



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110891568 A

(43)申请公布日 2020.03.17

(21)申请号 201880028200.4

N·威廉姆斯

(22)申请日 2018.04.09

(74)专利代理机构 北京市中伦律师事务所

11410

(30)优先权数据

代理人 钟锦舜 刘烽

62/483,177 2017.04.07 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/4365(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/437(2006.01)

2019.10.28

A61K 31/444(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 31/495(2006.01)

PCT/US2018/026739 2018.04.09

A61K 31/496(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61K 31/519(2006.01)

W02018/187810 EN 2018.10.11

(71)申请人 凯斯西储大学

地址 美国俄亥俄州

申请人 德克萨斯大学董事会

(72)发明人 S·马尔科维兹 W·J·何 Y·袁

权利要求书13页 说明书57页 附图11页

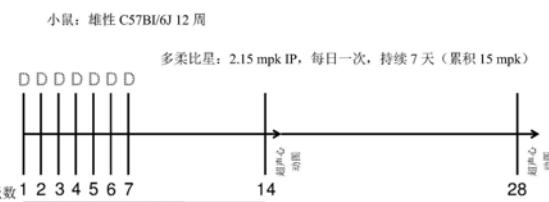
(54)发明名称

用于治疗冠状动脉病症的短链脱氢酶活性的抑制剂

多柔比星诱导的心肌病

(57)摘要

一种在有需要的受试者中治疗、预防、最小化和/或逆转充血性心力衰竭、心肌病、和/或心脏射血分数降低的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的15-PGDH抑制剂。



**媒介物或(+)-291 25mpk PQ BID

1. 一种在有需要的受试者中治疗、预防、最小化和/或逆转充血性心力衰竭、心肌病、和/或心脏射血分数降低的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的15-PGDH抑制剂。

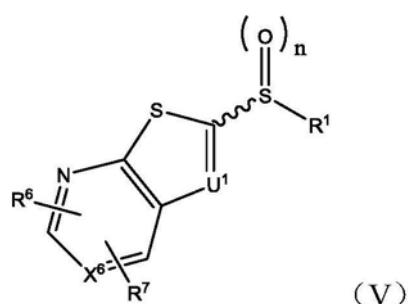
2. 如权利要求1所述的方法，其中所述充血性心力衰竭、心肌病、和/或心脏射血分数降低是由用化学治疗剂对所述受试者的治疗诱导的。

3. 如权利要求2所述的方法，其中所述化学治疗剂包括蒽环类药物。

4. 如权利要求3所述的方法，其中所述蒽环类药物选自由以下组成的组：多柔比星、表柔比星、柔红霉素、伊达比星、戊柔比星、吡柔比星、氨柔比星、阿柔比星和佐柔比星。

5. 如权利要求2所述的方法，其中所述化学治疗剂包括抗ErB2或抗HER2抗体。

6. 如权利要求1所述的方法，其中所述15-PGDH抑制剂具有下式(V)：



其中n是0-2；

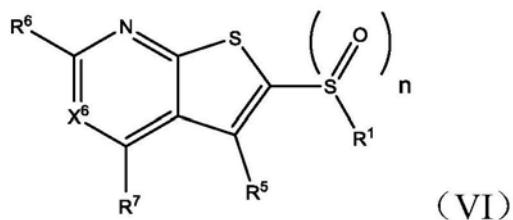
X⁶独立地是N或CR^c；

R¹、R⁶、R⁷和R^c各自独立地选自由以下组成的组：氢、取代或未取代的C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₂-C₂₄炔基、C₃-C₂₀芳基、杂芳基、含有5-6个环原子的杂环烯基、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基、卤基、-Si(C₁-C₃烷基)₃、羟基、巯基、C₁-C₂₄烷氧基、C₂-C₂₄烯氧基、C₂-C₂₄炔氧基、C₅-C₂₀芳氧基、酰基、酰氧基、C₂-C₂₄烷氧基羰基、C₆-C₂₀芳氧基羰基、C₂-C₂₄烷基碳酸根基、C₆-C₂₀芳基碳酸根基、羧基、羧酸根基、氨基甲酰基、C₁-C₂₄烷基-氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、脲基、氰基、异氰基、氰酰基、异氰酰基、异硫代氰酰基、叠氮基、甲酰基、硫代甲酰基、氨基、C₁-C₂₄烷基氨基、C₅-C₂₀芳基氨基、C₂-C₂₄烷基酰胺基、C₆-C₂₀芳基酰胺基、亚氨基、烷基亚氨基、芳基亚氨基、硝基、亚硝基、磺基、磺酸根基、C₁-C₂₄烷基硫基、芳基硫基、C₁-C₂₄烷基亚磺酰基、C₅-C₂₀芳基亚磺酰基、C₁-C₂₄烷基磺酰基、C₅-C₂₀芳基磺酰基、磺酰胺、磷酰基、膦酸根基、亚膦酸根基、二氧磷基、膦基、聚烷基醚、磷酸根基、磷酸酯、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、其组合，并且其中R⁶和R⁷可以连接以形成环状或多环的环，其中所述环是取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环基；

U¹是N、C-R²或C-NR³R⁴，其中R²选自由以下组成的组：H、低级烷基、0、(CH₂)_{n1}OR'（其中n1=1、2或3）、CF₃、CH₂-CH₂X、0-CH₂-CH₂X、CH₂-CH₂-CH₂X、0-CH₂-CH₂X、X（其中X=H、F、Cl、Br或I）、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R')₂、0(CO)R'、COOR'（其中R'是H或低级烷基），并且其中R¹和R²可以连接以形成环状或多环的环，其中R³和R⁴是相同的或不同的并且各自选自由以下组成的组：H、低级烷基、0、(CH₂)_{n1}OR'（其中n1=1、2或3）、CF₃、CH₂-CH₂X、CH₂-CH₂-CH₂X（其中X=H、F、Cl、Br或I）、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R')₂、COOR'（其中R'是H或低级烷基），并且R³或R⁴可以是不存在的；

及其药学上可接受的盐。

7. 如权利要求1所述的方法,其中所述15-PGDH抑制剂具有下式(VI) :



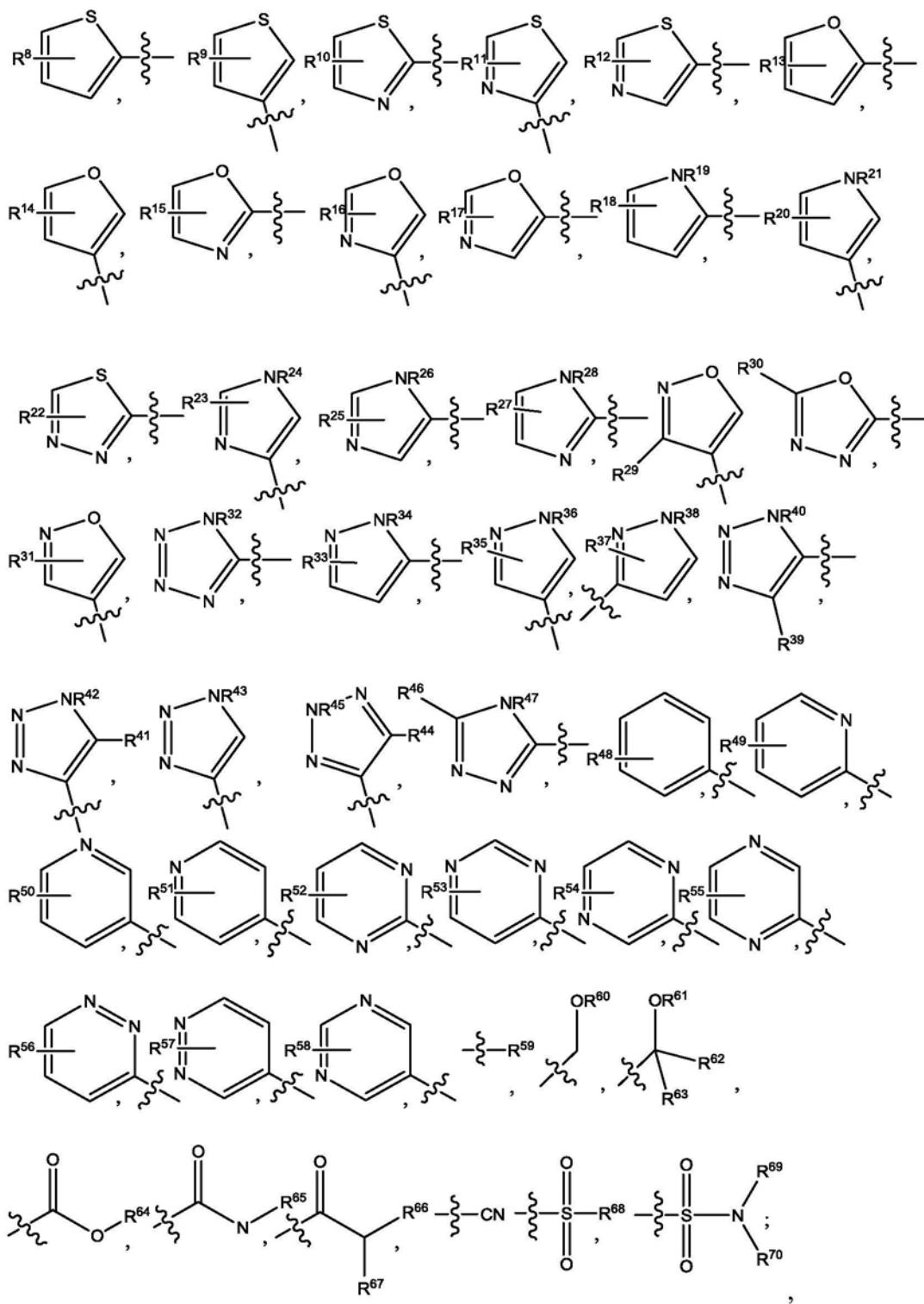
其中n=0-2;

X⁶是N或CR^c;

R₁选自由以下组成的组:支链或直链烷基,包括-(CH₂)_{n₁}CH₃(n₁=0-7)、 $\text{CH}_{n_2}^X$,其中n₂=0-6并且X是以下任意一个:CF_yH_z(y+z=3)、CCl_yH_z(y+z=3)、OH、OAc、OMe、R₇₁、OR₇₂、CN、N(R₇₃)₂、 $\text{CH}_{n_3}^{\Delta}$ (n₃=0-5,m=1-5)和 $\text{CH}_{n_4}^{\text{R}^{74}}$ (n₄=0-5);

R⁵选自由H、Cl、F、NH₂和N(R⁷⁶)₂组成的组;

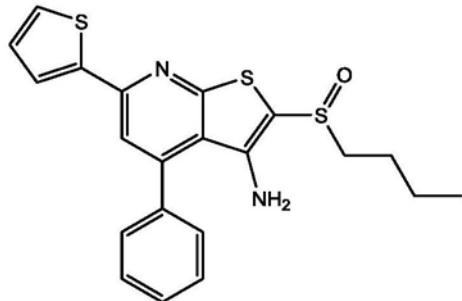
R⁶和R⁷可以各自独立地是以下之一:



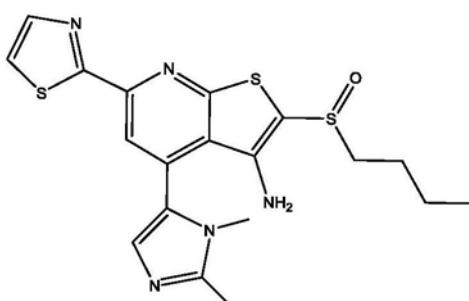
每个R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²、R⁷³、R⁷⁴、R⁷⁶和R^c是相同的或不同的并且独立地选自由以下组成的组:氢、取代或未取代的C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₂-C₂₄炔基、C₃-C₂₀芳基、杂芳基、含有5-6个环原子的杂环烯基、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基、卤基、-Si(C₁-C₃烷基)₃、羟基、巯基、C₁-C₂₄烷氧基、C₂-C₂₄烯氧基、C₂-C₂₄炔氧基、C₅-C₂₀芳氧基、酰基、酰氧基、C₂-C₂₄烷氧基羰基、C₆-C₂₀芳氧基羰基、C₂-C₂₄烷基碳酸根。

基、C₆—C₂₀芳基碳酸根基、羧基、羧酸根基、氨基甲酰基、C₁—C₂₄烷基—氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、脲基、氰基、异氰基、氰酰基、异氰酰基、异硫代氰酰基、叠氮基、甲酰基、硫代甲酰基、氨基、C₁—C₂₄烷基氨基、C₅—C₂₀芳基氨基、C₂—C₂₄烷基酰胺基、C₆—C₂₀芳基酰胺基、亚氨基、烷基亚氨基、芳基亚氨基、硝基、亚硝基、磺基、磺酸根基、C₁—C₂₄烷基硫基、芳基硫基、C₁—C₂₄烷基亚磺酰基、C₅—C₂₀芳基亚磺酰基、C₁—C₂₄烷基磺酰基、C₅—C₂₀芳基磺酰基、磺酰胺、膦酰基、膦酸根基、二氧磷基、膦基、聚烷基醚、磷酸根基、磷酸酯、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、及其组合，及其药学上可接受的盐。

8. 如权利要求1所述的方法，其中所述15-PGDH抑制剂具有下式：



(IX),



(X),

或其药学上可接受的盐。

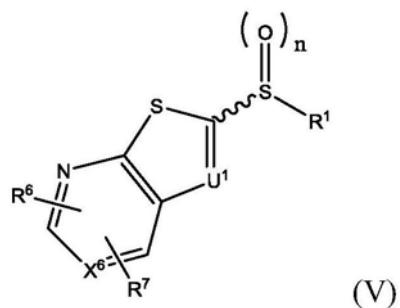
9. 一种对用化学治疗剂治疗的受试者预防急性或迟发性心脏毒性事件或降低所述心脏毒性事件的风险的方法，所述方法包括：向患有所述心脏毒性事件或处于所述心脏毒性事件的风险下的所述受试者施用治疗有效量的15-PGDH抑制剂。

10. 如权利要求9所述的方法，其中所述化学治疗剂包括蒽环类药物。

11. 如权利要求10所述的方法，其中所述蒽环类药物选自由以下组成的组：多柔比星、表柔比星、柔红霉素、伊达比星、戊柔比星、吡柔比星、氨柔比星、阿柔比星和佐柔比星。

12. 如权利要求10所述的方法，其中所述化学治疗剂包括抗ErB2或抗HER2抗体。

13. 如权利要求9所述的方法，其中所述15-PGDH抑制剂具有下式(V)：



其中n是0—2；

X⁶独立地是N或CR^c；

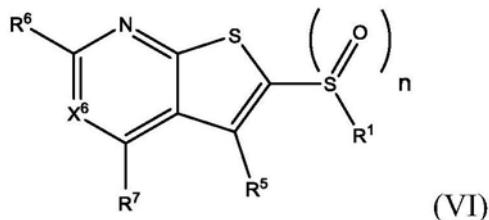
R¹、R⁶、R⁷和R^c各自独立地选自由以下组成的组：氢、取代或未取代的C₁—C₂₄烷基、C₂—C₂₄烯基、C₂—C₂₄炔基、C₃—C₂₀芳基、杂芳基、含有5—6个环原子的杂环烯基、C₆—C₂₄烷芳基、C₆—C₂₄芳烷基、卤基、-Si(C₁—C₃烷基)₃、羟基、巯基、C₁—C₂₄烷氧基、C₂—C₂₄烯氧基、C₂—C₂₄炔氧基、C₅—C₂₀芳氧基、酰基、酰氧基、C₂—C₂₄烷氧基羰基、C₆—C₂₀芳氧基羰基、C₂—C₂₄烷基碳酸根基、C₆—C₂₀芳基碳酸根基、羧基、羧酸根基、氨基甲酰基、C₁—C₂₄烷基—氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、硫代氨

基甲酰基、脲基、氰基、异氰基、氰酰基、异氰酰基、异硫代氰酰基、叠氮基、甲酰基、硫代甲酰基、氨基、C₁-C₂₄烷基氨基、C₅-C₂₀芳基氨基、C₂-C₂₄烷基酰胺基、C₆-C₂₀芳基酰胺基、亚氨基、烷基亚氨基、芳基亚氨基、硝基、亚硝基、磺基、磺酸根基、C₁-C₂₄烷基硫基、芳基硫基、C₁-C₂₄烷基亚磺酰基、C₅-C₂₀芳基亚磺酰基、C₁-C₂₄烷基磺酰基、C₅-C₂₀芳基磺酰基、磺酰胺、磺酰基、膦酸根基、亚膦酸根基、二氧磷基、膦基、聚烷基醚、磷酸根基、磷酸酯、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、其组合，并且其中R⁶和R⁷可以连接以形成环状或多环的环，其中所述环是取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环基；

U¹是N、C-R²或C-NR³R⁴，其中R²选自由以下组成的组：H、低级烷基、O、(CH₂)_{n1}OR'（其中n1=1、2或3）、CF₃、CH₂-CH₂X、O-CH₂-CH₂X、CH₂-CH₂-CH₂X、O-CH₂-CH₂X、X（其中X=H、F、Cl、Br或I）、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R')₂、O(CO)R'、COOR'（其中R'是H或低级烷基），并且其中R¹和R²可以连接以形成环状或多环的环，其中R³和R⁴是相同的或不同的并且各自选自由以下组成的组：H、低级烷基、O、(CH₂)_{n1}OR'（其中n1=1、2或3）、CF₃、CH₂-CH₂X、CH₂-CH₂-CH₂X（其中X=H、F、Cl、Br或I）、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R')₂、COOR'（其中R'是H或低级烷基），并且R₃或R₄可以是不存在的；

及其药学上可接受的盐。

14. 如权利要求9所述的方法，其中所述15-PGDH抑制剂具有下式(VI)：



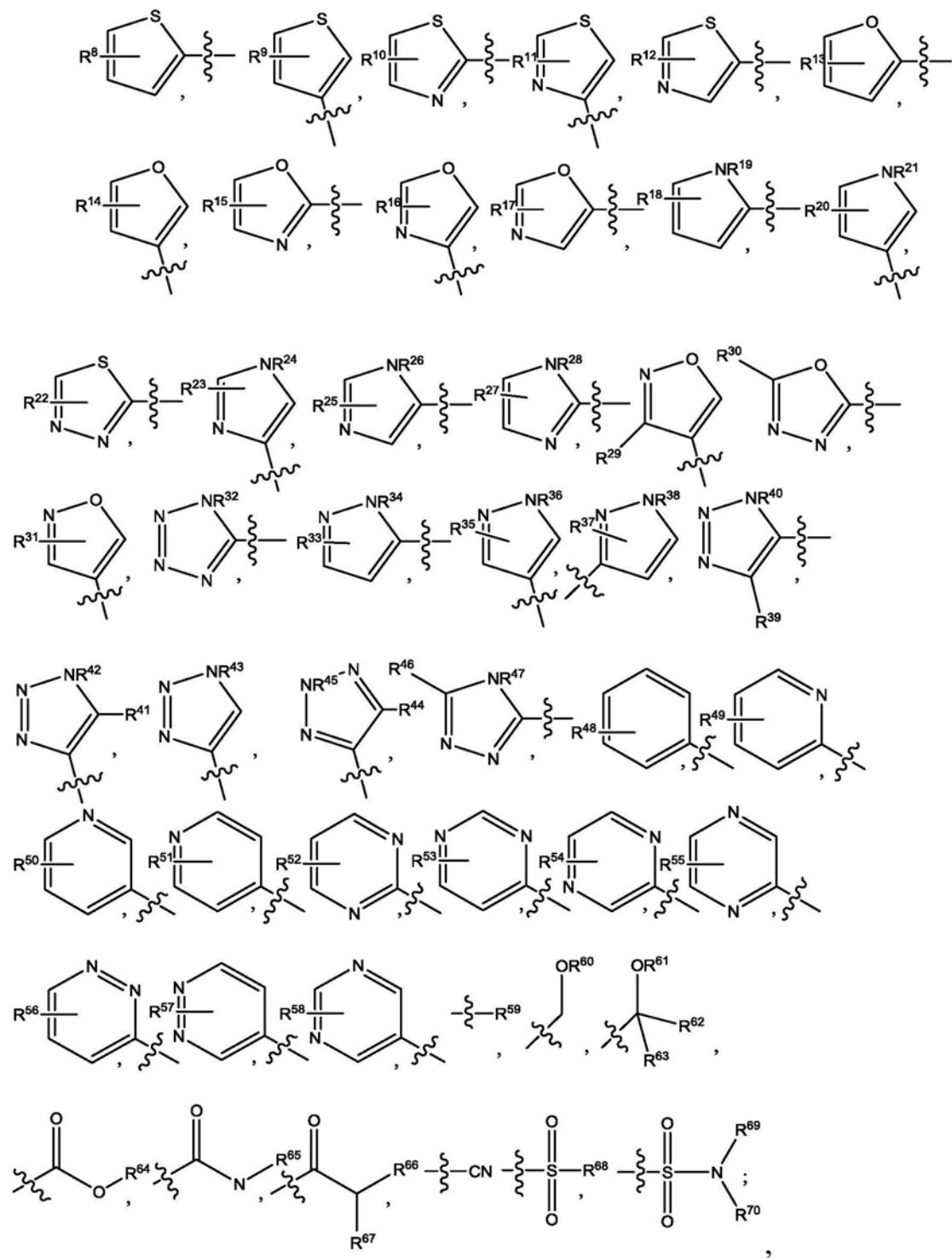
其中n=0-2；

X⁶是N或CR^c；

R¹选自由以下组成的组：支链或直链烷基，包括-(CH₂)_{n1}CH₃ (n₁=0-7)、 $\text{CH}_{n_2}^X$ ，其中n₂=0-6并且X是以下任意一个：CF_yH_z (y+z=3)、CCl_yH_z (y+z=3)、OH、OAc、OMe、R⁷¹、OR⁷²、CN、N(R⁷³)₂、 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ _m (n₃=0-5, m=1-5) 和 $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}\text{R}^{74}$ (n₄=0-5)；

R⁵选自由H、Cl、F、NH₂或N(R⁷⁶)₂组成的组；

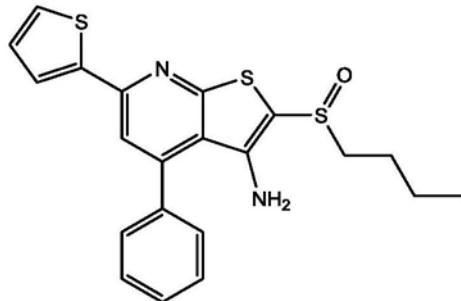
R⁶和R⁷可以各自独立地是以下之一：



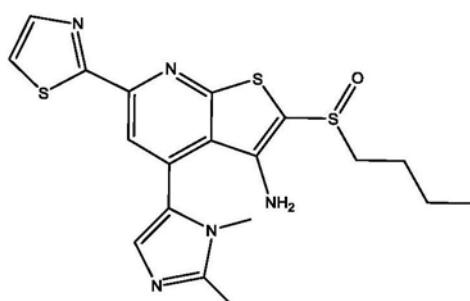
每个R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²、R⁷³、R⁷⁴、R⁷⁵和R^c是相同的或不同的并且独立地选自由以下组成的组:氢、取代或未取代的C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₂-C₂₄炔基、C₃-C₂₀芳基、杂芳基、含有5-6个环原子的杂环烯基、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基、卤基、-Si(C₁-C₃烷基)₃、羟基、巯基、C₁-C₂₄烷氧基、C₂-C₂₄烯氧基、C₂-C₂₄炔氧基、C₅-C₂₀芳氧基、酰基、酰氧基、C₂-C₂₄烷氧基羰基、C₆-C₂₀芳氧基羰基、C₂-C₂₄烷基碳酸根基、C₆-C₂₀芳基碳酸根基、羧基、羧酸根基、氨基甲酰基、C₁-C₂₄烷基-氨基甲酰基、芳基氨基甲

酰基、硫代氨基甲酰基、脲基、氰基、异氰基、氰酰基、异氰酰基、异硫代氰酰基、叠氮基、甲酰基、硫代甲酰基、氨基、C₁—C₂₄烷基氨基、C₅—C₂₀芳基氨基、C₂—C₂₄烷基酰胺基、C₆—C₂₀芳基酰胺基、亚氨基、烷基亚氨基、芳基亚氨基、硝基、亚硝基、磺基、磺酸根基、C₁—C₂₄烷基硫基、芳基硫基、C₁—C₂₄烷基亚磺酰基、C₅—C₂₀芳基亚磺酰基、C₁—C₂₄烷基磺酰基、C₅—C₂₀芳基磺酰基、磺酰胺、膦酰基、膦酸根基、二氧磷基、膦基、聚烷基醚、磷酸根基、磷酸酯、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、及其组合，及其药学上可接受的盐。

15. 如权利要求9所述的方法，其中所述15-PGDH抑制剂具有下式：



(IX),



(X),

或其药学上可接受的盐。

16. 一种在有需要的受试者中治疗癌症的方法，所述方法包括：

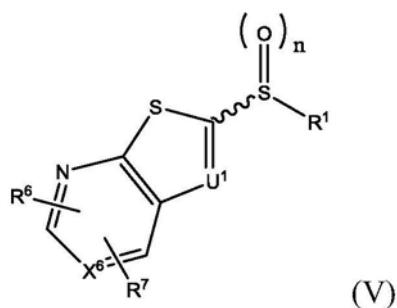
向所述受试者施用治疗有效量的化学治疗剂和有效降低所施用的化学治疗剂的心脏毒性的量的15-PGDH抑制剂。

17. 如权利要求16所述的方法，其中所述化学治疗剂包括蒽环类药物。

18. 如权利要求17所述的方法，其中所述蒽环类药物选自由以下组成的组：多柔比星、表柔比星、柔红霉素、伊达比星、戊柔比星、吡柔比星、氨柔比星、阿柔比星和佐柔比星。

19. 如权利要求16所述的方法，其中所述化学治疗剂包括抗ErB2或抗HER2抗体。

20. 如权利要求16所述的方法，其中所述15-PGDH抑制剂具有下式(V)：



其中n是0—2；

X⁶独立地是N或CR^c；

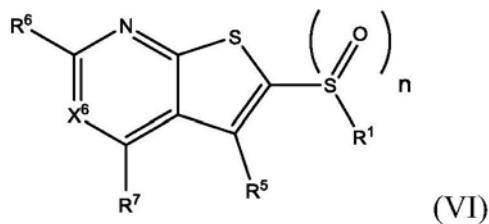
R¹、R⁶、R⁷和R^c各自独立地选自由以下组成的组：氢、取代或未取代的C₁—C₂₄烷基、C₂—C₂₄烯基、C₂—C₂₄炔基、C₃—C₂₀芳基、杂芳基、含有5—6个环原子的杂环烯基、C₆—C₂₄烷芳基、C₆—C₂₄芳烷基、卤基、-Si(C₁—C₃烷基)₃、羟基、巯基、C₁—C₂₄烷氧基、C₂—C₂₄烯氧基、C₂—C₂₄炔氧基、C₅—C₂₀芳氧基、酰基、酰氧基、C₂—C₂₄烷氧基羰基、C₆—C₂₀芳氧基羰基、C₂—C₂₄烷基碳酸根基、C₆—C₂₀芳基碳酸根基、羧基、羧酸根基、氨基甲酰基、C₁—C₂₄烷基-氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、脲基、氰基、异氰基、氰酰基、异氰酰基、异硫代氰酰基、叠氮基、甲酰基、硫代甲酰基。

基、氨基、C₁—C₂₄烷基氨基、C₅—C₂₀芳基氨基、C₂—C₂₄烷基酰胺基、C₆—C₂₀芳基酰胺基、亚氨基、烷基亚氨基、芳基亚氨基、硝基、亚硝基、磺基、磺酸根基、C₁—C₂₄烷基硫基、芳基硫基、C₁—C₂₄烷基亚磺酰基、C₅—C₂₀芳基亚磺酰基、C₁—C₂₄烷基磺酰基、C₅—C₂₀芳基磺酰基、磺酰胺、磷酰基、膦酸根基、亚膦酸根基、二氧磷基、膦基、聚烷基醚、磷酸根基、磷酸酯、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、其组合，并且其中R⁶和R⁷可以连接以形成环状或多环的环，其中所述环是取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环基；

U¹是N、C—R²或C—NR³R⁴，其中R²选自由以下组成的组：H、低级烷基、O、(CH₂)_{n1}OR'（其中n1=1、2或3）、CF₃、CH₂—CH₂X、O—CH₂—CH₂X、CH₂—CH₂—CH₂X、O—CH₂—CH₂X、X（其中X=H、F、Cl、Br或I）、CN、(C=O)—R'、(C=O)N(R')₂、O(CO)R'、COOR'（其中R'是H或低级烷基），并且其中R¹和R²可以连接以形成环状或多环的环，其中R³和R⁴是相同的或不同的并且各自选自由以下组成的组：H、低级烷基、O、(CH₂)_{n1}OR'（其中n1=1、2或3）、CF₃、CH₂—CH₂X、CH₂—CH₂—CH₂X（其中X=H、F、Cl、Br或I）、CN、(C=O)—R'、(C=O)N(R')₂、COOR'（其中R'是H或低级烷基），并且R³或R⁴可以是不存在的；

及其药学上可接受的盐。

21. 如权利要求16所述的方法，其中所述15-PGDH抑制剂具有下式(VI)：



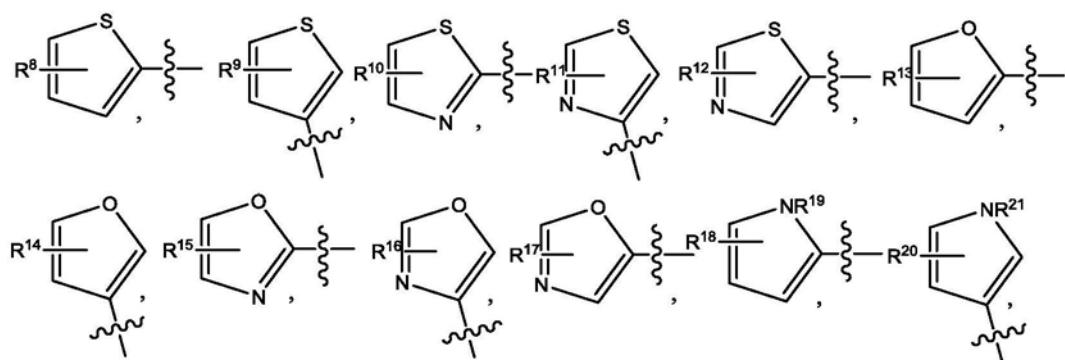
其中n=0—2；

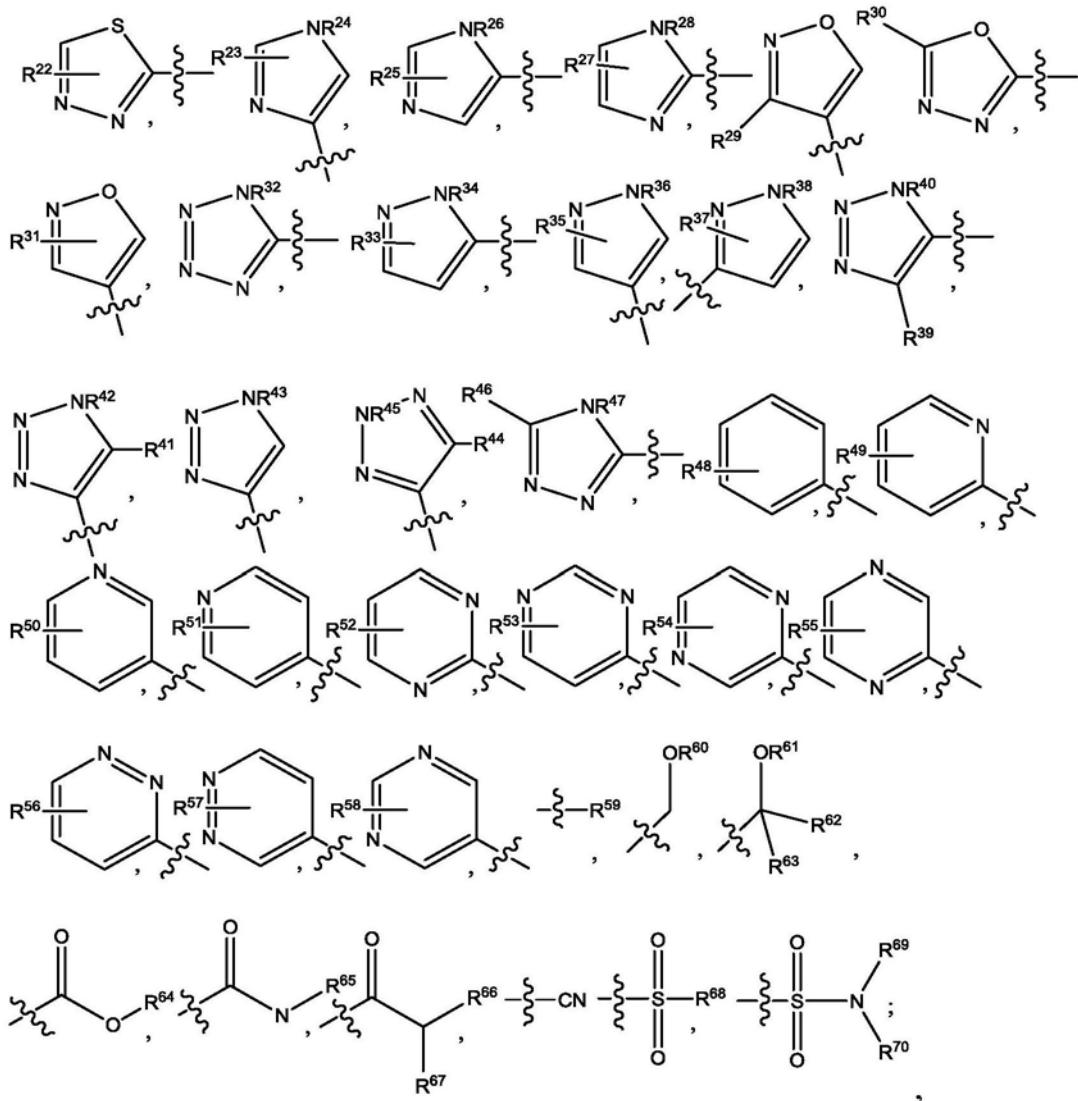
X⁶是N或CR^c；

R₁选自由以下组成的组：支链或直链烷基，包括—(CH₂)_{n1}CH₃ (n₁=0—7)、 $\text{CH}_{n_2}^X$ ，其中n₂=0—6并且X是以下任意一个：CF_yH_z (y+z=3)、CCl_yH_z (y+z=3)、OH、OAc、OMe、R₇₁、OR₇₂、CN、N(R₇₃)₂、 C_n^{Δ} _m (n₃=0—5, m=1—5) 和 $\text{CH}_{n_4}=\text{CH}^{R_{74}}$ (n₄=0—5)；

R⁵选自由H、Cl、F、NH₂和N(R⁷⁶)₂组成的组；

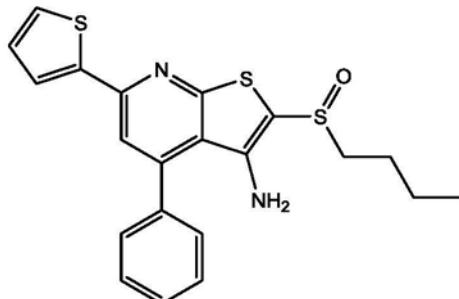
R⁶和R⁷可以各自独立地是以下之一：



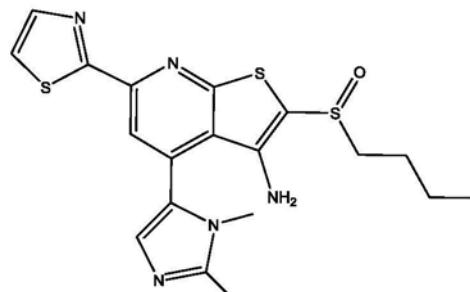


每个R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²、R⁷³、R⁷⁴、R⁷⁶和R^c是相同的或不同的并且独立地选自由以下组成的组:氢、取代或未取代的C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₂-C₂₄炔基、C₃-C₂₀芳基、杂芳基、含有5-6个环原子的杂环烯基、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基、卤基、-Si(C₁-C₃烷基)₃、羟基、巯基、C₁-C₂₄烷氧基、C₂-C₂₄烯氧基、C₂-C₂₄炔氧基、C₅-C₂₀芳氧基、酰基、酰氧基、C₂-C₂₄烷氧基羰基、C₆-C₂₀芳氧基羰基、C₂-C₂₄烷基碳酸根基、C₆-C₂₀芳基碳酸根基、羧基、羧酸根基、氨基甲酰基、C₁-C₂₄烷基-氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、脲基、氰基、异氰基、氰酰基、异氰酰基、异硫代氰酰基、叠氮基、甲酰基、硫代甲酰基、氨基、C₁-C₂₄烷基氨基、C₅-C₂₀芳基氨基、C₂-C₂₄烷基酰胺基、C₆-C₂₀芳基酰胺基、亚氨基、烷基亚氨基、芳基亚氨基、硝基、亚硝基、磺基、磺酸根基、C₁-C₂₄烷基硫基、芳基硫基、C₁-C₂₄烷基亚磺酰基、C₅-C₂₀芳基亚磺酰基、C₁-C₂₄烷基磺酰基、C₅-C₂₀芳基磺酰基、磺酰胺、膦酰基、膦酸根基、二氧磷基、膦基、聚烷基醚、磷酸根基、磷酸酯、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、及其组合，及其药学上可接受的盐。

22. 如权利要求16所述的方法,其中所述15-PGDH抑制剂具有下式:



(IX),

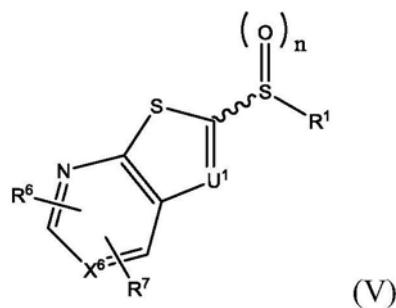


(X),

或其药学上可接受的盐。

23. 一种在有需要的受试者中促进心肌细胞生存率、生存力和/或再生的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的15-PGDH抑制剂。

