



---

(21) 申请号 202180036167.1	(51) Int. Cl .
(22) 申请日 2021.05.19	<i>C07D 495/04</i> (2006.01)
(30) 优先权数据	<i>A61P 3/10</i> (2006.01)
63/027557 2020.05.20 US	<i>A61K 31/5025</i> (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日	<i>A61K 31/437</i> (2006.01)
2022.11.18	<i>A61P 13/12</i> (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据	<i>A61K 31/506</i> (2006.01)
PCT/US2021/033170 2021.05.19	<i>A61P 9/12</i> (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据	<i>A61K 31/4375</i> (2006.01)
W02021/236779 EN 2021.11.25	<i>A61K 31/502</i> (2006.01)
(71) 申请人 罗迪奥治疗公司	<i>A61P 37/06</i> (2006.01)
地址 美国华盛顿州	<i>C07D 519/00</i> (2006.01)
申请人 得克萨斯系统大学评议会	<i>A61P 1/04</i> (2006.01)
卡斯西部储备大学	<i>A61K 31/5383</i> (2006.01)
(72) 发明人 S·L·沃尔特尼 J·雷迪	<i>A61K 31/4365</i> (2006.01)
M·安特扎克 S·D·马科维茨	<i>A61P 1/02</i> (2006.01)
A·德赛 S·格森	<i>A61P 9/00</i> (2006.01)
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公	<i>A61K 31/519</i> (2006.01)
司 72001	<i>A61P 25/00</i> (2006.01)
专利代理师 李进 张华	<i>A61K 31/517</i> (2006.01)

---

权利要求书22页 说明书124页

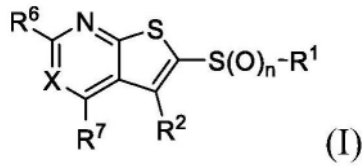
(54) 发明名称

调节短链脱氢酶活性的组合物和方法

(57) 摘要

调节15-PGDH活性,调节组织前列腺素水平,治疗疾病、疾病障碍、或病症的化合物和方法包括本文所述的15-PGDH抑制剂,其中期望调节15-PGDH活性和/或前列腺素水平。

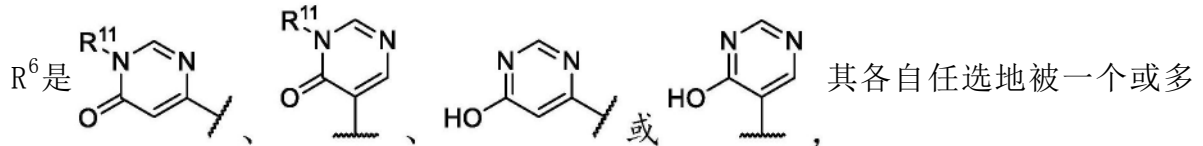
1. 一种具有式(I)的化合物:



或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物,其中:

$R^1$ 是烷基、卤代烷基、环烷基、亚烷基-环烷基、亚烷基-烷氧基、杂环基、或亚烷基-杂环基;

$R^2$ 是 $-NH_2$ 、 $CN$ 、或 $-NHC(O)$  ( $C_1$ - $C_6$ 烷基);



个 $R^3$ 取代;

$R^7$ 是烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)O$ -烷基、或 $-C(O)NR^5$ -烷基,其各自任选地被一个或多个 $R^4$ 取代;

$R^3$ 是 $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)$  (亚烷基- $-OH$ )、 $-N(R^5)$  (亚烷基- $-O$ -烷基)、烷基、 $-O$ -亚烷基- $-OH$ 、卤代烷基、环烷基、杂环基、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)$  (亚烷基- $-OH$ )、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)O$ -烷基、或 $-S(O)_m$ -烷基,其中该环烷基和该杂环基各自任选地被 $R^{10}$ 取代;

$R^4$ 是氧代、卤素、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $-OH$ 、 $-S(O)_m$ -烷基、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)$ -环烷基、烷基、 $-O$ -亚烷基- $-O$ -烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环基、或 $-O$ -亚烷基-芳基,其任选地被 $R^8$ 取代,其中当 $R^4$ 是氧代并且 $R^7$ 是芳基或杂芳基时,氧代不违反该芳基或该杂芳基的化合价;

每个 $R^5$ 独立地是 $H$ 、烷基、 $-O$ -亚烷基- $-OH$ ,其任选地被以下取代: $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $NH_2$ 、 $-O$ -亚烷基- $N(R^9)_2$ 、 $-O$ -亚烷基- $-O$ -亚烷基- $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $-O$ -亚烷基- $NH_2$ 、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)O$ -烷基、 $-O$ -亚烷基- $COOH$ 、或 $-S(O)_m$ -烷基;

$R^8$ 是卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基;

$R^9$ 是 $H$ 或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;

$R^{10}$ 是 $-OH$ 、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基;

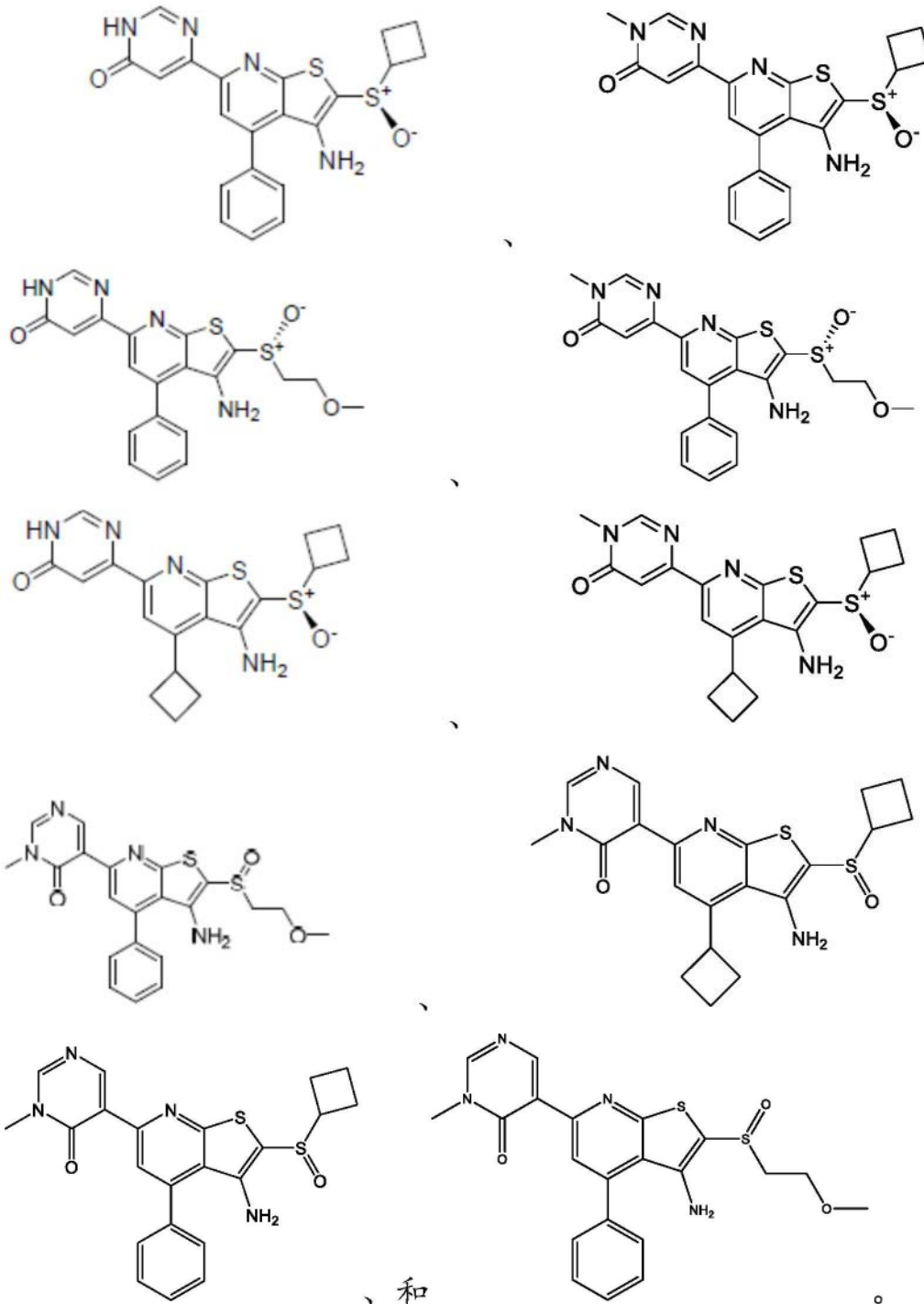
$R^{11}$ 是 $H$ 或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;

$X$ 是 $N$ 或 $CH$ ;

$m$ 是 $0$ 、 $1$ 、或 $2$ ;并且

$n$ 是 $0$ 、 $1$ 或 $2$ 。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中该化合物不是:

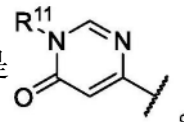


3. 如权利要求1所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、或-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基)。

4. 如权利要求1或3所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-环丙基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-环丁基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-环戊基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-环己基、或-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OCH<sub>3</sub>;其中p是1、2、或3。

5. 如权利要求1、3和4中任一项所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是NH<sub>2</sub>。

6. 如权利要求1和3-5中任一项所述的化合物,其中R<sup>6</sup>是



7. 如权利要求1和3-6中任一项所述的化合物,其中R<sup>11</sup>是H或甲基。

8. 如权利要求1和3-7中任一项所述的化合物,其中R<sup>7</sup>是苯基、烷基、或环烷基,其各自任选地被一个或多个R<sup>4</sup>取代。

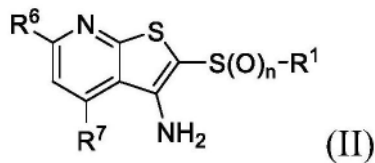
9. 如权利要求1和3-8中任一项所述的化合物,其中R<sup>7</sup>是线性的或分支的、非环状的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

10. 如权利要求1和3-9中任一项所述的化合物,其中R<sup>7</sup>是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、或叔丁基。

11. 如权利要求1和3-10中任一项所述的化合物,其中X是CH。

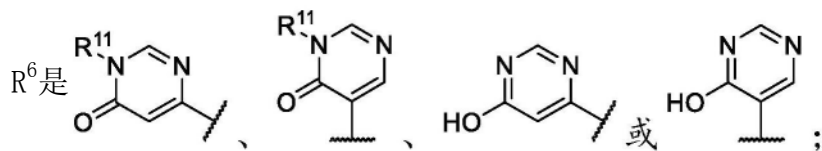
12. 如权利要求1和3-11中任一项所述的化合物,其中n是1。

13. 一种具有式(II)的化合物:



或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物,其中:

R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、或-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基);

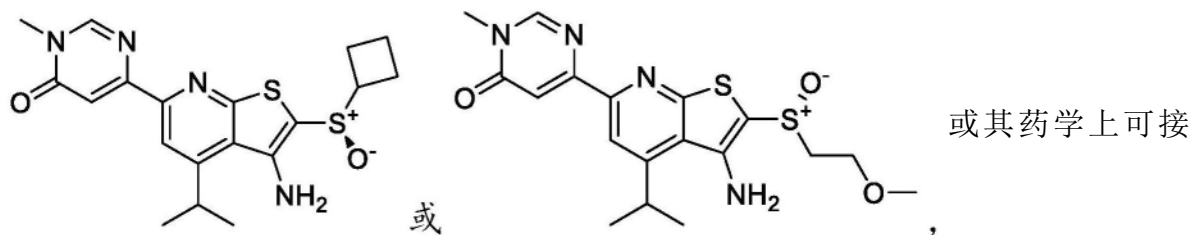


R<sup>7</sup>是线性的或分支的、非环状的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

R<sup>11</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;并且

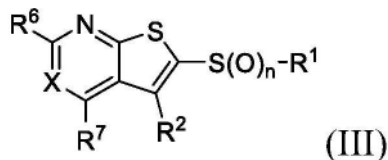
n是0、1或2。

14. 如权利要求1或13所述的化合物,该化合物选自



受的盐、互变异构体、或溶剂化物。

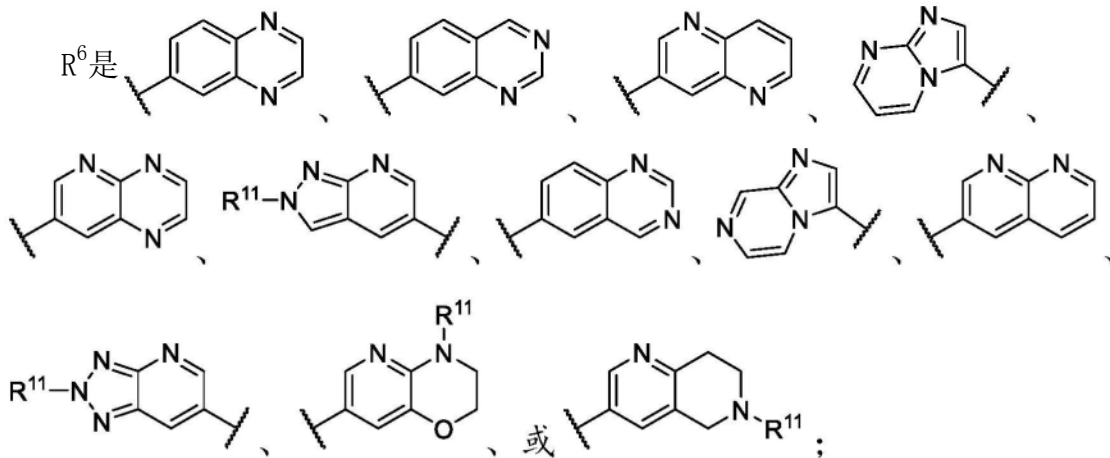
15. 一种具有式(III)的化合物:



或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物,其中:

R<sup>1</sup>是烷基、卤代烷基、环烷基、亚烷基-环烷基、亚烷基-烷氧基、杂环基、或亚烷基-杂环基;

R<sup>2</sup>是-NH<sub>2</sub>、CN、或-NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基);



$R^7$  是烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-C(O)-烷基、

-C(O)O-烷基、或-C(O)NR<sup>5</sup>-烷基，其各自任选地被一个或多个R<sup>4</sup>取代；

R<sup>4</sup> 是氧代、卤素、-CN、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-OH、-O-亚烷基-OH、-S(O)<sub>m</sub>-烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-环烷基、烷基、-亚烷基-O-烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环基、或-亚烷基-芳基，其任选地被R<sup>8</sup>取代，其中当R<sup>4</sup>是氧代并且R<sup>7</sup>是芳基或杂芳基时，氧代不违反该芳基或该杂芳基的化合价；

每个R<sup>5</sup>独立地是H、烷基、-亚烷基-OH，其任选地被以下取代：-OH、-亚烷基-NH<sub>2</sub>、-亚烷基-N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、-亚烷基-O-亚烷基-OH、-亚烷基-O-亚烷基-NH<sub>2</sub>、-C(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-亚烷基-COOH、或-S(O)<sub>m</sub>-烷基；

R<sup>8</sup> 是卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基；

R<sup>9</sup> 是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

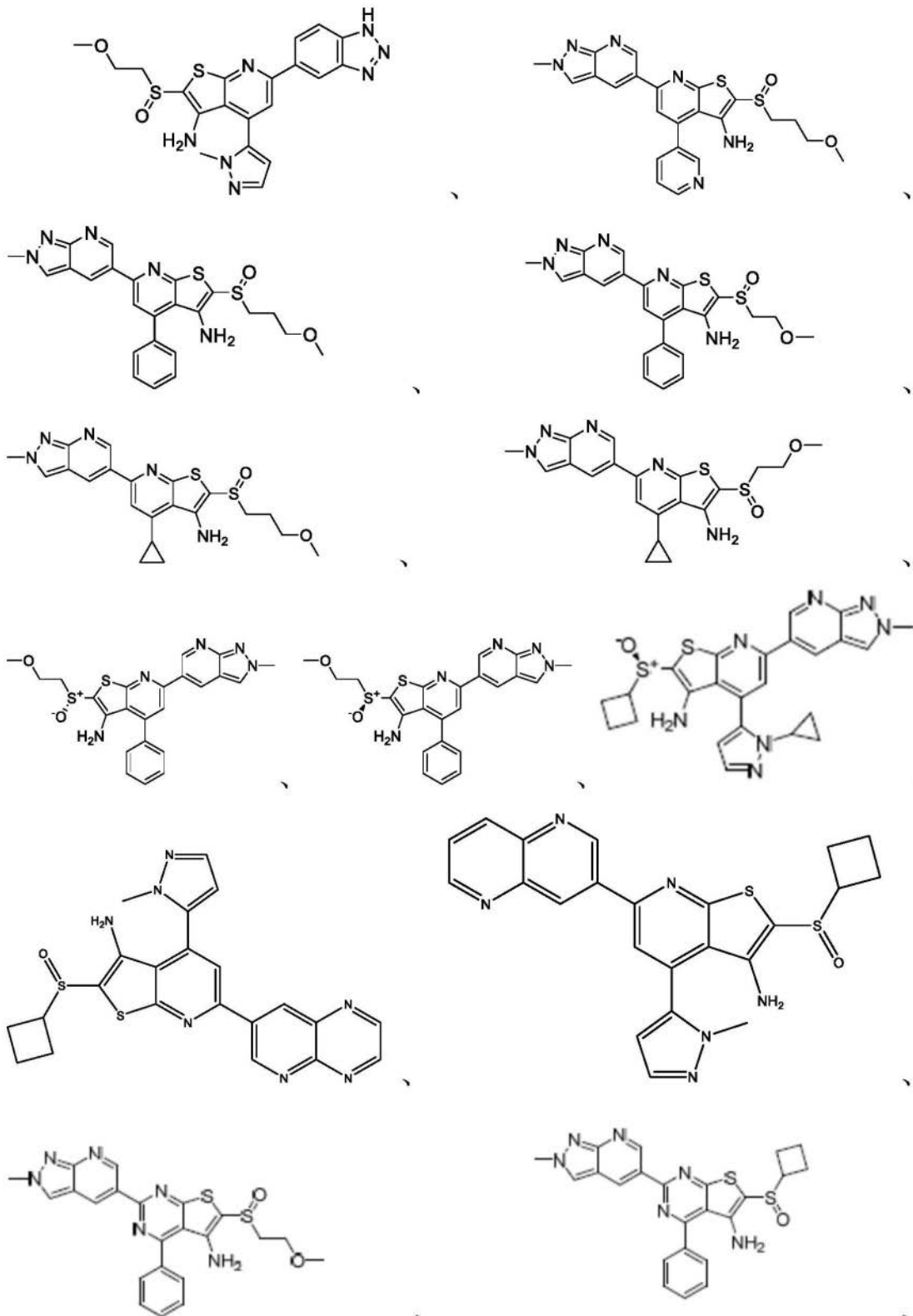
R<sup>11</sup> 是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

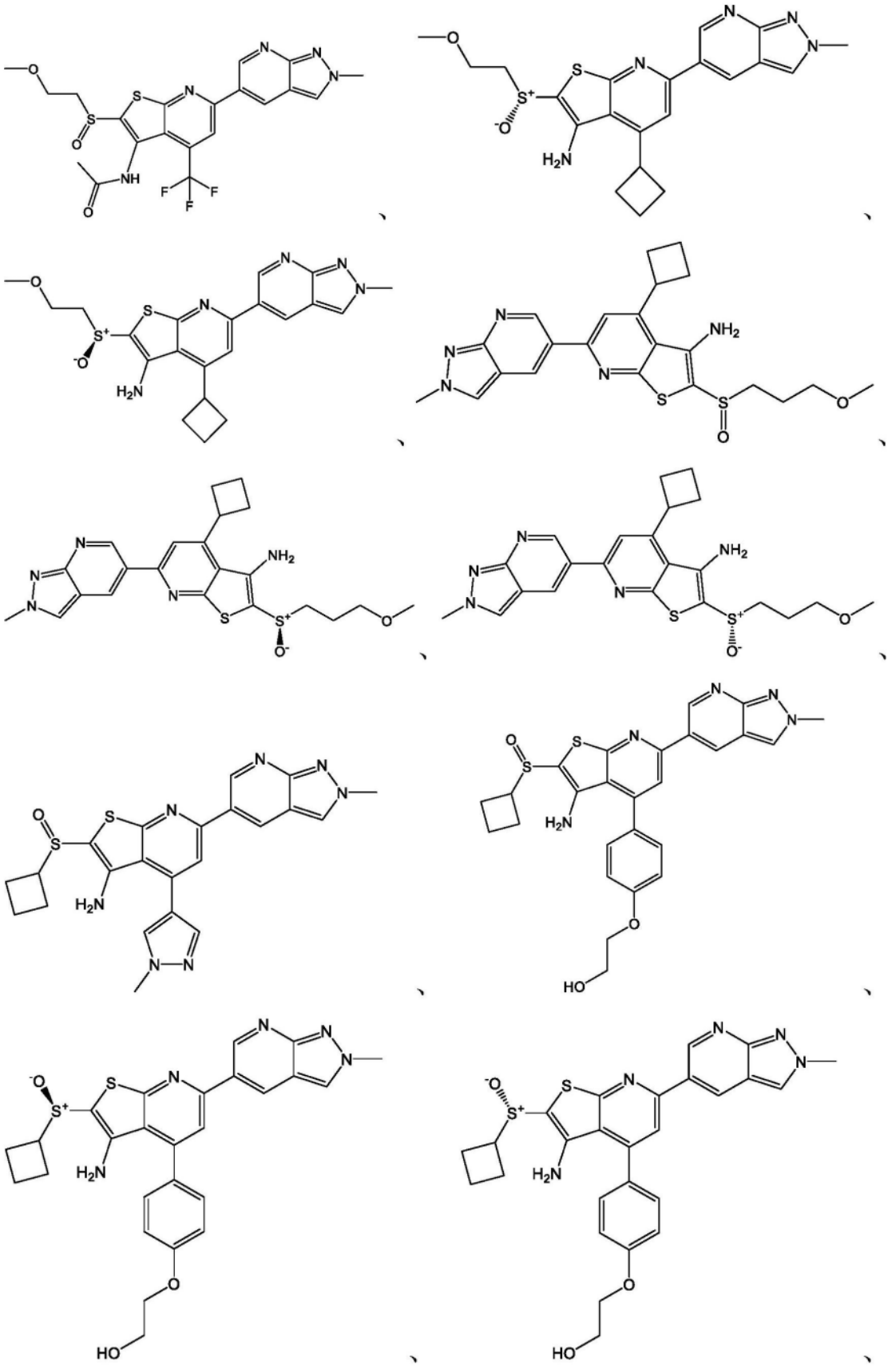
X 是N或CH；

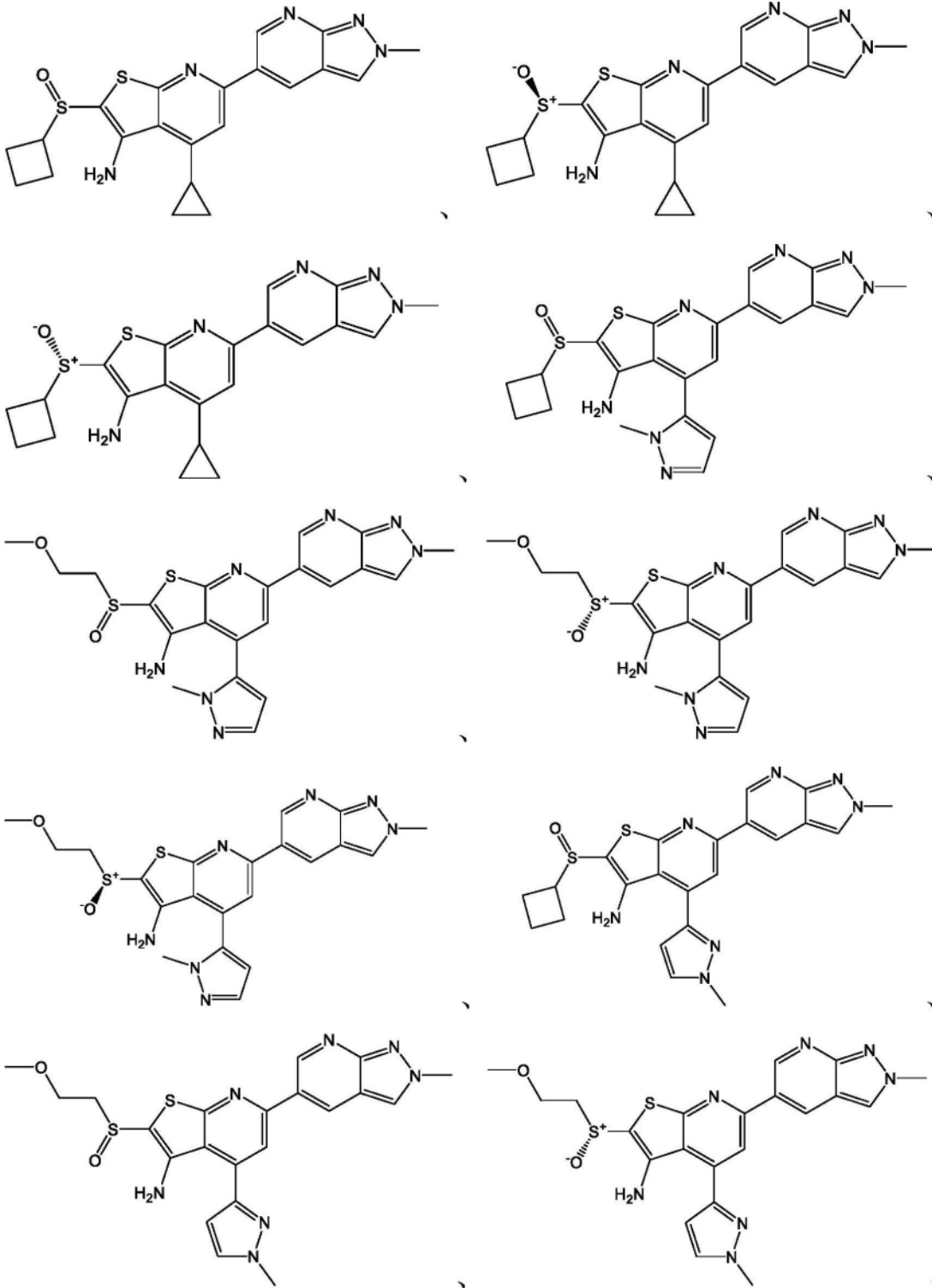
m 是0、1、或2；并且

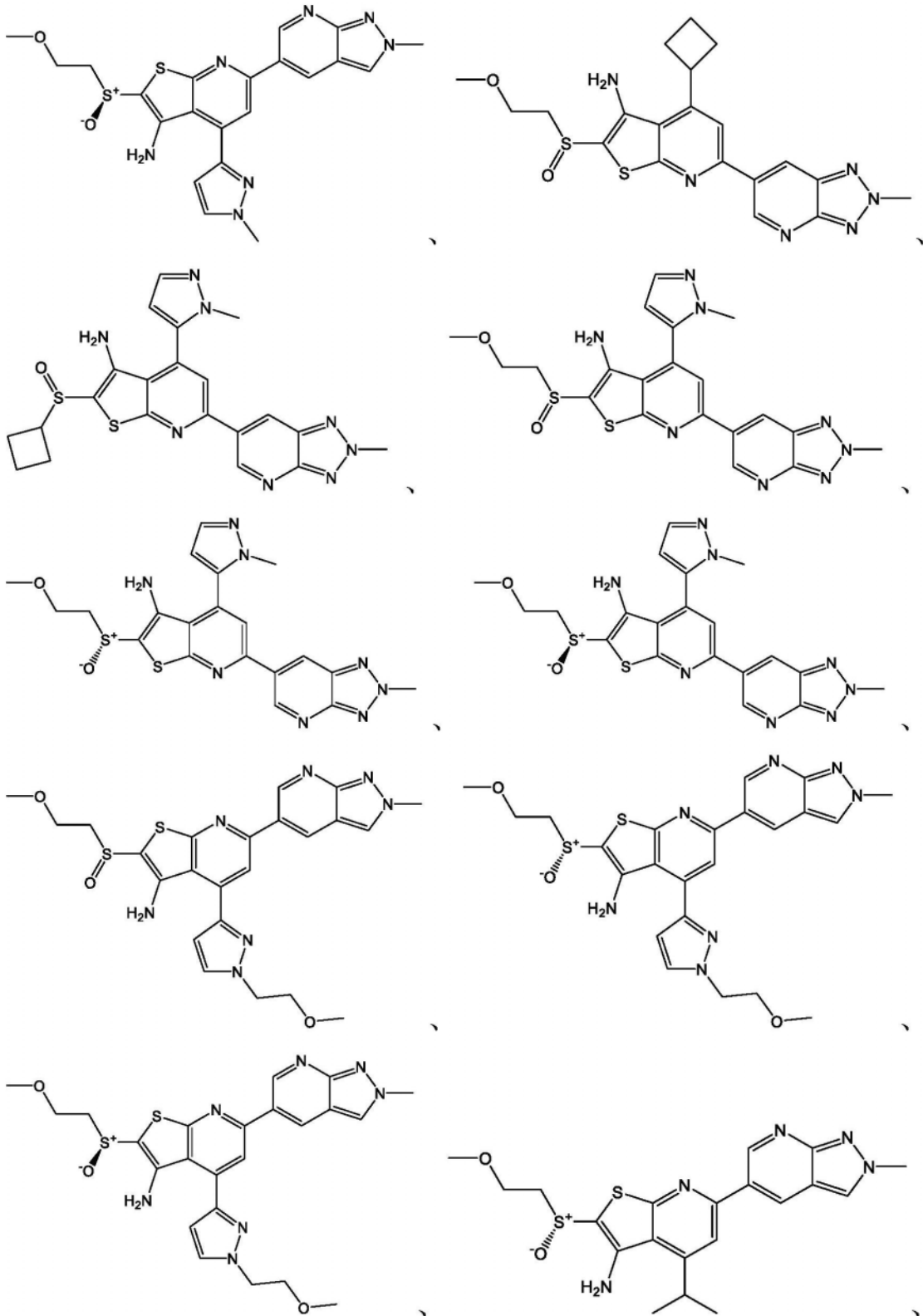
n 是0、1或2。

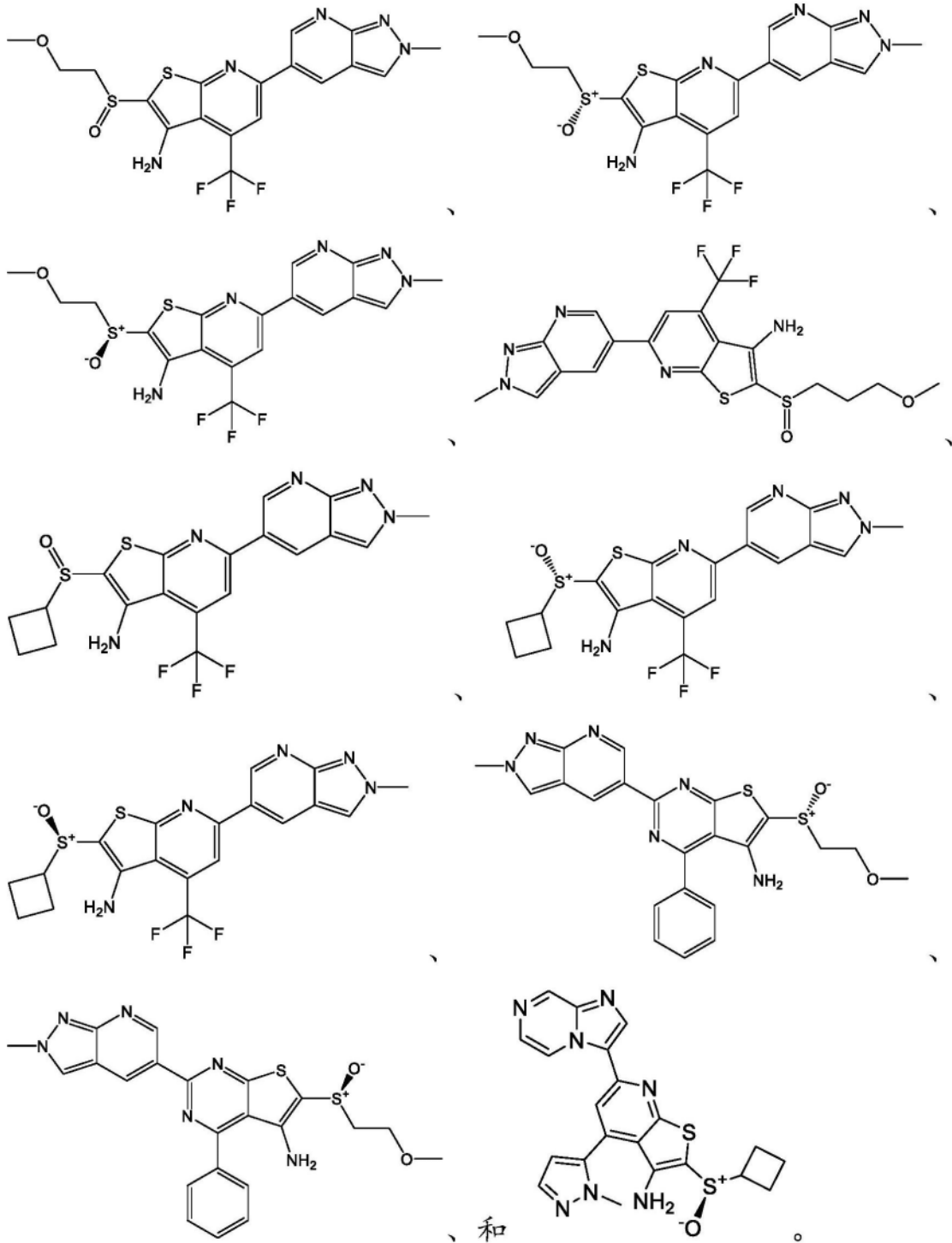
16. 如权利要求15所述的化合物，其中该化合物不是：









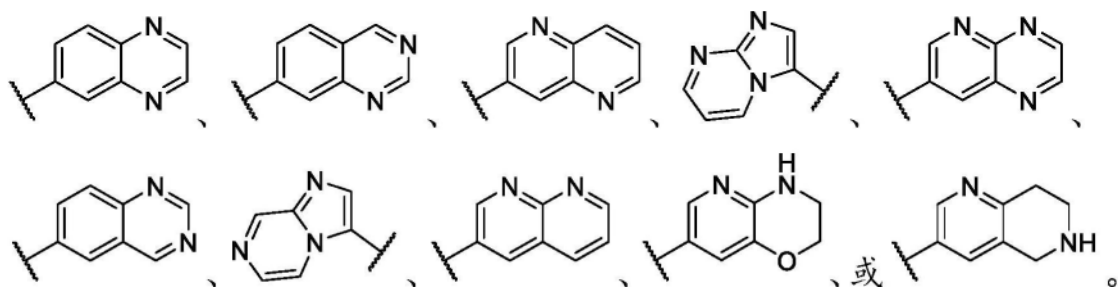


17. 如权利要求15所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、或-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基)。

18. 如权利要求15或17所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-环丙基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-环丁基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-环戊基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-环己基、或-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OCH<sub>3</sub>;其中p是1、2、或3。

19. 如权利要求15、17和18中任一项所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是NH<sub>2</sub>或-CN。

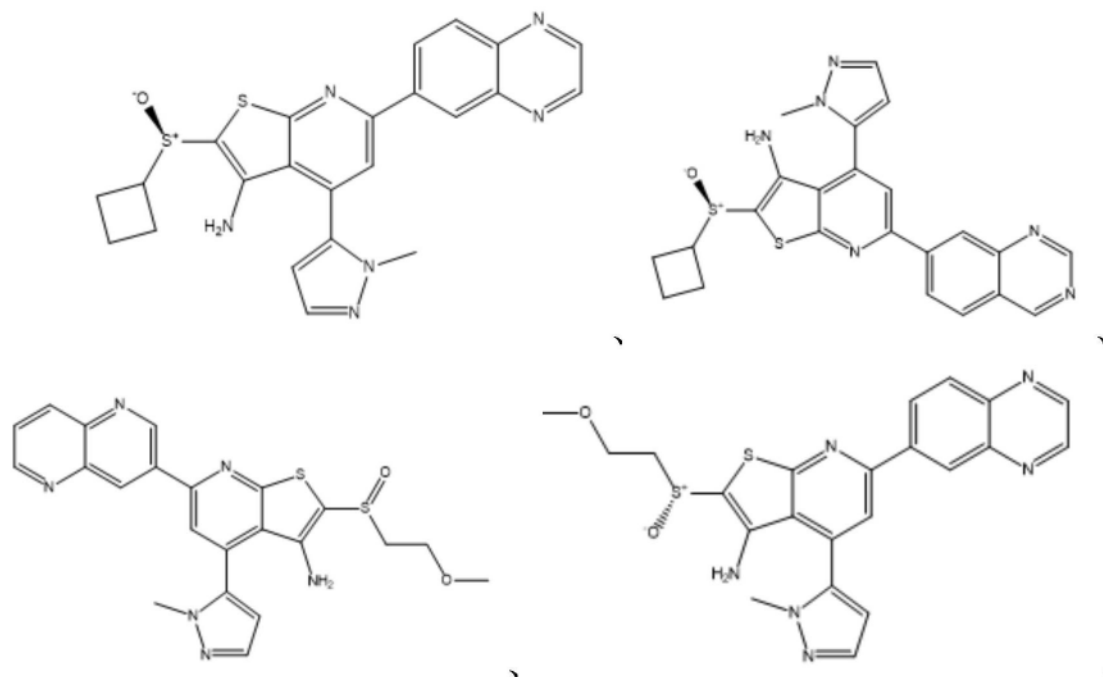
20. 如权利要求15和17-19中任一项所述的化合物,其中R<sup>6</sup>是

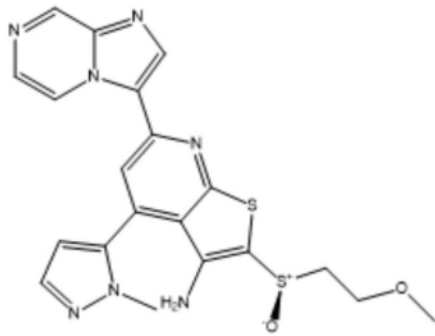
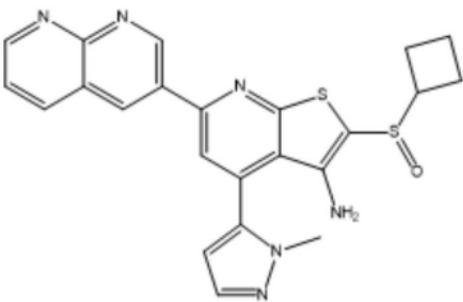
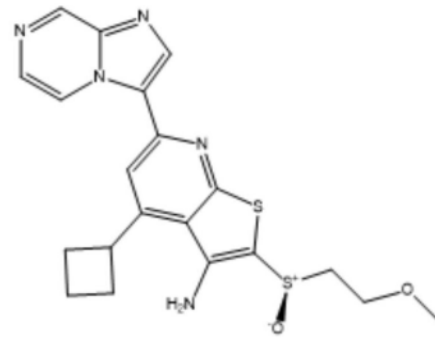
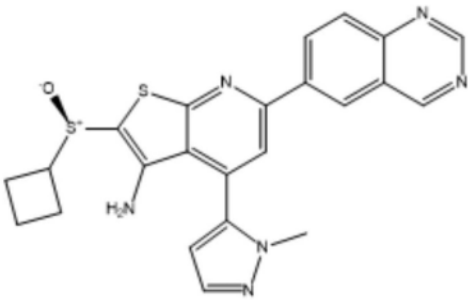
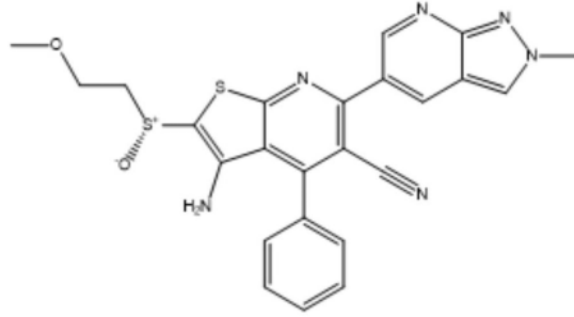
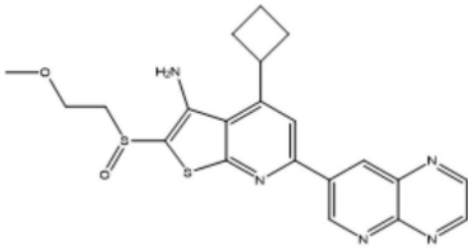
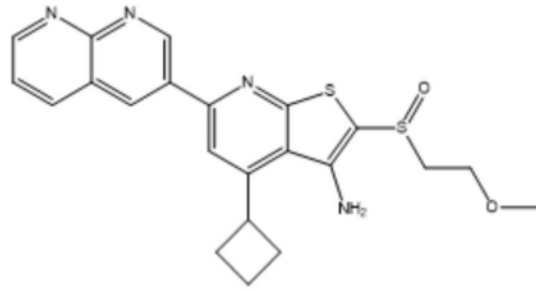
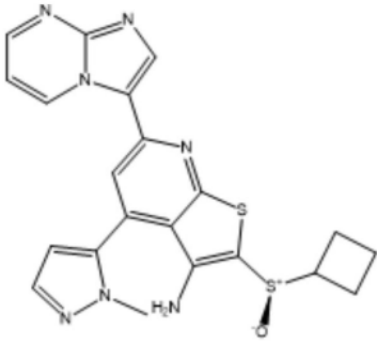


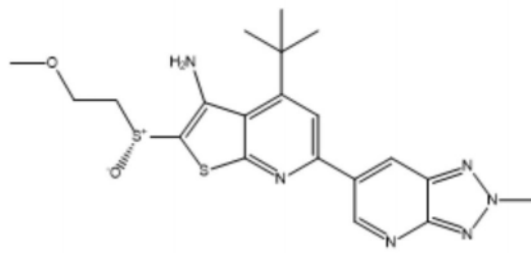
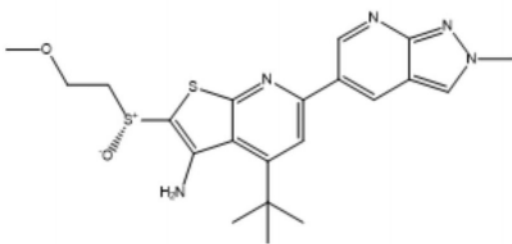
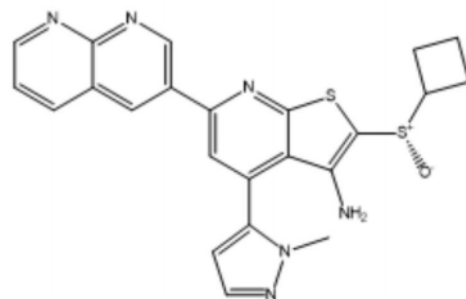
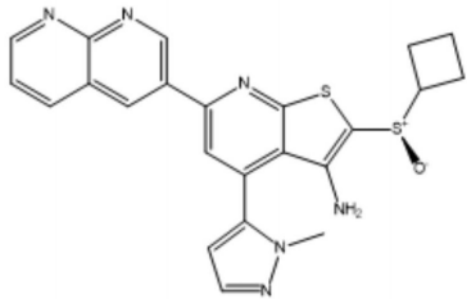
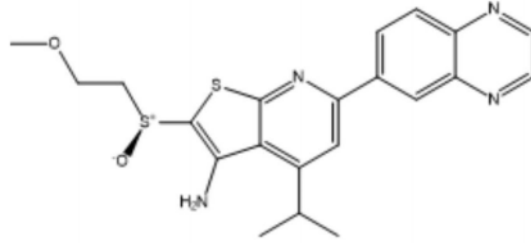
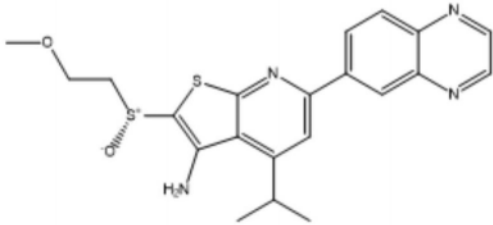
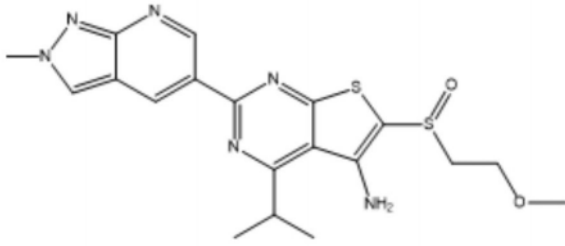
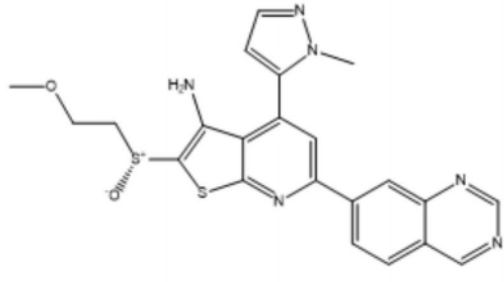
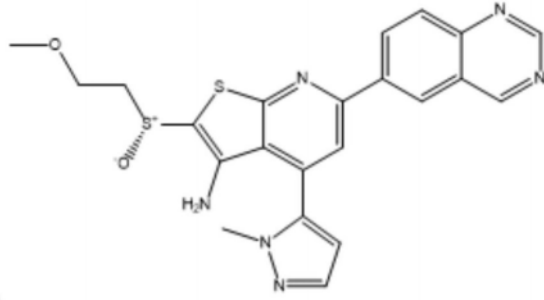
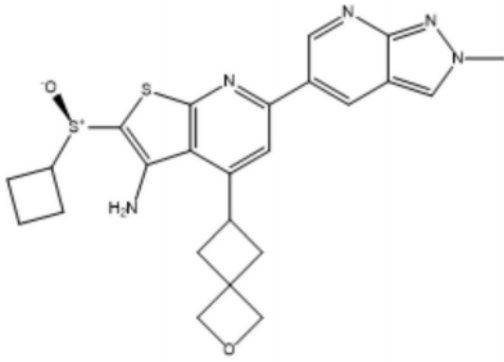
21. 如权利要求15和17-20中任一项所述的化合物,其中 $R^7$ 是烷基、环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基,其各自任选地被一个或多个 $R^4$ 取代。

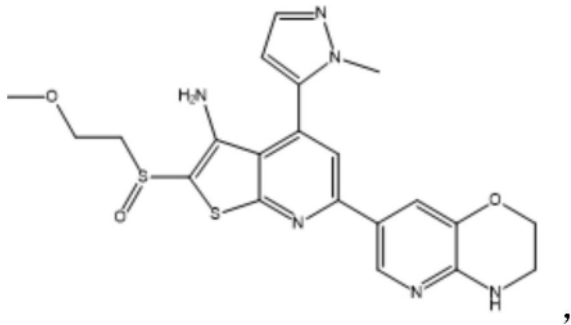
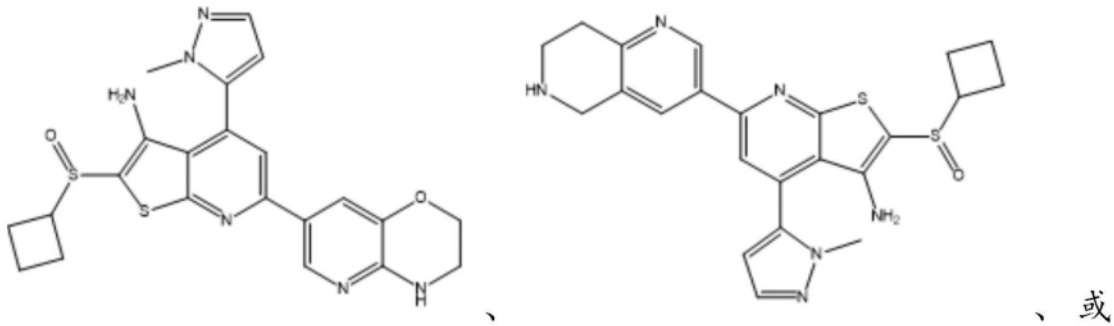
22. 如权利要求15和17-21中任一项所述的化合物,其中 $n$ 是1。

23. 如权利要求15所述的化合物,该化合物选自



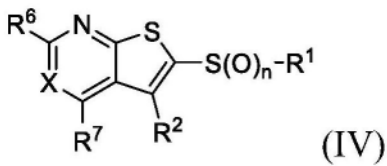






其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物。

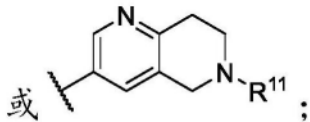
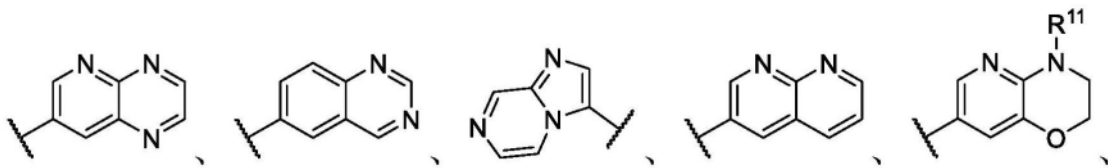
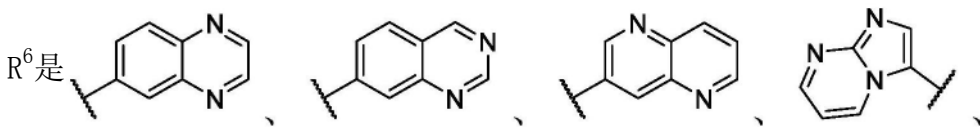
24. 一种具有式 (IV) 的化合物:



或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物, 其中:

R<sup>1</sup>是烷基、卤代烷基、环烷基、亚烷基-环烷基、亚烷基-烷氧基、杂环基、或亚烷基-杂环基;

R<sup>2</sup>是-NH<sub>2</sub>、CN、或-NHC(O) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基);



R<sup>7</sup>是烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-C(O)-烷基、-C(O)O-烷基、或-C(O)NR<sup>5</sup>-烷基, 其各自任选地被一个或多个R<sup>4</sup>取代;

R<sup>4</sup>是氧代、卤素、-CN、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-OH、-O-亚烷基-OH、-S(O)<sub>m</sub>-烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-环烷基、烷基、-亚烷基-O-烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环基、或-亚烷基-芳基, 其任选地被R<sup>8</sup>取代, 其中当R<sup>4</sup>是氧代并且R<sup>7</sup>是芳基或杂芳基时, 氧代不违反该芳基或该杂芳基的化合价;

每个 $R^5$ 独立地是H、烷基、-亚烷基-OH,其任选地被以下取代:-OH、-亚烷基-NH<sub>2</sub>、-亚烷基-N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、-亚烷基-O-亚烷基-OH、-亚烷基-O-亚烷基-NH<sub>2</sub>、-C(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-亚烷基-COOH、或-S(O)<sub>m</sub>-烷基;

$R^8$ 是卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基;

$R^9$ 是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

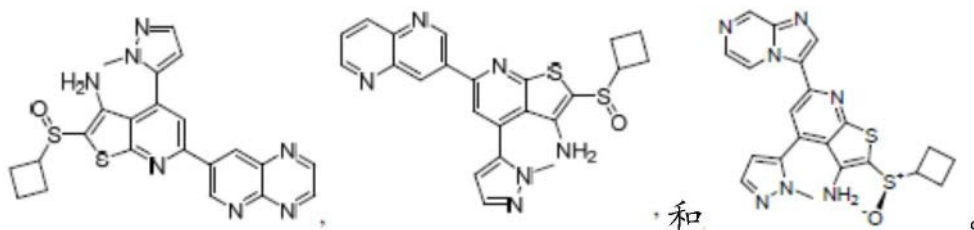
$R^{11}$ 是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

X是N或CH;

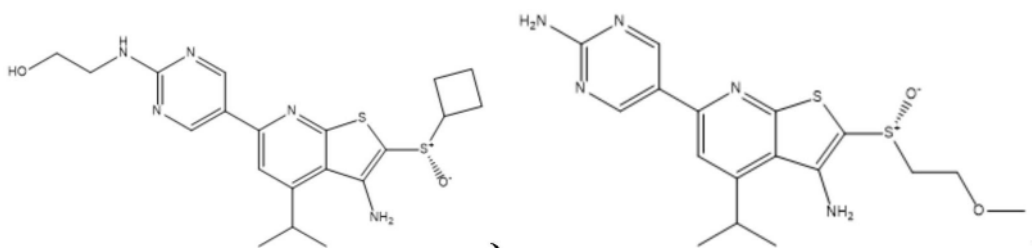
m是0、1、或2;并且

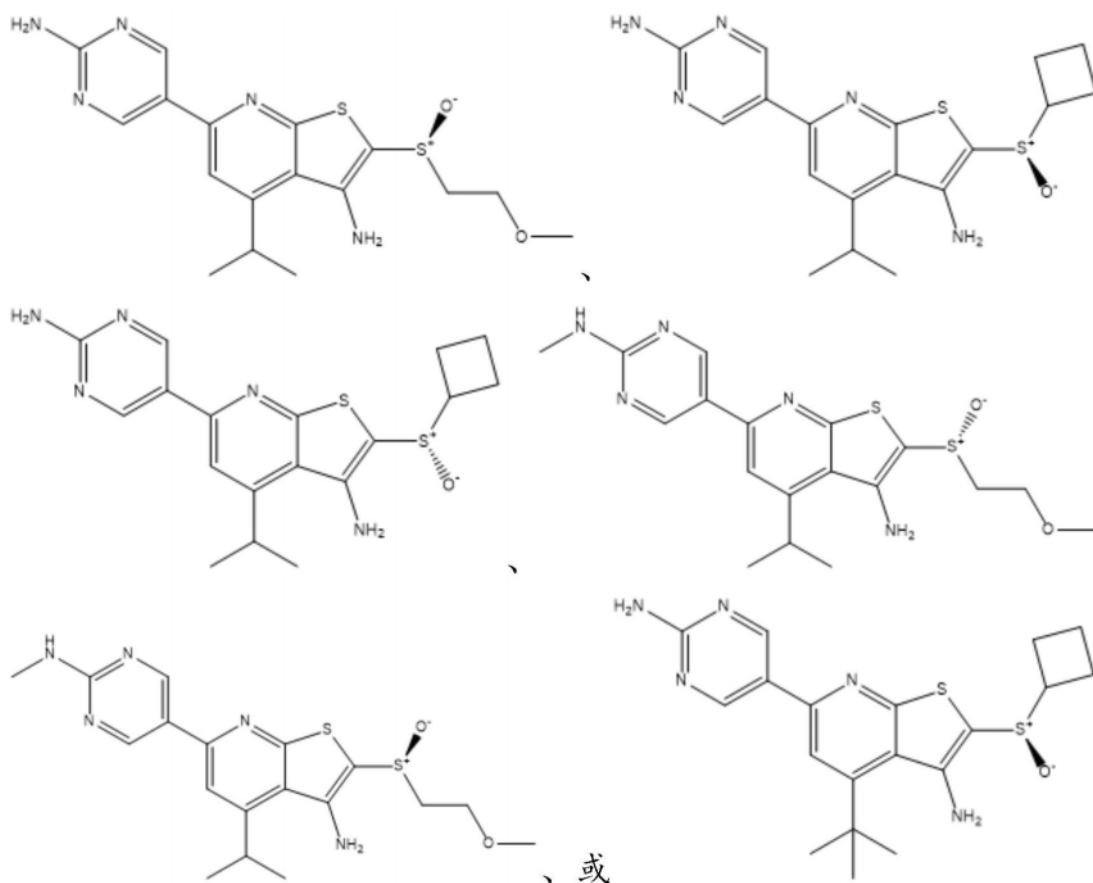
n是0、1或2;

其中该化合物不是:



25. 一种化合物,该化合物选自





或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物。

26. 一种药物组合物, 该药物组合物包含如权利要求1至25中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂或载体。

27. 如权利要求1至25中任一项所述的化合物作为短链脱氢酶抑制剂用于抑制短链脱氢酶的活性的用途。

28. 如权利要求1至25中任一项所述的化合物作为15-PGDH抑制剂用于抑制15-PGDH酶的活性的用途。

29. 如权利要求27或28所述的用途, 其中该化合物在约5nM至约10nM的重组15-PGDH浓度下在 $IC_{50}$ 小于1 $\mu$ M、或优选地在 $IC_{50}$ 小于250nM、或更优选地在 $IC_{50}$ 小于50nM、或更优选地在 $IC_{50}$ 小于10nM、或更优选地在 $IC_{50}$ 小于5nM时抑制该重组15-PGDH的酶活性。

30. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物以有效增加组织中前列腺素水平的量施用于受试者的该组织。

31. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物以外用组合物提供。

32. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物应用于受试者的皮肤以促进和/或刺激皮肤的色素沉着和/或毛发生长和/或抑制毛发脱落, 和/或治疗皮肤损害或炎症。

33. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物施用于受试者以促进伤口愈合、组织修复和/或组织再生。

34. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物施用于受试者以治疗以下的至少一种: 口腔溃疡、牙龈疾病、结肠炎、溃疡性结肠炎、胃肠道溃疡、炎性肠病、血管功能不全、雷诺病、伯格病、糖尿病性神经病、肺动脉高压、心血管疾病和肾病。

35. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物与前列腺素类激动剂组合施用于受试者, 以增强该激动剂在前列腺素响应性病症中的治疗作用。

36. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物施用于该受试者的组织以增加组织干细胞。

37. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物施用于组织移植物供体、骨髓移植物供体、和/或造血干细胞供体以提高供体组织移植物、供体骨髓移植物、和/或供体造血干细胞移植物的适合性。

38. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物施用于受试者的骨髓以增加该受试者中的干细胞。

39. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物施用于受试者的骨髓以提高作为供体移植物的骨髓的适合性。

40. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物施用于受试者的造血干细胞的制剂以提高作为供体移植物的该干细胞制剂的适合性。

41. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物施用于受试者的外周血造血干细胞的制剂以提高作为供体移植物的该干细胞制剂的适合性。

42. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物施用于脐带血干细胞的制剂以提高作为供体移植物的该干细胞制剂的适合性。

43. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物施用于脐带血干细胞的制剂以减少移植所需的脐带血的单位数。

44. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物施用于受试者以减轻组织移植物排斥。

45. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物施用于受试者以增强组织和/或骨髓移植物移植。

46. 如权利要求27或28所述的用途, 其中在用辐射疗法、化疗或免疫抑制疗法治疗受试者或受试者的髓后, 将该化合物施用于该受试者以增强骨髓移植物移植。

47. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物施用于受试者以增强祖干细胞移植物、造血干细胞移植物、或脐带血干细胞移植物的移植。

48. 如权利要求27或28所述的用途, 其中在用辐射疗法、化疗或免疫抑制疗法治疗受试者或受试者的髓后, 将该化合物施用于该受试者以增强造血干细胞移植物或脐带干细胞移植物的移植。

49. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物施用于受试者, 以减少移植入该受试者中所需的脐带血的单位数。

50. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物施用于组织移植物移植、骨髓移植、和/或造血干细胞移植、或脐带干细胞移植的接受者, 以减少其他治疗或生长因子的施用。

51. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物施用于受试者或受试者的组织移植物以减轻移植物排斥。

52. 如权利要求27或28所述的用途, 其中将该化合物施用于受试者或受试者的组织移植物以增强移植物移植。

53. 如权利要求27或28所述的用途,其中在用辐射疗法、化疗或免疫抑制疗法治疗受试者或受试者的髓后,将该化合物施用于该受试者或该受试者的组织移植物以增强移植物移植。

54. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者或受试者的骨髓以赋予其对暴露于辐射的毒性或致死作用的抗性。

55. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者或受试者的骨髓以赋予其对Cytosan的毒性作用、氟达拉滨的毒性作用、化疗的毒性作用、或免疫抑制疗法的毒性作用的抗性。

56. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者或受试者的骨髓以减少感染。

57. 如权利要求27或28所述的用途,其中在用骨髓、造血干细胞、或脐带血的造血细胞移植后,将该化合物施用于受试者以增加中性粒细胞计数。

58. 如权利要求27或28所述的用途,其中在化疗施用或辐射疗法后,将该化合物施用于受试者以增加患有中性粒细胞减少症的受试者中的中性粒细胞计数。

59. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者以增加患有再生障碍性贫血、骨髓增生异常、骨髓纤维化、由于其他骨髓疾病的中性粒细胞减少症、药物诱导的中性粒细胞减少症、自身免疫性中性粒细胞减少症、特发性中性粒细胞减少症、或病毒感染后的中性粒细胞减少症的受试者中的中性粒细胞计数。

60. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者以增加患有中性粒细胞减少症的受试者中的中性粒细胞计数。

61. 如权利要求27或28所述的用途,其中在用骨髓、造血干细胞、或脐带血的造血细胞移植后,将该化合物施用于受试者以增加血小板计数。

62. 如权利要求27或28所述的用途,其中在化疗施用或辐射疗法后,将该化合物施用于受试者以增加患有血小板减少症的受试者中的血小板计数。

63. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者以增加患有再生障碍性贫血、骨髓增生异常、骨髓纤维化、由于其他骨髓疾病的小血小板减少症、药物诱导的小血小板减少症、自身免疫性血小板减少症、特发性血小板减少性紫癜、特发性血小板减少症、或病毒感染后的小血小板减少症的受试者中的血小板计数。

64. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者以增加患有血小板减少症的受试者中的血小板计数。

65. 如权利要求27或28所述的用途,其中在用骨髓、造血干细胞、或脐带血的造血细胞移植后,将该化合物施用于受试者以增加红细胞计数、或血细胞比容、或血红蛋白水平。

66. 如权利要求27或28所述的用途,其中在化疗施用或辐射疗法后,将该化合物施用于受试者以增加患有贫血的受试者中的红细胞计数、或血细胞比容、或血红蛋白水平。

67. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者以增加患有再生障碍性贫血、骨髓增生异常、骨髓纤维化、由于骨髓的其他障碍的贫血、药物诱导的贫血、免疫介导的贫血、慢性疾病的贫血、病毒感染后的贫血、或未知原因的贫血的受试者中的红细胞计数、或血细胞比容、或血红蛋白水平计数。

68. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者以增加患有贫血的

受试者中的红细胞计数、或血细胞比容、或血红蛋白水平。

69. 如权利要求27或28所述的用途,其中在用骨髓、造血干细胞、或脐带血的造血细胞移植后,将该化合物施用于受试者以增加骨髓干细胞。

70. 如权利要求27或28所述的用途,其中在化疗施用或辐射疗法后,将该化合物施用于受试者以增加受试者中的骨髓干细胞。

71. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者以增加患有再生障碍性贫血、骨髓增生异常、骨髓纤维化、骨髓的其他障碍、药物诱导的血细胞减少症、免疫血细胞减少症、病毒感染后的血细胞减少症、或血细胞减少症的受试者中的骨髓干细胞。

72. 如权利要求27或28所述的用途,其中在血细胞减少症存在下,将该化合物施用于受试者以增加对细胞因子的响应性,其中血细胞减少症包括以下中的任一种:中性粒细胞减少症、血小板减少症、淋巴细胞减少症和贫血;并且其中细胞因子具有通过15-PGDH抑制剂增强的增加的响应性,这些细胞因子包括以下中的任一种:G-CSF、GM-CSF、EPO、IL-3、IL-6、TPO、TPO-RA(血小板生成素受体激动剂)、和SCF。

73. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者或受试者的骨髓以减少来自辐射的肺毒性。

74. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者以增加骨密度、治疗骨质疏松症、促进骨折愈合、或促进骨手术或关节置换后的愈合。

75. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者以促进骨对骨植入物,骨对人工植入物、牙植入物、和骨移植物的愈合。

76. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者或受试者的肠以增加该肠中的干细胞。

77. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者或受试者的肠以增加该肠中的干细胞,并赋予其对暴露于辐射的毒性或致死作用或用化疗治疗引起的毒性、致死、或粘膜炎作用的抗性。

78. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者或受试者的肠以赋予其对暴露于辐射的毒性或致死作用或用化疗治疗引起的毒性、致死、或粘膜炎作用的抗性。

79. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物作为用于结肠炎、溃疡性结肠炎、或炎性肠病的治疗施用于受试者或受试者的肠。

80. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者以在肝手术后、活体肝捐赠后、肝移植后、或毒素引起的肝损伤后增加肝再生。

81. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者以促进从肝毒素的恢复或对其的抗性,该肝毒素包括对乙酰氨基酚和相关化合物。

82. 如权利要求27或28所述的用途,其中将该化合物施用于受试者以治疗勃起功能障碍。

83. 如权利要求27或28所述的用途,其中施用该化合物以抑制表达15-PGDH的癌症的生长、增殖或转移中的至少一种。

84. 一种治疗需要细胞疗法的受试者的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的制剂和/或治疗组合物,该制剂包含施用如权利要求1至25中任一项所述的化合物的人造

血干细胞,该治疗组合物包含人造血干细胞和如权利要求1至25中任一项所述的化合物。

85. 如权利要求84所述的方法,该方法进一步包括向已接受人造血干细胞和/或已接受该制剂和/或该治疗组合物的受试者施用如权利要求1至71中任一项所述的。

86. 如权利要求84所述的方法,其中受试者患有急性骨髓性白血病(AML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性髓性白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、幼年型髓单核细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、严重再生障碍性贫血、范可尼贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、纯红细胞再生障碍、巨核细胞增多症/先天性血小板减少症、严重组合的免疫缺陷(SCID)、威-奥二氏综合征、 $\beta$ -地中海贫血、镰状细胞病、贺勒氏综合征、肾上腺脑白质营养不良、异染性脑白质营养不良、骨髓增生异常、难治性贫血、慢性粒单核细胞性白血病、特发性髓样化生、家族性嗜红细胞性淋巴组织细胞增生症、实体瘤、慢性肉芽肿病、黏多糖病、或戴-布二氏贫血。

87. 一种治疗受试者的方法,该受试者具有与缺血性组织或由缺血损害的组织相关的至少一种症状,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的制剂和/或治疗组合物,该制剂包含施用如权利要求1至25中任一项所述的化合物的人造血干细胞,该治疗组合物包含人造血干细胞和如权利要求1至25中任一项所述的化合物。

88. 如权利要求87所述的方法,其中该缺血与以下中的至少一种相关:急性冠脉综合征、急性肺损伤(ALI)、急性心肌梗塞(AMI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、动脉闭塞性疾病、动脉硬化、关节软骨缺损、无菌全身性炎症、动脉粥样硬化性心血管疾病、自身免疫性疾病、骨折、骨折、脑水肿、脑灌注不足、伯格病、烧伤、癌症、心血管疾病、软骨损伤、脑梗死、脑缺血、脑卒中、脑血管疾病、化疗诱发的神经病、慢性感染、慢性肠系膜缺血、跛行、充血性心力衰竭、结缔组织损伤、挫伤、冠状动脉疾病(CAD)、严重肢体缺血(CLI)、克罗恩病、深静脉血栓形成、深部伤口、延迟的溃疡愈合、延迟的伤口愈合、糖尿病(I型和II型)、糖尿病性神经病、糖尿病诱发的缺血、弥散性血管内凝血(DIC)、栓塞性脑缺血、移植物抗宿主病、遗传性出血性毛细血管扩张缺血性血管疾病、高氧损伤、缺氧、炎症、炎性肠病、炎性疾病、损伤的肌腱、间歇性跛行、小肠缺血、缺血、缺血性脑疾病、缺血性心脏病、缺血性外周血管疾病、缺血性胎盘、缺血性肾病、缺血性血管疾病、缺血性再灌注性损伤、撕裂、左冠状动脉主干疾病、肢体缺血、下肢动脉缺血、心肌梗塞、心肌缺血、器官缺血、骨关节炎、骨质疏松症、骨肉瘤、帕金森病、外周动脉疾病(PAD)、外周动脉疾病、外周缺血、周围神经病变、外周血管疾病、初癌、肺水肿、肺栓塞、重塑障碍、肾缺血、视网膜缺血、视网膜病、败血症、皮肤溃疡、实体器官移植、脊髓损伤、中风、软骨下骨囊肿、血栓、血栓性脑缺血、组织缺血、短暂性脑缺血发作(TIA)、创伤性脑损伤、溃疡性结肠炎、肾脏的血管疾病、血管炎症性病、林道氏综合征、和组织或器官伤口。

89. 一种在有需要的受试者中增加中性粒细胞的方法,该方法包括向该受试者施用如权利要求1至25中任一项所述的化合物。

90. 如权利要求89所述的方法,该方法进一步包括施用与该化合物组合的造血细胞因子。

91. 一种在有需要的受试者中增加外周血造血干细胞的数目和/或调动这些外周血造血干细胞的方法,该方法包括向该受试者施用如权利要求1至25中任一项所述的化合物。

92. 如权利要求91所述的方法,该方法进一步包括施用与该化合物组合的G-CSF。

93. 如权利要求92所述的方法,该方法进一步包括施用与该化合物组合的造血细胞因子。

94. 如权利要求93所述的方法,该方法进一步包括施用与该化合物组合的普乐沙福。

95. 如权利要求91至94中任一项所述的方法,其中将增加外周血造血干细胞的数目和/或调动这些外周血造血干细胞用于造血干细胞移植。

96. 一种在血液或骨髓中增加造血干细胞数目的方法,该方法包括向该受试者的血液或骨髓施用如权利要求1至25中任一项所述的化合物。

97. 如权利要求96所述的方法,该方法进一步包括施用与该化合物组合的G-CSF。

98. 如权利要求96所述的方法,该方法进一步包括施用与该化合物组合的造血细胞因子。

99. 如权利要求96所述的方法,该方法进一步包括施用与该化合物组合的普乐沙福。

100. 一种在有需要的受试者中治疗或预防纤维化疾病、障碍或病症的方法,该方法包括向该受试者施用如权利要求1至25中任一项所述的化合物。

101. 如权利要求100所述的方法,其中该纤维化疾病、障碍或病症的全部或部分特征在于纤维物质的过量生产,包括细胞外基质内纤维化物质的过量生产或通过与基质相关的成分的异常、无功能的、和/或过多的积累来替代正常组织成分。

102. 如权利要求100所述的方法,其中该纤维化疾病、障碍、或病症选自由以下组成的组:系统性硬化病、多病灶性纤维硬化病、肾源性系统纤维化、硬皮病、硬皮病的移植物抗宿主病、肾脏纤维化、肾小球硬化、肾小管间质纤维化、进行性肾病或糖尿病肾病、心脏纤维化、肺纤维化、肾小球硬化症、肺纤维化、特发性肺纤维化、矽肺、石棉肺、间质性肺病、间质性纤维化肺病、化疗/辐射诱导的肺纤维化、口腔纤维化、心内膜心肌纤维化、三角肌纤维化、胰腺炎、炎性肠病、克罗恩病、结节性筋膜炎、嗜酸性筋膜炎、特征在于正常肌肉组织被不同程度的纤维组织替代的普通纤维化综合征、腹膜后纤维化、肝纤维化、肝硬化、慢性肾衰竭;骨髓纤维化、骨髓的纤维化、药物诱导的麦角中毒、利-弗劳梅尼综合征中的胶质母细胞瘤、散发性胶质母细胞瘤、骨髓白血病、急性骨髓性白血病、脊髓发育不良综合征、骨髓增生异常综合征、妇科癌、卡波西肉瘤、麻疯病、胶原性结肠炎、急性纤维化、和器官特异性纤维化。

103. 如权利要求100所述的方法,其中该纤维化疾病、障碍、或病症包含肺部纤维化。

104. 如权利要求103所述的方法,其中该肺部纤维化选自由以下组成的组:肺纤维化,肺动脉高压,慢性阻塞性肺病(COPD),哮喘,特发性肺纤维化,结节病,囊性纤维化,家族性肺纤维化,矽肺,石棉肺,煤工尘肺,炭尘肺,过敏性肺炎,由吸入无机粉尘引起的肺纤维化,由感染剂引起的肺纤维化,由吸入有害气体、气溶胶、化学粉尘、烟或蒸气引起的肺纤维化,药物诱导的间质性肺病,或肺动脉高压,及其组合。

105. 如权利要求104所述的方法,其中该肺部纤维化是囊性纤维化。

106. 如权利要求104所述的方法,其中该纤维化疾病、障碍、或病症包含肾脏纤维化。

107. 如权利要求104所述的方法,其中该纤维化疾病、障碍、或病症包含肝纤维化。

108. 如权利要求107所述的方法,其中该肝纤维化由以下引起:慢性肝病、病毒诱导的肝硬化、乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、丁型肝炎病毒感染、血吸虫病、原发性胆汁性肝硬化、酒精性肝病或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、NASH相关的肝硬化肥胖、糖尿病、蛋

白质营养不良、冠状动脉疾病、自身免疫性肝炎、囊性纤维化、 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶缺乏、原发性胆汁性肝硬化、药物反应和暴露于毒素、或其组合。

109. 如权利要求100所述的方法,其中该纤维化疾病、障碍、或病症包含心脏纤维化。

110. 如权利要求100所述的方法,其中该纤维化疾病、障碍、或病症是系统性硬化病。

111. 如权利要求100所述的方法,其中该纤维化疾病、障碍、或病症是由术后粘连形成引起的。

112. 如权利要求100所述的方法,其中将该化合物以有效减少或抑制将治疗的该受试者的组织或器官中的胶原沉积、炎性细胞因子表达和/或炎性细胞浸润的量施用。

113. 一种在有需要的受试者中治疗肠、胃肠、或肠道障碍的方法,该方法包括向该受试者单独施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的化合物或与皮质类固醇和/或肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 抑制剂组合的该化合物。

114. 如权利要求113所述的方法,其中该障碍包含以下中的至少一种:口腔溃疡、牙龈疾病、胃炎、结肠炎、溃疡性结肠炎、胃溃疡、炎性肠病、和克罗恩病。

115. 如权利要求113所述的方法,其中该疾病是炎性肠病。

116. 如权利要求113所述的方法,其中该皮质类固醇诱导15-PGDH表达。

117. 如权利要求113所述的方法,其中该15-PGDH抑制剂有效地减轻受试者中皮质类固醇诱导的不良和/或细胞毒性作用,或以增加治疗功效。

118. 如权利要求113所述的方法,其中该皮质类固醇选自由以下组成的组:aclovate、双丙酸阿氯米松、安西法尔(amcinafel)、安西非特、安西奈德、曲安西龙A、增强型二丙酸倍他米松、倍氯米松(beclamethasone)、二丙酸倍氯米松(beclopmethasone dipropionate)、倍他米松、苯甲酸倍他米松、倍他米松-17-苯甲酸酯、二丙酸倍他米松、倍他米松磷酸钠和醋酸倍他米松、戊酸倍他米松、倍他米松-17-戊酸酯、氯泼尼松(chloroprednisone)、丙酸氯倍他索、丙酸倍氯他松、氯可托龙(clocortelone)、氟氢缩松(cordran)、皮质酮、皮质醇、醋酸皮质醇、环戊丙酸皮质醇、皮质醇磷酸钠、皮质醇丁二酸钠、可的松、醋酸可的松、去氧可的松、环戊炎松(cyclocort)、地夫可特、二氟泼尼酯(defluprednate)、地西龙、地奈德、地奈德洗剂(desowen)、去羟米松、醋酸去氧皮质酮、新戊酸去氧皮质酮、11-去氧皮质醇、地塞米松、醋酸地塞米松、地塞米松磷酸钠、二氯松、二乙酸二氟拉松、二羟基可的松、二丙酸倍他米松(diprolen,diprolene,diprosone)、倍他米松的酯、双醋二氟松(flurone)、醋酸氟轻松(flucetonide)、氟氯奈德、氟可龙(flucortolone)、氟氢可的松(fludrocortisone)、醋酸氟氢可的松、flumethalone、氟米松、新戊酸氟米松、氟尼缩松、氟轻松、醋酸氟轻松(flucinolone acetonide acetate,fluocinonide)、氟米龙(flurmetholone)、氟可的松、氟培龙、氟泼尼龙(fluprednisolone)、氟氢缩松(flurandrenolide)、丙酮化氟新龙(fluroandrenolone acetonide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、氟泼尼松龙(fuprednisolone)、氯氟松、丙酸卤倍他松、氯氟松(halog)、氢可他酯、氢化可的松、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、戊酸氢化可的松、氢化可的松-17-戊酸酯、曲安奈德(kenalog)、肤轻松醋酸酯(lidex)、locold、特戊酸二氟美松(locorten)、maxiflor、甲羟松、甲泼尼松、甲基泼尼松、6 $\alpha$ -甲基泼尼松、醋酸甲基泼尼松、甲基泼尼松琥珀酸钠、甲基泼尼松(methylprednisone)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、帕拉米松、醋酸帕拉米松、prednidone、泼尼松、泼尼松龙、醋酸泼尼松龙、泼尼松

龙磷酸钠、泼尼松龙琥珀酸钠、叔丁基醋酸泼尼松龙、泼尼松、索康 (psorcon)、肤氢松 (synalar)、氯倍他索、四氢皮质醇、去羟米松 (topicort)、去羟米松LP、曲安奈德 (triamcinolone、triamcinolone acetonide)、二醋酸曲安奈德、己曲安奈德 (triamcinolone hexacetonide)、tridesilone、戊酸倍他米松 (valisone)、和westcort。

119. 一种在有需要的受试者中治疗肠、胃肠、或肠道障碍的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的化合物和皮质类固醇。

120. 如权利要求119所述的方法,其中该障碍包含以下中的至少一种:口腔溃疡、牙龈疾病、胃炎、结肠炎、溃疡性结肠炎、胃溃疡、炎性肠病、和克罗恩病。

121. 如权利要求119所述的方法,其中该障碍包含食道的炎症、声门的炎症、会厌的炎症、扁桃体的炎症、口咽的炎症、嗜酸性细胞性食管炎、胃食管反流病 (GERD)、非糜烂性反流病 (NERD)、浸蚀性食管炎、巴雷特食管 (Barrett's esophagus)、嗜酸性胃肠炎、高嗜酸性粒细胞综合征、腐蚀性 (corrosive/caustic) 化学性食管炎、辐射诱导的食管炎、化疗诱导的食管炎、短暂性药物诱导的食管炎、持久的药物诱导的食管炎、食管的克罗恩病、和伪膜性食管炎。

122. 一种在有需要的受试者中治疗炎症和/或降低免疫系统的活性的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的化合物和皮质类固醇。

123. 如权利要求122所述的方法,其中该炎症和/或免疫系统活性与以下相关和/或由以下引起:特应性皮炎、牛皮癣、湿疹性皮炎、钱币状皮炎、刺激性接触性皮炎、过敏性接触性皮炎、脂溢性皮炎、郁滞性皮炎、和其他类固醇响应性皮肤病、寻常痤疮、脱发、斑秃、白癜风、湿疹、干燥性湿疹、毛囊角化症、扁平苔藓、硬化性苔藓、条纹状苔藓、慢性单纯性苔藓、结节性痒疹、盘状红斑狼疮、Jessner/Kanof的淋巴细胞浸润、皮肤淋巴细胞瘤、坏疽性脓皮病、肛门瘙痒症、结节病、结节性耳轮软骨皮炎、瘢痕疙瘩、肥厚性瘢痕、胫前粘液性水肿、其他浸润性皮肤病、环状肉芽肿、糖尿病性脂质渐进性坏死、结节病、其他非感染性肉芽肿、硬皮病、硬皮病无皮肤硬化的硬皮病 (scleroderma sine scleroderma)、系统性红斑狼疮、系统性血管炎、白细胞破裂性脉管炎 (leukocytoelastic vasculitis)、结节性多动脉炎、变应性肉芽肿综合征、和类风湿性血管炎。

124. 一种在受试者中治疗糖皮质激素不敏感性、恢复皮质类固醇敏感性、增强糖皮质激素敏感性或逆转糖皮质激素不敏感性的方法,该受试者经历皮质类固醇依赖性或对皮质类固醇类抗性或对皮质类固醇不响应或不耐受,该方法包括

向表现一个或多个糖皮质激素不敏感性相关的病症的该受试者施用包含与皮质类固醇组合的如权利要求1至25中任一项所述的化合物的药物组合物,其中该糖皮质激素不敏感性相关的病症包含当治疗不能实现疾病控制或无效或不耐受或不依赖于皮质类固醇时用类固醇治疗的一系列免疫炎症性障碍/疾病,及其组合。

125. 如权利要求27或28所述的用途,将该化合物体外施用于组织移植物供体、骨髓移植物供体、和/或造血干细胞供体以提高供体组织移植物、供体骨髓移植物、和/或供体造血干细胞移植物的适合性。

## 调节短链脱氢酶活性的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年5月20日提交的美国临时申请号63/027,557的权益,将其通过引用以其全文并入。

### 背景技术

[0003] 短链脱氢酶(SCD)是一个脱氢酶家族,其仅具有15%至30%的序列同一性,主要在辅酶结合结构域和底物结合结构域中具有相似性。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,并且因此涉及多种障碍(如脂质贮积病、肌病、SCD缺乏和某些遗传障碍)。

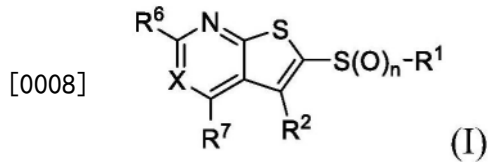
[0004] SCD,15-羟基-前列腺素脱氢酶(15-PGDH)(羟基前列腺素脱氢酶15-(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸);15-PGDH;酶委员会编号1.1.1.141;通过HPGD基因编码)代表许多活性前列腺素、白三烯和羟二十碳四烯酸(HETE)的失活(例如,通过催化PGE<sub>2</sub>氧化为15-酮-前列腺素E<sub>2</sub>,15k-PGE)中的关键酶。人的酶由HPGD基因编码并且由具有29kDa大小的亚基的同二聚体组成。该酶属于短链脱氢酶/还原酶(SDR)的进化上保守的超家族,并且根据最近批准的人的酶的命名,将其命名为SDR36C1。迄今为止,已经鉴定了两种形式的15-PGDH酶(HPGD基因编码的NAD<sup>+</sup>-依赖性I型15-PGDH和II型NADP<sup>-</sup>依赖性15-PGDH,也称为羧基还原酶1(CBR1,SDR21C1))活性。然而,CBR1对NADP的偏好和CBR1对大多数前列腺素的高K<sub>m</sub>值表明,大部分体内活性可以归因于HPGD基因编码的I型15-PGDH(此后以及以后的所有内容,简称为15-PGDH)。

[0005] 最近的研究表明15-PGDH的抑制剂和15-PGDH的激活剂可能具有治疗价值。已经显示,在15-PGDH敲除小鼠模型中结肠肿瘤的发生率增加。更近的研究涉及在保护凝血酶介导的细胞死亡中增加的15-PGDH表达。众所周知,15-PGDH负责前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)(COX-2代谢的下游产物)的失活。已显示PGE<sub>2</sub>在多种生物学过程(如毛发密度、皮肤伤口愈合和骨形成)中是有益的。

### 发明内容

[0006] 本文所述的实施例涉及调节短链脱氢酶(SCD)(例如,15-PGDH)活性,调节组织前列腺素水平,和/或治疗其中期望调节SCD(例如,15-PGDH)活性和/或前列腺素水平的疾病、障碍、或病症的化合物和方法。

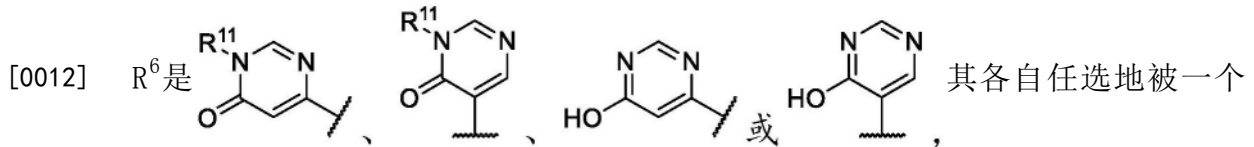
[0007] 在实施例中,SCD的调节剂可以是SCD抑制剂,可以将该SCD抑制剂以有效抑制短链脱氢酶的活性的量施用于受试者的组织或血液。该SCD抑制剂可以是15-PGDH抑制剂,可以将该15-PGDH抑制剂以有效增加组织或血液中的前列腺素水平的量施用于受试者的组织或血液。15-PGDH抑制剂可以包括具有式(I)的结构化合物:



[0009] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物,其中:

[0010]  $R^1$ 是烷基、卤代烷基、环烷基、亚烷基-环烷基、亚烷基-烷氧基、杂环基、或亚烷基-杂环基;

[0011]  $R^2$ 是 $-NH_2$ 、 $CN$ 、或 $-NHC(O)$  ( $C_1$ - $C_6$ 烷基);



或多个 $R^3$ 取代;

[0013]  $R^7$ 是烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)O$ -烷基、或 $-C(O)NR^5$ -烷基,其各自任选地被一个或多个 $R^4$ 取代;

[0014]  $R^3$ 是 $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)$  (亚烷基- $-OH$ )、 $-N(R^5)$  (亚烷基- $-O$ -烷基)、烷基、 $-O$ -亚烷基- $-OH$ 、卤代烷基、环烷基、杂环基、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)$  (亚烷基- $-OH$ )、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)O$ -烷基、或 $-S(O)_m$ -烷基,其中该环烷基和该杂环基各自任选地被 $R^{10}$ 取代;

[0015]  $R^4$ 是氧代、卤素、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $-OH$ 、 $-S(O)_m$ -烷基、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)$ -环烷基、烷基、 $-O$ -亚烷基- $-O$ -烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环基、或 $-O$ -亚烷基-芳基,其任选地被 $R^8$ 取代,其中当 $R^4$ 是氧代并且 $R^7$ 是芳基或杂芳基时,氧代不违反该芳基或该杂芳基的化合价;

[0016] 每个 $R^5$ 独立地是 $H$ 、烷基、 $-O$ -亚烷基- $-OH$ ,其任选地被以下取代: $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $-NH_2$ 、 $-O$ -亚烷基- $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -亚烷基- $-O$ -亚烷基- $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $-O$ -亚烷基- $-NH_2$ 、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)O$ -烷基、 $-O$ -亚烷基- $-COOH$ 、或 $-S(O)_m$ -烷基;

[0017]  $R^8$ 是卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基;

[0018]  $R^9$ 是 $H$ 或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;

[0019]  $R^{10}$ 是 $-OH$ 、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基;

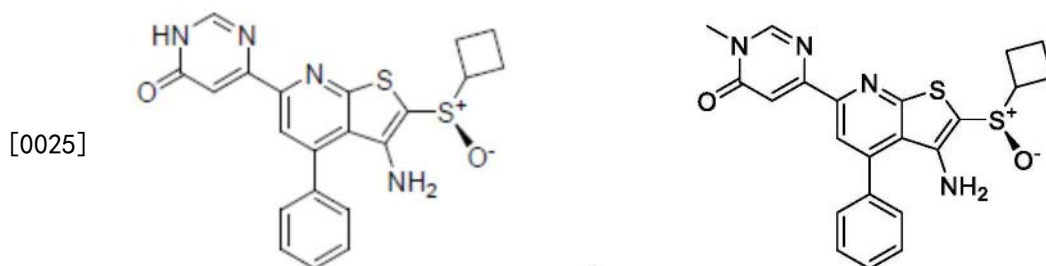
[0020]  $R^{11}$ 是 $H$ 或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;

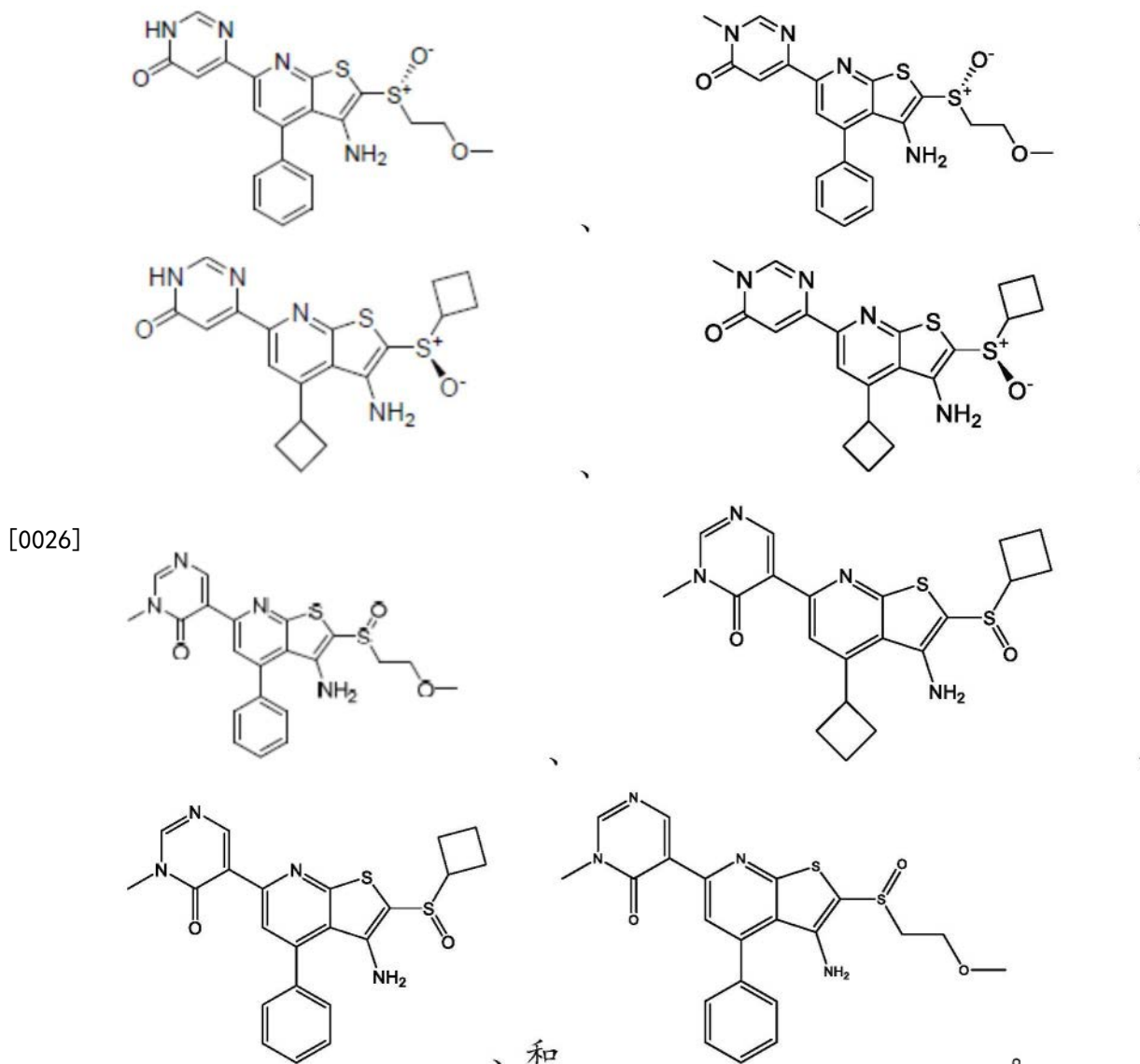
[0021]  $X$ 是 $N$ 或 $CH$ ;

[0022]  $m$ 是 $0$ 、 $1$ 、或 $2$ ;并且

[0023]  $n$ 是 $0$ 、 $1$ 或 $2$ 。

[0024] 在实施例中,具有式(I)的化合物不是:





[0027] 在具有式(I)的化合物的实施例中,  $R^1$  是  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、或  $-(C_1-C_3$  亚烷基)  $-(C_1-C_3$  烷氧基)。在实施例中,  $R^1$  是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、 $-(CH_2)_p$ -环丙基、 $-(CH_2)_p$ -环丁基、 $-(CH_2)_p$ -环戊基、 $-(CH_2)_p$ -环己基、或  $-(CH_2)_p-OCH_3$ ; 其中  $p$  是 1、2、或 3。

[0028] 在具有式(I)的化合物的实施例中,  $R^2$  是  $NH_2$ 。

[0029] 在具有式(I)的化合物的实施例中,  $R^6$  是

[0030] 在具有式(I)的化合物的实施例中,  $R^{11}$  是 H 或甲基。

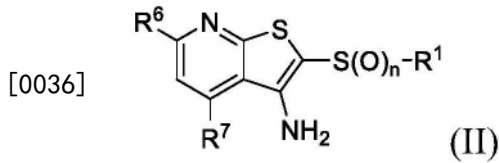
[0031] 在具有式(I)的化合物的实施例中,  $R^7$  是苯基、烷基、或环烷基, 其各自任选地被一个或多个  $R^4$  取代。

[0032] 在具有式(I)的化合物的实施例中,  $R^7$  是线性的或分支的、非环状的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在实施例中,  $R^7$  是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、或叔丁基。在实施例中,  $R^7$  是异丙基。

[0033] 在具有式(I)的化合物的实施例中,  $X$  是 CH。

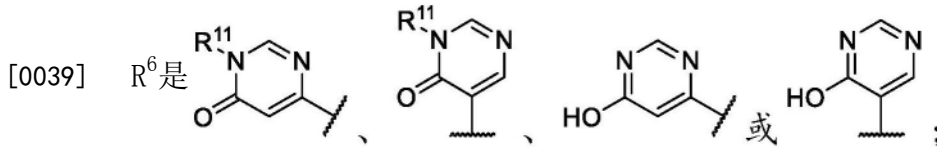
[0034] 在具有式(I)的化合物的实施例中,  $n$  是 1。

[0035] 本披露还涉及具有式(II)的化合物:



[0037] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物,其中:

[0038] R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、或-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基);

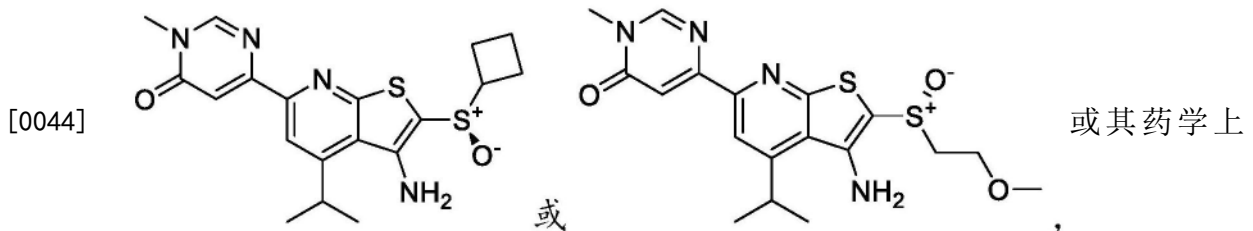


[0040] R<sup>7</sup>是线性的或分支的、非环状的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0041] R<sup>11</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;并且

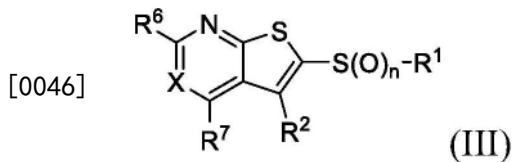
[0042] n是0、1或2。

[0043] 在具有式(I)或(II)的化合物的实施例中,该化合物选自



可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物。

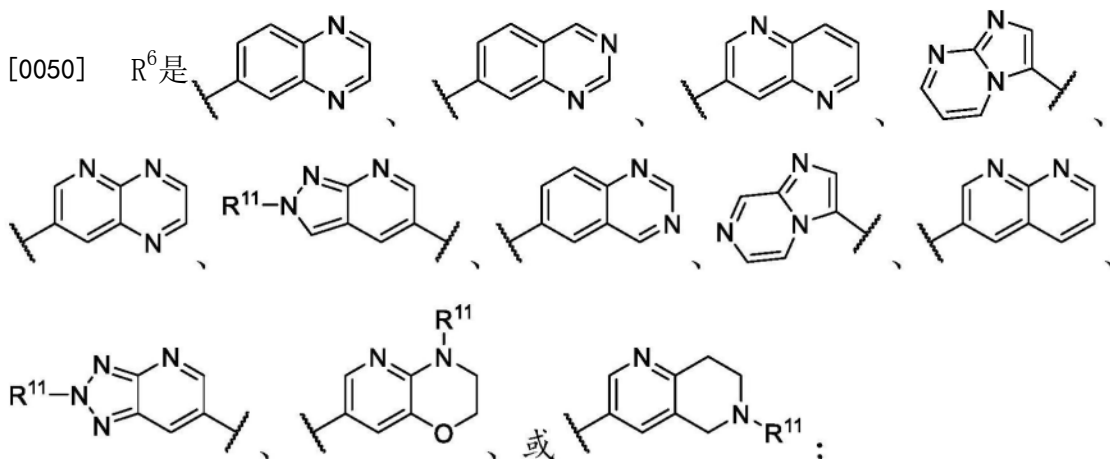
[0045] 本披露还涉及具有式(III)的化合物:



[0047] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物,其中:

[0048] R<sup>1</sup>是烷基、卤代烷基、环烷基、亚烷基-环烷基、亚烷基-烷氧基、杂环基、或亚烷基-杂环基;

[0049] R<sup>2</sup>是-NH<sub>2</sub>、CN、或-NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基);



[0051]  $R^7$ 是烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-C(O)-烷基、-C(O)O-烷基、或-C(O)NR<sup>5</sup>-烷基,其各自任选地被一个或多个 $R^4$ 取代;

[0052]  $R^4$ 是氧代、卤素、-CN、-N( $R^5$ )<sub>2</sub>、-OH、-O-亚烷基-OH、-S(O)<sub>m</sub>-烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-环烷基、烷基、-亚烷基-O-烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环基、或-亚烷基-芳基,其任选地被 $R^8$ 取代,其中当 $R^4$ 是氧代并且 $R^7$ 是芳基或杂芳基时,氧代不违反该芳基或该杂芳基的化合价;

[0053] 每个 $R^5$ 独立地是H、烷基、-亚烷基-OH,其任选地被以下取代:-OH、-亚烷基-NH<sub>2</sub>、-亚烷基-N( $R^9$ )<sub>2</sub>、-亚烷基-O-亚烷基-OH、-亚烷基-O-亚烷基-NH<sub>2</sub>、-C(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-亚烷基-COOH、或-S(O)<sub>m</sub>-烷基;

[0054]  $R^8$ 是卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基;

[0055]  $R^9$ 是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0056]  $R^{11}$ 是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

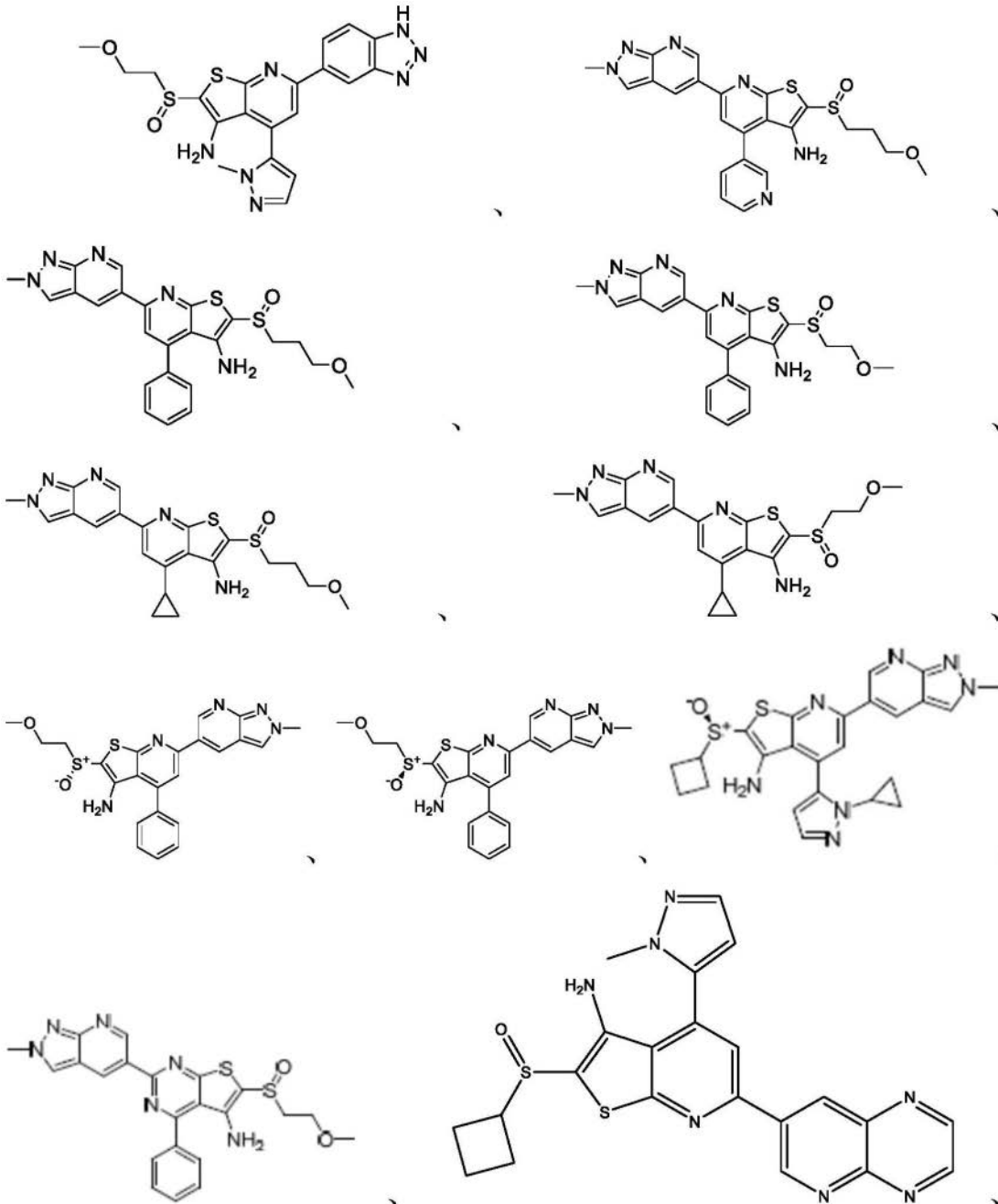
[0057] X是N或CH;

[0058] m是0、1、或2;并且

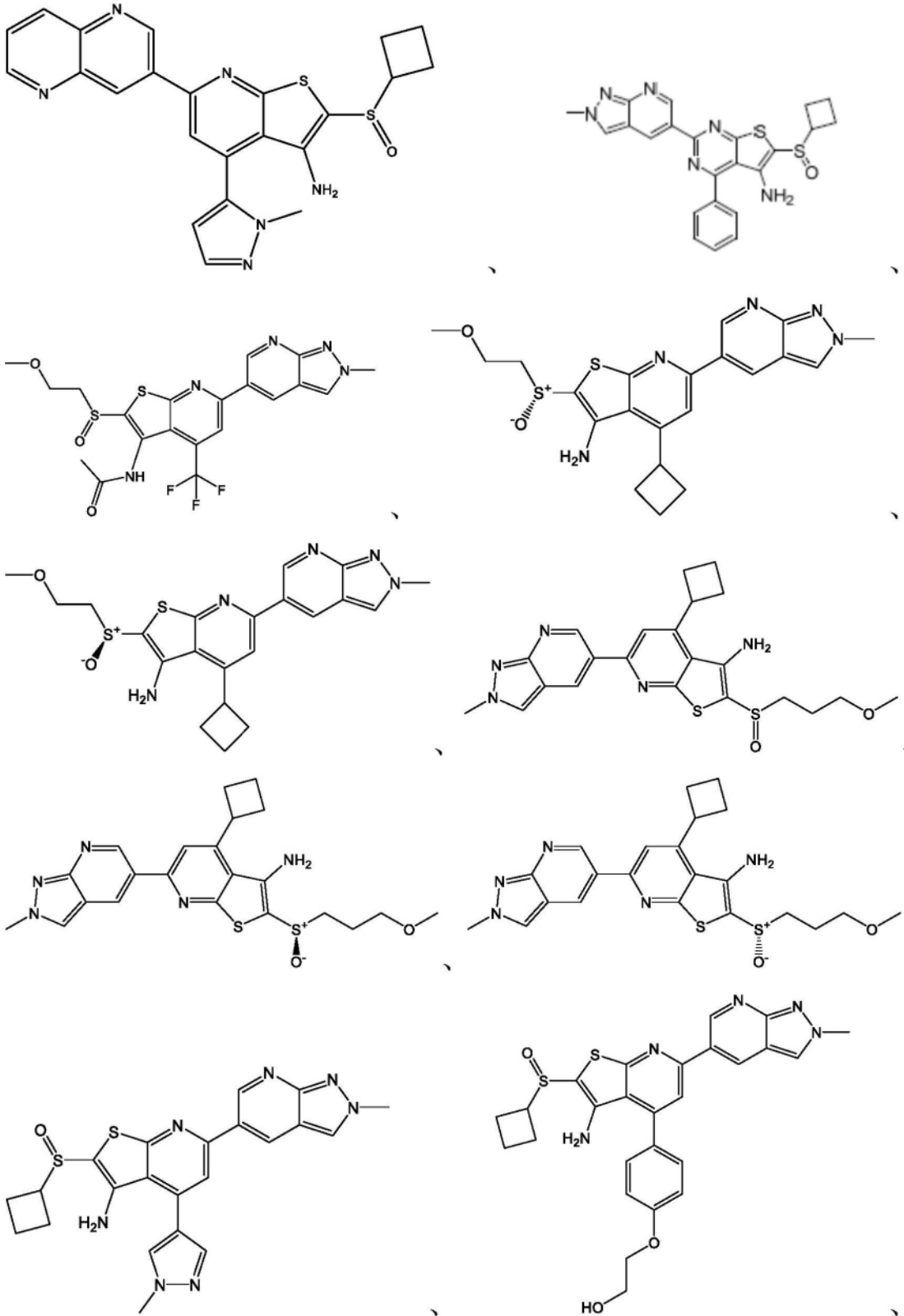
[0059] n是0、1或2。

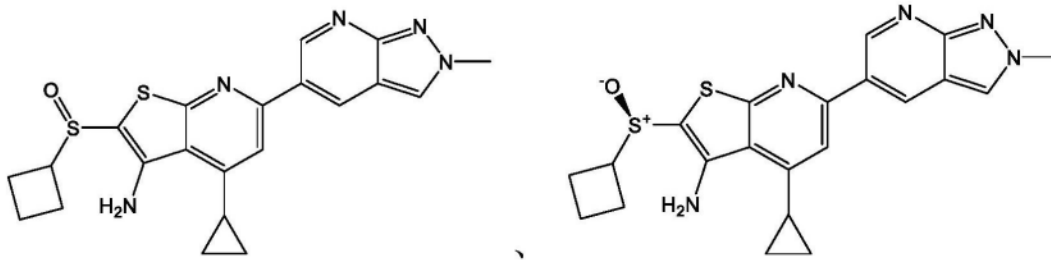
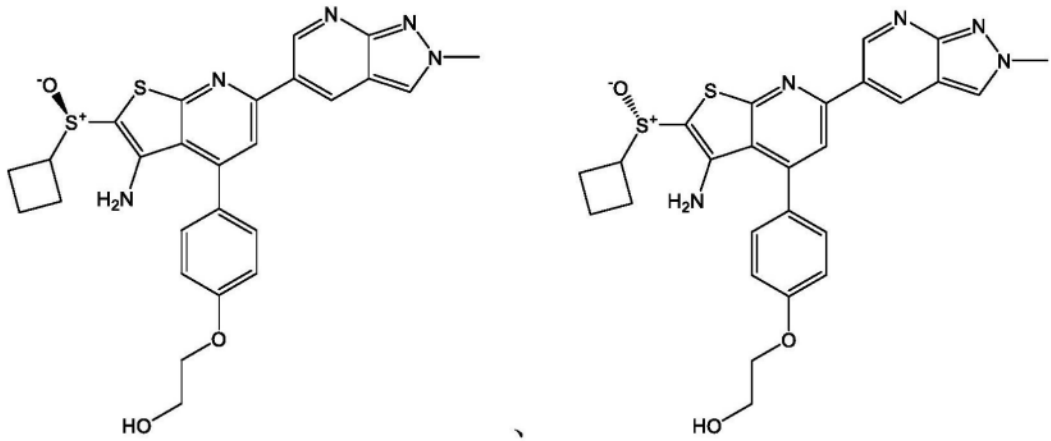
[0060] 在具有式(III)的化合物的实施例中,该化合物不是:

[0061]

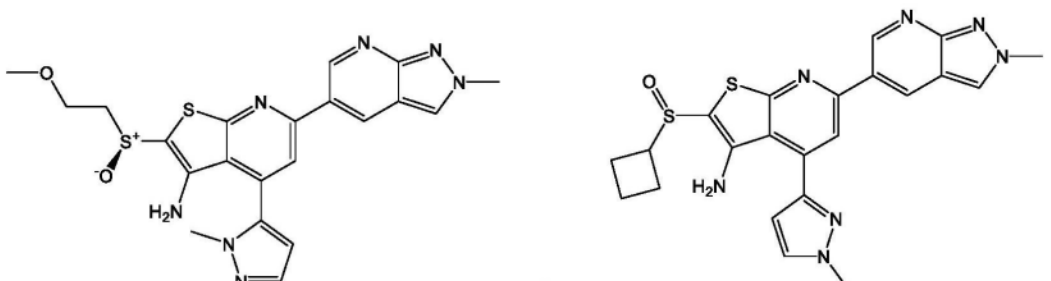
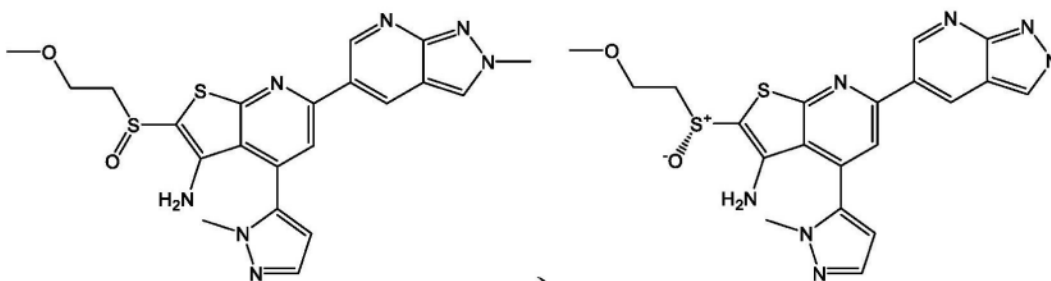
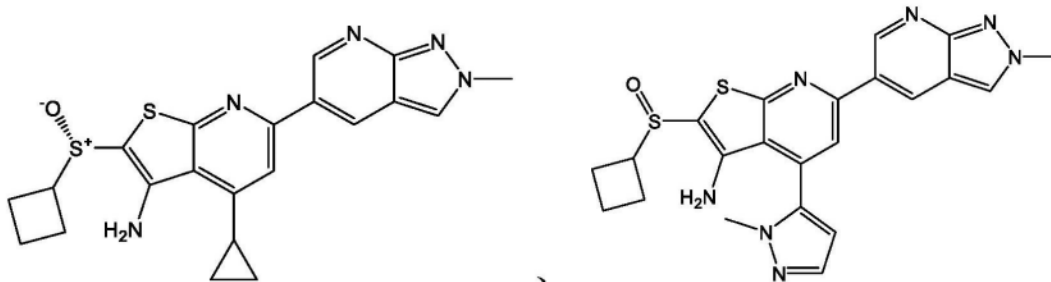


[0062]

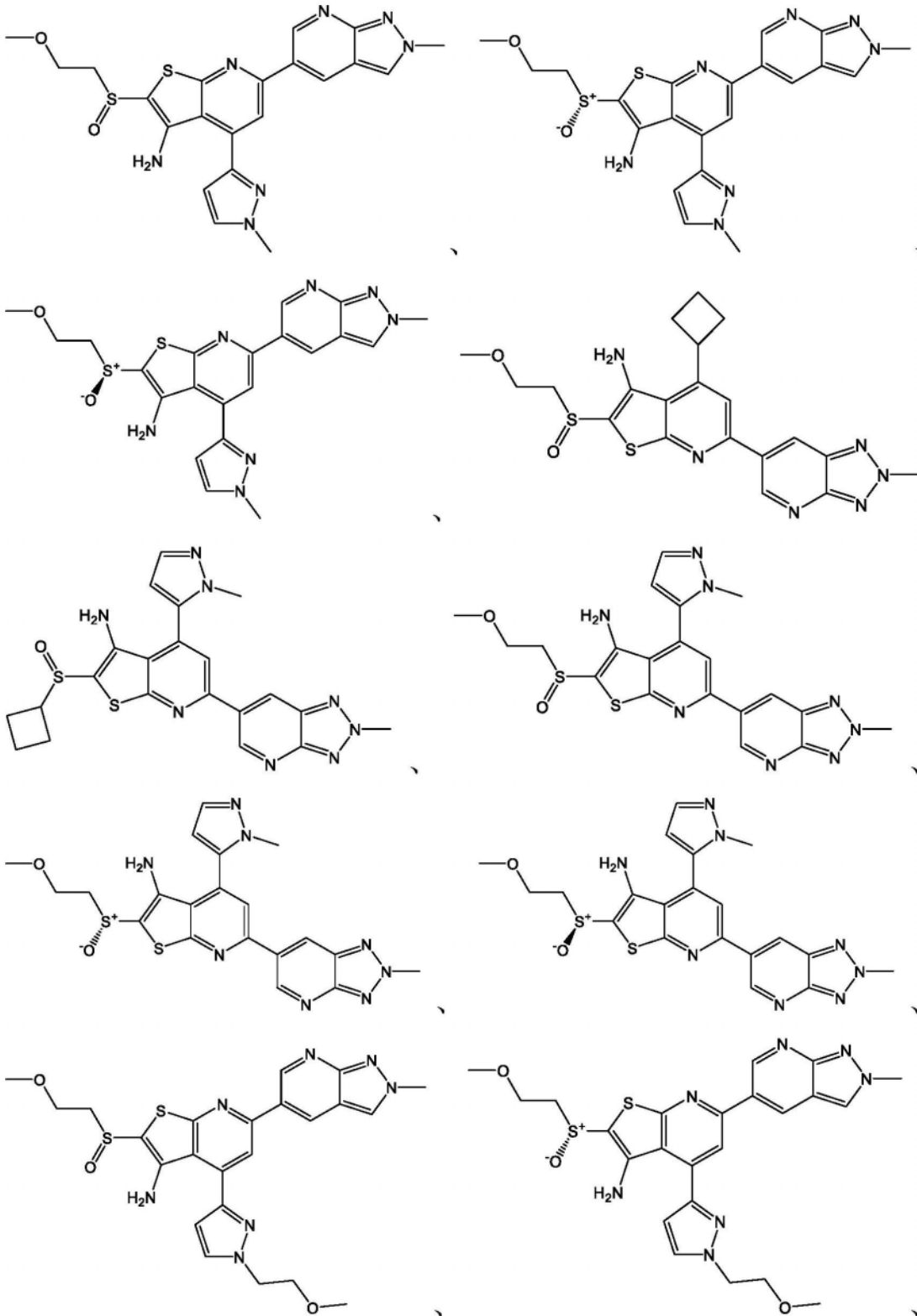




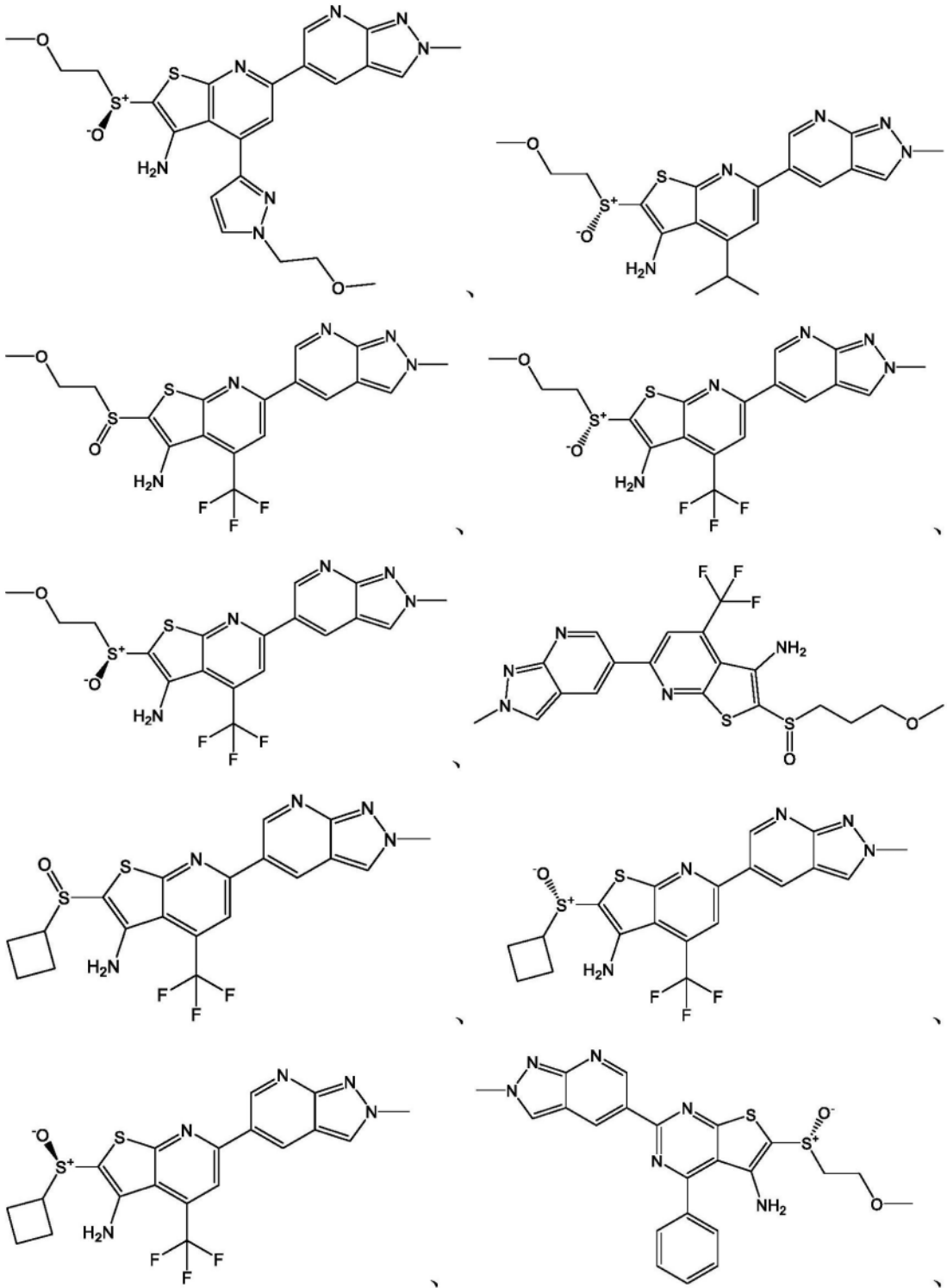
[0063]



