексил или $-(CH_2)_p-OCH_3$; где p равняется 1, 2 или 3.

19. Соединение по любому из п. 15, п. 17 и п. 18, где R^2 представляет собой NH_2 или $-CN$.

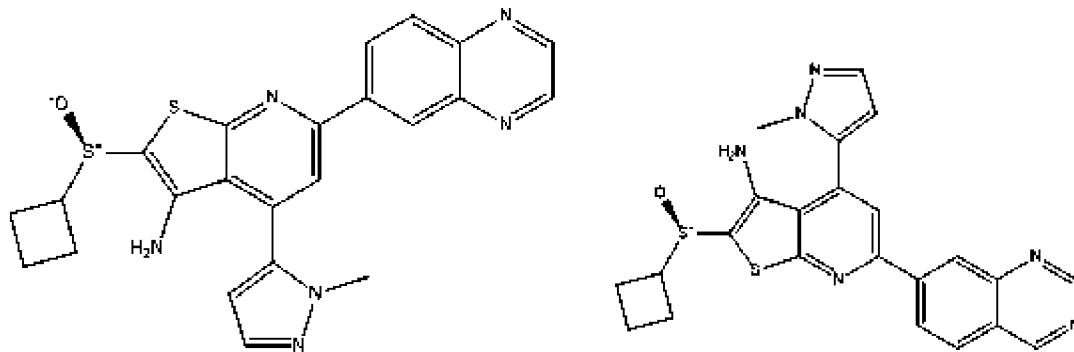
20. Соединение по любому из п. 15 и пп. 17-19, где R^6 представляет собой

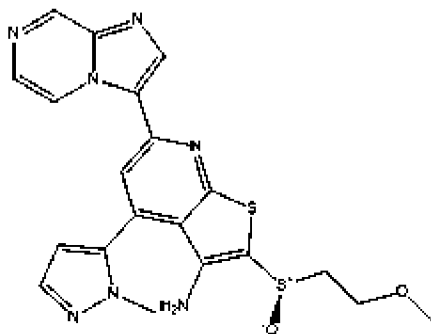
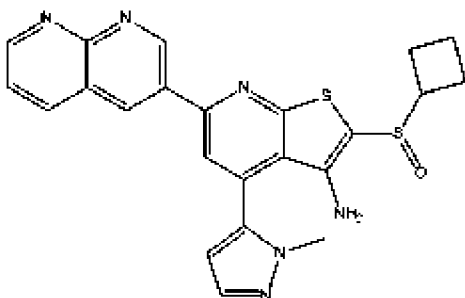