24. 如权利要求23所述的方法,其中所述15-PGDH抑制剂具有下式(V):



(V)

其中n是0-2;

X⁶独立地是N或CR^c;

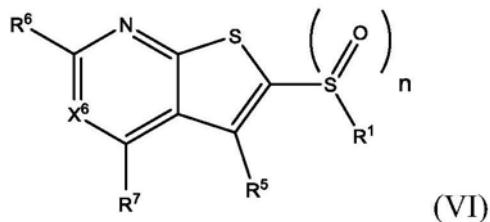
R¹、R⁶、R⁷和R^c各自独立地选自由以下组成的组:氢、取代或未取代的C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₂-C₂₄炔基、C₃-C₂₀芳基、杂芳基、含有5-6个环原子的杂环烯基、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基、卤基、-Si(C₁-C₃烷基)₃、羟基、巯基、C₁-C₂₄烷氧基、C₂-C₂₄烯氧基、C₂-C₂₄炔氧基、C₅-C₂₀芳氧基、酰基、酰氧基、C₂-C₂₄烷氧基羰基、C₆-C₂₀芳氧基羰基、C₂-C₂₄烷基碳酸根基、C₆-C₂₀芳基碳酸根基、羧基、羧酸根基、氨基甲酰基、C₁-C₂₄烷基-氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、脲基、氰基、异氰基、氰酰基、异氰酰基、异硫代氰酰基、叠氮基、甲酰基、硫代甲酰基、氨基、C₁-C₂₄烷基氨基、C₅-C₂₀芳基氨基、C₂-C₂₄烷基酰胺基、C₆-C₂₀芳基酰胺基、亚氨基、烷基亚氨基、芳基亚氨基、硝基、亚硝基、磺基、磺酸根基、C₁-C₂₄烷基硫基、芳基硫基、C₁-C₂₄烷基亚磺酰基、C₅-C₂₀芳基亚磺酰基、C₁-C₂₄烷基磺酰基、C₅-C₂₀芳基磺酰基、磺酰胺、磷酰基、膦酸根基、亚膦酸根基、二氧磷基、膦基、聚烷基醚、磷酸根基、磷酸酯、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、其组合,并且其中R⁶和R⁷可以连接以形成环状或多环的环,其中所述环是取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环基;

U¹是N、C-R²或C-NR³R⁴,其中R²选自由以下组成的组:H、低级烷基、0、(CH₂)_{n1}OR' (其中n1=1、2或3)、CF₃、CH₂-CH₂X、0-CH₂-CH₂X、CH₂-CH₂-CH₂X、0-CH₂-CH₂X、X (其中X=H、F、Cl、Br或I)、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R')₂、0(CO)R'、COOR' (其中R'是H或低级烷基),并且其中R¹和R²可以连接以形成环状或多环的环,其中R³和R⁴是相同的或不同的并且各自选自由以下组成的组:H、低级烷基、0、(CH₂)_{n1}OR' (其中n1=1、2或3)、CF₃、CH₂-CH₂X、CH₂-CH₂-CH₂X (其中X=H、

F、Cl、Br或I)、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R')₂、COOR' (其中R'是H或低级烷基),并且R³或R⁴可以是不存在的;

及其药学上可接受的盐。

25. 如权利要求23所述的方法,其中所述15-PGDH抑制剂具有下式(VI):



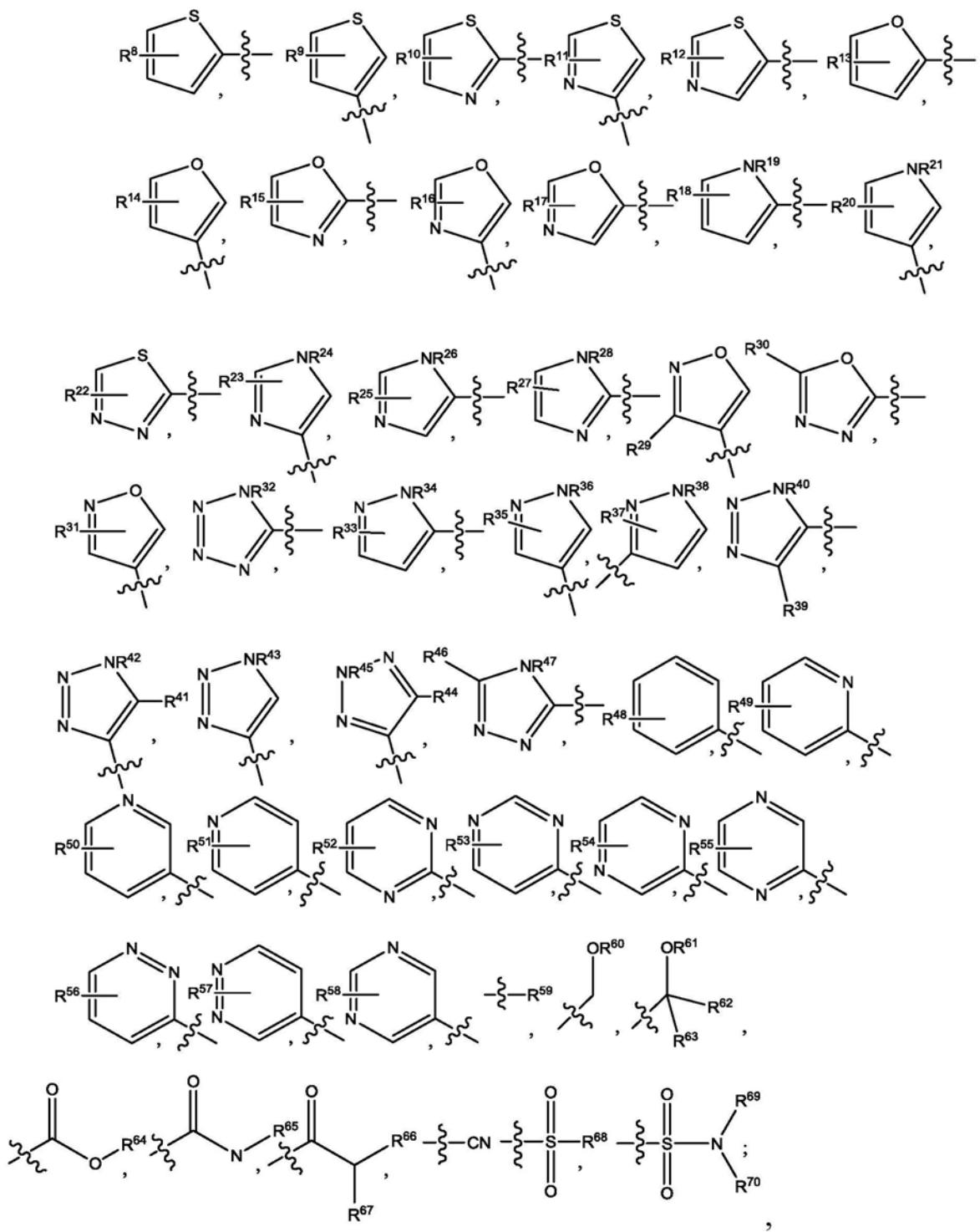
其中n=0-2;

X⁶是N或CR^c;

R₁选自由以下组成的组:支链或直链烷基,包括-(CH₂)_{n₁}CH₃(n₁=0-7)、 $\text{H}_{n_2}^X$,其中n₂=0-6并且X是以下任意一个:CF_yH_z(y+z=3)、CCl_yH_z(y+z=3)、OH、OAc、OMe、R₇₁、OR₇₂、CN、N(R₇₃)₂、 $\text{H}_{n_3}^{\Delta}$ _m(n₃=0-5,m=1-5)和 $\text{H}_{n_4}^{\text{C}\equiv\text{C}}$ ^{R⁷⁴}(n₄=0-5);

R⁵选自由H、Cl、F、NH₂和N(R⁷⁶)₂组成的组;

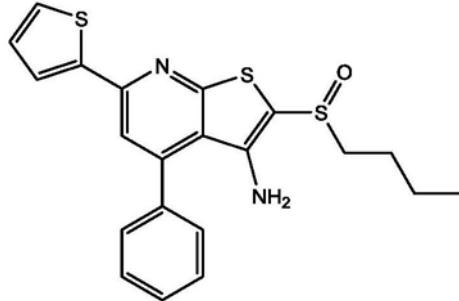
R⁶和R⁷可以各自独立地是以下之一:



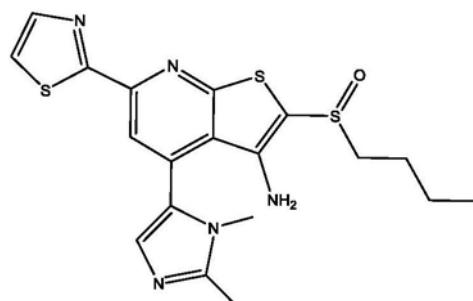
每个R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²、R⁷³、R⁷⁴、R⁷⁶和R^c是相同的或不同的并且独立地选自由以下组成的组：氢、取代或未取代的C₁–C₂₄烷基、C₂–C₂₄烯基、C₂–C₂₄炔基、C₃–C₂₀芳基、含有5–6个环原子的杂环烯基、C₆–C₂₄烷芳基、C₆–C₂₄芳烷基、卤基、-Si(C₁–C₃烷基)₃、羟基、巯基、C₁–C₂₄烷氧基、C₂–C₂₄烯氧基、C₂–C₂₄炔氧基、C₅–C₂₀芳氧基、酰基、酰氧基、C₂–C₂₄烷氧基羰基、C₆–C₂₀芳氧基羰基、C₂–C₂₄烷基碳酸根基、C₆–C₂₀芳基碳酸根基、羧基、羧酸根基、氨基甲酰基、C₁–C₂₄烷基–氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、硫

代氨基甲酰基、脲基、氰基、异氰基、氰酰基、异氰酰基、异硫代氰酰基、叠氮基、甲酰基、硫代甲酰基、氨基、C₁—C₂₄烷基氨基、C₅—C₂₀芳基氨基、C₂—C₂₄烷基酰胺基、C₆—C₂₀芳基酰胺基、亚氨基、烷基亚氨基、芳基亚氨基、硝基、亚硝基、磺基、磺酸根基、C₁—C₂₄烷基硫基、芳基硫基、C₁—C₂₄烷基亚磺酰基、C₅—C₂₀芳基亚磺酰基、C₁—C₂₄烷基碘酰基、C₅—C₂₀芳基碘酰基、碘酰胺、膦酰基、膦酸根基、亚膦酸根基、二氧磷基、膦基、聚烷基醚、磷酸根基、磷酸酯、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、及其组合，及其药学上可接受的盐。

26. 如权利要求23所述的方法，其中所述15-PGDH抑制剂具有下式：



(IX),



(X),

或其药学上可接受的盐。

用于治疗冠状动脉病症的短链脱氢酶活性的抑制剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2017年4月7日提交的美国临时申请号62/483,177的优先权，所述临时申请以引用其全部内容的方式将其主题并入本文。

[0003] 政府资助

[0004] 本发明是在政府支持下根据美国国立卫生研究院授予的授权号P50CA150964和5F32DK107156完成的。美国政府在本发明中拥有一定的权利。

背景技术

[0005] 充血性心力衰竭是工业化国家的主要死亡原因之一，其由心脏的工作量增加以及其泵送能力逐渐下降导致。最初，由于高血压或收缩性组织损失而导致的工作量增加诱导代偿性心肌细胞肥大和左心室壁增厚，从而增强了收缩力并维持了心脏功能。然而，随着时间推移，左心室腔扩张，收缩泵功能退化，心肌细胞经历凋亡细胞死亡，并且心肌功能逐渐退化。

[0006] 充血性心力衰竭的基础因素包括高血压、缺血性心脏病、暴露于心脏毒性化合物(诸如蒽环类药物)和已知会增加心力衰竭风险的遗传缺陷。

[0007] 短链脱氢酶(SCD)是仅共享15%至30%的序列同一性的脱氢酶家族，其相似性主要在辅酶结合结构域和底物结合结构域中。除了其在乙醇解毒中的作用外，SCD还参与脂肪酸、类固醇和一些前列腺素的合成和降解，并且因此与多种病症有牵连，诸如脂质贮积病、肌病、SCD缺乏和某些遗传疾病。

[0008] SCD，即15-羟基-前列腺素脱氢酶(15-PGDH)(羟基前列腺素脱氢酶15-(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸);15-PGDH;酶学委员会编号1.1.1.141;由HPGD基因编码)代表了在灭活多种活性前列腺素、白三烯和羟基二十碳四烯酸(HETE)(例如，通过将PGE₂催化氧化为15-酮-前列腺素E2,15k-PGE)中的关键酶。人酶由HPGD基因编码并且由具有29kDa大小的亚基的同型二聚体组成。该酶属于短链脱氢酶/还原酶(SDR)的进化保守性超家族，并且根据最近批准的人酶命名法，其命名为SDR36C1。到目前为止，已鉴定出两种形式的15-PGDH酶活性：由HPGD基因编码的NAD⁺依赖性I型15-PGDH，和II型NADP依赖性15-PGDH，也称为羰基还原酶1(CBR1, SDR21C1)。然而，CBR1对NADP的偏爱和CBR1对大多数前列腺素的高K_m值表明，大部分体内活性可归因于由HPGD基因编码的I型15-PGDH，此后并且在整个以下文本中将其简称为15-PGDH。

发明内容

[0009] 本文所述的实施方案涉及用于治疗、预防、最小化和/或逆转充血性心力衰竭、心肌病、和/或心脏射血分数降低的组合物和方法。所述方法可包括向患有充血性心力衰竭、心肌病和/或心脏射血分数降低或处于所述疾病的风脸下的受试者施用治疗有效量或预防量的15-PGDH活性抑制剂。15-PGDH抑制剂的治疗有效量或预防量可以是有效预防、最小化和/或逆转充血性心力衰竭、心肌病和/或心脏射血分数降低以及促进心肌细胞生存率、生

存力和/或再生的量。

[0010] 在一些实施方案中,充血性心力衰竭、心肌病和/或心脏射血分数降低可以由诸如以下的基础性因素导致:高血压、缺血性心脏病、心脏毒性(例如,可卡因;酒精;抗ErbB2抗体或抗HER2抗体,诸如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗或拉帕替尼;或蒽环类抗生素,诸如多柔比星或道诺霉素(daunomycin))、心肌炎、甲状腺疾病、病毒感染、牙龈炎、药物滥用、酒精滥用、心包炎(periocarditis)、动脉粥样硬化、血管疾病、肥厚型心肌病、急性心肌梗塞或陈旧性心肌梗塞、左心室收缩功能障碍、冠状动脉搭桥手术、饥饿、进食障碍或遗传缺陷。

[0011] 本文所述的其他实施方案涉及预防用化学治疗剂治疗的受试者或患者常见的任何类型的急性或迟发性心脏毒性事件或降低所述心脏毒性事件的风险的方法。所述方法可以包括向用化学治疗剂治疗的受试者施用治疗有效量的15-PGDH抑制剂。预防或减少的心脏毒性事件可以包括例如心肌炎和心肌病,其表现为左心室射血分数(LVEF)降低,以及充血性心力衰竭的征象和症状(例如,心动过速、呼吸困难、肺水肿、依赖性水肿、心脏肥大、肝肿大、少尿、腹水、胸腔积液和心律失常)。

[0012] 可能引起心脏毒性事件的化学治疗剂可以包括但不限于烷基化剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素(例如,蒽环类药物)、拓扑异构酶抑制剂、有丝分裂抑制剂、激素疗法、靶向治疗剂和免疫治疗剂。在某些实施方案中,蒽环类药物在作为癌症疗法施用时可能引起心肌病和其他心脏毒性事件,并且可以根据本文所述的实施方案单独地或与一种或多种另外的化学治疗剂组合地最佳施用。

[0013] 蕤环类药物与心肌病之间的强的剂量依赖性关联限制了这种有效类型的治疗剂的治疗潜力。将15-PGDH抑制剂与蒽环类药物组合施用可以预防与蒽环类药物暴露相关的任何类型的急性或迟发性心脏毒性事件或降低所述心脏毒性事件的风险,从而使治疗受到调控以最大化这些药物的功效。

[0014] 可以根据本文所述的实施方案施用的蒽环类药物的实例包括但不限于作为单一药剂或与其他药剂组合施用的多柔比星、表柔比星、柔红霉素(daunorubicin)、伊达比星、戊柔比星、吡柔比星、氨柔比星、阿柔比星、佐柔比星。在蒽环类药物施用之前、期间或之后可以向受试者施用的另外的化学治疗剂的实例包括抗ErbB2或抗HER2抗体,诸如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗或拉帕替尼。

[0015] 本文所述的方法可用于预防在治疗任何类型的癌症期间的心脏毒性,所述癌症包括但不限于骨癌、膀胱癌、脑癌、神经母细胞瘤、乳腺癌、泌尿道癌、恶性肿瘤、子宫颈癌、儿童期癌症(例如,星形细胞瘤、脑干胶质瘤、NCS非典型类畸形/棒状肿瘤、CNS胚胎肿瘤、CNS生殖细胞肿瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、肾肿瘤、急性淋巴细胞白血病、急性骨髓性白血病和其他类型的白血病;霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、尤因肉瘤、骨肉瘤和骨恶性纤维组织细胞瘤、横纹肌肉瘤、软组织肉瘤和威尔姆斯瘤)、结肠癌、食道癌、胃癌、头颈癌、肝细胞癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤和白血病、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、垂体癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌、肉瘤、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌和子宫癌。

[0016] 在一些实施方案中,向有需要的受试者施用的15-PGDH抑制剂的治疗有效量可以是有效将左心室射血分数、左心室收缩末期体积、壁运动评分指数和/或六分钟步行距离至少约30米增加或改善至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约

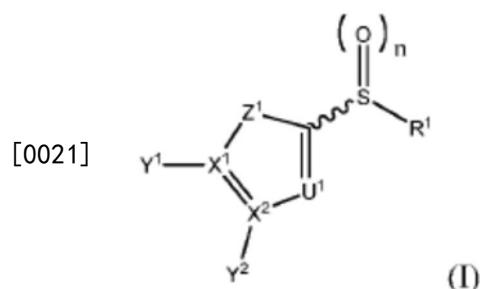
30%、至少约35%、至少约40%或至少约50%的量。

[0017] 在其他实施方案中,向有需要的受试者施用的15-PGDH抑制剂的治疗有效量可以是有效将由心脏毒性化合物引起的左心室射血分数、左心室收缩末期体积、壁运动评分指数和/或六分钟步行距离至少约30米的减少缓解至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%或至少约50%的量。

[0018] 在其他实施方案中,可以在暴露于心脏毒性化合物之前、期间或之后施用15-PGDH抑制剂。在又其他实施方案中,可以在这些时期的两个、或全部三个时期期间施用15-PGDH抑制剂。

[0019] 在还其他实施方案中,可以在诊断哺乳动物中的充血性心力衰竭之前或之后施用15-PGDH抑制剂。

[0020] 在一些实施方案中,可以以有效增加受试者中前列腺素水平的量向受试者施用15-PGDH抑制剂。15-PGDH抑制剂可以包括具有式(I)的化合物:



[0022] 其中n是0-2;

[0023] Y¹、Y²和R¹是相同的或不同的并且各自选自由以下组成的组:氢、取代或未取代的C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₂-C₂₄炔基、C₃-C₂₀芳基、杂芳基、含有5-6个环原子的杂环烯基(其中1-3个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S)、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基、卤基、-Si(C₁-C₃烷基)₃、羟基、巯基、C₁-C₂₄烷氧基、C₂-C₂₄烯氧基、C₂-C₂₄炔氧基、C₅-C₂₀芳氧基、酰基(包括C₂-C₂₄烷基羰基(-CO-烷基)和C₆-C₂₀芳基羰基(-CO-芳基))、酰氨基(-O-酰基)、C₂-C₂₄烷氧基羰基(-(CO)-O-烷基)、C₆-C₂₀芳氧基羰基(-(CO)-O-芳基)、C₂-C₂₄烷基碳酸根基(-O-(CO)-O-芳基)、C₆-C₂₀芳基碳酸根基(-O-(CO)-O-芳基)、羧基(-COOH)、羧酸根基(-COO⁻)、氨基甲酰基(-(CO)-NH₂)、C₁-C₂₄烷基-氨基甲酰基(-(CO)-NH(C₁-C₂₄烷基))、芳基氨基甲酰基(-(CO)-NH-芳基)、硫代氨基甲酰基(-(CS)-NH₂)、脲基(-NH-(CO)-NH₂)、氰基(-CN)、异氰基(-N⁺C⁻)、氰酰基(-O-CN)、异氰酰基(-O-N⁺=C⁻)、异硫代氰酰基(-S-CN)、叠氮基(-N=N⁺=N⁻)、甲酰基(--(CO)--H)、硫代甲酰基(--(CS)--H)、氨基(--NH₂)、C₁-C₂₄烷基氨基、C₅-C₂₀芳基氨基、C₂-C₂₄烷基酰胺基(-NH-(CO)-烷基)、C₆-C₂₀芳基酰胺基(-NH-(CO)-芳基)、亚氨基(-CR=NH,其中R是氢、C₁-C₂₄烷基、C₅-C₂₀芳基、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基等)、烷基亚氨基(-CR=N(烷基),其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基、芳烷基等)、芳基亚氨基(-CR=N(芳基),其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基等)、硝基(-NO₂)、亚硝基(-NO)、磺基(-SO₂-OH)、磺酸根基(-SO₂O⁻)、C₁-C₂₄烷基硫基(-S-烷基;也称为“烷基硫代”)、芳基硫基(-S-芳基,也称为“芳基硫代”)、C₁-C₂₄烷基亚磺酰基(-(SO)-烷基)、C₅-C₂₀芳基亚磺酰基(-(SO)-芳基)、C₁-C₂₄烷基磺酰基(-(SO₂-烷基)、C₅-C₂₀芳基磺酰基(-(SO₂-芳基)、磷酰基(-P(0)(OH)₂)、膦酸根基(phosphonato)(-P(0)(O⁻)₂)、亚膦酸根基(phosphinato)(-P(0)(O⁻)₂)、二氧磷基(-PO₂)、膦

基($-PH_2$)、其组合，并且其中Y¹和Y²可以连接以形成环状或多环的环，其中环是取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环基；

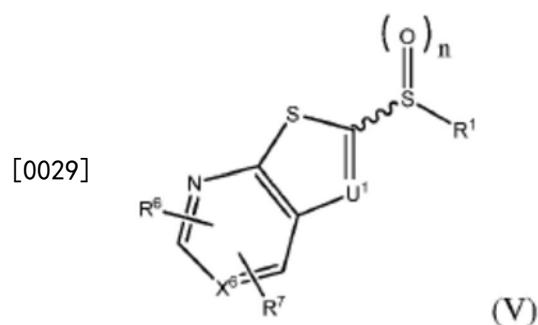
[0024] U¹是N、C-R²或C-NR³R⁴，其中R²选自由以下组成的组：H、低级烷基、O、(CH₂)_{n1}OR' (其中n1=1、2或3)、CF₃、CH₂-CH₂X、O-CH₂-CH₂X、CH₂-CH₂-CH₂X、O-CH₂-CH₂X、X (其中X=H、F、Cl、Br或I)、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R')₂、O(CO)R'、COOR' (其中R'是H或低级烷基)，并且其中R¹和R²可以连接以形成环状或多环的环，其中R³和R⁴是相同的或不同的并且各自选自由以下组成的组：H、低级烷基、O、(CH₂)_{n1}OR' (其中n1=1、2或3)、CF₃、CH₂-CH₂X、CH₂-CH₂-CH₂X (其中X=H、F、Cl、Br或I)、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R')₂、COOR' (其中R'是H或低级烷基)，并且R³或R⁴可以是不存在的；

[0025] X¹和X²独立地是N或C，并且其中当X¹和/或X²是N时，Y¹和/或Y²分别是不存在的；

[0026] Z¹是O、S、CR^aR^b或NR^a，其中R^a和R^b独立地是H或C₁₋₈烷基，所述C₁₋₈烷基是直链、支链或环状的，并且是未取代或取代的；

[0027] 及其药学上可接受的盐。

[0028] 在其他实施方案中，15-PGDH抑制剂可以包括具有下式(V)的化合物：



[0030] 其中n是0-2，

[0031] X⁶独立地是N或CR^c

[0032] R¹、R⁶、R⁷和R^c各自独立地选自由以下组成的组：氢、取代或未取代的C_{1-C24}烷基、C_{2-C24}烯基、C_{2-C24}炔基、C_{3-C20}芳基、杂芳基、含有5-6个环原子的杂环烯基 (其中1-3个环原子独立地选自N、NH、N(C_{1-C6}烷基)、NC(O)(C_{1-C6}烷基)、O和S)、C_{6-C24}烷芳基、C_{6-C24}芳烷基、卤基、-Si(C_{1-C3}烷基)₃、羟基、巯基、C_{1-C24}烷氧基、C_{2-C24}烯氧基、C_{2-C24}炔氧基、C_{5-C20}芳氧基、酰基 (包括C_{2-C24}烷基羰基 (-CO-烷基) 和C_{6-C20}芳基羰基 (-CO-芳基))、酰氧基 (-O-酰基)、C_{2-C24}烷氧基羰基 (-CO-O-烷基)、C_{6-C20}芳氧基羰基 (-CO-O-芳基)、C_{2-C24}烷基碳酸根基 (-O-(CO)-O-芳基)、C_{6-C20}芳基碳酸根基 (-O-(CO)-O-芳基)、羧基 (-COOH)、羧酸根基 (-COO⁻)、氨基甲酰基 (-CO-NH₂)、C_{1-C24}烷基-氨基甲酰基 (-CO-NH(C_{1-C24}烷基))、芳基氨基甲酰基 (-CO-NH-芳基)、硫代氨基甲酰基 (-CS-NH₂)、脲基 (-NH-(CO)-NH₂)、氰基 (-CN)、异氰基 (-N⁺C⁻)、氰酰基 (-O-CN)、异氰酰基 (-O-N⁺=C⁻)、异硫代氰酰基 (-S-CN)、叠氮基 (-N=N-)、甲酰基 (-CO-H)、硫代甲酰基 (-CS-H)、氨基 (-NH₂)、C_{1-C24}烷基氨基、C_{5-C20}芳基氨基、C_{2-C24}烷基酰胺基 (-NH-(CO)-烷基)、C_{6-C20}芳基酰胺基 (-NH-(CO)-芳基)、亚氨基 (-CR=NH, 其中R是氢、C_{1-C24}烷基、C_{5-C20}芳基、C_{6-C24}烷芳基、C_{6-C24}芳烷基等)、烷基亚氨基 (-CR=N(烷基), 其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基、芳烷基等)、芳基亚氨基 (-CR=N(芳基), 其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基等)、硝基 (-NO₂)、亚硝基 (-NO)、磺基 (-SO₂-OH)、磺酸根基 (-SO₂O⁻)、C_{1-C24}烷基硫基 (-S-烷基；也称为“烷基硫代”)、芳基硫基 (-S-芳基，也称为“芳

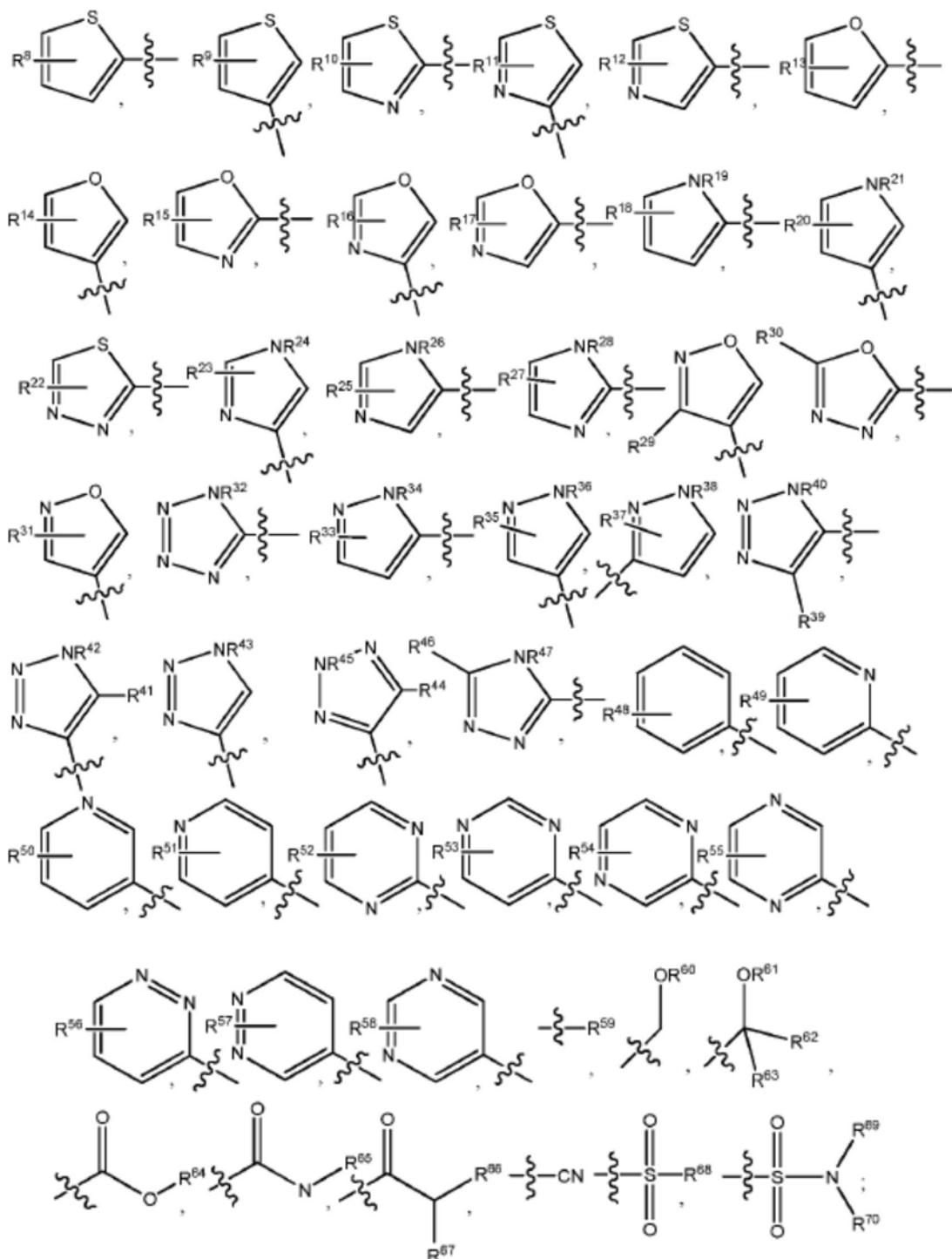
基硫代”)、C₁—C₂₄烷基亚磺酰基(—(SO)—烷基)、C₅—C₂₀芳基亚磺酰基(—(SO)—芳基)、C₁—C₂₄烷基磺酰基(—SO₂—烷基)、C₅—C₂₀芳基磺酰基(—SO₂—芳基)、磺酰胺(—SO₂—NH₂、—SO₂NY₂(其中Y独立地是H、芳基或烷基))、磷酰基(—P(O)(OH)₂)、膦酸根基(—P(O)(O⁻)₂)、亚膦酸根基(—P(O)(O⁻))、二氧磷基(—PO₂)、膦基(—PH₂)、聚烷基醚、磷酸根基、磷酸酯、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、其组合，并且其中R⁶和R⁷可以连接以形成环状或多环的环，其中环是取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环基；

[0033] U¹是N、C—R²或C—NR³R⁴，其中R²选自由以下组成的组：H、低级烷基、O、(CH₂)_{n1}OR'(其中n1=1、2或3)、CF₃、CH₂—CH₂X、O—CH₂—CH₂X、CH₂—CH₂—CH₂X、O—CH₂—CH₂X、X(其中X=H、F、Cl、Br或I)、CN、(C=O)—R'、(C=O)N(R')₂、O(CO)R'、COOR'(其中R'是H或低级烷基)，并且其中R¹和R²可以连接以形成环状或多环的环，其中R³和R⁴是相同的或不同的并且各自选自由以下组成的组：H、低级烷基、O、(CH₂)_{n1}OR'(其中n1=1、2或3)、CF₃、CH₂—CH₂X、CH₂—CH₂—CH₂X(其中X=H、F、Cl、Br或I)、CN、(C=O)—R'、(C=O)N(R')₂、COOR'(其中R'是H或低级烷基)，并且R³或R⁴可以是不存在的；

[0034] 及其药学上可接受的盐。

[0035] 在一些实施方案中，R¹选自由以下组成的组：支链或直链烷基，包括—(CH₂)_{n1}CH₃(n₁=0—7)、 $\text{CH}_{n_2}^X$ ，其中n₂=0—6并且X是以下之一：CF_yH_z(y+z=3)、CCl_yH_z(y+z=3)、OH、OAc、OMe、R⁷¹、OR⁷²、CN、N(R⁷³)₂、 $\text{CH}_{n_3}^A)_m$ (n₃=0—5,m=1—5)和 $\text{CH}_{n_4}^{=R^{74}}$ (n₄=0—5)。

[0036] 在其他实施方案中，R⁶和R⁷可以各自独立地是以下之一：



[0037] 每个R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²、R⁷³和R⁷⁴是相同的或不同的并且独立地选自由以下组成的组：氢、取代或未取代的C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₂-C₂₄炔基、C₃-C₂₀芳基、含有5-6个环原子的杂环烯基（其中1-3个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基）、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S）、含有5-14个环原子的杂芳基或杂环基（其中1-6个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S）、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基、卤基、甲硅烷基、羟基、巯基、C₁-C₂₄烷氧基、C₂-C₂₄烯氧基、C₂-C₂₄炔氧基、C₅-C₂₀芳氧基、酰基（包

括C₂-C₂₄烷基羰基(--CO-烷基)和C₆-C₂₀芳基羰基(-CO-芳基))、酰氧基(-O-酰基)、C₂-C₂₄烷氧基羰基(-(CO)-O-烷基)、C₆-C₂₀芳氧基羰基(-(CO)-O-芳基)、C₂-C₂₄烷基碳酸根基(-O-(CO)-O-烷基)、C₆-C₂₀芳基碳酸根基(-O-(CO)-O-芳基)、羧基(-COOH)、羧酸根基(-COO⁻)、氨基甲酰基(-(CO)--NH₂)、C₁-C₂₄烷基-氨基甲酰基(-(CO)-NH(C₁-C₂₄烷基))、芳基氨基甲酰基(-(CO)-NH-芳基)、硫代氨基甲酰基(-(CS)-NH₂)、脲基(-NH-(CO)-NH₂)、氰基(-CN)、异氰基(-N⁺C⁻)、氰酰基(-O-CN)、异氰酰基(-O-N⁺=C⁻)、异硫代氰酰基(-S-CN)、叠氮基(-N=N⁺=N⁻)、甲酰基(--(CO)--H)、硫代甲酰基(--(CS)--H)、氨基(--NH₂)、C₁-C₂₄烷基氨基、C₅-C₂₀芳基氨基、C₂-C₂₄烷基酰胺基(-NH-(CO)-烷基)、C₆-C₂₀芳基酰胺基(-NH-(CO)-芳基)、氨磺酰基(sulfanamido)(-SO₂N(R)₂,其中R独立地是H、烷基、芳基或杂芳基)、亚氨基(-CR=NH,其中R是氢、C₁-C₂₄烷基、C₅-C₂₀芳基、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基等)、烷基亚氨基(-CR=N(烷基),其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基等)、芳基亚氨基(-CR=N(芳基),其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基等)、硝基(-NO₂)、亚硝基(-NO)、磺基(-SO₂-OH)、磺酸根基(-SO₂-O⁻)、C₁-C₂₄烷基硫基(-S-烷基;也称为“烷基硫代”)、芳基硫基(-S-芳基;也称为“芳基硫代”)、C₁-C₂₄烷基亚磺酰基(-(SO)-烷基)、C₅-C₂₀芳基亚磺酰基(-(SO)-芳基)、C₁-C₂₄烷基磺酰基(-SO₂-烷基)、C₅-C₂₀芳基磺酰基(-SO₂-芳基)、磺酰胺(-SO₂-NH₂、-SO₂NY₂(其中Y独立地是H、芳基或烷基)、膦酰基(-P(O)(OH)₂)、膦酸根基(-P(O)(O⁻)₂)、亚膦酸根基(-P(O)(O⁻))、二氧磷基(-PO₂)、膦基(--PH₂)、聚烷基醚(-[(CH₂)_nO]_m)、磷酸根基、磷酸酯[-OP(O)(OR)₂,其中R=H、甲基或其他烷基]、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、及其组合,及其药学上可接受的盐。

[0039] 在一些实施方案中,15-PGDH抑制剂可以在约5nM至约10nM的重组15-PGDH浓度下以小于1μM的IC₅₀、或优选以小于250nM的IC₅₀、或更优选以小于50nM的IC₅₀、或更优选以小于10nM的IC₅₀、或更优选以小于5nM的IC₅₀抑制重组15-PGDH的酶活性。

附图说明

[0040] 图1示意性地示出了研究的设计,在该研究中雄性C57b16J小鼠第1至7天内以每日给予2.15mpk的7个剂量接受了15mgk累积剂量的多柔比星。在研究第14和28天通过超声心动图确定心脏射血分数。

[0041] 图2示出了显示接受口服盐水或口服媒介物的对照小鼠、接受口服媒介物的经多柔比星治疗的小鼠、还接受(+)SW033291的经多柔比星治疗的小鼠在研究第1天、在实验开始时、在研究第14天和在研究第28天的心脏射血分数的图表。

[0042] 图3示出了在接受口服媒介物(上图)或口服(+)SW033291(下图)的经多柔比星治疗的小鼠在研究第14天的代表性超声心动图。

[0043] 图4示出了经多柔比星治疗的小鼠的心肌细胞中DNA损伤的诱导,如通过针对γ-H2AX的免疫染色可视化的。

[0044] 图5示出了显示多柔比星在接受口服(+)SW033291的小鼠中诱导与接受口服媒介物的小鼠中相同水平的DNA损伤的图像和图表,如通过γ-H2AX免疫染色测定的。