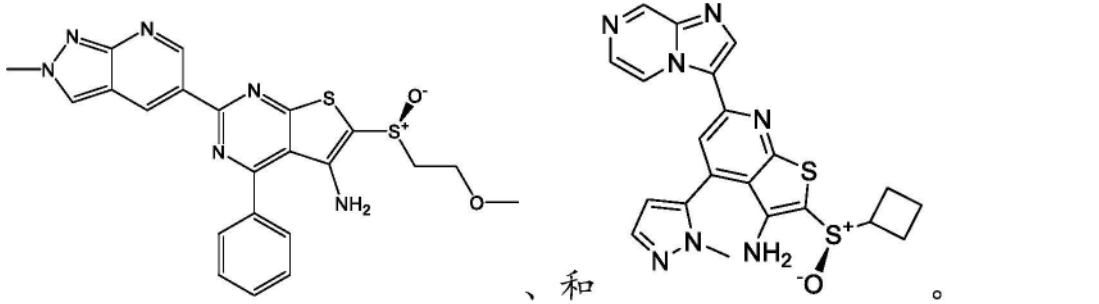
[0064]



[0065]



[0066]

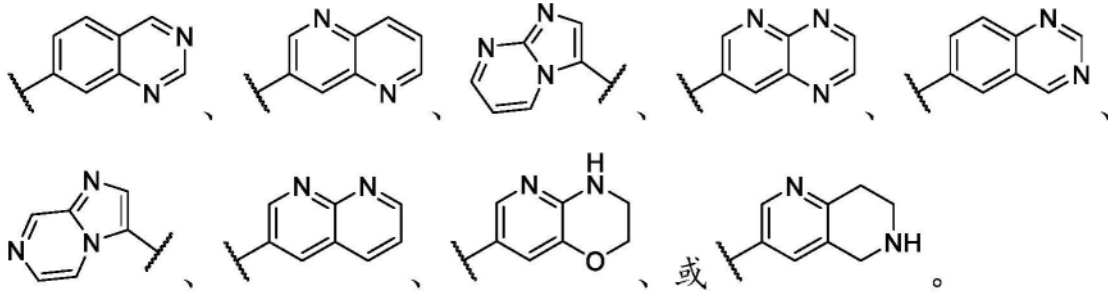


和

[0067] 在具有式(III)的化合物的实施例中,  $R^1$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、或  $-(C_1-C_3$  亚烷基)  $-(C_1-C_3$  烷氧基)。在实施例中,  $R^1$  是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、 $-(CH_2)_p$ -环丙基、 $-(CH_2)_p$ -环丁基、 $-(CH_2)_p$ -环戊基、 $-(CH_2)_p$ -环己基、或  $-(CH_2)_p-OCH_3$ ; 其中  $p$  是 1、2、或 3。

[0068] 在具有式(III)的化合物的实施例中,  $R^2$  是  $NH_2$  或  $-CN$ 。

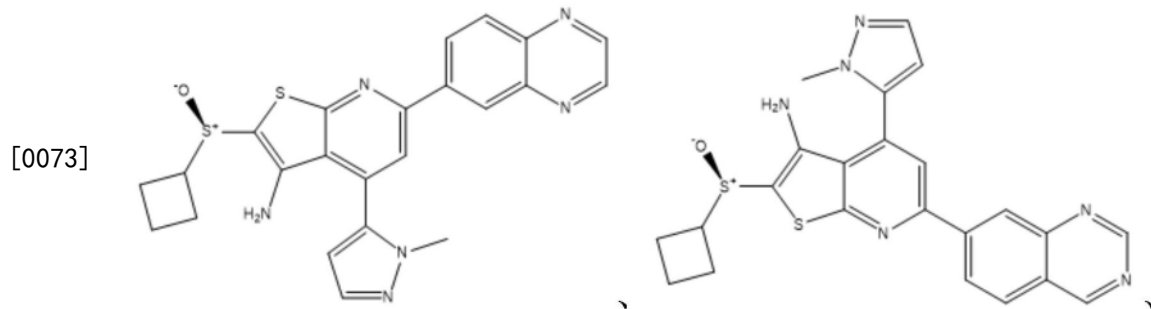
[0069] 在具有式(III)的化合物的实施例中,  $R^6$  是 

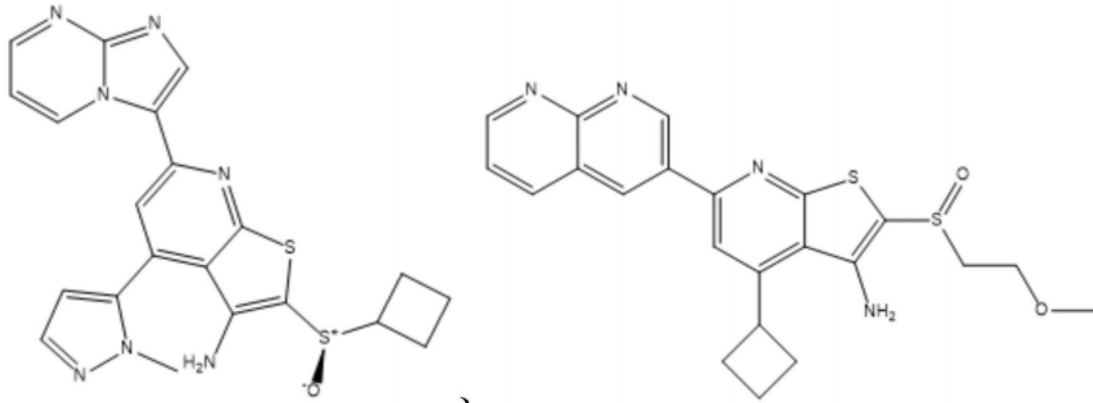
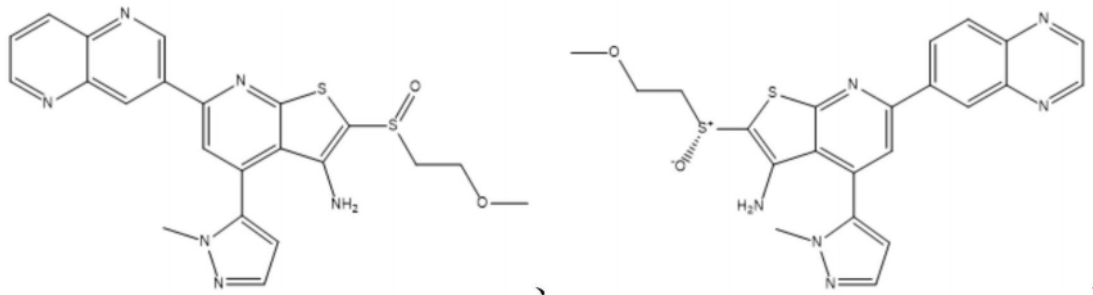


[0070] 在具有式(III)的化合物的实施例中,  $R^7$  是烷基、环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基, 其各自任选地被一个或多个  $R^4$  取代。

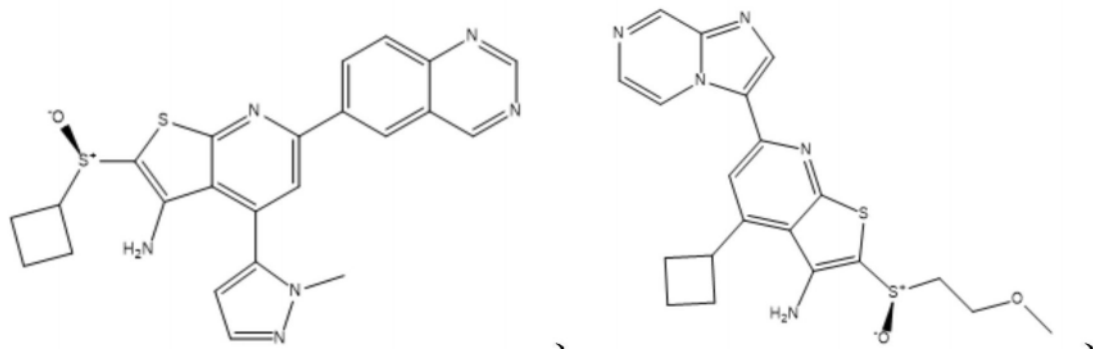
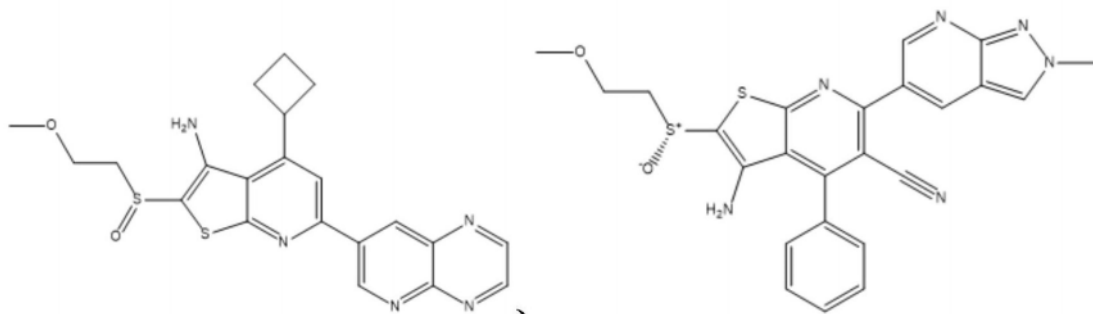
[0071] 在具有式(III)的化合物的实施例中,  $n$  是 1。

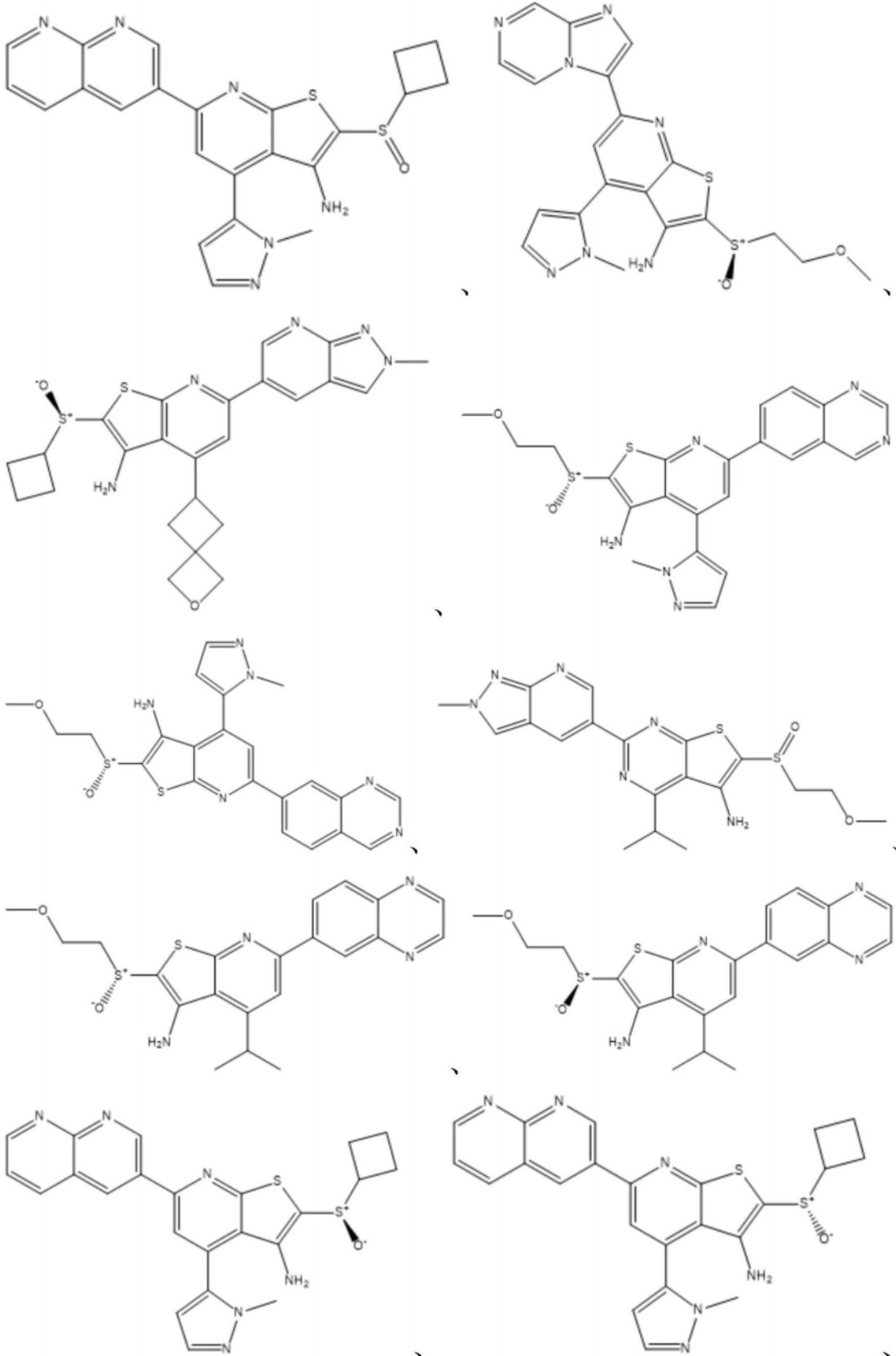
[0072] 在具有式(III)的化合物的实施例中, 该化合物选自



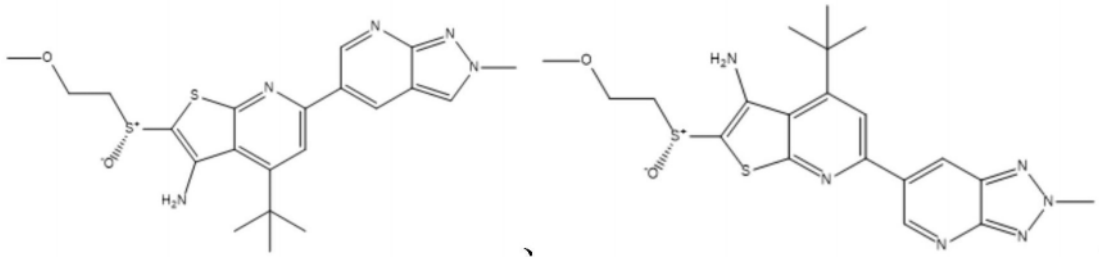


[0074]

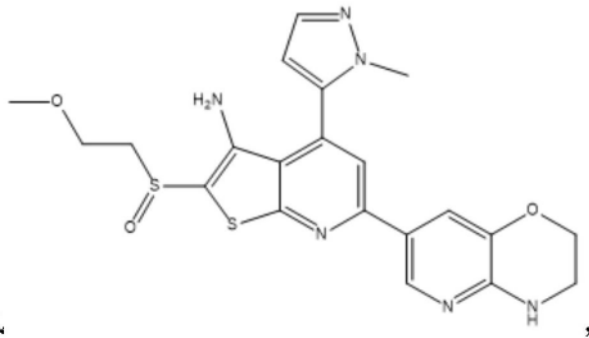
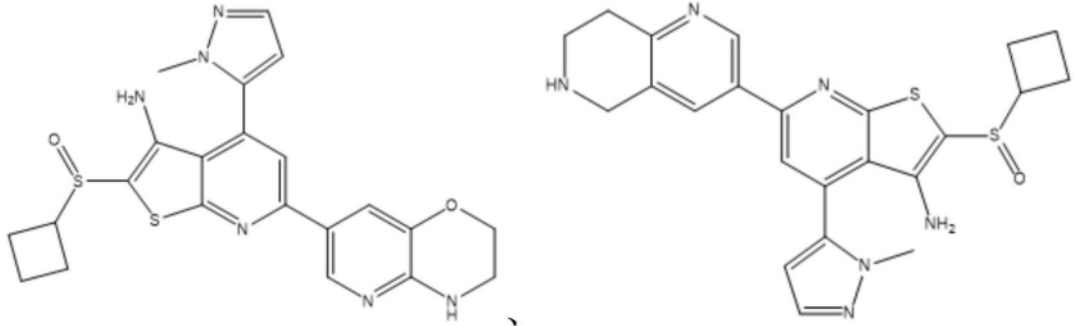




[0075]



[0076]

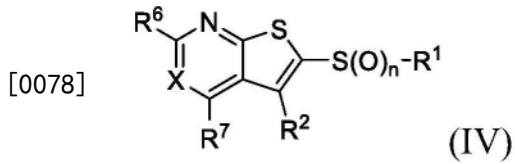


或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂

或

化物。

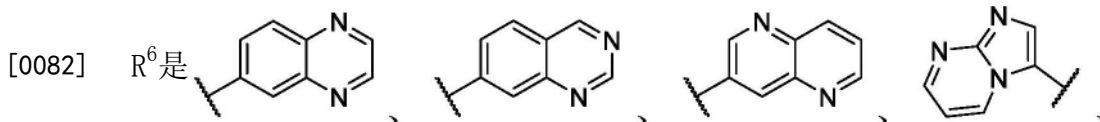
[0077] 本披露还涉及具有式 (IV) 的化合物：

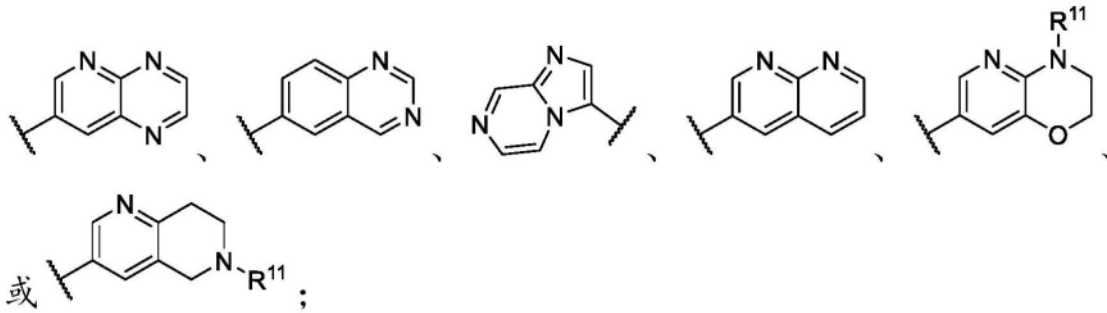


[0079] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物，其中：

[0080] R<sup>1</sup>是烷基、卤代烷基、环烷基、亚烷基-环烷基、亚烷基-烷氧基、杂环基、或亚烷基-杂环基；

[0081] R<sup>2</sup>是-NH<sub>2</sub>、CN、或-NHC(O) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)；





[0083]  $R^7$ 是烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-C(O)-烷基、-C(O)O-烷基、或-C(O)NR<sup>5</sup>-烷基,其各自任选地被一个或多个 $R^4$ 取代;

[0084]  $R^4$ 是氧代、卤素、-CN、-N( $R^5$ )<sub>2</sub>、-OH、-O-亚烷基-OH、-S(O)<sub>m</sub>-烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-环烷基、烷基、-亚烷基-O-烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环基、或-亚烷基-芳基,其任选地被 $R^8$ 取代,其中当 $R^4$ 是氧代并且 $R^7$ 是芳基或杂芳基时,氧代不违反该芳基或该杂芳基的化合价;

[0085] 每个 $R^5$ 独立地是H、烷基、-亚烷基-OH,其任选地被以下取代:-OH、-亚烷基-NH<sub>2</sub>、-亚烷基-N( $R^9$ )<sub>2</sub>、-亚烷基-O-亚烷基-OH、-亚烷基-O-亚烷基-NH<sub>2</sub>、-C(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-亚烷基-COOH、或-S(O)<sub>m</sub>-烷基;

[0086]  $R^8$ 是卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基;

[0087]  $R^9$ 是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

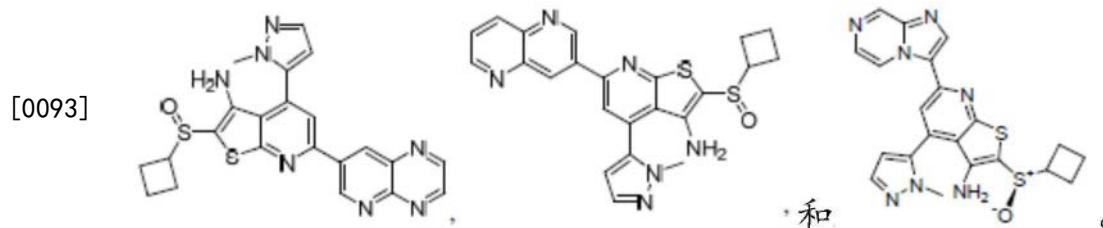
[0088]  $R^{11}$ 是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0089] X是N或CH;

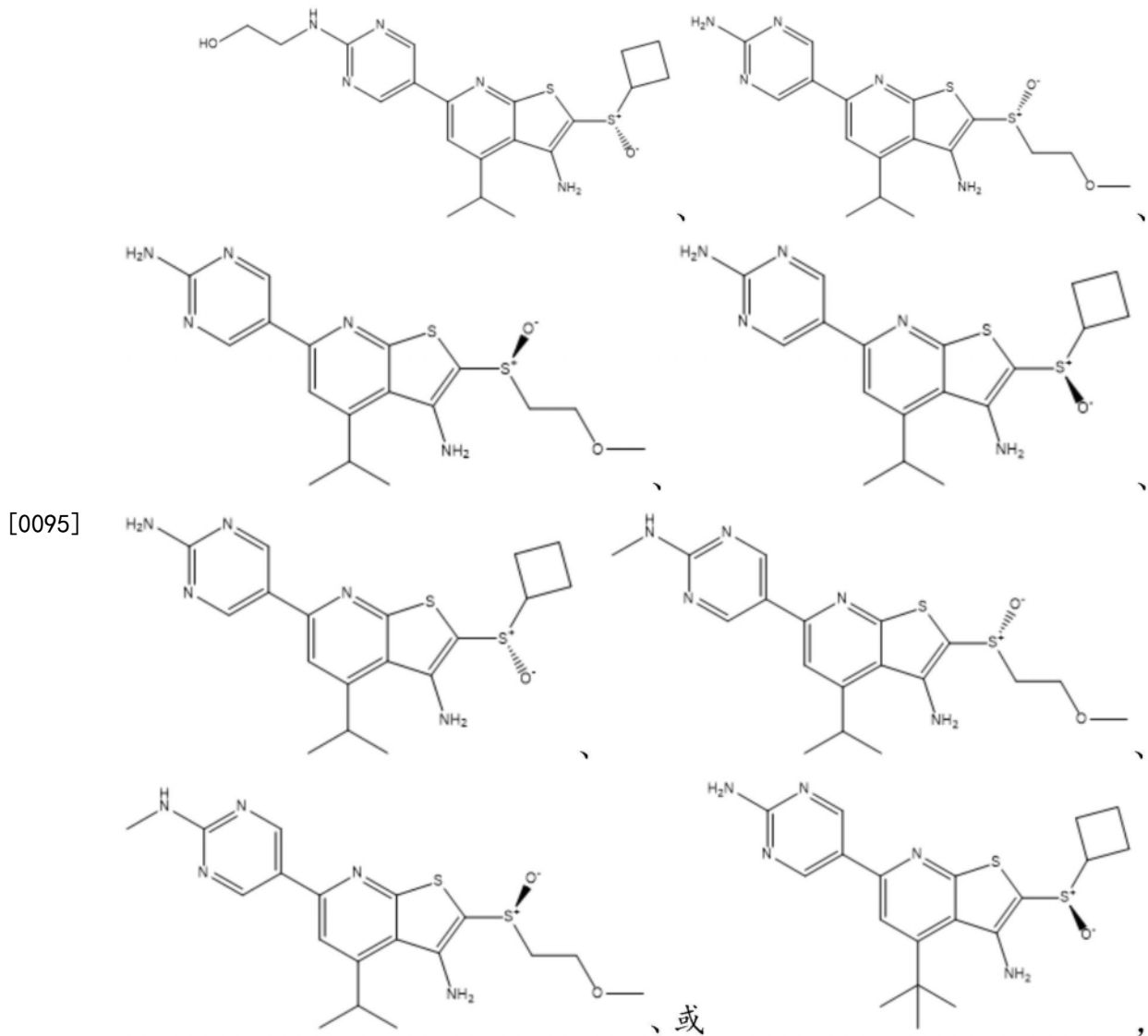
[0090] m是0、1、或2;并且

[0091] n是0、1或2;

[0092] 其中该化合物不是:



[0094] 本披露还涉及



或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物。

[0096] 本披露还涉及药物组合物,该药物组合物包含具有式(I)-(IV)的化合物或表1的化合物中的任一种,或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物,和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0097] 在实施例中,本披露的化合物或15-PGDH抑制剂可以在约1nM至约10nM的15-PGDH浓度下在 $IC_{50}$ 小于或等于 $1\mu M$ 、 $IC_{50}$ 小于或等于250nM、 $IC_{50}$ 小于或等于50nM、 $IC_{50}$ 小于或等于10nM、 $IC_{50}$ 小于或等于5nM、 $IC_{50}$ 为约2.5nM至约10nM、或 $IC_{50}$ 小于或等于约2.5nM时抑制重组15-PGDH的酶活性。

[0098] 在实施例中,本披露的化合物或15-PGDH抑制剂可以在约0.5nM至约5nM的15-PGDH浓度下在 $IC_{50}$ 小于或等于 $1\mu M$ 、 $IC_{50}$ 小于或等于250nM、 $IC_{50}$ 小于或等于50nM、 $IC_{50}$ 小于或等于10nM、 $IC_{50}$ 小于或等于5nM、在 $IC_{50}$ 为约2.5nM至约10nM、或 $IC_{50}$ 小于或等于约2.5nM时抑制重组15-PGDH的酶活性。

[0099] 在实施例中,本披露的化合物或15-PGDH抑制剂可以在约1nM至约2nM的15-PGDH浓度下在 $IC_{50}$ 小于或等于 $1\mu M$ 、 $IC_{50}$ 小于或等于250nM、 $IC_{50}$ 小于或等于50nM、 $IC_{50}$ 小于或等于10nM、 $IC_{50}$ 小于或等于5nM、在 $IC_{50}$ 为约2.5nM至约10nM、或 $IC_{50}$ 小于或等于约2.5nM时抑制重

组15-PGDH的酶活性。在实施例中,本披露的化合物或15-PGDH抑制剂可以在约1nM至约2nM的15-PGDH浓度下在 $IC_{50}$ 小于约2.5nM时抑制重组15-PGDH的酶活性。

[0100] 可以以外用组合物提供本披露的15-PGDH抑制剂,该外用组合物可以应用于受试者的皮肤以促进和/或刺激皮肤的色素沉着和/或毛发生长和/或抑制毛发脱落,和/或治疗皮肤损害或炎症。

[0101] 本披露的15-PGDH抑制剂也可以施用于受试者以促进伤口愈合、组织修复、和/或组织再生和/或组织移植物的移植或再生。

[0102] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂施用于受试者以治疗以下中的至少一种:口腔溃疡、牙龈疾病、结肠炎、溃疡性结肠炎、胃肠道溃疡、炎性肠病、血管功能不全、雷诺病(Raynaud's disease)、伯格病(Buerger's disease)、糖尿病性神经病、肺动脉高压、心血管疾病和肾病。

[0103] 在另一个实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂与前列腺素类激动剂组合施用于受试者,以增强该激动剂在前列腺素响应性病症中的治疗作用。

[0104] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂施用于受试者和/或受试者的组织以增加组织干细胞。例如,可以将15-PGDH抑制剂施用于受试者的骨髓以增加该受试者中的干细胞。

[0105] 在仍其他实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂施用于组织移植供体、骨髓移植供体、和/或造血干细胞供体、和/或组织移植、和/或骨髓移植、和/或造血干细胞移植,以提高供体组织移植、供体骨髓移植、和/或供体造血干细胞移植的适合性。在实施例中,将15-PGDH抑制剂体外施用于组织移植、和/或骨髓移植、和/或造血干细胞移植。例如,可以将15-PGDH抑制剂施用于受试者、和/或受试者的骨髓以提高作为供体移植物的髓的适合性,和/或施用于受试者的造血干细胞的制剂以提高作为供体移植物的干细胞制剂的适合性,和/或施用于受试者的外周血造血干细胞的制剂以提高作为供体移植物的干细胞制剂的适合性,和/或施用于脐带血干细胞的制剂以提高作为供体移植物的干细胞制剂的适合性,和/或施用于脐带血干细胞的制剂以减少移植所需的脐带血的单位数。

[0106] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂施用于受试者以减轻组织移植排斥、以增强组织和/或骨髓移植、以增强骨髓移植(在用辐射疗法、化疗或免疫抑制疗法治疗受试者或受试者的髓后),以增强祖干细胞移植、造血干细胞移植、或脐带血干细胞移植的移植,以增强造血干细胞移植或脐带干细胞移植的移植(在用辐射疗法、化疗或免疫抑制疗法治疗受试者或受试者的髓后)和/或以减少移植入受试者所需的脐带血的单位数。

[0107] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂施用于组织移植移植、骨髓移植、和/或造血干细胞移植,或脐带干细胞移植的接受者,以减少其他治疗或生长因子的施用。

[0108] 在实施例中,在用辐射疗法、化疗或免疫抑制疗法治疗受试者或受试者的髓后,可以将本披露的15-PGDH抑制剂施用于受试者或受试者的组织移植,以减轻移植排斥、增强移植移植和/或增强移植移植。

[0109] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂施用于受试者或受试者的骨髓以赋予其对暴露于辐射的毒性或致死作用的抗性,以赋予其对Cytosan的毒性作用、氟达拉滨的

毒性作用、化疗的毒性作用、或免疫抑制疗法的毒性作用的抗性,以减少来自辐射的肺部毒性,和/或以减少感染。

[0110] 在仍其他实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂施用于受试者以增加中性粒细胞计数(在用骨髓、造血干细胞、或脐带血的造血细胞移植后),以增加患有中性粒细胞减少症的受试者中的中性粒细胞计数(在化疗施用或辐射疗法后),以增加患有再生障碍性贫血、骨髓增生异常、骨髓纤维化、由于其他骨髓疾病的中性粒细胞减少症、药物诱导的中性粒细胞减少症、自身免疫性中性粒细胞减少症、特发性中性粒细胞减少症、或病毒感染后的中性粒细胞减少症的受试者中的中性粒细胞计数,以增加患有中性粒细胞减少症(neutropia)的受试者中的中性粒细胞计数,以增加血小板计数(在用骨髓、造血干细胞、或脐带血的造血细胞移植后),以增加患有血小板减少症的受试者中的血小板计数(在化疗施用或辐射疗法后),以增加患有再生障碍性贫血、骨髓增生异常、骨髓纤维化、由于其他骨髓疾病的小血小板减少症、药物诱导的小血小板减少症、自身免疫性小血小板减少症、特发性小血小板减少性紫癜、特发性小血小板减少症、或病毒感染后的小血小板减少症的受试者中的血小板计数,以增加患有血小板减少症的受试者中的血小板计数,以增加红细胞计数、或血细胞比容、或血红蛋白水平(在用骨髓、造血干细胞、或脐带血的造血细胞移植后),以增加患有贫血的受试者中的红细胞计数、或血细胞比容、或血红蛋白水平(在化疗施用或辐射疗法后),以增加患有再生障碍性贫血、骨髓增生异常、骨髓纤维化、由于骨髓的其他障碍的贫血、药物诱导的贫血、免疫介导的贫血、慢性疾病的贫血、病毒感染后的贫血、或未知原因的贫血的受试者中的红细胞计数、或血细胞比容、或血红蛋白水平计数,以增加患有贫血的受试者中的红细胞计数、或血细胞比容、或血红蛋白水平,以增加骨髓干细胞(在用骨髓、造血干细胞、或脐带血的造血细胞移植后),以增加受试者中的骨髓干细胞(在化疗施用或辐射疗法后),和/或以增加患有再生障碍性贫血、骨髓增生异常、骨髓纤维化、骨髓的其他障碍、药物诱导的血细胞减少症、免疫血细胞减少症、病毒感染后的血细胞减少症、或血细胞减少症的受试者中的骨髓干细胞。

[0111] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂的施用用于调节造血干细胞和造血。可以将15-PGDH抑制剂单独施用或与细胞因子组合施用于有需要的受试者以增加和/或调动受试者的血液、髓、和/或组织中的造血干细胞和/或中性粒细胞。

[0112] 在实施例中,出于增加中性粒细胞的目的,可以将本披露的15-PGDH抑制剂与G-CSF组合施用。

[0113] 在实施例中,出于增加中性粒细胞的目的,可以将本披露的15-PGDH抑制剂与造血细胞因子组合施用。

[0114] 在仍其他实施例中,出于增加外周血造血干细胞的数目和/或调动这些外周血造血干细胞的目的,可以将本披露的15-PGDH抑制剂与G-CSF组合施用。

[0115] 在实施例中,出于增加外周血造血干细胞的数目和/或调动这些外周血造血干细胞的目的,可以将本披露的15-PGDH抑制剂与造血细胞因子组合施用。

[0116] 在实施例中,出于增加外周血造血干细胞的数目和/或调动这些外周血造血干细胞的目的,可以将本披露的15-PGDH抑制剂与第二药剂(包括普乐沙福)组合施用。

[0117] 在实施例中,出于增加外周血造血干细胞的数目和/或调动这些外周血造血干细胞用于在造血干细胞移植中使用的目的,可以将本披露的15-PGDH抑制剂与G-CSF组合施

用。

[0118] 在仍其他实施例中,出于增加外周血造血干细胞的数目和/或调动这些外周血造血干细胞用于在造血干细胞移植中使用的目的,可以将本披露的15-PGDH抑制剂与造血细胞因子组合施用。

[0119] 在实施例中,出于增加外周血造血干细胞的数目和/或调动这些外周血造血干细胞用于在造血干细胞移植中使用的目的,可以将本披露的15-PGDH抑制剂与第二药剂(包括普乐沙福)组合施用。

[0120] 在仍其他实施例中,出于增加血液或骨髓中造血干细胞的数目的目的,可以将本披露的15-PGDH抑制剂与G-CSF组合施用。

[0121] 在实施例中,出于增加血液或骨髓中造血干细胞的数目的目的,可以将本披露的15-PGDH抑制剂与造血细胞因子组合施用。

[0122] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂施用于受试者和/或受试者的组织以增加组织干细胞。例如,可以将15-PGDH抑制剂施用于受试者的骨髓以增加该受试者中的干细胞。

[0123] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂施用于组织移植物移植、骨髓移植、和/或造血干细胞移植,或脐带干细胞移植的接受者,以减少其他治疗或生长因子的施用。

[0124] 在仍其他实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂施用于受试者以增加中性粒细胞计数(在用骨髓、造血干细胞、或脐带血的造血细胞移植后),以增加患有中性粒细胞减少症的受试者中的中性粒细胞计数(在化疗施用或辐射疗法后),以增加患有再生障碍性贫血、骨髓增生异常、骨髓纤维化、由于其他骨髓疾病的中性粒细胞减少症、药物诱导的中性粒细胞减少症、自身免疫性中性粒细胞减少症、特发性中性粒细胞减少症、或病毒感染后的中性粒细胞减少症的受试者中的中性粒细胞计数,以增加患有中性粒细胞减少症(neutropia)的受试者中的中性粒细胞计数,以增加血小板计数(在用骨髓、造血干细胞、或脐带血的造血细胞移植后),以增加患有血小板减少症的受试者中的血小板计数(在化疗施用或辐射疗法后),以增加患有再生障碍性贫血、骨髓增生异常、骨髓纤维化、由于其他骨髓疾病的小血小板减少症、药物诱导的小血小板减少症、自身免疫性小血小板减少症、特发性小血小板减少性紫癜、特发性小血小板减少症、或病毒感染后的小血小板减少症的受试者中的血小板计数,以增加患有血小板减少症的受试者中的血小板计数,以增加红细胞计数、或血细胞比容、或血红蛋白水平(在用骨髓、造血干细胞、或脐带血的造血细胞移植后),以增加患有贫血的受试者中的红细胞计数、或血细胞比容、或血红蛋白水平(在化疗施用或辐射疗法后),以增加患有再生障碍性贫血、骨髓增生异常、骨髓纤维化、由于骨髓的其他障碍的贫血、药物诱导的贫血、免疫介导的贫血、慢性疾病的贫血、病毒感染后的贫血、或未知原因的贫血的受试者中的红细胞计数、或血细胞比容、或血红蛋白水平计数,以增加患有贫血的受试者中的红细胞计数、或血细胞比容、或血红蛋白水平,以增加骨髓干细胞(在用骨髓、造血干细胞、或脐带血的造血细胞移植后),以增加受试者中的骨髓干细胞(在化疗施用或辐射疗法后),和/或以增加患有再生障碍性贫血、骨髓增生异常、骨髓纤维化、骨髓的其他障碍、药物诱导的血细胞减少症、免疫血细胞减少症、病毒感染后的血细胞减少症、或血细胞减少症的受试者中的骨髓干细胞。

[0125] 在实施例中,在血细胞减少症存在下,可以将本披露的15-PGDH抑制剂施用于受试

者以增加对细胞因子的响应性,其中血细胞减少症包括以下中的任一种:中性粒细胞减少症、血小板减少症、淋巴细胞减少症和贫血;并且其中细胞因子具有通过15-PGDH抑制剂增强的增加的响应性,这些细胞因子包括以下中的任一种:G-CSF、GM-CSF、EPO、IL-3、IL-6、TPO、TPO-RA(血小板生成素受体激动剂)、和SCF。

[0126] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂施用于受试者以增加骨密度,治疗骨质疏松症,促进骨折愈合,或促进骨手术或关节置换后的愈合,和/或促进骨对骨植入物,骨对人工植入物、牙植入物、和骨移植物的愈合。

[0127] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂施用于受试者或受试者的肠以增加肠中的干细胞或细胞增殖,和/或并赋予其对暴露于辐射的毒性或致死作用或用化疗治疗引起的毒性、致死、或粘膜炎作用的抗性。

[0128] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂作为结肠炎、溃疡性结肠炎、或炎症肠病的治疗施用于受试者或受试者的肠。

[0129] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂施用于受试者以在肝手术后、活体肝捐赠后、肝移植后、或毒素引起的肝损伤后增加肝再生和/或以促进从肝毒素(对乙酰氨基酚和相关化合物)的恢复或对其的抗性。

[0130] 在仍其他实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂施用于受试者以治疗勃起功能障碍。

[0131] 在又其他实施例中,可以施用本披露的15-PGDH抑制剂以抑制表达15-PGDH的癌症的生长、增殖或转移中的至少一种。

[0132] 本文所述的仍其他实施例涉及治疗需要细胞疗法的受试者的方法。该方法包括向受试者施用治疗有效量的制剂和/或治疗组合物,该制剂包含施用本文所述的15-PGDH抑制剂的人造血干细胞,该治疗组合物包含人造血干细胞和本文所述的15-PGDH抑制剂。

[0133] 在实施例中,该受试者已经接受人造血干细胞和/或已接受该制剂和/或该治疗组合物。

[0134] 在实施例中,受试者患有急性骨髓性白血病(AML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性髓性白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、幼年型髓单核细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、严重再生障碍性贫血、范可尼贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、纯红细胞再生障碍、巨核细胞增多症/先天性血小板减少症、严重组合的免疫缺陷综合征(SCID)、威-奥二氏综合征、 $\beta$ -地中海贫血、镰状细胞病、贺勒氏综合征、肾上腺脑白质营养不良、异染性脑白质营养不良、骨髓增生异常、难治性贫血、慢性粒单核细胞性白血病、特发性髓样化生、家族性嗜红细胞性淋巴组织细胞增生症、实体瘤、慢性肉芽肿病、黏多糖病、或戴-布二氏贫血。

[0135] 其他实施例涉及治疗具有与缺血性组织或由缺血损害的组织有关的至少一种症状的受试者的方法。该方法包括向受试者施用治疗有效量的制剂和/或治疗组合物,该制剂包含施用本文所述的15-PGDH抑制剂的人造血干细胞,该治疗组合物包含人造血干细胞和本文所述的15-PGDH抑制剂。

[0136] 在实施例中,该缺血可以与以下中的至少一种相关:急性冠脉综合征、急性肺损伤(ALI)、急性心肌梗塞(AMI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、动脉闭塞性疾病、动脉硬化、关节软骨缺损、无菌全身性炎症、动脉粥样硬化性心血管疾病、自身免疫性疾病、骨折、骨折、脑

水肿、脑灌注不足、伯格病、烧伤、癌症、心血管疾病、软骨损伤、脑梗死、脑缺血、脑卒中、脑血管疾病、化疗诱发的神经病、慢性感染、慢性肠系膜缺血、跛行、充血性心力衰竭、结缔组织损伤、挫伤、冠状动脉疾病 (CAD)、严重肢体缺血 (CLI)、克罗恩病、深静脉血栓形成、深部伤口、延迟的溃疡愈合、延迟的伤口愈合、糖尿病 (I型和II型)、糖尿病性神经病、糖尿病诱发的缺血、弥散性血管内凝血 (DIC)、栓塞性脑缺血、移植物抗宿主病、遗传性出血性毛细血管扩张缺血性血管疾病、高氧损伤、缺氧、炎症、炎性肠病、炎性疾病、损伤的肌腱、间歇性跛行、小肠缺血、缺血、缺血性脑疾病、缺血性心脏病、缺血性外周血管疾病、缺血性胎盘、缺血性肾病、缺血性血管疾病、缺血性再灌注性损伤、撕裂、左冠状动脉主干疾病、肢体缺血、下肢动脉缺血、心肌梗塞、心肌缺血、器官缺血、骨关节炎、骨质疏松症、骨肉瘤、帕金森病、外周动脉疾病 (PAD)、外周动脉疾病、外周缺血、周围神经病变、外周血管疾病、初癌、肺水肿、肺栓塞、重塑障碍、肾缺血、视网膜缺血、视网膜病、败血症、皮肤溃疡、实体器官移植、脊髓损伤、中风、软骨下骨囊肿、血栓、血栓性脑缺血、组织缺血、短暂性脑缺血发作 (TIA)、创伤性脑损伤、溃疡性结肠炎、肾脏的血管疾病、血管炎症性病、林道氏综合征、和组织或器官伤口。

[0137] 其他实施例涉及用于通过施用15-PGDH抑制剂来治疗和/或预防纤维化和各种纤维化疾病、障碍或病症的方法。在实施例中,可以将本文所述的15-PGDH抑制剂施用于有需要的受试者以减少纤维化症状,如胶原沉积、炎性细胞因子表达和炎性细胞浸润,并且治疗和/或预防各种纤维化疾病、障碍或病症,该纤维化疾病、障碍或病症的全部或部分特征在于纤维物质的过量生产,包括细胞外基质内纤维化物质的过量生产或通过与其相关的成分的异常、无功能的、和/或过多的积累来替代正常组织成分。

[0138] 全部或部分特征在于纤维物质的过量生产的纤维化疾病、障碍或病症可以包括系统性硬化病、多病灶性纤维硬化病、肾源性系统纤维化、硬皮病(包括硬斑病、泛发性硬斑病 (generalized morphea)、或线形硬皮病)、硬皮病的移植物抗宿主病、肾脏纤维化(包括肾小球硬化、肾小管间质纤维化、进行性肾病或糖尿病肾病)、心脏纤维化(例如,心肌纤维化)、肺纤维化(例如,肾小球硬化症肺纤维化、特发性肺纤维化、矽肺、石棉肺、间质性肺病、间质性纤维化肺病、和化疗/辐射诱导的肺纤维化)、口腔纤维化、心内膜心肌纤维化、三角肌纤维化 (deltoid fibrosis)、胰腺炎、炎性肠病、克罗恩病、结节性筋膜炎 (nodular fasciitis)、嗜酸性筋膜炎、特征在于正常肌肉组织被不同程度的纤维组织替代的普通纤维化综合征、腹膜后纤维化、肝纤维化、肝硬化、慢性肾衰竭;骨髓纤维化(骨髓的纤维化)、药物诱导的麦角中毒、利-弗劳梅尼综合征中的胶质母细胞瘤、散发性胶质母细胞瘤、骨髓白血病、急性骨髓性白血病、脊髓发育不良综合征、骨髓增生异常综合征、妇科癌、卡波西肉瘤、麻疯病 (Hansen's disease)、胶原性结肠炎、急性纤维化、器官特异性纤维化等。

[0139] 在实施例中,治疗或预防纤维化疾病、障碍或病症的方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本披露的15-PGDH抑制剂。

[0140] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂用于治疗或预防肺部纤维化。可以被治疗的肺部纤维化可以选自由以下组成的组:肺纤维化,肺动脉高压,慢性阻塞性肺病 (COPD),哮喘,特发性肺纤维化,结节病,囊性纤维化,家族性肺纤维化,矽肺,石棉肺,煤工尘肺,炭尘肺,过敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitides),由吸入无机粉尘引起的肺纤维化,由感染剂引起的肺纤维化,由吸入有害气体、气溶胶、化学粉尘、烟或蒸气引起的肺

纤维化,药物诱导的间质性肺病,或肺动脉高压,及其组合。

[0141] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂用于治疗或预防肾脏纤维化。肾脏纤维化可能是由肾衰竭、导管放置、肾病、肾小球硬化,肾小球性肾炎、慢性肾功能不全、急性肾损伤、终末期肾病或肾衰竭、或其组合后的透析引起。

[0142] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂用于治疗或预防肝纤维化。肝纤维化可以由以下引起:慢性肝病、病毒诱导的肝硬化、乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、丁型肝炎病毒感染、血吸虫病、原发性胆汁性肝硬化、酒精性肝病或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、NASH相关的肝硬化肥胖、糖尿病、蛋白质营养不良、冠状动脉疾病、自身免疫性肝炎、囊性纤维化、 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶缺乏、原发性胆汁性肝硬化、药物反应和暴露于毒素、或其组合。

[0143] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂用于治疗或预防心脏纤维化,例如,心肌纤维化和心内膜心肌纤维化。

[0144] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂用于治疗或预防系统性硬化病。

[0145] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂用于治疗或预防由术后粘连形成引起的纤维化疾病、障碍或病症。

[0146] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂用于减少或预防受试者中的瘢痕形成。

[0147] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂用于减少或预防皮肤或硬皮病上的瘢痕形成。

[0148] 在各种实施例中,可以施用治疗有效量的本披露的15-PGDH抑制剂,以使得纤维化疾病、障碍或病症,或其他相关疾病、障碍或病症中的至少一种症状或特征的强度、严重性、或频率降低,或延迟发作。

[0149] 在实施例中,本披露的15-PGDH抑制剂可用于减少或降低受试者的组织或器官(如肺、肝、肠、结肠、皮肤或心脏)中的胶原蛋白分泌或胶原蛋白沉积的方法中。该方法可以包括向有需要的受试者施用治疗有效量的15-PGDH抑制剂。受试者可以具有或处于组织或器官(如肾脏、肺、肝、肠、结肠、皮肤或心脏)中过多胶原蛋白分泌或胶原蛋白沉积的风险中。通常,器官中过多胶原蛋白分泌或胶原蛋白沉积是由损伤或侵损引起。此类损伤和侵损可以是器官特异性的。可以在足够的时间段内施用15-PGDH抑制剂,以完全或部分地减少或降低组织或器官中胶原蛋白沉积的水平。足够的时间段可以在一周内、或在1周到1个月之间、或在1到2个月之间、或2个月或更长。对于慢性病症,可以终生有利地施用15-PGDH抑制剂。

[0150] 本文所述的其他实施例涉及与皮质类固醇或TNF抑制剂组合的本披露的15-PGDH抑制剂在有需要的受试者中治疗炎症、降低免疫系统的异常活性和/或促进伤口愈合的用途。发现施用于受试者的皮质类固醇可以在受试者的组织中诱导15-PGDH表达。发现施用与皮质类固醇组合的15-PGDH抑制剂增强了皮质类固醇的抗炎和/或免疫抑制作用,同时减轻皮质类固醇诱导的不良和/或细胞毒性作用。通过施用与皮质类固醇组合的15-PGDH抑制剂来治疗炎症、障碍、免疫障碍和/或伤口可以提高治疗功效,并且在一些情况下可以以较低剂量施用皮质类固醇以达到类似作用,并且在其他情况下,以较高的剂量和延长的时间段施用以减轻和/或减少不良或细胞毒性作用。

[0151] 在实施例中,用本披露的15-PGDH抑制剂和皮质类固醇或TNF抑制剂的组合治疗的

炎性和/或免疫疾病或障碍可以包括肠、胃肠、或肠道障碍。如下所述,发现可以将短链脱氢酶活性的抑制剂(如15-PGDH抑制剂)单独或与皮质类固醇和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 拮抗剂组合施用于有需要的受试者以治疗肠、胃肠、或肠道障碍(如口腔溃疡、牙龈疾病、胃炎、结肠炎、溃疡性结肠炎、胃溃疡、炎性肠病、和克罗恩病)。

[0152] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂用作糖皮质激素敏化剂以在受试者中治疗糖皮质激素不敏感性、恢复皮质类固醇敏感性、增强糖皮质激素敏感性和/或逆转糖皮质激素不敏感性,该受试者经历皮质类固醇依赖性皮质类固醇类抗性或皮质类固醇不响应或不耐受。例如,可以将15-PGDH抑制剂与皮质类固醇组合施用于受试者以在受试者中治疗糖皮质激素不敏感性、恢复皮质类固醇敏感性、增强糖皮质激素敏感性和/或逆转糖皮质激素不敏感性,该受试者经历皮质类固醇依赖性皮质类固醇类抗性或皮质类固醇不响应或不耐受。

[0153] 也可以将本披露的15-PGDH抑制剂与皮质类固醇或TNF抑制剂组合施用于受试者以促进伤口愈合、组织修复、和/或组织再生和/或组织移植物的移植或再生。

[0154] 在实施例中,可以将本披露的15-PGDH抑制剂以有效增加受试者中前列腺素水平和减轻皮质类固醇诱导的不良和/或细胞毒性作用的量施用于受试者。

## 具体实施方式

### [0155] 定义

[0156] 虽然相信以下术语是本领域普通技术人员很好理解的,但提出以下定义以促进对本披露主题的解释。

[0157] 如本文所用的,如在本说明书和权利要求书中使用的动词“包含”及其变形以其非限制性的含义使用,以意指包括该词之后的项目,但是不排除未特别提及的项目。本发明可以适当地“包含”权利要求中所述步骤、要素和/或试剂,“由其组成”或“基本上由其组成”。

[0158] 进一步要注意的是,可以将权利要求书撰写为排除任何可选的要素。因此,此陈述旨在作为与权利要求要素的叙述有关的如“只”,“仅”等排他性术语的使用或“否定型”限制的使用的前提基础。

[0159] 术语“药学上可接受的”意指适用于与人和动物的组织接触而没有异常毒性、刺激性、过敏反应等的用途,与合理的收益/风险比相称,并且在合理的医学判断范围内有效用于其预期用途。

[0160] 术语“药学上可接受的盐”包括通过使起碱作用的活性化合物与无机或有机酸反应以形成盐来获得的那些盐,例如,盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、樟脑磺酸、草酸、马来酸、琥珀酸、柠檬酸、甲酸、氢溴酸、苯甲酸、酒石酸、富马酸、水杨酸、扁桃酸、碳酸等的盐。本领域技术人员将进一步认识到酸加成盐可以经由许多已知方法中的任何一种使化合物与适当的无机酸或有机酸反应来制备。术语“药学上可接受的盐”还包括通过使起酸作用的活性化合物与无机或有机碱反应以形成盐来获得的那些盐,例如乙二胺、N-甲基-葡糖胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、二乙胺、哌嗪、三-(羟基甲基)-氨基甲烷、氢氧化四甲基铵、三乙胺、二苄基胺、二苯羟甲胺、脱氢松香胺、N-乙基哌啶、苄基胺,四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、碱性氨基酸等的盐。无机或金属盐的非限制性实例包括锂、钠、钙、钾、镁盐等。

[0161] 另外,本文所述的化合物的盐可以以水合或非水合(无水)形式存在或与其他溶剂分子作为溶剂化物存在。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。

[0162] 术语“溶剂化物”意指含有化学计量或非化学计量的溶剂的溶剂添加形式。一些化合物倾向于以结晶固态捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂化物。如果溶剂是水,则形成的溶剂化物是水合物,当溶剂是醇时,形成的溶剂化物是醇化物。水合物是通过一个或多个水分子与一个物质结合来形成的,其中水保持其分子态为 $H_2O$ ,此类结合能够形成一种或多种水合物。

[0163] 本文所述的化合物和盐可以以几种互变异构体形式(包括烯醇和亚胺形式,以及酮和烯胺形式以及几何异构体和其混合物)存在。互变异构体以互变异构体形式的混合物存在于溶液中。在固体形式中,通常一个互变异构体占主导。即使可以描述一个互变异构体,但本申请包括本发明化合物的所有互变异构体。互变异构体是平衡存在的并且易于从一种异构体形式转化为另一种的两种或更多种结构异构体中的一种。此反应导致氢原子的形式化迁移,伴随着相邻共轭双键的转换。在可能互变异构化的溶液中,将达到互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比率取决于几个因素,包括温度、溶剂和pH。通过互变异构化可互变的互变异构体的概念称为互变异构。

[0164] 在可能的互变异构的多种类型中,通常观察到两种。在酮-烯醇互变异构中,同时发生电子和氢原子的迁移。

[0165] 互变异构化可以通过以下催化:碱:1.去质子化;2.形成非定域的阴离子(例如,烯醇化物);3.在阴离子的不同位置处质子化;酸:1.质子化;2.形成非定域的阳离子;3.在与阳离子相邻的不同位置处质子化。

[0166] 除非另有说明,否则如本文所用的,以下术语具有以下含义:

[0167] “氨基”是指 $-NH_2$ 基团。

[0168] “氰基”是指 $-CN$ 基团。

[0169] “卤代”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘基团。

[0170] “羟基”(“Hydroxy”或“hydroxyl”)是指 $-OH$ 基团。

[0171] “亚氨基”是指 $=NH$ 取代基。

[0172] “硝基”是指 $-NO_2$ 基团。

[0173] “氧代”是指 $=O$ 取代基。

[0174] “硫代”是指 $=S$ 取代基。

[0175] “烷基”或“烷基基团”是指具有一个至十二个碳原子的完全饱和的、直链或支链的烃链基团,其通过单键附接至分子的其余部分。包括包含从1到12的任何数目的碳原子的烷基。包含最多12个碳原子的烷基是 $C_1-C_{12}$ 烷基,包含最多10个碳原子的烷基是 $C_1-C_{10}$ 烷基,包含最多6个碳原子的烷基是 $C_1-C_6$ 烷基以及包含最多5个碳原子的烷基是 $C_1-C_5$ 烷基。 $C_1-C_5$ 烷基包括 $C_5$ 烷基、 $C_4$ 烷基、 $C_3$ 烷基、 $C_2$ 烷基和 $C_1$ 烷基(即,甲基)。 $C_1-C_6$ 烷基包括以上针对 $C_1-C_5$ 烷基所述的所有部分但还包括 $C_6$ 烷基。 $C_1-C_{10}$ 烷基包括以上针对 $C_1-C_5$ 烷基和 $C_1-C_6$ 烷基所述的所有部分,但还包括 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 和 $C_{10}$ 烷基。类似地, $C_1-C_{12}$ 烷基包括所有前述部分,但还包括 $C_{11}$ 和 $C_{12}$ 烷基。 $C_1-C_{12}$ 烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基(i-propyl, sec-propyl)、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、叔戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬

基、正癸基、正十一基、和正十二基。除非在说明书中另有特别说明，否则烷基基团可以任选地被取代。

[0176] “亚烷基”或“亚烷基链”是指具有一个至十二个碳原子的完全饱和的、直链或支链的二价烃链基团。 $C_1$ - $C_{12}$ 亚烷基的非限制性实例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基、亚乙烯基、亚丙烯基、正亚丁烯基、亚丙炔基、正亚丁炔基。亚烷基链通过单键附接至分子的其余部分并且通过单键连接至基团。亚烷基链与分子的其余部分和与基团的附接点可以通过链中的一个碳或任何两个碳。除非在说明书中另有特别说明，否则亚烷基基团可以任选地被取代。

[0177] “烯基”或“烯基基团”是指具有两个至十二个碳原子并且具有一个或多个碳-碳双键的直链或支链的烃链基团。每个烯基基团均通过单键附接至分子的其余部分。包括包含从2到12的任何数目的碳原子的烯基基团。包含最多12个碳原子的烯基基团是 $C_2$ - $C_{12}$ 烯基，包含最多10个碳原子的烯基基团是 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基，包含最多6个碳原子的烯基基团是 $C_2$ - $C_6$ 烯基以及包含最多5个碳原子的烯基基团是 $C_2$ - $C_5$ 烯基。 $C_2$ - $C_5$ 烯基包括 $C_5$ 烯基、 $C_4$ 烯基、 $C_3$ 烯基、和 $C_2$ 烯基。 $C_2$ - $C_6$ 烯基包括以上针对 $C_2$ - $C_5$ 烯基所述的所有部分但还包括 $C_6$ 烯基。 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基包括以上针对 $C_2$ - $C_5$ 烯基和 $C_2$ - $C_6$ 烯基所述的所有部分，但还包括 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 、和 $C_{10}$ 烯基。类似地， $C_2$ - $C_{12}$ 烯基包括所有前述部分，但还包括 $C_{11}$ 和 $C_{12}$ 烯基。 $C_2$ - $C_{12}$ 烯基的非限制性实例包括乙烯基(ethenyl、vinyl)、1-丙烯基、2-丙烯基(2-propenyl、烯丙基(allyl))、异-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、5-庚烯基、6-庚烯基、1-辛烯基、2-辛烯基、3-辛烯基、4-辛烯基、5-辛烯基、6-辛烯基、7-辛烯基、1-壬烯基、2-壬烯基、3-壬烯基、4-壬烯基、5-壬烯基、6-壬烯基、7-壬烯基、8-壬烯基、1-癸烯基、2-癸烯基、3-癸烯基、4-癸烯基、5-癸烯基、6-癸烯基、7-癸烯基、8-癸烯基、9-癸烯基、1-十一碳烯基、2-十一碳烯基、3-十一碳烯基、4-十一碳烯基、5-十一碳烯基、6-十一碳烯基、7-十一碳烯基、8-十一碳烯基、9-十一碳烯基、10-十一碳烯基、1-十二碳烯基、2-十二碳烯基、3-十二碳烯基、4-十二碳烯基、5-十二碳烯基、6-十二碳烯基、7-十二碳烯基、8-十二碳烯基、9-十二碳烯基、10-十二碳烯基、和11-十二碳烯基。除非在说明书中另有特别说明，否则烷基基团可以任选地被取代。

[0178] “亚烯基”或“亚烯基链”是指具有两个至十二个碳原子并且具有一个或多个碳-碳双键的直链或支链的二价烃链基团。 $C_2$ - $C_{12}$ 亚烯基的非限制性实例包括乙烯、丙烯、丁烯等。亚烯基链通过单键附接至分子的其余部分并且通过单键连接至基团。亚烯基链与分子的其余部分和与基团的附接点可以通过链中的一个碳或任何两个碳。除非在说明书中另有特别说明，否则亚烯基基团可以任选地被取代。

[0179] “炔基”或“炔基基团”是指具有两个至十二个碳原子并且具有一个或多个碳-碳三键的直链或支链的烃链基团。每个炔基基团均通过单键附接至分子的其余部分。包括包含从2到12的任何数目的碳原子的炔基基团。包含最多12个碳原子的炔基基团是 $C_2$ - $C_{12}$ 炔基，包含最多10个碳原子的炔基基团是 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基，包含最多6个碳原子的炔基基团是 $C_2$ - $C_6$ 炔基以及包含最多5个碳原子的炔基基团是 $C_2$ - $C_5$ 炔基。 $C_2$ - $C_5$ 炔基包括 $C_5$ 炔基、 $C_4$ 炔基、 $C_3$ 炔基、和 $C_2$ 炔基。 $C_2$ - $C_6$ 炔基包括以上针对 $C_2$ - $C_5$ 炔基所述的所有部分但还包括 $C_6$ 炔基。 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基包括以上针对 $C_2$ - $C_5$ 炔基和 $C_2$ - $C_6$ 炔基所述的所有部分，但还包括 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 和 $C_{10}$ 炔基。类似地， $C_2$ -

C<sub>12</sub>炔基包括所有前述部分,但还包括C<sub>11</sub>和C<sub>12</sub>炔基。C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等。除非在说明书中另有特别说明,否则烷基基团可以任选地被取代。

[0180] “亚炔基”或“亚炔基链”是指具有两个至十二个碳原子并且具有一个或多个碳-碳三键的直链或支链的二价烃链基团。C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>亚炔基的非限制性实例包括亚乙炔基、亚炔丙基等。亚炔基链通过单键附接至分子的其余部分并且通过单键连接至基团。亚炔基链与分子的其余部分和与基团的附接点可以是通过链中的一个碳或任何两个碳。除非在说明书中另有特别说明,否则亚炔基基团可以任选地被取代。

[0181] “烷氧基”是指具有式-OR<sub>a</sub>的基团,其中R<sub>a</sub>是如上所定义的含有一个至十二个碳原子的烷基、烯基或炔基基团。除非在说明书中另有特别说明,否则烷氧基基团可以任选地被取代。

[0182] “烷基氨基”是指具有式-NHR<sub>a</sub>或-NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>的基团,其中每个R<sub>a</sub>独立地是,如上所定义的含有一个至十二个碳原子的烷基、烯基或炔基基团。除非在说明书中另有特别说明,否则烷基氨基基团可以任选地被取代。

[0183] “烷基羰基”是指-C(=O)R<sub>a</sub>部分,其中R<sub>a</sub>是如上所定义的烷基、烯基或炔基基团。烷基羰基的非限制性实例是甲基羰基(“缩醛”)部分。烷基羰基基团也被称为“C<sub>w</sub>-C<sub>z</sub>酰基”,其中w和z显示如上所定义的R<sub>a</sub>中碳的数目范围。例如,“C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>酰基”是指如上所定义的烷基羰基基团,其中R<sub>a</sub>是如上所定义的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、或C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基基团。除非在说明书中另有特别说明,否则烷基羰基可以任选地被取代。

[0184] “芳基”是指包含氢、6个至18个碳原子和至少一个芳族环的烃环系统基团。出于本发明的目的,芳基基团可以是单环、双环、三环或四环的环系统,其可以包括稠合或桥接的环系统。芳基基团包括但不限于,衍生自以下的芳基基团:苯基(苯)、醋葱烯、萘烯、醋菲烯、葱、萹(azulene)、蒽、荧葱、茛、不对称引达省、对称引达省、茛满、茛、蔡、非那烯、菲、七曜烯、芘、和苯并菲。除非在说明书中另有特别说明,否则术语“芳基”意指包括任选的经取代的芳基基团。

[0185] “芳烷基”或“芳基烷基”是指具有式-R<sub>b</sub>-R<sub>c</sub>的基团,其中R<sub>b</sub>是如上所定义的亚烷基基团并且R<sub>c</sub>是如上所定义的一种或多种芳基基团。芳烷基基团包括但不限于,苄基、二苯基甲基等。除非在说明书中另有特别说明,否则芳烷基基团可以任选地被取代。

[0186] “芳烯基”或“芳基烯基”是指具有式-R<sub>b</sub>-R<sub>c</sub>的基团,其中R<sub>b</sub>是如上所定义的亚烯基基团并且R<sub>c</sub>是如上所定义的一种或多种芳基基团。除非在说明书中另有特别说明,否则芳烯基基团可以任选地被取代。

[0187] “芳炔基”或“芳基炔基”是指具有式-R<sub>b</sub>-R<sub>c</sub>的基团,其中R<sub>b</sub>是如上所定义的亚炔基基团并且R<sub>c</sub>是如上所定义的一种或多种芳基基团。除非在说明书中另有特别说明,否则芳炔基基团可以任选地被取代。

[0188] “碳环基”、“碳环”(“carbocyclic ring”或“carbocycle”)是指环结构,其中形成环的原子各自为碳。碳环可以在环中包含3个至20个碳原子。碳环包括芳基和环烷基。如本文所定义的环境基和环炔基。除非在说明书中另有特别说明,否则碳环基基团可以任选地被取代。

[0189] “环烷基”是指只由碳和氢原子组成的稳定的非芳族单环或多环完全饱和烃基基团,其可以包括具有三个至二十个碳原子(优选具有三至十个碳原子)的稠合、桥接或螺环

系统,并且其通过单键附接至分子的其余部分。单环烷基基团包括例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、和环辛基。多环烷基基团包括例如,金刚烷基、降蒎基、十氢萘基(decaliny1)、7,7-二甲基-二环[2.2.1]庚烷基等。除非在说明书中另有特别说明,否则环烷基基团可以任选地被取代。

[0190] “环烯基”是指只由碳和氢原子组成的,具有一个或多个碳碳双键的稳定的非芳族单环或多环烯基基团,其可以包括具有三个至二十个碳原子(优选具有三至十个碳原子)的稠合、桥接或螺环系统,并且其通过单键附接至分子的其余部分。单环环烯基基团包括例如,环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基等。多环环烯基基团包括例如,二环[2.2.1]庚-2-烯基等。除非在说明书中另有特别说明,否则环烯基基团可以任选地被取代。

[0191] “环炔基”是指只由碳和氢原子组成的,具有一个或多个碳碳三键的稳定的非芳族单环或多环炔基基团,其可以包括具有三个至二十个碳原子(优选具有三至十个碳原子)的稠合、桥接或螺环系统,并且其通过单键附接至分子的其余部分。单环环炔基基团包括例如,环庚炔基、环辛炔基等。除非在说明书中另有特别说明,否则环炔基基团可以任选地被取代。

[0192] “环烷基烷基”是指具有式 $-R_b-R_d$ 的基团,其中 $R_b$ 是如上所定义的亚烷基、亚烯基、或亚炔基基团并且 $R_d$ 是如上所定义的环烷基、环烯基、环炔基基团。除非在说明书中另有特别说明,否则环烷基烷基基团可以任选地被取代。

[0193] “卤代烷基”是指经如上所定义的一个或多个卤代基团取代的如上所定义的烷基基团,例如,三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。除非在说明书中另有特别说明,否则卤代烷基基团可以任选地被取代。

[0194] “卤代烯基”是指经如上所定义的一个或多个卤代基团取代的如上所定义的烯基基团,例如,1-氟丙烯基、1,1-二氟丁烯基等。除非在说明书中另有特别说明,否则卤代烯基基团可以任选地被取代。

[0195] “卤代炔基”是指经如上所定义的一个或多个卤代基团取代的如上所定义的炔基基团,例如,1-氟丙炔基、1-氟丁炔基等。除非在说明书中另有特别说明,否则卤代炔基基团可以任选地被取代。

[0196] “杂环基”、“杂环”(“heterocyclic ring”或“heterocycle”)是指稳定的3元至20元非芳族、部分芳族或芳族环基团,其由两个至十二个碳原子和选自氮、氧和硫组成的组一个至六个杂原子组成。杂环基(heterocyclcyl)或杂环包括如下定义的杂芳基。除非在说明书中另有特别说明,否则杂环基基团可以是单环、双环、三环或四环的环系统,其可以包括稠合、桥接和螺环系统;并且杂环基基团中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化;氮原子可以任选地被季铵化;并且杂环基基团可以部分或完全饱和。此类杂环基基团的实例包括但不限于,氮杂环丙烯基、氧杂丁环基(oextany1)、二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基、1,1-二氧化-硫代吗啉基、吡啶-酮等。杂环基、杂环(heterocyclic ring或heterocycle)通过单键与分子的其余部分附接的点是通过环成员

原子,其可以是碳或氮。除非在说明书中另有特别说明,否则杂环基基团可以任选地被取代。

[0197] “杂环基烷基”是指具有式 $-R_b-R_c$ 的基团,其中 $R_b$ 是如上所定义的亚烷基基团并且 $R_c$ 是如上所定义的杂环基基团。除非在说明书中另有特别说明,否则杂环基烷基基团可以任选地被取代。

[0198] “杂环基烯基”是指具有式 $-R_b-R_c$ 的基团,其中 $R_b$ 是如上所定义的亚烯基基团并且 $R_c$ 是如上所定义的杂环基基团。除非在说明书中另有特别说明,否则杂环基烯基基团可以任选地被取代。

[0199] “杂环基炔基”是指具有式 $-R_b-R_c$ 的基团,其中 $R_b$ 是如上所定义的亚炔基基团并且 $R_c$ 是如上所定义的杂环基基团。除非在说明书中另有特别说明,否则杂环基炔基基团可以任选地被取代。

[0200] “N-杂环基”是指含有至少一个氮的如上所定义的杂环基基团,并且其中杂环基基团与分子的其余部分的附接点是通过杂环基基团中的氮原子。除非在说明书中另有特别说明,否则N-杂环基基团可以任选地被取代。

[0201] “杂芳基”是指5元至20元环系统基团,一个至十三个碳原子和选自氮、氧和硫的一个至六个杂原子作为环成员。出于本发明的目的,杂芳基基团可以是单环、双环、三环或四环的环系统,其可以包括稠合或桥接的环系统,其中含有杂原子环成员的至少一个环是芳香族的。杂芳基基团中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化并且氮原子可以任选被季铵化。实例包括但不限于,氮杂环庚烯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡啶基(benzindolyl)、苯并二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]氧杂萘基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二噁英基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基(benzopyranonyl)、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基(benzofuranonyl)、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基(furanonyl)、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、异喹啉基、吡嗪基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧杂氮杂萘基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑并吡啶、喹啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、和噻吩基(thiophenyl)(即噻吩基(thienyl))。除非在说明书中另有特别说明,否则杂芳基基团可以任选地被取代。

[0202] “N-杂芳基”是指含有至少一个氮的如上所定义的杂芳基基团,并且其中杂芳基基团与分子的其余部分的附接点是通过杂芳基基团中的氮原子。除非在说明书中另有特别说明,否则N-杂芳基基团可以任选地被取代。

[0203] “杂芳基烷基”是指具有式 $-R_b-R_f$ 的基团,其中 $R_b$ 是如上所定义的亚烷基链并且 $R_f$ 是如上所定义的杂芳基基团。除非在说明书中另有特别说明,否则杂芳基烷基基团可以任选地被取代。

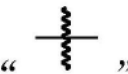
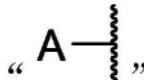
[0204] “杂芳基烯基”是指具有式 $-R_b-R_f$ 的基团,其中 $R_b$ 是如上所定义的亚烯基链并且 $R_f$ 是如上所定义的杂芳基基团。除非在说明书中另有特别说明,否则杂芳基烯基基团可以任

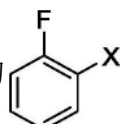
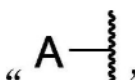
选地被取代。

[0205] “杂芳基炔基”是指具有式 $-R_b-R_f$ 的基团,其中 $R_b$ 是如上所定义的亚炔基链并且 $R_f$ 是如上所定义的杂芳基基团。除非在说明书中另有特别说明,否则杂芳基炔基基团可以任选地被取代。

[0206] “硫代烷基”是指具有式 $-SR_a$ 的基团,其中 $R_a$ 是如上所定义的含有一个至十二个碳原子的烷基、烯基或炔基基团。除非在说明书中另有特别说明,否则硫代烷基基团可以任选地被取代。

[0207] 本文所用的术语“取代的”意指以上基团(例如,烷基、亚烷基、烯基、亚烯基、炔基、亚炔基、烷氧基、烷基氨基、烷基羰基、硫代烷基、芳基、芳烷基、碳环基、环烷基、环烯基、环炔基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基等)中的任一种中,其中至少一个氢原子被与非氢原子键接的键替代,该非氢原子如但不限于:卤素原子,如F、Cl、Br和I;基团(如羟基基团、烷氧基基团和酯基团)中的氧原子;基团(如硫醇基团、硫代烷基基团、砜基团、磺酰基基团和亚砜基团)中的硫原子;基团(如胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、酰亚胺、和烯胺)中的氮原子;基团(如三烷基甲硅烷基基团,二烷基芳基甲硅烷基基团,烷基二芳基甲硅烷基基团、和三芳基甲硅烷基基团)中的硅原子;和在各种其他基团中的其他杂原子。“取代的”还意指以上基团中的任一种中,其中一个或多个氢原子被与杂原子键接的高阶键(例如,双键或三键)替代,该杂原子如氧代、羰基、羧基、和酯基团中氧;和基团(如亚胺、肟、肟、和腈)中的氮。例如,“取代的”包括以上基团中的任一种中,其中一个或多个氢原子被 $-NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)R_h$ 、 $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)OR_h$ 、 $-NR_gSO_2R_h$ 、 $-OC(=O)NR_gR_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-OSO_2R_g$ 、 $-SO_2OR_g$ 、 $=NSO_2R_g$ 、和 $-SO_2NR_gR_h$ 替代。“取代的”还意指以上基团中的任一种中,其中一个或多个氢原子被 $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_g$ 、 $-C(=O)NR_gR_h$ 、 $-CH_2SO_2R_g$ 、 $-CH_2SO_2NR_gR_h$ 替代。在前述内容中, $R_g$ 和 $R_h$ 是相同的或不同的并且独立地是氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烯基、环炔基、环烷基烷基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基。“取代的”进一步意指以上基团中的任一种中,其中一个或多个氢原子被与以下键接的键替代:氨基、氰基、羟基、亚氨基、硝基、氧代、硫代、卤代、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烯基、环炔基、环烷基烷基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基基团。此外,每个前述取代基均可以任选地被以上取代基中的一个或多个取代。

[0208] 如本文所用的,符号“” (在下文中可以被称为“附接点键(a point of attachment bond)”)表示两个化学实体之间的附接点的键,其中一个被描绘为附接至附接点的键并且另一个未描绘为附接至附接点的键。例如,“”表示化学实体“A”经由附接点键与另一个化学实体键接。此外,可以通过推断来指定与未描述的化学实体附接的特

定点。例如,化合物 (其中X是“”)推断出附接点键是一种键,通过该键,X被

描绘为在相对于氟的邻位上附接至苯环。

[0209] 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了肠道和局部施用以外的施用方式,如注射,并且包括但不限于静脉内、肌肉内、胸膜内、血管内、心包内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、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、以及胸骨内注射和输注。

[0210] 术语“治疗”是本领域公认的并且包括抑制受试者的疾病、障碍或病症,例如,阻碍其进展;和缓解疾病、障碍或病症,例如引起疾病、障碍和/或病症的消退。治疗疾病或病症包括改善特定疾病或病症的至少一种症状,即使潜在的病理生理学不受影响。

[0211] 术语“预防”是本领域公认的并且包括阻止疾病、障碍或病症在受试者中发生,该受试者可能易患有该疾病、障碍或病症但是尚未被诊断为患有其。预防与疾病有关的病症包括在诊断出疾病后但在诊断出病症前停止该病症的发生。

[0212] 通过本主题方法治疗的“患者”、“受试者”或“宿主”可以意指人或非人动物,如哺乳动物、鱼、鸟、爬行动物或两栖动物。因此,本文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、牛、猫、豚鼠或啮齿动物。该术语不表示特定年龄或性别。因此,旨在覆盖成年和新生受试者,以及胎儿,无论是男性还是女性。在一方面,受试者是哺乳动物。患者是指患有疾病或障碍的受试者。

[0213] 术语“预防性”或“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。如果在不希望的病症(例如,宿主动物的疾病或其他不希望的状态)的临床表现之前施用,则该治疗是预防性的(即,它保护宿主对抗不希望的病症的发展),而如果在不希望的病症的表现之后施用,则该治疗是治疗性的(即,它旨在减弱、改善或稳定存在的希望的病症或其副作用)。

[0214] 术语“治疗剂”、“药物(drug)”、“药剂(medicament)”和“生物活性物质”是本领域公认的并且包括在患者或受试者中局部或全身性地起作用以治疗疾病或病症的生物学、生理学或药理学活性物质的分子和其他药剂。这些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、极性分子或能形成氢键合的分子复合物;它们可以是醚、酯、酰胺等形式的前药,当施用于患者或受试者时将把这些前药生物活化。

[0215] 短语“治疗有效量”或“药有效量”是本领域公认的术语。在某些实施例中,该术语是指在适用于任何医学治疗的合理的利益/风险比下产生一些所希望的效果的治疗剂的量。在某些实施例中,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。有效量可以取决于诸如以下的此类因素而变化:如治疗的疾病或病症,施用的特定靶向构建物、受试者的大小或者疾病或病症的严重性。本领域普通技术人员可以经验确定特定化合物的有效量而无需过多实验。在某些实施例中,体内使用的治疗剂的治疗有效量将可能取决于许多因素,这些因素包括:药剂从聚合物基质中释放的速率,其将部分取决于聚合物的化学和物理特性;药剂的特性;施用的模式和方法;和除药剂外并入聚合物基质的任何其他材料。

[0216] 术语“ED50”是本领域公认的。在某些实施例中,ED50意指药物产生其最大响应或作用的50%的剂量或可替代地在50%的测试受试者或制剂中产生预定响应的剂量。术语“LD50”是本领域公认的。在某些实施例中,LD50意指在50%的测试受试者中致死的药物的

剂量。术语“治疗指数”是本领域公认的术语（其是指药物的治疗指数），被定义为LD50/ED50。

[0217] 术语“IC<sub>50</sub>”或“半最大抑制浓度”旨在指抑制50%的生物学过程或过程的组分（包括蛋白质、亚基、细胞器、核糖核蛋白等）所需的物质（例如，化合物或药物）的浓度。

[0218] “任选的”或“任选地”意指随后描述的情况可能发生或可能不发生，因此该描述包括其中该情况发生的情形以及其中其不发生的情形。例如，短语“任选地被取代”意指在给定原子上可以存在或可以不存在非氢取代基，并且因此，本说明书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。

[0219] 在整个说明书中，当组合物被描述为具有、包括或包含具体组分时，预期组合物也基本上由列举的组分组成、或由列举的组分组成。类似地，在方法或工艺被描述为具有、包括或包含具体工艺步骤的情况下，这些工艺也基本上由列举的加工步骤组成、或由列举的加工步骤组成。进一步，应当理解，步骤的顺序或用于执行某些动作的顺序并不重要，只要本文所述的组合物和方法保持可操作即可。另外，可以同时进行两个或更多个步骤或动作。

[0220] 除非另有说明，否则本文所用的所有百分比和比率均按重量计。

[0221] 术语“赘生物”是指由于赘生物形成的任何异常细胞块或组织块。赘生物可以是良性的、潜在地恶性的（癌前的）、或恶性的（癌性的）。赘生物的一个例子是腺瘤。

[0222] 术语“腺瘤”、“结肠腺瘤”和“息肉”在本文中用于描述结肠的任何癌前赘生物。

[0223] 本文所用的，术语“结肠”旨在涵盖右结肠（包括盲肠）、横结肠、左结肠和直肠。

[0224] 术语“结直肠癌”和“结肠癌”在本文中可互换地使用，是指结肠（包括直肠，如上文所定义的）的任何癌性的赘生物。

[0225] 术语“基因表达”或“蛋白质表达”包括与样品中存在的基因转录物或蛋白质的量有关的任何信息，以及关于产生或积累或降解基因或蛋白质的速率的信息（例如，报告基因数据、核失控实验(nuclear runoff experiment)数据、脉冲追踪数据等）。某些种类的数据可能被视为与基因和蛋白质表达有关。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，并且此类数据旨在被包括在短语“基因或蛋白质表达信息”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、无单位度量等形式提供；术语“信息”不限于任何特定的表示方式并且旨在意指提供相关信息的任何表示。术语“表达水平”是指反映在基因或蛋白质表达数据中或源自其的量，无论该数据是针对基因转录物积累或蛋白质积累或蛋白质合成速率等。

[0226] 术语“健康”和“正常”在本文中可互换地使用，是指无疾病病症（至少在检测范围内）的受试者或特定细胞或组织。

[0227] 术语“核酸”是指多核苷酸，如脱氧核糖核酸(DNA)，以及在适当的情况下，是指核糖核酸(RNA)。该术语还应理解为包括由核苷酸类似物制成的RNA或DNA的类似物，和单链（例如正义或反义）和双链多核苷酸（当适用于所述的实施例时）。在实施例中，“核酸”是指抑制性核酸。抑制性核酸化合物的一些类别包括反义核酸、RNAi构建体和催化核酸构建体。核酸的此类类别在本领域中是众所周知的。

[0228] 本文所述的实施例涉及调节SCD活性（例如，15-PGDH活性），调节组织前列腺素水平，和/或治疗其中期望调节15-PGDH活性和/或前列腺素水平的疾病、障碍、或病症的化合物和方法。

[0229] 将15-PGDH表达或15-PGDH活性的“抑制剂”、“激活剂”和“调节剂”分别用于指抑制、激活、或调节分子(使用针对15-PGDH表达或15-PGDH活性的体外和体内测定鉴定),例如配体、激动剂、拮抗剂和其同源物和模拟物。术语“调节剂”包括抑制剂和激活剂。抑制剂是例如抑制15-PGDH的表达或结合,部分或完全地阻断刺激,减少、预防、延迟激活,灭活、脱敏或下调15-PGDH的活性的药剂,例如拮抗剂。激活剂是例如诱导或激活15-PGDH的表达或结合,刺激、稳定、增加、开启、激活、促进或增强激活,敏化或上调15-PGDH的活性的药剂,例如激动剂。调节剂包括天然存在的和合成的配体、小的化学分子等。

#### [0230] 披露的化合物

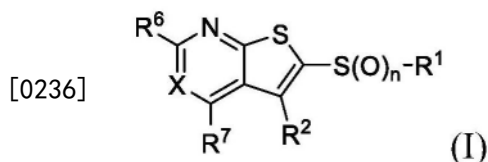
[0231] 本文所述的15-PGDH抑制剂可提供用于升高组织中前列腺素水平的药理学方法。前列腺素的已知活性包括促进毛发生长、促进皮肤色素沉着、和促进皮肤变黑或皮肤晒黑的出现。前列腺素的已知活性还包括改善肺动脉高压。出于包括以下的目的,本文所述的15-PGDH抑制剂还可用于增加组织干细胞数目:增加对由辐射造成的组织损害的抵抗力、增加对环境暴露于辐射的抗性、增加干细胞数目以增加骨髓或其他类型的移植的适合性(通过在收获移植的组织前体内暴露于本文所述的15-PGDH抑制剂以增加干细胞数量,或通过移植进受体宿主之前收获的组织体外暴露,或通过移植接受者的治疗)。本文所述的15-PGDH抑制剂也可以用于将包括促进肝再生(包括肝切除后的肝再生和毒性侵损(例如可以是对乙酰氨基酚过量的毒性侵损)后的肝再生)的目的。还已知前列腺素信号传导可促进伤口愈合、保护胃免于溃疡、并促进胃和肠溃疡的愈合。另外,本文所述的15-PGDH抑制剂可以在角质化细胞的培养物的“愈合”划痕中促进人角质化细胞的活性。因此,本文所述的15-PGDH抑制剂也可用于愈合其他组织(包括但不限于皮肤)的溃疡,并且包括但不限于糖尿病性溃疡。此外,本文所述的15-PGDH抑制剂可用于治疗勃起功能障碍。

[0232] 可以使用测定(其中,将假定的调节剂化合物应用于表达15-PGDH的细胞)来鉴定本文所述的15-PGDH抑制剂并且然后确定对15-PGDH活性的功能作用。将用潜在的激活剂、抑制剂或调节剂处理的包含15-PGDH的样品或测定与无抑制剂、激活剂或调节剂的对照样品进行比较,以检查作用的程度。将对照样品(未用调制剂处理)的相对15-PGDH活性值指定为100%。当相对于对照的15-PGDH活性值是约80%,任选地50%或25%、10%、5%或1%时,实现了15-PGDH的抑制。

[0233] 作为SCD的调节剂来测试的药剂(例如15-PGDH)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。通过自动化的测定步骤并将来自任何方便来源的化合物提供给测定(典型地平行运行(例如,以微量滴定形式在机械测定中在微量滴定板上))来设计测定,以筛查大型化学文库。调节剂还包括设计成增加15-PGDH mRNA的水平或mRNA的翻译水平的药剂。

[0234] 在实施例中,SCD的调节剂可以是SCD抑制剂,可以将该SCD抑制剂以有效抑制短链脱氢酶的活性的量施用于受试者的组织或血液。该SCD抑制剂可以是15-PGDH抑制剂,可以将该15-PGDH抑制剂以有效增加组织或血液中的前列腺素水平的量施用于受试者的组织或血液。15-PGDH抑制剂可以包括具有式(I)的结构的化合物:

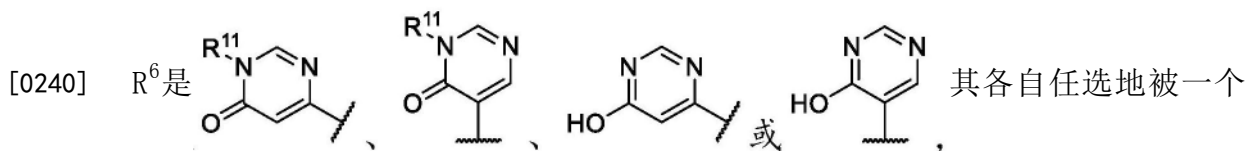
[0235] 15-PGDH抑制剂可以包括具有式(I)的结构的化合物:



[0237] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物,其中:

[0238]  $R^1$ 是烷基、卤代烷基、环烷基、亚烷基-环烷基、亚烷基-烷氧基、杂环基、或亚烷基-杂环基;

[0239]  $R^2$ 是 $-NH_2$ 、CN、或 $-NHC(O)$  ( $C_1$ - $C_6$ 烷基);



或多个 $R^3$ 取代;

[0241]  $R^7$ 是烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-C(O)$ -烷基、

[0242]  $-C(O)O$ -烷基、或 $-C(O)NR^5$ -烷基,其各自任选地被一个或多个 $R^4$ 取代;

[0243]  $R^3$ 是 $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)$  (亚烷基- $-OH$ )、 $-N(R^5)$  (亚烷基- $-O$ -烷基)、烷基、 $-O$ -亚烷基- $-OH$ 、卤代烷基、环烷基、杂环基、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-C(O)N(R^5)$  (亚烷基- $-OH$ )、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)O$ -烷基、或 $-S(O)_m$ -烷基,其中该环烷基和该杂环基各自任选地被 $R^{10}$ 取代;

[0244]  $R^4$ 是氧代、卤素、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $-OH$ 、 $-S(O)_m$ -烷基、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)$ -环烷基、烷基、 $-O$ -亚烷基- $-O$ -烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环基、或亚烷基-芳基,其任选地被 $R^8$ 取代;

[0245] 每个 $R^5$ 独立地是H、烷基、 $-O$ -亚烷基- $-OH$ ,其任选地被以下取代: $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $-NH_2$ 、 $-O$ -亚烷基- $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -亚烷基- $-O$ -亚烷基- $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $-O$ -亚烷基- $-NH_2$ 、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)O$ -烷基、 $-O$ -亚烷基- $-COOH$ 、或 $-S(O)_m$ -烷基;

[0246]  $R^8$ 是卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基;

[0247]  $R^9$ 是H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;

[0248]  $R^{10}$ 是 $-OH$ 、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基;

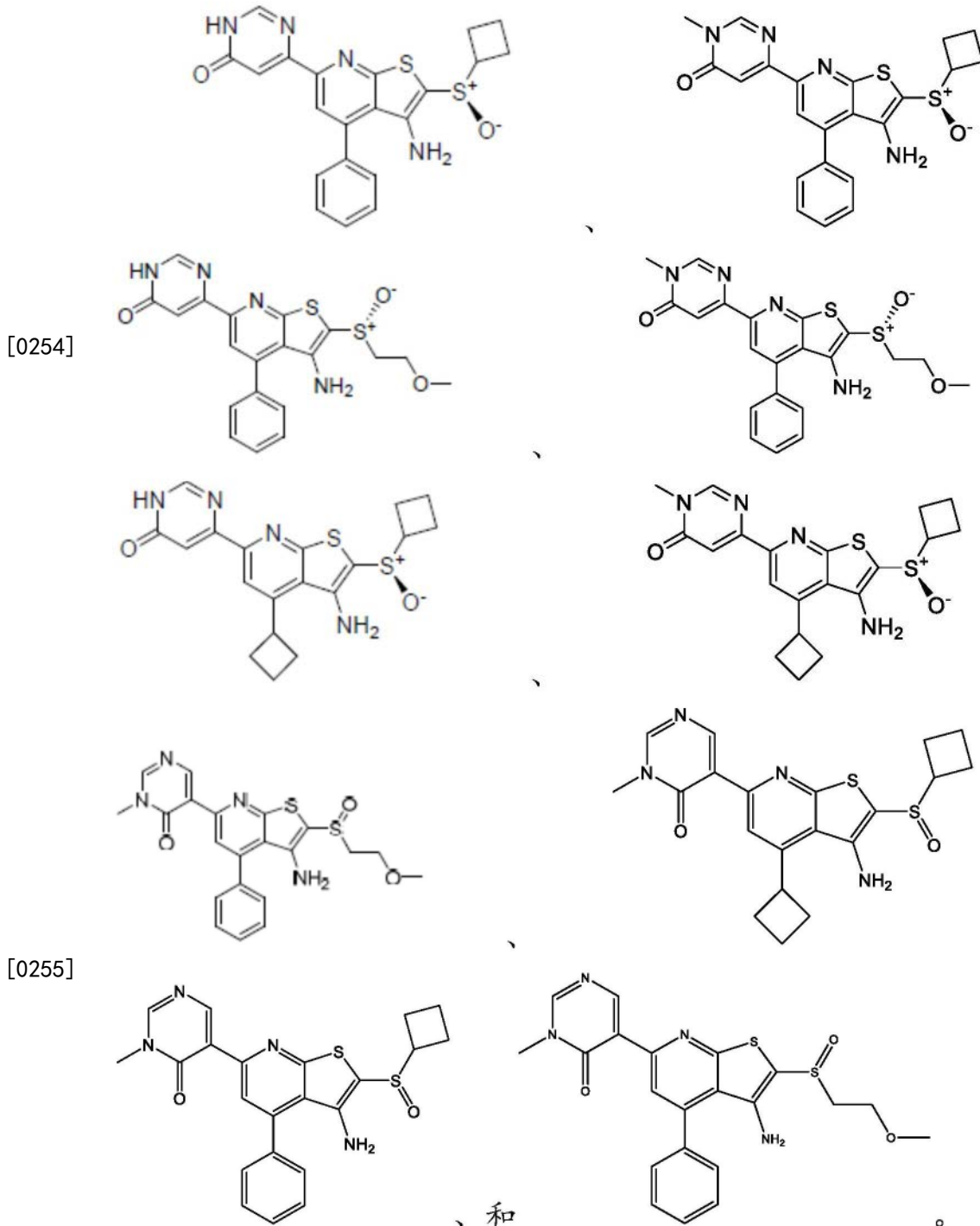
[0249]  $R^{11}$ 是H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;

[0250] X是N或CH;

[0251] m是0、1、或2;并且

[0252] n是0、1或2。

[0253] 在实施例中,具有式(I)的化合物不是:



[0256] 在具有式(I)的化合物的实施例中,  $R^1$  是  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、或  $-(C_1-C_3$  亚烷基)  $-(C_1-C_3$  烷氧基)。在实施例中,  $R^1$  是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、 $-(CH_2)_p$ -环丙基、 $-(CH_2)_p$ -环丁基、 $-(CH_2)_p$ -环戊基、 $-(CH_2)_p$ -环己基、或  $-(CH_2)_p-OCH_3$ ; 其中  $p$  是 1、2、或 3。

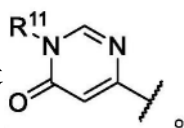
[0257] 在具有式(I)的化合物的实施例中,  $R^2$  是  $NH_2$ 。

[0258] 在具有式(I)的化合物的实施例中,  $R^3$  是卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、或  $C_1$ - $C_6$  烷氧基。

[0259] 在具有式(I)的化合物的实施例中, 当  $R^4$  是氧代并且  $R^7$  是芳基或杂芳基时, 氧代不违反该芳基或该杂芳基的化合价。在实施例中, 当  $R^7$  是芳基或杂芳基时,  $R^4$  不是氧代。在实施例中,  $R^4$  是卤素、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $-OH$ 、 $-S(O)_m$ -烷基、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)$ -环烷

基、烷基、-亚烷基-0-烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环基、或-亚烷基-芳基,其任选地被 $R^8$ 取代。

[0260] 在具有式(I)的化合物的实施例中, $R^6$ 是



[0261] 在具有式(I)的化合物的实施例中, $R^{11}$ 是H或甲基。

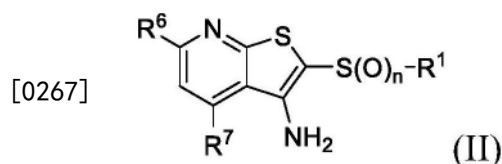
[0262] 在具有式(I)的化合物的实施例中, $R^7$ 是苯基、烷基、或环烷基,其各自任选地被一个或多个 $R^4$ 取代。

[0263] 在具有式(I)的化合物的实施例中, $R^7$ 是线性的或分支的、非环状的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在实施例中, $R^7$ 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、或叔丁基。在实施例中, $R^7$ 是异丙基。

[0264] 在具有式(I)的化合物的实施例中,X是CH。

[0265] 在具有式(I)的化合物的实施例中,n是1。

[0266] 本披露还涉及具有式(II)的化合物



[0268] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物,其中:

[0269]  $R^1$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、或-( $C_1$ - $C_3$ 亚烷基)-( $C_1$ - $C_3$ 烷氧基);

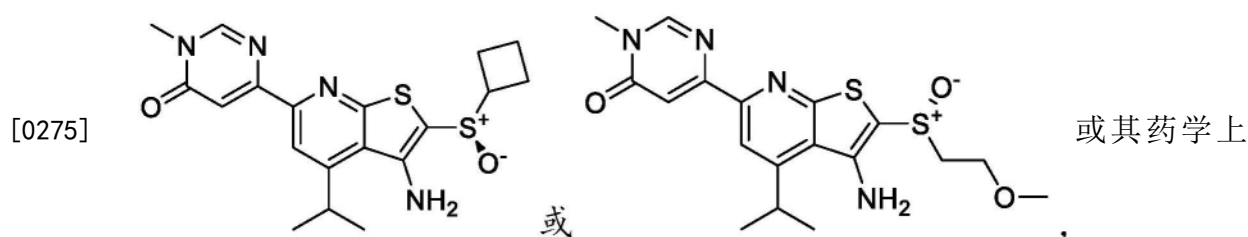
[0270]  $R^6$ 是

[0271]  $R^7$ 是线性的或分支的、非环状的 $C_1$ - $C_6$ 烷基(例如,异丙基)。

[0272]  $R^{11}$ 是H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;并且

[0273] n是0、1或2。

[0274] 在具有式(I)或(II)的化合物的实施例中,该化合物选自

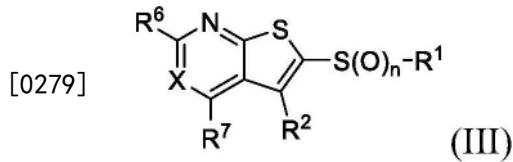


可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物。

[0276] 在实施例中并且不受理论约束,申请人出人意料地并且意外地发现在具有式(I)和(II)的化合物的 $R^7$ 位置处的线性的或分支的、非环状的烷基基团改善了化合物的溶解度和代谢稳定性。

[0277] 在实施例中, $R^7$ 是异丙基。

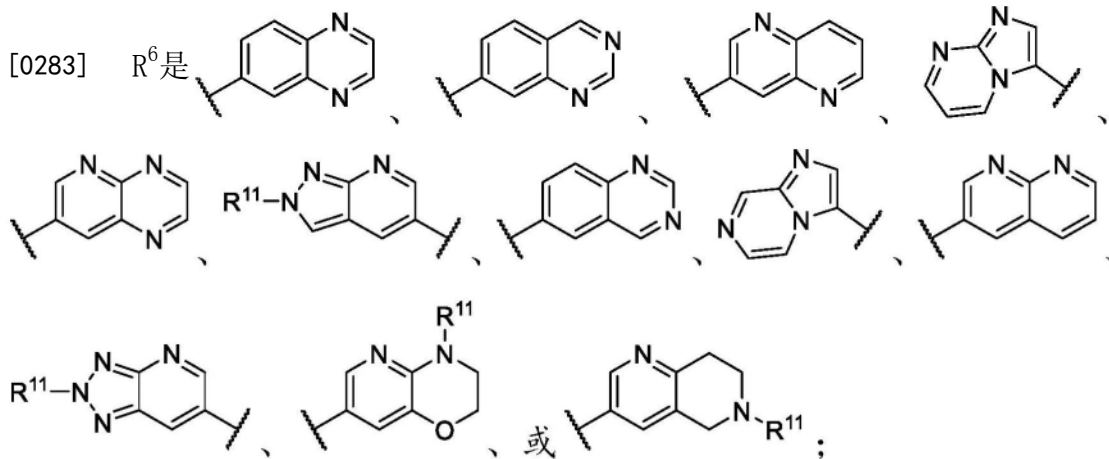
[0278] 本披露还涉及具有式(III)的化合物:



[0280] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物,其中:

[0281]  $R^1$ 是烷基、卤代烷基、环烷基、亚烷基-环烷基、亚烷基-烷氧基、杂环基、或亚烷基-杂环基;

[0282]  $R^2$ 是 $-NH_2$ 、 $CN$ 、或 $-NHC(O)$  ( $C_1$ - $C_6$ 烷基);



[0284]  $R^7$ 是烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)O$ -烷基、或 $-C(O)NR^5$ -烷基,其各自任选地被一个或多个 $R^4$ 取代;

[0285]  $R^4$ 是氧代、卤素、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $OH$ 、 $-S(O)_m$ -烷基、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)$ -环烷基、烷基、 $-O$ -亚烷基- $O$ -烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环基、或 $-O$ -亚烷基-芳基,其任选地被 $R^8$ 取代;

[0286] 每个 $R^5$ 独立地是 $H$ 、烷基、 $-O$ -亚烷基- $OH$ ,其任选地被以下取代: $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $NH_2$ 、 $-O$ -亚烷基- $N(R^9)_2$ 、 $-O$ -亚烷基- $O$ -亚烷基- $OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $O$ -亚烷基- $NH_2$ 、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)O$ -烷基、 $-O$ -亚烷基- $COOH$ 、或 $-S(O)_m$ -烷基;

[0287]  $R^8$ 是卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基;

[0288]  $R^9$ 是 $H$ 或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;

[0289]  $R^{11}$ 是 $H$ 或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;

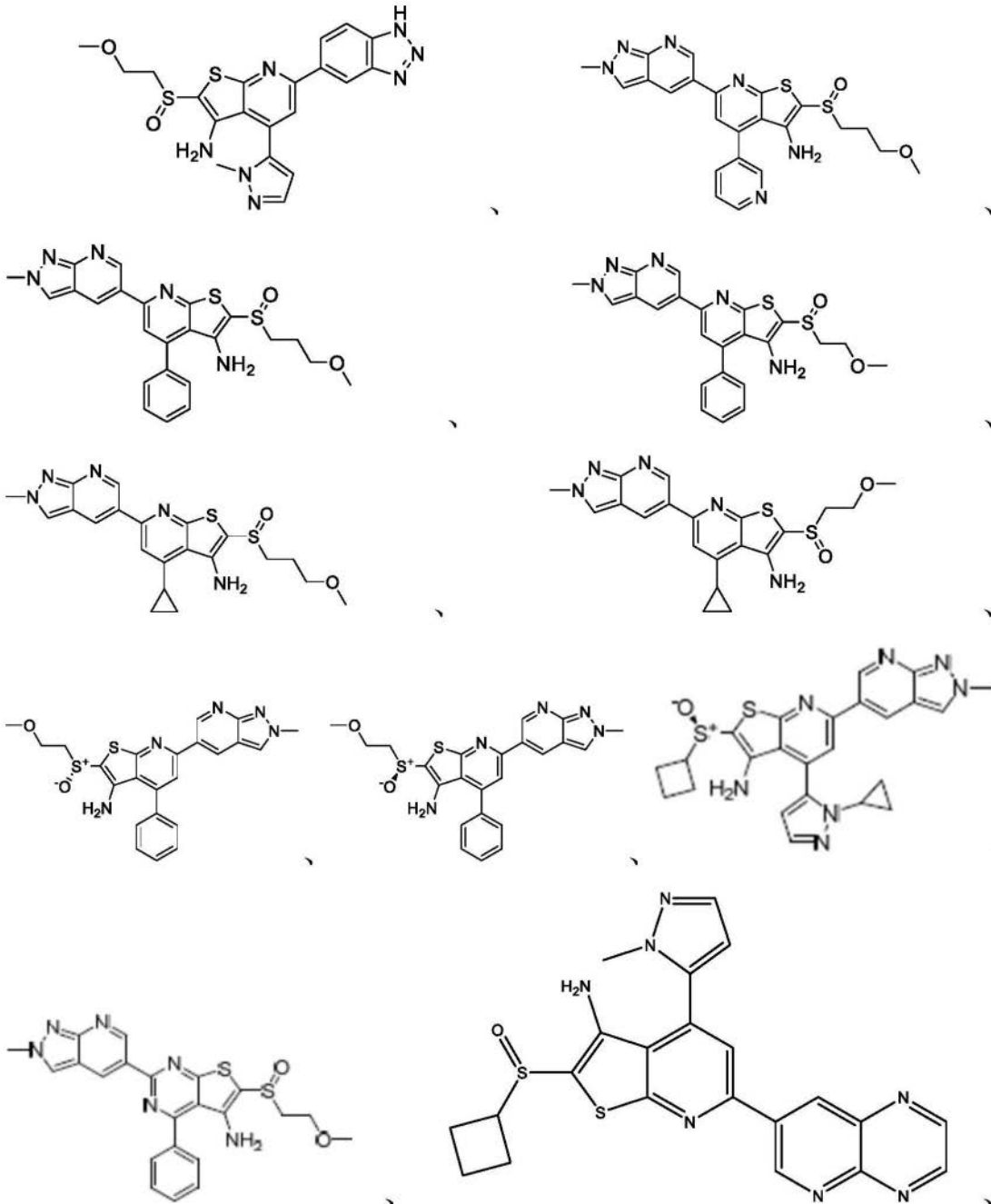
[0290]  $X$ 是 $N$ 或 $CH$ ;

[0291]  $m$ 是 $0$ 、 $1$ 、或 $2$ ;并且

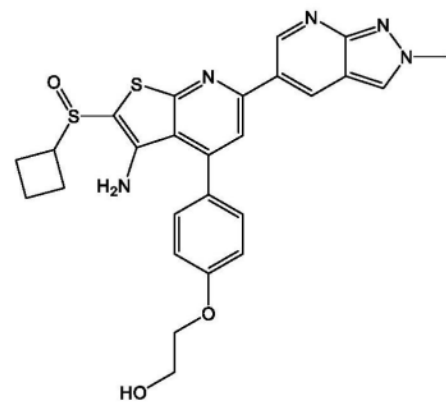
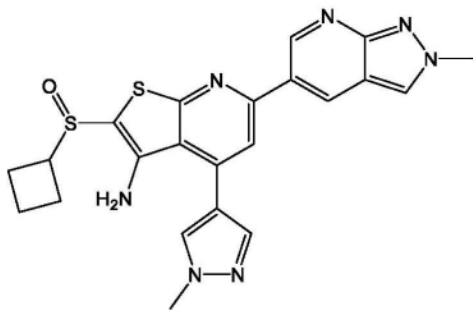
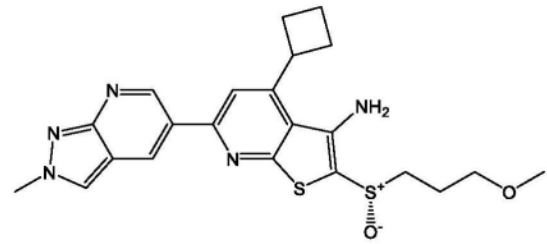
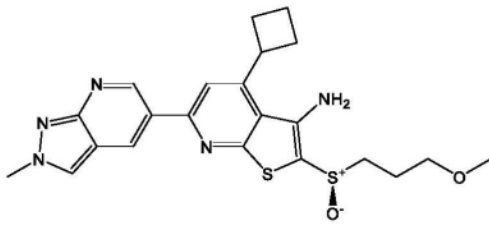
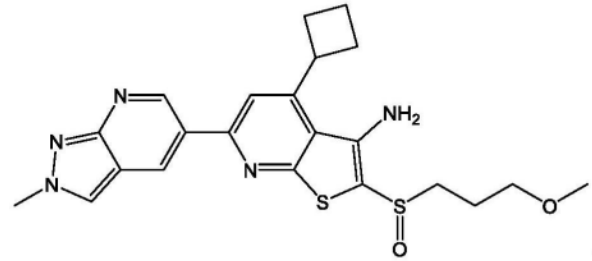
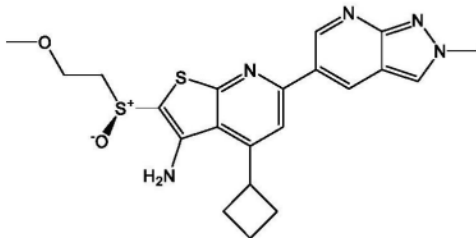
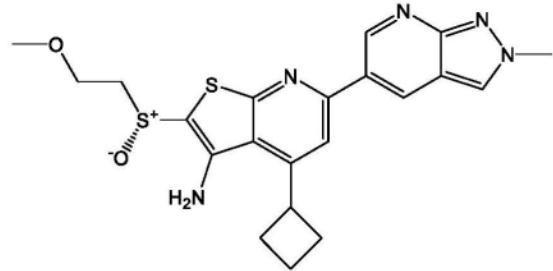
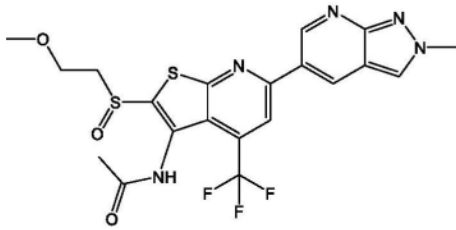
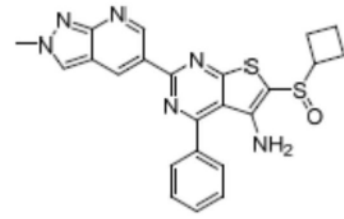
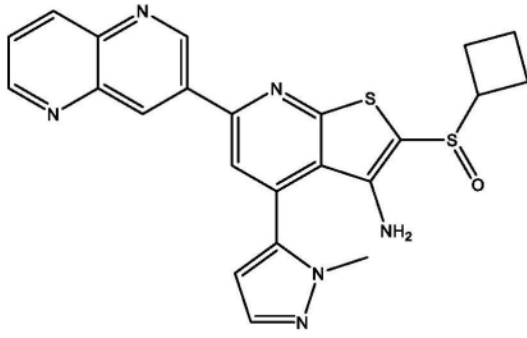
[0292]  $n$ 是 $0$ 、 $1$ 或 $2$ 。

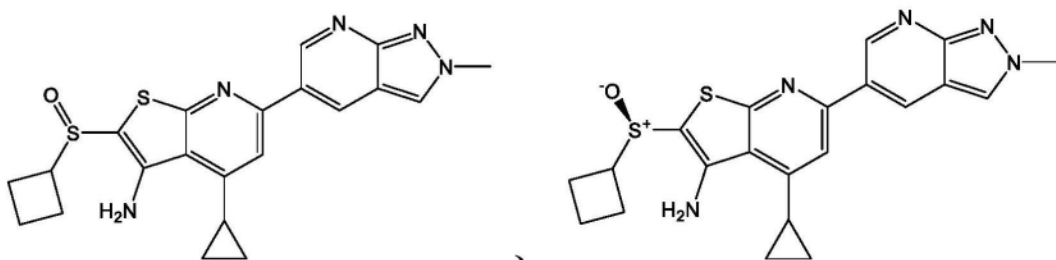
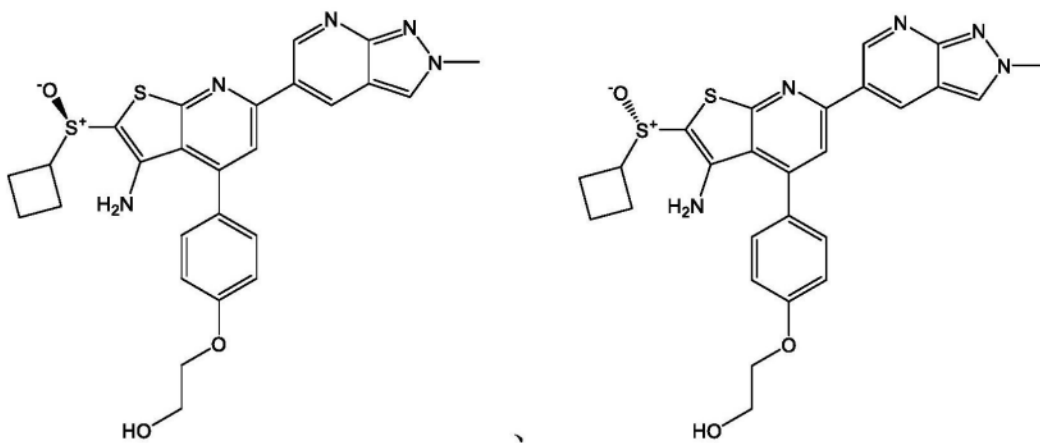
[0293] 在具有式(III)的化合物的实施例中,该化合物不是:

[0294]

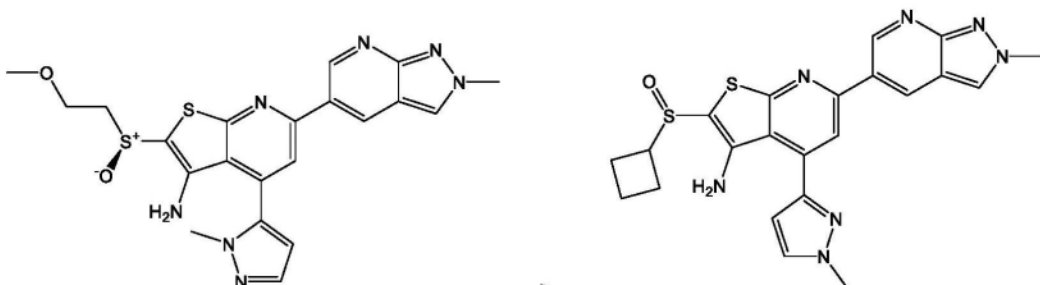
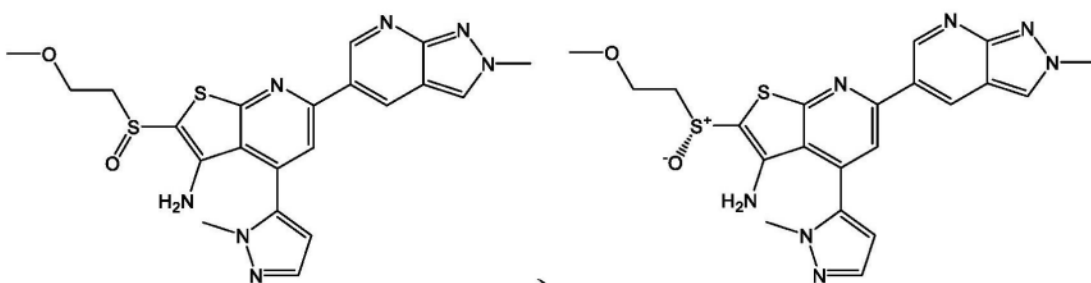
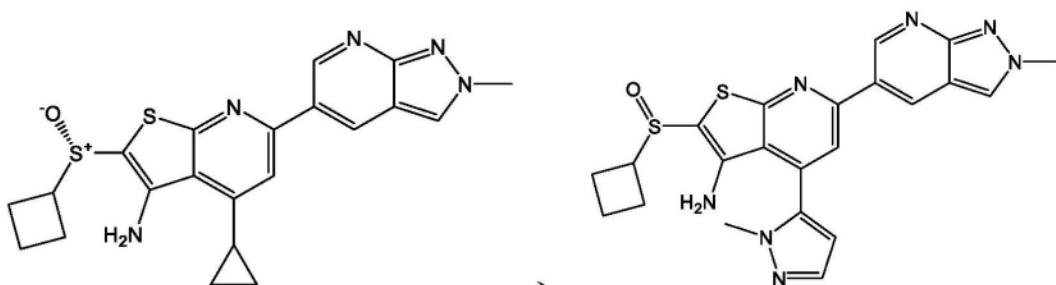