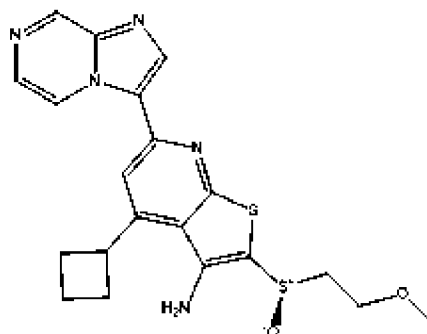
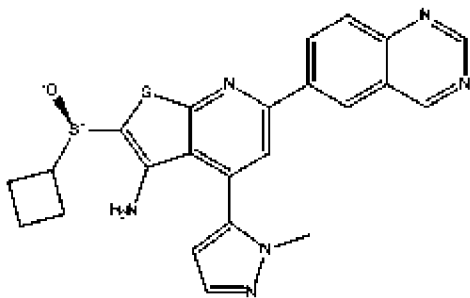
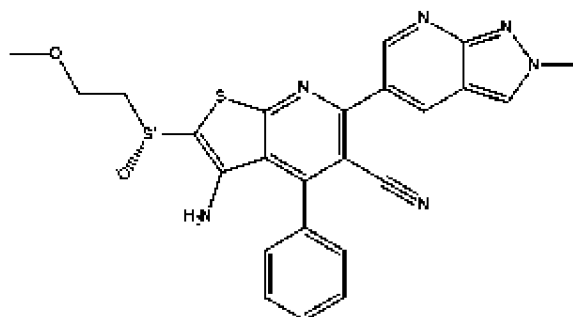
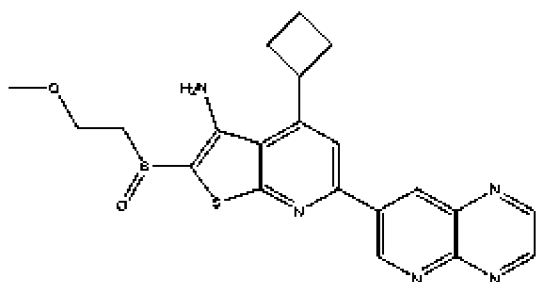
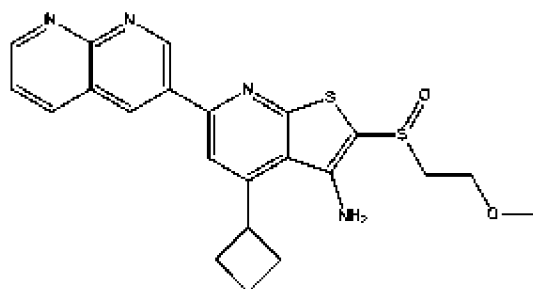
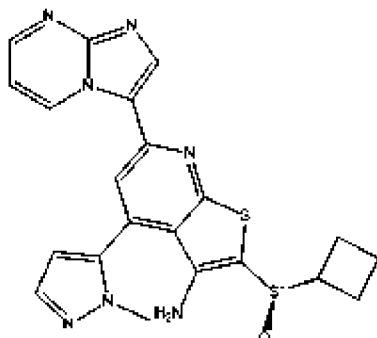
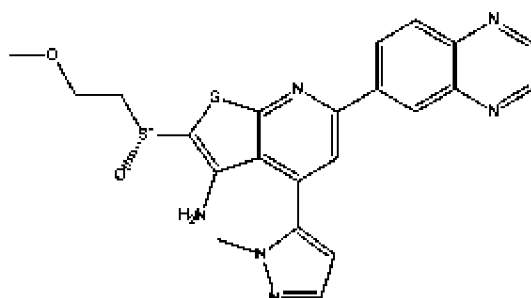
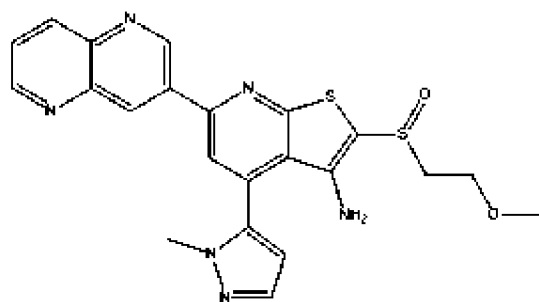