[0045] 图6示意性地示出了第二后续研究(B组)的设计,其中用2个连续周期的多柔比星治疗小鼠。

[0046] 图7显示图2中所图示的第一群组小鼠(A组)的射血分数(EF%)的结果的图表,但

随访现已延长至第56天。

[0047] 图8示出了显示来自用两个周期的两个周期的多柔比星和(+) -SW033291或对照媒介物治疗的B组的小鼠的心室重量和肺重量的曲线图和图表。

[0048] 图9示出了显示来自用两个周期的两个周期的多柔比星和(+) -SW033291或对照媒介物治疗的B组的小鼠的心房利钠因子(如通过心脏组织中的实时PCR测量的)的图表。

[0049] 图10示出了显示来自用两个周期的多柔比星和(+) -SW033291或对照媒介物治疗的B组的小鼠的结缔组织生长因子的表达水平(如通过心脏组织中的实时PCR测量的)的图表。

[0050] 图11示出了显示用心脏PGE2和(+) -SW033291治疗的小鼠的心脏15-PGDH和心脏PGE2的活性的图表。

具体实施方式

[0051] 为了方便起见,在此集中了在说明书、实施例和所附权利要求书中采用的某些术语。除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语均具有本申请所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。

[0052] 冠词“一(a/an)”在本文中用于指代冠词的一个或多于一个(即,至少一个)语法对象。通过举例,“一个元件”意指一个元件或多于一个元件。

[0053] 术语“包含(comprise)”、“包含(comprising)”、“包括(include)”、“包括(including)”、“具有(have)和“具有(having)”以包括性、开放性的含义使用,这意指可以包括另外的元素。如本文所用的术语“诸如”、“例如”是非限制性的,并且仅用于说明性目的。“包括”和“包括但不限于”可互换使用。

[0054] 除非上下文另外明确指出,否则如本文所用的术语“或”应理解为意指“和/或”。

[0055] 如本文所用,术语“约”或“大约”是指份量、水平、数值、数量、频率、百分比、尺寸、大小、量、重量或长度变化多达参考份量、水平、数值、数量、频率、百分比、尺寸、大小、量、重量或长度的15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%。在一个实施方案中,术语“约”或“大约”是指关于参考份量、水平、数值、数量、频率、百分比、尺寸、大小、量、重量或长度而言,份量、水平、数值、数量、频率、百分比、尺寸、大小、量、重量或长度±15%、±10%、±9%、±8%、±7%、±6%、±5%、±4%、±3%、±2%或±1%的范围。

[0056] 应当指出,本申请的某些化合物的结构包括不对称的(手性)碳或硫原子。因此,应理解,除非另外指出,否则由这种不对称性引起的异构体包括在本文中。此类异构体可以通过经典的分离技术和通过立体化学控制的合成以基本上纯的形式获得。本申请的化合物可以以立体异构体形式存在,因此可以作为单独的立体异构体或混合物产生。

[0057] 术语“异构现象”意指具有相同分子式但其原子的键合性质或顺序或其原子空间排列不同的化合物。其原子的空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。并非彼此的镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,并且是不可重叠的镜像的立体异构体称为“对映异构体”或有时称为光学异构体。与四个不同的取代基键合的碳原子称为“手性中心”,而与三个或四个不同的取代基键合的硫,例如亚砜或亚磺酰亚胺(sulfinimides)同样称为“手性中心”。

[0058] 术语“手性异构体”意指具有至少一个手性中心的化合物。它有着具有相反手性的

两种对映异构体形式，并且可以作为单独的对映异构体或作为对映异构体混合物存在。含有等量的具有相反手性的单独对映异构形式的混合物称为“外消旋混合物”。具有多于一个手性中心的化合物具有 $2n-1$ 个对映异构体对，其中n是手性中心的数目。具有多于一个手性中心的化合物可以作为单独的非对映异构体或作为非对映异构体的混合物（称为“非对映异构体混合物”）存在。当存在一个手性中心时，立体异构体可以通过该手性中心的绝对构型（R或S）来表征。可替代地，当存在一个或多个手性中心时，立体异构体可以（+）或（-）表征。绝对构型是指与手性中心附接的取代基的空间排列。与考虑中的手性中心附接的取代基根据Cahn, Ingold和Prelog. (Cahn等人, Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; 勘误表 511; Cahn等人, Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn和Ingold, J Chem. Soc. 1951 (London) , 612; Cahn等人, Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J., Chem. Educ. 1964, 41, 116) 的序列规则排列。

[0059] 术语“几何异构体”意指其存在归因于关于双键的旋转受阻的非对映异构体。这些构型的名称通过前缀顺式和反式、或Z和E来区分，所述前缀指示根据Cahn–Ingold–Prelog规则，基团位于分子中双键的同侧或对侧。此外，本申请中讨论的结构和其他化合物包括其所有阻转异构体(atropic isomers)。

[0060] 术语“阻转异构体”是其中两个异构体的原子空间排列不同的立体异构体类型。阻转异构体是因大基团围绕中心键的旋转受阻引起的旋转受限而存在。此类阻转异构体典型地作为混合物存在，但由于色谱技术的最新发展，已可能在所选情况下分离两种阻转异构体的混合物。

[0061] 术语“晶体多晶型物”或“多晶型物”或“晶形”意指晶体结构，其中化合物（或其盐或溶剂化物）可以按照不同晶体堆积排列形式结晶，它们均具有相同的元素组成。不同的晶形通常具有不同的X射线衍射图案、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电子特性、稳定性和溶解性。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度和其他因素可以使一种晶形占主导。化合物的晶体多晶型物可以通过在不同条件下结晶来制备。

[0062] 术语“衍生物”是指具有共同的核心结构，并且被如本文所述的不同基团取代的化合物。

[0063] 术语“生物等排物”是指由原子或原子组与另一个广泛相似的原子或原子组交换产生的化合物。生物等排物置换的目的在于形成具有与母体化合物类似的新化合物。生物等排物置换可以是基于生理化学或拓扑的。羧酸生物等排物的实例包括酰基碘酰亚胺、四唑、磺酸酯和膦酸酯。参见，例如Patani和LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147–3176 (1996)。

[0064] 短语“肠胃外施用”和“经肠胃外施用”是本领域公认的术语，并且包括除肠内和体表局部施用以外的施用模式（诸如注射），并且包括而不限于静脉内、肌肉内、胸膜内、血管内、心包内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心脏内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内(intrastemal)注射和输注。

[0065] 术语“治疗”是本领域公认的，并且包括抑制在受试者中的疾病、病症或病状，例如，阻止其进展；和缓解疾病、病症或病状，例如，致使疾病、病症和/或病状消退。治疗疾病或病状包括改善特定的疾病或病状的至少一个症状，即使不影响基本的病理生理学。例如，术语“治疗”可以是指施用短链脱氢酶抑制剂（例如，15-PGDH抑制剂）以相对于在不存在治疗下可能发生的疾病进展以统计学上显著的方式减慢或抑制治疗期间充血性心力衰竭的

进展。熟知的标记,诸如左心室射血分数、运动表现和下面列举的其他临床测试,以及生存率和住院率可用于评估疾病进展。可以通过本领域熟知的方法确定治疗是否以统计学上显著的方式减慢或抑制疾病进展。

[0066] 术语“预防”是本领域公认的,并且包括阻止疾病、病症或病状在可能易患所述疾病、病症或病状但尚未诊断为患有它的受试者中发生。预防与疾病相关的病状包括在疾病被诊断后但是在病状被诊断之前阻止病状的发生。例如,术语“预防”可以是指在处于发展为充血性心力衰竭风险下的哺乳动物中最小化或部分或完全抑制充血性心力衰竭的发展(如“Consensus recommendations for the management of chronic heart failure.” Am.J.Cardiol., 83 (2A) :1A-38-A, 1999中所定义的)。

[0067] 术语“药物组合物”是指含有所公开的化合物的配制品,其呈适合于施用至受试者的形式。在优选的实施方案中,药物组合物呈散装形式或呈单位剂型。单位剂型是多种形式中的任一种,包括例如胶囊、IV袋、片剂、气溶胶吸入器上的单泵、或小瓶。单位剂量组合物中的活性成分(例如,所公开的化合物或其盐的配制品)的量是有效量,并且根据所涉及的具体治疗而变化。本领域技术人员应认识到,有时有必要依据患者的年龄和病状对剂量进行常规改变。剂量还将取决于施用途径。考虑了多种途径,包括口服、经肺、经直肠、肠胃外、经皮、皮下、静脉内、肌肉内、腹膜内、鼻内、吸入等。用于局部或经皮施用本文所述的化合物的剂型包括粉末、喷雾剂、膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、溶液、贴剂、喷雾化合物和吸入剂。在优选的实施方案中,将活性化合物在无菌条件下与药学上可接受的载体以及与所需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0068] 术语“闪剂量”是指迅速分散的剂型的化合物配制品。

[0069] 术语“立即释放”定义为化合物在相对短暂的时间段,通常至多约60分钟内从剂型中释放。术语“改性释放”定义为包括延迟释放、延长释放和脉冲释放。术语“脉冲释放”定义为药物从剂型中的一系列释放。术语“持续释放”或者“延长释放”定义为化合物在长时间段内从剂型中连续释放。

[0070] 短语“药学上可接受的”是本领域公认的。在某些实施方案中,所述短语包括在合理医学判断的范围内适于与人和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏应答或其他问题或并发症,与合理益处/风险比相称的化合物、聚合物和其他材料和/或剂型。

[0071] 短语“药学上可接受的载体”是本领域公认的,并且包括例如在将任何主题组合物自身体的一个器官或部分携带或运输至身体的另一器官或部分时涉及的药学上可接受的材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封材料。各载体在可与主题组合物的其他成分相容并且不损伤患者的意义上必须是“可接受的”。在某些实施方案中,药学上可接受的载体是无热原的。可以充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:(1)糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;(4)粉末状黄芪胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;(9)油,诸如花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇,诸如丙二醇;(11)多元醇,诸如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格式溶液;(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;以及(21)药物组合物中采用的其他无毒相容性物质。

[0072] 本申请的化合物能够进一步形成盐。所有这些形式也涵盖在本文中。

[0073] 化合物的“药学上可接受的盐”意指药学上可接受，并且具有母体化合物的所需药理活性的盐。例如，盐可以是酸加成盐。酸加成盐的一个实施方案是盐酸盐。药学上可接受的盐可以通过常规化学方法自含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常，可以通过使游离酸或游离碱形式的这些化合物与化学计量的量的适当碱或酸在水或在有机溶剂中或者在水与有机溶剂的混合物中反应来制备此类盐；通常，像乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈的非水性介质为优选的。盐的列表见于Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版 (Mack Publishing Company, 1990)。

[0074] 本文所述的化合物也可以制备为酯，例如药学上可接受的酯。例如，化合物中的羧酸官能团可以转化成其相应的酯，例如甲酯、乙酯或其他酯。而且，化合物中的醇基可以转化成其相应的酯，例如乙酸酯、丙酸酯或其他酯。

[0075] 本文所述的化合物也可以制备为前药，例如药学上可接受的前药。术语“前药 (pro-drug/prodrug)”在本文中可互换使用并且甚至在体内释放活性母体药物的任何化合物。因为已知前药增强药品的许多期望品质(例如，溶解度、生物利用度、制造等)，所以所述化合物可以以前药形式递送。因此，本文所述的化合物旨在涵盖本发明要求保护的化合物的前药、递送所述前药的方法、以及含有所述前药的组合物。“前药”旨在包括任何共价结合的载体，当将这种前药施用至受试者时，其在体内释放活性母体药物。通过以在常规操纵中或在体内使修饰裂解为母体化合物的方式修饰存在于化合物中的官能团来制备前药。前药包括其中羟基、氨基、巯基、羧基或羰基与可以在体内裂解以分别形成游离羟基、游离氨基、游离巯基、游离羧基或游离羰基的任何基团键合的化合物。前药还可以包括本文所述的化合物的前体(先驱)，所述前体通过代谢过程发生化学转化，之后变为活性或更具活性的药剂或本文所述的活性化合物。

[0076] 前药的实例包括但不限于，化合物中的羟基官能团的酯(例如，乙酸酯、二烷基氨基乙酸酯、甲酸酯、磷酸酯、硫酸酯、和苯甲酸酯衍生物)和氨基甲酸酯(例如，N,N-二甲基氨基羰基)；化合物中的羧基官能团的酯基团(例如，乙基酯、吗啉乙醇酯)；化合物中的氨基官能团的N-酰基衍生物(例如，N-乙酰基)、N-曼尼希(Mannich)碱、席夫碱和烯胺酮；化合物中的酮和醛官能团的肟类、缩醛、缩酮和烯醇酯等，以及氧化形成亚砜或砜的硫化物。

[0077] 术语“保护基”是指当与分子中的反应性基团连接时，掩蔽、降低或阻止该基团反应性的一组原子。保护基的实例可见于Green和Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 第2版1991)；Harrison和Harrison等人, Compendium of Synthetic Organic Methods, 第1-8卷 (John Wiley and Sons, 1971-1996)；和Kocienski, Protecting Groups, (Verlag, 第3版2003) 中。

[0078] 术语“胺保护基”旨在指将胺、酰胺或其他含氮部分转化为对特定化学反应的条件基本上呈惰性的不同化学基团的官能团。优选在不影响分子其他官能团的条件下容易且选择性地以高收率选择性除去胺保护基。胺保护基的实例包括但不限于甲酰基、乙酰基、苄基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、叔丁氧羰基(Boc)、对甲氧基苄基、甲氧基甲基、甲苯磺酰基、三氟乙酰基、三甲基甲硅烷基(TMS)、芴基-甲氧基羰基、2-三甲基甲硅烷基-乙氧基羰基、1-甲基-1-(4-联苯基)乙氧基羰基、烯丙氧基羰基、苄氧基羰基(CBZ)、2-三甲基甲硅烷基-乙磺酰基(SES)、三苯甲基和取代的三苯甲基、9-芴基甲氧羰基(FMOC)、

硝基-藜芦氧基羰基(NVOC)等。本领域技术人员可以鉴定其他合适的胺保护基。

[0079] 代表性羟基保护基包括其中羟基被酰化或烷基化的那些,诸如苄基和三苯甲基醚以及烷基醚、四氢吡喃基醚、三烷基甲硅烷基醚和烯丙基醚。

[0080] 另外,本文描述的化合物的盐可以以水合或非水合(无水)形式或作为与其他溶剂分子的溶剂化物存在。水合物的非限制性实例包括一水合物、二水合物等。溶剂化物的非限制性实例包括乙醇溶剂化物、丙酮溶剂化物等。

[0081] 术语“溶剂化物”意指含有化学计量的量或非化学计量的量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物倾向于将固定摩尔比的溶剂分子捕获在结晶固态中,从而形成溶剂化物。如果溶剂是水,则所形成的溶剂化物是水合物,当溶剂是醇时,所形成的溶剂化物是醇化物。通过将一个或多个水分子与物质之一组合形成水合物,其中水保持其作为H₂O的分子状态,这种组合能够形成一种或多种水合物。

[0082] 本文所述的化合物、盐和前药可以以若干种互变异构形式(包括烯醇和亚胺形式、以及酮和烯胺形式)和几何异构体及其混合物存在。互变异构体在溶液中作为互变异构组的混合物存在。在固体形式中,通常一种互变异构体占主导。虽然可能描述了一种互变异构体,但本申请包括本发明化合物的所有互变异构体。互变异构体是平衡地存在并且易于从一种异构体形式转化成另一种形式的两种或更多种结构异构体之一。这种反应导致氢原子的形式迁移,伴随着相邻共轭双键的转化。在可能发生互变异构化的溶液中,互变异构体将达到化学平衡。互变异构体的确切比率取决于若干因素,包括温度、溶剂和pH。可通过互变异构化相互转化的互变异构体的概念被称为互变异构现象。

[0083] 在可能的多种类型的互变异构现象中,通常观察到两种。在酮-烯醇互变异构现象中,电子和氢原子发生同时转移。

[0084] 互变异构化可以通过以下过程催化:碱:1.去质子化;2.形成离域阴离子(例如,烯醇化物);3.在阴离子的不同位置进行质子化;酸:1.质子化;2.形成离域阳离子;3.在邻近阳离子的不同位置进行去质子化。

[0085] 术语“类似物”是指在结构上与另一化合物类似、但在组成上稍微不同的化合物(如由不同元素的原子置换一个原子或在特定官能团存在下、或由另一官能团置换一个官能团)。因此,类似物是与参考化合物在功能和外观上,但不在结构或来源上类似或相当的化合物。

[0086] 有待通过主题方法治疗的“患者”、“受试者”或“宿主”可以意指人类或非人类动物,如哺乳动物、鱼类、鸟类、爬行动物或两栖动物。因此,本文所披露的方法的受试者可以是人、非人灵长类动物、马、猪、兔、狗、绵羊、山羊、奶牛、猫、豚鼠或啮齿类动物。该术语不指示特定年龄或性别。因此,旨在涵盖成年和新生的受试者以及胎儿,无论雄性还是雌性的。一方面,受试者是哺乳动物。患者是指受疾病或病症折磨的受试者。

[0087] 术语“预防性”和“治疗性”治疗是本领域公认的,并且包括向宿主施用一种或多种主题组合物。如果在临床表现不希望的病状(例如,宿主动物的疾病或其他不需要的状态)之前施用,则治疗是预防性的(即,其保护宿主免受不希望的病状的发生),而如果在出现不希望的病状之后施用,则治疗是治疗性的(即,其旨在减弱、改善或稳定现有的不希望的病状或其副作用)。

[0088] 术语“治疗剂”、“药物(drug)”、“药物(medicament)”和“生物活性物质”是本领域

公认的，并且包括作为在患者或受试者中局部或全身起作用以治疗疾病或病状的生物学、生理学或药理学活性的物质的分子或其他药剂。该术语包括但不限于其药学上可接受的盐和前药。此类药剂可以是酸性的、碱性的或盐；它们可以是中性分子、极性分子或能够形成氢键的分子配合物；它们可以是呈醚、酯、酰胺等形式的前药，所述前药当施用到患者或受试者中时被生物活化。

[0089] 术语“治疗有效量”和“药学有效量”是本领域公认的术语。在某些实施方案中，该术语是指在适用于任何医学治疗的合理益处/风险比下产生某种期望效果的治疗剂的量。在某些实施方案中，该术语是指消除、减少或维持特定治疗方案的目标所必需或足够的量。有效量可以根据诸如所治疗的疾病或病状、所施用的特定靶向构建体、受试者的大小或疾病或状的严重程度等因素而变化。本领域普通技术人员可凭经验确定特定化合物的有效量，而无需过多的实验。在某些实施方案中，治疗剂在体内使用的治疗有效量可能取决于许多因素，包括：药物从聚合物基质中释放的速率，其部分地取决于聚合物的化学和物理特征；药剂的特性；施用模式和方法；以及并入聚合物基质中的除该药剂外的任何其他材料。

[0090] 术语“ED₅₀”是本领域公认的。在某些实施方案中，ED₅₀是指产生其最大应答或作用的50%的药物的剂量，或可替代地是指在50%的测试受试者或制剂中产生预定应答的剂量。术语“LD₅₀”是本领域公认的。在某些实施方案中，LD₅₀意指50%的测试受试者致死的药物剂量。术语“治疗指数”是本领域公认的术语，是指药物的治疗指数，定义为LD₅₀/ED₅₀。

[0091] 术语“IC₅₀”或“半数最大抑制浓度”旨在用于指对于50%抑制生物过程或包括蛋白质、亚基、细胞器、核糖核蛋白等的过程组分所需要的物质(例如，化合物或药物)的浓度。

[0092] 关于任何化合物，本申请旨在包括本发明化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括原子数相同但质量数不同的那些原子。借助一般实例且不受限制，氢同位素包括氘和氚，并且碳同位素包括C-13和C-14。

[0093] 当与取代基的键显示与连接环中两个原子的键交叉时，则此类取代基可以与所述环中的任何原子键合。当列出取代基但不指明这种取代基经由哪个原子与具有给定式的化合物的剩余部分键合时，则这种取代基可以经由这种取代基中的任何原子键合。取代基和/或变量的组合是允许的，但仅在此类组合产生稳定化合物时允许。

[0094] 当原子或化学部分后缀下标的数字范围(例如，C₁₋₆)时，它意指涵盖所述范围内的每个数字以及所有中间范围。例如，“C₁₋₆烷基”意指包括具有1、2、3、4、5、6、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2、2-6、2-5、2-4、2-3、3-6、3-5、3-4、4-6、4-5和5-6个碳的烷基。

[0095] 术语“烷基”旨在包括支链的(例如，异丙基、叔丁基、异丁基)、直链的(例如，甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基)和环烷基(例如、脂环族)基团(例如，环丙基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基)、烷基取代的环烷基和环烷基取代的烷基。此类脂族烃基具有指定数目的碳原子。例如，C₁₋₆烷基旨在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆烷基。如本文所用，“低级烷基”是指在碳链的主链中具有1至6个碳原子的烷基。“烷基”进一步包括具有置换一个或多个烃主链碳原子的氧、氮、硫或磷原子的烷基。在某些实施例中，直链或支链烷基在其主链中具有六个或更少碳原子(例如，对于直链为C_{1-C}6，对于支链为C_{3-C}6)，例如四个或更少个。同样，某些环烷基在其环结构中具有三个至八个碳原子，诸如在环结构中具有五个或六个碳。

[0096] 术语“取代的烷基”是指具有置换烃主链的一个或多个碳上的氢的取代基的烷基

部分。此类取代基可以包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸基、次膦酸基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根基、胺磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或者芳族或杂芳族部分。环烷基可以进一步例如被上面所述的取代基取代。“烷基芳基”或“芳烷基”部分是被芳基取代的烷基(例如,苯基甲基(苄基))。如果没有另外说明,术语“烷基”和“低级烷基”分别包括直链的、支链的、环状的、未取代的、取代的和/或含杂原子的烷基或低级烷基。

[0097] 术语“烯基”是指含有至少一个双键、具有2至约24个碳原子的直链、支链或环状烃基,诸如乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、辛烯基、癸烯基、十四碳烯基、十六碳烯基、二十碳烯基、十四烯基、环戊烯基、环己烯基、环辛烯基等。一般但非必须地,烯基可以含有2至约18个碳原子,且更特别地2至12个碳原子。术语“低级烯基”是指2至6个碳原子的烯基,并且具体术语“环烯基”意指环状的烯基,优选具有5至8个碳原子。术语“取代的烯基”是指被一个或多个取代基取代的烯基,并且术语“含杂原子的烯基”和“杂烯基”是指其中至少一个碳原子被杂原子置换的烯基或杂环烯基(例如,杂环己烯基)。如果没有另外说明,术语“烯基”和“低级烯基”分别包括直链的、支链的、环状的、未取代的、取代的和/或含杂原子的烯基和低级烯基。

[0098] 术语“炔基”是指含有至少一个三键、具有2至24个碳原子的直链或支链烃基,诸如乙炔基、正丙炔基等。一般但非必须地,炔基可以含有2至约18个碳原子,且更特别地可以含有2至12个碳原子。术语“低级炔基”意指具有2至6个碳原子的炔基。术语“取代的炔基”是指被一个或多个取代基取代的炔基,并且术语“含杂原子的炔基”和“杂炔基”是指其中至少一个碳原子被杂原子置换的炔基。如果没有另外说明,术语“炔基”和“低级炔基”分别包括直链、支链、未取代、取代和/或含杂原子的炔基和低级炔基。

[0099] 术语“烷基”、“烯基”和“炔基”旨在包括为双自由基、即具有两个连接点的部分。这种为双自由基的烷基部分的非限制性实例是 $-CH_2CH_2-$,即,经由每个末端碳原子共价键合至分子其余部分的C₂烷基。

[0100] 术语“烷氧基”是指通过单个末端醚键结合的烷基;即,“烷氧基”可以表示为--O-烷基,其中烷基如上所定义。“低级烷氧基”意指含有1至6个碳原子的烷氧基,并且包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基等。在本文中标识为“C₁-C₆烷氧基”或“低级烷氧基”的优选取代基含有1-3个碳原子,并且特别优选的此类取代基含有1或2个碳原子(即,甲氧基和乙氧基)。

[0101] 术语“芳基”是指含有单个芳族环或稠合在一起、直接连接或间接连接(使得不同的芳族环与诸如亚甲基或乙烯部分的共同基团结合)的多个芳族环的芳族取代基。芳基可以含有5至20个碳原子,并且特别优选的芳基可以含有5至14个碳原子。芳基的实例包括苯、苯基、吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。此外,术语“芳基”包括多环芳基,例如三环、二环,例如萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、亚甲基二氧苯基、喹啉、异喹啉、萘啶、吲哚、苯并呋喃、

嘌呤、苯并呋喃、脱氮杂嘌呤或中氮茚。在环状结构中具有杂原子的那些芳基还可被称为“芳基杂环”、“杂环”、“杂芳基”或“杂芳族化合物”。芳族环可以在一个或多个环位置被如上所述的此类取代基取代，所述取代基是例如卤素、羟基、烷氧基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、羧酸酯基、烷基羰基、烷基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫代羰基、磷酸酯基、膦酸基、次膦酸基、氰基、氨基（包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基）、酰基氨基（包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基）、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根基、胺磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或者芳族或杂芳族部分。芳基也可以与不是芳族的脂环族环或杂环稠合或桥接，以形成多环体系（例如，四氢萘、亚甲基二氧苯基）。如果没有另外说明，术语“芳基”包括未取代的、取代的和/或含杂原子的芳族取代基。

[0102] 术语“烷芳基”是指具有烷基取代基的芳基，并且术语“芳烷基”是指具有芳基取代基的烷基，其中“芳基”和“烷基”如上所定义。示例性的芳烷基含有6至24个碳原子，并且特别优选的芳烷基含有6至16个碳原子。芳烷基的实例包括但不限于苄基、2-苯基乙基、3-苯基-丙基、4-苯基-丁基、5-苯基-戊基、4-苯基-环己基、4-苄基环己基、4-苯基环己基甲基、4-苄基环己基甲基等。烷芳基包括例如对甲基苯基、2,4-二甲基苯基、对环己基苯基、2,7-二甲基萘基、7-环辛基萘基、3-乙基-环戊-1,4-二烯等。

[0103] 术语“杂环基”和“杂环基团”包括包含一个或多个杂原子的闭环结构，例如3至10元或4至7元环。“杂原子”包括除碳或氢以外的任何元素的原子。杂原子的实例包括氮、氧、硫和磷。

[0104] 杂环基可以是饱和的或不饱和的，并且包括吡咯烷、氧杂环戊烷、硫杂环戊烷、哌啶、哌嗪、吗啉、内酯、内酰胺（诸如氮杂环丁烷酮和吡咯烷酮）、磺内酰胺（sultams）和磺内酯。杂环基团诸如吡咯和呋喃可以具有芳族特征。它们包括稠合的环结构，诸如喹啉和异喹啉。杂环基团的其他实例包括吡啶和嘌呤。杂环可以在一个或多个位置被如上所述的此类取代基取代，所述取代基是例如卤素、羟基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、羧酸酯基、烷基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸基、次膦酸基、氰基氨基（包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基）、酰基氨基（包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基）、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、磺酸根基、胺磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、或者芳族或杂芳族部分。杂环基也可以在一个或多个组成原子处被例如低级烷基、低级烯基、低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷基氨基、低级烷基羧基、硝基、羟基、 $--CF_3$ 或 $--CN$ 等取代。

[0105] 术语“卤基”和“卤素”是指氟、氯、溴和碘。“抗衡离子”用于表示小的带负电荷的物质，诸如氟化物、氯化物、溴化物、碘化物、氢氧化物、乙酸根和硫酸根。术语亚砜是指连接到2个不同碳原子和一个氧上的硫，并且S-O键可以用双键(S=O)、无电荷的单键(S-O)或带电荷的单键[S(+)-O(-)]表示。

[0106] 如在一些前述定义中所提及的“取代的烷基”、“取代的芳基”等中的术语“取代的”意指在烷基、芳基或其他部分中，至少一个与碳（或其他）原子结合的氢原子被一个或多个

非氢取代基取代。此类取代基的实例包括但不限于：官能团，诸如卤基、羟基、甲硅烷基、巯基、C₁–C₂₄烷氧基、C₂–C₂₄烯氧基、C₂–C₂₄炔氧基、C₅–C₂₀芳氧基、酰基（包括C₂–C₂₄烷基羰基（–CO–烷基）和C₆–C₂₀芳基羰基（–CO–芳基））、酰氧基（–O–酰基）、C₂–C₂₄烷氧基羰基（–(CO)–O–烷基）、C₆–C₂₀芳氧基羰基（–(CO)–O–芳基）、C₂–C₂₄烷基碳酸根基（–O–(CO)–O–烷基）、C₆–C₂₀芳基碳酸根基（–O–(CO)–O–芳基）、羧基（–COOH）、羧酸根基（–COO–）、氨基甲酰基（–(CO)–NH₂）、单(C₁–C₂₄烷基)取代的氨基甲酰基（–(CO)–NH(C₁–C₂₄烷基)）、二(C₁–C₄烷基)取代的氨基甲酰基（–(CO)–N(C₁–C₂₄烷基)₂）、单取代的芳基氨基甲酰基（–(CO)–NH–芳基）、硫代氨基甲酰基（–(CS)–NH₂）、脲基（–NH–(CO)–NH₂）、氰基（–CN）、异氰基（–N⁺C⁻）、氰酰基（–O–CN）、异氰酸基（–ON⁺C⁻）、异硫氰基（–S–CN）、叠氮基（–N=N⁺=N⁻）、甲酰基（–(CO)–H）、硫代甲酰基（–(CS)–H）、氨基（–NH₂）、单和二(C₁–C₂₄烷基)取代的氨基、单和二(C₅–C₂₀芳基)取代的氨基、C₂–C₂₄烷基酰胺基（–NH–(CO)–烷基）、C₆–C₂₀芳基酰胺基（–NH–(CO)–芳基）、亚氨基（–CR=NH，其中R=氢、C₁–C₂₄烷基、C₅–C₂₀芳基、C₆–C₂₄烷芳基、C₆–C₂₄芳烷基等）、烷基亚氨基（–CR=N(烷基)，其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基等）、芳基亚氨基（–CR=N(芳基)，其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基等）、硝基（–NO₂）、亚硝基（–NO）、磺基（–SO₂–OH）、磺酸根基（–SO₂–O⁻）、C₁–C₂₄烷基硫基（–S–烷基；也称为“烷基硫代”）、芳基硫基（–S–芳基；也称为“芳基硫代”）、C₁–C₂₄烷基亚磺酰基（–(SO)–烷基）、C₅–C₂₀芳基亚磺酰基（–(SO)–芳基）、C₁–C₂₄烷基磺酰基（–SO₂–烷基）、C₅–C₂₀芳基磺酰基（–SO₂–芳基）、膦酰基（–P(O)(OH)₂）、膦酸根基（–P(O)(O⁻)₂）、亚膦酸根基（–P(O)(O⁻)₂）、二氧化磷基（–PO₂）和膦基（–PH₂）；以及烃基部分C₁–C₂₄烷基、C₂–C₂₄烯基、C₂–C₂₄炔基、C₅–C₂₀芳基、C₆–C₂₄烷芳基和C₆–C₂₄芳烷基。

[0107] 此外，如果特定基团允许，上述官能团可以进一步被一个或多个另外的官能团或一个或多个烃基部分诸如上面具体列举的那些取代。类似地，上述烃基部分可以进一步被一个或多个官能团或另外的烃基部分诸如具体列举的那些取代。

[0108] 当术语“取代的”出现在可能的取代基的列表之前时，意指所述术语适用于该组的每个成员。例如，短语“取代的烷基、烯基和芳基”应解释为“取代的烷基、取代的烯基和取代的芳基”。类似地，当术语“含杂原子的”出现在可能的含杂原子基团的列表之前时，意指所述术语适用于该组的每个成员。例如，短语“含杂原子的烷基、烯基和芳基”应解释为含杂原子的烷基、取代的烯基和取代的芳基。

[0109] “任选的”或“任选地”意指随后描述的情形可发生或可不发生，使得所述描述包括其中所述情形发生的情况和其中它不发生的情况。例如，短语“任选取代的”意指给定原子上可以存在或可以不存在非氢取代基，并且因此所述描述包括其中存在非氢取代基的结构和其中不存在非氢取代基的结构。

[0110] 术语“稳定化合物”和“稳定结构”意在指示足够稳健以便在从反应混合物中分离且适当时纯化、并且配制为有效治疗剂后继续存在的化合物。

[0111] 术语“游离化合物”在本文中用于描述处于未结合状态的化合物。

[0112] 在整个说明书中，在将组合物描述为具有、包括或包含特定组分的情况下，可设想组合物也基本上由、或由所列举的组分组成。类似地，在将方法或过程描述为具有、包括或包含特定过程步骤的情况下，所述过程也基本上由、或由所列举的处理步骤组成。此外，应当理解步骤的次序或执行某些动作的次序是不重要的，只要本文所述的组合物和方法仍然可操作。此外，可以同时进行两个或更多个步骤或动作。

[0113] 短语“小分子”是本领域公认的术语。在某些实施方案中，所述术语是指分子量小于约2000amu、或小于约1000amu、并且甚至小于约500amu的分子。

[0114] 除非另外指明，否则本文所用的所有百分比和比率都是以重量计。

[0115] 术语“基因表达”和“蛋白质表达”包括关于在样品中存在的基因转录物或蛋白质的量的任何信息，以及关于基因或蛋白质产生的、或累积的或降解的速率的信息(例如报告基因数据、得自核失控实验的数据、脉冲追踪数据等)。某种数据可以视为与基因和蛋白质表达两者有关。例如，细胞中的蛋白质水平反映了蛋白质水平以及转录水平，并且这种数据旨在被短语“基因或蛋白质表达信息”包括在内。此类信息可以以每个细胞的量、相对于对照基因或蛋白质的量、无单位量度等形式给出；术语“信息”不局限于任何特定的表示手段，并且意图指提供相关信息的任何表示。术语“表达水平”是指基因或蛋白质表达数据所反映的或衍生的定量，无论数据是否涉及基因转录物累积或蛋白质累积或蛋白质合成速率等。

[0116] 术语“健康的”和“正常的”在本文中可互换用于指没有(至少对于检测极限而言)病状的受试者或特定细胞或组织。

[0117] 术语“核酸”是指多核苷酸，诸如脱氧核糖核酸(DNA)和适当时的核糖核酸(RNA)。所述术语还应当理解为包括由核苷酸类似物制得的RNA或DNA的类似物，以及单链(诸如正义或反义)多核苷酸和双链多核苷酸(在适用于所述的实施方案时)。在一些实施方案中，“核酸”是指抑制性核酸。一些类别的抑制性核酸化合物包括反义核酸、RNAi构建体和催化核酸构建体。此类别的核酸是本领域熟知的。

[0118] 术语“充血性心力衰竭”是指使心脏在休息或运动时不能维持正常的血液输出量、或在正常的心脏充盈压背景下不能维持正常的心输出量的心脏功能受损。左心室射血分数为约40%或以下指示充血性心力衰竭(相比较而言，约60%的射血分数是正常的)。充血性心力衰竭的患者表现出众所周知的临床症状和征象，诸如呼吸急促、胸腔积液、休息或运动时疲劳、收缩功能障碍和水肿。充血性心力衰竭易于通过众所周知的方法来诊断(参见，例如“Consensus recommendations for the management of chronic heart failure.” Am.J.Cardiol., 83 (2A) :1A-38-A, 1999)。

[0119] 使用众所周知的方法，诸如体检、超声心动图、放射性核素显像、有创血流动力学监测、磁共振血管造影、以及伴随摄氧量研究的运动平板测试拉评估相对严重程度和疾病进展。

[0120] 术语“缺血性心脏病”是指由于心肌需氧与供氧充足性之间失衡引起的任何病症。缺血性心脏病的多数情况是由于冠状动脉狭窄，这是动脉粥样硬化或其他血管病症中所出现的。

[0121] 术语“心肌梗塞”是指缺血性疾病造成一定区域的心肌被瘢痕组织替代的过程。

[0122] 术语“心脏毒性化合物”是指通过直接或间接损伤或杀死心肌细胞而降低心脏功能的化合物。

[0123] 术语“高血压”是指医学专业人员(例如，医生或护士)认为高于正常血压并且造成发生充血性心力衰竭的风险增加的血压。

[0124] 术语“有充血性心力衰竭风险”是指抽烟、肥胖(即，超出其理想体重的20%以上)、已经或将暴露于心脏毒性化物(诸如蒽环类抗生素)、或有(或者有过)高血压、缺血性心脏病、心肌梗塞、已知会增加心力衰竭风险的遗传缺陷、心力衰竭家族史、心肌肥大、肥大型心

肌病、左心室收缩功能障碍、冠状动脉旁路手术、血管疾病、动脉粥样硬化、酗酒、心包炎、病毒感染、牙龈炎、或饮食失调(例如,神经性厌食症或贪食症)、或酒精或可卡因成瘾的个体。

[0125] 术语“抑制心肌细胞凋亡”意指与未治疗的心肌细胞相比,治疗将心肌细胞死亡抑制至少10%、至少15%、至少25%、至少50%、至少75%或至少90%。

[0126] 本文所述的实施方案涉及用于治疗、预防、最小化和/或逆转充血性心力衰竭、心肌病、和/或心脏射血分数降低的组合物和方法。所述方法可包括向患有充血性心力衰竭、心肌病和/或心脏射血分数降低或处于所述疾病的风险下的受试者施用治疗有效量或预防量的15-PGDH活性抑制剂。15-PGDH抑制剂的治疗有效量或预防量可以是有效预防、最小化和/或逆转充血性心力衰竭、心肌病和/或心脏射血分数降低以及抑制心肌细胞凋亡的量。

[0127] 在一些实施方案中,充血性心力衰竭、心肌病和/或心脏射血分数降低可以由诸如以下的基础性因素导致:高血压、缺血性心脏病、心脏毒性(例如,可卡因;酒精;抗ErbB2抗体或抗HER2抗体,诸如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗或拉帕替尼;或蒽环类抗生素,诸如多柔比星或道诺霉素)、心肌炎、甲状腺疾病、病毒感染、牙龈炎、药物滥用、酒精滥用、心包炎、动脉粥样硬化、血管疾病、肥厚型心肌病、急性心肌梗塞或陈旧性心肌梗塞、左心室收缩功能障碍、冠状动脉搭桥手术、饥饿、进食障碍或遗传缺陷。