[0295]

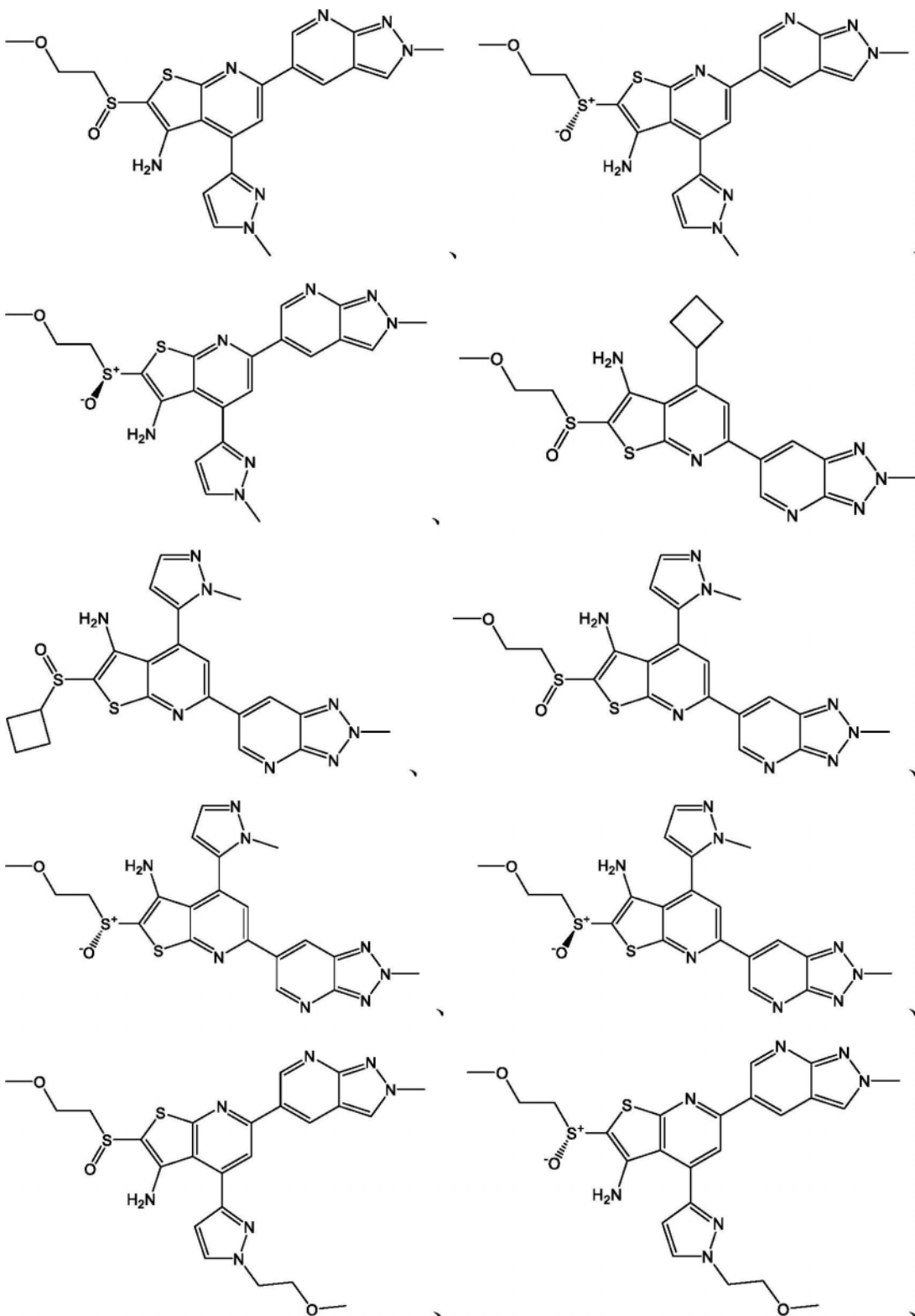




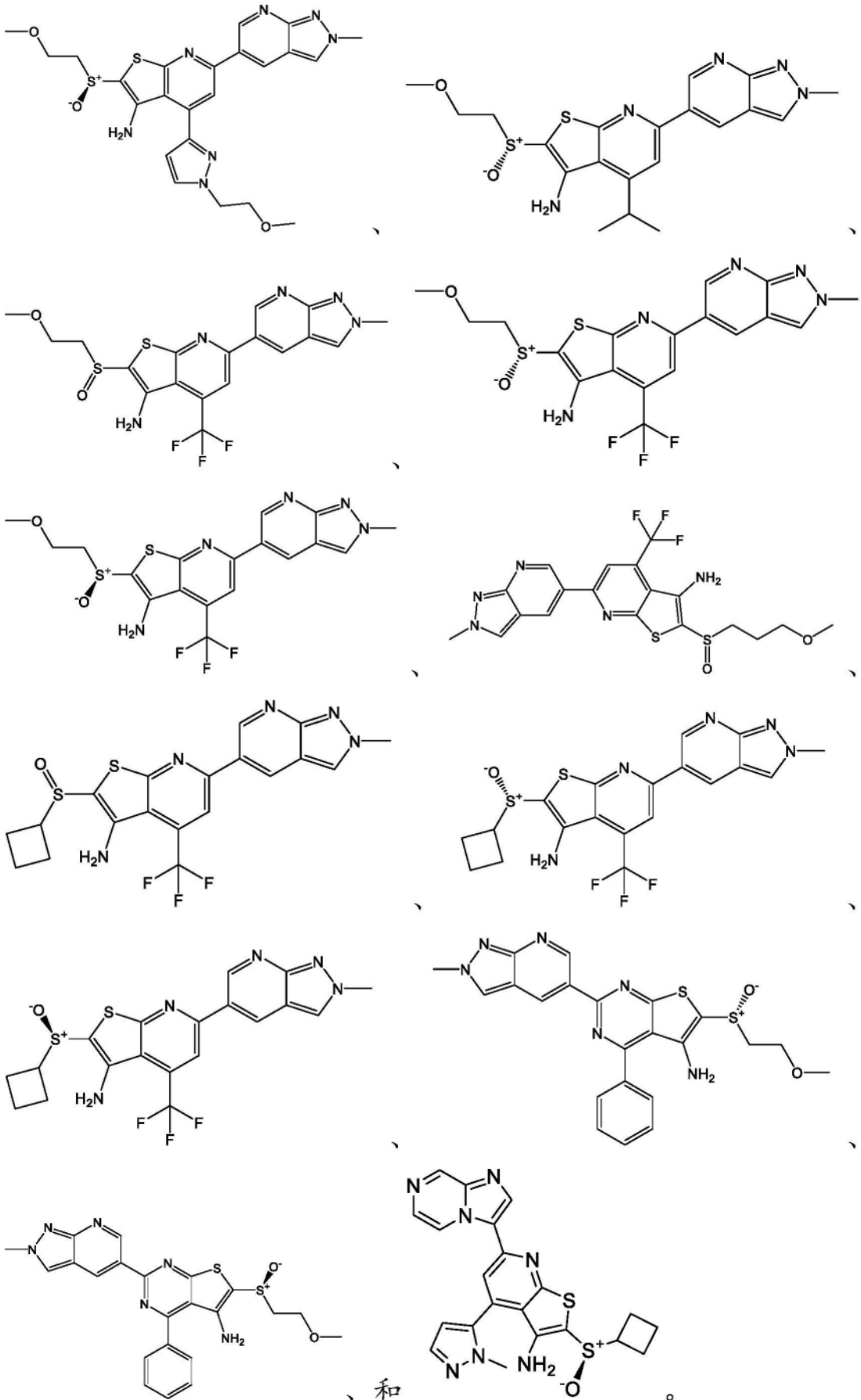
[0296]



[0297]



[0298]



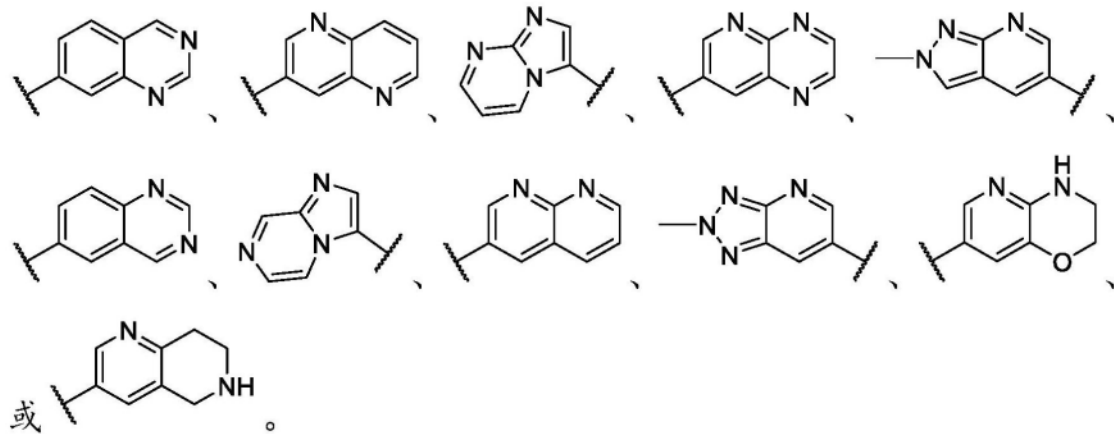
[0300] 在具有式 (III) 的化合物的实施例中, R<sup>1</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、或 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 亚烷

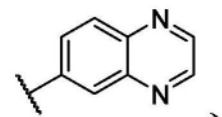
基) - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基)。在实施例中, R<sup>1</sup>是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-环丙基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-环丁基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-环戊基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-环己基、或-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OCH<sub>3</sub>;其中p是1、2、或3。

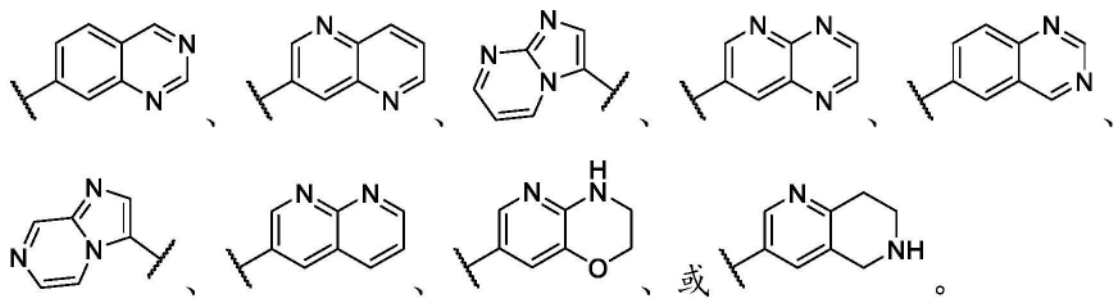
[0301] 在具有式(III)的化合物的实施例中, R<sup>2</sup>是NH<sub>2</sub>或-CN。

[0302] 在具有式(III)的化合物的实施例中, 当R<sup>4</sup>是氧代并且R<sup>7</sup>是芳基或杂芳基时, 氧代不违反该芳基或该杂芳基的化合价。在实施例中, 当R<sup>7</sup>是芳基或杂芳基时, R<sup>4</sup>不是氧代。在实施例中, R<sup>4</sup>是卤素、-CN、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-OH、-O-亚烷基-OH、-S(O)<sub>m</sub>-烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-环烷基、烷基、-亚烷基-O-烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环基、或-亚烷基-芳基, 其任选地被R<sup>8</sup>取代。

[0303] 在具有式(III)的化合物的实施例中, R<sup>6</sup>是 



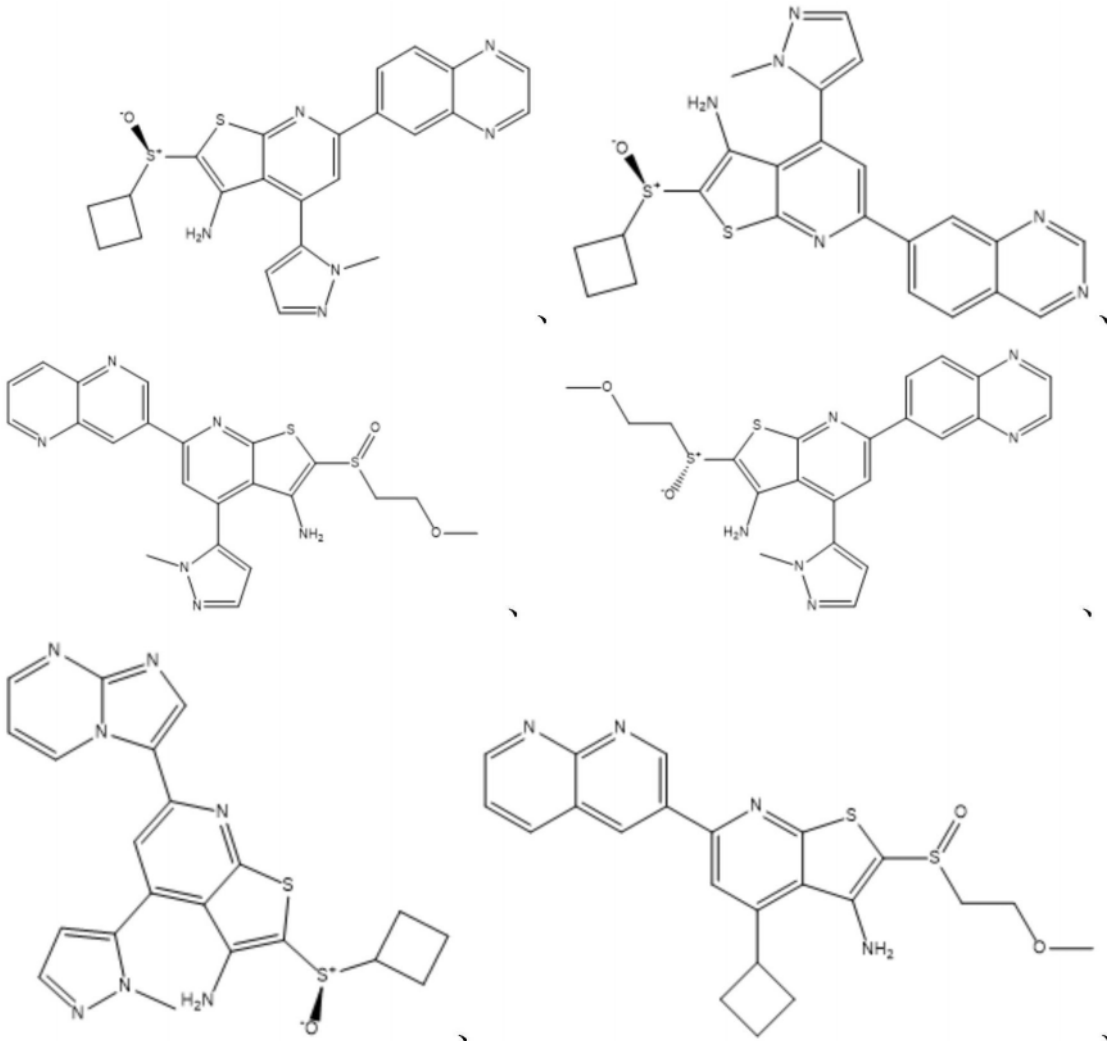
[0304] 在具有式(III)的化合物的实施例中, R<sup>6</sup>是 



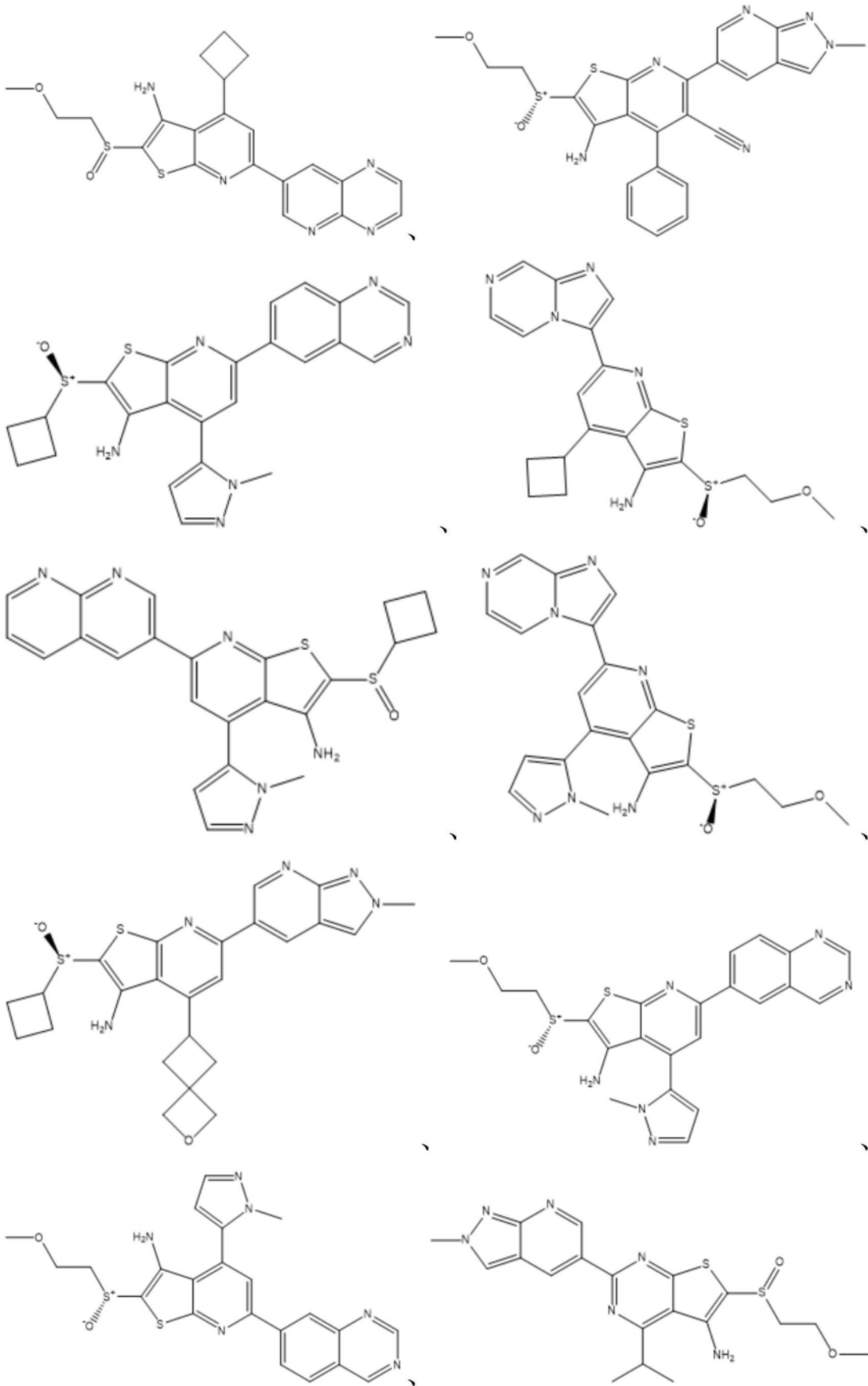
[0305] 在具有式(III)的化合物的实施例中, R<sup>7</sup>是烷基、环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基, 其各自任选地被一个或多个R<sup>4</sup>取代。

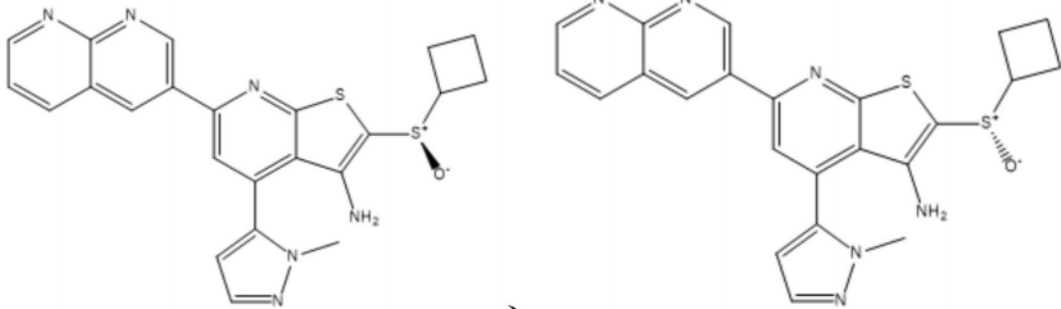
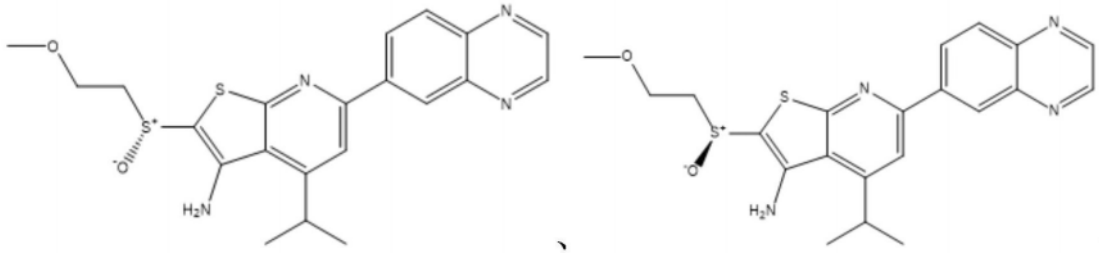
[0306] 在具有式(III)的化合物的实施例中, n是1。

[0307] 在具有式(III)的化合物的实施例中, 该化合物选自

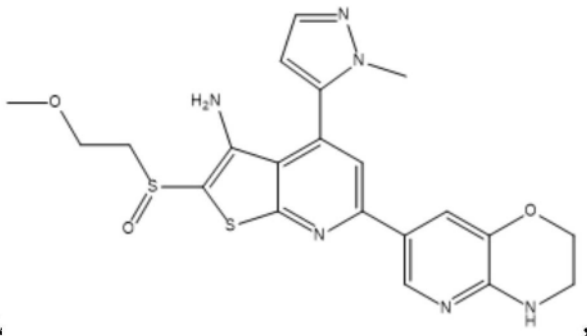
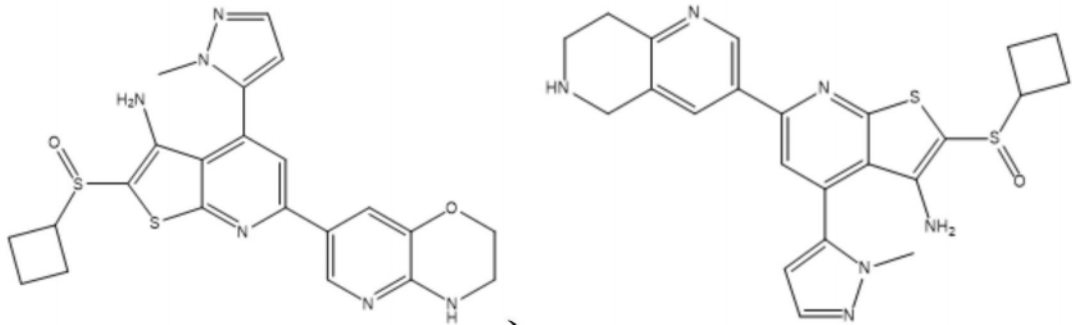
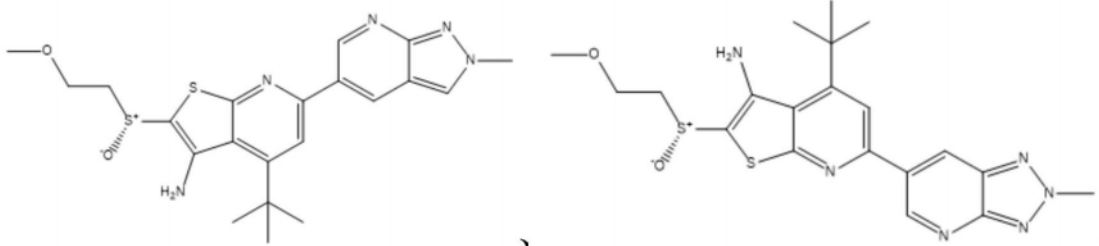


[0308]





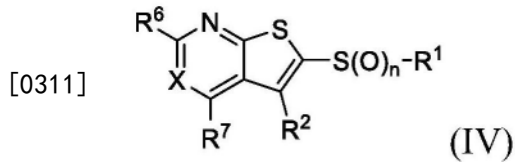
[0309]



或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂

或  
化物。

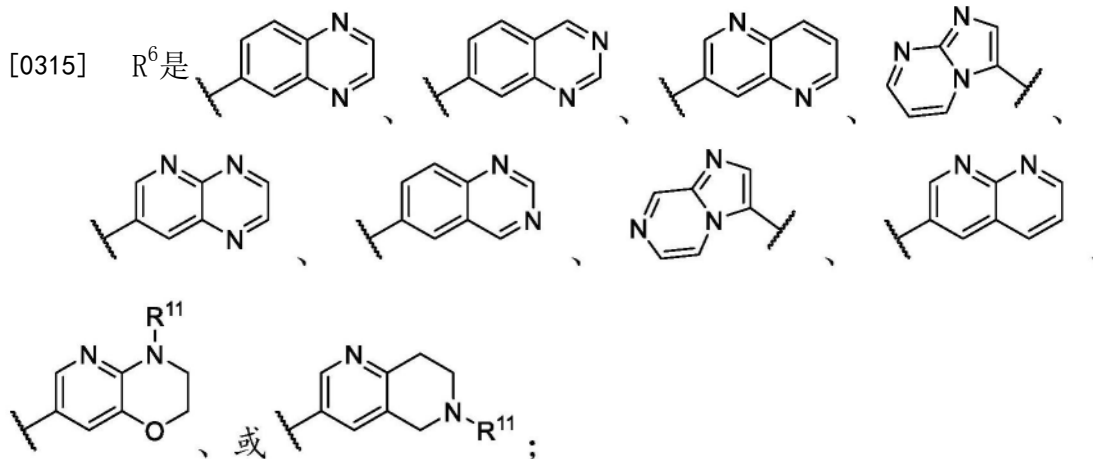
[0310] 本披露还涉及具有式(IV)的化合物：



[0312] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物,其中:

[0313]  $R^1$ 是烷基、卤代烷基、环烷基、亚烷基-环烷基、亚烷基-烷氧基、杂环基、或亚烷基-杂环基;

[0314]  $R^2$ 是 $-NH_2$ 、 $CN$ 、或 $-NHC(O)$  ( $C_1$ - $C_6$ 烷基);



[0316]  $R^7$ 是烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)O$ -烷基、或 $-C(O)NR^5$ -烷基,其各自任选地被一个或多个 $R^4$ 取代;

[0317]  $R^4$ 是氧代、卤素、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $OH$ 、 $-S(O)_m$ -烷基、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)$ -环烷基、烷基、 $-O$ -亚烷基- $O$ -烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环基、或 $-O$ -亚烷基-芳基,其任选地被 $R^8$ 取代;

[0318] 每个 $R^5$ 独立地是 $H$ 、烷基、 $-O$ -亚烷基- $OH$ ,其任选地被以下取代: $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $NH_2$ 、 $-O$ -亚烷基- $N(R^9)_2$ 、 $-O$ -亚烷基- $O$ -亚烷基- $OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $O$ -亚烷基- $NH_2$ 、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)O$ -烷基、 $-O$ -亚烷基- $COOH$ 、或 $-S(O)_m$ -烷基;

[0319]  $R^8$ 是卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基;

[0320]  $R^9$ 是 $H$ 或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;

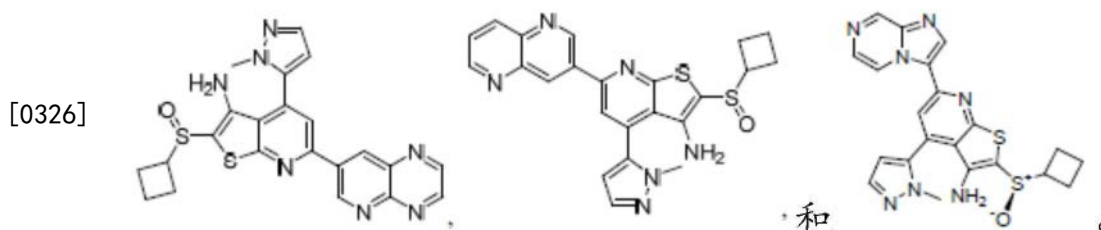
[0321]  $R^{11}$ 是 $H$ 或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;

[0322]  $X$ 是 $N$ 或 $CH$ ;

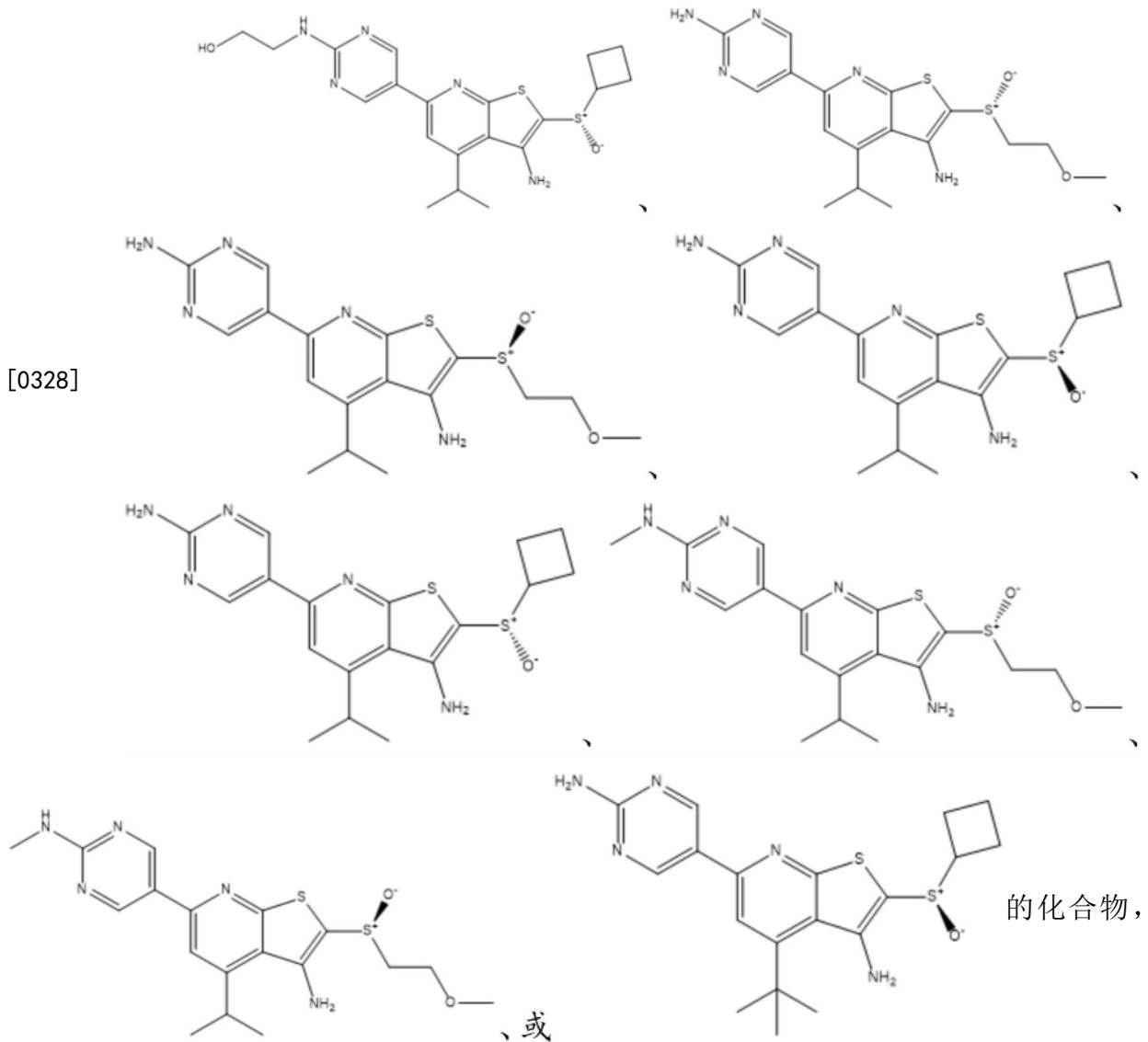
[0323]  $m$ 是 $0$ 、 $1$ 、或 $2$ ;并且

[0324]  $n$ 是 $0$ 、 $1$ 或 $2$ ;

[0325] 其中该化合物不是:



[0327] 本披露还涉及



或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物。

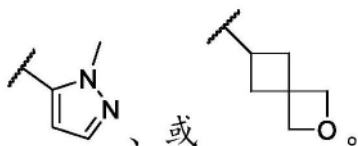
[0329] 在具有式 (IV) 的化合物的实施例中，当 $R^4$ 是氧代并且 $R^7$ 是芳基或杂芳基时，氧代不违反该芳基或该杂芳基的化合价。在实施例中，当 $R^7$ 是芳基或杂芳基时， $R^4$ 不是氧代。在实施例中， $R^4$ 是卤素、-CN、-N( $R^5$ )<sub>2</sub>、-OH、-O-亚烷基-OH、-S(O)<sub>m</sub>-烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-环烷基、烷基、-亚烷基-O-烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环基、或-亚烷基-芳基，其任选地被 $R^8$ 取代。

[0330] 在具有式 (I) - (IV) 的实施例中， $R^1$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、或-( $C_1$ - $C_3$ 亚烷基)-( $C_1$ - $C_3$ 烷氧基)。在实施例中， $R^1$ 是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-( $CH_2$ )<sub>p</sub>-环丙基、-( $CH_2$ )<sub>p</sub>-环丁基、-( $CH_2$ )<sub>p</sub>-环戊基、-( $CH_2$ )<sub>p</sub>-环己基、或-( $CH_2$ )<sub>p</sub>-OCH<sub>3</sub>；其中p是1、2、或3。在实施例中， $R^1$ 是3元至5元环烷基或-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-(3元至5元环烷基)。在实施例中， $R^1$ 是环丁基。在实施例中， $R^1$ 是-( $CH_2$ )<sub>2</sub>Ome或-( $CH_2$ )<sub>3</sub>Ome。

[0331] 在具有式 (I) - (IV) 的实施例中， $R^2$ 是-NH<sub>2</sub>或CN。在实施例中， $R^2$ 是-NH<sub>2</sub>。

[0332] 在具有式 (I) - (IV) 的实施例中， $R^7$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、3元至6元环烷基、6元至10元芳基、3元至6元杂环基、5元至10元杂芳基、-C(O)( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-C(O)O( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、或-C(O)NR<sup>5</sup>( $C_1$ - $C_6$ 烷基)，其各自任选地被一个或多个 $R^4$ 取代。在实施例中， $R^7$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷

基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、3元至6元环烷基、苯基、3元至6元杂环基、或5元至10元杂芳基，其各自任选地被一个或多个 $R^4$ 取代。在实施例中， $R^7$ 是 $C_1-C_6$ 卤代烷基、3元至6元环烷基、苯基、5元至10元杂芳基，其各自任选地被一个或多个 $R^4$ 取代。在实施例中， $R^7$ 是线性的或分支的、非环状的 $C_1-C_6$ 烷基。在实施例中， $R^7$ 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、或叔丁基。在实施例中， $R^7$ 是异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、苯基、吡啶基、或2-氧杂螺[3.3]庚烷。在实施例中， $R^7$ 是异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、苯基、



[0333] 在具有式(I) - (IV)的实施例中， $R^4$ 是卤素、烷基、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-$  ( $C_1-C_6$ 亚烷基)  $-OH$ 、 $-S(O)_m$  ( $C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)$  ( $C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)-$  (3元至6元环烷基)、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、3元至6元环烷基、或3元至6元杂环基。在实施例中， $R^4$ 独立地选自甲基或乙基。在实施例中， $R^4$ 是甲基。

[0334] 在具有式(I) - (IV)的实施例中， $X$ 是 $CH$ 。

[0335] 在具有式(I) - (IV)的实施例中， $n$ 是1。

[0336] 在实施例中，本披露的15-PGDH抑制剂涉及表1的化合物，或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物。

[0337] 可以使用本披露的适当剂量的化合物，在施用后的30min、1小时、1.5小时、2小时、2.5小时、3小时、3.5小时、4小时、4.5小时、5小时、5.5小时、6小时、6.5小时、7小时、7.5小时、8小时、8.5小时、9小时、9.5小时、10小时、15小时、20小时、24小时、48小时、72小时、或更多个小时(包括这些值之间的所有时间)，测量结肠15-PGDH抑制。在实施例中，在施用后30分钟，测量结肠15-PGDH抑制。在实施例中，在4小时处测量结肠15-PGDH抑制。在实施例中，适当剂量是1、2、3、4、5、6、7、8、9、0、15、20、30、40、50、或更多mg/kg，包括在这些值之间的所有值和范围。在实施例中，本披露的15-PGDH抑制剂在从约25%至100%的范围内，例如，约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、或约100%，和其中的任何子范围内抑制结肠15-PGDH活性。参见PCT/US 2019/062686。

[0338] 在实施例中，可以使用本披露的适当剂量的化合物，在30min、1小时、1.5小时、2小时、2.5小时、3小时、3.5小时、4小时、4.5小时、5小时、5.5小时、6小时、6.5小时、7小时、7.5小时、8小时、8.5小时、9小时、9.5小时、10小时、15小时、20小时、24小时、48小时、72小时、或更长时间(包括这些值之间的所有时间和范围)，测量肺、肝、肠、皮肤、心脏(或本文披露的任何其他器官)15-PGDH抑制。在实施例中，在30分钟处测量肺15-PGDH抑制。在特定实施例中，在4小时处测量肺15-PGDH抑制。在实施例中，适当剂量是1、2、3、4、5、6、7、8、9、0、15、20、30、40、50、或更多mg/kg，包括在这些值之间的所有值和范围。在实施例中，本披露的15-PGDH抑制剂在从约25%至100%的范围内(例如，约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、或约100%)和其中的任何子范围内抑制肺15-PGDH活性。

[0339] 在实施例中，本披露的15-PGDH抑制剂(例如，具有式I-IV)在哺乳动物中以10mg/kg施用并且在30分钟处，在从约25%至100%的范围内(例如，约25%、约30%、约35%、约

40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、或约100%)和其中的任何子范围内抑制结肠15-PGDH活性。在实施例中,本发明的化合物(当在哺乳动物中以10mg/kg施用)在30分钟处,在从约65%至100%的范围内(例如,约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、或约100%)和其中的任何子范围内抑制结肠15-PGDH活性。在实施例中,本发明的化合物(当在哺乳动物中以10mg/kg施用)可以在30分钟处,在从约70%至100%的范围内(例如,约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、或约100%)和其中的任何子范围内抑制结肠15-PGDH活性。在实施例中,本发明的化合物(当在哺乳动物中以10mg/kg施用)在30分钟处,在约80%至100%的范围内和其中的任何子范围内,抑制结肠15-PGDH活性。在实施例中,本发明的化合物(当在哺乳动物中以10mg/kg施用)在30分钟处,在约90%至100%的范围内和其中的任何子范围内,抑制结肠15-PGDH活性。

[0340] 在实施例中,本披露的15-PGDH抑制剂(例如,具有式I-IV)在哺乳动物中以10mg/kg施用并且在4小时处,在从约25%至100%的范围内(例如,约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、或约100%)和其中的任何子范围内抑制结肠15-PGDH活性。在实施例中,本发明的化合物(当在哺乳动物中以10mg/kg施用)在4小时处,在从约65%至100%的范围内(例如,约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、或约100%)和其中的任何子范围内抑制结肠15-PGDH活性。在实施例中,本发明的化合物(当在哺乳动物中以10mg/kg施用)可以在4小时处,在从约70%至100%的范围内(例如,约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、或约100%)和其中的任何子范围内抑制结肠15-PGDH活性。在实施例中,本发明的化合物(当在哺乳动物中以10mg/kg施用)在4小时处,在约80%至100%的范围内和其中的任何子范围内,抑制结肠15-PGDH活性。在实施例中,本发明的化合物(当在哺乳动物中以10mg/kg施用)在4小时处,在约80%至98%的范围内和其中的任何子范围内,抑制结肠15-PGDH活性。

[0341] 在实施例中,本披露的15-PGDH抑制剂(例如,具有式I-IV)在哺乳动物中以10mg/kg施用并且在30分钟处,在从约25%至100%的范围内(例如,约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、或约100%)和其中的任何子范围内抑制肺、肝、肠、皮肤、心脏(或本文披露的任何其他器官)15-PGDH活性。在实施例中,本发明的化合物(当在哺乳动物中以10mg/kg施用)在30分钟处,在从约65%至100%的范围内(例如,约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、或约100%)和其中的任何子范围内抑制肺15-PGDH活性。在实施例中,本发明的化合物(当在哺乳动物中以10mg/kg施用)可以在30分钟处,在从约70%至100%的范围内(例如,约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、或约100%)和其中的任何子范围内抑制肺15-PGDH活性。在实施例中,本发明的化合物(当在哺乳动物中以10mg/kg施用)在30分钟处,在约80%至100%的范围内和其中的任何子范围内,抑制肺15-PGDH活性。

[0342] 在实施例中,本披露的15-PGDH抑制剂(例如,具有式I-IV)在哺乳动物中以10mg/kg施用并且在4小时处,在从约25%至100%的范围内(例如,约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、或约100%)和其中的任何子范围内抑制肺、肝、肠、皮肤、心脏(或本文披露的任何其

他器官) 15-PGDH活性。在实施例中,本发明的化合物(当在哺乳动物中以10mg/kg施用)在4小时处,在从约65%至100%的范围内(例如,约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、或约100%)和其中的任何子范围内抑制肺15-PGDH活性。在实施例中,本发明的化合物(当在哺乳动物中以10mg/kg施用)可以在4小时处,在从约70%至100%的范围内(例如,约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、或约100%)和其中的任何子范围内抑制肺15-PGDH活性。在实施例中,本发明的化合物(当在哺乳动物中以10mg/kg施用)在4小时处,在约80%至100%的范围内和其中的任何子范围内,抑制肺15-PGDH活性。

[0343] 在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂(例如,式I-IV)具有大于50分钟、大于60分钟、大于70分钟、大于80分钟、大于90分钟、或大于100分钟(包括其之间的所有值和范围)的人或小鼠微粒体稳定性 $T_{1/2}$ 。在实施例中,本发明的化合物具有大于110分钟、大于120分钟、大于130分钟、或大于145分钟(包括其之间的所有值和范围)的人或小鼠微粒体稳定性 $T_{1/2}$ 。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂具有在65至至少145的范围(例如,65、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、或更多的,包括其之间的所有值和范围)的人或小鼠微粒体稳定性 $T_{1/2}$ 。在实施例中,本发明的化合物具有大于145分钟的人或小鼠微粒体稳定性 $T_{1/2}$ 。

[0344] 在实施例中,与先前披露的15-PGDH抑制剂相比,本发明的15-PGDH抑制剂(例如,式I-IV)具有更高的人微粒体稳定性。参见WO 2013/158649、WO 2015/065716、WO 2016/144958、WO 2016/168472、WO 2018/017582、WO 2018/102552、WO 2018/145080、WO 2018/187810、WO 2018/218251和/或PCT/US 2019/062686,这些专利各自的披露内容出于所有目的通过引用以其全文并入。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂具有比先前披露的15-PGDH抑制剂长至少15分钟、长至少25分钟、长至少35分钟、长至少45分钟、长至少55分钟、长至少65分钟、长至少75分钟、长至少85分钟、长至少95分钟、长至少100分钟、长至少110分钟、长至少120分钟(包括其之间的所有值和范围)的人或小鼠微粒体稳定性 $T_{1/2}$ 。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂具有比先前披露的15-PGDH抑制剂的微粒体稳定性 $T_{1/2}$ 长15分钟至约120分钟的范围的人或小鼠微粒体稳定性 $T_{1/2}$ 。

[0345] 在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂(例如,式I-IV)在pH7或pH 4柠檬酸盐缓冲溶液中具有大于约150 $\mu$ M的动力学水溶性(kinetic aqueous solubility)。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂在pH 7或pH 4柠檬酸盐缓冲溶液中具有大于约160 $\mu$ M的动力学水溶性。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂在pH 7或pH 4柠檬酸盐缓冲溶液中具有大于约170 $\mu$ M的动力学水溶性。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂在pH 7或pH 4柠檬酸盐缓冲溶液中具有大于约180 $\mu$ M的动力学水溶性。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂在pH 7或pH 4柠檬酸盐缓冲溶液中具有大于约190 $\mu$ M的动力学水溶性。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂在pH 7或pH 4柠檬酸盐缓冲溶液中具有大于约200 $\mu$ M的动力学水溶性。

[0346] 在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂(例如,式I-IV)在pH7或pH 4柠檬酸盐缓冲溶液中具有比先前披露的15-PGDH抑制剂更大的动力学水溶性。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂在pH 7或pH 4柠檬酸盐缓冲溶液中的动力学水溶性比先前披露的15-PGDH抑制剂至少大约5%、大约10%、大约15%、大约20%、大约25%、大约30%、大约35%、大约40%、大约45%、大约50%、大约55%、大约60%、大约65%、大约70%、大约75%、大约80%、大约85%、大约90%、或大约95%(包括其之间的所有值和范围)。

[0347] 在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂(例如,式I-IV)具有高的渗透性(通过Caco-2渗透性测定)。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂具有小于约15、小于约14、小于约13、小于约12、小于约11、小于约10、小于约9、小于约8、小于约7、或小于约6(包括其之间的所有值和范围)的流出率(ER)。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂具有小于约10的流出率(ER)。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂具有约0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、或6.0的流出率(ER)。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂具有在约1至6的范围内(包括其之间的所有值和范围)的流出率(ER)。

[0348] 在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂(例如,式I-IV)提供在约7,000ng/mL至约16,000ng/mL范围内(包括其之间的所有值和范围)的C<sub>max</sub>。在实施例中,当以20mg/kg施用单剂量的15-PGDH抑制剂时,本发明的15-PGDH抑制剂(例如,式I-IV)提供在约7,000ng/mL至约16,000ng/mL范围内(包括其之间的所有值和范围)的C<sub>max</sub>。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂提供在约8,000ng/mL至约15,000ng/mL范围内(包括其之间的所有值和范围)的C<sub>max</sub>。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂提供在约9,000ng/mL至约14,000ng/mL范围内(包括其之间的所有值和范围)的C<sub>max</sub>。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂提供在约9,500ng/mL至约13,500ng/mL范围内(包括其之间的所有值和范围)的C<sub>max</sub>。在实施例中,如本文披露的C<sub>max</sub>涉及单次口服剂量的施用至小鼠的20mg/kg 15-PGDH抑制剂。

[0349] 在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂(例如,式I-IV)提供在约10,000ng\*h/mL至约60,000ng\*h/mL的范围内(包括其之间的所有值和范围)的AUC。在实施例中,当以20mg/kg施用单剂量的15-PGDH抑制剂时,本发明的15-PGDH抑制剂(例如,式I-IV)提供在约10,000ng\*h/mL至约60,000ng\*h/mL范围内(包括其之间的所有值和范围)的AUC。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂提供在约20,000ng\*h/mL至约50,000ng\*h/mL范围内(包括其之间的所有值和范围)的AUC。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂提供在约22,000ng\*h/mL至约45,000ng\*h/mL范围内(包括其之间的所有值和范围)的AUC。在实施例中,如本文披露的AUC涉及单次口服剂量的施用至小鼠的20mg/kg 15-PGDH抑制剂。

[0350] 在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂(例如,式I-IV)提供在约5ml/min/kg至约20ml/min/kg范围内(包括其之间的所有值和范围)的清除率(C<sub>1</sub>)。在实施例中,当以5mg/kg施用单剂量的15-PGDH抑制剂时,本发明的15-PGDH抑制剂(例如,式I-IV)提供在约5ml/min/kg至约20ml/min/kg范围内(包括其之间的所有值和范围)的清除率(C<sub>1</sub>)。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂提供在约6ml/min/kg至约19ml/min/kg范围内(包括其之间的所有值和范围)的清除率(C<sub>1</sub>)。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂提供在约6ml/min/kg至约18ml/min/kg范围内(包括其之间的所有值和范围)的清除率(C<sub>1</sub>)。在实施例中,本发明的15-PGDH抑制剂提供约5ml/min/kg、约6ml/min/kg、约7ml/min/kg、约8ml/min/kg、约9ml/min/kg、约10ml/min/kg、约11ml/min/kg、约12ml/min/kg、约13ml/min/kg、约14ml/min/kg、约15ml/min/kg、约16ml/min/kg、约17ml/min/kg、约18ml/min/kg、约19ml/min/kg、或约20ml/min/kg(包括其之间的所有值和范围)的清除率(C<sub>1</sub>)。在实施例中,如本文披露的C<sub>1</sub>值涉及单次IV剂量的施用至小鼠的5mg/kg 15-PGDH抑制剂。

[0351] 使用已经用IL1-β处理24小时的A549细胞来确定诱导PGE<sub>2</sub>的EC<sub>50</sub>。在实施例中,本

发明的15-PGDH抑制剂(例如,式I-IV)具有小于或等于10nM的诱导PGE<sub>2</sub>的EC<sub>50</sub>。在实施例中,EC<sub>50</sub>小于或等于5nM。在实施例中,EC<sub>50</sub>小于或等于4nM。在实施例中,EC<sub>50</sub>小于或等于3nM。在实施例中,EC<sub>50</sub>小于或等于2nM。在实施例中,EC<sub>50</sub>小于或等于1nM。在实施例中,EC<sub>50</sub>是从10nM至约0.01nM(包括这些值之间的所有值或子范围)。在实施例中,EC<sub>50</sub>比先前披露的15-PGDH抑制剂(如以上参考的公开物中披露的那些)小至少4倍。在实施例中,EC<sub>50</sub>比先前披露的15-PGDH抑制剂小至少8倍。在实施例中,EC<sub>50</sub>比先前披露的15-PGDH抑制剂小至少10倍。在实施例中,EC<sub>50</sub>比先前披露的15-PGDH抑制剂小至少15倍。在实施例中,EC<sub>50</sub>比先前披露的15-PGDH抑制剂小至少20倍。在实施例中,EC<sub>50</sub>比先前披露的15-PGDH抑制剂小至少30倍。在实施例中,EC<sub>50</sub>比先前披露的15-PGDH抑制剂小至少40倍。在实施例中,EC<sub>50</sub>比先前披露的15-PGDH抑制剂小至少50倍。在实施例中,EC<sub>50</sub>比先前披露的15-PGDH抑制剂小10倍至50倍。

[0352] 在某些实施例中,可以选择的具有式(I)-(IV)的15-PGDH抑制剂可以ia)在浓度为2.5μM时,将表达15-PGDH荧光素酶融合构建体的Vaco503受体细胞系刺激至大于70的荧光素酶输出水平(使用100的值表示报告者的输出比基线增加一倍的标度);iia)在浓度为2.5μM时,将表达15-PGDH荧光素酶融合构建体的V9m受体细胞系刺激至大于75的荧光素酶输出水平;iiia)在浓度为7.5μM时,将表达15-PGDH荧光素酶融合构建体的LS174T受体细胞系刺激至大于70的荧光素酶输出水平;并且iva)在浓度为7.5μM时,不将表达TK-renilla荧光素酶报告的阴性对照V9m细胞系刺激至大于20的水平;并且va)在IC<sub>50</sub>小于1μM时,抑制重组15-PGDH蛋白质的酶活性。

[0353] 在实施例中,15-PGDH抑制剂可以ib)在浓度为2.5μM时,刺激表达15-PGDH荧光素酶融合构建体的Vaco503受体细胞系以增加荧光素酶输出;iib)在浓度为2.5μM时,刺激表达15-PGDH荧光素酶融合构建体的V9m受体细胞系以增加荧光素酶输出;iiib)在浓度为7.5μM时,刺激表达15-PGDH荧光素酶融合构建体的LS174T受体细胞系以增加荧光素酶输出;ivb)在浓度为7.5μM时,不将表达TK-renilla荧光素酶报告的阴性对照V9m细胞系刺激至比背景大20%的荧光素酶水平;并且vb)在IC<sub>50</sub>小于1μM时,抑制重组15-PGDH蛋白质的酶活性。

[0354] 在实施例中,该化合物或15-PGDH抑制剂可以在约5nM至约10nM的15-PGDH浓度下在IC<sub>50</sub>小于1μM、在IC<sub>50</sub>小于250nM、在IC<sub>50</sub>小于50nM、在IC<sub>50</sub>小于10nM、在IC<sub>50</sub>小于5nM在重组的、在IC<sub>50</sub>为约2.5nM至约10nM或小于约2.5nM时抑制重组15-PGDH的酶活性。

[0355] 在实施例中,在用适当的药剂(例如IL1β)刺激A459细胞后,15-PGDH抑制剂可以增加PGE-2的细胞水平。

#### [0356] 治疗用途

[0357] 本文所述的15-PGDH抑制剂可以用于预防或治疗与受试者中的15-PGDH和/或降低的前列腺素水平和/或需要增加前列腺素水平有关的疾病。例如,如以上所讨论的,已知前列腺素在毛发生长中起重要作用。特别地,已显示在毛囊的各个区室或其相邻皮肤环境中各种类型的前列腺素(A<sub>2</sub>、F<sub>2a</sub>、E<sub>2</sub>)的内部存储对维持和增加头发密度至关重要(Colombe L等人,2007,Exp.Dermatol[实验皮肤医学],16(9),762-9)。据报道,参与前列腺素(存在于毛囊真皮乳头状突起中)的降解的15-PGDH使前列腺素失活,特别是PGF<sub>2a</sub>和PGE<sub>2</sub>,引起头皮损害和脱发(Michelet J F等人,2008,Exp.Dermatol[实验皮肤医学],17(10),821-8)。因此,本文所述的化合物(对降解前列腺素的15-PGDH具有压制或抑制活性)可以改善头皮损害、预防脱发并促进头发生长,并且可以用于预防脱发和促进毛发生长的药物组合中。

[0358] 在实施例中,本文所述的15-PGDH抑制剂可以用于药物组合物(用于促进和/或诱导和/或刺激皮肤和/或皮肤附件的色素沉着,和/或用作预防和/或限制皮肤和/或皮肤附件的脱色和/或变白的药剂,特别是用作预防和/或限制白发病(canities)的药剂)中。

[0359] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂应用于受试者的皮肤,例如以局部应用,以促进和/或刺激皮肤的色素沉着和/或毛发生长、抑制毛发脱落和/或治疗皮肤损害或炎症,如由物理或化学刺激物和/或UV-暴露造成的皮肤损害。

[0360] 在仍其他实施例中,本文所述的15-PGDH抑制剂可用于预防或治疗心血管疾病和/或血管功能不全疾病(如雷诺病、伯格病、糖尿病性神经病、和肺动脉高压)的药物组合物中。已知包括在体内产生的前列腺素同系物的前列腺素可维持血管壁的适当作用,特别是有助于针对血流量的血管扩张,预防血小板聚集并调节围绕血管壁的平滑肌的增殖(Yan.Cheng等人,2006,J.Clin.,Invest[临床研究杂志])。此外,前列腺素产生的抑制或其活性的丧失引起血管壁中内皮的退化、血小板聚集和平滑肌中细胞机制的功能障碍。其中,在包括肺动脉高压的高血压患者中,血管中前列腺素的产生显示减少。

[0361] 在实施例中,本文所述的15-PGDH抑制剂可用于预防或治疗口腔、肠和/或胃肠损伤或疾病,或炎性肠病(如口腔溃疡、牙龈疾病、胃炎、结肠炎、溃疡性结肠炎和胃溃疡)的药物组合物中。胃炎和胃溃疡(胃肠疾病的代表)被定义为胃肠粘膜被胃酸消化以形成溃疡的病症。在通常由粘膜、粘膜下层、肌肉层和浆膜组成的胃壁中,胃溃疡甚至损害粘膜下层和肌肉层,而胃炎仅损害粘膜。尽管胃炎和胃溃疡的发病率相对较高,但其原因尚未清楚。迄今为止,已知它们是由攻击因子和防御因子之间的不平衡引起的,即攻击因子的增加,如胃酸或胃蛋白酶分泌的增加,或防御因子的减少,如胃粘膜的结构或形态缺陷、粘液和碳酸氢根离子分泌减少、前列腺素产生减少等。

[0362] 当前可获得的用于胃炎和胃溃疡的治疗剂包括各种用于增强防御因子的药物,如抗酸剂(其不影响胃酸分泌但中和已经产生的胃酸)、胃酸分泌的抑制剂、前列腺素分泌的促进剂、和胃壁的涂层剂。特别地,已知前列腺素在维持保护和防护胃粘膜的机制中是必需的(Wallace J L.,2008,Physiol Rev.[生理学年评],88(4),1547-65,S.J.Konturek等人,2005,Journal of Physiology and Pharmacology[生理学与药理学杂志],56(5))。鉴于上述情况,由于本文所述的15-PGDH抑制剂显示出对15-PGDH的压制或抑制活性,该15-PGDH降解保护胃粘膜的前列腺素,因此它们可有效地预防或治疗胃肠疾病,尤其是胃炎和胃溃疡。