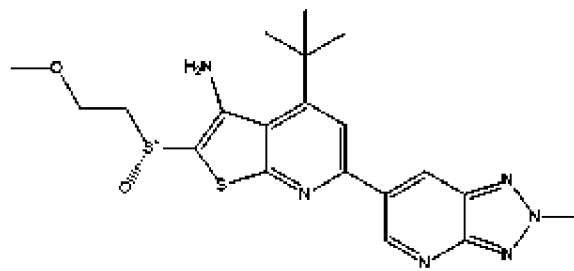
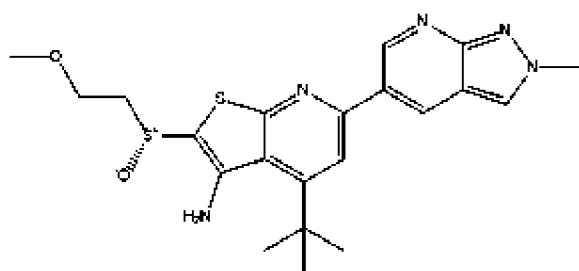
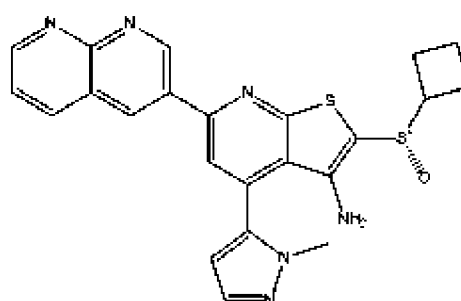
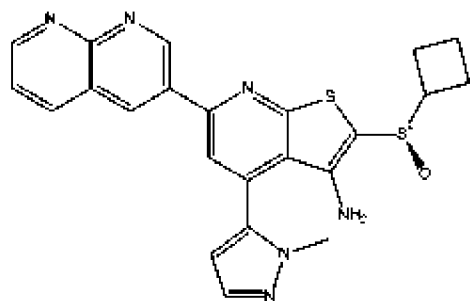
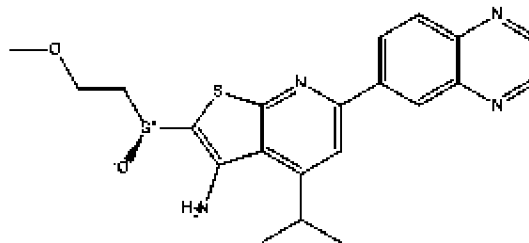
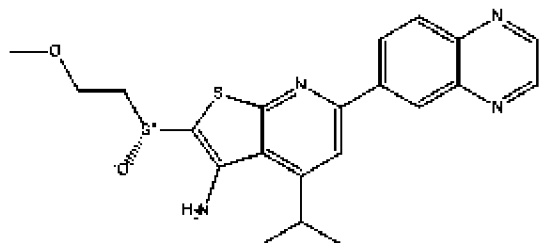
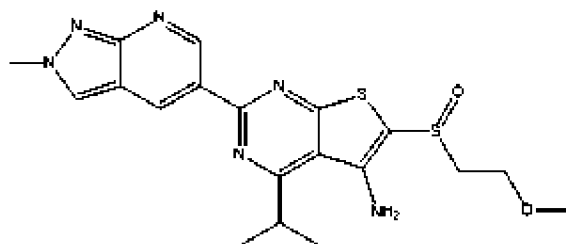
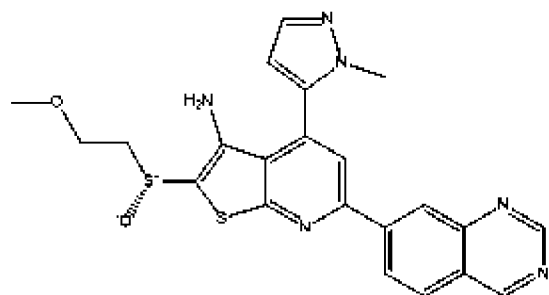
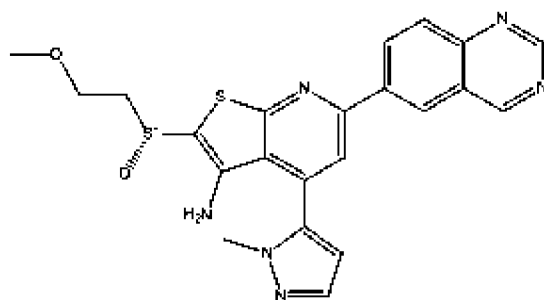
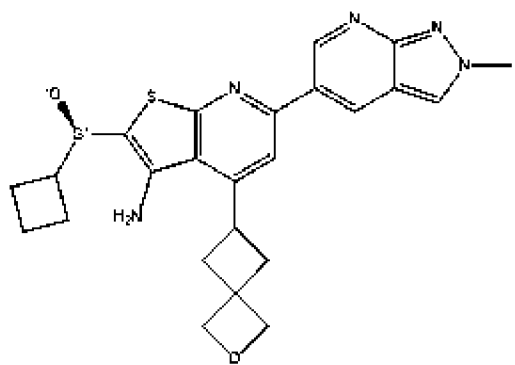
21. Соединение по любому из п. 15 и пп. 17-20, где R^7 представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 .