[0128] 本文所述的其他实施方案涉及预防用化学治疗剂治疗的受试者或患者常见的任何类型的急性或迟发性心脏毒性事件或降低所述心脏毒性事件的风险的方法。所述方法可以包括向用化学治疗剂治疗的受试者施用治疗有效量的15-PGDH抑制剂。预防或减少的心脏毒性事件可以包括例如心肌炎和心肌病,其表现为左心室射血分数(LVEF)降低,以及充血性心力衰竭的征象和症状(例如,心动过速、呼吸困难、肺水肿、依赖性水肿、心脏肥大、肝肿大、少尿、腹水、胸腔积液和心律失常)。

[0129] 可能引起心脏毒性事件的化学治疗剂可以包括但不限于烷基化剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素(例如,蒽环类药物)、拓扑异构酶抑制剂、有丝分裂抑制剂、激素疗法、靶向治疗剂和免疫治疗剂。在某些实施方案中,蒽环类药物在作为癌症疗法施用时可能引起心肌病和其他心脏毒性事件,并且可以根据本文所述的实施方案单独地或与一种或多种另外的化学治疗剂组合地最佳施用。

[0130] 蕤环类药物与心肌病之间的强的剂量依赖性关联限制了这种有效类型的治疗剂的治疗潜力。将15-PGDH抑制剂与蒽环类药物组合施用可以预防与蒽环类药物暴露相关的任何类型的急性或迟发性心脏毒性事件或降低所述心脏毒性事件的风险,从而使治疗受到调控以最大化这些药物的功效。

[0131] 可以根据本文所述的实施方案施用的蒽环类药物的实例包括但不限于作为单一药剂或与其他药剂组合施用的多柔比星、表柔比星、柔红霉素、伊达比星、戊柔比星、吡柔比星、氨柔比星、阿柔比星、佐柔比星。在蒽环类药物施用之前、期间或之后可以向受试者施用的另外的化学治疗剂的实例包括抗ErB2或抗HER2抗体,诸如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗或拉帕替尼。

[0132] 通常向癌症患者施用特定癌症治疗或联合治疗(包括化学治疗剂和靶向癌症疗法)的最大安全剂量。“最大安全剂量”、“最大耐受剂量”或“最大推荐治疗剂量”是可给予的治疗剂的最高量,所述最高量在维持其作为治疗的功效的同时最小化患者的并发症或副作用。可以调整这种剂量以考虑患者的总体健康状况以及可能妨碍患者恢复的任何减轻因

素。由于所治疗的癌症的严重程度和潜在的致死结果,因此在癌症治疗中耐受的最大安全剂量可能是引起相当多且严重的副作用(包括心脏毒性作用)的量。

[0133] 在一些实施方案中,最大安全剂量由治疗剂的累积剂量表示,其是在治疗过程中给予至患者的治疗剂的总量。例如,蒽环类药物(诸如多柔比星)通常在作为单一药剂施用时以 $60\text{--}75\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量每三至四周施用一次,并且在与一种或多种另外的化学治疗剂组合施用时以 $25\text{--}60\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量每三至四周施用一次。然而,根据盐酸多柔比星注射剂(Teva Parenteral Medicines, Inc.)的包装插页,随着增加多柔比星总累积剂量超过 $400\text{mg}/\text{m}^2$,发生表现为潜在致命的充血性心力衰竭(CHF)的心脏毒性的风险迅速增加。

[0134] 本文所述的15-PGDH抑制剂在与化学治疗剂组合施用至受试者时可以预防在接受最大安全剂量或最大耐受剂量的癌症患者中出现心肌病或降低其风险,以及增加或延长癌症患者可以接受的最大安全剂量或最大耐受剂量。这允许癌症患者在化学治疗剂的总剂量达到当前基于心脏毒性的剂量极限时继续接受有效的化学治疗剂。

[0135] 在一些实施方案中,可以在暴露于心脏毒性化合物之前、期间或之后施用15-PGDH抑制剂。在又其他实施方案中,可以在这些时期的两个、或全部三个时期期间施用15-PGDH抑制剂。

[0136] 在还其他实施方案中,可以在诊断哺乳动物中的充血性心力衰竭之前或之后施用15-PGDH抑制剂。

[0137] 本文所述的方法可用于预防在治疗任何类型的癌症期间的心脏毒性,所述癌症包括但不限于骨癌、膀胱癌、脑癌、神经母细胞瘤、乳腺癌、泌尿道癌、恶性肿瘤、子宫颈癌、儿童期癌症(例如,星形细胞瘤、脑干胶质瘤、NCS非典型类畸形/棒状肿瘤、CNS胚胎肿瘤、CNS生殖细胞肿瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、肾肿瘤、急性淋巴细胞白血病、急性骨髓性白血病和其他类型的白血病;霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、尤因肉瘤、骨肉瘤和骨恶性纤维组织细胞瘤、横纹肌肉瘤、软组织肉瘤和威尔姆斯瘤)、结肠癌、食道癌、胃癌、头颈癌、肝细胞癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤和白血病、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、垂体癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌、肉瘤、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌和子宫癌。

[0138] 在一些实施方案中,向有需要的受试者施用的15-PGDH抑制剂的治疗有效量可以是有效将左心室射血分数、左心室收缩末期体积、壁运动评分指数和/或六分钟步行距离至少约30米增加或改善至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%或至少约50%的量。

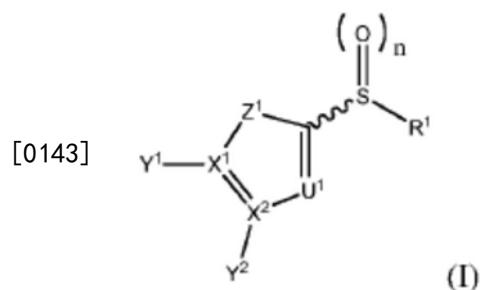
[0139] 在其他实施方案中,向有需要的受试者施用的15-PGDH抑制剂的治疗有效量可以是有效将由心脏毒性化合物引起的左心室射血分数、左心室收缩末期体积、壁运动评分指数和/或六分钟步行距离至少约30米的减少缓解至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%或至少约50%的量。

[0140] 15-PGDH抑制剂可以使用下述测定方法进行鉴定,其中将推定的抑制剂化合物应用于表达15-PGDH的细胞,并且然后确定对15-PGDH活性的功能作用。将包含用潜在抑制剂处理的15-PGDH的样品或测定与无抑制剂的对照样品进行比较以检查作用的程度。对照样品(未用调节剂处理)被指定为100%的相对15-PGDH活性值。当相对于对照的15-PGDH活性

值为约80%、任选地50%或25%、10%、5%或1%时,实现了15-PGDH的抑制。

[0141] 作为SCD(例如,15-PGDH)的抑制剂测试的药剂可以是任何小的化学分子或化合物。通常,测试化合物将是小的化学分子、天然产物或肽。将这些测定设计为通过自动化测定步骤并且将化合物从任何方便的来源提供至测定来筛选大的化学库,所述测定通常是平行运行的(例如,在机器人测定中的微量滴定板上以微量滴定形式运行)。

[0142] 在一些实施方案中,15-PGDH抑制剂可以包括具有下式(I)的化合物:



[0144] 其中n是0-2;

[0145] Y¹、Y²和R¹是相同的或不同的并且各自选自由以下组成的组:氢、取代或未取代的C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₂-C₂₄炔基、C₃-C₂₀芳基、杂芳基、含有5-6个环原子的杂环烯基(其中1-3个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S)、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基、卤基、-Si(C₁-C₃烷基)₃、羟基、巯基、C₁-C₂₄烷氧基、C₂-C₂₄烯氧基、C₂-C₂₄炔氧基、C₅-C₂₀芳氧基、酰基(包括C₂-C₂₄烷基羰基(-CO-烷基)和C₆-C₂₀芳基羰基(-CO-芳基))、酰氧基(-O-酰基)、C₂-C₂₄烷氧基羰基(-(CO)-O-烷基)、C₆-C₂₀芳氧基羰基(-(CO)-O-芳基)、C₂-C₂₄烷基碳酸根基(-O-(CO)-O-芳基)、C₆-C₂₀芳基碳酸根基(-O-(CO)-O-芳基)、羧基(-COOH)、羧酸根基(-COO⁻)、氨基甲酰基(-(CO)-NH₂)、C₁-C₂₄烷基-氨基甲酰基(-(CO)-NH(C₁-C₂₄烷基))、芳基氨基甲酰基(-(CO)-NH-芳基)、硫代氨基甲酰基(-(CS)-NH₂)、脲基(-NH-(CO)-NH₂)、氰基(-CN)、异氰基(-N⁺C⁻)、氰酰基(-O-CN)、异氰酰基(-O-N⁺=C⁻)、异硫代氰酰基(-S-CN)、叠氮基(-N=N⁺=N⁻)、甲酰基(--(CO)--H)、硫代甲酰基(--(CS)--H)、氨基(--NH₂)、C₁-C₂₄烷基氨基、C₅-C₂₀芳基氨基、C₂-C₂₄烷基酰胺基(-NH-(CO)-烷基)、C₆-C₂₀芳基酰胺基(-NH-(CO)-芳基)、亚氨基(-CR=NH,其中R是氢、C₁-C₂₄烷基、C₅-C₂₀芳基、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基等)、烷基亚氨基(-CR=N(烷基),其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基、芳烷基等)、芳基亚氨基(-CR=N(芳基),其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基等)、硝基(-NO₂)、亚硝基(-NO)、磺基(-SO₂-OH)、磺酸根基(-SO₂O⁻)、C₁-C₂₄烷基硫基(-S-烷基;也称为“烷基硫代”)、芳基硫基(-S-芳基,也称为“芳基硫代”)、C₁-C₂₄烷基亚磺酰基(-(SO)-烷基)、C₅-C₂₀芳基亚磺酰基(-(SO)-芳基)、C₁-C₂₄烷基磺酰基(-SO₂-烷基)、C₅-C₂₀芳基磺酰基(-SO₂-芳基)、磺酰胺(-SO₂-NH₂、-SO₂NY₂(其中Y独立地是H、芳基(arlyl)或烷基))、磷酰基(-P(0)(OH)₂)、膦酸根基(-P(0)(O⁻)₂)、亚膦酸根基(-P(0)(O⁻)₂)、二氧磷基(-PO₂)、膦基(--PH₂)、聚烷基醚、磷酸根基、磷酸酯、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、其组合,并且其中Y¹和Y²可以连接以形成环状或多环的环,其中环是取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环基;

[0146] U¹是N、C-R²或C-NR³R⁴,其中R²选自由以下组成的组:H、低级烷基、O、(CH₂)_{n1}OR'(其中n1=1、2或3)、CF₃、CH₂-CH₂X、O-CH₂-CH₂X、CH₂-CH₂-CH₂X、O-CH₂-CH₂X、X(其中X=H、F、Cl、Br或I)、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R')₂、O(CO)R'、COOR'(其中R'是H或低级烷基),并且其中R¹和

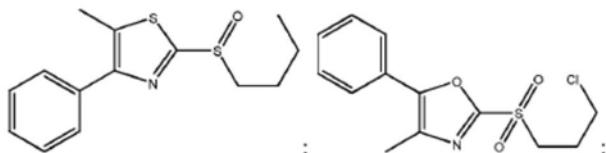
R^2 可以连接以形成环状或多环的环,其中 R^3 和 R^4 是相同的或不同的并且各自选自由以下组成的组:H、低级烷基、O、 $(CH_2)_{n1}OR'$ (其中 $n1=1,2$ 或3)、 CF_3 、 CH_2-CH_2X 、 $CH_2-CH_2-CH_2X$ (其中 $X=H,F,C1,Br$ 或I)、CN、 $(C=O)-R'$ 、 $(C=O)N(R')_2$ 、 $COOR'$ (其中 R' 是H或低级烷基),并且 R^3 或 R^4 可以是不存在的;

[0147] X^1 和 X^2 独立都是N或C,并且其中当 X^1 和/或 X^2 是N时, Y^1 和/或 Y^2 分别是不存在的;

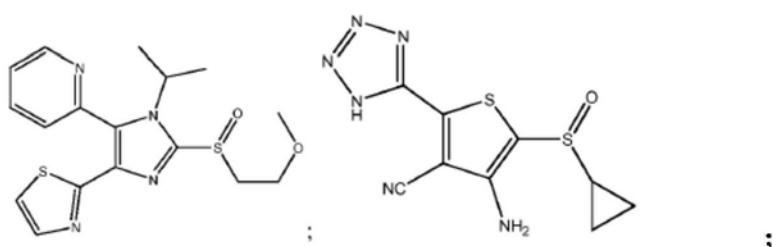
[0148] Z^1 是O、S、 CR^aR^b 或 NR^a ,其中 R^a 和 R^b 独立地是H或 C_{1-8} 烷基,所述 C_{1-8} 烷基是直链、支链或环状的,并且是未取代或取代的;

[0149] 及其药学上可接受的盐。

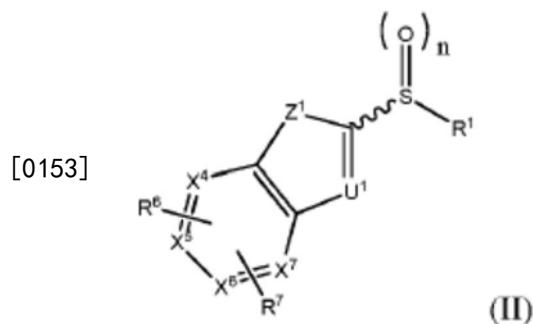
[0150] 具有式(I)的15-PGDH抑制剂的实例包括以下化合物:



[0151] 及其药学上可接受的盐。



[0152] 在其他实施方案中,15-PGDH抑制剂可以包括具有下式(II)的化合物:



[0154] 其中n是0-2

[0155] X^4 、 X^5 、 X^6 和 X^7 独立地是N或 CR^c ;

[0156] R^1 、 R^6 、 R^7 和 R^c 独立地选自由以下组成的组:氢、取代或未取代的 C_{1-C24} 烷基、 C_{2-C24} 烯基、 C_{2-C24} 炔基、 C_{3-C20} 芳基、杂芳基、含有5-6个环原子的杂环烯基 (其中1-3个环原子独立地选自N、NH、N (C_{1-C6} 烷基)、NC (O) (C_{1-C6} 烷基)、O和S)、 C_{6-C24} 烷芳基、 C_{6-C24} 芳烷基、卤基、-Si (C_{1-C3} 烷基) 3、羟基、巯基、 C_{1-C24} 烷氧基、 C_{2-C24} 烯氧基、 C_{2-C24} 炔氧基、 C_{5-C20} 芳氧基、酰基 (包括 C_{2-C24} 烷基羰基 (-CO-烷基) 和 C_{6-C20} 芳基羰基 (-CO-芳基))、酰氧基 (-O-酰基)、 C_{2-C24} 烷氧基羰基 (-CO-0-烷基)、 C_{6-C20} 芳氧基羰基 (-CO-0-芳基)、 C_{2-C24} 烷基碳酸根基 (-O-(CO)-0-芳基)、 C_{6-C20} 芳基碳酸根基 (-O-(CO)-0-芳基)、羧基 (-COOH)、羧酸根基 (-COO-)、氨基甲酰基 (-CO-NH₂)、 C_{1-C24} 烷基-氨基甲酰基 (-CO-NH (C_{1-C24} 烷基))、芳基氨基甲酰基 (-CO-NH-芳基)、硫代氨基甲酰基 (-CS-NH₂)、脲基 (-NH-(CO)-NH₂)、氰基 (-CN)、异氰基 (-N⁺C⁻)、氰酰基 (-O-CN)、异氰酰基 (-O-N⁺=C⁻)、异硫代氰酰基 (-S-CN)、叠氮基 (-N=N⁺=N⁻)、甲酰基 (-CO-H)、硫代甲酰基 (-CS-H)、氨基 (-NH₂)、 C_{1-C24} 烷基氨基、 C_{5-C20} 芳

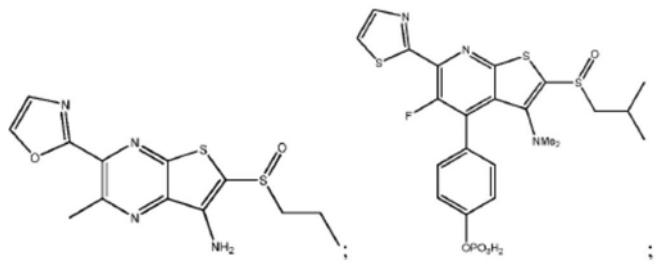
基氨基、C₂—C₂₄烷基酰胺基(—NH—(CO)—烷基)、C₆—C₂₀芳基酰胺基(—NH—(CO)—芳基)、亚氨基(—CR=NH, 其中R是氢、C₁—C₂₄烷基、C₅—C₂₀芳基、C₆—C₂₄烷芳基、C₆—C₂₄芳烷基等)、烷基亚氨基(—CR=N(烷基), 其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基、芳烷基等)、芳基亚氨基(—CR=N(芳基), 其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基等)、硝基(—NO₂)、亚硝基(—NO)、磺基(—SO₂—OH)、磺酸根基(—SO₂—O[—])、C₁—C₂₄烷基硫基(—S—烷基; 也称为“烷基硫代”)、芳基硫基(—S—芳基, 也称为“芳基硫代”)、C₁—C₂₄烷基亚磺酰基(—(SO)—烷基)、C₅—C₂₀芳基亚磺酰基(—(SO)—芳基)、C₁—C₂₄烷基磺酰基(—SO₂—烷基)、C₅—C₂₀芳基磺酰基(—SO₂—芳基)、磺酰胺(—SO₂—NH₂、—SO₂NY₂(其中Y独立地是H、芳基或烷基))、磷酰基(—P(0)(OH)₂)、膦酸根基(—P(0)(O[—])₂)、亚膦酸根基(—P(0)(O[—]))、二氧化磷基(—PO₂)、膦基(—PH₂)、聚烷基醚、磷酸根基、磷酸酯、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、其组合, 并且其中R⁶和R⁷可以连接以形成环状或多环的环, 其中环是取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环基;

[0157] U¹是N、C—R²或C—NR³R⁴, 其中R²选自由以下组成的组:H、低级烷基、0、(CH₂)_{n1}OR' (其中n1=1、2或3)、CF₃、CH₂—CH₂X、0—CH₂—CH₂X、CH₂—CH₂—CH₂X、0—CH₂—CH₂X、X (其中X=H、F、Cl、Br或I)、CN、(C=O)—R'、(C=O)N(R')₂、0(CO)R'、COOR' (其中R'是H或低级烷基), 并且其中R¹和R²可以连接以形成环状或多环的环, 其中R³和R⁴是相同的或不同的并且各自选自由以下组成的组:H、低级烷基、0、(CH₂)_{n1}OR' (其中n1=1、2或3)、CF₃、CH₂—CH₂X、CH₂—CH₂—CH₂X (其中X=H、F、Cl、Br或I)、CN、(C=O)—R'、(C=O)N(R')₂、COOR' (其中R'是H或低级烷基), 并且R³或R⁴可以是不存在的;

[0158] Z¹是0、S、CR^aR^b或NR^a, 其中R^a和R^b独立地是H或C₁—C₈烷基, 所述C₁—C₈烷基是直链、支链或环状的, 并且是未取代或取代的;

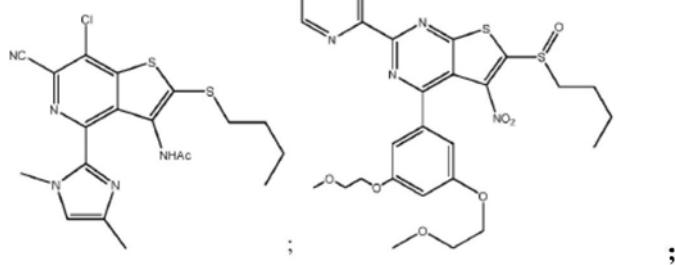
[0159] 及其药学上可接受的盐。

[0160] 具有式(II)的15-PGDH抑制剂的实例包括以下化合物:

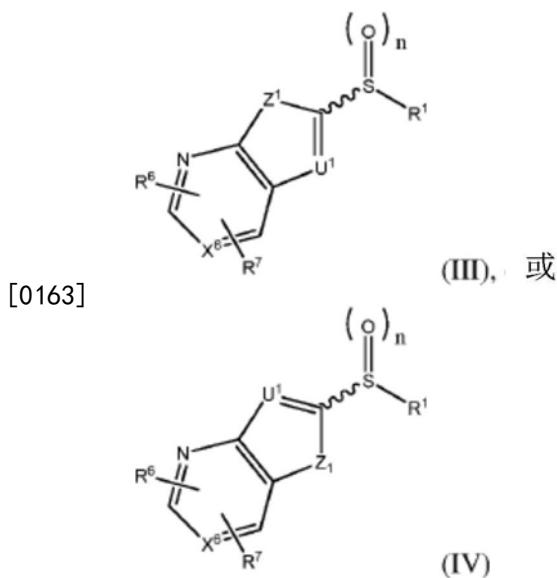


[0161]

及其药学上可接受的盐。



[0162] 在又其他实施方案中, 15-PGDH抑制剂可以包括具有下式(III)或(IV)的化合物:



[0164] 其中n是0-2;

[0165] X^6 独立地是N或 CR^c ;

[0166] R^1 、 R^6 、 R^7 和 R^c 独立地选自由以下组成的组: 氢、取代或未取代的C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₂-C₂₄炔基、C₃-C₂₀芳基、杂芳基、含有5-6个环原子的杂环烯基(其中1-3个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S)、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基、卤基、-Si(C₁-C₃烷基)₃、羟基、巯基、C₁-C₂₄烷氧基、C₂-C₂₄烯氧基、C₂-C₂₄炔氧基、C₅-C₂₀芳氧基、酰基(包括C₂-C₂₄烷基羰基(-CO-烷基)和C₆-C₂₀芳基羰基(-CO-芳基))、酰氧基(-O-酰基)、C₂-C₂₄烷氧基羰基(-(CO)-O-烷基)、C₆-C₂₀芳氧基羰基(-(CO)-O-芳基)、C₂-C₂₄烷基碳酸根基(-O-(CO)-O-芳基)、C₆-C₂₀芳基碳酸根基(-O-(CO)-O-芳基)、羧基(-COOH)、羧酸根基(-COO⁻)、氨基甲酰基(-(CO)-NH₂)、C₁-C₂₄烷基-氨基甲酰基(-(CO)-NH(C₁-C₂₄烷基))、芳基氨基甲酰基(-(CO)-NH-芳基)、硫代氨基甲酰基(-(CS)-NH₂)、脲基(-NH-(CO)-NH₂)、氰基(-CN)、异氰基(-N+C-)、氰酰基(-O-CN)、异氰酰基(-O-N+=C-)、异硫代氰酰基(-S-CN)、叠氮基(-N=N+=N-)、甲酰基(--(CO)--H)、硫代甲酰基(--(CS)--H)、氨基(--NH₂)、C₁-C₂₄烷基氨基、C₅-C₂₀芳基氨基、C₂-C₂₄烷基酰胺基(-NH-(CO)-烷基)、C₆-C₂₀芳基酰胺基(-NH-(CO)-芳基)、亚氨基(-CR=N(烷基)，其中R是氢、C₁-C₂₄烷基、C₅-C₂₀芳基、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基等)、烷基亚氨基(-CR=N(烷基)，其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基等)、芳基亚氨基(-CR=N(芳基)，其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基等)、硝基(-NO₂)、亚硝基(-NO)、磺基(-SO₂-OH)、磺酸根基(-SO₂O⁻)、C₁-C₂₄烷基硫基(-S-烷基；也称为“烷基硫代”)、芳基硫基(-S-芳基，也称为“芳基硫代”)、C₁-C₂₄烷基亚磺酰基(-(SO)-烷基)、C₅-C₂₀芳基亚磺酰基(-(SO)-芳基)、C₁-C₂₄烷基磺酰基(-SO₂-烷基)、C₅-C₂₀芳基磺酰基(-SO₂-芳基)、磺酰胺(-SO₂-NH₂、-SO₂NY₂(其中Y独立地是H、芳基或烷基))、磷酰基(-P(O)(OH)₂)、膦酸根基(-P(O)(O⁻)₂)、亚膦酸根基(-P(O)(O⁻))、二氧磷基(-PO₂)、膦基(--PH₂)、聚烷基醚、磷酸根基、磷酸酯、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、其组合，并且其中R⁶和R⁷可以连接以形成环状或多环的环，其中环是取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环基；

[0167] U^1 是N、C-R²或C-NR³R⁴，其中R²选自由以下组成的组:H、低级烷基、O、(CH₂)_{n1}OR'(其中n1=1、2或3)、CF₃、CH₂-CH₂X、O-CH₂-CH₂X、CH₂-CH₂-CH₂X、O-CH₂-CH₂X、X(其中X=H、F、Cl、Br

或I)、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R')₂、O(CO)R'、COOR' (其中R'是H或低级烷基),并且其中R¹和R²可以连接以形成环状或多环的环,其中R³和R⁴是相同的或不同的并且各自选自由以下组成的组:H、低级烷基、O、(CH₂)_{n1}OR' (其中n1=1、2或3)、CF₃、CH₂-CH₂X、CH₂-CH₂-CH₂X (其中X=H、F、Cl、Br或I)、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R')₂、COOR' (其中R'是H或低级烷基),并且R³或R⁴可以是不存在的;

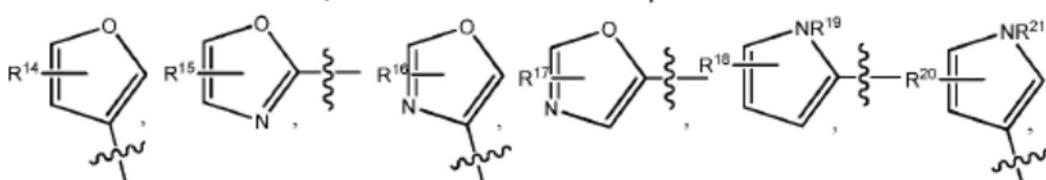
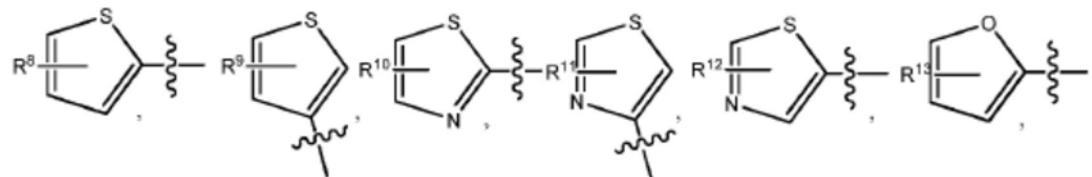
[0168] Z¹是O、S、CR^aR^b或NR^a,其中R^a和R^b独立地是H或C₁₋₈烷基,所述C₁₋₈烷基是直链、支链或环状的,并且是未取代或取代的;

[0169] 及其药学上可接受的盐。

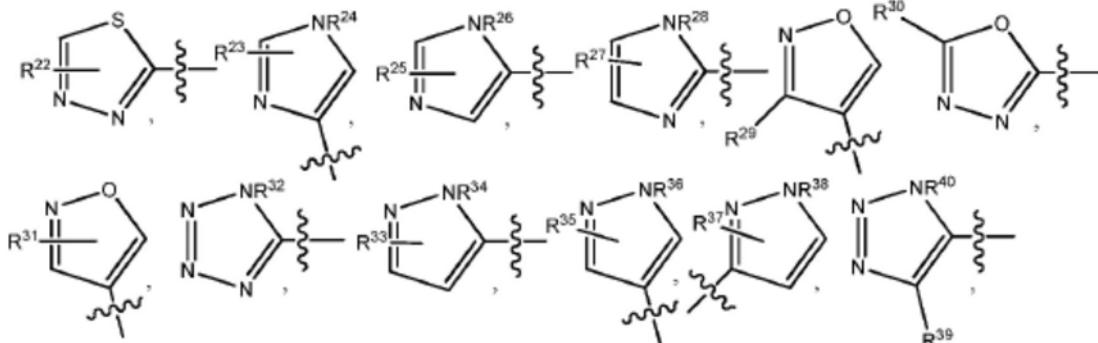
[0170] 在一些实施方案中,R¹选自由以下组成的组:支链或直链烷基,包括-(CH₂)_{n1}CH₃(n₁=0-7)、~~H_{n2}^X~~,其中n₂=0-6并且X是以下任意一个:CF_yH_z(y+z=3)、CCl_yH_z(y+z=3)、OH、

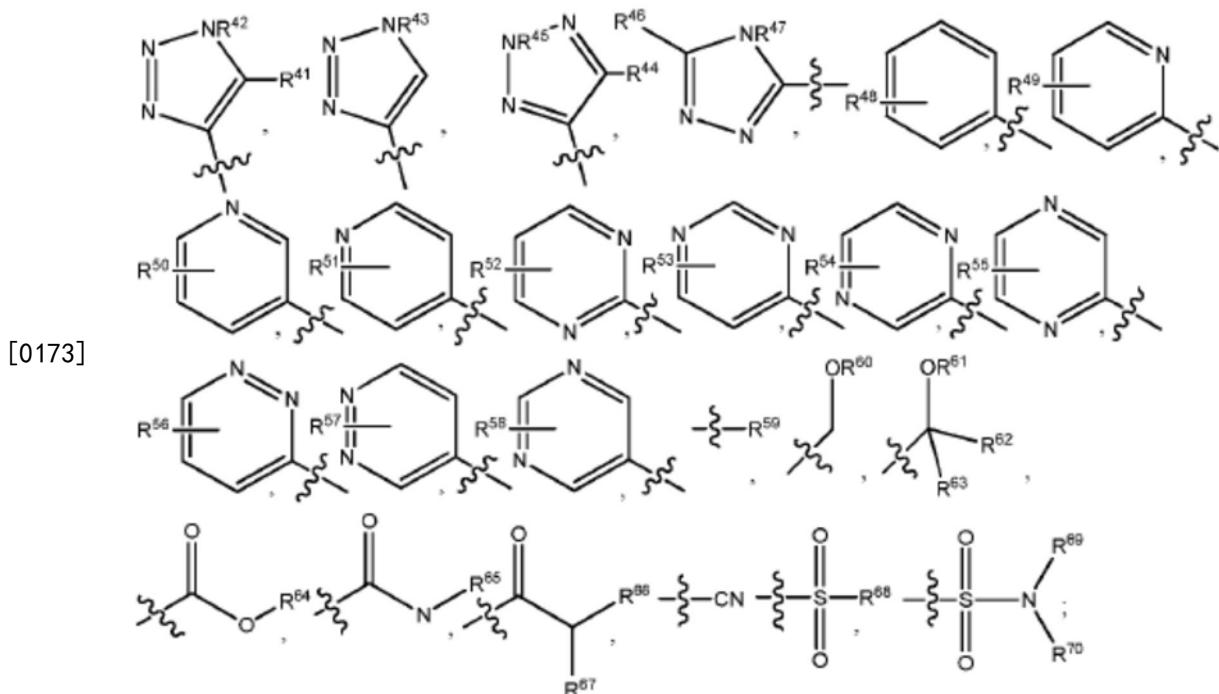
0Ac、OMe、R⁷¹、OR⁷²、CN、N(R⁷³)₂、~~H_{n3}~~^m (n₃=0-5,m=1-5) 和~~H_{n4}~~^{R⁷⁴ (n₄=0-5)。}

[0171] 在其他实施方案中,R⁶和R⁷可以各自独立地是以下之一:



[0172]



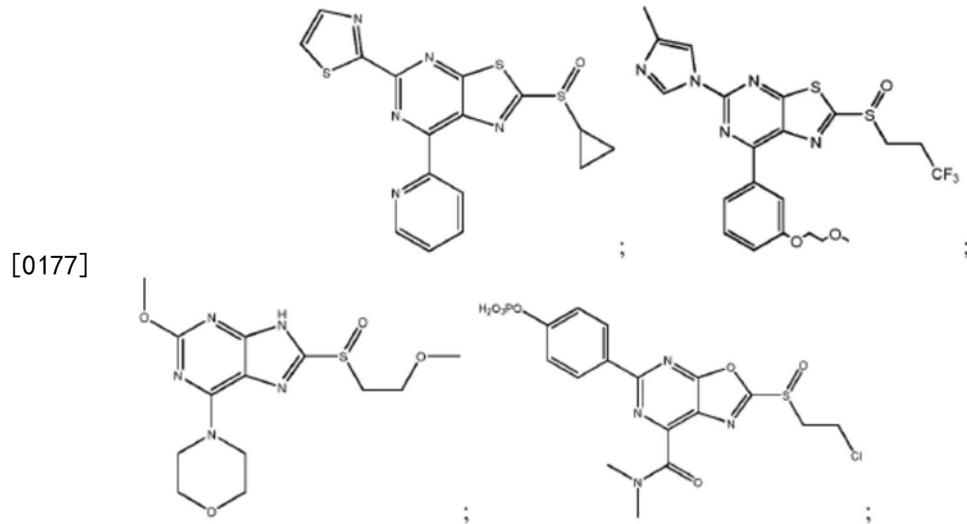


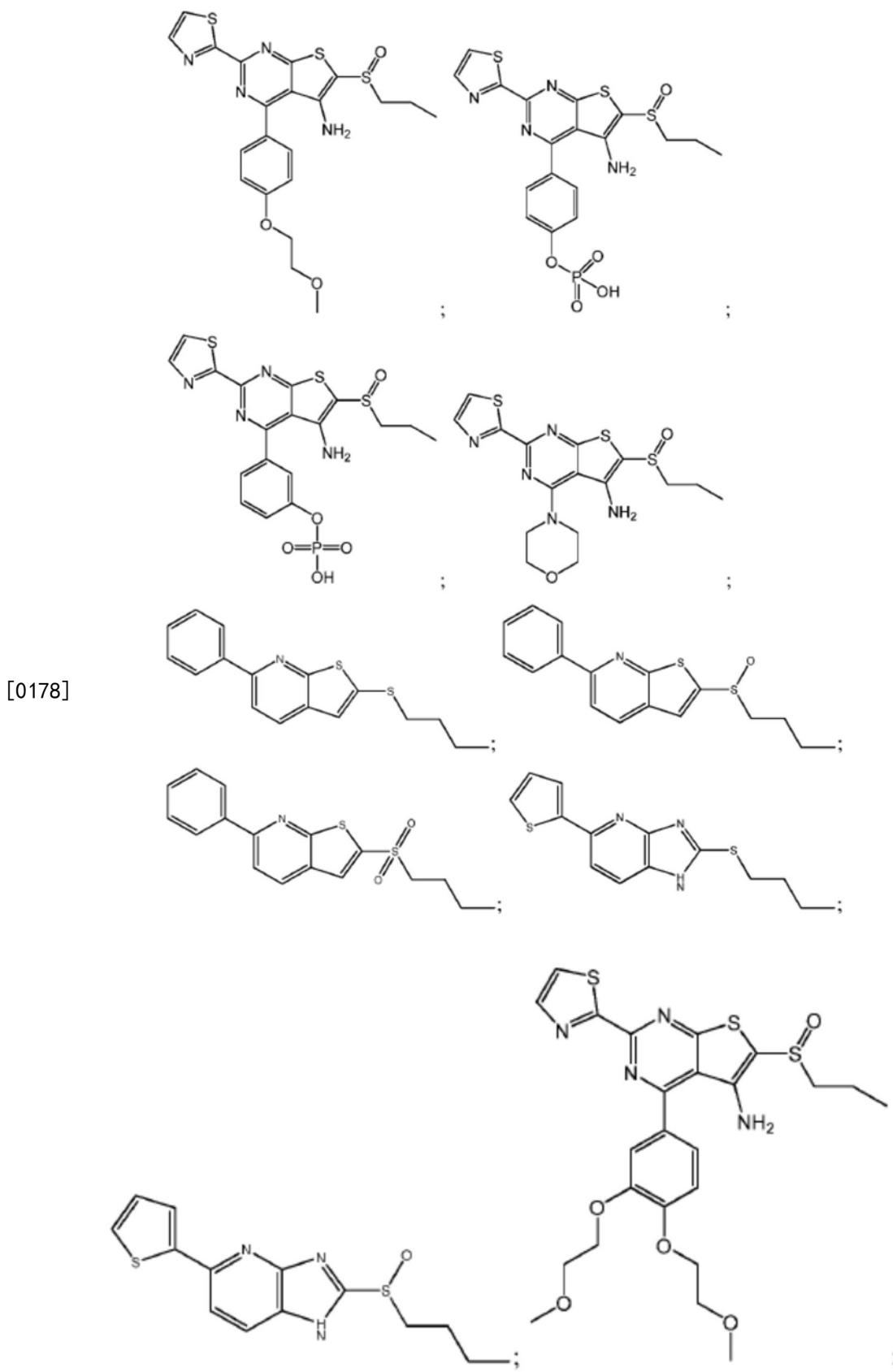
[0174] 每个R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²、R⁷³和R⁷⁴是相同的或不同的并且独立地选自由以下组成的组:氢、取代或未取代的C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₂-C₂₄炔基、C₃-C₂₀芳基、含有5-6个环原子的杂环烯基(其中1-3个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(0)(C₁-C₆烷基)、0和S)、含有5-14个环原子的杂芳基或杂环基(其中1-6个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、0和S)、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基、卤基、甲硅烷基、羟基、巯基、C₁-C₂₄烷氧基、C₂-C₂₄烯氧基、C₂-C₂₄炔氧基、C₅-C₂₀芳氧基、酰基(包括C₂-C₂₄烷基羰基(-CO-烷基)和C₆-C₂₀芳基羰基(-CO-芳基))、酰氧基(-O-酰基)、C₂-C₂₄烷氧基羰基(-(CO)-O-烷基)、C₆-C₂₀芳氧基羰基(-(CO)-O-芳基)、C₂-C₂₄烷基碳酸根基(-O-(CO)-O-烷基)、C₆-C₂₀芳基碳酸根基(-O-(CO)-O-芳基)、羧基(-COOH)、羧酸根基(-COO⁻)、氨基甲酰基(-(CO)--NH₂)、C₁-C₂₄烷基-氨基甲酰基(-(CO)-NH(C₁-C₂₄烷基))、芳基氨基甲酰基(-(CO)-NH-芳基)、硫代氨基甲酰基(-(CS)-NH₂)、脲基(-NH-(CO)-NH₂)、氰基(-CN)、异氰基(-N⁺C⁻)、氰酰基(-O-CN)、异氰酰基(-O-N⁺=C⁻)、异硫代氰酰基(-S-CN)、叠氮基(-N=N⁺=N⁻)、甲酰基(--(CO)--H)、硫代甲酰基(--(CS)--H)、氨基(--NH₂)、C₁-C₂₄烷基氨基、C₅-C₂₀芳基氨基、C₂-C₂₄烷基酰胺基(-NH-(CO)-烷基)、C₆-C₂₀芳基酰胺基(-NH-(CO)-芳基)、氨磺酰基(-SO₂N(R)₂，其中R独立地是H、烷基、芳基或杂芳基)、亚氨基(-CR=NH，其中R是氢、C₁-C₂₄烷基、C₅-C₂₀芳基、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基等)、烷基亚氨基(-CR=N(烷基)，其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基、芳烷基等)、硝基(-NO₂)、亚硝基(-NO)、磺基(-SO₂-OH)、磺酸根基(-SO₂O⁻)、C₁-C₂₄烷基硫基(-S-烷基；也称为“烷基硫代”)、芳基硫基(-S-芳基；也称为“芳基硫代”)、C₁-C₂₄烷基亚磺酰基(-(SO)-烷基)、C₅-C₂₀芳基亚磺酰基(-(SO)-芳基)、C₁-C₂₄烷基磺酰基(-SO₂-烷基)、磺酰胺(-SO₂-NH₂、-SO₂NY₂(其中Y独立地是H、芳基或烷基)、膦酰基(-P(0)(OH)₂)、膦酸根基(-P(0)(O⁻)₂)、亚膦酸根基(-P(0)(O⁻)₂)、二氧磷基(-PO₂)、膦基(--