[0363] 另外,还预期可以保护15-PGDH抑制剂免于其他形式的肠损伤,该其他形式的肠损伤包括来自辐射的毒性、来自化疗的毒性和化疗诱发的粘膜炎。

[0364] 在肾脏中,前列腺素调节肾血流量并且可通过肾血管和肾小管作用两者来调节尿液形成。在临床研究中,PGE<sub>1</sub>已被用于改善患有慢性肾病的患者的肌酐清除率,以预防肾移植患者中的移植物排斥和环孢霉素毒性,以降低尿白蛋白排泄率和N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶水平(在患有糖尿病肾病的患者中的)(参见Porter,Am.,1989,J.Cardiol.[心脏病杂志],64:22E-26E)。此外,美国专利号5,807,895披露了通过静脉内施用前列腺素(如PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>和PGI<sub>2</sub>)来预防肾功能障碍的方法。此外,据报道前列腺素在肾脏中起血管扩张剂的作用,并且,因此肾脏中前列腺素产生的抑制导致肾功能障碍(Hao.C M,2008,Annu Rev Physiol[生理学年度综述],70,357至77)。

[0365] 因此,对降解前列腺素的15-PGDH具有压制或抑制活性的本文所述的15-PGDH抑制

剂可有效预防或治疗与肾功能障碍有关的肾疾病。

[0366] 如本文所用的,术语“肾功能障碍”包括如下的此类表现:低于正常的肌酐清除率,低于正常的游离水清除率,高于正常的血液尿素、氮、钾和/或肌酐水平,改变的肾脏酶(如 $\gamma$ -谷氨酰合成酶、丙氨酸磷脂酶、N-乙酰基- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶或 $\beta$ -w-微球蛋白)活性;和增加超出正常水平的大量蛋白尿。

[0367] 在其他实施例中,可以将15-PDGH抑制剂用于预防、治疗或降低肾障碍、疾病、和/或损伤的严重性。可以治疗的肾障碍、疾病、和/或损伤的实例包括急性肾损伤;对肾脏的低血压损伤;高血压肾病;糖尿病肾病(diabetic renal disease和diabetic nephropathy);包括但不限于红斑狼疮、多动脉炎、韦格纳氏肉芽肿病(Wegeners' Granulomatosis)、混合性结缔组织疾病的由血管炎和自身免疫性疾病引起的肾病;缺血性肾损伤;急性肾衰竭;慢性肾衰竭;肾小球性肾炎;肾病综合征;急性肾小管坏死;肾硬化;肾小球硬化症(glomerulosclerosis);微小病变;特发性膜性肾病;膜增生性肾小球肾炎;伯格病;系膜增生性肾小球肾炎;慢性肾小球肾炎;局灶性肾小球肾炎;干燥综合症的肾影响;硬皮病的肾影响;间质性肾炎;和肾脏移植到肾脏供体、移植接受者和/或移植的肾脏后的肾损伤。

[0368] 在某些实施例中,基于急性肾损伤网络(AKIN)标准或风险/损伤/衰竭/丧失/ESRD(RIFLE)标准,受试者已被鉴定为患有急性肾损伤(AKI)。

[0369] 在一些实施例中,肾障碍、疾病、和/或损伤是急性肾损伤。在其他实施例中,肾障碍、疾病、和/或损伤是缺血性急性肾损伤。在一个实施例中,受试者是被鉴定为有效动脉容积减少的人。在一个实施例中,已将受试者鉴定为患有血管内容积不足(例如,由于出血、胃肠道丧失、肾丧失、皮肤和粘膜丧失、肾病综合征、肝硬化或毛细血管渗漏)。在一个实施例中,受试者已被鉴定为患有减少的心输出量(例如,由于心源性休克、心包疾病、充血性心力衰竭、瓣膜性心脏病、肺病或败血症)。在一个实施例中,受试者已被鉴定为患有全身性血管扩张(例如,由肝硬化、过敏反应或败血症引起)。在一个实施例中,受试者已被鉴定为患有肾血管收缩(例如,由早期败血症、肝肾综合征、急性高钙血症、药物或放射性造影剂引起)。

[0370] 在一些实施例中,肾障碍、疾病、和/或损伤是肾毒性肾损伤。在一个实施例中,人受试者已暴露于肾毒素。例如,肾毒素可以是选自由以下组成的组的肾毒性药物:抗生素(例如氨基糖苷类)、化疗剂(例如顺铂)、钙调神经蛋白抑制剂、两性霉素B和放射照相造影剂。在另一个实例中,肾毒素可以是非法药物或重金属。

[0371] 在某些实施例中,受试者经历了外伤性损伤或挤压损伤。

[0372] 在某些实施例中,受试者将经历或已经经历了器官移植手术(例如,肾脏移植手术或心脏移植手术)。

[0373] 在某些实施例中,受试者将经历或已经经历了手术并发灌注不足。

[0374] 在某些实施例中,受试者将经历或已经经历了心胸手术或血管手术。

[0375] 在某些实施例中,受试者将服用或已经服用了干扰膀胱正常排空的药物(例如,抗胆碱的)。

[0376] 在某些实施例中,受试者患有良性前列腺肥大或癌症(例如,前列腺癌、卵巢癌或结肠直肠癌)。

[0377] 在某些实施例中,受试者患有肾结石。

[0378] 在某些实施例中,受试者具有阻塞的导尿管。

[0379] 在某些实施例中,受试者已经服用了造成或导致结晶尿(crystalluria)的药物、造成或导致肌红蛋白尿的药物、或造成或导致膀胱炎的药物。

[0380] 在其他实施例中,可以将15-PGDH抑制剂施用于受试者以保护受试者的肾脏免受损伤。在一些实施例中,受试者是已经或将要暴露于缺血性或肾毒性侵袭的人受试者。在一些实施例中,人受试者已经暴露于氧化损害(例如,通过自由基,如活性氧或氮类)。

[0381] 在一些实施例中,可以将15-PGDH抑制剂施用于人受试者以保护人受试者的肾脏在器官移植(如肾脏移植)期间免受肾损伤。可以将15-PGDH以有效保护移植供体、移植接受者和/或移植肾脏免受损伤的方式施用于肾脏移植供体、肾脏移植受体和/或移植肾脏。在某些实施例中,可以在肾移植前和/或后(例如,0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、24、48、72、96、168小时,或1周、2周、3周或1个月)向人受试者施用一个或多个剂量的15-PGDH抑制剂。应当理解,15-PGDH抑制剂的施用可以在其他非肾脏器官移植期间保护人受试者的肾脏免受肾损伤。

[0382] 还显示包括PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>和PGF<sub>2a</sub>的前列腺素刺激骨吸收和骨形成,以增加骨的体积和强度(H.Kawaguchi等人,Clinical Orthop.Rel.Res.[临床骨科和相关研究],313,1995;J.Keller等人,Eur.Jr.Exp.Musculoskeletal Res.[欧洲初级实验骨骼肌肉研究],1,1992,8692)。如以上中所提及的,考虑到15-PGDH抑制前列腺素的活性,15-PGDH活性的抑制可以导致被15-PGDH抑制的骨吸收和骨形成的促进。因此,本文所述的15-PGDH抑制剂可以通过抑制15-PGDH活性来有效促进骨吸收和骨形成。可以将15-PGDH抑制剂用于增加骨密度,治疗骨质疏松症,促进骨折愈合,或促进骨手术或关节置换后的愈合,或促进骨对骨植入物,骨对人工植入物、牙植入物、和骨移植物的愈合。

[0383] 在又其他实施例中,本文所述的15-PGDH抑制剂可有效治疗表达15-PGDH的癌症。15-PGDH的抑制可以抑制表达15-PGDH的癌症的生长、增殖和转移。

[0384] 在仍其他实施例中,本文所述的15-PGDH抑制剂可有效愈合伤口。在各种前列腺素中,已知PGE<sub>2</sub>用作伤口愈合的介质。因此,当皮肤被伤口或烧伤损伤时,通过PGE<sub>2</sub>的15-PGDH活性的抑制可以产生对伤口或烧伤的治疗作用。

[0385] 另外,如以上所讨论的,已经显示增加的前列腺素水平经由增加的β-连环蛋白介导的转录活性刺激通过Wnt信号传导途径的信号传导。已知Wnt信号传导是组织干细胞采用的关键途径。因此,出于将包括促进组织再生或修复将包括肝、结肠和骨髓的器官的目的,本文所述的15-PGDH抑制剂可用于增加组织干细胞的数目。此外,本文所述的15-PGDH抑制剂可用于促进组织再生或修复另外的器官,这些另外的器官包括但不限于脑、眼、角膜、视网膜、肺、心脏、胃、小肠、胰腺、胰腺的β-细胞、肾脏、骨、软骨、外周神经。

[0386] 造成组织损害或与其有关和需要组织修复,并且因此适用于使用本文所述的方法来治疗或减轻的综合征型病症、外伤性损伤、慢性病症、医学介入、或其他病症包括但不限于:急性冠脉综合征、急性肺损伤(ALI)、急性心肌梗塞(AMI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、动脉闭塞性疾病、动脉硬化、关节软骨缺损、无菌全身性炎症、动脉粥样硬化性心血管疾病、自身免疫性疾病、骨折、骨折、脑水肿、脑灌注不足、伯格病、烧伤、癌症、心血管疾病、软骨损伤、脑梗死、脑缺血、脑卒中、脑血管疾病、化疗诱发的神经病、慢性感染、慢性肠系膜缺血、跛行、充血性心力衰竭、结缔组织损伤、挫伤、冠状动脉疾病(CAD)、严重肢体缺血(CLI)、克

罗恩病、深静脉血栓形成、深部伤口、延迟的溃疡愈合、延迟的伤口愈合、糖尿病(I型和II型)、糖尿病、糖尿病性神经病、糖尿病诱发的缺血、弥散性血管内凝血(DIC)、栓塞性脑缺血、移植物抗宿主病、冻伤、遗传性出血性毛细血管扩张缺血性血管疾病、高氧损伤、缺氧、炎症、炎性肠病、炎性疾病、损伤的肌腱、间歇性跛行、小肠缺血、缺血、缺血性脑疾病、缺血性心脏病、缺血性外周血管疾病、缺血性胎盘、缺血性肾病、缺血性血管疾病、缺血性再灌注性损伤、撕裂、左冠状动脉主干疾病、肢体缺血、下肢动脉缺血、心肌梗塞、心肌缺血、器官缺血、骨关节炎、骨质疏松症、骨肉瘤、帕金森病、外周动脉疾病(PAD)、外周动脉疾病、外周缺血、周围神经病变、外周血管疾病、初癌、肺水肿、肺栓塞、重塑障碍、肾缺血、视网膜缺血、视网膜病、败血症、皮肤溃疡、实体器官移植、脊髓损伤、中风、软骨下骨囊肿、血栓、血栓性脑缺血、组织缺血、短暂性脑缺血发作(TIA)、创伤性脑损伤、溃疡性结肠炎、肾脏的血管疾病、血管炎症性病症、林道氏综合征、和组织或器官伤口。

[0387] 造成组织损害或与其有关并且需要组织修复,适用于使用本发明的方法来治疗或减轻的遗传障碍、综合征型病症、外伤性损伤、慢性病症、医学介入、或其他病症的其他说明性实例包括因手术,化疗,辐射疗法,或细胞、组织、或器官移植或移植物引起的缺血。

[0388] 在各种实施例中,本发明的方法适用于治疗脑血管缺血、心肌缺血、肢体缺血(CLI)、心肌缺血(特别是慢性心肌缺血)、缺血性心肌病、脑血管缺血、肾缺血、肺缺血、肠缺血等。

[0389] 在实施例中,该缺血与以下中的至少一种相关:急性冠脉综合征、急性肺损伤(ALI)、急性心肌梗塞(AMI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、动脉闭塞性疾病、动脉硬化、关节软骨缺损、无菌全身性炎症、动脉粥样硬化性心血管疾病、自身免疫性疾病、骨折、骨折、脑水肿、脑灌注不足、伯格病、烧伤、癌症、心血管疾病、软骨损伤、脑梗死、脑缺血、脑卒中、脑血管疾病、化疗诱发的神经病、慢性感染、慢性肠系膜缺血、跛行、充血性心力衰竭、结缔组织损伤、挫伤、冠状动脉疾病(CAD)、严重肢体缺血(CLI)、克罗恩病、深静脉血栓形成、深部伤口、延迟的溃疡愈合、延迟的伤口愈合、糖尿病(I型和II型)、糖尿病性神经病、糖尿病诱发的缺血、弥散性血管内凝血(DIC)、栓塞性脑缺血、移植物抗宿主病、遗传性出血性毛细血管扩张缺血性血管疾病、高氧损伤、缺氧、炎症、炎性肠病、炎性疾病、损伤的肌腱、间歇性跛行、小肠缺血、缺血、缺血性脑疾病、缺血性心脏病、缺血性外周血管疾病、缺血性胎盘、缺血性肾病、缺血性血管疾病、缺血性再灌注性损伤、撕裂、左冠状动脉主干疾病、肢体缺血、下肢动脉缺血、心肌梗塞、心肌缺血、器官缺血、骨关节炎、骨质疏松症、骨肉瘤、帕金森病、外周动脉疾病(PAD)、外周动脉疾病、外周缺血、周围神经病变、外周血管疾病、初癌、肺水肿、肺栓塞、重塑障碍、肾缺血、视网膜缺血、视网膜病、败血症、皮肤溃疡、实体器官移植、脊髓损伤、中风、软骨下骨囊肿、血栓、血栓性脑缺血、组织缺血、短暂性脑缺血发作(TIA)、创伤性脑损伤、溃疡性结肠炎、肾脏的血管疾病、血管炎症性病症、林道氏综合征、和组织或器官伤口。

[0390] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂施用于受试者的造血干细胞(如外周血造血干细胞或脐带干细胞)的制剂,以提高作为供体移植物的干细胞制剂的适合性或以减少移植所需的脐带血的单位数。

[0391] 造血干细胞是多能干细胞,其产生生物体的所有血细胞类型,包括骨髓谱系(例如,单核细胞和巨噬细胞、中性粒细胞、碱性粒细胞、酸性粒细胞、红细胞、巨核细胞/血小

板、树突细胞)、和淋巴谱系(例如,T细胞、B细胞、NK细胞)、和其他本领域已知的(参见Fei, R., 等人, 美国专利号5,635,387;McGlave, 等人, 美国专利号5,460,964;Simmons, P., 等人, 美国专利号5,677,136;Tsukamoto, 等人, 美国专利号5,750,397;Schwartz, 等人, 美国专利号5,759,793;DiGuisto, 等人, 美国专利号5,681,599;Tsukamoto, 等人, 美国专利号5,716,827)。造血干细胞(HSC)产生定向的造血祖细胞(HPC), 这些造血祖细胞能在生物体的终生产生成熟血细胞的全部库。

[0392] 除非另有说明, 否则造血干细胞和造血祖细胞在本文中通常描述为造血干细胞, 并且可以指通过抗原标记CD34(CD34<sup>+</sup>)的存在来鉴定的细胞或群体。在实施例中, 可以通过抗原标记CD34的存在和谱系(lin)标记的不存在来鉴定造血干细胞, 因此将造血干细胞表征为CD34<sup>+</sup>/lin<sup>-</sup>细胞。

[0393] 可以从任何合适的造血干细胞和祖细胞来源中获得本文所述的方法中使用的造血干细胞, 并且可以以高纯度的造血干细胞群体或包括约0.01%至约100%的造血干细胞的组合物的形式提供造血干细胞。例如, 造血干细胞可以以组合物的形式提供, 如未分级的骨髓(其中造血干细胞包含小于约1%的骨髓细胞群体)、脐带血、胎盘血、胎盘、胎血、胎肝、胎脾脏、脐带胶质(Wharton`s jelly)或调动的外周血。

[0394] 造血干细胞的合适来源可以是含有造血来源的细胞的身体的器官中分离或获得。分离的细胞可以包括从其原始环境中去除的细胞。例如, 如果细胞与通常伴随其(在其天然状态)的一些或所有组分分开, 则该细胞是分离的。如本文所用的, 例如, “分离的细胞群体”、“分离的细胞来源”或“分离的造血干细胞”等是指将一种或多种细胞从其天然细胞环境以及从与组织或器官的其他组分的结合中体外或离体分离, 即其不与体内物质显著相关。

[0395] 造血干细胞可以从成年人的骨髓中获得或分离, 该骨髓包括股骨、臀部、肋骨、胸骨和其他骨骼。可以使用针头和注射器直接从臀部获得或分离出含有造血干细胞的骨髓抽吸物。造血干细胞的其他来源包括脐带血、胎盘血、调动的外周血、脐带胶质、胎盘、胎血、胎肝或胎脾脏。在特定实施例中, 收获足够量的用于治疗应用的造血干细胞可能需要调动供体中的干细胞和祖细胞。

[0396] “造血干细胞调动”是指在干细胞移植前, 出于白细胞去除术的目的, 将干细胞从骨髓释放到外周血循环中。通过增加从供体收获的干细胞的数目, 可显著改善可用于治疗应用的干细胞的数目。造血生长因子, 例如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或化学治疗剂常用于刺激调动。存在商业干细胞调动药物, 并且其可以与G-CSF组合使用以调动足够量的造血干细胞和祖细胞, 以移植进受试者。例如, 可以将G-CSF和普乐沙福(Mozobil)(美国健赞公司(Genzyme Corporation))施用于供体, 以收获足够量的用于移植的造血细胞。调动造血干细胞的其他方法对本领域技术人员将是显而易见的。

[0397] 在实施例中, 造血干细胞和祖细胞(HSPC)获得自脐带血。可以根据本领域已知的技术来收获脐带血(参见例如, 美国专利号7,147,626和7,131,958, 此类方法通过引用并入本文)。

[0398] 在实施例中, HSPC可以获得自多能干细胞来源, 例如诱导的多能干细胞(iPSC)和胚胎干细胞(ESC)。如本文所用的, 术语“诱导的多能干细胞”或“iPSC”是指已经被重编程为多能状态的非多能细胞。一旦将受试者的细胞重新编程为多能状态, 则然后将细胞编

程为所希望的细胞类型,如造血干细胞或祖细胞。如本文所用的,术语“重编程”是指将细胞的效力增加至较少分化状态的方法。如本文所用的,术语“编程”是指将细胞的效力减少或分化细胞至较多分化状态的方法。

[0399] 在实施例中,可以将造血干细胞与本文所述的一种或多种15-PGDH抑制剂离体施用或接触以提供治疗组合物。在实施例中,治疗组合物可以包括用一种或多种15-PGDH抑制剂离体处理的造血干细胞群体。在某些实施例中,包含增强的HSPC的治疗组合物是全骨髓、脐带血或调动的外周血。

[0400] 在特定实施例中,治疗组合物包括细胞群体,其中细胞群体是约95%至约100%的造血干细胞。本发明部分地考虑了使用高度纯化的造血干细胞的治疗组合物(例如包含细胞群体的组合物,其中这些细胞包含约95%的造血干细胞)可以提高干细胞疗法的效率。当前实施的移植方法典型地使用未分级的细胞混合物,其中造血干细胞包含小于1%的总细胞群体。

[0401] 在实施例中,治疗组合物包含细胞群体,其中细胞群体包含小于约0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、或30%的造血干细胞。在实施例中,细胞群体包含小于约0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、或30%的造血干细胞。在实施例中,细胞群体是约0.1%至约1%、约1%至约3%、约3%至约5%、约10%-15%、约15%-20%、约20%-25%、约25%-30%、约30%-35%、约35%-40%、约40%-45%、约45%-50%、约60%-70%、约70%-80%、约80%-90%、约90%-95%、或约95%至约100%的造血干细胞。

[0402] 相对于将施用治疗组合物的受试者,本发明的治疗组合物中的造血干细胞可以是自体的/自身的(“本身”)或非自体的(“非本身的”,例如,同种异体的、同系的或异种的)。如本文所用的,“自体的”是指来自相同受试者的细胞。如本文所用的,“同种异体的”是指相同物种的细胞,这些细胞在遗传上与比较的细胞不同。如本文所用的,“同系的”是指不同受试者的细胞,这些细胞在遗传上与比较的细胞相同。如本文所用的,“异种的”是指与比较的细胞相比不同物种的细胞。

[0403] 用于在本发明的方法中使用的造血干细胞可以被成熟造血细胞(如T细胞、B细胞、NK细胞、树突细胞、单核细胞、粒细胞、红系细胞)和其来自骨髓抽吸物、脐带血或调动的外周血(动静性白血球分离术产品)的定向的前体耗尽。成熟的谱系定向细胞(lineage committed cell)通过免疫耗竭而被耗尽,例如,通过用与一组所谓的“谱系”抗原(CD2、CD3、CD11b、CD14、CD15、CD16、CD79、CD56、CD123、和CD235a)结合的抗体来标记固体基质。可以进行后续步骤以进一步纯化细胞群体,其中将用与CD34<sup>+</sup>抗原结合的抗体标记的基质用于分离原始造血干细胞。用于从各种细胞来源纯化干细胞和祖细胞的试剂盒是可商购获得的,并且在特定实施例中,这些试剂盒适合与本文所述的方法一起使用。

[0404] 在实施例中,治疗组合物中造血干细胞的数量是至少 $0.1 \times 10^5$ 个细胞、至少 $0.5 \times 10^5$ 个细胞、至少 $1 \times 10^5$ 个细胞、至少 $5 \times 10^5$ 个细胞、至少 $10 \times 10^5$ 个细胞、至少 $0.5 \times 10^6$ 个细胞、至少 $0.75 \times 10^6$ 个细胞、至少 $1 \times 10^6$ 个细胞、至少 $1.25 \times 10^6$ 个细胞、至少 $1.5 \times 10^6$ 个细胞、至少 $1.75 \times 10^6$ 个细胞、至少 $2 \times 10^6$ 个细胞、至少 $2.5 \times 10^6$ 个细胞、至少 $3 \times 10^6$ 个细胞、至少 $4 \times 10^6$ 个细胞、至少 $5 \times 10^6$ 个细胞、至少 $10 \times 10^6$ 个细胞、至少 $15 \times 10^6$ 个细胞、至少 $20 \times 10^6$ 个细胞、至少 $25 \times 10^6$ 个细胞、或至少 $30 \times 10^6$ 个细胞。

[0405] 在实施例中,治疗组合物中造血干细胞的量是部分或单条血液中HSPC的量,或是至少 $0.1 \times 10^5$ 个细胞/kg体重、至少 $0.5 \times 10^5$ 个细胞/kg体重、至少 $1 \times 10^5$ 个细胞/kg体重、至少 $5 \times 10^5$ 个细胞/kg体重、至少 $10 \times 10^5$ 个细胞/kg体重、至少 $0.5 \times 10^6$ 个细胞/kg体重、至少 $0.75 \times 10^6$ 个细胞/kg体重、至少 $1 \times 10^6$ 个细胞/kg体重、至少 $1.25 \times 10^6$ 个细胞/kg体重、至少 $1.5 \times 10^6$ 个细胞/kg体重、至少 $1.75 \times 10^6$ 个细胞/kg体重、至少 $2 \times 10^6$ 个细胞/kg体重、至少 $2.5 \times 10^6$ 个细胞/kg体重、至少 $3 \times 10^6$ 个细胞/kg体重、至少 $4 \times 10^6$ 个细胞/kg体重、至少 $5 \times 10^6$ 个细胞/kg体重、至少 $10 \times 10^6$ 个细胞/kg体重、至少 $15 \times 10^6$ 个细胞/kg体重、至少 $20 \times 10^6$ 个细胞/kg体重、至少 $25 \times 10^6$ 个细胞/kg体重、或至少 $30 \times 10^6$ 个细胞/kg体重。

[0406] 施用一种或多种15-PGDH抑制剂的造血干细胞制剂和/或包括造血干细胞和一种或多种15-PGDH抑制剂的治疗组合物可用于改善造血干细胞移植和治疗缺血或缺血损害的组织,并且减少对缺血性组织的进一步损害和/或修复对缺血性组织的损害(通过细胞募集)、改善缺血性组织的血管形成、改善缺血部位的组织再生、减少缺血性组织坏死或凋亡、和/或增加缺血部位的细胞存活。在特定实施例中,用15-PGDH抑制剂处理的造血干细胞的制剂和/或15-PGDH抑制剂和造血干细胞的治疗组合物可用于需要造血重建的受试者,如已经进行或计划进行清髓(myeloablative)疗法的受试者。

[0407] 受试者(其可以用15-PGDH抑制剂处理的造血干细胞的制剂和/或15-PGDH抑制剂和造血干细胞的治疗组合物治疗)可以包括已经患有或已经被诊断出患有各种类型的白血病、贫血、淋巴瘤、骨髓瘤、免疫缺陷障碍、和实体瘤的受试者。受试者还包括是干细胞移植或骨髓移植的候选者(如在恶性疾病的治疗过程或基因疗法的组成期间)的人。受试者还可以包括捐献用于同种异体移植的干细胞或骨髓的个人或动物。在某些实施例中,受试者可能已经经历了清髓辐射疗法或化疗,或者可能经历了导致骨髓肃清(myeloablation)的急性辐射或化学损伤。在某些实施例中,受试者可能已经经历了辐射疗法或化疗,如在各种癌症治疗期间。典型的受试者包括表现出异常量(比“正常”或“健康”受试者低或高的量)的一种或多种生理活性的动物,这些生物活性可由药剂或干细胞或骨髓移植调节。

[0408] 受试者(其可以用15-PGDH抑制剂处理的造血干细胞制剂和/或15-PGDH抑制剂和造血干细胞的治疗组合物治疗)还可以包括接受针对癌症的化疗或辐射疗法的受试者,以及遭受(例如患有)非恶性血液障碍,特别是免疫缺陷(例如SCID、范可尼贫血、严重再生障碍性贫血、或先天性血红蛋白病、或代谢性贮积病(如赫尔勒氏症、亨特氏病、甘露糖苷贮积症等)),或癌症(特别是血液恶性肿瘤,如急性白血病、慢性白血病(骨髓或淋巴)、淋巴瘤(霍奇金或非霍奇金)、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、或非血液癌症,如实体瘤(包括乳腺癌、卵巢癌、脑癌、前列腺癌、肺癌、结肠癌、皮肤癌、肝癌或胰腺癌))的受试者。

[0409] 受试者还可以包括患有再生障碍性贫血、免疫障碍(严重的合并的免疫缺陷综合征或狼疮)、骨髓增生异常、地中海贫血、镰状细胞病、或威-奥二氏综合征的受试者。在实施例中,受试者患有由于不希望的副作用或另一种初次治疗(如辐射疗法、化疗或用骨髓抑制药物(如齐多夫定(zidovadine)、氯霉素或更昔洛韦(ganciclovir)治疗)的并发症而导致的障碍。此类障碍包括中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症、和免疫功能障碍。其他受试者可能患有由感染(例如,病毒感染、细菌感染、或真菌感染)引起的障碍,该感染引起对骨髓干细胞或祖细胞的损害。

[0410] 此外,患有以下病症的受试者也可以受益于使用15-PGDH抑制剂处理的造血干细

胞的制剂和/或15-PGDH抑制剂和造血干细胞的治疗组合物的治疗:淋巴细胞减少症、淋巴溢、淋巴郁滞、红细胞减少、erthrodegenerative障碍、成红细胞减少、成白红细胞增多;红细胞破碎、地中海贫血、骨髓增生异常、骨髓纤维化、血小板减少症、弥散性血管内凝血(DIC)、免疫(自身免疫)血小板减少性紫癜(ITP)、HIV诱导的ITP、骨髓增生异常;血小板病(thrombocytotic disease)、血小板增多症、先天性中性粒细胞减少症(如科斯特曼综合征(Kostmann's syndrome)和Schwachman-Diamond综合征)、肿瘤相关的中性粒细胞减少症、儿童和成人周期性中性粒细胞减少症;感染后中性粒细胞减少症;骨髓增生异常综合征;与化疗和放射疗法有关的中性粒细胞减少症;慢性肉芽肿病;黏多糖贮积症;戴-布二氏贫血;镰状细胞病;或 $\beta$ -地中海贫血。

[0411] 在实施例中,经15-PGDH抑制剂处理的造血干细胞的制剂和/或15-PGDH抑制剂和造血干细胞的治疗组合物可用于治疗缺血性组织或治疗或缓解与组织缺血有关的一种或多种症状的基于细胞的治疗中,这些症状包括但不限于器官功能受损或丧失(包括但不限于脑、肾脏或心脏功能的受损或丧失)、抽筋、跛行、麻木、刺痛、虚弱、疼痛、减少伤口愈合、炎症、皮肤变色和坏疽。

[0412] 在实施例中,受试者表现出缺血性组织或由缺血损害的组织至少一种症状。在特定实施例中,受试者是具有缺血性组织或由缺血损害的组织或有处于其风险的人,例如患有糖尿病、外周血管疾病、血栓闭塞性血管炎、血管炎、心血管疾病、冠状动脉疾病或心力衰竭、或脑血管疾病、心血管疾病、或脑血管疾病的受试者。

[0413] 造成组织损害或与其有关、或增加受试者的缺血风险、或造成受试者表现多种或更多种缺血症状的,并且因此,适用于使用本文所述的方法来治疗或减轻的遗传障碍、综合征型病症、外伤性损伤、慢性病症、医学介入、或其他病症的说明性实例包括但不限于:急性冠脉综合征、急性肺损伤(ALI)、急性心肌梗塞(AMI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、动脉闭塞性疾病、动脉硬化、关节软骨缺损、无菌全身性炎症、动脉粥样硬化性心血管疾病、自身免疫性疾病、骨折、骨折、脑水肿、脑灌注不足、伯格病、烧伤、癌症、心血管疾病、软骨损伤、脑梗死、脑缺血、脑卒中、脑血管疾病、化疗诱发的神经病、慢性感染、慢性肠系膜缺血、跛行、充血性心力衰竭、结缔组织损伤、挫伤、冠状动脉疾病(CAD)、严重肢体缺血(CLI)、克罗恩病、深静脉血栓形成、深部伤口、延迟的溃疡愈合、延迟的伤口愈合、糖尿病(I型和II型)、糖尿病性神经病、糖尿病诱发的缺血、弥散性血管内凝血(DIC)、栓塞性脑缺血、移植物抗宿主病、冻伤、遗传性出血性毛细血管扩张缺血性血管疾病、高氧损伤、缺氧、炎症、炎性肠病、炎性疾病、损伤的肌腱、间歇性跛行、小肠缺血、缺血、缺血性脑疾病、缺血性心脏病、缺血性外周血管疾病、缺血性胎盘、缺血性肾病、缺血性血管疾病、缺血性再灌注性损伤、撕裂、左冠状动脉主干疾病、肢体缺血、下肢动脉缺血、心肌梗塞、心肌缺血、器官缺血、骨关节炎、骨质疏松症、骨肉瘤、帕金森病、外周动脉疾病(PAD)、外周动脉疾病、外周缺血、周围神经病变、外周血管疾病、初癌、肺水肿、肺栓塞、重塑障碍、肾缺血、视网膜缺血、视网膜病、败血症、皮肤溃疡、实体器官移植、脊髓损伤、中风、软骨下骨囊肿、血栓、血栓性脑缺血、组织缺血、短暂性脑缺血发作(TIA)、创伤性脑损伤、溃疡性结肠炎、肾脏的血管疾病、血管炎症性病症、林道氏综合征、和组织或器官伤口。

[0414] 造成组织损害或与其有关、或增加受试者的缺血风险、或造成受试者表现多种或更多种缺血症状的,适用于使用本发明的方法来治疗或减轻的遗传障碍、综合征型病症、外

伤性损伤、慢性病症、医学介入、或其他病症的其他说明性实例包括因手术,化疗,辐射疗法,或细胞、组织、或器官移植或移植物引起的缺血。

[0415] 在各种实施例中,本发明的方法适用于治疗脑血管缺血、心肌缺血、肢体缺血(CLI)、心肌缺血(特别是慢性心肌缺血)、缺血性心肌病、脑血管缺血、肾缺血、肺缺血、肠缺血等。

[0416] 在各种实施例中,本发明预期本文披露的治疗性细胞组合物可用于治疗缺血性组织,其中期望增加组织的血流量、氧气供应、葡萄糖供应、或营养供应。

[0417] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂施用于组织干细胞(如神经干干、间充质干细胞、或可以产生其他组织的干细胞)的制剂、和/或多能干细胞的制剂。

[0418] 在实施例中,组织干细胞可以获得自多能干细胞来源,例如诱导的多能干细胞(iPSC)和胚胎干细胞(ESC)。如本文所用的,术语“诱导的多能干细胞”或“iPSC”是指已经被重编程为多能状态的非多能细胞。一旦将受试者的细胞重新编程为多能状态,则然后将细胞编程为所希望的细胞类型,如造血干细胞或祖细胞。如本文所用的,术语“重编程”是指将细胞的效力增加至较少分化状态的方法。如本文所用的,术语“编程”是指将细胞的效力减少或分化细胞至较多分化状态的方法。

[0419] 在实施例中,可以将组织干细胞和/或多能干细胞与本文所述的一种或多种15-PGDH抑制剂离体施用或接触以提供治疗组合物。在实施例中,治疗组合物可以包括用一种或多种15-PGDH抑制剂离体处理的组织干细胞群体。

[0420] 在特定实施例中,治疗组合物包括细胞群体,其中细胞群体是约95%至约100%的组织干细胞。本发明部分地考虑了使用高度纯化的组织干细胞的治疗组合物(例如包含细胞群体的组合物,其中这些细胞包含约95%的组织干细胞)可以提高干细胞疗法的效率。

[0421] 在实施例中,治疗组合物包含细胞群体,其中细胞群体包含小于约0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、或30%的组织干细胞。在实施例中,细胞群体包含小于约0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、或30%的组织干细胞。在实施例中,细胞群体是约0.1%至约1%、约1%至约3%、约3%至约5%、约10%-15%、约15%-20%、约20%-25%、约25%-30%、约30%-35%、约35%-40%、约40%-45%、约45%-50%、约60%-70%、约70%-80%、约80%-90%、约90%-95%、或约95%至约100%的组织干细胞。

[0422] 相对于将施用治疗组合物的受试者,本发明的治疗组合物中的组织干细胞可以是自体的/自身的(“本身”)或非自体的(“非本身的”,例如,同种异体的、同系的或异种的)。如本文所用的,“自体的”是指来自相同受试者的细胞。如本文所用的,“同种异体的”是指相同物种的细胞,这些细胞在遗传上与比较的细胞不同。如本文所用的,“同系的”是指不同受试者的细胞,这些细胞在遗传上与比较的细胞相同。如本文所用的,“异种的”是指与比较的细胞相比不同物种的细胞。

[0423] 施用一种或多种15-PGDH抑制剂的组织干细胞的制剂和/或包括组织干细胞和一种或多种15-PGDH抑制剂的治疗组合物可用于改善组织干细胞移植和治疗损害的组织,并进一步减少组织损害组织和/或增强对损害组织的修复(通过干细胞募集)和/或增加组织损害部位的细胞存活。

[0424] 造成组织损害或与其有关和需要组织修复,并且因此适用于使用本文所述的方法

来治疗或减轻的综合征型病症、外伤性损伤、慢性病症、医学介入、或其他病症包括但不限于：急性冠脉综合征、急性肺损伤(ALI)、急性心肌梗塞(AMI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、动脉闭塞性疾病、动脉硬化、关节软骨缺损、无菌全身性炎症、动脉粥样硬化性心血管疾病、自身免疫性疾病、骨折、骨折、脑水肿、脑灌注不足、伯格病、烧伤、癌症、心血管疾病、软骨损伤、脑梗死、脑缺血、脑卒中、脑血管疾病、化疗诱发的神经病、慢性感染、慢性肠系膜缺血、跛行、充血性心力衰竭、结缔组织损伤、挫伤、冠状动脉疾病(CAD)、严重肢体缺血(CLI)、克罗恩病、深静脉血栓形成、深部伤口、延迟的溃疡愈合、延迟的伤口愈合、糖尿病(I型和II型)、糖尿病、糖尿病性神经病、糖尿病诱发的缺血、弥散性血管内凝血(DIC)、栓塞性脑缺血、移植物抗宿主病、冻伤、遗传性出血性毛细血管扩张缺血性血管疾病、高氧损伤、缺氧、炎症、炎性肠病、炎性疾病、损伤的肌腱、间歇性跛行、小肠缺血、缺血、缺血性脑疾病、缺血性心脏病、缺血性外周血管疾病、缺血性胎盘、缺血性肾病、缺血性血管疾病、缺血性再灌注性损伤、撕裂、左冠状动脉主干疾病、肢体缺血、下肢动脉缺血、心肌梗塞、心肌缺血、器官缺血、骨关节炎、骨质疏松症、骨肉瘤、帕金森病、外周动脉疾病(PAD)、外周动脉疾病、外周缺血、周围神经病变、外周血管疾病、初癌、肺水肿、肺栓塞、重塑障碍、肾缺血、视网膜缺血、视网膜病、败血症、皮肤溃疡、实体器官移植、脊髓损伤、中风、软骨下骨囊肿、血栓、血栓性脑缺血、组织缺血、短暂性脑缺血发作(TIA)、创伤性脑损伤、溃疡性结肠炎、肾脏的血管疾病、血管炎症性病症、林道氏综合征、和组织或器官伤口。

[0425] 造成组织损害或与其有关并且需要组织修复,适用于使用本发明的方法来治疗或减轻的遗传障碍、综合征型病症、外伤性损伤、慢性病症、医学介入、或其他病症的其他说明性实例包括因手术,化疗,辐射疗法,或细胞、组织、或器官移植或移植物引起的缺血。

[0426] 在各种实施例中,本发明的方法适用于治疗脑血管缺血、心肌缺血、肢体缺血(CLI)、心肌缺血(特别是慢性心肌缺血)、缺血性心肌病、脑血管缺血、肾缺血、肺缺血、肠缺血等。

[0427] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂施用于骨髓移植供体或造血干细胞供体,以提高供体骨髓移植或供体造血干细胞移植物的适合性。

[0428] 在实施例中,还可以将15-PGDH抑制剂施用于受试者的骨髓以增加受试者中的干细胞或提高作为供体移植物的髓的适合性。

[0429] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂施用于受试者以减轻骨髓移植排斥、以增强骨髓移植移植、以增强造血干细胞移植或脐带血干细胞移植物的移植、以增强造血干细胞移植或脐带干细胞移植物的移植、和/或以减少移植入受试者中所需的脐带血的单位数。施用可以是,例如,在用辐射疗法、化疗或免疫抑制疗法治疗受试者或受试者的髓后。

[0430] 在实施例中,可以将该15-PGDH抑制剂施用于骨髓移植、造血干细胞移植、或脐带血干细胞移植的接受者,以减少其他治疗或生长因子的施用。

[0431] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂施用于受试者以增强骨髓移植后、脐带血移植后、用造血干细胞移植后、常规化疗后、辐射治疗后,和在患有来自疾病(包括但不限于再生障碍性贫血、骨髓增生异常、骨髓纤维化、来自其他骨髓疾病的中性粒细胞减少症、药物诱导的中性粒细胞减少症、免疫中性粒细胞减少症、特发性中性粒细胞减少症)的中性粒细胞减少症的个体中,以及被病毒(包括但不限于HIV、CMV和细小病毒)感染后的中性粒细胞的恢复。

[0432] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂施用于受试者以增强骨髓移植后、脐带血移植后、用造血干细胞移植后、常规化疗后、辐射治疗后,和在患有来自疾病(包括但不限于再生障碍性贫血、骨髓增生异常、骨髓纤维化、来自其他骨髓疾病的血小板减少症、药物诱导的血小板减少症、免疫血小板减少症、特发性血小板减少性紫癜、特发性血小板减少症)的中性粒细胞减少症的个体中,以及被病毒(包括但不限于HIV、CMV和细小病毒)感染后的血小板的恢复。

[0433] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂施用于受试者以增强骨髓移植后、脐带血移植后、用造血干细胞移植后、常规化疗后、辐射治疗后,和在患有来自疾病(包括但不限于再生障碍性贫血、骨髓增生异常、骨髓纤维化、来自其他骨髓疾病的贫血、药物诱导的贫血、免疫介导的贫血、慢性疾病的贫血、特发性贫血)的贫血的个体中,以及被病毒(包括但不限于HIV、CMV和细小病毒)感染后的血红蛋白的恢复。

[0434] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂施用于受试者以增加骨髓移植后、脐带血移植后、用造血干细胞的移植后、常规化疗后、辐射治疗后,在患有其他骨髓疾病的个体中、病毒感染后的患有血细胞减少症的个体中、和在患有血细胞减少症的个体中骨髓干细胞的数目。

[0435] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂施用于受试者以增强对施用于患有血细胞减少症的个体的细胞因子的响应,该血细胞减少症包括但不限于中性粒细胞减少症、血小板减少症、淋巴细胞减少症和贫血。细胞因子(可通过SW033291来增强其的响应)包括但不限于:G-CSF、GM-CSF、EPO、IL-3、IL-6、TPO、SCF、和TPO-RA(血小板生成素受体激动剂)。

[0436] 在另外实施例中,可以将15-PGDH抑制剂施用于受试者或受试者的组织移植物以减轻移植物排斥,以增强移植物移植,以增强在用辐射疗法、化疗或免疫抑制疗法治疗受试者或受试者的髓后移植物移植,以赋予对暴露于辐射的毒性或致死作用的抗性,赋予Cytosan的毒性作用、氟达拉滨的毒性作用、化疗的毒性作用、或免疫抑制疗法的毒性作用的抗性,以减少感染,和/或减少来自辐射的肺部毒性。

[0437] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂施用于组织干细胞移植(包括但不限于用造血干细胞、神经干干、间充质干细胞、或用于其他组织的干细胞的移植)的接受者,从而促进移植后的组织再生和修复。

[0438] 在实施例中,出于增加中性粒细胞的目的,可以将15-PGDH抑制剂与G-CSF组合施用。

[0439] 在实施例中,出于增加中性粒细胞的目的,可以将15-PGDH抑制剂与造血细胞因子组合施用。

[0440] 在仍其他实施例中,出于增加外周血造血干细胞的数目和/或调动这些外周血造血干细胞的目的,可以将15-PGDH抑制剂与G-CSF组合施用。

[0441] 在实施例中,出于增加外周血造血干细胞的数目和/或调动这些外周血造血干细胞的目的,可以将15-PGDH抑制剂与造血细胞因子组合施用。

[0442] 在实施例中,出于增加外周血造血干细胞的数目和/或调动这些外周血造血干细胞的目的,可以将15-PGDH抑制剂与第二药剂(包括普乐沙福)组合施用。

[0443] 在实施例中,出于增加外周血造血干细胞的数目和/或调动这些外周血造血干细胞用于在造血干细胞移植中使用的目的,可以将15-PGDH抑制剂与G-CSF组合施用。

[0444] 在仍其他实施例中,出于增加外周血造血干细胞的数目和/或调动这些外周血造血干细胞用于在造血干细胞移植中使用的目的,可以将15-PGDH抑制剂与造血细胞因子组合施用。

[0445] 在实施例中,出于增加外周血造血干细胞的数目和/或调动这些外周血造血干细胞用于在造血干细胞移植中使用的目的,可以将15-PGDH抑制剂与第二药剂(包括普乐沙福)组合施用。

[0446] 在仍其他实施例中,出于增加血液或骨髓中造血干细胞的数目的目的,可以将15-PGDH抑制剂与G-CSF组合施用。

[0447] 在实施例中,出于增加血液或骨髓中造血干细胞的数目的目的,可以将15-PGDH抑制剂与造血细胞因子组合施用。

[0448] 在实施例中,15-PGDH抑制剂可用于治疗和/或预防纤维化和各种纤维化疾病、障碍或病症,并减少纤维化症状,如胶原蛋白沉积、炎性细胞因子表达和炎性细胞浸润。

[0449] 在实施例中,治疗或预防纤维化疾病、障碍或病症的方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的15-PGDH抑制剂以使得纤维化疾病、障碍或病症,或其他相关疾病、障碍或病症中的至少一种症状或特征的强度、严重性、或频率降低,或延迟发作。

[0450] 如本文所用的,术语“纤维化”疾病、障碍、或病症包括全部或部分特征在于纤维物质的过量生产(包括细胞外基质内纤维化物质的过量生产或通过其相关的成分的异常、无功能的、和/或过多的积累来替代正常组织成分)的疾病、障碍、或病症。纤维化疾病、障碍、或病症可包括急性和慢性,临床或亚临床表现,其中与生物学或病理学有关的是明显的。

[0451] 纤维化疾病、障碍和病症的实例包括系统性硬化病、多病灶性纤维硬化病、肾源性系统纤维化、硬皮病(包括硬斑病、泛发性硬斑病、或线形硬皮病)、硬皮病的移植物抗宿主病、肾脏纤维化(包括肾小球硬化、肾小管间质纤维化、进行性肾病或糖尿病肾病)、心脏纤维化(例如,心肌纤维化)、肺纤维化(例如,肾小球硬化症、肺纤维化、特发性肺纤维化、矽肺、石棉肺、间质性肺病、间质性纤维化肺病、和化疗/辐射诱导的肺纤维化)、口腔纤维化、心内膜心肌纤维化、三角肌纤维化、胰腺炎、炎性肠病、克罗恩病、结节性筋膜炎、嗜酸性筋膜炎、特征在于正常肌肉组织被不同程度的纤维组织替代的普通纤维化综合征、腹膜后纤维化、肝纤维化、肝硬化、慢性肾衰竭;骨髓纤维化(骨髓的纤维化)、药物诱导的麦角中毒、利-弗劳梅尼综合征中的胶质母细胞瘤、散发性胶质母细胞瘤、骨髓白血病、急性骨髓性白血病、脊髓发育不良综合征、骨髓增生异常综合征、妇科癌、卡波西肉瘤、麻疯病(Hansen's disease)、胶原性结肠炎、急性纤维化、器官特异性纤维化等。

[0452] 说明性的器官特异性纤维化障碍包括但不限于肺纤维化、肺动脉高压、囊性纤维化、哮喘、慢性阻塞性肺病、肝纤维化、肾脏纤维化、NASH等。许多纤维化疾病、障碍或病症在受影响的组织中打乱和/或扩大了细胞外基质的沉积。纤维化可能与炎症有关、作为潜在疾病的症状而发生、和/或由手术程序或伤口愈合过程引起。未经检查的纤维化可导致在下面的(underlying)器官或组织的结构的破坏,通常称为瘢痕形成。

[0453] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂用于治疗或预防肺部纤维化。该肺部纤维化可以选自由以下组成的组:肺纤维化,肺动脉高压,慢性阻塞性肺病(COPD),哮喘,特发性肺纤维化,结节病,囊性纤维化,家族性肺纤维化,矽肺,石棉肺,煤工尘肺,炭尘肺,过敏性肺炎,

由吸入无机粉尘引起的肺纤维化,由感染剂引起的肺纤维化,由吸入有害气体、气溶胶、化学粉尘、烟或蒸气引起的肺纤维化,药物诱导的间质性肺病,或肺动脉高压,及其组合。

[0454] 肺纤维化的特征在于肺组织的进行性瘢痕形成,伴有成纤维细胞增殖、细胞外基质蛋白质的过多积累、和异常的肺泡结构。增厚并且坚硬的组织使肺难以正常工作,导致呼吸问题,如呼吸急促,并且最终可能致命。肺纤维化可能是由急性肺损伤、病毒感染、暴露于毒素、辐射、慢性疾病、药物引起的,或者也可能是特发性的(即未发现的根本原因)。

[0455] 特发性肺纤维化的经典发现显示肺的弥漫性外周瘢痕形成,该肺在靠近肺表面的外衬,通常在肺的底部处具有小气泡(称为大疱)。特发性肺纤维化通常进展缓慢并且无间断。早期,患者经常抱怨干燥的无法解释的咳嗽。然后,呼吸急促(呼吸困难)开始并且随时间恶化(由越来越少的活动便可引起)。最终,呼吸急促变为不能呼吸,限制了所有活动并且甚至在静坐时发生。在极少的情况下,纤维化可以迅速进展,其中呼吸困难和不能呼吸在疾病发作的几周到几个月内发生。此形式的肺纤维化被称为黑-里二氏综合征(Hamman-Rich syndrome)。

[0456] 肺动脉高压的标志是肺血管系统(包括肺动脉、肺静脉、和/或肺毛细血管)的血压升高。异常的高压使心脏的右心室过度劳损,使其变大。随着时间的推移,右心室可能变弱并且失去其将足够的血液泵入肺的能力,导致心力衰竭的发展。肺动脉高压可能由于其他医学病症,如慢性肝病和肝硬化;风湿病障碍(如硬皮病或系统性红斑狼疮(狼疮));和肺病症(包括肿瘤、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)、和肺纤维化)而发生。肺纤维化可能引起导致肺动脉高压的肺血管狭窄。

[0457] 慢性阻塞性肺病(COPD)是常见的肺病,其通常与慢性支气管炎或肺气肿有关。症状通常包括咳嗽、粘液堆积、疲劳、喘息、和呼吸道感染。

[0458] 慢性支气管炎和肺气肿是气道变窄的肺病。这导致进出肺的气流受限,造成呼吸急促(呼吸困难)。在临床实践中,COPD由其肺功能测试中的典型地低气流定义。

[0459] 大气道中的肺损害和炎症导致慢性支气管炎。在肺气道中,慢性支气管炎的标志是增加数目(增生)和增加尺寸(肥大)的气道杯状细胞和粘液腺。结果,气道中有比平常多的粘液,导致气道变窄并引起带痰的咳嗽。显微镜下,炎性细胞浸润了气道壁。炎症后,瘢痕形成并重塑,这使得壁变厚并且还导致气道变窄。随着慢性支气管炎的进展,出现鳞状化生(气道内侧组织的异常变化)和纤维化(气道壁的进一步增厚和瘢痕形成)。这些变化的结果是气流受限和呼吸困难。

[0460] 哮喘是以炎症和气道收缩为特征的慢性肺病。哮喘导致喘息、胸闷、呼吸急促、和咳嗽的循环周期。肿胀和粘液产生过度可进一步引起气道收缩和症状恶化。有证据表明,哮喘中可能发生增加的基质降解,并且这可能导致哮喘中气道的机械变化(Roberts等人(1995)Chest107:111S-117S,通过引用以其全文并入本文)。细胞外基质降解的治疗可以改善哮喘症状。

[0461] 囊性纤维化是隐性多系统遗传病,其特征不在于氯化物和钠穿过上皮细胞的异常转运,导致肺、胰腺、肝、肠和生殖道的厚的粘性分泌物。囊性纤维化是由蛋白囊性纤维化穿膜传导调节蛋白(CFTR)的基因突变引起的。肺病是由于由于粘液堆积、粘膜纤毛清除减少、和所得的炎症的气道阻塞引起的,其可造成肺的纤维化损伤和结构改变。纤维化肺损害随时间而进展,导致一些囊性纤维化患者需要进行肺移植。

[0462] 患有囊性纤维化的受试者的常见症状包括但不限于浓的粘液累积、大量痰产生、频繁的胸部感染、频繁的咳嗽、频繁的呼吸急促、炎症、运动能力下降、肺和鼻窦的机会性感染(包括但不限于金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、鸟结核分支杆菌(*Mycobacterium avium*)、和铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*))、肺炎、肺结核、支气管扩张、咯血、肺动脉高压(和导致的心力衰竭)、缺氧、呼吸衰竭、过敏性支气管肺曲霉病、鼻旁窦中的粘液、鼻窦感染、面部疼痛、发烧、鼻腔引流过多、鼻息肉发展、心肺并发症、CF相关的糖尿病、直肠脱垂、胰腺炎、吸收不良、肠道阻塞、胰外分泌功能不全、胆管阻塞和肝硬化。

[0463] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂用于治疗或预防由术后粘连形成引起的纤维化疾病、障碍或病症。术后粘连形成是外科手术的常见并发症。来自机械损害、缺血、和感染的粘连形成可以增加外科手术后的发病率和死亡率。尽管精细的外科手术程序可以减少粘连形成的程度,但粘连很少能被切除并且需要有效的辅助疗法。减少与此过程相关的纤维化可以减少疼痛、阻塞和其他手术并发症并且促进愈合和恢复。

[0464] 哺乳动物组织中的伤口(即撕裂、开口)导致组织破坏和伤口表面微血管的凝血。此类组织的修复代表了对损伤有序、受控的细胞响应。无论大小,软组织伤口均会以类似方式愈合。组织生长和修复是生物系统,其中在氧气梯度存在下发生细胞增殖和血管发生。已详细表征并且已在某些情况下量化了在组织修复期间发生的连续形态和结构变化(参见,例如,Hunt,T.K.,等人.,*Surgical Wound*[外科伤口]中的“Coagulation and macrophage stimulation of angiogenesis and wound healing[血管发生和伤口愈合的凝血和巨噬细胞刺激],”第1-18页,编辑F.Dineen&G.Hildrick-Smith(Lea&Febiger,费城:1981))。细胞形态由三个不同的区域组成。中央无血管伤口空间是缺氧的、酸中毒的和高碳的,并且具有高的乳酸水平。与伤口空间相邻的是局部贫血(缺血)的梯度区,该区由分开的成纤维细胞来填充。前导区的后面是活跃的胶原蛋白合成区域,其特征在于成熟的成纤维细胞和许多新形成的毛细血管(即新血管形成)。美国专利号5,015,629和7,022,675(各自通过引用并入本文)披露了用于增加伤口修复率的方法和组合物。

[0465] 在实施例中,通过向需要治疗的受试者施用,可以将15-PGDH抑制剂用于减少或预防受试者中的瘢痕形成。瘢痕形成是愈合过程的自然部分。伤口中无序地胶原蛋白合成和沉积会导致过多的、厚的、或凸起的瘢痕形成。通常,伤口越大,愈合花费的时间越长并且问题瘢痕的机会越大。

[0466] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂用于减少或预防皮肤或硬皮病上的瘢痕形成。皮肤上有几种类型的瘢痕。肥厚的瘢痕凸起,粉红色区域位于原始损伤边界内。通常将他们描述为瘙痒。在一些情况下,肥厚的瘢痕自行缩小和消失。瘢痕疙瘩是凸起的深红色区域,其倾向于覆盖比原始损伤区域大的多的区域。即使手术去除,瘢痕疙瘩也常常复发。萎缩性瘢痕是皮肤凹陷,像有时由严重痤疮形成的那些。它们是由炎症引起的,该炎症在重建过程中破坏胶原蛋白,留下了凹陷区域。

[0467] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂用于治疗或预防系统性硬化病。系统性硬化病是系统性结缔组织疾病,其特征微血管的改变、免疫系统的紊乱、和结缔组织中胶原蛋白和其他基质物质的大量沉积。系统性硬化病是临床异质全身性障碍,其影响皮肤和内脏器官(如胃肠道、肺、心脏和肾脏)的结缔组织。由系统性硬化病产生的纤维化的减少可改善

受影响组织中的症状和/或预防进一步并发症。

[0468] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂用于治疗或预防肝纤维化。肝纤维化可以由以下引起:慢性肝病、病毒诱导的肝硬化、乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、丁型肝炎病毒感染、血吸虫病、原发性胆汁性肝硬化、酒精性肝病或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、NASH相关的肝硬化肥胖、糖尿病、蛋白质营养不良、冠状动脉疾病、自身免疫性肝炎、囊性纤维化、 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶缺乏、原发性胆汁性肝硬化、药物反应和暴露于毒素。

[0469] 非酒精性脂肪肝炎(NASH)是常见的肝病。它类似于酒精性肝病,但发生在饮酒很少或不饮酒的人中。NASH的主要特征是肝中的脂肪以及炎症和损害。然而,NASH可能很严重并且可能导致肝硬化,其中肝被永久损害并且瘢痕化并且不再能正常工作。

[0470] NASH通常是很少症状或无症状的无声疾病。患者通常在早期阶段感觉良好并且一旦疾病更晚期或肝硬化发展,才开始有症状(如,疲劳、体重损失和虚弱)。NASH的进展可能需要几年,甚至几十年。该过程可以停止并且在某些情况下甚至可以在无特定疗法下自行开始逆转。或者NASH可能缓慢恶化,导致瘢痕形成或纤维化以在肝中出现并累积。随着纤维化恶化,肝硬化发展,其中肝变得严重的瘢痕化、硬化并且不能正常运行。不是每个患有NASH的人都会发展肝硬化,但是一旦存在严重的瘢痕形成或肝硬化,则很少有治疗可以阻止该进展。患有肝硬化的人经历液体滞留、肌肉消耗、肠出血和肝衰竭。肝移植是伴有肝功能衰竭的晚期肝硬化的唯一治疗手段,接受移植的患NASH的人数在不断增加。NASH被列为美国肝硬化的主要原因之一,仅次于丙型肝炎和酒精性肝病。

[0471] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂用于治疗或预防肾脏纤维化。肾脏纤维化可能是由肾衰竭、导管放置、肾病、肾小球硬化,肾小球性肾炎、慢性肾功能不全、急性肾损伤、终末期肾病或肾衰竭后的透析引起。

[0472] 肾脏(肾)纤维化由肾脏中纤维结缔组织的过度形成产生。肾脏纤维化造成显著的发病率和死亡率并且导致需要透析或肾脏移植。纤维化可以发生在肾单位(肾脏功能单位)的过滤或再吸收成分中。许多因素可能导致肾脏瘢痕形成,特别是涉及肾小球过滤的自动调节的生理紊乱。这反过来导致正常结构被积累的细胞外基质替代。个别细胞生理学上的光谱变化导致产生大量的肽和非肽纤维蛋白原,这些纤维蛋白原刺激细胞外基质合成和降解之间的平衡变化,以有利于瘢痕形成。

[0473] 在实施例中,组织器官纤维化的症状可包含炎症。在这些实施例中,施用于有需要的受试者中的15-PGDH抑制剂的治疗有效量可以是有效降低或减少组织或器官中炎性细胞计数的量。可以从受试者获得相关样品以确定炎性细胞计数的降低或减少。在非限制性实施例中,可以通过证明来自患有囊性纤维化的受试者的BAL液中的中性粒细胞计数的减少来评估有益效果。CF患者的气道中中性粒细胞的过度募集是CF中肺病严重程度的重要预测因子并且因此是重要的治疗靶标。测量此类细胞计数的方法是本领域众所周知的,包括但不限于FACS技术。在实施例中,与对照相比,该方法可以包括减少来自受试者的BAL液中的中性粒细胞计数。可以使用任何合适的对照来比较,如未治疗15-PGDH抑制剂的囊性纤维化受试者。在实施例中,炎性细胞计数,如中性粒细胞计数的降低,为受试者提供了临床益处。在各种实施例中,与对照相比,炎性细胞计数的降低为至少5%、10%、15%、20%、25%、50%、或更多。