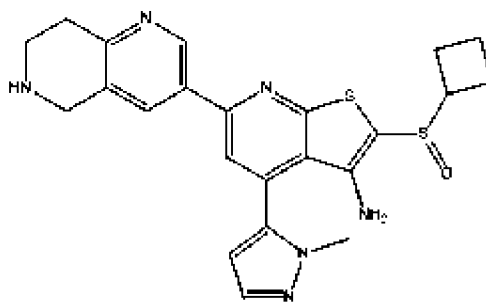
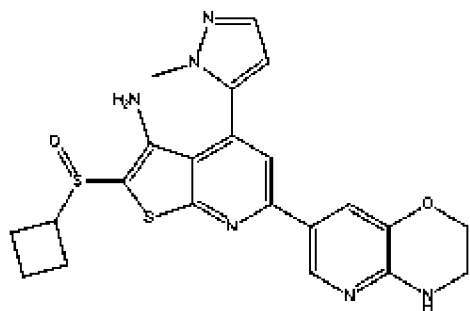
22. Соединение по любому из п. 15 и пп. 17-21, где n равняется 1.

23. Соединение по п. 15, выбранное из:

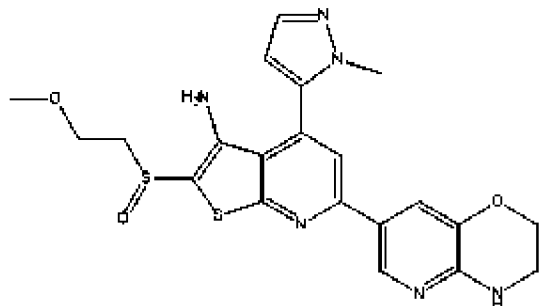








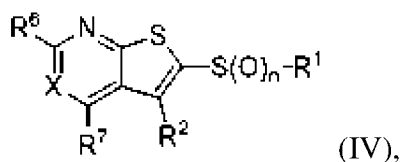
или



, его фармацевтически приемлемые соль,

таутомер или сольват.

24. Соединение формулы (IV):

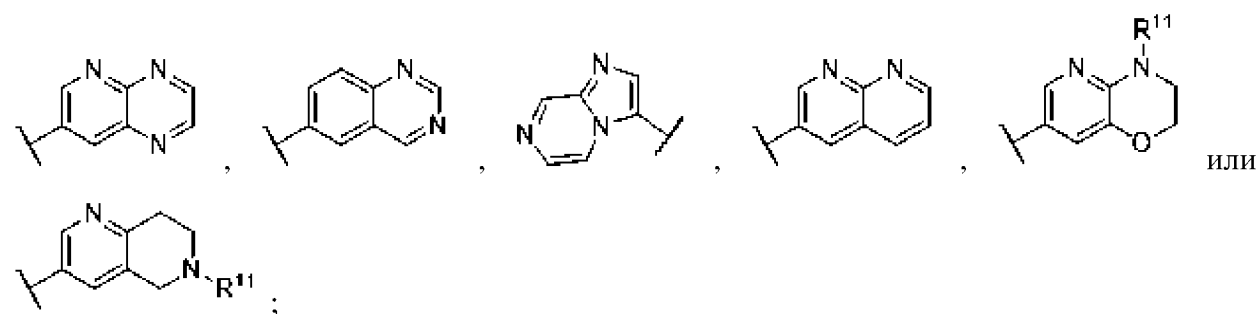


или его фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват, где:

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

R^2 представляет собой $-NH_2$, CN или $-NHC(O)(C_1-C_6\text{алкил})$;

R^6 представляет собой ,



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^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, $-алкилен-O$ -алкил, алкокси, галогеналкил,

циклоалкил, гетероциклил или -алкилен-арил, необязательно замещенный R^8 , где если R^4 представляет собой оксо, и R^7 представляет собой арил или гетероарил, то оксо не нарушает валентность арила или гетероарила;

каждый R^5 независимо представляет собой H, алкил, -алкилен-ОН, необязательно замещенный -ОН, -алкилен-NH₂, -алкилен-N(R⁹)₂, -алкилен-O-алкилен-ОН, -алкилен-O-алкилен-NH₂, -C(O)-алкил, -C(O)O-алкил, -алкилен-COOH или -S(O)_m-алкил;

R^8 представляет собой галоген, C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси;

R^9 представляет собой H или C₁-C₆алкил;

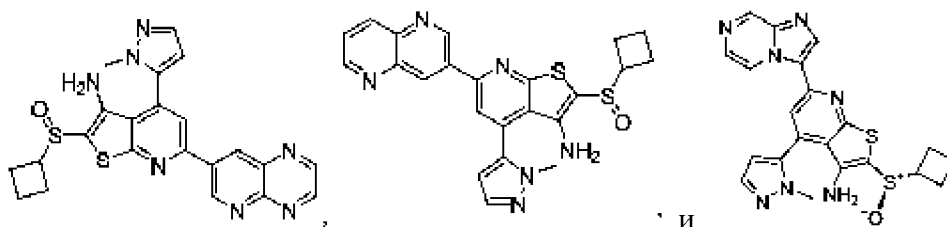
R^{11} представляет собой H или C₁-C₆алкил;

X представляет собой N или CH;