PH₂)、聚烷基醚(-[(CH₂)_nO]_m)、磷酸根基、磷酸酯[-OP(0)(OR)₂, 其中R=H、甲基或其他烷基]、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、及其组合, 及其药学上可接受的盐。

[0175] 在还其他实施方案中, R⁶和R⁷可以独立地是改善水溶性的基团, 例如磷酸酯(-OP(OH)₂)、与磷酸酯(-OP(OH)₂)连接的苯环、被一个或多个甲氧基乙氧基或吗啉取代的苯环, 或被这种基团取代的芳基或杂芳基环。

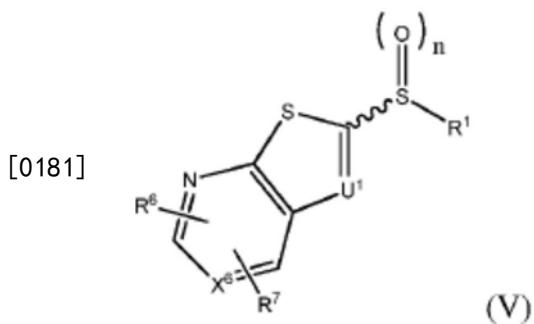
[0176] 具有式(III)或(IV)的15-PGDH抑制剂的实例包括以下化合物:





[0179] 及其药学上可接受的盐。

[0180] 在其他实施方案中,15-PGDH抑制剂可以包括具有下式(V)的化合物:



[0182] 其中n是0-2；

[0183] X⁶独立地是N或CR^c；

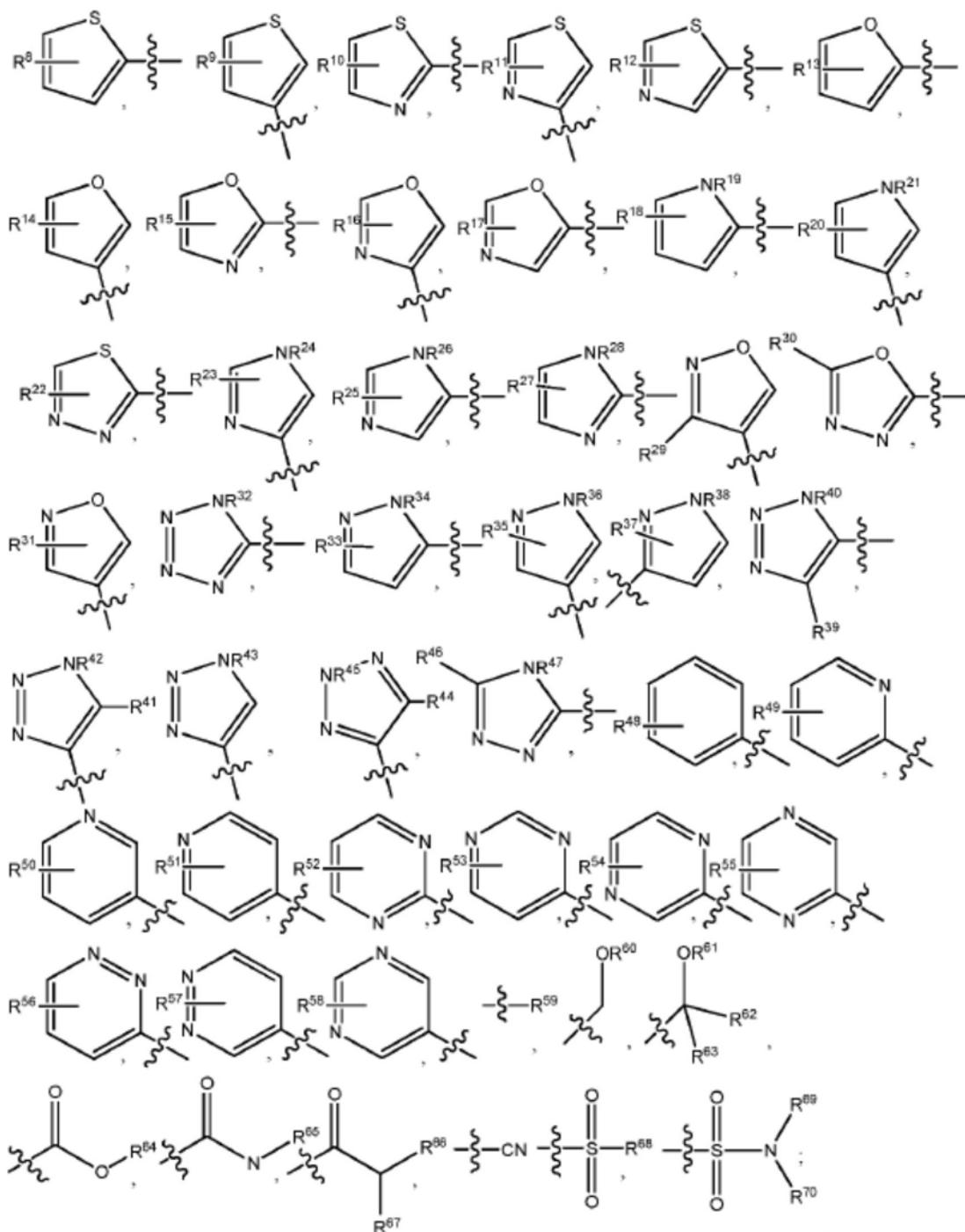
[0184] R¹、R⁶、R⁷和R^c各自独立地选自由以下组成的组：氢、取代或未取代的C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₂-C₂₄炔基、C₃-C₂₀芳基、杂芳基、含有5-6个环原子的杂环烯基（其中1-3个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S）、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基、卤基、-Si(C₁-C₃烷基)₃、羟基、巯基、C₁-C₂₄烷氧基、C₂-C₂₄烯氧基、C₂-C₂₄炔氧基、C₅-C₂₀芳氧基、酰基（包括C₂-C₂₄烷基羰基（-CO-烷基）和C₆-C₂₀芳基羰基（-CO-芳基））、酰氧基（-O-酰基）、C₂-C₂₄烷氧基羰基（-(CO)-O-烷基）、C₆-C₂₀芳氧基羰基（-(CO)-O-芳基）、C₂-C₂₄烷基碳酸根基（-O-(CO)-O-烷基）、C₆-C₂₀芳基碳酸根基（-O-(CO)-O-芳基）、羧基（-COOH）、羧酸根基（-COO⁻）、氨基甲酰基（-(CO)-NH₂）、C₁-C₂₄烷基-氨基甲酰基（-(CO)-NH(C₁-C₂₄烷基)）、芳基氨基甲酰基（-(CO)-NH-芳基）、硫代氨基甲酰基（-(CS)-NH₂）、脲基（-NH-(CO)-NH₂）、氰基（-CN）、异氰基（-N⁺C⁻）、氰酰基（-O-CN）、异氰酰基（-O-N⁺=C⁻）、异硫代氰酰基（-S-CN）、叠氮基（-N=N⁺=N⁻）、甲酰基（-(CO)-H）、硫代甲酰基（-(CS)-H）、氨基（-NH₂）、C₁-C₂₄烷基氨基、C₅-C₂₀芳基氨基、C₂-C₂₄烷基酰胺基（-NH-(CO)-烷基）、C₆-C₂₀芳基酰胺基（-NH-(CO)-芳基）、亚氨基（-CR=NH，其中R是氢、C₁-C₂₄烷基、C₅-C₂₀芳基、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基等）、烷基亚氨基（-CR=N(烷基），其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基、芳烷基等）、芳基亚氨基（-CR=N(芳基），其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基等）、硝基（-NO₂）、亚硝基（-NO）、磺基（-SO₂-OH）、磺酸根基（-SO₂O⁻）、C₁-C₂₄烷基硫基（-S-烷基；也称为“烷基硫代”）、芳基硫基（-S-芳基，也称为“芳基硫代”）、C₁-C₂₄烷基亚磺酰基（-(SO)-烷基）、C₅-C₂₀芳基亚磺酰基（-(SO)-芳基）、C₁-C₂₄烷基磺酰基（-SO₂-烷基）、C₅-C₂₀芳基磺酰基（-SO₂-芳基）、磺酰胺（-SO₂-NH₂、-SO₂NY₂（其中Y独立地是H、芳基或烷基））、磷酰基（-P(0)(OH)₂）、膦酸根基（-P(0)(O⁻)₂）、亚膦酸根基（-P(0)(O⁻)₃）、二氧磷基（-PO₂）、膦基（-PH₂）、聚烷基醚、磷酸根基、磷酸酯、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、其组合，并且其中R⁶和R⁷可以连接以形成环状或多环的环，其中环是取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环基；

[0185] U¹是N、C-R²或C-NR³R⁴，其中R²选自由以下组成的组：H、低级烷基、O、(CH₂)_{n1}OR'（其中n1=1、2或3）、CF₃、CH₂-CH₂X、O-CH₂-CH₂X、CH₂-CH₂-CH₂X、O-CH₂-CH₂X、X（其中X=H、F、Cl、Br或I）、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R')₂、O(CO)R'、COOR'（其中R'是H或低级烷基），并且其中R¹和R²可以连接以形成环状或多环的环，其中R³和R⁴是相同的或不同的并且各自选自由以下组成的组：H、低级烷基、O、(CH₂)_{n1}OR'（其中n1=1、2或3）、CF₃、CH₂-CH₂X、CH₂-CH₂-CH₂X（其中X=H、F、Cl、Br或I）、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R')₂、COOR'（其中R'是H或低级烷基），并且R³或R⁴可以是不存在的；

[0186] 及其药学上可接受的盐。

[0187] 在一些实施方案中, R¹选自由以下组成的组: 支链或直链烷基, 包括-(CH₂)_nCH₃ (n₁=0-7)、 $\text{CH}_{n_2}^X$, 其中n₂=0-6并且X是以下任意一个: CF_yH_z (y+z=3)、CCl_yH_z (y+z=3)、OH、OAc、OMe、R⁷¹、OR⁷²、CN、N(R⁷³)₂、 C_nH_m (n₃=0-5, m=1-5) 和 $\text{CH}_{n_4}\text{CH}=\text{R}^{74}$ (n₄=0-5)。

[0188] 在其他实施方案中, R⁶和R⁷可以各自独立地是以下之一:

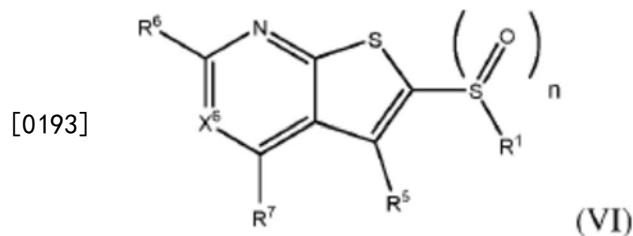


[0189] 每个R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、

R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 、 R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 、 R^{66} 、 R^{67} 、 R^{68} 、 R^{69} 、 R^{70} 、 R^{71} 、 R^{72} 、 R^{73} 和 R^{74} 是相同的或不同的并且独立地选自由以下组成的组:氢、取代或未取代的C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₂-C₂₄炔基、C₃-C₂₀芳基、含有5-6个环原子的杂环烯基(其中1-3个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(0)(C₁-C₆烷基)、O和S)、含有5-14个环原子的杂芳基或杂环基(其中1-6个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S)、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基、卤基、甲硅烷基、羟基、巯基、C₁-C₂₄烷氧基、C₂-C₂₄烯氧基、C₂-C₂₄炔氧基、C₅-C₂₀芳氧基、酰基(包括C₂-C₂₄烷基羰基(-CO-烷基)和C₆-C₂₀芳基羰基(-CO-芳基))、酰氧基(-O-酰基)、C₂-C₂₄烷氧基羰基(-(CO)-O-烷基)、C₆-C₂₀芳氧基羰基(-(CO)-O-芳基)、C₂-C₂₄烷基碳酸根基(-O-(CO)-O-烷基)、C₆-C₂₀芳基碳酸根基(-O-(CO)-O-芳基)、羧基(-COOH)、羧酸根基(-COO⁻)、氨基甲酰基(-(CO)-NH₂)、C₁-C₂₄烷基-氨基甲酰基(-(CO)-NH(C₁-C₂₄烷基))、芳基氨基甲酰基(-(CO)-NH-芳基)、硫代氨基甲酰基(-(CS)-NH₂)、脲基(-NH-(CO)-NH₂)、氰基(-CN)、异氰基(-N⁺C⁻)、氰酰基(-O-CN)、异氰酰基(-O-N⁺=C⁻)、异硫代氰酰基(-S-CN)、叠氮基(-N=N⁺=N⁻)、甲酰基(--(CO)-H)、硫代甲酰基(--(CS)-H)、氨基(--NH₂)、C₁-C₂₄烷基氨基、C₅-C₂₀芳基氨基、C₂-C₂₄烷基酰胺基(-NH-(CO)-烷基)、C₆-C₂₀芳基酰胺基(-NH-(CO)-芳基)、氨磺酰基(-SO₂N(R)₂,其中R独立地是H、烷基、芳基或杂芳基)、亚氨基(-CR=NH,其中R是氢、C₁-C₂₄烷基、C₅-C₂₀芳基、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基等)、烷基亚氨基(-CR=N(烷基),其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基、芳烷基等)、芳基亚氨基(-CR=N(芳基),其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基等)、硝基(-NO₂)、亚硝基(-NO)、磺基(-SO₂-OH)、磺酸根基(-SO₂O⁻)、C₁-C₂₄烷基硫基(-S-烷基;也称为“烷基硫代”)、芳基硫基(-S-芳基;也称为“芳基硫代”)、C₁-C₂₄烷基亚磺酰基(-(SO)-烷基)、C₅-C₂₀芳基亚磺酰基(-(SO)-芳基)、C₁-C₂₄烷基磺酰基(-SO₂-烷基)、C₅-C₂₀芳基磺酰基(-SO₂-芳基)、磺酰胺(-SO₂-NH₂、-SO₂NY₂(其中Y独立地是H、芳基或烷基)、膦酰基(-P(O)(OH)₂)、膦酸根基(-P(O)(O⁻)₂)、亚膦酸根基(-P(O)(O⁻))、二氧化磷基(-PO₂)、膦基(--PH₂)、聚烷基醚(-[(CH₂)_nO]_m)、磷酸根基、磷酸酯[-OP(O)(OR)₂,其中R=H、甲基或其他烷基]、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、及其组合,及其药学上可接受的盐。

[0191] 还在其他实施方案中, R^6 和 R^7 可以独立地是改善水溶性的基团,例如磷酸酯(-OP(OH)₂)、与磷酸酯(-OP(OH)₂)连接的苯环、被一个或多个甲氧基乙氧基或吗啉取代的苯环,或被这种基团取代的芳基或杂芳基环。

[0192] 在其他实施方案中,15-PGDH抑制剂可以包括具有下式(VI)的化合物:



[0194] 其中n=0-2;

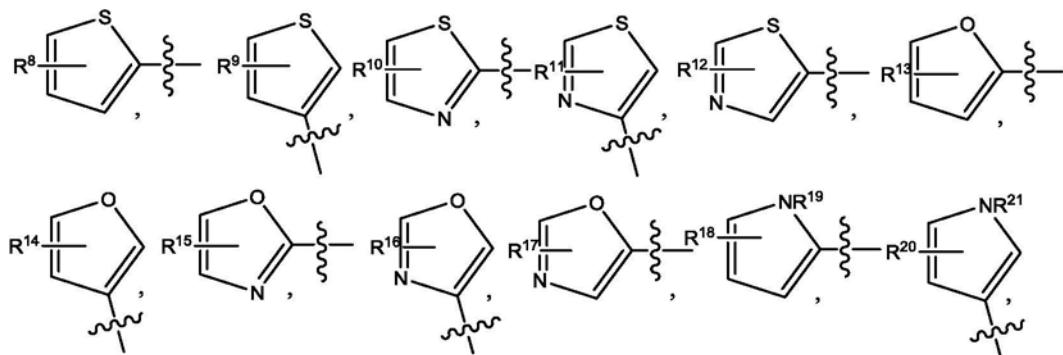
[0195] X^6 是N或CR^c;

[0196] R^1 选自由以下组成的组:支链或直链烷基,包括-(CH₂)_nCH₃(n₁=0-7)、 $\text{H}_{n_2}^X$,其中n₂=0-6并且X是以下任意一个:CF_yH_z(y+z=3)、CCl_yH_z(y+z=3)、OH、OAc、OMe、R⁷¹、OR⁷²、CN、N

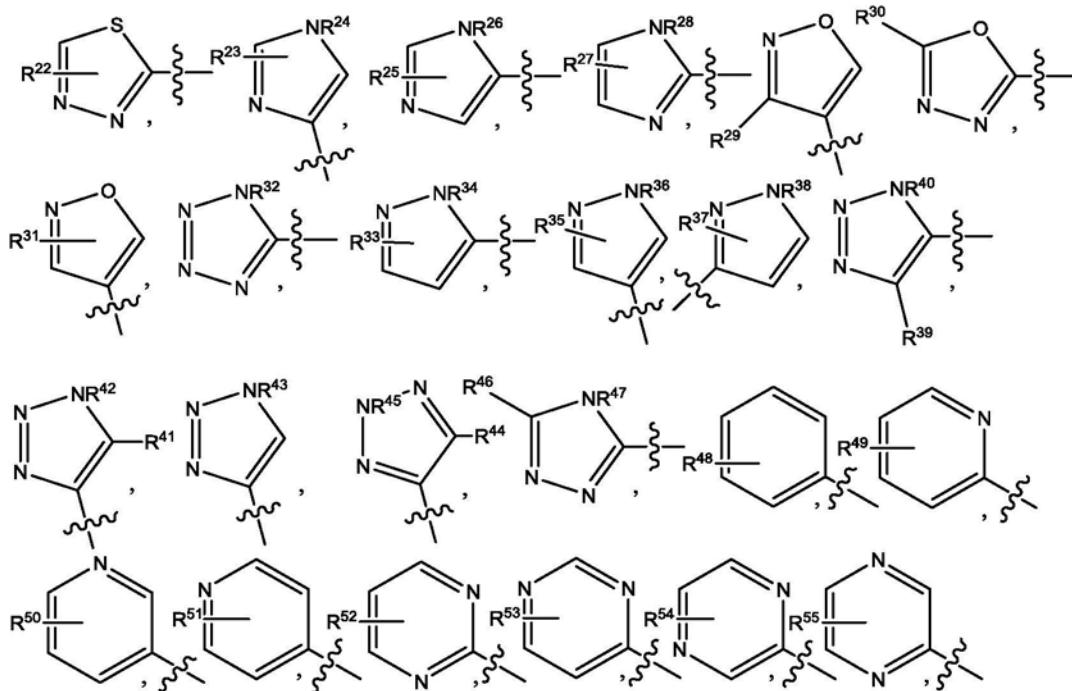
$(R^{73})_2$ 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{74}$ ($n_3=0-5, m=1-5$) 和 $\text{CH}_2=\text{CH}_2\text{R}^{74}$ ($n_4=0-5$) ;

[0197] R⁵选自由H、Cl、F、NH₂和N(R⁷⁶)₂组成的组；

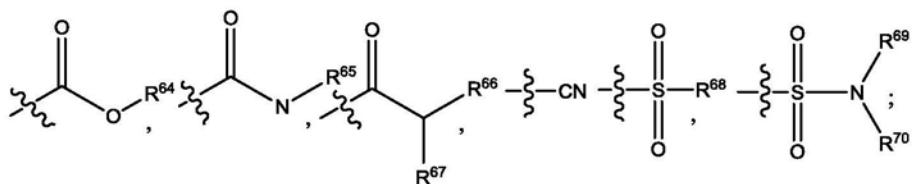
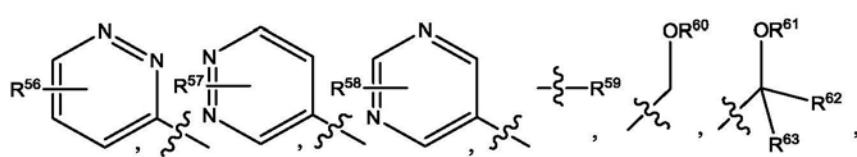
[0198] R⁶和R⁷可以各自独立地是以下之一：



[0199]



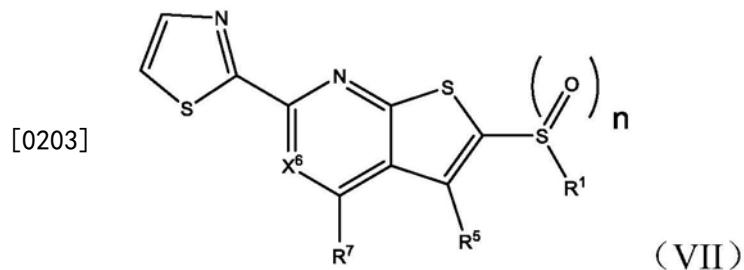
[0200]



[0201] 每个 $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{61}, R^{62}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, R^{66}, R^{67}, R^{68}, R^{69}, R^{70}, R^{71}, R^{72}, R^{73}$

R^{74} 、 R^{76} 和 R^c 是相同的或不同的并且独立地选自由以下组成的组: 氢、取代或未取代的C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₂-C₂₄炔基、C₃-C₂₀芳基、含有5-6个环原子的杂环烯基(其中1-3个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(0)(C₁-C₆烷基)、O和S)、含有5-14个环原子的杂芳基或杂环基(其中1-6个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S)、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基、卤基、甲硅烷基、羟基、巯基、C₁-C₂₄烷氧基、C₂-C₂₄烯氧基、C₂-C₂₄炔氧基、C₅-C₂₀芳氧基、酰基(包括C₂-C₂₄烷基羰基(-CO-烷基)和C₆-C₂₀芳基羰基(-CO-芳基))、酰氧基(-O-酰基)、C₂-C₂₄烷氧基羰基(-CO-0-烷基)、C₆-C₂₀芳氧基羰基(-CO-0-芳基)、C₂-C₂₄烷基碳酸根基(-O-CO-0-烷基)、C₆-C₂₀芳基碳酸根基(-O-CO-0-芳基)、羧基(-COOH)、羧酸根基(-COO⁻)、氨基甲酰基(-(CO)-NH₂)、C₁-C₂₄烷基-氨基甲酰基(-(CO)-NH(C₁-C₂₄烷基))、芳基氨基甲酰基(-(CO)-NH-芳基)、硫代氨基甲酰基(-(CS)-NH₂)、脲基(-NH-(CO)-NH₂)、氰基(-CN)、异氰基(-N⁺C⁻)、氰酰基(-O-CN)、异氰酰基(-O-N⁺=C⁻)、异硫代氰酰基(-S-CN)、叠氮基(-N=N⁺=N⁻)、甲酰基(-CO-H)、硫代甲酰基(-CS-H)、氨基(-NH₂)、C₁-C₂₄烷基氨基、C₅-C₂₀芳基氨基、C₂-C₂₄烷基酰胺基(-NH-(CO)-烷基)、C₆-C₂₀芳基酰胺基(-NH-(CO)-芳基)、氨磺酰基(-SO₂N(R)₂, 其中R独立地是H、烷基、芳基或杂芳基)、亚氨基(-CR=NH, 其中R是氢、C₁-C₂₄烷基、C₅-C₂₀芳基、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基等)、烷基亚氨基(-CR=N(烷基), 其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基等)、硝基(-NO₂)、亚硝基(-NO)、磺基(-SO₂-OH)、磺酸根基(-SO₂O⁻)、C₁-C₂₄烷基硫基(-S-烷基; 也称为“烷基硫代”)、芳基硫基(-S-芳基; 也称为“芳基硫代”)、C₁-C₂₄烷基亚磺酰基(-(SO)-烷基)、C₅-C₂₀芳基亚磺酰基(-(SO)-芳基)、C₁-C₂₄烷基磺酰基(-SO₂-烷基)、C₅-C₂₀芳基磺酰基(-SO₂-芳基)、磺酰胺(-SO₂-NH₂、-SO₂NY₂(其中Y独立地是H、芳基或烷基)、膦酰基(-P(0)(OH)₂)、膦酸根基(-P(0)(O)₂)、亚膦酸根基(-P(0)(O)₂)、二氧磷基(-PO₂)、膦基(-PH₂)、聚烷基醚(-[(CH₂)_nO]_m)、磷酸根基、磷酸酯[-OP(0)(OR)₂, 其中R=H、甲基或其他烷基]、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、及其组合, 及其药学上可接受的盐。

[0202] 在其他实施方案中, 15-PGDH抑制剂可以包括具有下式(VII)的化合物:



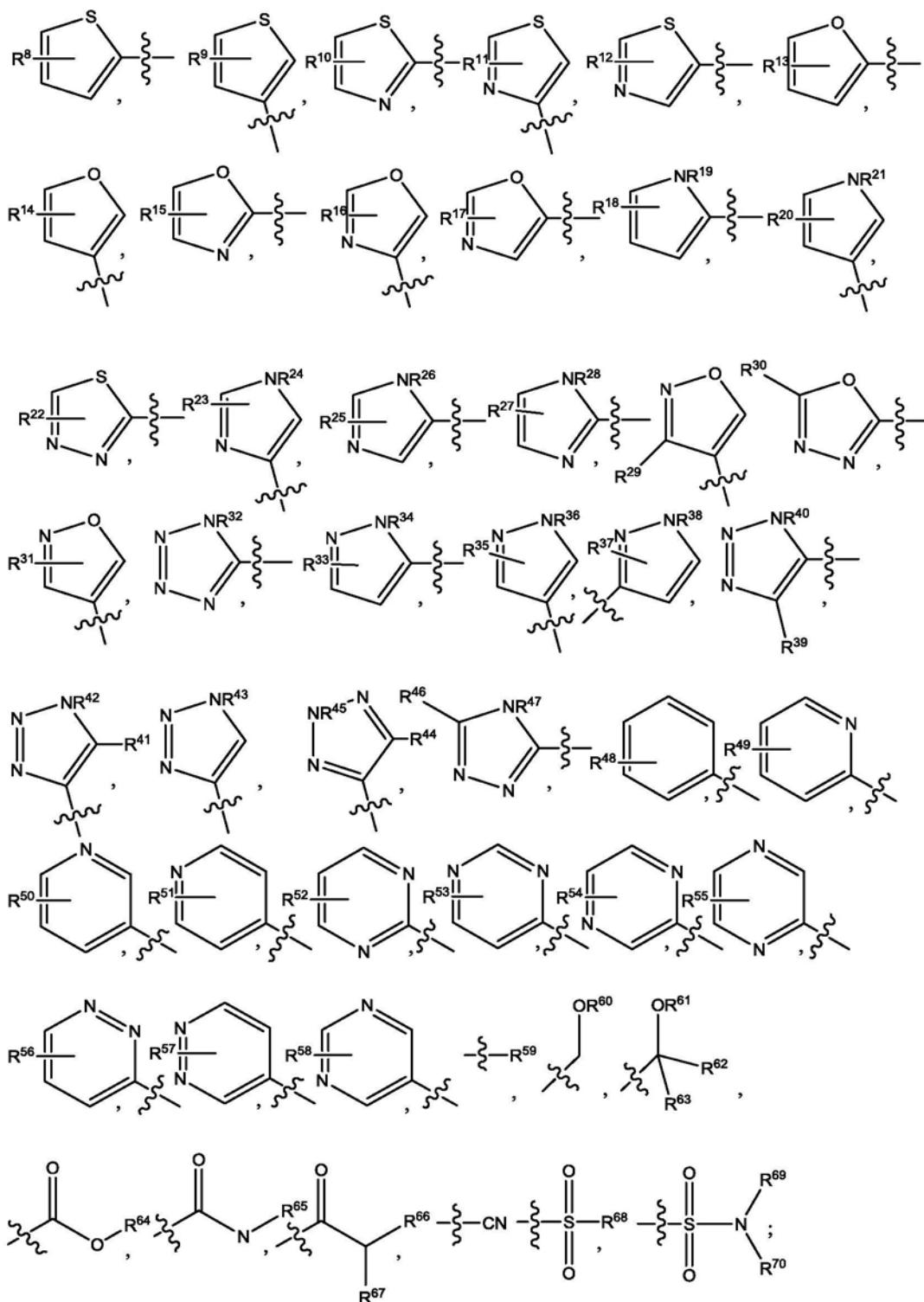
[0204] 其中n=0-2;

[0205] X⁶是N或CR^c;

[0206] R¹选自由以下组成的组: 支链或直链烷基, 包括-(CH₂)_nCH₃(n₁=0-7)、 $\text{C}_n\text{H}_{n+2}^X$, 其中n₂=0-6并且X是以下任意一个: CF_yH_z(y+z=3)、CCl_yH_z(y+z=3)、OH、OAc、OMe、R⁷¹、OR⁷²、CN、N(R⁷³)₂、 $\text{C}_n\text{H}_{n_3}^X$ (n₃=0-5, m=1-5)和 $\text{C}_n\text{H}_{n_4}^X$ (n₄=0-5)。

[0207] R⁵选自由H、Cl、F、NH₂和N(R⁷⁶)₂组成的组;

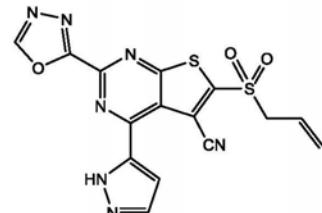
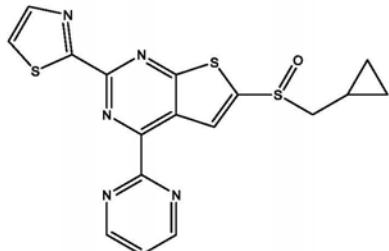
[0208] R⁷可以各自独立地是以下之一:



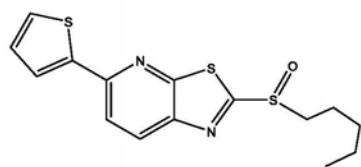
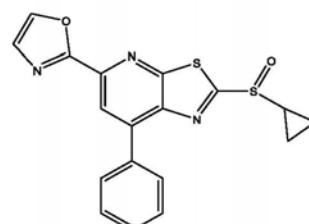
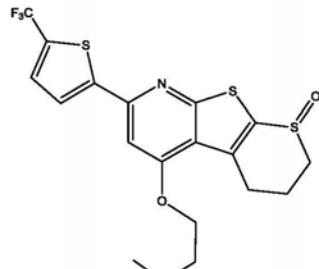
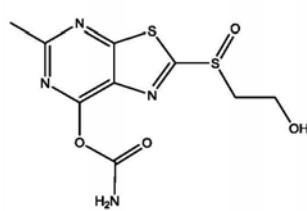
[0209] 每个R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R^c是相同的或不同的并且独立地选自由以下组成的组: 氢、取代或未取代的C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₂-C₂₄炔基、C₃-C₂₀芳基、含有5-6个环原子的杂环烯基(其中1-3个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S)、含有5-14个环原子的杂芳基或杂环基(其中1-6个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S)、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基。

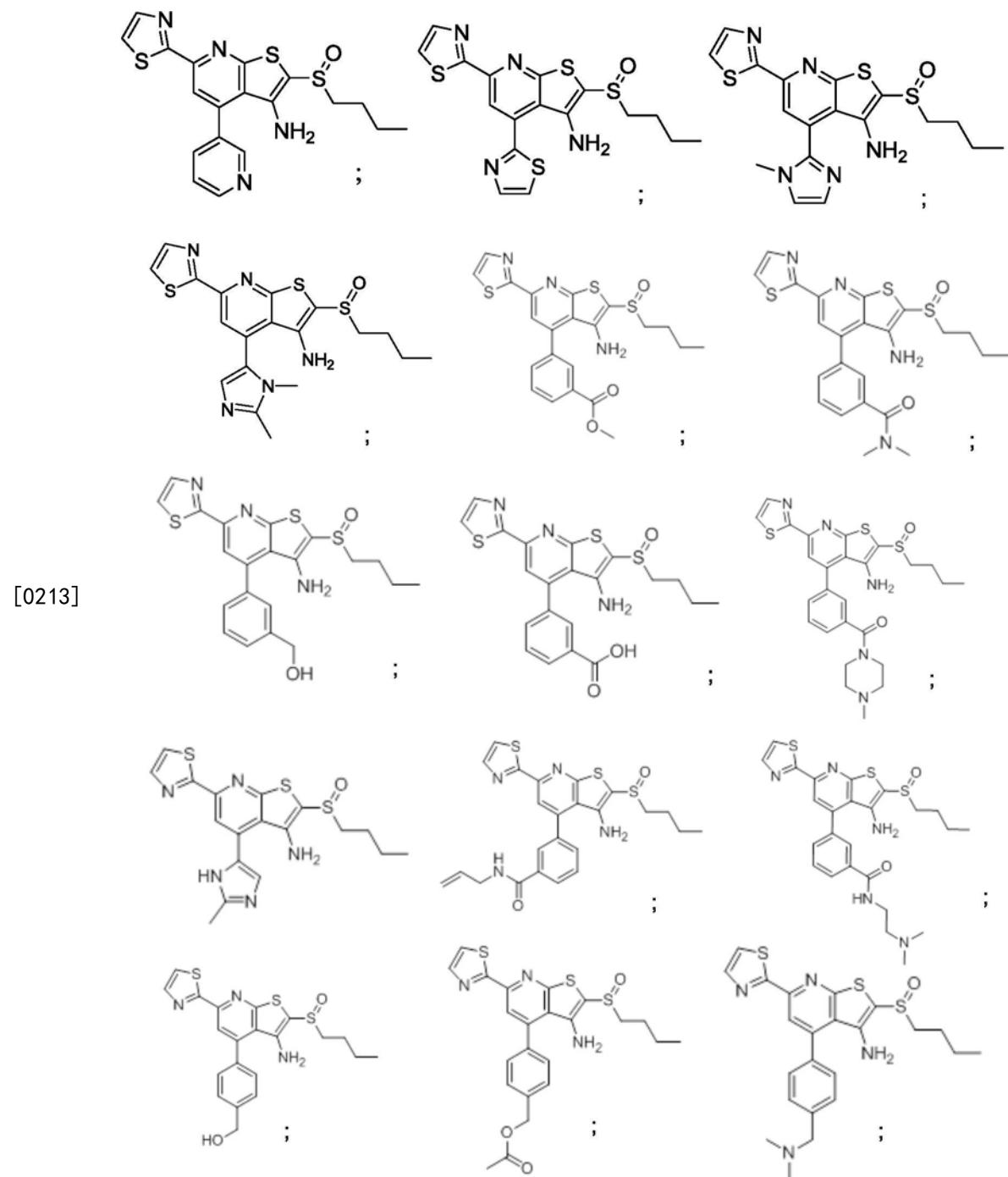
基、卤基、甲硅烷基、羟基、巯基、C₁—C₂₄烷氧基、C₂—C₂₄烯氧基、C₂—C₂₄炔氧基、C₅—C₂₀芳氧基、酰基(包括C₂—C₂₄烷基羰基(—CO—烷基)和C₆—C₂₀芳基羰基(—CO—芳基))、酰氧基(—O—酰基)、C₂—C₂₄烷氧基羰基(—(CO)—O—烷基)、C₆—C₂₀芳氧基羰基(—(CO)—O—芳基)、C₂—C₂₄烷基碳酸根基(—O—(CO)—O—烷基)、C₆—C₂₀芳基碳酸根基(—O—(CO)—O—芳基)、羧基(—COOH)、羧酸根基(—COO[—])、氨基甲酰基(—(CO)—NH₂)、C₁—C₂₄烷基—氨基甲酰基(—(CO)—NH(C₁—C₂₄烷基))、芳基氨基甲酰基(—(CO)—NH—芳基)、硫代氨基甲酰基(—(CS)—NH₂)、脲基(—NH—(CO)—NH₂)、氰基(—CN)、异氰基(—N⁺C[—])、氰酰基(—O—CN)、异氰酰基(—O—N⁺=C[—])、异硫代氰酰基(—S—CN)、叠氮基(—N=N⁺=N[—])、甲酰基(—(CO)—H)、硫代甲酰基(—(CS)—H)、氨基(—NH₂)、C₁—C₂₄烷基氨基、C₅—C₂₀芳基氨基、C₂—C₂₄烷基酰胺基(—NH—(CO)—烷基)、C₆—C₂₀芳基酰胺基(—NH—(CO)—芳基)、氨磺酰基(—SO₂N(R)₂, 其中R独立地是H、烷基、芳基或杂芳基)、亚氨基(—CR=NH, 其中R是氢、C₁—C₂₄烷基、C₅—C₂₀芳基、C₆—C₂₄烷芳基、C₆—C₂₄芳烷基等)、烷基亚氨基(—CR=N(烷基), 其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基等)、硝基(—NO₂)、亚硝基(—NO)、磺基(—SO₂—OH)、磺酸根基(—SO₂O[—])、C₁—C₂₄烷基硫基(—S—烷基; 也称为“烷基硫代”)、芳基硫基(—S—芳基; 也称为“芳基硫代”)、C₁—C₂₄烷基亚磺酰基(—(SO)—烷基)、C₅—C₂₀芳基亚磺酰基(—(SO)—芳基)、C₁—C₂₄烷基磺酰基(—SO₂—烷基)、C₅—C₂₀芳基磺酰基(—SO₂—芳基)、磺酰胺(—SO₂—NH₂、—SO₂NY₂(其中Y独立地是H、芳基或烷基)、膦酰基(—P(0)(OH)₂)、膦酸根基(—P(0)(O[—])₂)、亚膦酸根基(—P(0)(O[—])₂)、二氧化磷基(—PO₂)、膦基(—PH₂)、聚烷基醚(—[(CH₂)_nO]_m)、磷酸根基、磷酸酯[—OP(0)(OR)₂, 其中R=H、甲基或其他烷基]、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、及其组合, 及其药学上可接受的盐。