[0474] 在另一个实施例中,可以通过来自受试者的相关样品中的一种或多种炎性生物标

志物的减少来评估15-PGDH抑制剂的有益效果。在各种非限制性实施例中,炎性生物标志物可包含与纤维化相关的细胞因子或炎性细胞因子中的一种或多种或由其组成。此类细胞因子可以包括例如,BAL液中的IL1 $\beta$ 、MIP2(例如,CCL3或CCL4)、IFN $\delta$ 、TGF $\beta$ 、TNF $\alpha$ 、IL-6、MCP-1、IL2、和IL-10。测量此类生物标志物的量的方法是本领域众所周知的,包括但不限于ELISA。因此,在此实施例中,这些方法可以进一步包括与对照相比减少来自受试者的样品中一种或多种炎性生物标志物的量。

[0475] 在实施例中,15-PGDH抑制剂可用于减少或降低受试者的组织或器官(如肺、肝、皮肤或心脏)中的胶原蛋白分泌或胶原蛋白沉积的方法中。该方法可以包括向有需要的受试者施用治疗有效量的15-PGDH抑制剂。受试者可以具有或处于组织或器官(如肾脏、肺、肝、肠、结肠、皮肤或心脏)中过多胶原蛋白分泌或胶原蛋白沉积的风险中。通常,器官中过多胶原蛋白分泌或胶原蛋白沉积是由损伤或侵损引起。此类损伤和侵损是器官特异性的。可以在足够的时间段内施用15-PGDH抑制剂,以完全或部分地减少或降低组织或器官中胶原蛋白沉积的水平。足够的时间段可以在一周内、或在1周到1个月之间、或在1到2个月之间、或2个月或更长。对于慢性病症,可以终生有利地施用15-PGDH抑制剂。

[0476] 可以使用测定来鉴定用于治疗纤维化疾病、障碍或病症和/或减少胶原沉积的15-PGDH抑制剂,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。将用潜在的抑制剂处理的包含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。将对照样品(未用调制剂处理)的相对15-PGDH活性值指定为100%。当相对于对照的15-PGDH活性值是约80%,任选地50%或25%、10%、5%或1%时,实现了15-PGDH的抑制。另外,在模型生物体中,PGE<sub>2</sub>信号传导刺激肝再生并且在暴露于肝毒剂(如对乙酰氨基酚)后增加存活。因此,本文所述的15-PGDH抑制剂可用于在肝切除后,在包括肝手术后、活体肝捐赠后、或接受肝移植后的其他情况下增加肝再生,或用于在暴露于肝毒剂(包括但不限于乙酰氨基酚和类似化合物)后增加肝再生并增加存活。

[0477] PGE1类似物也已被用于治疗勃起功能障碍。因此,在实施例中,本文所述的15-PGDH抑制剂可以单独或与前列腺素组合用于治疗勃起功能障碍。

[0478] 本文所述的其他实施例涉及与皮质类固醇组合的15-PGDH抑制剂在有需要的受试者中治疗炎症和/或降低免疫系统的异常活性的用途。发现施用于受试者的皮质类固醇可以在受试者的组织中诱导15-PGDH表达。发现施用与皮质类固醇组合的15-PGDH抑制剂增强了皮质类固醇的抗炎和/或免疫抑制作用,同时减轻皮质类固醇诱导的不良和/或细胞毒性作用。通过施用与皮质类固醇组合的15-PGDH抑制剂来治疗炎性和/或免疫障碍可以提高治疗功效,并且在一些情况下可以以较低剂量施用皮质类固醇以达到类似作用,并且在其他情况下,以较高的剂量和延长的时间段施用以减轻和/或减少不良或细胞毒性作用。本文另外的实施例涉及与TNF $\alpha$ 抑制剂组合的15-PGDH抑制剂在有需要的受试者中治疗炎症和/或降低免疫系统的异常活性的用途。

[0479] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂与皮质类固醇和/或TNF抑制剂组合施用以治疗肠、胃肠、或肠道障碍。治疗的肠、胃肠、或肠道障碍可以包括口腔溃疡、牙龈疾病、胃炎、结肠炎、溃疡性结肠炎、胃溃疡、炎性肠病、和克罗恩病。如下所述,发现可以将短链脱氢酶活性的抑制剂(如15-PGDH抑制剂)单独或与皮质类固醇组合施用于有需要的受试者以治疗肠、胃肠、或肠道障碍(如口腔溃疡、牙龈疾病、胃炎、结肠炎、溃疡性结肠炎、胃溃疡、炎性肠

病、和克罗恩病)。

[0480] 本文所述的15-PGDH抑制剂可用于预防或治疗口腔、肠道和/或胃肠损伤或疾病,或炎性肠病(IBD)(如克罗恩病、口腔溃疡、牙龈疾病、胃炎、结肠炎、溃疡性结肠炎和胃溃疡)的药物组合物中。胃炎和胃溃疡(胃肠疾病的代表)被定义为胃肠粘膜被胃酸消化以形成溃疡的病症。在通常由粘膜、粘膜下层、肌肉层和浆膜组成的胃壁中,胃溃疡甚至损害粘膜下层和肌肉层,而胃炎仅损害粘膜。尽管胃炎和胃溃疡的发病率相对较高,但其原因尚未清楚。迄今为止,已知它们是由攻击因子和防御因子之间的不平衡引起的,即攻击因子的增加,如胃酸或胃蛋白酶分泌的增加,或防御因子的减少,如胃粘膜的结构或形态缺陷、粘液和碳酸氢根离子分泌减少、前列腺素产生减少等。

[0481] 当前可获得的用于胃炎和胃溃疡的治疗剂包括各种用于增强防御因子的药物,如抗酸剂(其不影响胃酸分泌但中和已经产生的胃酸)、胃酸分泌的抑制剂、前列腺素分泌的促进剂、和胃壁的涂层剂。特别地,已知前列腺素在维持保护和防护胃粘膜的机制中是必需的(Wallace J L.,2008,Physiol Rev.[生理学年评],88(4),1547-65,S.J.Konturek等人,2005,Journal of Physiology and Pharmacology[生理学与药理学杂志],56(5))。鉴于上述情况,由于本文所述的15-PGDH抑制剂显示出对15-PGDH的压制或抑制活性,该15-PGDH降解保护胃粘膜的前列腺素,因此它们可有效地预防或治疗胃肠疾病,尤其是胃炎和胃溃疡。

[0482] 另外,皮质类固醇和TNF $\alpha$ 拮抗剂均在治疗溃疡性结肠炎和IBD患者中使用。在小鼠模型中,15-PGDH抑制剂加速溃疡性结肠炎的愈合。我们已经发现,给小鼠施用皮质类固醇升高了结肠15-PGDH的水平,这种作用会降低皮质类固醇在结肠炎治疗中的治疗效果。这表明皮质类固醇与15-PGDH抑制剂的组合在结肠炎(和IBD)的治疗中应比单独使用任一药剂更有效。

[0483] 类似地,我们已经表明TNF- $\alpha$ 抑制结肠15-PGDH表达。这表明TNF- $\alpha$ 拮抗剂将增加结肠15-PGDH的表达,这种作用会降低皮质类固醇在结肠炎治疗中的治疗效果。这表明TNF- $\alpha$ 拮抗剂(例如嵌合抗体REMICADE(英利昔单抗(infliximab)))与15-PGDH抑制剂的组合在结肠炎(和IBD)的治疗中应比单独使用任一药剂更有效。

[0484] 在实施例中,可以以外用组合物或配制品的形式提供15-PGDH抑制剂和皮质类固醇或15-PGDH抑制剂和TNF抑制剂,将该外用组合物或配制品用于治疗与医学病症(如特异性皮炎、牛皮癣、湿疹性皮炎、钱币状皮炎、刺激性接触性皮炎、过敏性接触性皮炎(例如毒常春藤暴露、毒栎暴露、和毒漆树暴露)、脂溢性皮炎、郁滞性皮炎和其他类固醇响应性皮肤病)有关的炎症和/或异常的免疫系统活性。

[0485] 在实施例中,以外用组合物的形式提供的15-PGDH抑制剂和皮质类固醇或15-PGDH抑制剂和TNF抑制剂可用于治疗,例如寻常痤疮、脱发、斑秃(alopecia greata)、白癜风、湿疹、干燥性湿疹、毛囊角化症(keratosis pilaris)、扁平苔藓、硬化性苔藓、条纹状苔藓、慢性单纯性苔藓、结节性痒疹、盘状红斑狼疮、Jessner/Kanof的淋巴细胞浸润、皮肤淋巴瘤(lymphacytoma cutis)、坏疽性脓皮病、肛门瘙痒症、结节病、结节性耳轮软骨皮炎(chondrodermatitis nodularis helices)、和其他炎性皮肤病。

[0486] 由15-PGDH抑制剂和皮质类固醇或15-PGDH抑制剂和TNF抑制剂治疗的医学病症还可以包括例如,瘢痕疙瘩、肥厚性瘢痕、胫前粘液性水肿、和其他浸润性皮肤病。另外的医学病症包括例如,环状肉芽肿、糖尿病性脂质渐进性坏死、结节病、和其他非感染性肉芽肿。

[0487] 在仍其他实施例中,本文所述的15-PGDH抑制剂可以与皮质类固醇或TNF抑制剂组合施用以用于伤口愈合、组织再生和/或组织修复。在各种前列腺素中,已知PGE<sub>2</sub>用作伤口愈合的介质。因此,可以向正在接受类固醇(包括愈合来自经历的手术的伤口的那些)的受试者施用15-PGDH抑制剂,以增强PGE<sub>2</sub>并促进伤口愈合。

[0488] 另外,已经显示增加的前列腺素水平经由增加的β-连环蛋白介导的转录活性刺激通过Wnt信号传导途径的信号传导。已知Wnt信号传导是组织干细胞采用的关键途径。因此,出于将包括在接受皮质类固醇治疗的受试者中促进组织再生或修复的目的,本文所述的15-PGDH抑制剂可用于增加组织干细胞的数目。此外,本文所述的15-PGDH抑制剂可用于促进组织再生或修复另外的器官,这些另外的器官包括但不限于脑、眼、角膜、视网膜、肺、心脏、胃、小肠、胰腺、胰腺的β-细胞、肾脏、骨、软骨、和外周神经。

[0489] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂用作糖皮质激素敏化剂以在受试者中治疗糖皮质激素不敏感性、恢复皮质类固醇敏感性、增强糖皮质激素敏感性和/或逆转糖皮质激素不敏感性,该受试者经历皮质类固醇依赖性或皮质激素类抗性或对皮质类固醇不响应或不耐受。15-PGDH抑制剂(当用作糖皮质激素敏化剂时)的治疗作用包括任何但不限于:在皮质类固醇依赖性患者中保留类固醇,对皮质类固醇更好的响应性或耐受性,通过使用更低剂量的皮质类固醇达到功效,预防个体处于响应于抗原暴露、感染、运动或刺激的发生难治性响应或依赖性恶化的风险中,实现最佳免疫功能,当类固醇的施用逐渐减少或停止时或长期施用皮质类固醇后受试者或患者更容易响应,降低发生皮质类固醇相关不良事件(如机会性感染、骨丢失、病理性骨折、糖尿病、白内障、及其组合)的风险。

[0490] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂与皮质类固醇组合施用于受试者以在受试者中治疗糖皮质激素不敏感性、恢复皮质类固醇敏感性、增强糖皮质激素敏感性和/或逆转糖皮质激素不敏感性,该受试者经历皮质类固醇依赖性或皮质激素类抗性或对皮质类固醇不响应或不耐受。糖皮质激素不敏感性相关的病症可以包括当治疗不能实现疾病控制或无效或不耐受或不依赖于皮质类固醇时用类固醇治疗的一系列免疫炎症性障碍/疾病,及其组合。

[0491] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂和皮质类固醇或15-PGDH抑制剂和TNF抑制剂施用于受试者,该受试者表现选自以下组成的组的一个或多个糖皮质激素不敏感性相关的疾病、障碍、或病症:糖皮质激素顽固性哮喘、难治性类风湿关节炎、难治性炎性肠病、慢性阻塞性肺病、急性呼吸窘迫综合征、间质性肺纤维化、囊性纤维化、难治性溃疡性结肠炎、患有严重克罗恩病的儿童、皮质类固醇难治性哮喘、皮质类固醇难治性脱屑性间质性肺炎、难治性炎性肌肉疾病、难治性重症肌无力、难治性寻常型天疱疮、甲氨蝶呤-难治性RA患者、难治性肾病综合征、难治性多发性硬化症、难治性口炎性腹泻样疾病、类固醇顽固性结节病、寻常型天疱疮的难治性黏膜病灶、难治性施尼茨勒综合征、头颈顽固性皮炎、严重难治性特应性皮炎、难治性特发性血小板减少症紫癜、难治性眼眶肌炎、难治性或复发性淋巴瘤、患有败血症或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和相对肾上腺功能不全的危重患者、酒渣鼻、风湿性多肌痛、巨细胞动脉炎、多发性肌炎、皮炎、川崎病、格林-巴利综合征、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、多灶性运动神经病、僵人综合征、皮质类固醇依赖性全身性红斑狼疮、皮质类固醇依赖性多发性硬化症、症状性的皮质类固醇依赖性哮喘、原发性干燥综合征、系统性血管炎、多肌炎、器官移植、移植物抗宿主病、炎性疾病、自身免疫性疾病、过度增

殖性疾病、狼疮、骨关节炎、鼻窦炎、结节性多动脉炎、韦格纳氏肉芽肿病、巨细胞动脉炎、过敏性鼻炎、荨麻疹、遗传性血管性水肿、肌腱炎、滑囊炎、自身免疫性慢性活动性肝炎、肝硬化、移植排斥、牛皮癣、皮炎、恶性肿瘤、白血病、骨髓瘤、淋巴瘤、急性肾上腺功能不全、风湿热、肉芽肿病、免疫增殖/凋亡、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴抑制或调节、皮质醇增多症、Th1/Th2细胞因子平衡的调节、慢性肾病、脊髓损伤、脑水肿、血小板减少症、Little's综合征、爱迪生氏病、自身免疫性溶血性贫血、葡萄膜炎、寻常型天疱疮、鼻息肉、败血症、细菌感染、病毒感染、立克次氏体感染、寄生虫感染、II型糖尿病、肥胖、代谢综合征、抑郁、精神分裂症、情绪障碍、库欣综合征、焦虑、睡眠障碍、增强记忆和学习、糖皮质激素诱导的青光眼、特应性皮炎、药物超敏反应、血清病、大疱性疱疹样皮炎、接触性皮炎、剥脱性红皮病、蕈样真菌病、天疱疮、非化脓性甲状腺炎、交感性眼炎、葡萄膜炎、对局部类固醇无反应的眼部炎症性病症、过敏性支气管肺曲霉病、与适当的化疗同时使用时的暴发性或弥散性肺结核、过敏性肺炎、伴组织性肺炎的特发性闭塞性细支气管炎、特发性嗜酸性肺炎、特发性肺纤维化、与发生在HIV(+)个体中的低氧血症有关的卡氏肺孢子虫肺炎(PCP)(该个体也在接受用适当的抗PCP抗生素的,特发性型的或由于红斑狼疮的肾病综合征(无尿毒症)中的蛋白尿的利尿或缓解的治疗)、强直性脊柱炎、风湿性多肌痛、银屑病性关节炎、复发性多软骨炎、具有神经或心肌受累的毛线虫病、和结核性脑膜炎。

#### [0492] 药物组合物

[0493] 本文所述的15-PGDH抑制剂可根据所治疗的病理或美容病症或障碍以药物组合物或化妆品组合物的形式提供。可以通过根据常规方法将衍生物与药学上可接受的一种或多种载体或一种或多种赋形剂混合或用稀释剂稀释15-PGDH抑制剂来制造含有本文所述的15-PGDH抑制剂(作为活性成分)的药物组合物。药物组合物可以进一步含有填充剂、抗-粘聚剂、润滑剂、润湿剂、调味剂、乳化剂、防腐剂等。可以根据本领域技术人员已知的方法将药物组合物配制成合适的制品,使得在施用于哺乳动物后可以提供立即、控制、或持续释放的15-PGDH抑制剂。

[0494] 在实施例中,可以将药物组合物配制成肠胃外或口服剂型。可以通过添加赋形剂,如果需要,连同粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂和/或调味剂一起至15-PGDH抑制剂中,并且将所得混合物定型为片剂、糖衣丸剂、颗粒、粉末或胶囊的形式来制备用于口服施用的固体剂型。可以添加到组合物中的添加剂可以是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。示例性的粘合剂包括水、乙醇、丙醇、甜糖浆、蔗糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液、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、虫胶、磷酸钙和聚吡咯烷酮。崩解剂的实例包括干淀粉、精氨酸钠、琼脂粉、碳酸氢钠、碳酸钙、月桂基硫酸钠、硬脂酸单酸甘油酯和乳糖。进一步,纯化的滑石、硬脂酸盐、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、酒石酸可以用作调味剂。在实施例中,可以将药物组合物制成气溶胶制品(例如,它们可以被雾化)以经由吸入施用。

[0495] 根据常规方法,可以将本文所述的15-PGDH抑制剂与调味剂、缓冲剂、稳定剂等组合并且并入口服液体剂型如溶液、糖浆或酞剂中。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、阿拉伯胶和明胶。

[0496] 在实施例中,可以将本文所述的15-PGDH抑制剂并入例如用于皮下、肌内、或静脉

内途径的注射剂型(通过向其中添加pH调节剂、缓冲剂、稳定剂、松弛剂、局部麻醉剂)。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、和巯基乳酸。局部麻醉剂可以是HCl普鲁卡因、HCl利多卡因等。松弛剂可以是氯化钠、葡萄糖等。

[0497] 在实施例中,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、可可脂、或脂肪酸甘油三酸酯,如果需要,连同表面活性剂(例如吐温)一起来将本文所述的15-PGDH抑制剂并入栓剂中。

[0498] 可以将药物组合物配制成如以上所讨论的各种剂型并且然后通过各种途径,包括口服、吸入、经皮、皮下、静脉内或肌肉内途径施用。在实施例中,可以口服、静脉内、或腹膜内施用本文所述的15-PGDH抑制剂。剂量可以是药学有效量。药学有效量可以是治疗或改善脱发、心血管疾病、胃肠疾病、伤口、和肾病的15-PGDH抑制剂的量。化合物的药学有效量将根据所治疗疾病的种类和严重程度,所治疗患者的年龄、性别、体重和身体状况,施用途径,疗法的持续时间等来适当地确定。通常,化合物的有效量可以在口服施用约1至1,000mg、静脉施用约0.1至500mg、直肠施用约5至1,000mg的范围内。通常,成人的日剂量为约0.1至5,000mg,优选地约至1,000mg的范围内,因为其取决于所治疗患者的年龄、性别、体重和身体状况,所以不能统一确定。可以一天一次或一天几次分剂量施用配制品。

[0499] 含有15-PGDH抑制剂的化妆品组合物可以包括任何旨在与人体的各种浅表部分(上皮、身体毛发和毛发系统、指甲、嘴唇和外生殖器官)或牙齿或口腔粘膜(仅出于或主要出于清洁它们、给予它们香味、修饰他们的外观和/或纠正体味和/或保护它们或使它们维持良好状态的目的)接触的物质或制剂。

[0500] 化妆品组合物可以包含化妆品可接受的介质,该介质可以是水或水与选自以下中的至少一种溶剂的混合物:亲水性有机溶剂、亲脂性有机溶剂、两亲性有机溶剂及其混合物。

[0501] 对于局部应用,可以将化妆品组合物以水、醇、水-醇或油溶液或悬浮液,洗剂(lotion)或精华素(serum)型分散体,具有液体或半液体稠度或是糊剂的乳液(emulsion)(通过将脂肪相分散在水相(O/W)或反之亦然(W/O)获得)或多种乳液,游离或压实粉末(作为其使用或将其并入生理学上可接受的介质中),或其他微胶囊或微粒,或离子和/或非离子型的囊泡分散体的形式施用。因此,它可以呈药膏、酞剂、乳剂、乳膏、软膏、粉末、贴剂、浸渍垫、溶液、乳液或囊泡分散体、洗剂、水性或无水凝胶、喷雾、悬浮液、洗发剂、气溶胶或泡沫的形式。它可以是无水或水性的。它还可以包含构成肥皂或清洁饼的固体制剂。

[0502] 化妆品组合物可以特别地包含护发组合物,以及特别地洗发剂、定型洗剂、处理洗剂、定型乳膏或凝胶、用于头发的重组洗剂、发膜等。化妆品组合物可以是乳膏、头发洗剂、洗发剂、或护发素。这些可以特别地在使用应用的处理中或者以洗发剂的形式使用,该应用之后可以是或不是冲洗。还旨在是泡沫形式、或喷雾或气溶胶形式,然后包含在压力下的推进剂的组合物。因此,它可以呈洗剂、精华素(serum)、乳剂、乳膏、凝胶、药膏、软膏、粉末、香膏、贴剂、浸渍垫、饼或泡沫的形式。

[0503] 特别地,用于应用到头皮或头发上的组合物可以呈以下形式:例如用于每日或每周两次应用的头发护理洗剂、特别是用于每周两次或每周应用的洗发剂或护发剂、用于每日应用的用于清洁头皮的液体或固体皂、发型成型产品(头发定型剂、头发定型产品、或发

胶)、处理发膜、或用于清洁头发的泡沫凝胶或乳膏。这些也可以呈用刷子或梳子应用的染发剂或睫毛膏的形式。

[0504] 此外,为了局部应用于睫毛或体毛上,组合物可以是着色或未着色的睫毛膏的形式,以用刷子应用在睫毛或胡须或胡子的毛发上。对于通过注射施用的组合物,该组合物可以呈水性洗涤剂或油性悬浮液的形式。对于口服使用,该组合物可以呈胶囊、颗粒、口服糖浆、或片剂的形式。根据特定实施例,组合物呈发膏或头发洗涤剂、洗发剂、护发剂、或用于毛发或用于睫毛的睫毛膏的形式。

[0505] 以已知的方式,化妆品组合物还可以含有化妆品领域中常规的辅助剂,如亲水或亲脂胶凝剂、亲水或亲脂添加剂、防腐剂、抗氧化剂、溶剂、香料、填充剂、UV遮蔽剂、气味吸收剂、和染料。这些不同辅助剂的量是在化妆品领域中常规使用的那些,并且是,例如组合物的总重量的约0.1%至20%,特别是小于或等于10%。根据它们的性质,可以将这些辅助剂引入脂肪相中、引入水相和/或引入脂质小球中。

[0506] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂在包括15-PGDH抑制剂与一种或多种另外的活性剂一起施用的结合疗法(combatorial therapy)或组合疗法中施用。短语“结合疗法”或“组合疗法”包括施用15-PGDH抑制剂和一种或多种治疗剂作为旨在从这些治疗剂的共同作用中提供有益作用的特定治疗方案的一部分。典型地经限定的时期(通常是数分钟,数小时,数天或数周,取决于所选择的组合)进行这些治疗剂的组合施用。“结合疗法”或“组合疗法”旨在包括以顺序方式施用这些治疗剂,即,其中每种治疗剂在不同的时间施用,以及以基本上同时的方式施用这些治疗剂或至少两种治疗剂。基本上同时施用可以例如通过对受试者施用具有固定比例的每种治疗剂的单独剂量或多个对于每种治疗剂的单独剂量来实现。每种治疗剂的顺序或基本同时施用可以通过任何适当途径进行,包括但不限于口服途径、静脉内途径、肌内途径和通过粘膜组织的直接吸收。可以通过相同途径或不同途径来施用治疗剂。施用治疗剂的顺序不是很严格的。

[0507] 在实施例中,另外的活性剂可以特别地选自如EP 648488中所述的脂氧合酶抑制剂、特别是EP 845700中所述的缓激肽抑制剂、前列腺素及其衍生物(特别是WO 98/33497、WO 95/11003、JP 97-100091、JP 96-134242中所述的那些)、前列腺素受体的激动剂或拮抗剂、和前列腺素的非前列腺素类似物(nonprostanoidic analogue)(如EP1175891和EP 1175890、WO 01/74307、WO 01/74313、WO 01/74314、WO 01/74315或WO 01/72268中所述的)。

[0508] 在实施例中,可以将15-PGDH抑制剂与活性剂,如血管扩张剂、前列腺素类激动剂、抗雄激素、环孢菌素及其类似物、抗微生物剂、三萜烯,单独或作为混合物施用。血管扩张剂可以包括钾通道激动剂(包括米诺地尔及其衍生物,亚美尼斯和化合物(美国专利号3,382,247、5,756,092、5,772,990、5,760,043、5,466,694、5,438,058、4,973,474中所述的),chromakalin和二氮嗪)。抗雄激素可以包括5 $\alpha$ -还原酶抑制剂,如非那雄胺和化合物(美国专利号5,516,779中所述的),醋酸环丙孕酮(cyprosterone acetate),壬二酸及其盐和其衍生物,以及美国专利号5,480,913中所述的化合物,氟他胺和化合物(美国专利号5,411,981、5,565,467和4,910,226中所述的)。抗微生物剂化合物可以包括硒衍生物、酮康唑、三氯卡班、三氯生、吡硫鎓锌、伊曲康唑、吡啶酸、桉木醇(hinokitiol)、米吡曲班(mipirocine)、和EP 680745中所述的化合物、clinycline盐酸盐、过氧化苯甲酰基或过氧化

苜基、和米诺环素。抗炎剂可以包括对Cox-2具有特异性的抑制剂,如例如NS-398和DuP-697 (B.Batistini等人, DN&P 1994;7(8):501-511)和/或脂氧合酶(特别是5-脂氧合酶)的抑制剂,如例如齐留通(zileuton) (F.J.Alvarez&R.T.Slade, Pharmaceutical Res. [制药学研究]1992;9(11):1465-1473)。

[0509] 可以存在于药物和/或化妆品组合物中的其他活性化合物可以包括:亚美尼斯(aminexil)及其衍生物、60-[(9Z,12Z)十八-9,12-二烯酰基]吡喃己糖、苯扎氯铵、苜索氯胺、苯酚、雌甾二醇、马来酸氯苯那敏、叶绿素衍生物、胆固醇、半胱氨酸、甲硫氨酸、烟酸苜酯、薄荷醇、薄荷油、泛酸钙、泛醇、间苯二酚、蛋白激酶C抑制剂、前列腺素H合酶1或COX-1激活剂、或COX-2激活剂、糖苷酶抑制剂、糖胺聚糖酶抑制剂(glycosaminoglycanase inhibitor)、焦谷氨酸酯、己糖(hexosaccharidic)酸或酰基己糖酸、经取代的乙烯苜基、N-酰化氨基酸、类黄酮、子囊霉素的衍生物和类似物、组胺拮抗药、三萜(如乌索酸和美国专利号5,529,769、美国专利号5,468,888、美国专利号5,631,282中所述的化合物)、皂苷、蛋白多糖酶抑制剂、雌激素的激动剂和拮抗剂、pseudopterin、细胞因子和生长因子增强子、IL-1或IL-6抑制剂、IL-10增强子、TNF抑制剂、维生素(如维生素D、维生素B12和panthotenol的类似物)、羟羧酸、二苜甲酮、酯化的脂肪酸、和乙内酰脲。

[0510] 包括本文所述的15-PGDH抑制剂的药物和/或化妆品组合物可以另外地含有,例如,至少一种化合物,该化合物选自前列腺素,特别是前列腺素PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>,其盐、其酯、其类似物及其衍生物,特别是WO 98/33497、WO 95/11003、JP 97-100091、JP 96-134242中所述的那些,特别是前列腺素受体的激动剂。它可以特别地含有至少一种化合物,如前列腺素F<sub>2</sub>α受体的激动剂(酸形式或前体形式,特别是酯形式),如例如拉坦前列腺素、氟前列腺醇、氯前列腺醇、比马前列素、乌诺前列酮(unoprostone),前列腺素E<sub>2</sub>受体的激动剂(及其前体,特别是酯,如曲伏前列素),如17-苜基PGE<sub>2</sub>、维前列腺醇、布他前列素、米索前列醇、硫前列酮、16,16-二苜基PGE<sub>2</sub>、11-脱氧PGE<sub>1</sub>、1-脱氧PGE<sub>1</sub>,前列环素(IP)受体的激动剂和其前体(特别是酯),如西卡前列素、伊洛前列素、异卡巴环素(isocarbacycline)、贝前列素、eprostenol、曲前列环素,前列腺素D<sub>2</sub>受体的激动剂和其前体(特别是酯),如BW245C((4S)-(3-[(3R,S)-3-环己基-3-异丙基]-2,5-二氧代)-4-咪唑烷庚-酸)、BW246C((4R)-(3-[(3R,S)-3-环己基-3-异丙基]-2,5-二氧代)-4-咪唑烷庚-酸),血栓素A<sub>2</sub>(TP)的受体的激动剂及其前体(特别是酯),如I-BOP([1S-[1a,2a(Z),3b(1E,3S),4a]])-7-[3-[3-羟基-4-[4-(碘苜氧基)-1-丁烯基]-7-氧杂二环-[2.2.1]庚-2-基]-5-庚酸)。

[0511] 有利的是,组合物可以包含至少一种如上所定义的15-PGDH抑制剂和至少一种前列腺素或一种前列腺素衍生物,如例如系列2的前列腺素(包括特别地,盐形式或前体形式,特别地酯形式(例如,异丙基酯)的PGF<sub>2α</sub>和PGE<sub>2</sub>,其衍生物,如16,16-二苜基PGE<sub>2</sub>、17-苜基PGE<sub>2</sub>和16,16-二苜基PGF<sub>2α</sub>、17-苜基PGF<sub>2α</sub>),系列1的前列腺素(如盐形式或酯形式的11-脱氧前列腺素E1、1-脱氧前列腺素E1是其类似物,特别地拉坦前列腺素、曲伏前列素、氟前列腺醇、乌诺前列酮、比马前列素、氯前列腺醇、维前列腺醇、布他前列素、米索前列醇、其盐或其酯)。

[0512] 在以下实例中进一步说明了本发明,这些实例不旨在限制权利要求的范围。

[0513] 实例

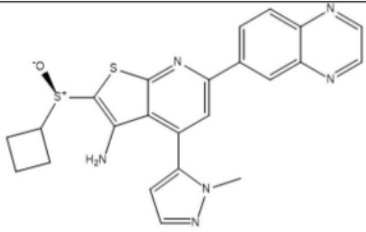
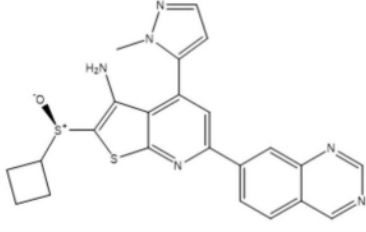
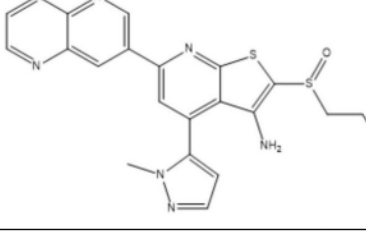
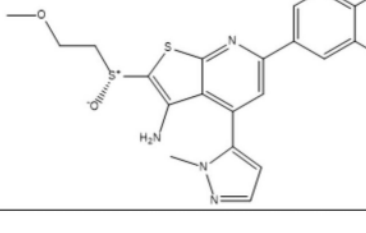
[0514] 实例A. 本发明的15-PGDH抑制剂的分析

[0515] 此实例使用美国专利号9,790,233(将该专利通过引用以其全文并入本文)中所述

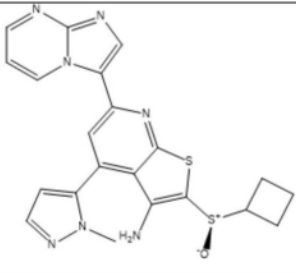
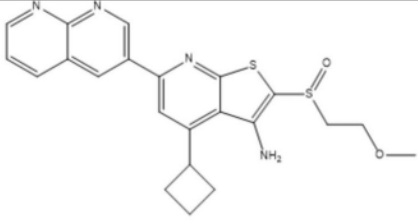
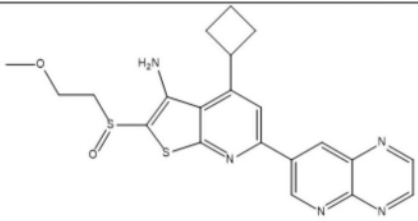
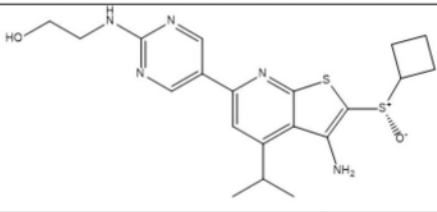
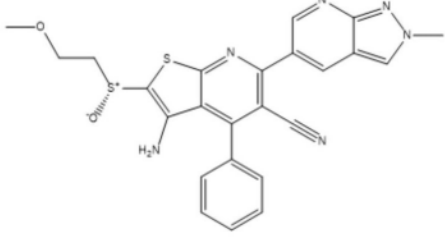
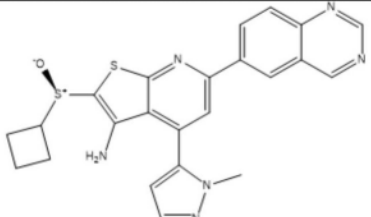
的测定提供了15-PGDH抑制剂的数据。数据将每种化合物在体外测定中抑制重组15-PGDH的酶活性的 $IC_{50}$ 分类如下： $<2.5nM$ (\*\*\*)、 $\geq 2.5nM$ 和 $\leq 10nM$ (\*\*)、或 $>10nM$ (\*)。除非另有说明，否则重组15-PGDH是人的。另外，示例提供了选择的类似物在pH 7柠檬酸盐缓冲溶液中的动力学水溶性数据。

[0516] 表1

[0517]

化合物编号	结构	PGDH 测定- $IC_{50}$	动力学水溶性( $\mu M$ pH 7)
1		***	NA
2		***	NA
3		***	NA
4		***	NA

[0518]

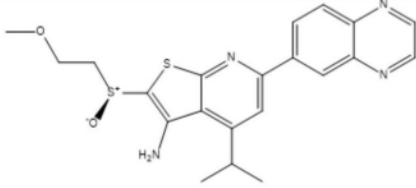
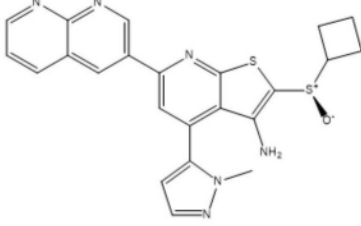
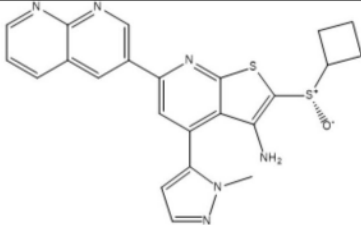
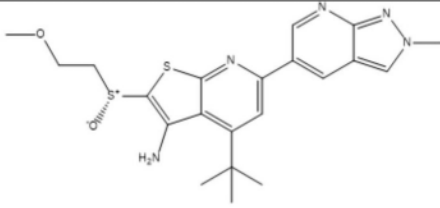
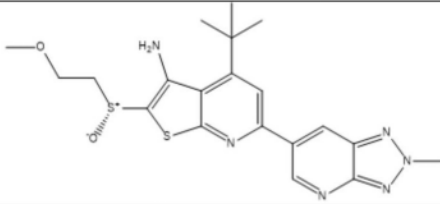
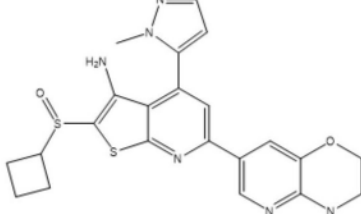
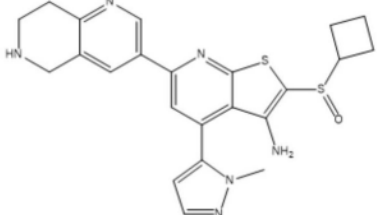
化合物编号	结构	PGDH 测定-IC <sub>50</sub>	动力学水溶性(μM pH 7)
5		**	NA
6		***	NA
7		***	NA
8		*	NA
9		***	169
10		***	NA

化合物编号	结构	PGDH 测定-IC <sub>50</sub>	动力学水溶性(μM pH 7)
11		***	NA
12		***	NA
13		***	NA
14		***	193
15		***	188
16		***	195

[0519]

化合物编号	结构	PGDH 测定-IC <sub>50</sub>	动力学水溶性(μM pH 7)
17		***	187
18		***	196
19		*	NA
20		***	181
21		*	NA
22		***	171
23		*	NA
24		***	188

[0520]

化合物编号	结构	PGDH 测定-IC <sub>50</sub>	动力学水溶性(μM pH 7)
25		*	NA
26		***	NA
27		*	NA
[0521] 28		***	>200
29		***	188
30		***	NA
31		**	NA

化合物编号	结构	PGDH 测定-IC <sub>50</sub>	动力学水溶性(μM pH 7)
32		***	NA
33		***	195
[0522] 34		***	163
35		***	196
A		***	64

[0523] NA=不可用

[0524] 实例B. 生物测定

[0525] 确定本披露选择的化合物的人微粒体稳定性 (HLM)、小鼠微粒体稳定性 (MLM)、hERG IC<sub>50</sub>、Caco-2 渗透性、CYP 抑制和药代动力学 (PK) 特性。向小鼠单次口服 20mg/kg 剂量以获得 C<sub>max</sub> 和 AUC 并向小鼠单次 IV 5mg/kg 剂量以获得清除率 (Cl) 来进行 PK 研究。参见表 2。

[0526] 体外微粒体代谢稳定性测定

[0527] 合并的肝微粒体 (人和 CD-1 小鼠) 购自康宁公司 (Corning) 或 XenoTech LLC 公司并在使用前储存在 -80 °C 的冰箱中。使用 NADPH 辅因子系统-β-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸还原形式, 四钠盐, NADPH • 4Na (NADPH) (供应商: 凯姆英派国际公司 (Chem- Impex International), 目录号 00616)。对照化合物是睾酮、双氯芬酸、普罗帕酮。

[0528] 测试化合物和试剂

[0529] 储备溶液-在 DMSO (二甲基亚砜) 中的 10mM 的测试化合物。

[0530] 工作溶液-从具有495 $\mu$ L 100%乙腈的储备溶液(10mM)中稀释5 $\mu$ L的化合物或对照(浓度:100 $\mu$ M,99% ACN,1% DMSO;反应体系中的最终浓度:1 $\mu$ M,0.99% ACN,0.01% DMSO)。

[0531] 磷酸钾缓冲液100mM(pH 7.4 $\pm$ 0.1)

[0532] NADPH辅因子:称取适当量的NADPH粉末,并将其稀释至MgCl<sub>2</sub>溶液(工作溶液浓度:10mM NADPH和10mM MgCl<sub>2</sub>;反应体系中的最终浓度:1mM NADPH和1mM MgCl<sub>2</sub>)中。

[0533] 肝微粒体制剂(0.5mg/mL):将适当体积的微粒体(20mg/mL)移液至100mM缓冲溶液(浓度:0.56mg/mL,反应体系中的最终浓度:0.5mg/mL)中。

[0534] 测定程序

[0535] 将自动工作站用于所有的液体处理和孵育。获得每个测试条件的重复点(n=2)。

[0536] 1) 预热空的“孵育”板T60和NCF60持续10分钟。

[0537] 2) 在100mM磷酸盐缓冲液中将肝微粒体稀释至0.56mg/mL。

[0538] 3) 将445 $\mu$ L微粒体工作溶液(0.56mg/mL)转移到预热的“孵育”板T60和NCF60中,然后在37 $^{\circ}$ C下用恒定的摇动预孵育“孵育”板T60和NCF60持续10min。将54 $\mu$ L肝微粒体转移至空白板,将6 $\mu$ L NADPH辅因子添加至空白板,并且然后添加180 $\mu$ L淬灭溶液至空白板。

[0539] 4) 将5 $\mu$ L化合物工作溶液(100 $\mu$ M)添加至含有微粒体的“孵育”板(T60和NCF60)中并充分混合3次。

[0540] 5) 对于NCF60板,添加50 $\mu$ L缓冲液并充分混合3次。开始计时;将板在37 $^{\circ}$ C下孵育60min同时振荡。

[0541] 6) 在“淬灭”板T0中,添加180 $\mu$ L淬灭溶液和6 $\mu$ L NADPH辅因子。确保板冷却以防止蒸发。

[0542] 7) 对于T60板,充分混合3次,并立即将0-min时间点的54 $\mu$ L混合物转移至“淬灭”板。然后将44 $\mu$ L NADPH辅因子添加至孵育板(T60)中。开始计时;板将在37 $^{\circ}$ C下孵育60min同时振荡。

[0543] 8) 在5、10、20、30和60min,将180 $\mu$ L淬灭溶液添加至“淬灭”板中,混合一次,并在每个时间点将60 $\mu$ L样品从T60板连续转移至“淬灭”板。

[0544] 9) 对于NCF60:混合一次,并在60-min的时间点将60 $\mu$ L样品从NCF60孵育转移至含有淬灭溶液的“淬灭”板。

[0545] 10) 将所有取样板震荡10min,然后在4 $^{\circ}$ C下以4000rpm离心20分钟。

[0546] 11) 将80 $\mu$ L上清液转移至240 $\mu$ L HPLC水中,通过板震荡器混合10min。

[0547] 12) 在BA分析前将每个生物分析板密封并震荡10分钟。

[0548] 注射并分析所有样品(使用LC-MS/MS)。在确定对照和化合物的体外消除常数k<sub>e</sub>中,将分析物/内标峰面积比用以下公式转换为剩余百分比(%剩余):

$$[0549] \quad \text{剩余}\% = \frac{\text{每个时间点处分析物与IS的峰面积比}}{\text{t = 0处的分析物与IS的峰面积比}} \times 100$$

$$[0550] \quad C_t = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

$$[0551] \quad \text{当 } C_t = \frac{1}{2} C_0 \text{ 时。}$$

$$[0552] \quad T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{0.693}{k_e}$$

$$[0553] \quad CL_{int(mic)} = \frac{0.693}{\text{体外 } T_{1/2}} \cdot \frac{1}{\text{mg/ml 反应体系中的微粒体蛋白}}$$

$$[0554] \quad CL_{int(肝脏)} = CL_{int(mic)} \cdot \frac{\text{mg 微粒体}}{\text{g 肝脏}} \cdot \frac{\text{g 肝脏}}{\text{kg 体重}}$$

[0555] 肝脏wt:人和小鼠分别为20g/kg和88g/kg。对于5个物种,使用45mg/g (mg微粒体蛋白/g肝脏重量)来计算肝脏清除率:

[0556] 手动膜片钳系统上的hERG测试

[0557] 使用表达hERG通道的稳定CHO-K1细胞(来自丹麦索菲恩公司(Sophion Biosciences))。

[0558] 化合物制剂

[0559] 将测试化合物溶解于100% DMSO中以制成各浓度的储备溶液,转移至化合物板中,并且然后稀释至细胞外液中,以达到用于测试的最终浓度。在测试前对沉淀进行视觉检查。如果ECS工作溶液不澄清,则不将该溶液用于测试。作为补救步骤,将ECS中的最终的DMSO浓度增加至0.3%,以改善溶解度。若溶液仍不澄清,则取消该浓度的测试。对于所有浓度的化合物、媒介物(阴性)对照和阿米替林(阳性)对照,最终的DMSO浓度不超过0.30%。

[0560] 电生理

[0561] 使用全细胞膜片钳技术在室温下记录hERG电流。对于Axon系统,使用DigiData 1440 A/D D/A板(board)对来自放大器的输出信号进行数字化。用Pclamp10软件控制记录。对于HEKA系统,用PatchMaster软件控制记录。将记录的细胞用来自安装在倒置显微镜或正置显微镜载物台上的灌注系统(约1ml/min)的浴槽溶液连续灌注。在显微镜下手动定位灌注尖端。用可编程的拉管仪(micropipette puller)从硼硅玻璃毛细管(GC150tF-10,哈佛仪器公司(Harvard Apparatus Co.)英国)中拉出微量移液器并进行热抛光。移液管尖端电阻在2-5MΩ之间。

[0562] 溶液

[0563] 外部溶液(mM):HEPES 10,NaCl 145,KCl 4,CaCl<sub>2</sub> 2,MgCl<sub>2</sub> 1,葡萄糖10,用1N NaOH调节pH至7.4,渗透压调节至290-320mOsm。过滤并保持在4℃下。制备好后,在一个月使用内使用该ECS。内部溶液(mM):KOH 31.25,KCl 120,CaCl<sub>2</sub> 5.374,MgCl<sub>2</sub> 1.75,EGTA 10,HEPES 10,Na<sub>2</sub>-ATP 4,用1N KOH调节pH至7.2,渗透压调节至280-310mOsm。过滤并保持在-20℃下。溶液最多储存三个月。

[0564] 电压协议指令

[0565] 从-80mV的保持电位,首先将电压逐步升至+60mV持续850ms以打开hERG通道。之后,将电压逐步回降至-50mV持续1275ms,导致“反弹”或尾电流,测量并收集该电流以用于数据分析。最后,电压逐步回到保持电位(-80mV)。在测试(媒介物对照、测试化合物和冲洗)期间,每15s连续重复此电压命令协议。针对质量控制,最小密封电阻为500MΩ,并且最小特定hERG电流(预化合物)为0.4nA。

[0566] 化合物应用

[0567] 在初始记录期间,监测峰值电流幅度直至5次扫描稳定(<5%变化)。一旦稳定,从

最低浓度开始药物灌注并持续到峰值电流再次5次扫描稳定,或者如果峰值电流保持不变则持续5分钟。如果需要,则然后应用更高的药物浓度,否则实验终止并丢弃细胞皿。

#### [0568] 数据分析

[0569] 使用Clampfit或Patchmaster和Prism分析并拟合数据。由记录的电流响应计算每个测试化合物浓度的抑制百分比值:  $(1 - \text{在化合物灌注下测量的电流} / \text{用媒介物灌注测量的电流}) \times 100\%$ 。

[0570] 对于三个或更多浓度的测试,  $IC_{50}$  值将由用Logistic拟合获得的剂量-响应曲线确定:

$$[0571] \quad y = \left[ \frac{\max - \min}{1 + \left( \frac{[\text{药物}]}{IC_{50}} \right)^{n_H}} \right] + \min$$

[0572] 其中  $y = I/I_{\text{对照}}$ ;  $\max = 100\%$ ;  $\min = 0\%$ ;  $[\text{药物}] = \text{化合物的浓度}$ ;  $n_H = \text{希尔系数}$ ; 并且  $IC_{50} = 50\%$  抑制时化合物的浓度。

#### [0573] Caco-2渗透性测试

[0574] 将Caco-2细胞(获得自ATCC)接种到96孔插入板的PET膜上并在用于转运测定前培养21-28天。通过进行荧光黄排斥测定来验证单层的完整性。通过测量重复孔中纳多洛尔(低渗透性标记物)、美托洛尔(高渗透性标记物)的单向(A至B)渗透性和地高辛(P-糖蛋白底物标记物)的双向渗透性来验证单层的质量。在  $2.0\mu\text{M}$  测试纳多洛尔和美托洛尔,在  $10.0\mu\text{M}$  测试地高辛。

[0575] 测试化合物的标准测定条件如下:

[0576] 测试浓度:  $2.0\mu\text{M}$  ( $\text{DMSO} \leq 1\%$ );

[0577] 重复:  $n = 2$ ;

[0578] 方向: A至B和B至A方向;

[0579] 孵育时间: 2小时;

[0580] 传输缓冲液: 含有  $10\text{mM}$  HEPES的HBSS,  $\text{pH } 7.40 \pm 0.05$ ; 并且

[0581] 孵育条件:  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ ,  $5\% \text{ CO}_2$ , 相对饱和的湿度

[0582] 将给药溶液移出并与含有适当内标(IS)的转运缓冲液和终止溶液混合作为T0样品。孵育后,从供体孔和受体孔两者中取出样品溶液并立即与终止溶液混合。使用LC/MS/MS分析所有样品,包括T0样品、供体样品和受体样品。测试化合物的浓度表示为分析物与IS峰面积比,无标准曲线。

[0583] 确定了A至B和B至A的表观渗透系数( $P_{\text{app}}$ )、%溶液回收率和流出率(ER)。

#### [0584] 微粒体CYP抑制

[0585] 使用5in1标记底物混合物确定CYP450酶活性。对于每个反应,在8个浓度( $0$ 、 $0.05$ 、 $0.15$ 、 $0.5$ 、 $1.5$ 、 $5.0$ 、 $15.0$ 或 $50.0\mu\text{M}$ )的测试化合物存在下,以单峰测量酶活性( $n = 1$ )。将以单一浓度( $3.0\mu\text{M}$ ),一式两份( $n = 2$ )测试的每种同种型的已知抑制剂作为阳性对照。

[0586] 将含有  $0.2\text{mg/ml}$  的合并人肝微粒体(康宁公司, Xenotech或其他合格供应商; 从多个供体合并)、标记底物和标准抑制剂(下表中列出的)或测试化合物的孵育混合物在  $37^\circ\text{C}$  下温热10分钟。通过添加NADPH( $1.0\text{mM}$ )开启反应。

CYP 同种型	标记底物	底物最终 浓度 ( $\mu\text{M}$ )	标准抑 制剂	抑制剂最终 浓度 ( $\mu\text{M}$ )
[0587] 1A2	非那西汀	10.0	$\alpha$ -萘黄酮	3.0
2C9	双氯芬酸	5.0	磺胺苯吡唑	3.0
2C19	S-美芬妥英	30.0	(+)-N-3- 苜基尼凡诺	3.0
2D6	右美沙芬	5.0	奎尼丁	3.0
3A4	咪达唑仑	2.0	酮康唑	3.0

[0588] 在37°C下孵育混合物10分钟后,添加含有内标(IS)的冰冷乙腈以终止反应。

[0589] 将由标记底物产生的代谢物通过LC-MS/MS来测量并基于分析物与IS的峰面积比来评估。

[0590] 计算剩余活性(表示为对照活性的%);使用SigmaPlot或XLfit和3-参数或4-参数逻辑斯蒂方程(logistic sigmoidal equation)确定测试化合物的IC<sub>50</sub>值。

#### [0591] 代表性PK研究

[0592] 确定了在雄性C57BL/6J小鼠中当以5mg/kg的静脉(IV)推注剂量和以20mg/kg的口管饲剂量施用化合物的药代动力学(PK)分布和参数。对于每个剂量途径,对化合物的血浆水平定量长达24小时。剂量可以根据研究而变化。

[0593] 配制品:对于IV给药,将化合物以1mg/kg的浓度溶解在10mM柠檬酸盐缓冲液(pH 3.5)中的10% (w/v) 磺丁基环糊精(Captisol)中。对于口服给药,将化合物以2mg/kg的浓度悬浮于有0.2% (v/v) 吐温80的0.5% (w/v) CMC-Na中。

[0594] 准确称重适量的测试化合物并将其与适量的媒介物混合,以得到澄清溶液。也可能需要在水浴中涡旋或超声。在制备配制品后四小时内对动物给药。

[0595] 从每个配制品溶液中取出两个配制品样品,并将其转移到1.5mL的聚丙烯微量离心管中,并通过LC/UV或LC-MS/MS进行剂量验证。

[0596] 对于悬浮液配制品,从每个制剂的顶部、中部和底部取出样品,将其转移到1.5mL聚丙烯微量离心管中,并通过LC/UV或LC-MS/MS进行剂量验证。配制品可以根据研究而变化。

#### [0597] 施用

[0598] 对于IV和口服给药途径两者,按照设备SOP施用剂量配制品。剂量体积由给药日早晨收集的动物体重确定。

#### [0599] 血液样品收集和血浆处理

[0600] 在每个时间点,从每只动物的隐静脉取约0.03mL血液。将所有血液样品转移到预冷的商业EDTA-K2管中并置于湿冰上直至离心。

[0601] 通过在约4°C下以3,200g离心10min来将血液样品加工为血浆。将血浆收集并转移到预标记的96孔板或聚丙烯管中,经干冰快速冷冻并保持在-70±10°C直至LC/MS/MS分析。

#### [0602] 数据分析

[0603] 使用Phoenix WinNonlin 6.3软件程序通过非隔室方法来分析血浆浓度相对于时间的数据。确定Cl、Vdss、C0、Cmax、Tmax、 $T^{1/2}$ 、AUC (0-t)、AUC (0-inf)、MRT (0-t)、MRT (0-inf)、%F和血浆浓度相对于时间的曲线图。

[0604] 表2

[0605]

来自表 1 的化合物 编号	HLM/MLM (T1/2, min)	Caco 总结	hERG (IC <sub>50</sub> , μM)	CYP 抑制 (μM)	PK 总结
9	NA	NA	13	NA	NA
14	>145/>145	ER = 88, 低 渗透性	> 100	2C9:21; 其他 > 50	NA
15	100/107	ER = 3, 高 渗透性	96	2C9: 30, 3A4: 11; 其他 >50	NA
16	14/17	ER = 2.6, 高渗透性	20	2C9: 5; 3A4: 2; 2C19: 19; 1A2 和 2D6 > 50	NA
18	>145/132	ER = 4, 高 渗透性	15	> 50 相对于 5 种同种型	NA
20	>145/69	ER = 1; 高 渗透性	35	3A4M: 23; > 50 4 种同种 型	NA
22	>145/125	ER = 2; 高 渗透性	43	> 50 5 种同种 型	NA
24	66/52	ER = 0.8。 高渗透性	11	1A2: 18, 3A4M: 39 其 他 > 50	NA
28	>145/>145	ER = 5; 高 渗透性	17	2C9: 11; 2C19: 15, 其 他 >50 μM	NA
29	100/86	ER = 1; 高 渗透性	11	2C9: 4; 2C19:1; 2D6: 29; 3A4M: 39; 1A2: > 50	NA
33	>145/>145	ER = 2; 高 渗透性	> 100	> 50 5 种同种 型	Cmax = 9913 ng/mL;

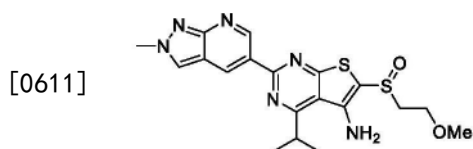
来自表 1 的化合物 编号	HLM/MLM (T1/2, min)	Caco 总结	hERG (IC <sub>50</sub> , μM)	CYP 抑制 (μM)	PK 总结
					AUC = 24570 ng*h/mL; Cl = 14 ml/min/kg
[0606]  34	>145/>145	ER = 5; 高 渗透性	> 100	> 50 5 种同种 型	Cmax = 13365 ng/mL; AUC = 42600 ng*h/mL; Cl = 7 ml/min/kg
35	114/42	ER = 1; 高 渗透性	14	2C9: 16; 3A4: 20; 1A2: 39, 2C19 和 2D6: > 50	NA

[0607] NA=不可用

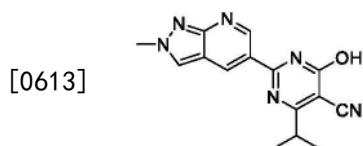
[0608] 申请人发现仅IC<sub>50</sub>值不能预测体内功效,如疾病模型中。另外的药代动力学和药效学特性、人或小鼠微粒体稳定性、Caco和hERG IC<sub>50</sub>对体内功效很重要。不受理论束缚,在实施例中,临床候选者应具有以下特征中的至少两个:(i)人微粒体稳定性≥60分钟;(ii)hERG IC<sub>50</sub>>15μM;(iii)通过Caco渗透性研究的高渗透性;或(iv)其的流出率(ER)<10。在实施例中,临床候选者应具有以下特征中的至少两个:(i)人微粒体稳定性≥100分钟;(ii)hERG IC<sub>50</sub>>35μM;(iii)通过Caco渗透性研究的高渗透性;或(iv)其的流出率(ER)<10。在实施例中,临床候选者应具有以下特征中的至少两个:(i)人微粒体稳定性≥100分钟;(ii)hERG IC<sub>50</sub>>50μM;(iii)通过Caco渗透性研究的高渗透性;或(iv)其的流出率(ER)<10。在实施例中,临床候选者应具有以下特征中的至少两个:(i)人微粒体稳定性≥120分钟;(ii)hERG IC<sub>50</sub>>75μM;(iii)通过Caco渗透性研究的高渗透性;或(iv)其的流出率(ER)<10。在实施例中,临床候选者应具有以下特征中的至少两个:(i)人微粒体稳定性≥145分钟;(ii)hERG IC<sub>50</sub>>100μM;(iii)通过Caco渗透性研究的高渗透性;或(iv)其的流出率(ER)<10。在实施例中,临床候选者应该具有(i)人微粒体稳定性≥145分钟;(ii)hERG IC<sub>50</sub>>100μM;(iii)通过Caco渗透性研究的高渗透性;和(iv)其的流出率(ER)<10。

[0609] 合成

[0610] 实例1:4-异丙基-6-((2-甲氧基乙基)亚磺酰基)-2-(2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-胺(化合物17,表1)的合成。

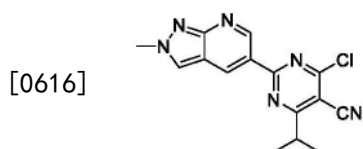


[0612] 实例1A:4-羟基-6-异丙基-2-(2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-5-甲腈。