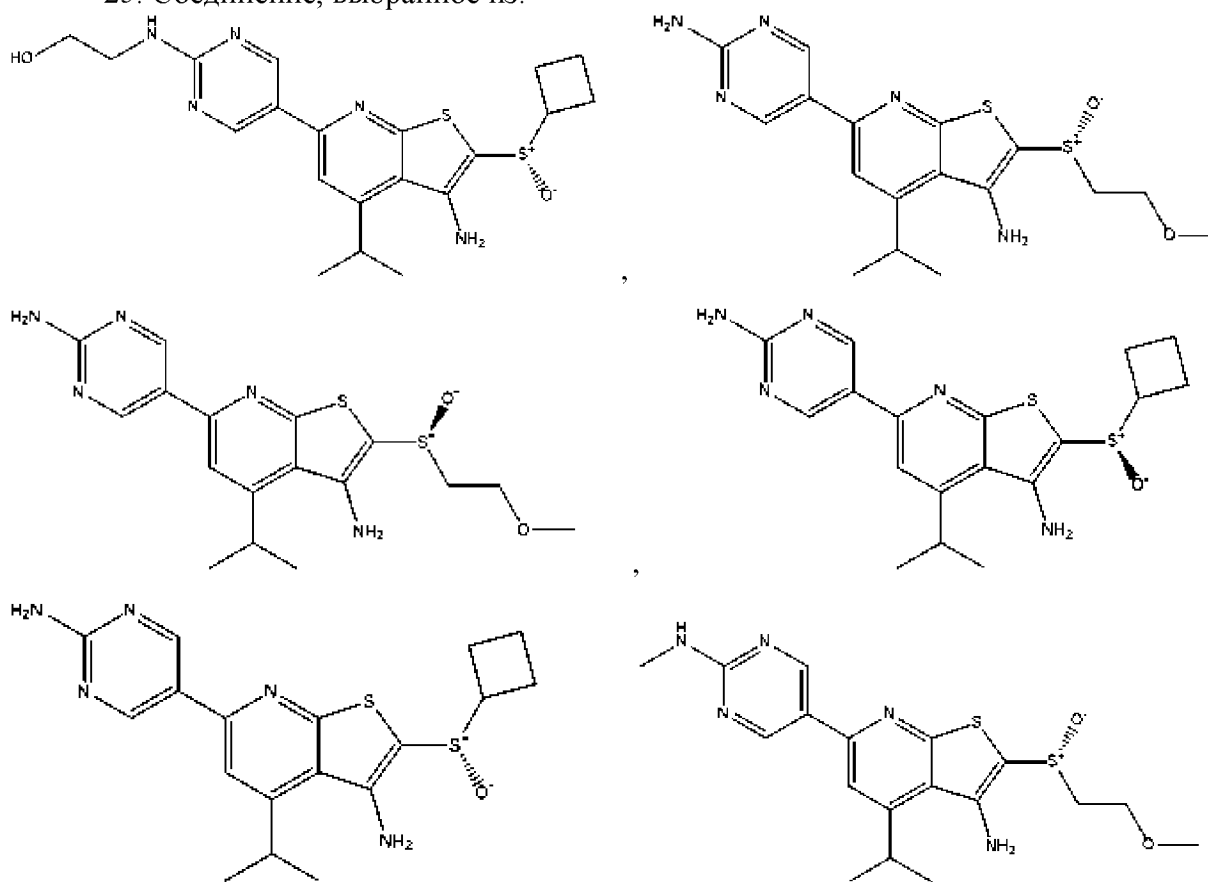
m равняется 0, 1 или 2; и

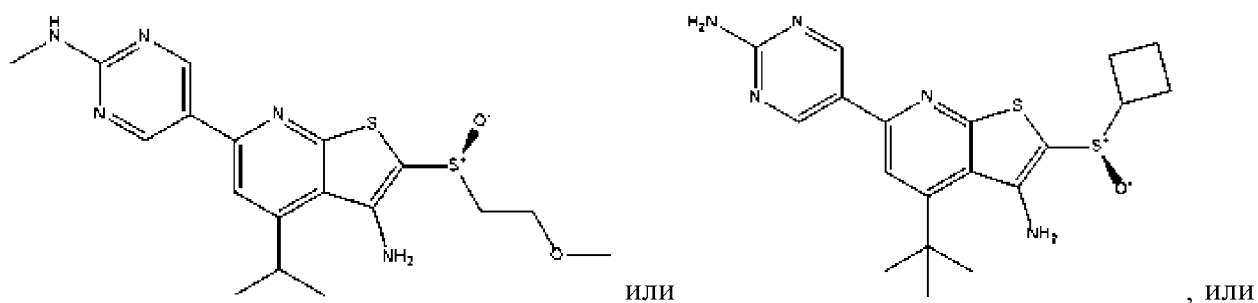
n равняется 0, 1 или 2;

где соединение является отличным от:



25. Соединение, выбранное из:





его фармацевтически приемлемые соль, таутомер или сольват.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-25 и фармацевтически приемлемые вспомогательное вещество или носитель.