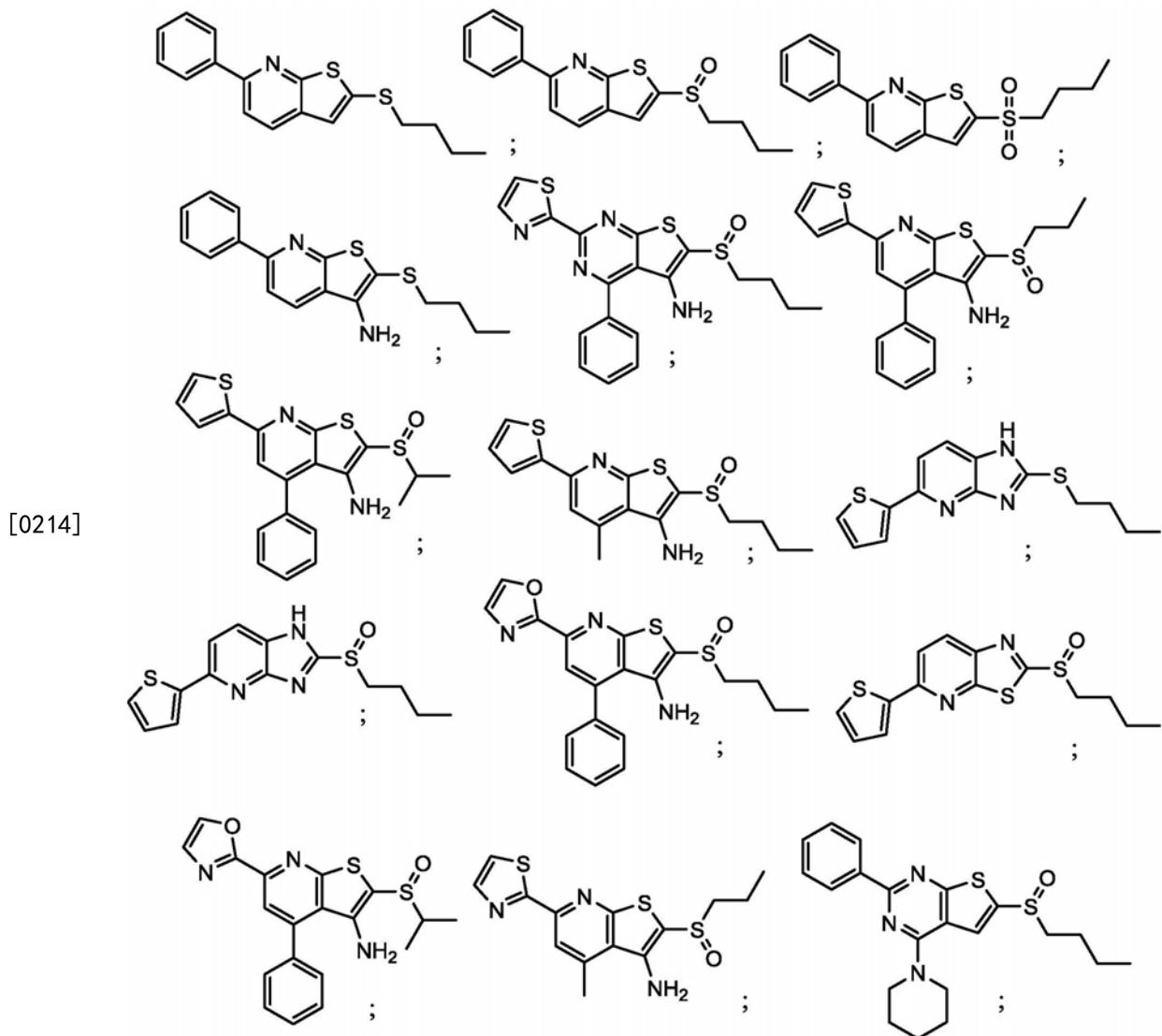
[0211] 具有式(V)、(VI)或(VII)的化合物的实例选自由以下组成的组:

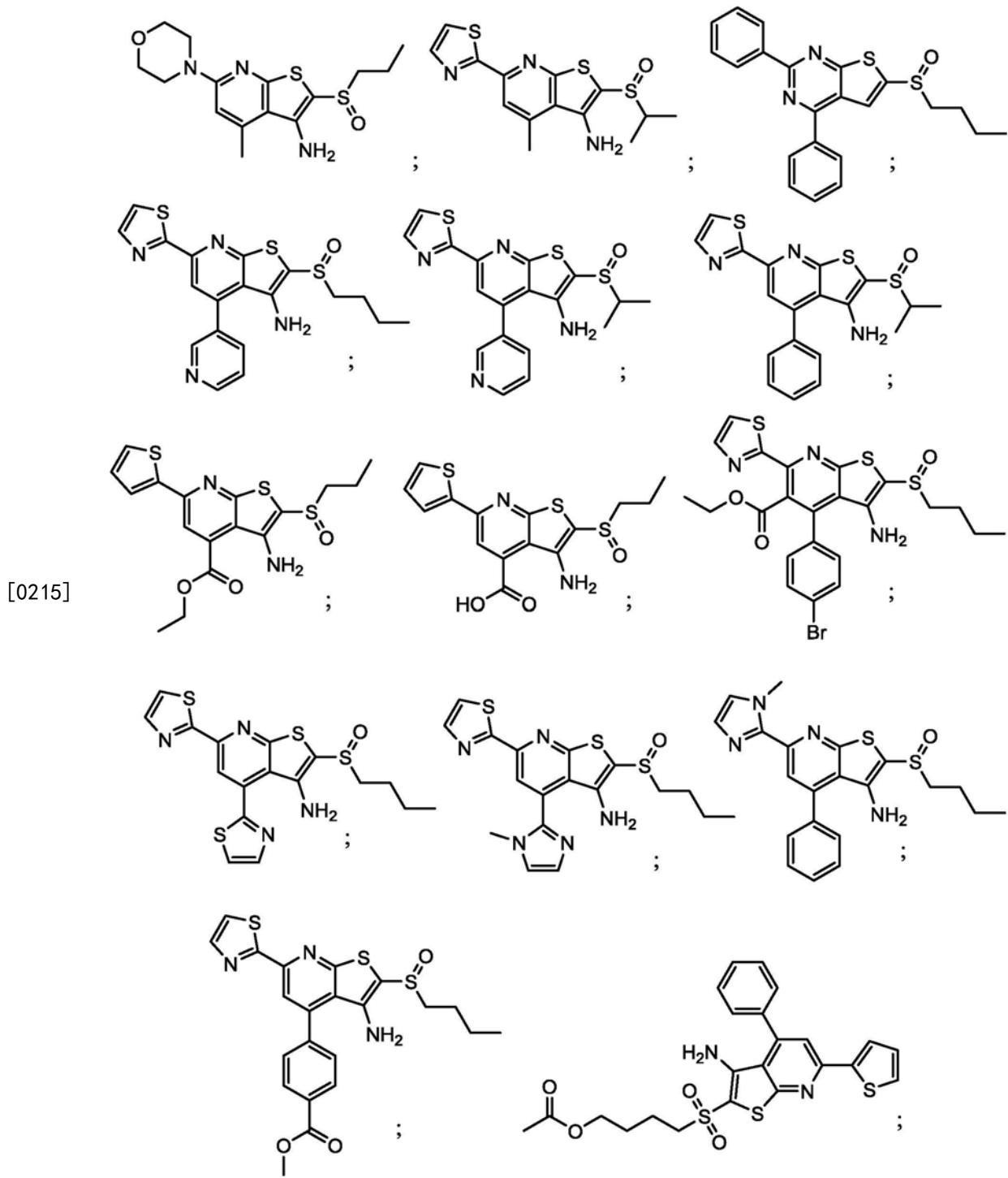


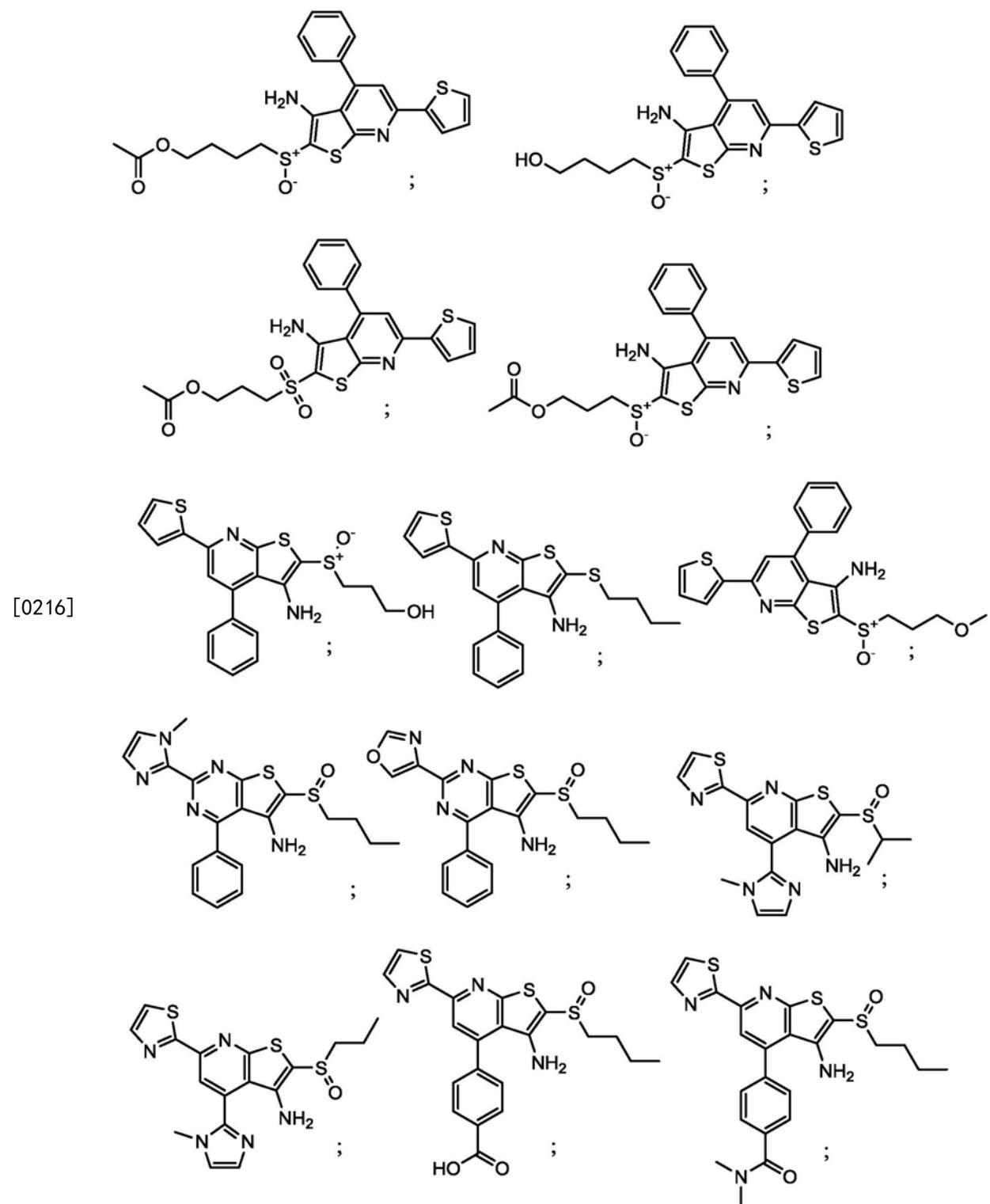
[0212]

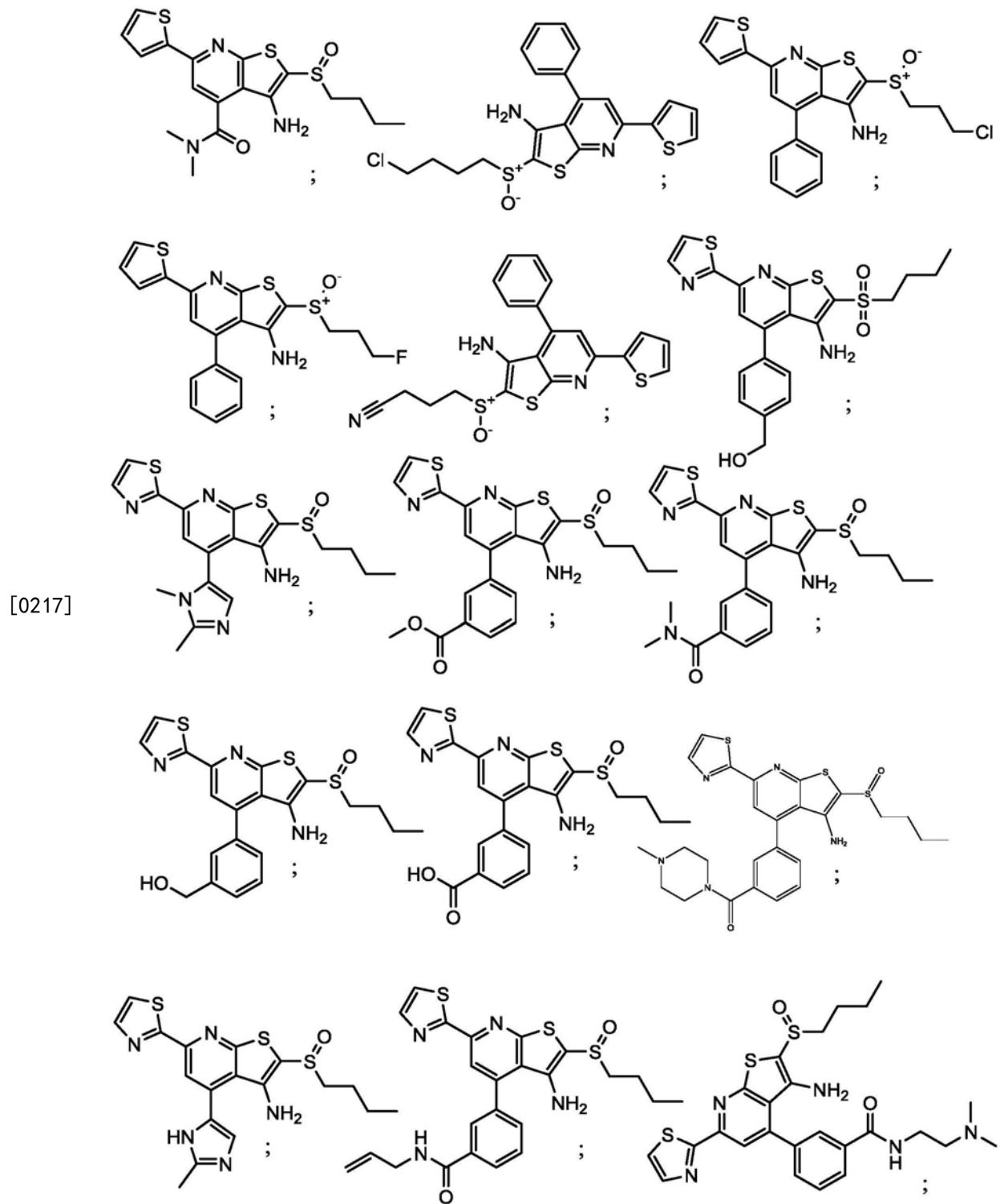


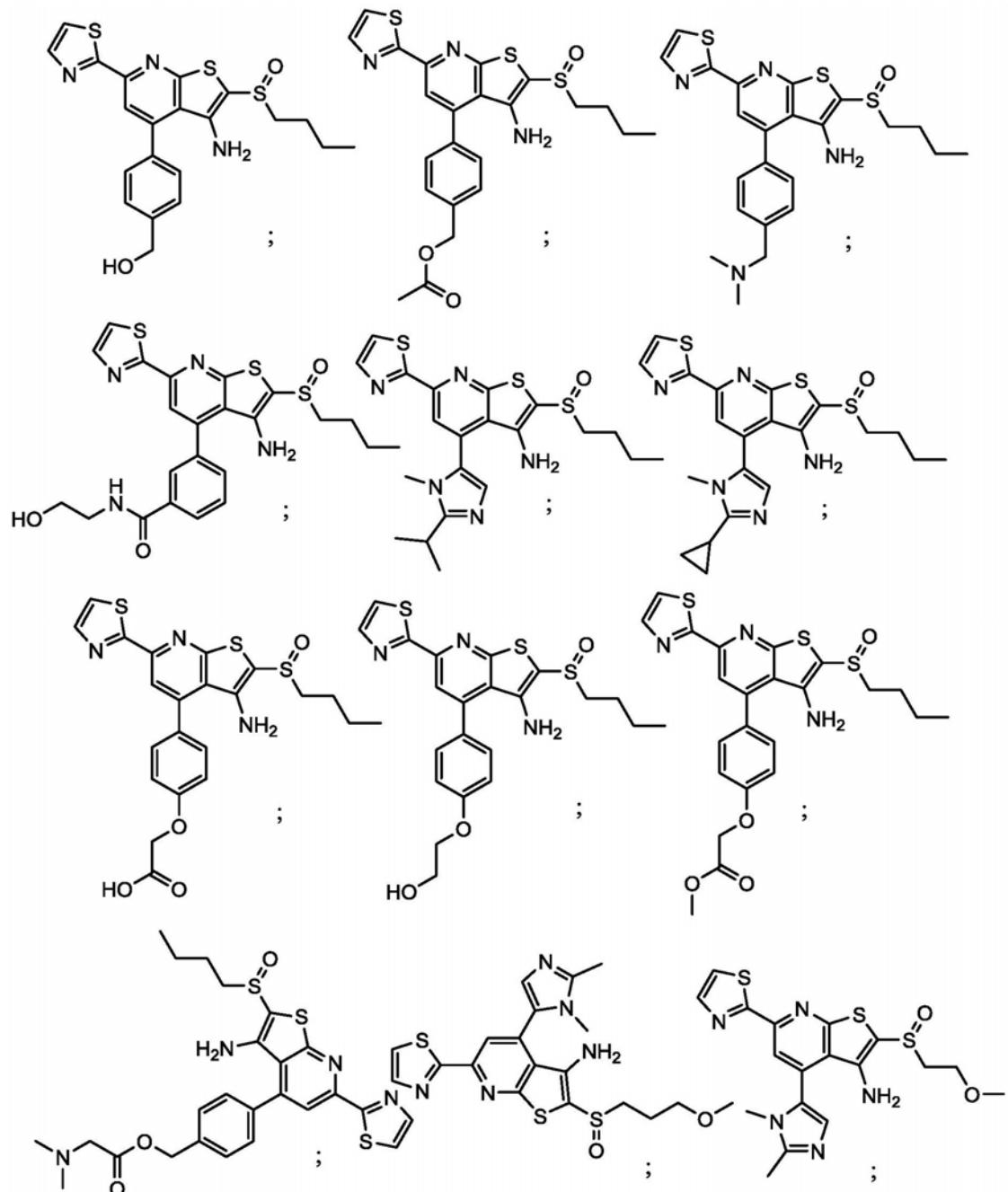


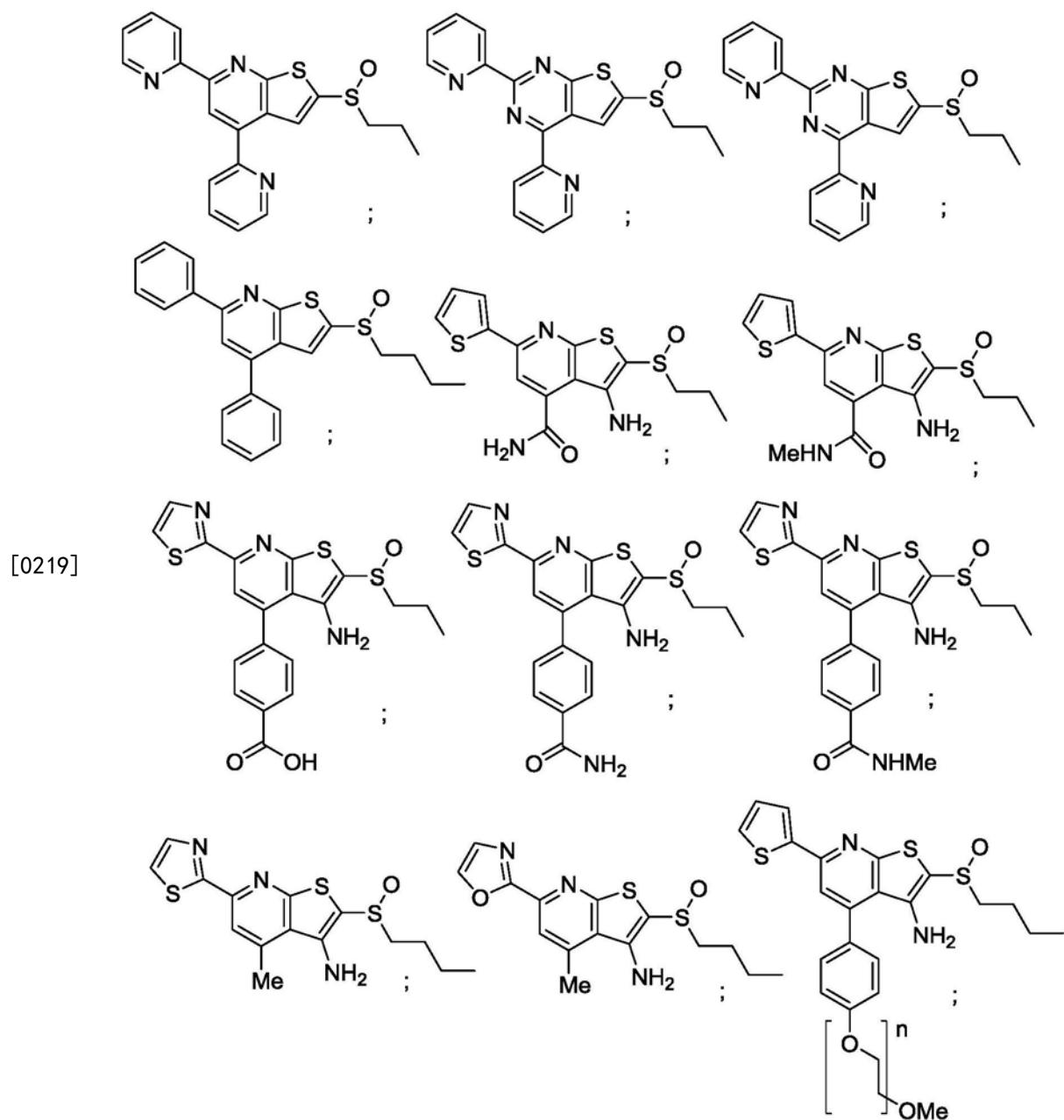


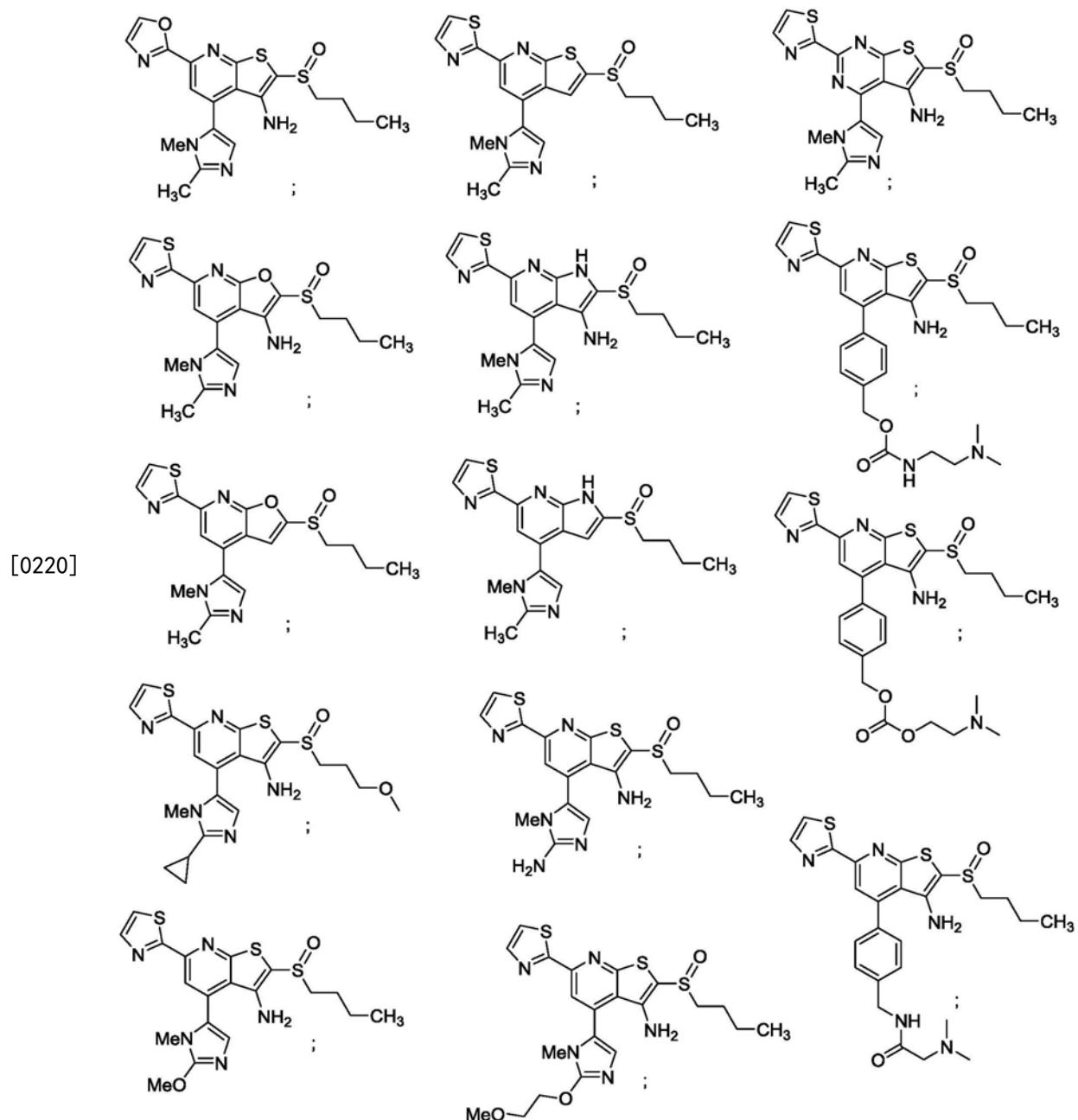


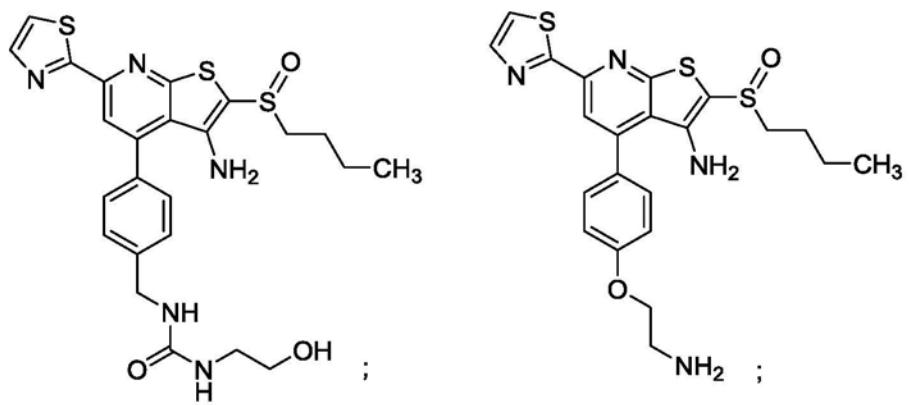




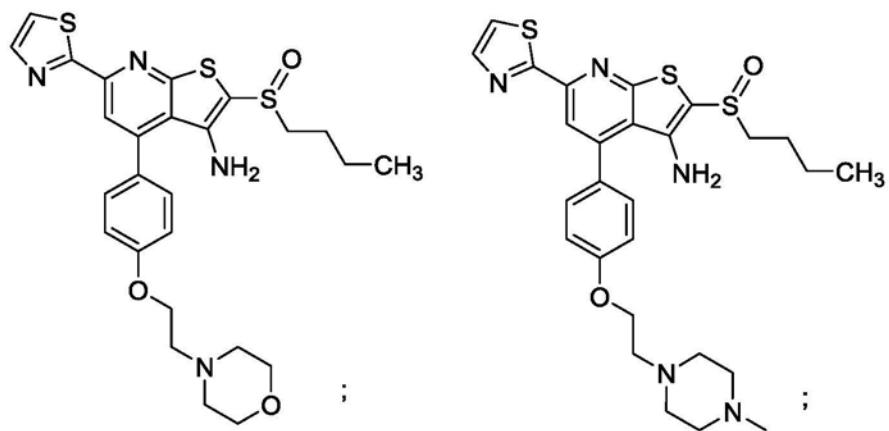
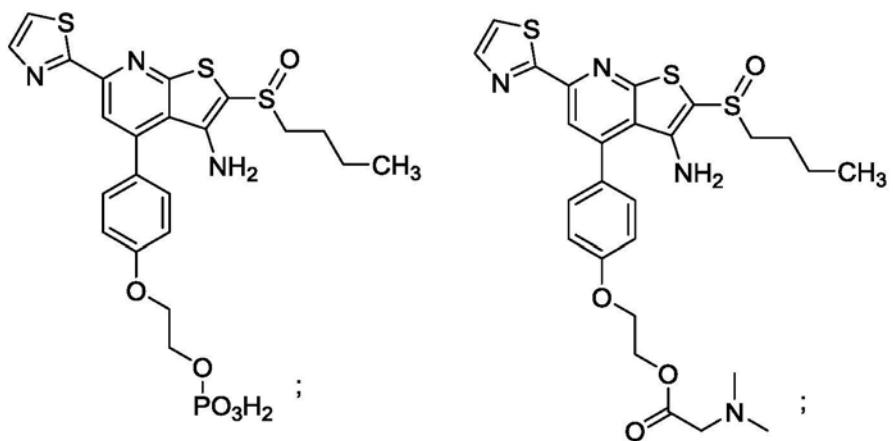


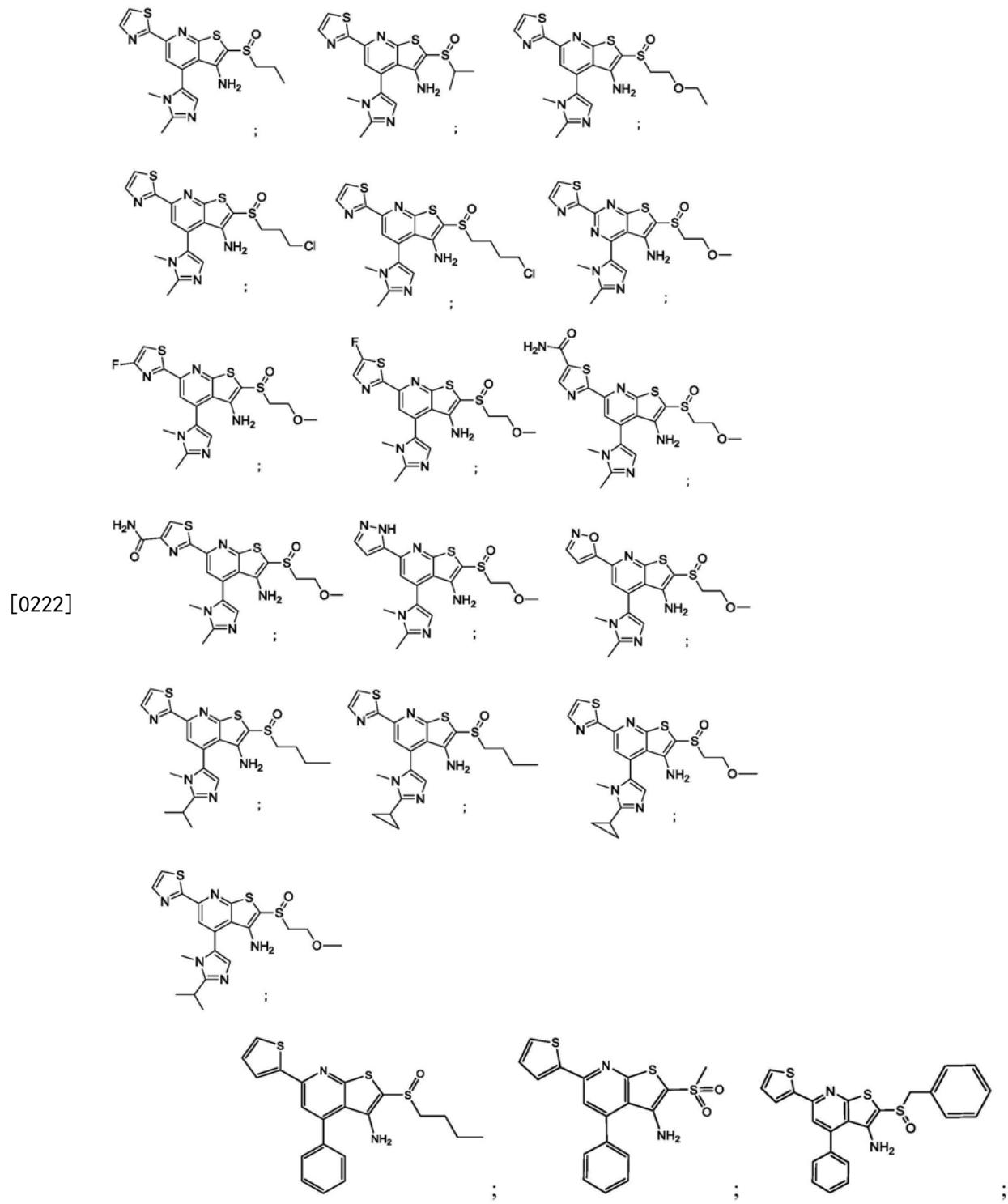


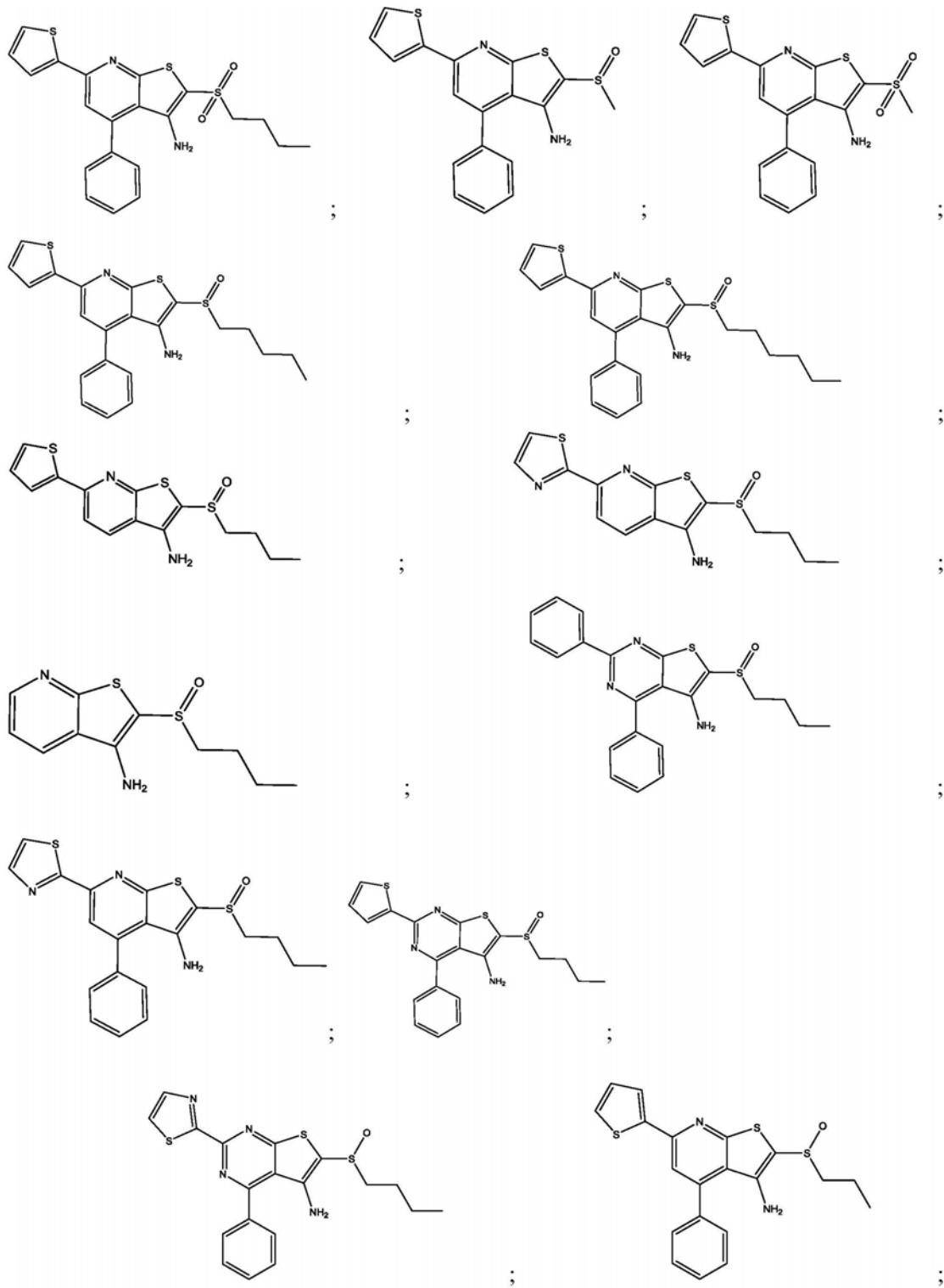


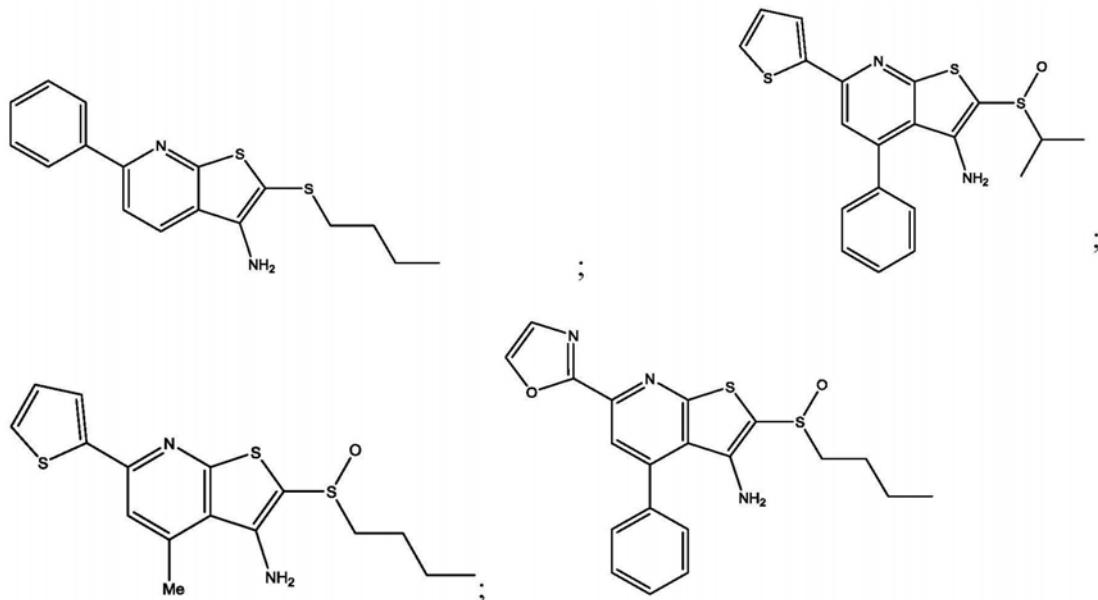


[0221]