27. Применение соединения по любому из пп. 1-25 в качестве ингибитора короткоцепочечной дегидрогеназы для подавления активности фермента короткоцепочечной дегидрогеназы.

28. Применение соединения по любому из пп. 1-25 в качестве ингибитора 15-PGDH для подавления активности фермента 15-PGDH.

29. Применение по п. 27 или п. 28, 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.

30. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится в ткань субъекта в количестве, эффективном для повышения уровней простагландинов в ткани.

31. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение представлено в композиции для местного применения.

32. Применение по п. 27 или п. 28, 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.

33. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для способствования заживлению ран, восстановлению тканей и/или регенерации тканей.

34. Применение по п. 27 или п. 28, 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.

35. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту в комбинации с агонистом простаноидов с целью усиления терапевтического эффекта агониста при состояниях, восприимчивых к простагландинам.

36. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится в ткань субъекта для увеличения количества стволовых клеток в ткани.

37. Применение по п. 27 или п. 28, 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.

38. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится в костный мозг субъекта для увеличения количества стволовых клеток у субъекта.

39. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится в костный мозг субъекта для повышения пригодности костного мозга в качестве донорского трансплантата.

40. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится в препарат гемопоэтических стволовых клеток субъекта для повышения пригодности препарата стволовых клеток в качестве донорского трансплантата.

41. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится в препарат гемопоэтических стволовых клеток периферической крови субъекта для повышения пригодности препарата стволовых клеток в качестве донорского трансплантата.

42. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится в препарат стволовых клеток пуповинной крови для повышения пригодности препарата стволовых клеток в качестве донорского трансплантата.

43. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится в препарат стволовых клеток пуповинной крови для уменьшения количества единиц пуповинной крови, необходимых для трансплантации.

44. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для ослабления отторжения тканевого трансплантата.

45. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для улучшения приживления трансплантата ткани и/или костного мозга.

46. Применение по п. 27 или п. 28, 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.

47. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для улучшения приживления трансплантата стволовых клеток-предшественников, трансплантата гемопоэтических стволовых клеток или трансплантата стволовых клеток пуповинной крови.

48. Применение по п. 27 или п. 28, 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.

49. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для уменьшения количества единиц пуповинной крови, необходимых для трансплантации субъекту.

50. Применение по п. 27 или п. 28, 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.

51. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту или в тканевый трансплантат субъекта для ослабления отторжения трансплантата.

52. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту или в тканевый трансплантат субъекта для улучшения приживления трансплантата.

53. Применение по п. 27 или п. 28, 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.

54. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту или в костный мозг субъекта для придания устойчивости к токсическим или летальным эффектам воздействия радиоактивного излучения.

55. Применение по п. 27 или п. 28, 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.

56. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту или в костный мозг субъекта для уменьшения инфекции.

57. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для увеличения количества нейтрофилов после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток или пуповинной крови.

58. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для увеличения количества нейтрофилов у субъекта с нейтропией после введения химиотерапии или лучевой терапии.

59. Применение по п. 27 или п. 28, 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.

60. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для увеличения количества нейтрофилов у субъекта с нейтропией.

61. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для

увеличения количества тромбоцитов после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток или пуповинной крови.

62. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для увеличения количества тромбоцитов у субъекта с тромбоцитопенией после введения химиотерапии или лучевой терапии.

63. Применение по п. 27 или п. 28, 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.

64. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для увеличения количества тромбоцитов у субъекта с тромбоцитопенией.

65. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для увеличения количества эритроцитов, или гематокрита, или уровня гемоглобина после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток или пуповинной крови.

66. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для увеличения количества эритроцитов, или гематокрита, или уровня гемоглобина у субъекта с анемией после введения химиотерапии или лучевой терапии.

67. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для увеличения количества эритроцитов, или 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.

68. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для увеличения количества эритроцитов, или гематокрита, или уровня гемоглобина у субъекта с анемией.

69. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для увеличения количества стволовых клеток костного мозга после трансплантации гемопоэтических клеток с использованием костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток или пуповинной крови.

70. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для увеличения количества стволовых клеток костного мозга у субъекта после введения химиотерапии или лучевой терапии.

71. Применение по п. 27 или п. 28, 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.

72. Применение по п. 27 или п. 28, 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.

73. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту или в костный мозг субъекта для уменьшения токсичности от радиоактивного излучения в отношении легких.

74. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для увеличения плотности костей, лечения остеопороза, способствования заживлению переломов или способствования заживлению после операции на кости или замены сустава.

75. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для способствования заживлению кости с костными имплантатами, кости с искусственными имплантатами, зубных имплантатов и костных трансплантатов.

76. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту или в кишечный тракт субъекта для увеличения количества стволовых клеток в кишечном тракте.

77. Применение по п. 27 или п. 28, 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 эффектам воспаления слизистой оболочки, возникающим в результате лечения с помощью химиотерапии.

78. Применение по п. 27 или п. 28, 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 эффектам воспаления слизистой оболочки, возникающим в результате лечения с помощью химиотерапии.

79. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту или в кишечный тракт субъекта в качестве средства для лечения колита, язвенного колита или воспалительного заболевания кишечника.

80. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для усиления регенерации печени после операции на печени, после прижизненного донорства печени, после трансплантации печени или после повреждения печени токсинами.

81. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для

ускорения восстановления после воздействия токсинов печени или обеспечения устойчивости к ним, в том числе ацетаминофена и родственных соединений.

82. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится субъекту для лечения эректильной дисфункции.

83. Применение по п. 27 или п. 28, где соединение вводится для подавления по меньшей мере одного из роста, пролиферации или метастазирования видов рака, экспрессирующих 15-PGDH.

84. Способ лечения субъекта, нуждающегося в клеточной терапии, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества препарата, содержащего гемопоэтическую стволовую клетку человека, в которую введено соединение по любому из пп. 1-25, и/или терапевтической композиции, содержащей гемопоэтические стволовые клетки человека и соединение по любому из пп. 1-25.

85. Способ по п. 84, дополнительно предусматривающий введение в соответствии с любым из пп. 1-71 субъекту, который получал гемопоэтические стволовые клетки человека и/или получал препарат и/или терапевтическую композицию.

86. Способ по п. 84, 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, амегакарицитоз/врожденная тромбоцитопения, тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID), синдром Вискотта-Олдрича, большая бета-талассемия, серповидноклеточное заболевание, синдром Гурлера, аденолейкодистрофия, метахроматическая лейкодистрофия, миелодисплазия, рефрактерная анемия, хронический миеломоноцитарный лейкоз, агногенная миелоидная метаплазия, наследственный эритрофагоцитарный лимфогистиоцитоз, солидные опухоли, хроническая гранулематозная болезнь, мукополисахаридозы или анемия Даймонда-Блэкфана.

87. Способ лечения субъекта, у которого имеется по меньшей мере один симптом, ассоциированный с ишемической тканью или тканью, поврежденной ишемией, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества препарата, содержащего гемопоэтическую стволовую клетку человека, в которую введено соединение по любому из пп. 1-25, и/или терапевтической композиции, содержащей гемопоэтические стволовые клетки человека и соединение по любому из пп. 1-25.

88. Способ по п. 87, 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, артериосклероза, 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.

89. Способ увеличения количества нейтрофилов у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту соединения по любому из пп. 1-25.

90. Способ по п. 89, дополнительно предусматривающий введение гемопозитического цитокина в комбинации с соединением.

91. Способ увеличения количества и/или мобилизации гемопозитических стволовых клеток периферической крови у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-25.

92. Способ по п. 91, дополнительно предусматривающий введение G-CSF в комбинации с соединением.

93. Способ по п. 92, дополнительно предусматривающий введение

гемопозэтического цитокина в комбинации с соединением.

94. Способ по п. 93, дополнительно предусматривающий введение плериксафора в комбинации с соединением.

95. Способ по любому из пп. 91-94, где увеличение количества и/или мобилизацию гемопозэтических стволовых клеток периферической крови применяют в трансплантации гемопозэтических стволовых клеток.

96. Способ увеличения количества гемопозэтических стволовых клеток в крови или костном мозге, при этом способ предусматривает введение в кровь или костный мозг субъекта соединения по любому из пп. 1-25.

97. Способ по п. 96, дополнительно предусматривающий введение G-CSF в комбинации с соединением.

98. Способ по п. 96, дополнительно предусматривающий введение гемопозэтического цитокина в комбинации с соединением.

99. Способ по п. 96, дополнительно предусматривающий введение плериксафора в комбинации с соединением.

100. Способ лечения или предупреждения фиброзного заболевания, нарушения или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-25.

101. Способ по п. 100, 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.