[0224] 及其药学上可接受的盐。

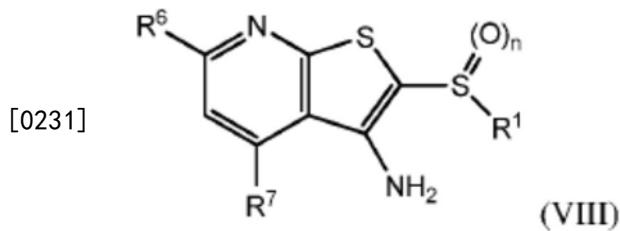
[0226] 在某些实施方案中,可以选择具有式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)的15-PGDH抑制剂,其可以:ia)在2.5μM浓度下,刺激表达15-PGDH荧光素酶融合物构建体的Vaco503报告细胞系,使得荧光素酶产量水平高于70(使用一定的标度,在该标度上,值100指示报告物产量水平超过基线的2倍);iia)在2.5μM浓度下,刺激表达15-PGDH荧光素酶融合物构建体的V9m报告细胞系,使得荧光素酶产量水平高于75;iia)在7.5μM浓度下,刺激表达15-PGDH荧光素酶融合物构建体的LS174T报告细胞系,使得荧光素酶产量水平高于70;以及iva)在7.5μM浓度下,不能激活表达TK-海肾荧光素酶报告物的阴性对照V9m细胞系达到高于20的水平;以及va)在低于1μM的IC₅₀下抑制重组15-PGDH蛋白质的酶活性。

[0227] 在其他实施方案中,15-PGDH抑制剂可以:ib)在2.5μM浓度下,刺激表达15-PGDH荧光素酶融合物构建体的Vaco503报告细胞系,以增加荧光素酶产量;iiib)在2.5μM浓度下,刺激表达15-PGDH荧光素酶融合物构建体的V9m报告细胞系,以增加荧光素酶产量;iiib)在7.5μM浓度下,刺激表达15-PGDH荧光素酶融合物构建体的LS174T报告细胞系,以增加荧光素酶产量;以及ivb)在7.5μM浓度下,不能激活表达TK-海肾荧光素酶报告物的阴性对照V9m细胞系达到高于背景20%的荧光素酶水平;以及vb)在低于1μM的IC₅₀下抑制重组15-PGDH蛋白质的酶活性。

[0228] 在其他实施方案中,15-PGDH抑制剂可以在约5nM至约10nM的重组15-PGDH浓度下以小于1μM的IC₅₀、或优选以小于250nM的IC₅₀、或更优选以小于50nM的IC₅₀、或更优选以小于10nM的IC₅₀、或更优选以小于5nM的IC₅₀抑制重组15-PGDH的酶活性。

[0229] 在其他实施方案中,在使用合适的药剂(例如IL1-β)刺激A459细胞后,15-PGDH抑制剂可以增加PGE-2的细胞水平。

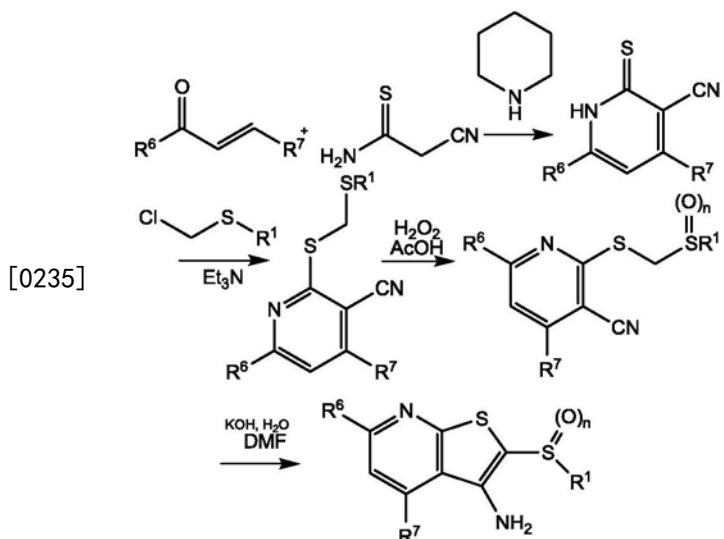
[0230] 在一些实施方案中,15-PGDH抑制剂可以包括具有下式(VIII)的化合物:



[0232] 其中n是0-2;

[0233] R^1 、 R^6 和 R^7 是相同的或不同的并且各自选自由以下组成的组: 氢、取代或未取代的C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₂-C₂₄炔基、C₃-C₂₀芳基、杂芳基、含有5-6个环原子的杂环烯基(其中1-3个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S)、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基、卤基、-Si(C₁-C₃烷基)₃、羟基、巯基、C₁-C₂₄烷氧基、C₂-C₂₄烯氧基、C₂-C₂₄炔氧基、C₅-C₂₀芳氧基、酰基(包括C₂-C₂₄烷基羰基(-CO-烷基)和C₆-C₂₀芳基羰基(-CO-芳基))、酰氨基(-O-酰基)、C₂-C₂₄烷氧基羰基(-(CO)-O-烷基)、C₆-C₂₀芳氧基羰基(-(CO)-O-芳基)、C₂-C₂₄烷基碳酸根基(-O-(CO)-O-芳基)、C₆-C₂₀芳基碳酸根基(-O-(CO)-O-芳基)、羧基(-COOH)、羧酸根基(-COO⁻)、氨基甲酰基(-(CO)-NH₂)、C₁-C₂₄烷基-氨基甲酰基(-(CO)-NH(C₁-C₂₄烷基))、芳基氨基甲酰基(-(CO)-NH-芳基)、硫代氨基甲酰基(-(CS)-NH₂)、脲基(-NH-(CO)-NH₂)、氰基(-CN)、异氰基(-N⁺C⁻)、氰酰基(-O-CN)、异氰酰基(-O-N⁺=C⁻)、异硫代氰酰基(-S-CN)、叠氮基(-N=N⁺=N⁻)、甲酰基(--(CO)--H)、硫代甲酰基(--(CS)--H)、氨基(--NH₂)、C₁-C₂₄烷基氨基、C₅-C₂₀芳基氨基、C₂-C₂₄烷基酰胺基(-NH-(CO)-烷基)、C₆-C₂₀芳基酰胺基(-NH-(CO)-芳基)、亚氨基(-CR=NH, 其中R是氢、C₁-C₂₄烷基、C₅-C₂₀芳基、C₆-C₂₄烷芳基、C₆-C₂₄芳烷基等)、烷基亚氨基(-CR=N(烷基), 其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基、芳烷基等)、芳基亚氨基(-CR=N(芳基), 其中R=氢、烷基、芳基、烷芳基等)、硝基(-NO₂)、亚硝基(-NO)、磺基(-SO₂-OH)、磺酸根基(-SO₂O⁻)、C₁-C₂₄烷基硫基(-S-烷基; 也称为“烷基硫代”)、芳基硫基(-S-芳基, 也称为“芳基硫代”)、C₁-C₂₄烷基亚磺酰基(-(SO)-烷基)、C₅-C₂₀芳基亚磺酰基(-(SO)-芳基)、C₁-C₂₄烷基磺酰基(-(SO₂-烷基)、C₅-C₂₀芳基磺酰基(-(SO₂-芳基)、磺酰胺(-SO₂-NH₂、-SO₂NY₂(其中Y独立地是H、芳基或烷基))、磷酰基(-P(0)(OH)₂)、膦酸根基(-P(0)(O⁻)₂)、亚膦酸根基(-P(0)(O⁻)₂)、二氧磷基(-PO₂)、膦基(--PH₂)、聚烷基醚、磷酸根基、磷酸酯、掺入氨基酸或期望在生理pH下携带正或负电荷的其他部分的基团、其组合, 并且其中R⁶和R⁷可以连接以形成环状或多环的环, 其中环是取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环基; 及其药学上可接受的盐。

[0234] 具有式(VIII)的15-PGDH抑制剂可以如下所示合成:

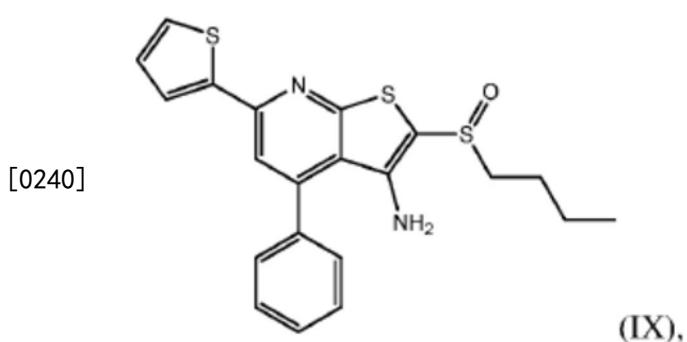


[0236] 在上述制备工艺中可以使用任何反应溶剂,只要其不涉及反应即可。例如反应溶剂包括醚,诸如二乙醚、四氢呋喃和二氧六环;卤化烃,诸如二氯甲烷和氯仿;胺,诸如吡啶、哌啶和三乙胺;烷基酮,诸如丙酮、甲基乙基酮和甲基异丁基;醇,诸如甲醇、乙醇和丙醇;非质子极性溶剂,诸如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二甲基亚砜和六甲基磷酸三胺。在有机合成中常用的非反应性有机溶剂中,优选的溶剂是其中反应中产生的水可以通过Dean-Stark分水器除去的那些。此类溶剂的实例包括但不限于苯、甲苯、二甲苯等。由此获得的反应产物可以通过冷凝、提取等分离和纯化,其通常是在有机合成领域中通过硅胶柱色谱法(如果需要)来进行的。具有式III的PGDH抑制剂的单独对映异构体可以使用含有手性固定相的色谱柱通过制备型HPLC分离。

[0237] 此外,本申请的实施方案包括上述15-PGDH抑制剂的制备方法的任何修改。在这种关联中,从制备方法的任何步骤中可获得的任何中间产物都可以用作其他步骤中的起始材料。此类起始材料可以在某些反应条件下原位形成。反应试剂还可以以其盐或光学异构体的形式使用。

[0238] 根据在15-PGDH抑制剂的制备中使用的取代基的种类以及中间产物和所选的制备方法,新型15-PGDH抑制剂可以呈任何可能的异构体形式,诸如基本纯的几何(顺式或反式)异构体、光学异构体(对映异构体)和外消旋物。

[0239] 在一些实施方案中,具有式(VIII)的15-PGDH抑制剂可以包括具有下式(IX)的化合物:

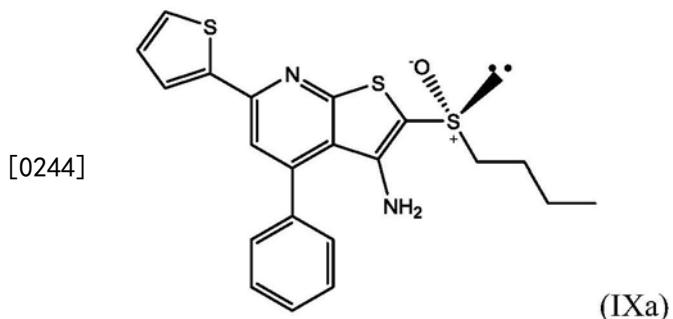


[0241] 及其药学上可接受的盐。

[0242] 有利地,发现具有式(IX)的15-PDGH抑制剂:i)在1nM浓度下,抑制重组15-PGDH;

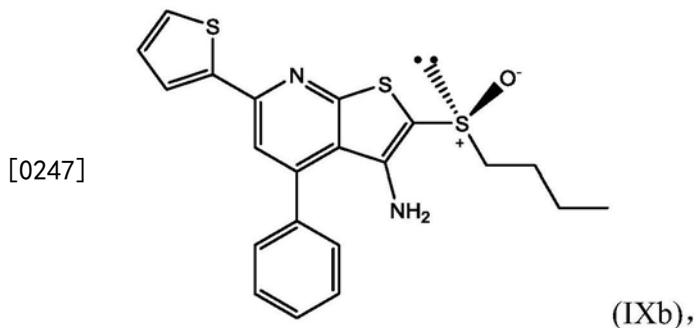
ii) 在100nM浓度下,抑制细胞系中的15-PGDH; iii) 增加细胞系的PGE₂生产; iv) 在广泛pH范围内的水性溶液中是化学稳定的; v) 当与肝细胞提取物一起温育时是化学稳定的; vi) 当与肝细胞系一起温育时是化学稳定的; vii) 当IP注射到小鼠中时,显示出253分钟的血浆半衰期; 以及viii) 当以0.6μmol/每只小鼠和1.2μmol/每只小鼠的IP注射到小鼠中时,在24小时内显示出无即时毒性,并且当以0.3μmol/每只小鼠每日2次持续21天IP注射到小鼠中时,还显示无毒性。

[0243] 在其他实施方案中,具有式(IX)的15-PGDH抑制剂可以包括具有下式(IXa)的化合物:



[0245] 及其药学上可接受的盐。

[0246] 在还其他实施方案中,具有式(IX)的15-PGDH抑制剂可以包括具有下式(IXb)的化合物:



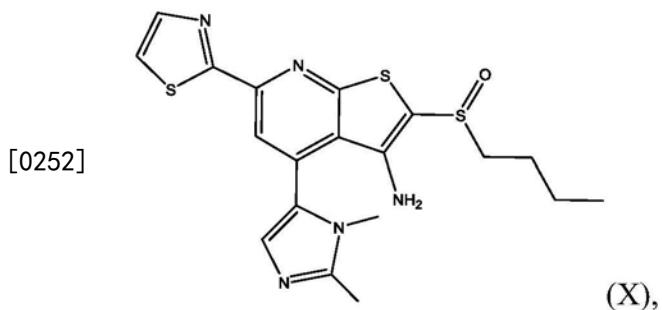
[0248] 及其药学上可接受的盐。

[0249] 在其他实施方案中,15-PDHG抑制剂可以包括具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(+)或(-)光学异构体。在还其他实施方案中,15-PDHG抑制剂可以包括具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(+)或(-)光学异构体中的至少一种的混合物。例如,15-PGDH抑制剂可以包括以下混合物: 小于约50重量%的具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(-)光学异构体和大于约50重量%的具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(+)光学异构体, 小于约25重量的具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(-)光学异构体和大于约75重量%的具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(+)光学异构体, 小于约10重量的具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(-)光学异构体和大于约90重量%的具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(+)光学异构体, 小于约1重量%的具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(-)光学异构体和大于约99重量%的具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(+)光学异构体, 大于约50重量%的具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(-)光学异构体和小于约50重量%的具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(+)光学异构体, 大于约75重量%的具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(-)光学异构体和小于约25重量%的具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(+)光学异构体, 大于约90重量%的具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(-)光学异构体和小于约10重量%的

具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(+)光学异构体、或者大于约99重量%的具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(-)光学异构体和小于约1重量%的具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(+)光学异构体。

[0250] 在更进一步的实施方案中,15-PDGH抑制剂可以基本上由或由具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(+)光学异构体组成。在又另一实施方案中,PDGH抑制剂可以基本上由或由具有式(IX)的15-PGDH抑制剂的(-)光学异构体组成。

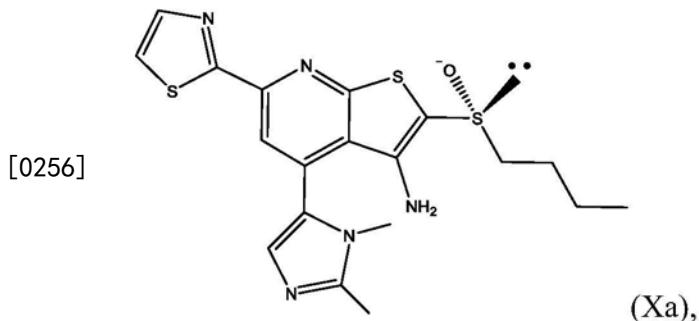
[0251] 在其他实施方案中,具有式(VIII)的15-PGDH抑制剂可以包括具有下式(X)的化合物:



[0253] 及其药学上可接受的盐。

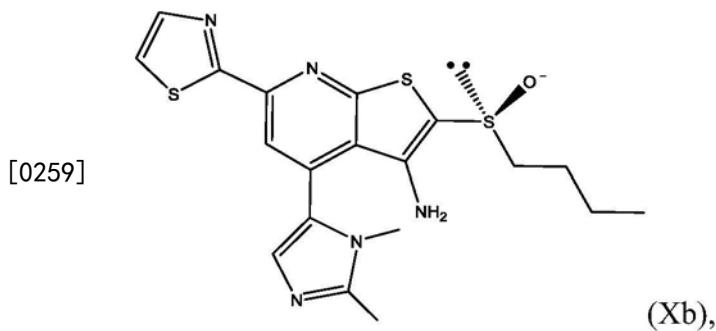
[0254] 有利地,发现具有式(X)的15-PDGH抑制剂:i)在3nM浓度下,抑制重组15-PGDH;ii)在20nM下,增加细胞系的PGE₂生产;iii)在广泛pH范围内的水性溶液中是化学稳定的;iv)当与小鼠、大鼠和人肝脏提取物一起温育时是化学稳定的;v)当IP注射到小鼠中时,显示出33分钟的血浆半衰期;viii)当以50mg/kg体重的IP注射到小鼠中时,在24小时内显示无即时毒性;以及ix)在1mg/mL下在水中可溶解(pH=3)。

[0255] 在其他实施方案中,具有式(X)的15-PGDH抑制剂可以包括具有下式(Xa)的化合物:



[0257] 及其药学上可接受的盐。

[0258] 在还其他实施方案中,具有式(X)的15-PGDH抑制剂可以包括具有下式(Xb)的化合物:



[0260] 及其药学上可接受的盐。

[0261] 在其他实施方案中，15-PDHG抑制剂可以包括具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(+)或(-)光学异构体。在还其他实施方案中，15-PDHG抑制剂可以包括具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(+)或(-)光学异构体中的至少一种的混合物。例如，15-PGDH抑制剂可以包括以下混合物：小于约50重量%的具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(-)光学异构体和大于约50重量%的具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(+)光学异构体，小于约25重量的具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(-)光学异构体和大于约90重量%的具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(+)光学异构体，小于约10重量的具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(-)光学异构体和大于约90重量%的具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(+)光学异构体，小于约1重量%的具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(-)光学异构体和大于约99重量%的具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(+)光学异构体，大于约50重量%的具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(-)光学异构体和小于约50重量%的具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(+)光学异构体，大于约75重量%的具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(-)光学异构体和小于约25重量%的具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(+)光学异构体，大于约90重量%的具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(-)光学异构体和小于约10重量%的具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(+)光学异构体、或者大于约99重量%的具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(-)光学异构体和小于约1重量%的具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(+)光学异构体。

[0262] 在更进一步的实施方案中，15-PDGH抑制剂可以基本上由或由具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(+)光学异构体组成。在又另一实施方案中，PDGH抑制剂可以基本上由或由具有式(X)的15-PGDH抑制剂的(-)光学异构体组成。

[0263] 应理解的是其他15-PGDH抑制剂可以用于本文所述的方法中。这些其他15-PGDH抑制剂可以包括已知的15-PGDH抑制剂，例如包括在美国专利申请公开号2006/0034786和美国专利号7,705,041中所述的式(I)和(II)的四唑化合物、式(I)的2-亚烷基氨基氧基乙酰胺化合物、式(VI)和(VII)的杂环化合物以及式(III)的吡唑化合物；在美国专利申请公开号2007/0071699中所述的式(I)的亚苄基-1,3-噻唑烷化合物；在美国专利申请公开号2007/0078175中所述的苯基呋喃基甲基噻唑烷-2,4-二酮和苯基噻吩基甲基噻唑烷-2,4-二酮化合物；在美国专利申请公开号2011/0269954中所述的噻唑烷二酮衍生物；在美国专利号7,294,641中所述的苯基呋喃、苯基噻吩、或苯基吡咯化合物；在美国专利号4,725,676中所述的5-(3,5-二取代的苯基偶氮)-2-羟基苯-乙酸及其盐和内酯；和在美国专利号4,889,846中所述的偶氮化合物。

[0264] 还有其他的实例描述于以下出版物中：Seo SY等人.Effect of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibitor on wound healing.Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.2015;97:35-41.doi:10.1016/

j.plefa.2015.03.005.PubMed PMID:25899574;Piao YL等人Wound healing effects of new 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibitors.Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.2014;91 (6) :325–32.doi:10.1016/j.plefa.2014.09.011.PubMed PMID:25458900;Choi D等人Control of the intracellular levels of prostaglandin E(2) through inhibition of the 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase for wound healing.Bioorg Med Chem.2013;21 (15) :4477–84.doi:10.1016/j.bmc.2013.05.049.PubMed PMID:23791868;Wu Y等人Synthesis and biological evaluation of novel thiazolidinedione analogues as 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibitors.J Med Chem.2011;54 (14) :5260–4.Epub 2011/06/10.doi:10.1021/jm200390u.PubMed PMID:21650226;Dujeau DY等人Structure-activity relationship studies and biological characterization of human NAD(+) -dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibitors.Bioorg Med Chem Lett.2014;24 (2) :630–5.doi:10.1016/j.bmcl.2013.11.081.PubMed PMID:24360556;PMCID:PMC3970110;Dujeau DY等人Discovery of two small molecule inhibitors, ML387 and ML388, of human NAD+-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase.Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program.Bethesda (MD) 2010;Wu Y等人Synthesis and SAR of thiazolidinedione derivatives as 15-PGDH inhibitors.Bioorg Med Chem.2010;18 (4) :1428–33.doi:10.1016/j.bmc.2010.01.016.PubMed PMID:20122835;Wu Y等人Synthesis and biological evaluation of novel thiazolidinedione analogues as 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibitors.J Med Chem.2011;54 (14) :5260–4.Epub 2011/06/10.doi:10.1021/jm200390u.PubMed PMID:21650226;Jadhav A等人Potent and selective inhibitors of NAD+-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGD).Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program.Bethesda (MD) 2010;Niesen FH等人High-affinity inhibitors of human NAD-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase:mechanisms of inhibition and structure-activity relationships.PLoS One.2010;5 (11) :e13719.Epub 2010/11/13.doi:10.1371/journal.pone.0013719.PubMed PMID:21072165;PMCID:2970562;Michelet,J.等人Composition comprising at least one 15-PGDH inhibitor.US20080206320A1,2008;和Rozot,R等人Care/makeup compositions comprising a 2-alkylideneaminoxyacetamide compound for stimulating the growth of the hair or eyelashes and/or slowing loss thereof.US7396525B2,2008。

[0265] 本文所述的15-PGDH抑制剂可以以药物组合物提供。含有本文所述的15-PGDH抑制剂作为活性成分的药物组合物可以通过将衍生物与药物可接受的载体或赋形剂混合,或根据常规方法使用稀释剂稀释15-PGDH抑制剂来制造。药物组合物可以进一步含有填料、抗粘合剂、润滑剂、润湿剂、风味剂、乳化剂、防腐剂等。药物组合物可以根据本领域技术人员已知的方法配制成合适的配制品,使得其可以在施用到哺乳动物中之后提供立即、受控或持续释放的15-PGDH抑制剂。

[0266] 在一些实施方案中,药物组合物可以配制成为肠胃外或口服剂型。用于口服施用的

固体剂型可以通过将赋形剂(如果需要)连同粘结剂、崩解剂、润滑剂、着色剂和/或风味剂一同添加至15-PGDH抑制剂中并将所得混合物成型为片剂、糖包衣丸剂、颗粒剂、粉剂或胶囊剂的形式来制造。可以添加在组合物中的添加剂可以为本领域普通的添加剂。例如,赋形剂的实例包括乳糖、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、淀粉、碳酸钙、高岭土、微晶纤维素、硅酸盐等。示例性粘结剂包括水、乙醇、丙醇、甜糖浆、蔗糖溶液、淀粉溶液、凝胶溶液、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、甲基纤维素、乙基纤维素、虫漆、磷酸钙和聚吡咯烷酮。崩解剂的实例包括干淀粉、海藻酸钠、琼脂粉、碳酸氢钠、碳酸钙、月桂基硫酸钠、硬脂酸单甘酯和乳糖。此外,纯的滑石、硬脂酸酯、硼酸钠和聚乙二醇可以用作润滑剂;并且蔗糖、苦橙皮、柠檬酸、酒石酸可以用作风味剂。在一些实施方案中,药物组合物可以制成经由吸入施用的气溶胶配制品(例如它们可以成雾状)。

[0267] 本文所述的15-PGDH抑制剂可以与风味剂、缓冲剂、稳定剂等组合,并且根据常规方法并入口服液体剂型,诸如溶液剂、糖浆或酏剂中。缓冲剂的一个实例可以是柠檬酸钠。稳定剂的实例包括黄芪胶、阿拉伯树胶和明胶。

[0268] 在一些实施方案中,本文所述的15-PGDH抑制剂可以通过向其中添加pH调节剂、缓冲剂、稳定剂、弛缓剂、局部麻醉剂而并入注射剂型中,例如用于皮下、肌肉内或静脉内途径。pH调节剂和缓冲剂的实例包括柠檬酸钠、乙酸钠和磷酸钠。稳定剂的实例包括焦亚硫酸钠、EDTA、巯基乙酸和硫代乳酸。局部麻醉剂可以为普鲁卡因HCl、利多卡因HCl等。弛缓剂可以为氯化钠、葡萄糖等。

[0269] 在其他实施方案中,本文所述的15-PGDH抑制剂可以根据常规方法通过向其中添加本领域已知的药学上可接受的载体(例如,聚乙二醇、羊毛脂、可可油脂或脂肪酸三甘油酯)以及表面活性剂(诸如,吐温)(如果需要)而并入栓剂中。

[0270] 药物组合物可以被配制成上文所讨论的各种剂型,并且然后通过各种途径施用,包括口服、吸入、经皮、皮下、静脉内或肌肉内途径。剂量可以为药学有效量或治疗有效量。

[0271] 在各种的实施方案中,15-PGDH抑制剂的治疗有效量可以以变化量存在。例如,在一些实施方案中,15-PGDH抑制剂的治疗有效量可以是在约10-1000mg范围内的量(例如约20mg-1,000mg、30mg-1,000mg、40mg-1,000mg、50mg-1,000mg、60mg-1,000mg、70mg-1,000mg、80mg-1,000mg、90mg-1,000mg、about 10-900mg、10-800mg、10-700mg、10-600mg、10-500mg、100-1000mg、100-900mg、100-800mg、100-700mg、100-600mg、100-500mg、100-400mg、100-300mg、200-1000mg、200-900mg、200-800mg、200-700mg、200-600mg、200-500mg、200-400mg、300-1000mg、300-900mg、300-800mg、300-700mg、300-600mg、300-500mg、400mg-1,000mg、500mg-1,000mg、100mg-900mg、200mg-800mg、300mg-700mg、400mg-700mg和500mg-600mg)。在一些实施方案中,15-PGDH抑制剂以下量或大于以下量存在:约10mg、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg。在一些实施方案中,15-PGDH抑制剂以下量或小于以下量存在:约1000mg、950mg、900mg、850mg、800mg、750mg、700mg、650mg、600mg、550mg、500mg、450mg、400mg、350mg、300mg、250mg、200mg、150mg或100mg。

[0272] 在其他实施方案中,治疗有效剂量的量可以是例如约0.001mg/kg重量至500mg/kg重量,例如约0.001mg/kg重量至400mg/kg重量、约0.001mg/kg重量至300mg/kg重量、约0.001mg/kg重量至200mg/kg重量、约0.001mg/kg重量至100mg/kg重量、约0.001mg/kg重量

至90mg/kg重量、约0.001mg/kg重量至80mg/kg重量、约0.001mg/kg重量至70mg/kg重量、约0.001mg/kg重量至60mg/kg重量、约0.001mg/kg重量至50mg/kg重量、约0.001mg/kg重量至40mg/kg重量、约0.001mg/kg重量至30mg/kg重量、约0.001mg/kg重量至25mg/kg重量、约0.001mg/kg重量至20mg/kg重量、约0.001mg/kg重量至15mg/kg重量、约0.001mg/kg重量至10mg/kg重量。

[0273] 在还其他实施方案中,治疗有效剂量的量可以是例如约0.0001mg/kg重量至0.1mg/kg重量,例如约0.0001mg/kg重量至0.09mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.08mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.07mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.06mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.05mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至约0.04mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.03mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.02mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.019mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.018mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.017mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.016mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.015mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.014mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.013mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.012mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.011mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.01mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.009mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.008mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.007mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.006mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.005mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.004mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.003mg/kg重量、约0.0001mg/kg重量至0.002mg/kg重量。在一些实施方案中,治疗有效剂量可以是0.0001mg/kg重量、0.0002mg/kg重量、0.0003mg/kg重量、0.0004mg/kg重量、0.0005mg/kg重量、0.0006mg/kg重量、0.0007mg/kg重量、0.0008mg/kg重量、0.0009mg/kg重量、0.001mg/kg重量、0.002mg/kg重量、0.003mg/kg重量、0.004mg/kg重量、0.005mg/kg重量、0.006mg/kg重量、0.007mg/kg重量、0.008mg/kg重量、0.009mg/kg重量、0.01mg/kg重量、0.02mg/kg重量、0.03mg/kg重量、0.04mg/kg重量、0.05mg/kg重量、0.06mg/kg重量、0.07mg/kg重量、0.08mg/kg重量、0.09mg/kg重量或0.1mg/kg重量。用于具体个体的有效剂量可以根据个体的需要随时间改变(例如,增加或减少)。

[0274] 在一些实施方案中,治疗有效剂量可以是10 μ g/kg/天、50 μ g/kg/天、100 μ g/kg/天、250 μ g/kg/天、500 μ g/kg/天、1000 μ g/kg/天或更多的剂量。在各种实施方案中,15-PGDH抑制剂或其药物盐的量足以向患者提供在0.01 μ g/kg与10 μ g/kg之间;0.1 μ g/kg与5 μ g/kg之间;0.1 μ g/kg与1000 μ g/kg之间;0.1 μ g/kg与900 μ g/kg之间;0.1 μ g/kg与900 μ g/kg之间;0.1 μ g/kg与800 μ g/kg之间;0.1 μ g/kg与700 μ g/kg之间;0.1 μ g/kg与600 μ g/kg之间;0.1 μ g/kg与500 μ g/kg之间;或0.1 μ g/kg与400 μ g/kg之间的剂量。

[0275] 根据本发明待施用的具体剂量或量可以例如根据所希望的结果的性质和/或范围、施用途径和/或定时的详情和/或一种或多种特征(例如,体重、年龄、个人史、遗传特征、生活方式参数、心脏缺陷的严重程度和/或心脏缺陷风险的水平等、或其组合)而改变。此类剂量或量可以通过本领域普通技术人员确定。在一些实施方案中,根据标准临床技术确定适当的剂量或量。例如,在一些实施方案中,适当的剂量或量是足以将疾病严重程度指数评分降低1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100%或更多的剂量或量。例如,在一些实施方案中,适当的剂量或量是足以将疾病严重程度指数评分降低1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、

16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100%的剂量或量。可替代地或另外,在一些实施方案中,通过使用一种或多种体外或体内测定以帮助鉴定希望的或最佳的待施用的剂量范围或量来确定适当的剂量或量。

[0276] 各种实施方案可以包括不同的给药方案。在一些实施方案中,15-PGDH抑制剂可以经由连续输注来施用。在一些实施方案中,连续输注是静脉内的。在其他实施方案中,连续输注是皮下的。可替代地或另外,在一些实施方案中,15-PGDH抑制剂可以按两个月一次、每个月一次、每月两次、每三周一次、每两周一次、每周一次、每周两次、每周三次、每日一次、每天两次或另外临床需要的给药计划施用。用于单一受试者的给药方案不必为固定的间隔,而是可以根据受试者的需要随时间改变。

[0277] 对于局部应用,组合物可以以下述形式施用:水性、醇性、水-醇性或油性溶液或悬浮液,或洗剂或血清类型的分散体,通过将脂肪相分散于水相(O/W)中或反过来(W/O)而获得、具有液体或半液体稠度或是糊状的乳液或多种乳液,待原样使用或将并入生理学上可接受的介质中的自由粉末或压实粉末,或微胶囊或微颗粒,或离子和/或阴离子类型的囊泡分散体。因此,其可以呈药膏、酊剂、乳剂、霜剂、膏剂、粉末、贴剂、浸垫、溶液剂、乳液剂或囊泡分散体、洗剂、水性或非水性凝胶剂、喷雾剂、悬浮液、香波剂、气溶胶或泡沫的形式。其可以是无水的或水性的。其还可以包括构成肥皂或清洁块的固体制剂。

[0278] 包含本文所述的15-PGDH抑制剂的药物组合物可以额外含有例如选自以下的至少一种化合物:前列腺素,特别是前列腺素PGE₁、PGE₂、其盐、其酯、其类似物及其衍生物,尤其是在WO 98/33497、WO 95/11003、JP 97-100091、JP 96-134242中描述的那些,特别是前列腺素受体激动剂。其可以特别含有至少一种化合物,诸如前列腺素F_{2α}受体的激动剂(呈酸形式或呈前体形式,特别是酯形式),例如像拉坦前列素、氟前列醇、氯前列醇、比马前列素、乌诺前列酮;前列腺素E₂受体的激动剂(及其前体,特别是酯,诸如曲伏前列素),诸如17-苯基PGE₂、维前列醇、布他前列素、迷索前列醇、硫前列酮、16,16-二甲基PGE₂、11-脱氧PGE₁、1-脱氧PGE₁;前列腺环素(IP)受体的激动剂及其前体,特别是酯,诸如西卡前列素、伊洛前列素、isocarbacycline、贝前列素、eprostenol、曲前列环素;前列腺素D₂受体的激动剂及其前体,特别是酯,诸如BW245C ((4S)-(3-[(3R,S)-3-环己基-3-异丙基]-2,5-二氧)-4-咪唑烷庚-酸)、BW246C ((4R)-(3-[(3R,S)-3-环己基-3-异丙基]-2,5-二氧)-4-咪唑烷庚-酸);血栓素A₂(TP)受体的激动剂及其前体,特别是酯,诸如I-BOP ([1S-[1a,2a(Z),3b(1E,3S),4a]]-7-[3-[3-羟基-4-[4-(碘代苯氧基)-1-丁烯基]-7-氧杂双环-[2.2.1]庚-2-基]-5-庚烯酸)。

[0279] 有利地,组合物可以包含至少一种如上文定义的15-PGDH抑制剂,以及至少一种前列腺素或一种前列腺素衍生物,例如像系列2的前列腺素,特别包括PGF_{2α}和PGE₂,其呈生理盐水形式或前体、特别是酯(例如异丙基酯)的形式,它们的衍生物诸如16,16-二甲基PGE₂、17-苯基PGE₂和16,16-二甲基PGF_{2α}17-苯基PGF_{2α};系列1的前列腺素,诸如11-脱氧前列腺素E₁、1-脱氧前列腺素E₁,其呈生理盐水或酯形式,它们的类似物特别是拉坦前列素、曲伏前列素、氟前列醇、乌诺前列酮、比马前列素、氯前列醇、维前列醇、布他前列素、迷索前列醇、其盐或其酯。

[0280] 在其他实施方案中,可以将15-PGDH抑制剂与一种或多种另外的化学治疗剂或心脏保护剂或治疗剂一起施用,或者与一种或多种在肿瘤学领域中已知的化学治疗方案组合

施用。如本文所用，“组合”或“与……组合”意指在治疗同一受试者中的同一疾病的过程中，以任何次序使用两种或更多种药剂、药物、治疗方案、治疗形式或其组合。这包括同时施用，以及以相隔多达几天的时间间隔次序。此类组合治疗也可以包括药剂、药物、治疗方案或治疗形式中的任何一种或多种的超过单次施用。此外，可以通过相同或不同施用路径施用两种或更多种药剂、药物、治疗方案、治疗形式或其组合。

[0281] 可以根据本文所述方法使用的心脏保护剂或疗法的实例包括但不限于心脏保护药物(例如，右雷佐生、ACE抑制剂、利尿剂、强心苷)、降胆固醇药物、血管再生药物、抗炎症药物、心脏保护性饮食、心脏保护性营养素、心脏保护性草药、心脏保护性维生素(例如，叶酸、B族维生素)和心脏保护性激素疗法。

[0282] 在一些实施方案中，15-PGDH抑制剂可以与治疗量的SDF-1组合施用。可以通过在需要治疗的受试者的心脏中注射包含表达SDF-1的质粒的溶液来施用SDF-1。SDF-1可以从心脏中以有效改善左心室射血分数的量表达。

[0283] 在本申请的一方面，可以以多次溶液注射的方式向心脏施用SDF-1质粒，每次注射包含约0.33mg/ml至约5mg/ml的SDF-1质粒溶液。在一个实例中，可以以至少约10次注射将SDF-1质粒施用至心脏的弱化、缺血性和/或梗塞周边区域。施用至心脏的每次注射可具有至少约0.2ml的体积。SDF-1可以在心脏中表达超过约三天。

[0284] 通过以下实施例进一步说明本发明，所述实施例并非旨在限制权利要求的范围。

[0285] 实施例

[0286] 本实施例示出了来自研究的结果，其中15-PGDH抑制剂(+) SW033291在小鼠中预防了多柔比星诱导的心肌病。多柔比星诱导的心肌病限制了可施用至癌症患者的多柔比星总剂量。预防这种作用将直接降低接受含多柔比星方案的癌症患者中发生心肌病的风险，并且还意味着当多柔比星总剂量达到当前基于心脏毒性的剂量限值时，癌症患者将不必停止接受有效的基于多柔比星的疗法。

[0287] 图1示意性地示出了研究的设计，其中雄性C57b16J小鼠在研究第1至7天内以每日给予2.15mpk的7个剂量接受了15mgk累积剂量的多柔比星。作为在10%乙醇和90%大豆油的媒介物中的溶液，在研究的1-14天内以25mpk每日两次的剂量通过口服强饲法施用15-PGDH抑制剂(+) SW033291。在研究第14和28天通过超声心动图确定心脏射血分数。

[0288] 图2示出了显示在研究第1天、在实验开始时、在研究第14天和在研究第28天的心脏射血分数的图表。黑条显示接受口服盐水或口服媒介物的对照小鼠中的测量。蓝条显示接受口服媒介物的经多柔比星治疗的小鼠中的结果。红条显示还接受(+) SW033291的经多柔比星治疗的小鼠中的结果。与仅接受媒介物14天的未经多柔比星治疗的对照小鼠相比，接受口服媒介物的经多柔比星治疗的小鼠(蓝条)在第14天和第28天的射血分数降低了10%。相比之下，用多柔比星和(+) SW033291治疗的小鼠的射血分数仅降低2%(第14天)或1.5%(第28天)。在接受和未接受(+) SW033291的经多柔比星治疗的小鼠中的射血分数的差异在第14天和第28天均是统计学上显著的($P<0.05$)。

[0289] 图3示出了在接受口服媒介物(上图)或口服(+) SW033291(下图)的经多柔比星治疗的小鼠在研究第14天的代表性超声心动图，其显示经(+) SW033291治疗的小鼠中的心肌收缩性明显更大。

[0290] 图4示出了经多柔比星治疗的小鼠的心肌细胞中DNA损伤的诱导，如通过针对 γ -

H2AX的免疫染色可视化的。

[0291] 图5示出了显示多柔比星在接受口服(+)SW033291的小鼠中诱导与接受口服媒介物的小鼠中相同水平的DNA损伤的图像和图表,如通过 γ -H2AX免疫染色测定的。

[0292] 图6显示了第二后续研究(B组)的设计,其中用2个连续周期的多柔比星治疗小鼠。

[0293] 图7显示了图2中所图示的第一群组小鼠(A组)的射血分数(EF%)的结果,但随访现已延长至第56天,所述结果显示接受用(+)SW033291的治疗的小鼠中的射血分数的改善的维持。图7还显示出来自B组的经(+)SW033291治疗的小鼠中的射血分数的改善,在用多柔比星治疗第一周期之后的第14天和在用多柔比星治疗第二周期之后的第42天所展示的。

[0294] 图8显示了对来自B组的小鼠的进一步分析,其显示在两个周期的多柔比星之后的第42天,经(+) -SW033291治疗的小鼠的总体重大于经媒介物治疗的小鼠,经(+) -SW033291治疗的小鼠的心室重量小于经媒介物对照治疗的小鼠,并且经(+) -SW033291治疗的小鼠的肺重量小于经媒介物对照治疗的小鼠,所有这些量度均与经(+) -SW033291治疗的小鼠的心脏功能改善相符。

[0295] 图9显示了对来自B组的小鼠的进一步分析,其显示在两个周期的多柔比星之后的第42天,经(+) -SW033291治疗的小鼠的心房利钠因子水平(如通过心脏组织中的实时PCR测定的)低于经媒介物对照治疗的小鼠,这与这些小鼠的心脏功能改善一致。

[0296] 图10显示了对来自B组的小鼠的进一步分析,其显示在两个周期的多柔比星之后的第42天,经(+) -SW033291治疗的小鼠的心房利钠因子水平(如通过心脏组织中的实时PCR测定的)低于经媒介物对照治疗的小鼠,这与经(+) -SW033291治疗的小鼠中的较少心脏纤维化发展一致。

[0297] 图11显示施用25mpk的口服(+) -SW033291将心脏15-PGDH活性抑制大约80%,所述抑制在药物治疗后30分钟时开始并且持续到药物施用之后的3小时。用(+) -SW033291治疗的小鼠在药物治疗后6小时还显示出心脏PGE2增加,据推测其反映了在抑制15-PGDH之后PGE2在组织中累积所需的时间。

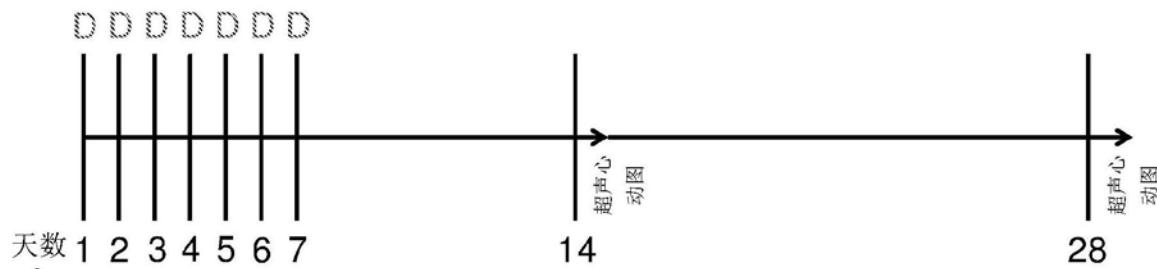
[0298] 这些结果证实,15-PGDH抑制剂(+) -SW033291通过减轻心脏损伤的作用防止了多柔比星诱导的心肌病。此外,数据表明,15-PGDH抑制剂未使多柔比星的化学治疗功效受损。

[0299] 虽然已经具体显示并且参考其优选实施方案描述了本发明,但是本领域技术人员会理解可以在形式和细节中作多种改变而不脱离由附加的权利要求涵盖的本发明的范畴。前述说明书中提及的所有专利、出版物和参考文献均以引用的方式整体并入本文。

多柔比星诱导的心肌病

小鼠：雄性 C57BL/6J 12 周

多柔比星：2.15 mpk IP，每日一次，持续 7 天（累积 15 mpk）



**媒介物或(+)-291 25mpk PO BID

图1

PO 配制品 (+)291 - 25mpk - 预防 DCM

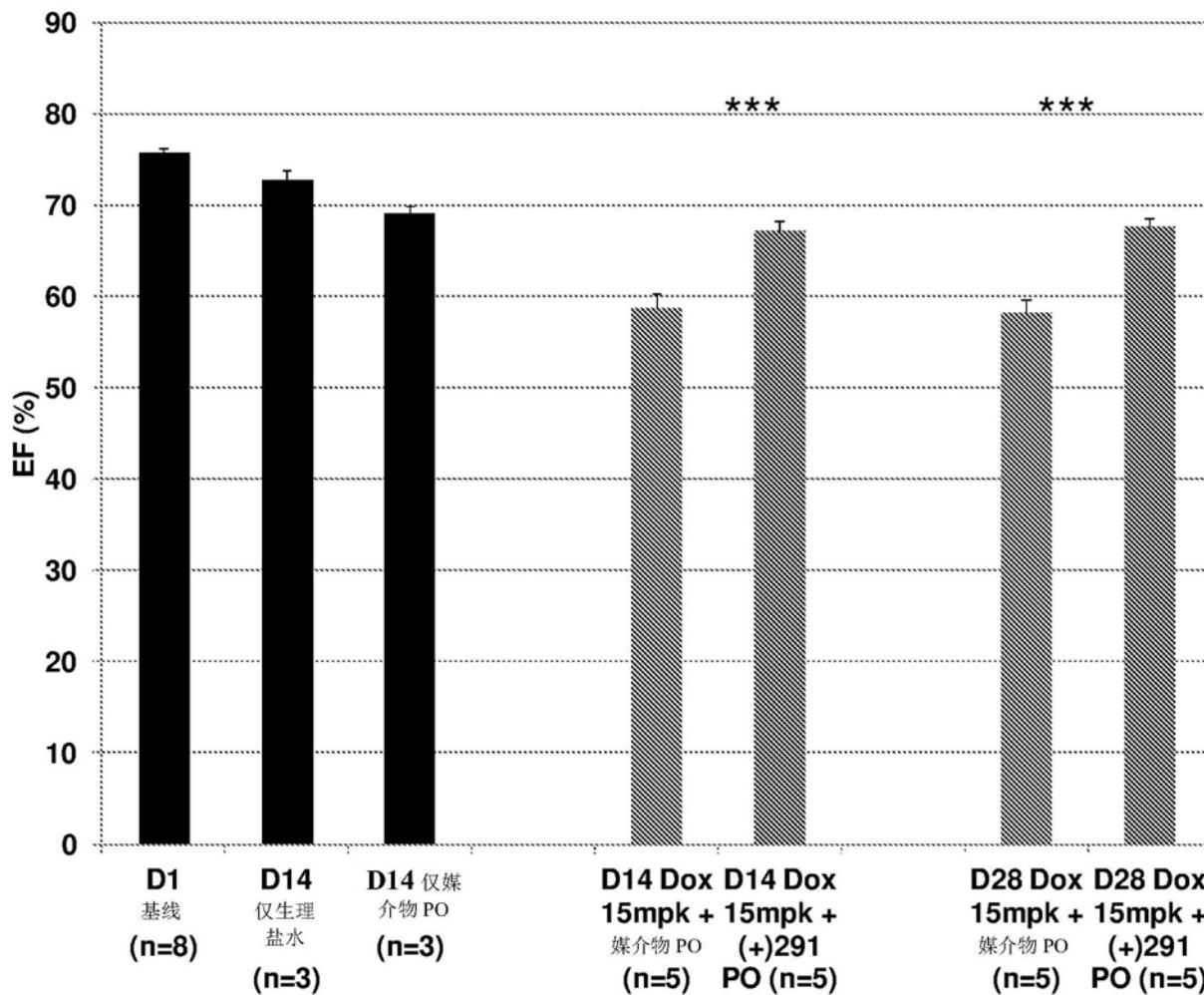


图2

D14 超声心动图-胸骨旁长轴 M 模式

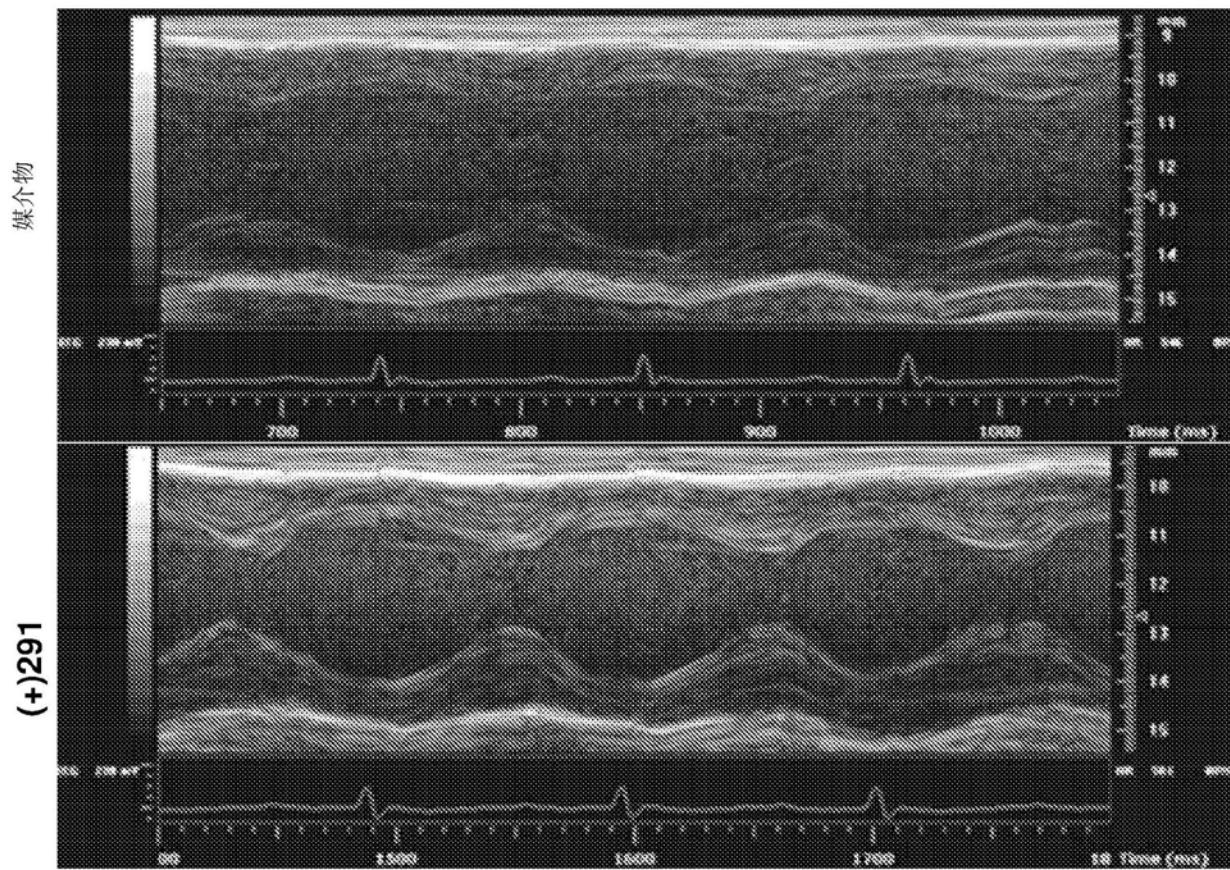


图3

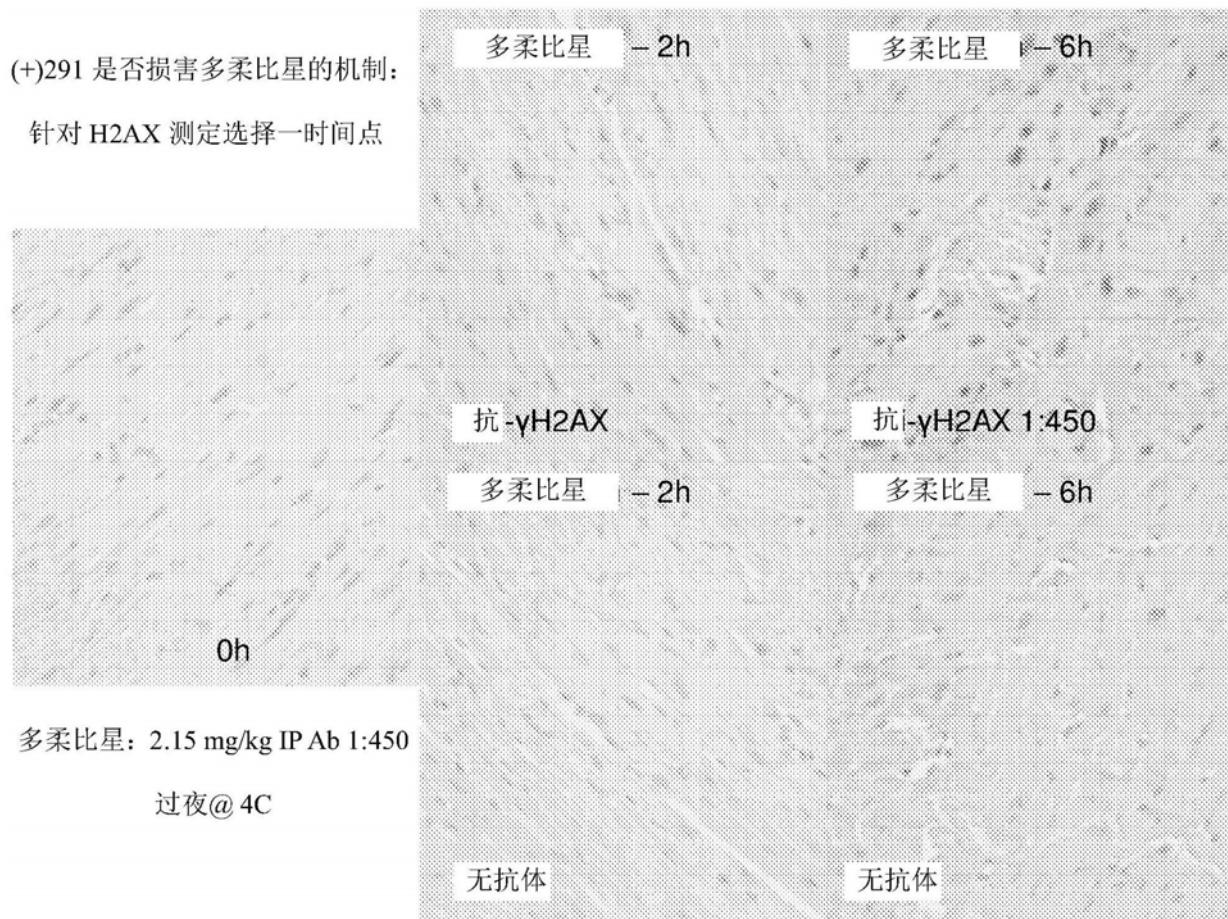


图4

(+)291 对多柔比星诱导的 γ H2AX (PO) 没有显著影响

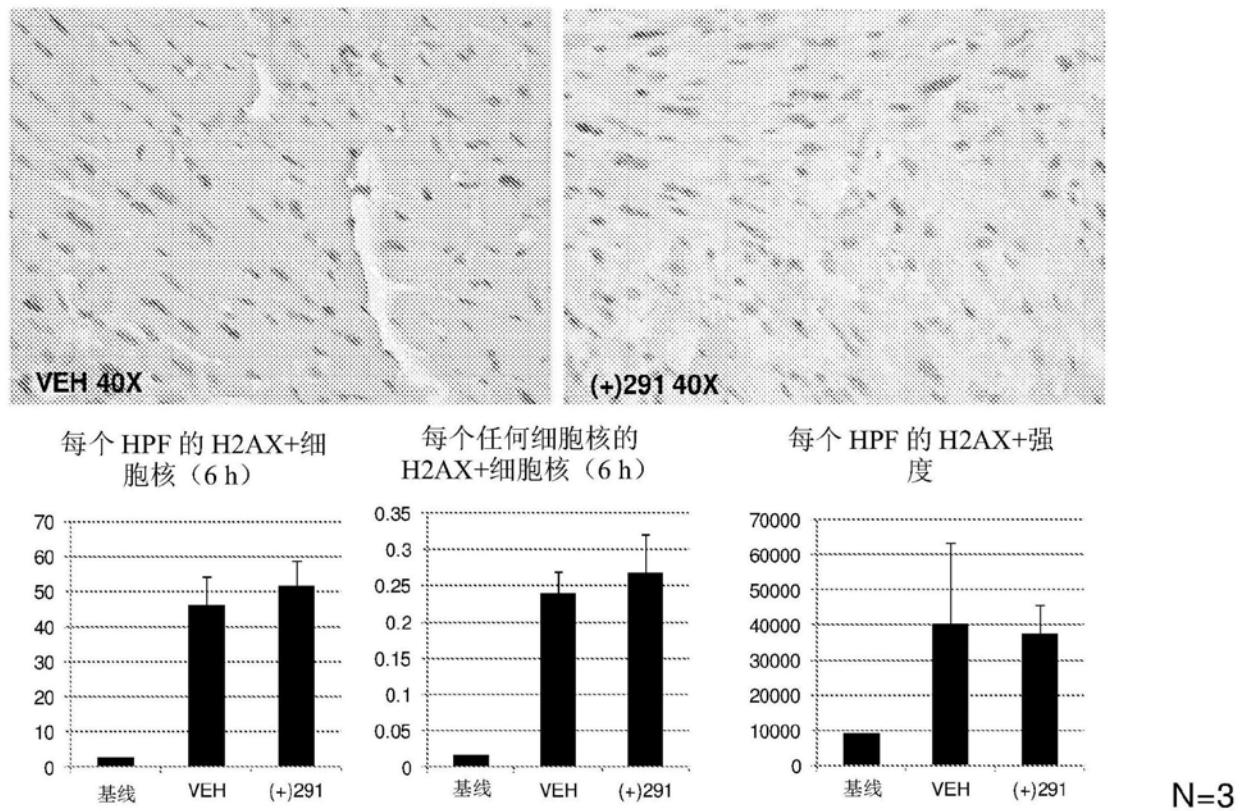
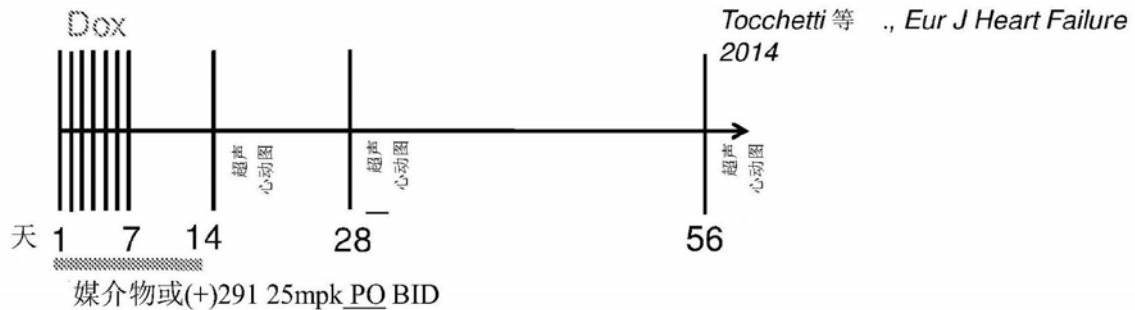


图5

多柔比星诱导的心肌病

A 组 小鼠：雄性 C57BL/6J 12 周
多柔比星：2.15 mpk IP，每日一次，持续 7 天（累积 15 mpk）



B 组 小鼠：雄性 C57BL/6J 12 周
多柔比星：2.15 mpk IP，每日一次，持续 7 天（累积 30 mpk）

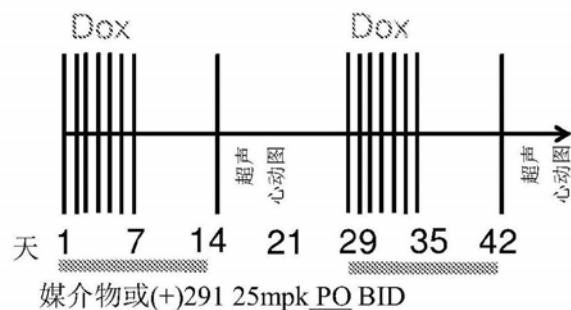


图6

EF 总结

‘291 预防多柔比星诱导的心肌病

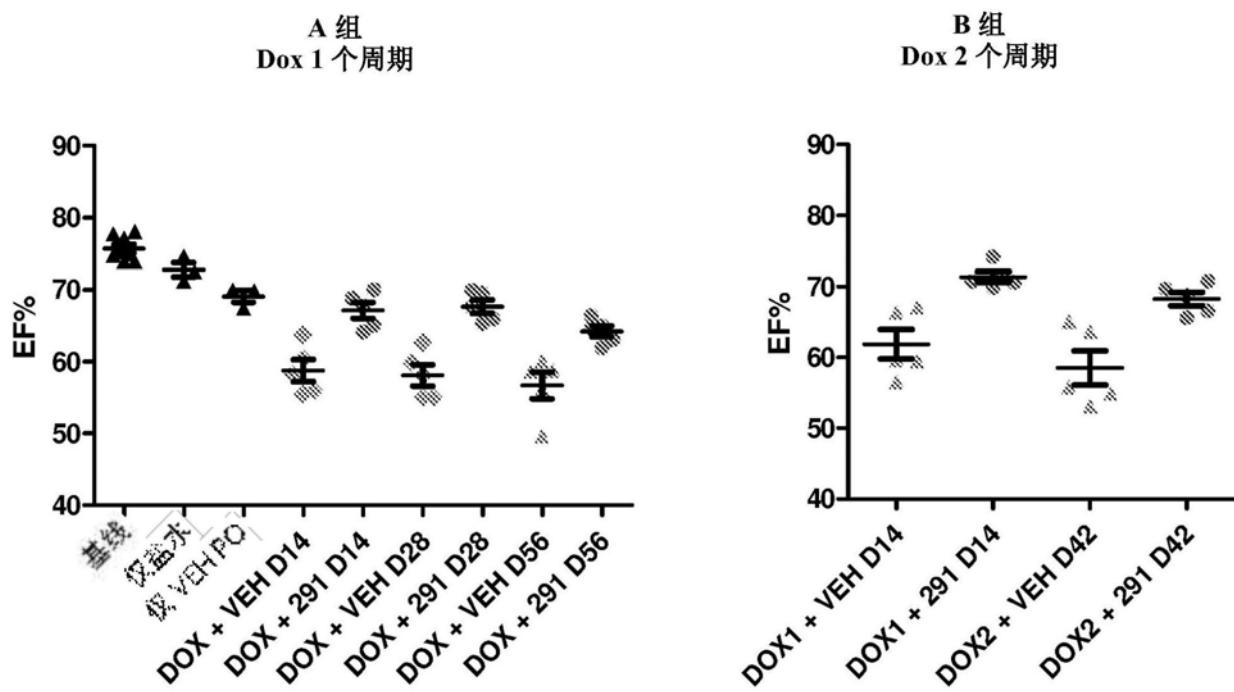


图7

D42 时的总路径 (B 组)

Dox 诱导的体重减轻在 VEH 中更显著
 Dox 诱导的心室重量和肺重量增加在 VEH 中更大

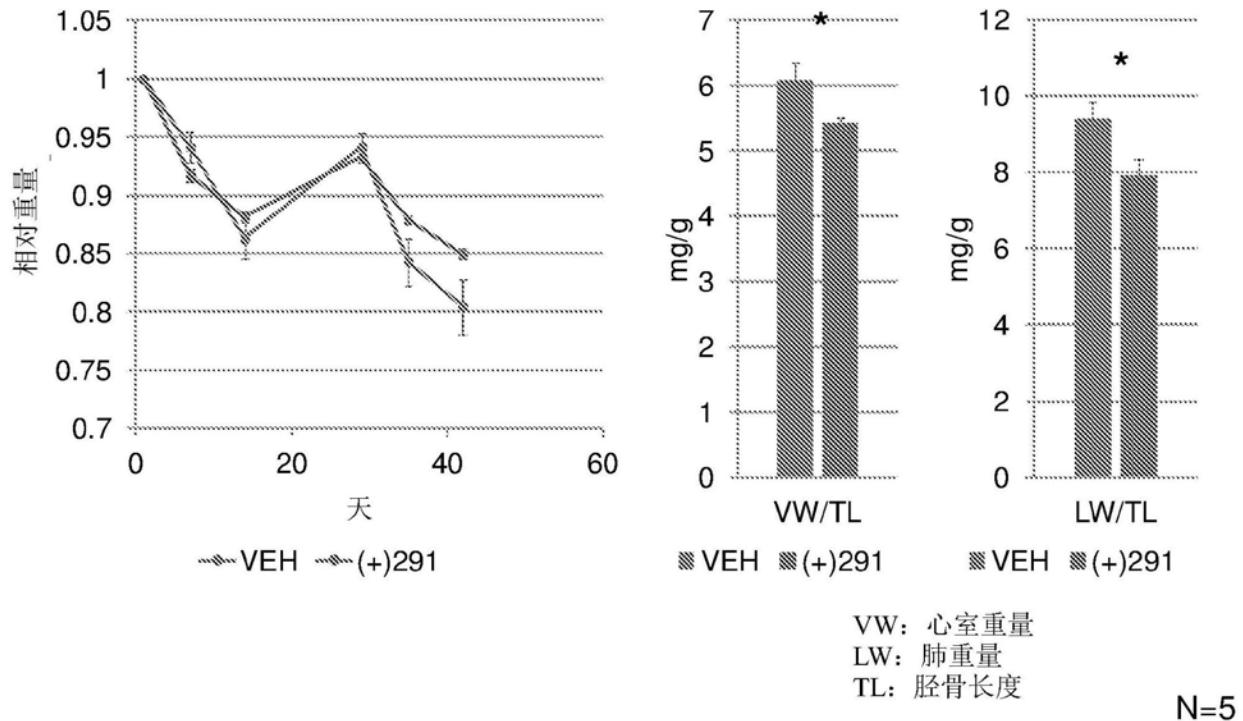


图8

D42 时的心脏应激的生物标记物 (B 组)

'291 显著预防了 dox 诱导的心脏应激，如通过 ANF 指示的

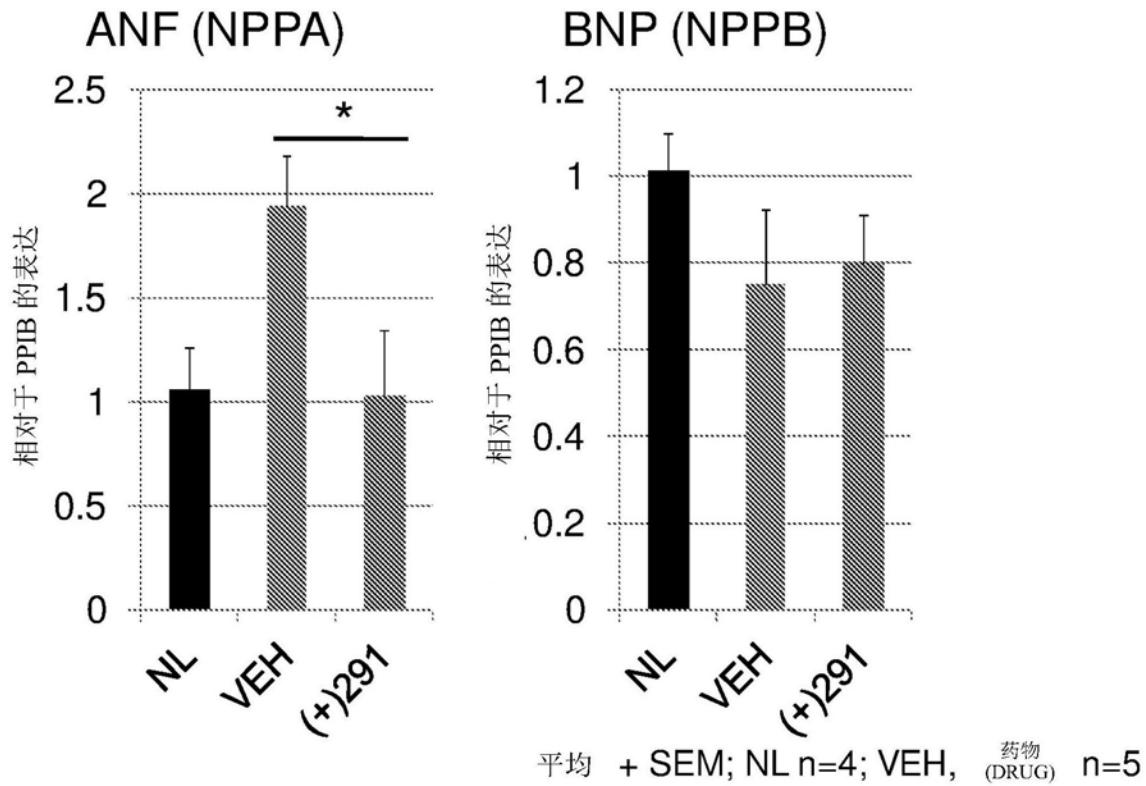


图9

D42 时的 Dox 诱导的心脏纤维化 (B 组)

'291291 预防了多柔比星诱导的 CTGF

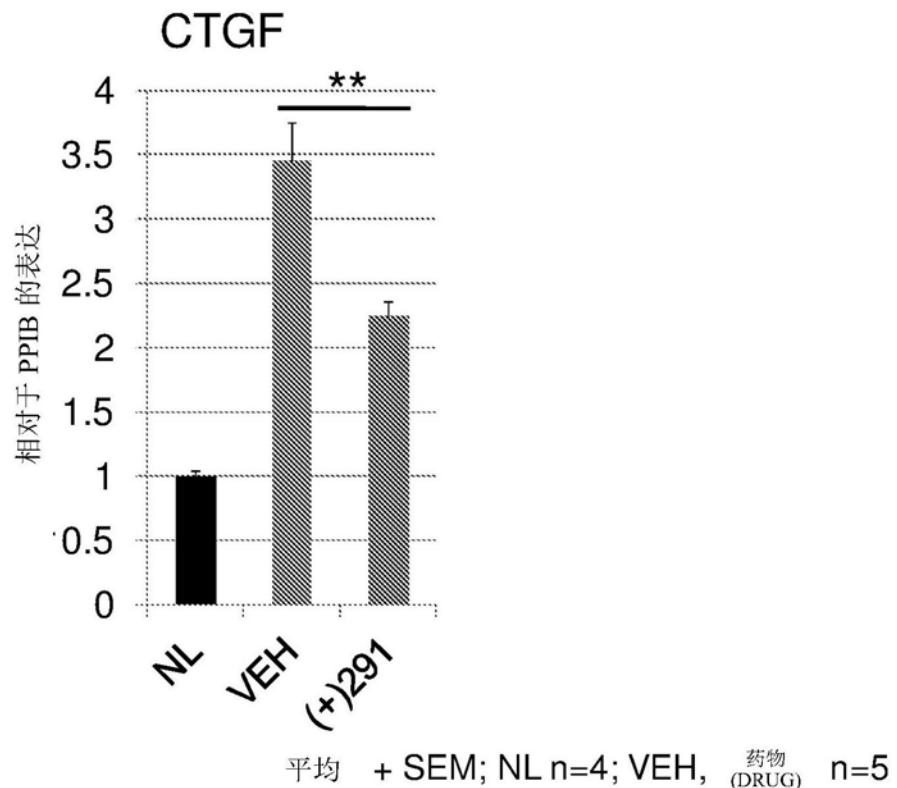
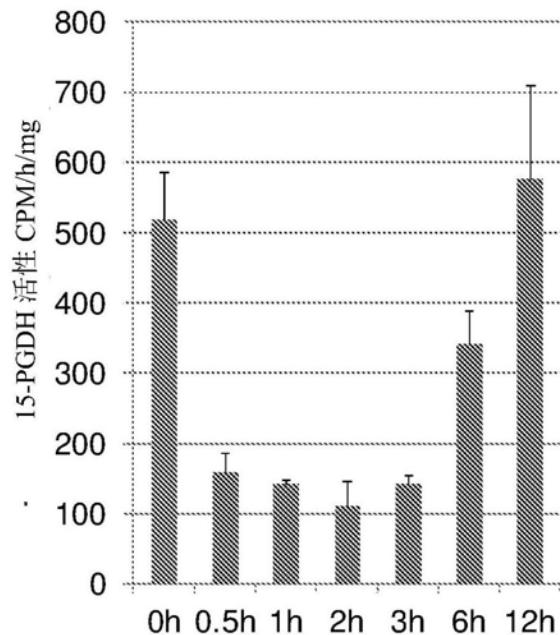


图10

PGDH 是心脏的有效靶标

PGDH

给予 PO '291 25mpk
在 0 h、0.5 h、1 h、2 h、3 h、6 h、12 h 时处死
(n=4)

**PGE2**

给予 PO '291 25mpk
在 0 h、3 h、6 h、12 h 时处死
(n=12)

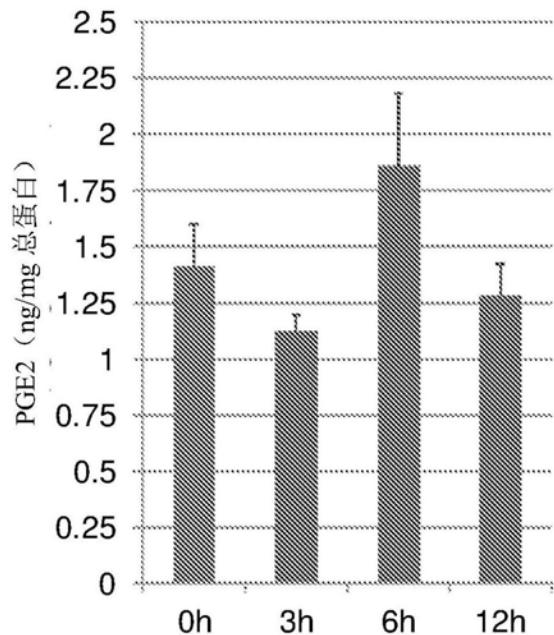


图11