102. Способ по п. 100, 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, прогрессирующего 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, спорадической

глиобластомы, миелоидного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, миелодиспластического синдрома, миелопролиферативного синдрома, гинекологического рака, саркомы Капоши, болезни Гансена, коллагенозного колита, острого фиброза и фиброза конкретного органа.

103. Способ по п. 100, где фиброзное заболевание, нарушение или состояние предусматривает фиброз легкого.

104. Способ по п. 103, 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.

105. Способ по п. 104, где фиброз легких представляет собой муковисцидоз.

106. Способ по п. 104, где фиброзное заболевание, нарушение или состояние предусматривает фиброз почки.

107. Способ по п. 104, где фиброзное заболевание, нарушение или состояние предусматривает фиброз печени.

108. Способ по п. 107, 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.

109. Способ по п. 100, где фиброзное заболевание, нарушение или состояние предусматривает фиброз сердца.

110. Способ по п. 100, где фиброзное заболевание, нарушение или состояние представляет собой системный склероз.

111. Способ по п. 100, где фиброзное заболевание, нарушение или состояние обусловлены образованием послеоперационной спайки.

112. Способ по п. 100, где соединение вводят в количестве, эффективном для уменьшения или подавления отложения коллагена, экспрессии воспалительных цитокинов и/или инфильтрации воспалительных клеток в ткани или органе субъекта, подлежащего лечению.

113. Способ лечения интестинальных нарушений, желудочно-кишечных нарушений или нарушений кишечника у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-25 отдельно или в комбинации с кортикостероидом и/или ингибитором фактора некроза опухоли α (TNF α).

114. Способ по п. 113, где нарушение предусматривает 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.

115. Способ по п. 113, где заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

116. Способ по п. 113, где кортикостероид индуцирует экспрессию 15-PGDH.

117. Способ по п. 113, где ингибитор 15-PGDH является эффективным для ослабления побочных и/или цитотоксических эффектов, индуцированных кортикостероидом, у субъекта или для повышения терапевтической эффективности.

118. Способ по п. 113, где кортикостероид выбран из группы, состоящей из Aclovate, алклометазона дипропионата, амцинафела, амцинафида, амцинонида, Aristocort A, усиленного бетаметазона дипропионата, бекламетазона, беклометазона дипропионата, бетаметазона, бетаметазона бензоата, бетаметазон-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, Flogone, флуцетонида, флуклоронида, флукотролона, флудрокортизона, флудрокортизона ацетата, флуметалона, флуметазона, флуметазона пивалата, флунизолида, флуоцинолона ацетонида, флуоцинолона ацетонида ацетата, флуоцинонида, фторметолона, фторкортизона, флуперолона, флупреднизолона, флурандренолида, флуорандренолона ацетонида, флутиказона пропионата, фупреднизолона, галцинонида, галогенбетазола пропионата, Halog, гидрокортамата, гидрокортизона, гидрокортизона ацетата, гидрокортизона бутирата, гидрокортизона валерата, гидрокортизон-17-валерата, кеналога, Lidex, Locold, Locorten, Maxiflog, медризона, мепреднизона, метилпреднизолона, 6-альфа-метилпреднизолона, метилпреднизолона ацетата, метилпреднизолона натрия сукцината, метилпреднизона, мометазона фууроата, параметазона, параметазона ацетата, преднидона, преднизона, преднизолона, преднизолона ацетата, преднизолона 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.

119. Способ лечения интестинальных нарушений, желудочно-кишечных нарушений или нарушений кишечника у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий

введение субъекту терапевтически эффективных количеств соединения по любому из пп. 1-25 и кортикостероида.

120. Способ по п. 119, где нарушение предусматривает 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.

121. Способ по п. 119, где нарушение предусматривает 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.

122. Способ лечения воспаления и/или снижения активности иммунной системы у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий

введение субъекту терапевтически эффективных количеств соединения по любому из пп. 1-25 и кортикостероида.

123. Способ по п. 122, 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 дерматоза, восприимчивыми к стероидам, обыкновенными угрями, алопецией, очаговой алопецией, витилиго, экземой, ксеротической экземой, фолликулярным кератозом, красным плоским лишаем, склеротическим лишаем, 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.

124. 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, предусматривающий

введение фармацевтической композиции, содержащей соединение по любому из пп. 1-25 в комбинации с кортикостероидом, субъекту, у которого имеется одно или несколько состояний, связанных с нечувствительностью к глюкокортикоидам, где состояния, связанные с нечувствительностью к глюкокортикоидам, предусматривают 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.

125. Применение по п. 27 или п. 28, 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