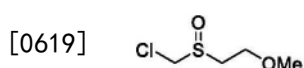
[0614] 向甲基2-氰基-4-甲基戊-2-烯酯(enoate) (1.5mmol, 232mg) 在EtOH (3mL) 中的溶液中添加2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲亚胺酰胺(carboximidamide) 盐酸盐(1.5mmol, 320mg, 1.0当量) 和碳酸钾(3.0mmol, 414mg, 2.0当量)。将反应混合物在80°C下搅拌3h。一旦完成, 将反应物用浓HCl酸化, 用EtOAc和水稀释。将有机相分离并且将水层用EtOAc萃取两次。将合并的萃取物经硫酸镁干燥, 过滤并且在减压下浓缩以给出粗产物, 将其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(m/z): 295.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0615] 实例1B:4-氯-6-异丙基-2-(2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-5-甲腈。



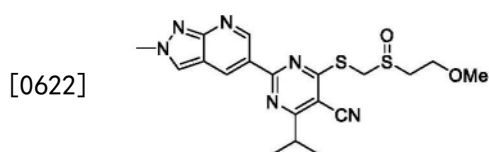
[0617] 将4-羟基-6-异丙基-2-(2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-5-甲腈在POCl<sub>3</sub> (1mL) 中的反应混合物在100°C下搅拌20min。一旦完成(通过LCMS监测反应进程), 将反应混合物冷却至室温, 用EtOAc和水稀释。将有机相分离并且将水层用EtOAc萃取两次。将合并的萃取物经硫酸镁干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将粗产物通过快速色谱法纯化以给出所希望的化合物。ESI-MS(m/z): 313.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0618] 实例1C:1-((氯甲基)亚磺酰基)-2-甲氧基乙烷。



[0620] 向(氯甲基)(2-甲氧基乙基)硫烷(500mg, 3.57mmol, 1.0当量)在25mL的DCM中的溶液中添加mCPBA(678mg, 1.1mmol, 1.0当量)并将反应混合物在室温下搅拌。在1h后, 将反应用EtOAc和饱和的NaHCO<sub>3</sub>溶液稀释。将有机相分离, 用饱和的NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩以给出粗产物, 将其通过CombiFlash纯化系统纯化以给出纯的29%产率的((氯甲基)亚磺酰基)环丁烷。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ4.64 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.44 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.05 (m, 1H)。

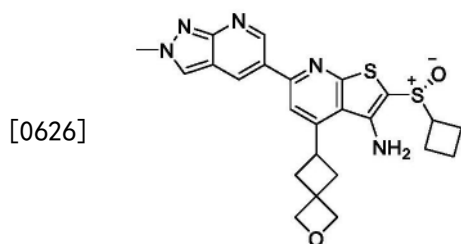
[0621] 实例1D:4-异丙基-6-(((2-甲氧基乙基)亚磺酰基)甲基)硫代)-2-(2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-5-甲腈。



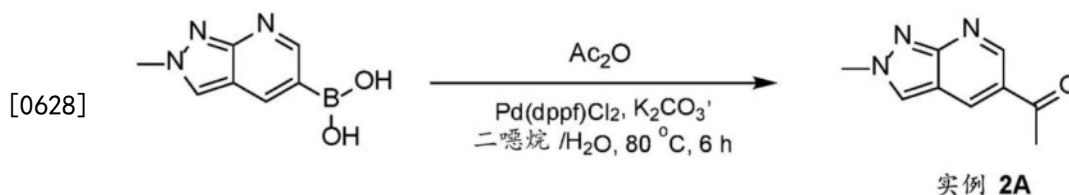
[0623] 向4-氯-6-异丙基-2-(2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-5-甲腈(40mg, 0.128mmol)在DMF(500 $\mu$ L)中的溶液中添加硫化钠(12mg, 0.15mmol, 1.2当量)并将反应混合物在100 $^{\circ}$ C下搅拌20min。通过LCMS跟踪反应进程。一旦完成,添加两滴浓HCl并且将反应混合物在罩中搅拌10min。ESI-MS(m/z):311.0[M+H]<sup>+</sup>。将反应混合物用CH<sub>3</sub>CN(1mL)稀释并添加Et<sub>3</sub>N(0.38mmol, 39mg),随后添加1-((氯甲基)亚磺酰基)-2-甲氧基乙烷(0.38mmol, 60mg)。将反应混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌2h。一旦完成,将反应物用EtOAc和水稀释。将有机相分离并且将水层用EtOAc萃取两次。将合并的萃取物用饱和NaCl溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化以给出62%的产物。ESI-MS(m/z):431.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0624] 实例1:化合物17的合成。向4-异丙基-6-(((2-甲氧基乙基)亚磺酰基)甲基)硫代)-2-(2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-5-甲腈(20mg, 0.046mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加KOH(0.023mmol, 2.6mg, 在26 $\mu$ L的水中的)。将反应混合物在室温下搅拌20min(通过TLC监测反应)。一旦完成,将反应物用EtOAc稀释并用乙酸的5%水溶液洗涤。将有机相分离并且将水层用EtOAc萃取两次,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩以给出粗产物,将其通过快速色谱法纯化(42%分离产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 亚甲基氯-d<sub>2</sub>) $\delta$ 9.83(d, J=2.1Hz, 1H), 9.24(d, J=2.1Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 5.14(s, 2H), 4.28(s, 3H), 3.86(ddd, J=10.3, 7.5, 4.0Hz, 1H), 3.76-3.63(m, 2H), 3.59(ddd, J=13.0, 6.4, 4.0Hz, 1H), 3.39(s, 3H), 3.27(ddd, J=13.0, 7.5, 4.2Hz, 1H), 1.53(dd, J=6.7, 3.1Hz, 6H)。ESI-MS(m/z):431.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0625] 实例2:(R)-2-(环丁基亚磺酰基)-6-(2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺(化合物14)的合成。

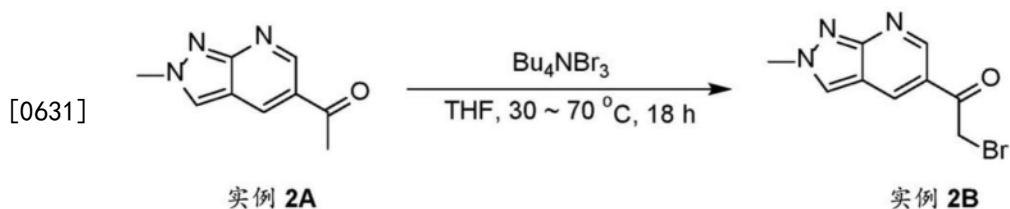


[0627] 实例2A:1-(2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙烯酮的合成。



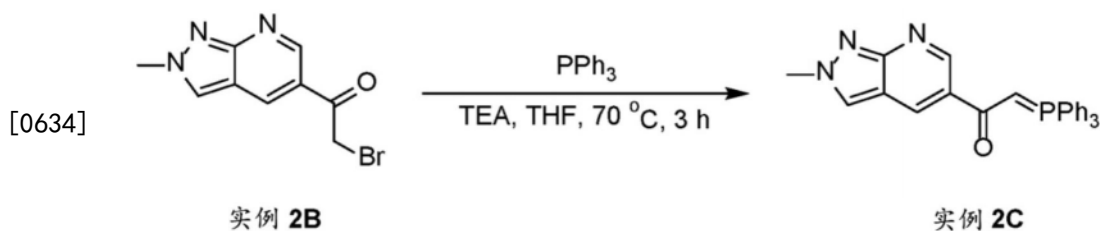
[0629] 向(2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)硼酸(10g, 56.5mmol)和乙酸酐(28.8g, 282mmol, 26.6mL)在二噁烷(200mL)和H<sub>2</sub>O(20mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4.61g, 5.65mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(23.4g, 169mmol)。将混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌6小时。将溶液倾倒入水(300mL)中并用乙酸乙酯(500mL\*2)萃取。将有机层浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, 石油醚:乙酸乙酯=2:1-0:1)纯化以给出呈黄色固体的目标化合物(1.6g, 16%产率)。

[0630] 实例2B:2-溴-1-(2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙酮的合成



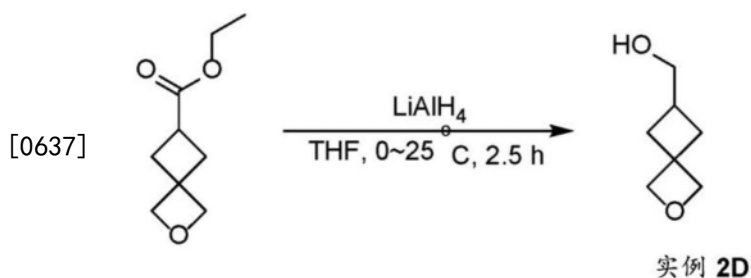
[0632] 向实例2A(1.5g,8.56mmol)在THF(25mL)中的溶液中添加三溴化四丁基铵(2.89g,5.99mmol)。将混合物在30℃下搅拌3小时,然后将反应混合物在70℃下搅拌15小时。将反应混合物过滤并将滤饼用乙酸乙酯(10mL\*2)洗涤。将滤液在减压下浓缩以给出呈黄色固体的目标化合物(1.5g,68%产率)。

[0633] 实例2C:1-(2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-(三苯基亚正膦基(triphenylphosphoranylidene))乙酮的合成。



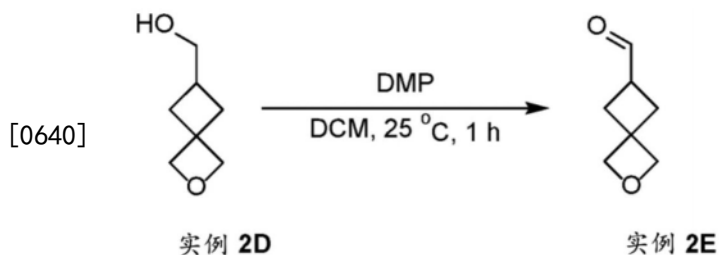
[0635] 向实例2B(1.3g,5.12mmol)和三苯基膦(1.34g,5.12mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加TEA(1.04g,10.2mmol,1.4mL)。将混合物在70℃下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩以给出残余物。将残余物用甲苯20mL研磨以给出呈红色固体的目标化合物(2.3g,粗制)。

[0636] 实例2D:2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基甲醇的合成。



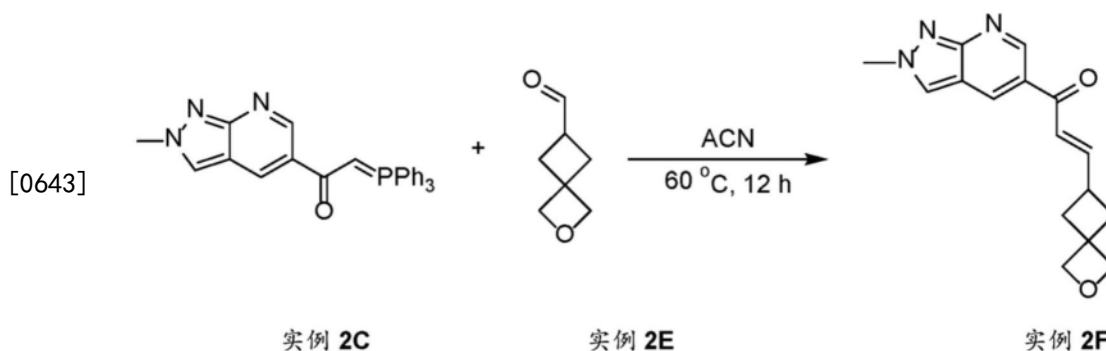
[0638] 在25℃下,向乙基2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-甲酸酯(1.7g,9.99mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加在THF(5mL)中的LiAlH<sub>4</sub>(417mg,10.9mmol)(经0.5小时)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物通过在0℃下添加饱和的氯化铵(20mL)淬灭,并用乙酸乙酯150mL(50mL\*3)萃取。将合并的有机层用饱和的氯化钠溶液(20mL\*3)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以给出呈黄色油状物的目标化合物(1.1g,85%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ4.71(s,2H),4.62(s,2H),3.54(s,2H),2.34-2.30(m,3H),2.01-1.97(m,2H)。

[0639] 实例2E:2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-甲醛的合成



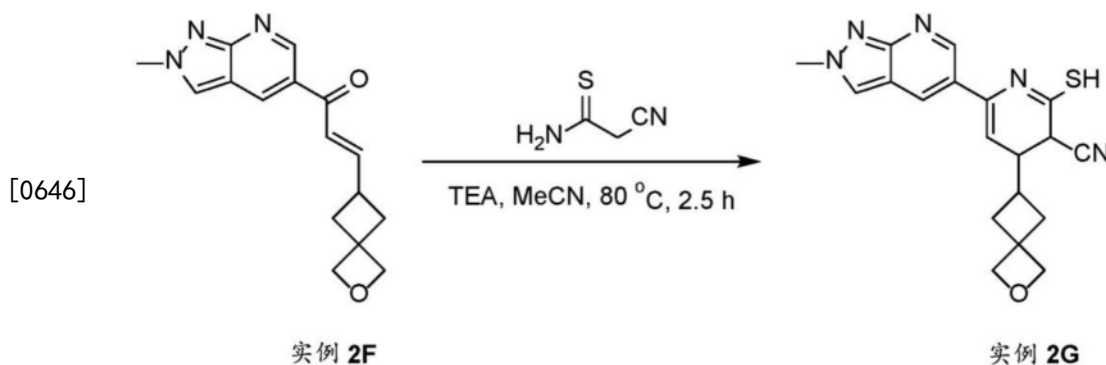
[0641] 在0℃下,向实例2D(1.08g,8.43mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加DMP(4.29g,10.1mmol,3.1mL)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在压力下浓缩以给出呈黄色油状物的目标化合物(450mg,42%产率)。

[0642] 实例2F:1-(2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-3-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)丙-2-烯-1-酮的合成



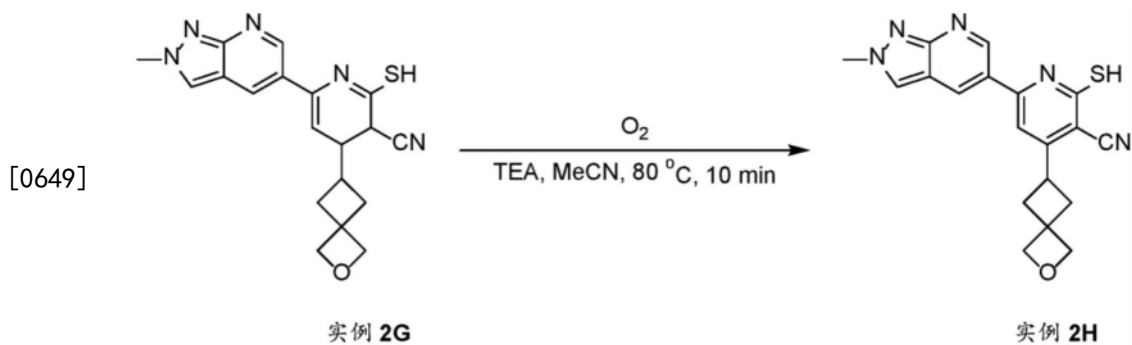
[0644] 向实例2E(369mg,2.93mmol)在乙腈(20mL)中的溶液中添加实例2C(1.28g,2.93mmol)。将混合物加热至60℃并搅拌12小时。在冷却后,将反应混合物在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,石油醚:乙酸乙酯=5:1至0:1至乙酸乙酯:甲醇=30:1至0:1)纯化以给出呈白色固体的目标化合物(350mg,42%产率)。

[0645] 实例2G:6-(2-甲基吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)-2-磺酰基-3,4-二氢吡啶-3-甲腈的合成。



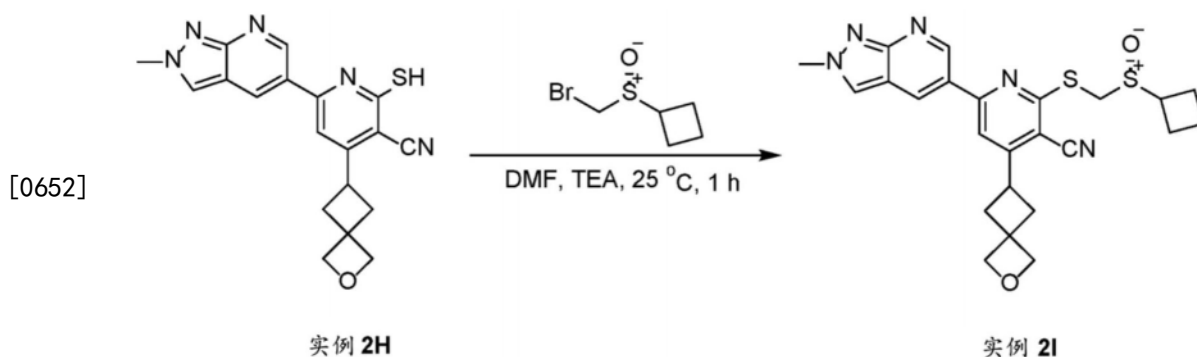
[0647] 向实例2F(300mg,1.06mmol)和2-氨基硫代乙酰胺(424mg,4.24mmol)的溶液中添加在ACN(10mL)中的TEA(321mg,3.18mmol,0.4mL)。将混合物在80℃下搅拌2.5小时。将反应混合物在减压下浓缩以给出呈黄色油状物的目标化合物(386mg,粗制)。

[0648] 实例2H:6-(2-甲基吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)-2-磺酰基-吡啶-3-甲腈的合成



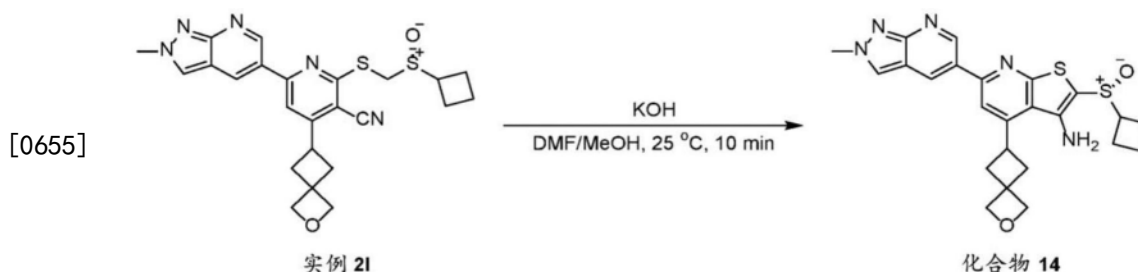
[0650] 在 $O_2$ 下,向实例2G(386mg,1.06mmol)的溶液中添加在ACN(10mL)中的TEA(213mg,2.11mmol,0.3mL)。将混合物在80℃下搅拌10min。将反应混合物在减压下浓缩以给出呈黄色油状物的目标化合物(383mg,粗制)。

[0651] 实例2I:(R)-2-(((环丁基亚磺酰基)甲基)硫代)-6-(2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)烟腈的合成



[0653] 向实例2H(383mg,1.05mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加三乙胺(2.0当量)和(R)-((溴甲基)亚磺酰基)环丁烷(207mg,1.05mmol)。将混合物在25℃下搅拌15分钟。将混合物浓缩并且将粗产物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150\*25\*10um;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN])纯化以给出呈白色固体的目标化合物(200mg,39%产率)。 $^1H$  NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 9.26(d,J=2.4Hz,1H),8.97(d,J=2.4Hz,1H),8.14(s,1H),7.51(s,1H),4.90(s,2H),4.70-4.66(m,3H),4.32(s,3H),4.07(d,J=12.8Hz,1H),3.80-3.74(m,1H),3.68-3.66(m,1H),2.94-2.89(m,2H),2.80-2.74(m,1H),2.50-2.44(m,3H),2.32-2.27(m,1H),2.13-2.10(m,2H),2.02-1.99(m,1H)。

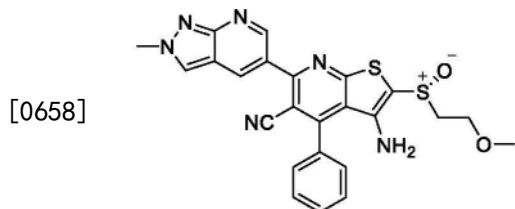
[0654] 实例2:化合物14的合成



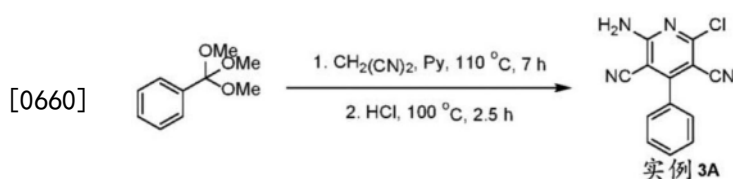
[0656] 实例2:向实例2I(190mg,396 $\mu$ mol,1当量)在甲醇和N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中添加氢氧化钾溶液(5%,0.6当量)。将混合物在25℃下搅拌10分钟。将混合物用水性乙酸(10%)中和并浓缩。将残余物通过反相HPLC纯化以给出呈黄色固体的目标化合物(135mg,70%产率,98%纯度)。旋光度测定显示比旋光度为+75.984°;LCMS:(ES+)m/z(M+H)+=

480.2.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.29 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.56 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.67 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.63 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.29 (s, 3H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 3H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.40-2.37 (m, 3H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 2H)。

[0657] 实例3: (R)-3-氨基-2-((2-甲氧基乙基)亚磺酰基)-6-(2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-苯基噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(化合物9)的合成

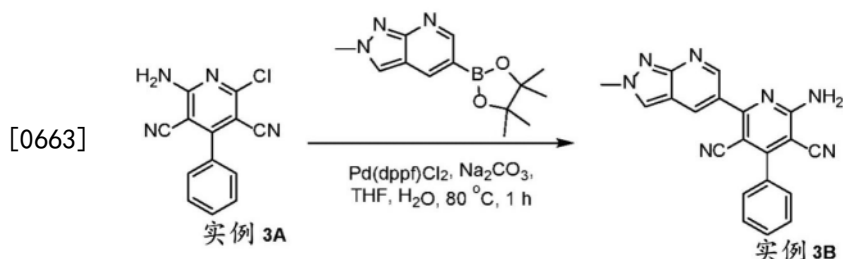


[0659] 实例3A: 2-氨基-6-氯-4-苯基吡啶-3,5-二甲腈的合成



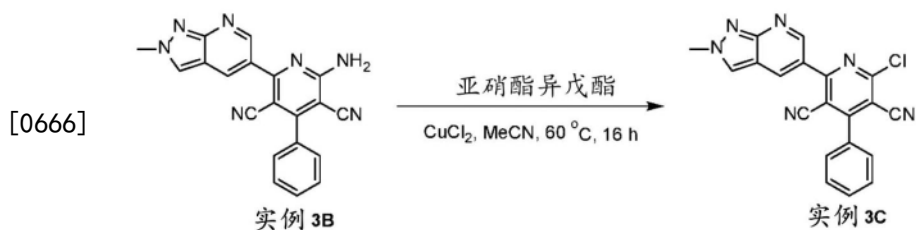
[0661] 向三甲氧基甲基苯(15g, 82.3mmol, 14.1mL)在吡啶(40mL)中的溶液中添加丙二腈(10.9g, 165mmol, 10.4mL)。将混合物在110℃下搅拌7小时。在冷却后,添加HCl(12M, 82.4mL)并将混合物在100℃下再搅拌2.5小时。使反应混合物冷却并过滤。将滤饼收集并在下一步骤中使用。获得呈黄色固体的目标化合物(7.7g, 37%产率)。

[0662] 实例3B: 2-氨基-6-(2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-苯基吡啶-3,5-二甲腈的合成



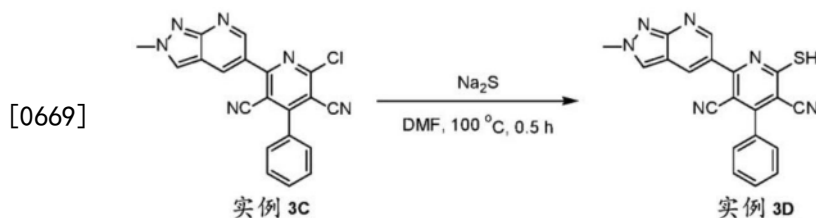
[0664] 向实例3A(6.7g, 26.3mmol, 1.0当量)在四氢呋喃和水中的溶液中添加碳酸钠(2.0当量)。添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(0.05当量)和2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(10.2g, 39.5mmol)。在氮气下,将反应物在100℃下搅拌3小时。将混合物浓缩并且添加水。将混合物用二氯甲烷萃取并将浓缩合并的有机相。将残余物通过柱色谱法纯化以提供呈黄色固体的目标化合物(2.2g, 24%产率)。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.98 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.77 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.68-7.59 (m, 5H), 4.26 (s, 3H)。

[0665] 实例3C: 2-氯-6-(2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-苯基吡啶-3,5-二甲腈的合成



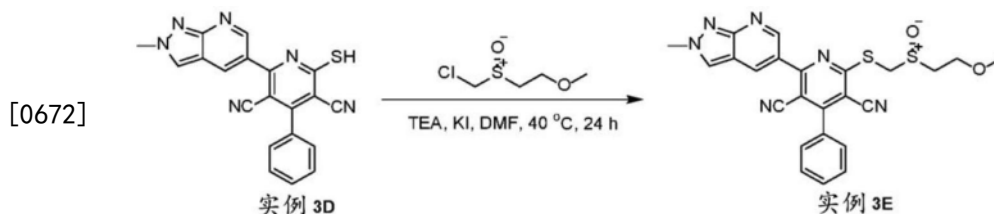
[0667] 向实例3B (2.2g, 6.26mmol) 在MeCN (40mL) 中的溶液中添加CuCl<sub>2</sub> (1.68g, 12.5mmol) 和亚硝酸异戊酯 (1.47g, 12.5mmol, 1.69mL)。将混合物在60°C下搅拌16小时。向反应混合物中添加1M HCl (30mL) 并将混合物过滤。将滤液在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>, 石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1 至 0:1 至 乙酸乙酯: MeOH = 50:1) 纯化。获得呈黄色固体的目标化合物 (0.2g, 9% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.69-7.57 (m, 5H), 4.27 (s, 3H)。

[0668] 实例3D: 2-巯基-6-(2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-苯基吡啶-3,5-二甲腈的合成



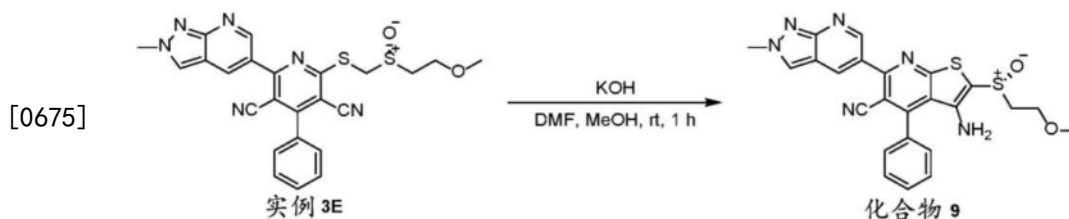
[0670] 向实例3C (0.17g, 458μmol) 在二甲基甲酰胺 (2mL) 中的溶液中添加Na<sub>2</sub>S (42.9mg, 550μmol)。将混合物在100°C下搅拌0.5小时。将混合物直接浓缩以给出呈黄色油状物的目标化合物 (0.17g, 粗制)。

[0671] 实例3E: (R)-2-(((2-甲氧基乙基)亚磺酰基)甲基)硫代)-6-(2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-苯基吡啶-3,5-二甲腈的合成



[0673] 通过从实例3D (170mg, 461μmol)、KI (153mg, 923μmol) 和 (R)-1-((氯甲基)亚磺酰基)-2-甲氧基乙烷 (72.3mg, 461μmol) 开始的用于实例2I的程序来制备实例3E以给出呈黄色固体的目标化合物 (170mg, 75%)。

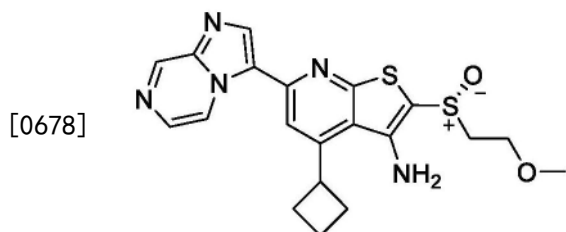
[0674] 实例3: 化合物9的合成



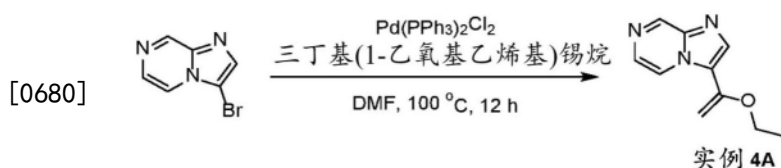
[0676] 通过从实例3E (170mg, 348μmol) 开始的用于实例2的程序来制备化合物9以给出呈黄色固体的目标化合物 (10.2mg, 6% 产率, 98.7% 纯度)。旋光度测定显示比旋光度为+

53.216°; LCMS: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 489.1. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.21 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.48-7.41 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.82-3.7 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.23-3.16 (m, 1H)。

[0677] 实例4: (R)-4-环丁基-6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-2-((2-甲氧基乙基)亚磺酰基)噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺(化合物11)的合成

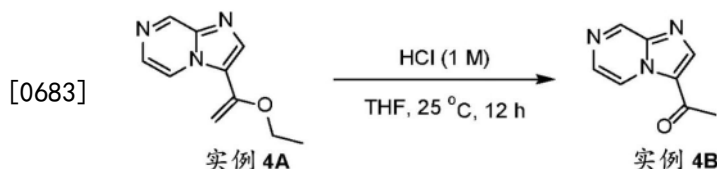


[0679] 实例4A: 3-(1-乙氧基乙烯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪的合成



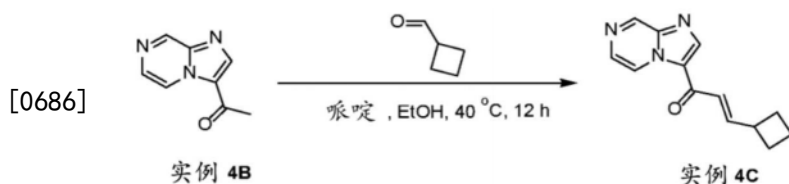
[0681] 在N<sub>2</sub>下,向3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪(2.7g, 13.6mmol)在DMF(36mL)中的溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(1当量)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.05当量)。将混合物在100℃下搅拌12小时。将混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释并用水性氯化钾溶液(在20mL的水中的12g的KF)处理。将溶液在25℃下搅拌0.5小时。过滤溶液。将滤液用H<sub>2</sub>O(80mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x 2)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以给出残余物。获得呈棕色固体的目标化合物(2.3g,粗制)。

[0682] 实例4B: 1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)乙酮的合成



[0684] 向实例4A(2.3g, 12.2mmol)在THF(50mL)中的溶液中添加HCl(1M, 19.5mL)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物在25℃下通过添加饱和的NaHCO<sub>3</sub>(60mL)淬灭,并且然后用二氯甲烷(100mL\*2)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以给出残余物。在25℃下,将粗产物用DMF(30mL)研磨5min。获得呈棕色固体的目标化合物(1.3g, 66%)。

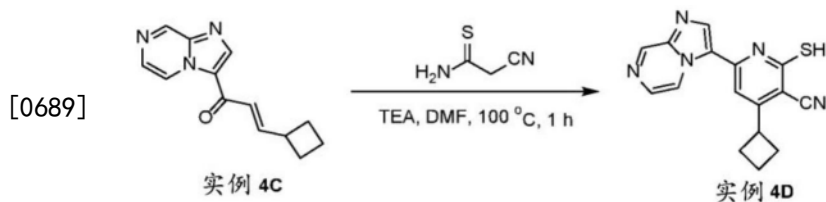
[0685] 实例4C: (E)-3-环丁基-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮的合成



[0687] 向实例4B(900mg, 5.58mmol)和环丁烷甲醛(1当量)在乙醇(15mL)中的溶液中添加哌啶(2当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以给出残余物。

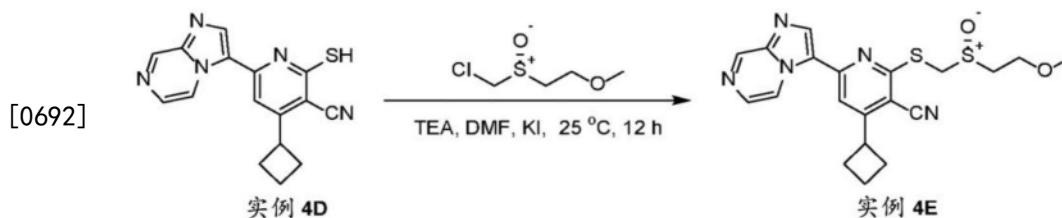
将残余物通过柱色谱法( $\text{SiO}_2$ , 石油醚:乙酸乙酯=5:1至0:1至乙酸乙酯:甲醇=30:1至0:1)纯化。获得呈棕色固体的目标化合物(600mg, 47%)。

[0688] 实例4D:4-环丁基-6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-2-巯基烟腈的合成



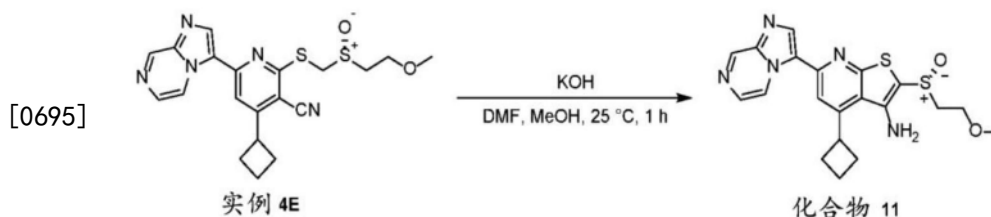
[0690] 向实例4C(400mg, 1.36mmol)和2-氰基硫代乙酰胺(204mg, 2.04mmol)在MeCN(4mL)中的溶液中添加TEA(0.4mL)。将混合物在100°C下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以给出残余物,将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0691] 实例4E:(R)-4-环丁基-6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-2-(((2-甲氧基乙基)亚磺酰基)甲基)硫代)烟腈的合成



[0693] 通过从实例4D(400mg, 1.30mmol)和(R)-1-((氯甲基)亚磺酰基)-2-甲氧基乙烷(245mg, 1.56mmol)开始的用于实例2I的程序来制备实例4E以给出呈棕色固体的目标化合物(200mg, 73%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 9.52(dd,  $J_1=4.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.2\text{Hz}$ , 1H), 9.26(d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.35(s, 1H), 8.20(d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 7.50(s, 1H), 4.85-4.78(m, 1H), 4.70-4.64(m, 1H), 4.04-3.96(m, 1H), 3.92-3.80(m, 2H), 3.43(s, 3H), 3.28-3.19(m, 1H), 3.15-3.07(m, 1H), 2.65-2.55(m, 2H), 2.36-2.16(m, 3H), 2.03-1.95(m, 1H)。

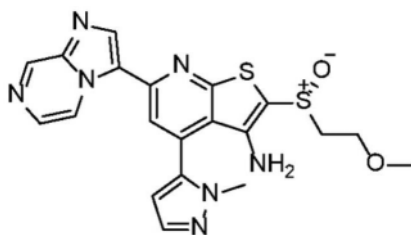
[0694] 实例4:化合物11的合成



[0696] 通过从实例4E(270mg, 631 $\mu\text{mol}$ )开始的用于实例2的程序来制备化合物11以给出呈黄色固体的目标化合物(171.9mg, 63%产率, 98.9%纯度)。旋光度测定显示比旋光度为+148.851°;LCMS:(ES<sup>+</sup>) $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=428.2。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 9.81(dd,  $J_1=4.4\text{Hz}$ ,  $J_2=1.6\text{Hz}$ , 1H), 9.23(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.43(s, 1H), 8.12(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.68(d,  $J=0.4\text{Hz}$ , 1H), 5.14(s, 2H), 4.28-4.16(m, 1H), 3.95-3.88(m, 1H), 3.77-3.69(m, 1H), 3.69-3.61(m, 1H), 3.44(s, 3H), 3.35-3.25(m, 1H), 2.61-2.38(m, 4H), 2.28-2.14(m, 1H), 2.11-2.00(m, 1H)。

[0697] 实例5:(R)-6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-2-(((2-甲氧基乙基)亚磺酰基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺(化合物13)的合成

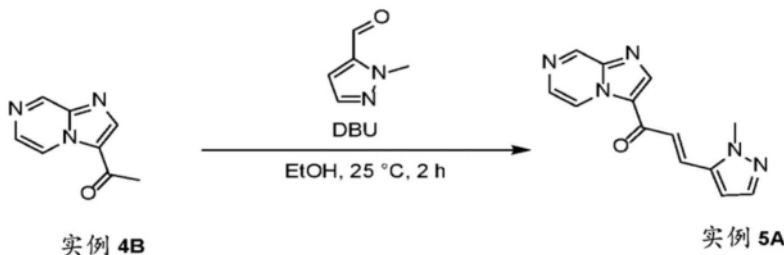
[0698]



化合物 13

[0699] 实例5A: (R)-6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-2-(((2-甲氧基乙基)亚磺酰基)甲基)硫代)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)烟腈

[0700]



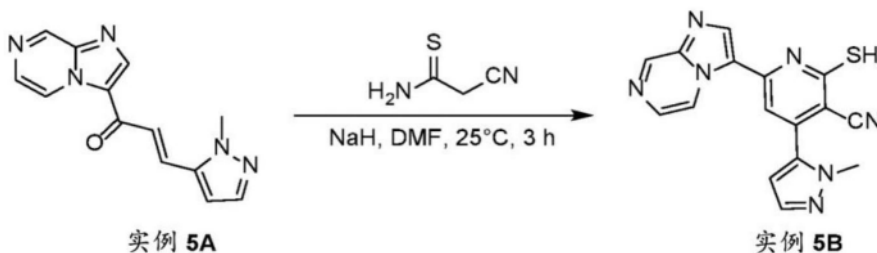
实例 4B

实例 5A

[0701] 向实例4B(247mg, 1.5mmol)和2-甲基吡唑-3-甲醛(253mg, 2.3mmol)在EtOH(2mL)中的溶液中添加DBU(467mg, 3.1mmol)。将混合物在25°C下搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以给出呈黄色固体的实例5A(400mg, 粗制)。

[0702] 实例5B:

[0703]



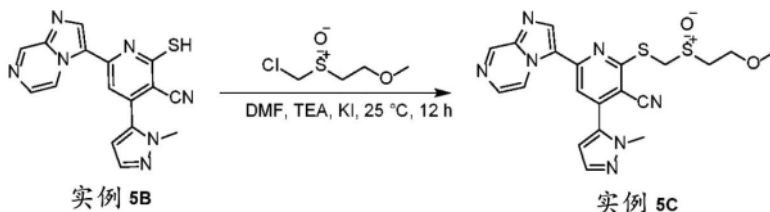
实例 5A

实例 5B

[0704] 向实例5A(50mg, 0.20mmol)和2-氰基硫代乙酰胺(40mg, 0.39mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加NaH(24mg, 0.59mmol, 60%纯度)。将混合物在25°C下搅拌3小时。将反应混合物通过在25°C下添加MeOH(1mL)淬灭,并且然后在减压下浓缩以给出呈黄色液体的目标化合物(65mg, 粗制),将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0705] 实例5C:

[0706]

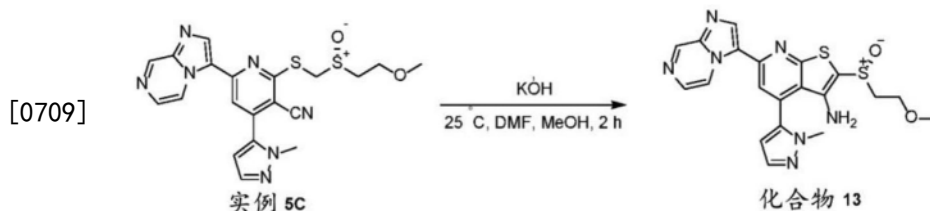


实例 5B

实例 5C

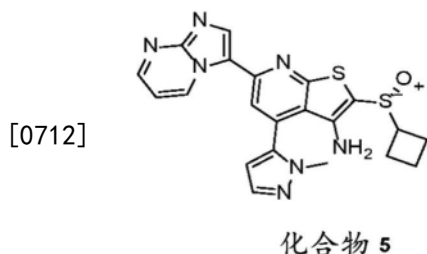
[0707] 向实例5B(70mg, 0.20mmol)和(R)-1-((氯甲基)亚磺酰基)-2-甲氧基乙烷(33mg, 0.20mmol)在DMF(0.2mL)中的溶液中添加KI(70mg, 0.40mmol)和TEA(43mg, 0.40mmol)。将混合物在25°C下搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过制备型HPLC(TFA条件, 柱: Phenomenex Gemini-NX C18 75\*30mm\*3um, 流动相: [水(0.1% TFA)-ACN]; B%: 28%-38%, 7min)纯化以给出呈黄色固体的目标化合物(60mg, 63%产率)。

[0708] 实例5:化合物13的合成



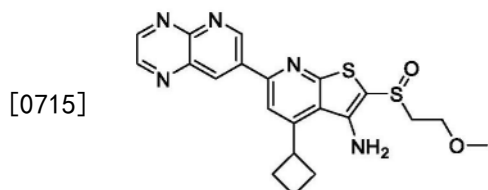
[0710] 通过从实例5C (50mg, 0.11mmol) 开始的用于实例2的程序来制备化合物13以给出呈黄色固体的目标化合物 (17mg, 33% 产率, 98% 纯度)。旋光度测定显示比旋光度为+129.967°; LCMS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 454.1. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.77 (m, 1H), 9.18 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.57-4.39 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.24-3.18 (m, 1H)。

[0711] 实例6: 2-[(R)-环丁烷亚磺酰基]-6-{咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基}-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺(化合物5)的合成

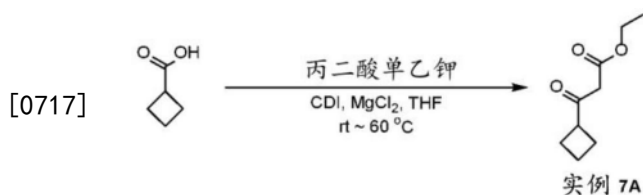


[0713] 通过从实例5B和(R)-((溴甲基)亚磺酰基)环丁烷开始的用于实例5的程序制备化合物5。分离呈黄色固体的化合物5。旋光度测定显示比旋光度为+47.325°; LCMS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 450.2. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63-8.62 (m, 1H), 8.53-8.51 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.67-7.66 (d, J = 1.2Hz, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.61-4.51 (m, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 2H), 2.29-2.28 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 2H)。

[0714] 实例7: 4-环丁基-2-(2-甲氧基乙烷亚磺酰基)-6-{吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基}噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺(化合物7)



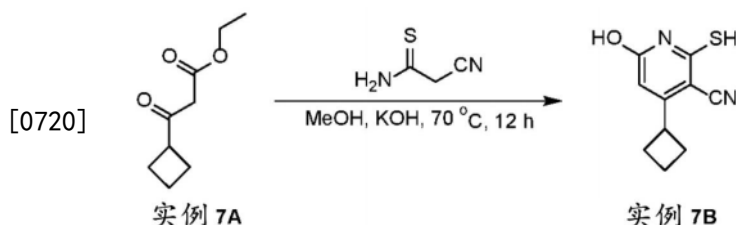
[0716] 实例7A: 4-环丁基-2-(((2-甲氧基乙基)硫代)甲基)硫代)-6-(吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)烟腈



[0718] 向环丁烷甲酸 (20g, 199mmol) 在四氢呋喃 (300mL) 中的溶液中添加 CDI (34.01g,

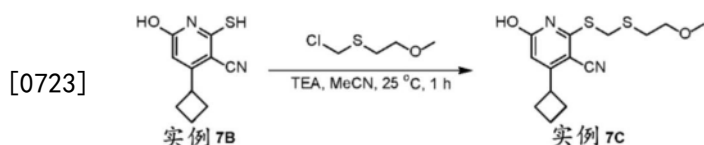
209mmol)。将混合物在60℃下搅拌1小时。在冷却至25℃后,将氯化镁(22.82g,239mmol)和丙二酸单乙钾(37.40g,219mmol)添加至混合物中并将反应在60℃下搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,石油醚/乙酸乙酯=1/0至100:1)纯化以给出呈黄色液体的目标化合物(30g,88%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ4.15-4.09(m,2H),3.39-3.28(m,3H),2.25-2.16(m,2H),2.11-2.05(m,2H),1.97-1.85(m,1H),1.81-1.72(m,1H),1.21(t,J=7.2Hz,3H)。

[0719] 实例7B:



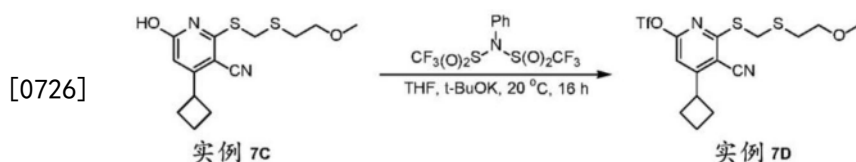
[0721] 向实例7A(10g,58.75mmol)在甲醇(100mL)中的溶液中添加氢氧化钾(4.94g,88.13mmol)和2-氰基硫代乙酰胺(8.83g,88.13mmol)。将混合物在70℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤以给出呈黄色固体的粗的实例7B(12g)。

[0722] 实例7C:



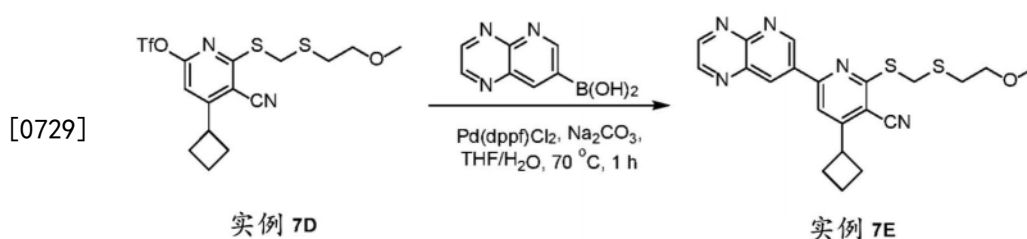
[0724] 向实例7B(5g,24.2mmol)在乙腈(50mL)中的溶液中添加三乙胺(7.36g,72.7mmol)和(氯甲基)(2-甲氧基乙基)硫烷(2.73g,19.4mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以给出呈黄色油状物的粗的实例7C(7.5g)。

[0725] 实例7D:



[0727] 向实例7C(7.5g,24.2mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(5.42g,48.3mmol)和1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺(12.95g,36.2mmol)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,石油醚/乙酸乙酯=1/0至100/1)纯化以给出目标化合物(10g),将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

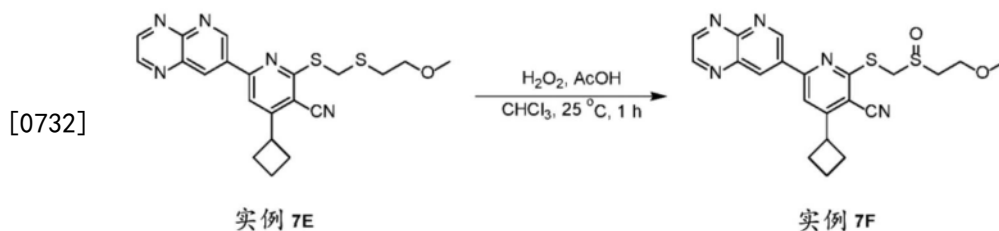
[0728] 实例7E:



[0730] 向实例7D(1.0g,2.26mmol)在四氢呋喃(10mL)和水(5mL)中的溶液中添加碳酸钠

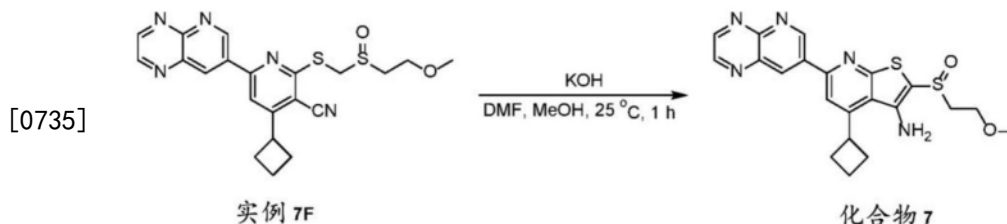
(2.0当量)。然后将1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钼(II)二氯甲烷复合物(0.05当量)和吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基硼酸(790mg, 4.52mmol)添加进混合物中。在氮气下,将反应物在100℃下搅拌3小时。将混合物浓缩,用水(30mL)稀释,并用二氯甲烷(30mL\*3)萃取。将有机相浓缩。将残余物通过柱色谱法( $\text{SiO}_2$ , 石油醚/乙酸乙酯=10:1至1:1)纯化以给出呈黄色固体的目标化合物(0.2g, 20%产率)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 10.01(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 9.08(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 9.06(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 9.00(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.85(s, 1H), 4.61(s, 2H), 4.38-4.33(m, 1H), 3.57(t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.40(s, 3H), 2.97(t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 2.58-2.41(m, 4H), 2.26-2.15(m, 1H), 2.09-2.01(m, 1H)。

[0731] 实例7F:



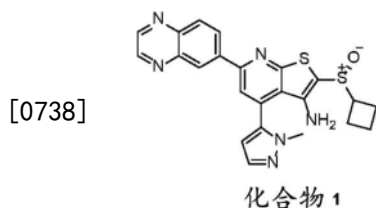
[0733] 向实例7E(0.14g, 330 $\mu\text{mol}$ )在氯仿(2mL)中的溶液中添加乙酸(25当量)和过氧化氢(75mg, 661 $\mu\text{mol}$ , 63 $\mu\text{L}$ , 30%纯度)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物用饱和碳酸氢钠溶液碱化至pH=7并用二氯甲烷(10mL\*3)萃取。将合并的有机相浓缩以给出呈黄色固体的目标化合物(0.12g, 82%产率)。

[0734] 实例7:化合物7的合成



[0736] 通过从实例7F(0.1g, 227 $\mu\text{mol}$ )开始的用于实例2的程序来制备化合物7以给出呈黄色固体的目标化合物(6.0mg, 5%产率)。LCMS:  $(\text{ES}^+)_m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+ = 440.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 10.01(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 9.12-9.09(m, 2H), 9.02(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.89(s, 1H), 5.17(s, 2H), 4.29-4.27(m, 1H), 3.93-3.88(m, 1H), 3.74-3.70(m, 1H), 3.67-3.63(m, 1H), 3.43(s, 3H), 3.35-3.29(m, 1H), 2.59-2.53(m, 2H), 2.51-2.44(m, 2H), 2.26-2.18(m, 1H), 2.09-2.05(m, 1H)。

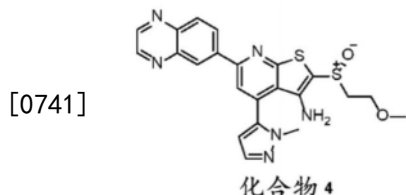
[0737] 实例8: (R)-2-(环丁基亚磺酰基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(喹啉-6-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺(化合物1)的合成



[0739] 通过从3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪开始并使用(R)-((溴甲基)亚磺酰基)环丁烷的用于实例4的程序来制备化合物1。分离呈黄色固体的目标化合物。旋光度测定显示比旋光度

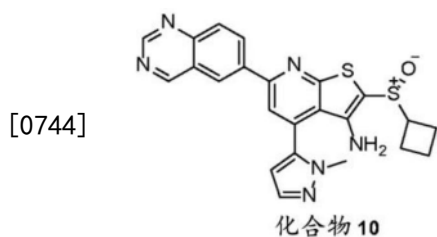
为+165.379°;LCMS:(ES<sup>+</sup>)m/z(M+H)<sup>+</sup>=461.2。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ=9.06-8.94(m,3H),8.77(d,J=8.8Hz,1H),8.34(s,1H),8.24(d,J=8.8Hz,1H),7.71(s,1H),6.68(s,1H),5.20-4.78(m,2H),3.90(m,J=8.0Hz,1H),3.75(s,3H),2.77-2.60(m,1H),2.29-2.11(m,3H),2.09-1.87(m,2H)。

[0740] 实例9:2-[ (R)-2-甲氧基乙烷亚磺酰基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(喹啉-6-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺(化合物4)的合成



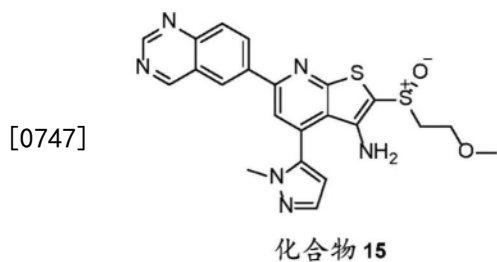
[0742] 以使用(R)-1-((氯甲基)亚磺酰基)-2-甲氧基乙烷的类似于用于实例8的方式制备化合物4。分离呈黄色固体的目标化合物。旋光度测定显示比旋光度为+86.501°;LCMS:(ES<sup>+</sup>)m/z(M+H)<sup>+</sup>=465.2。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ=9.09-8.95(m,3H),8.79(d,J=9.2Hz,1H),8.37(s,1H),8.25(d,J=8.8Hz,1H),7.72(m,1H),6.69(s,1H),5.18-4.94(m,2H),3.76(m,4H),3.69-3.61(m,1H),3.41(m,1H),3.29(s,3H),3.28-3.21(m,1H)。

[0743] 实例10:2-[ (R)-环丁烷亚磺酰基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(喹啉-6-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺(化合物10)的合成



[0745] 通过从6-溴喹啉开始并使用(R)-((溴甲基)亚磺酰基)环丁烷的用于实例4的程序来制备化合物10。分离呈黄色固体的目标化合物。旋光度测定显示比旋光度为+171.791°;LCMS:(ES<sup>+</sup>)m/z(M+H)<sup>+</sup>=461.2。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ9.53(s,1H),9.38(s,1H),8.74-8.70(m,2H),8.19(d,J=9.2Hz,1H),7.79(s,1H),7.69(s,1H),6.53(d,J=10.0Hz,1H),4.62-4.52(m,2H),4.00-3.92(s,1H),3.78(s,3H),2.88-2.79(m,1H),2.47-2.37(m,2H),2.31-2.26(m,1H),2.12-2.01(m,2H)。

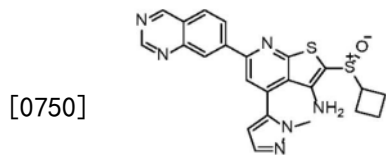
[0746] 实例11:2-[ (R)-2-甲氧基乙烷亚磺酰基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(喹啉-6-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺(化合物15)的合成



[0748] 以使用(R)-1-((氯甲基)亚磺酰基)-2-甲氧基乙烷的类似于用于实例10的方式制备化合物15。分离呈黄色固体的目标化合物。旋光度测定显示比旋光度为+55.805°;LCMS:

(ES<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 465.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.54 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.75-8.71 (m, 2H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.53 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 1H)。

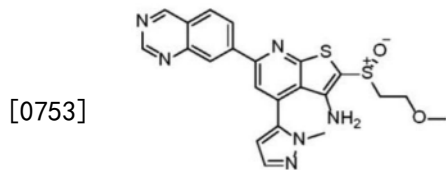
[0749] 实例12: 2-[(R)-环丁烷亚磺酰基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(喹啉-7-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺(化合物2)的合成



化合物 2

[0751] 通过从7-溴喹啉开始并使用(R)-((溴甲基)亚磺酰基)环丁烷的用于实例4的程序来制备化合物2。分离呈黄色固体的目标化合物。旋光度测定显示比旋光度为+127.389°; LCMS: (ES<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 461.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.48 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58-8.55 (m, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.64-4.54 (m, 2H), 3.97 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H)。

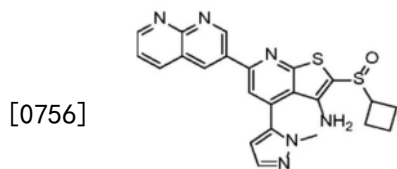
[0752] 实例13: 2-[(R)-2-甲氧基乙烷亚磺酰基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(喹啉-7-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺(化合物16)的合成。



化合物 16

[0754] 以使用(R)-1-((氯甲基)亚磺酰基)-2-甲氧基乙烷的类似于用于实例12的方式制备化合物16。分离呈黄色固体的目标化合物。旋光度测定显示比旋光度为+57.551°; LCMS: (ES<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 465.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.47 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.62-4.54 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32-3.29 (m, 1H)。

[0755] 实例14: 2-(环丁烷亚磺酰基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(1,8-萘啶-3-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺及其对映异构体(化合物12、26、和27)的合成。



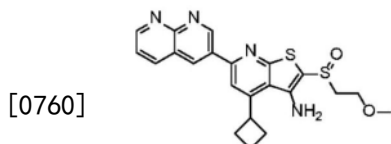
化合物 12

[0757] 以类似于用于实例7的方式制备化合物12、26、和27。分离呈黄色固体的目标化合物。LCMS: (ES<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 461.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.91 (d, J=2.8Hz, 1H), 9.34 (d, J=2.4Hz, 1H), 9.14 (dd, J<sub>1</sub>=4.4Hz, J<sub>2</sub>=2.0Hz, 1H), 8.61 (dd, J<sub>1</sub>=4.0Hz, J<sub>2</sub>=2.0Hz,

1H), 8.30 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.11-4.96 (m, 2H), 3.90 (q, J=8.0Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H)。

[0758] 将对映异构体通过SFC (柱:DAICEL CHIRALPAK AS (250mm\*30mm, 10um); 流动相: [0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH]; B%: 55%-55%, 4.0min; 50min) 分离以给出呈黄色固体的 (+) 对映异构体 (20mg, 38% 产率, 98% 纯度, 99% ee) 和 (-) 对映异构体 (21mg, 40% 产率, 99% 纯度, 97% ee)。旋光度测定显示比旋光度为 +175.541° 和 -130.767°。

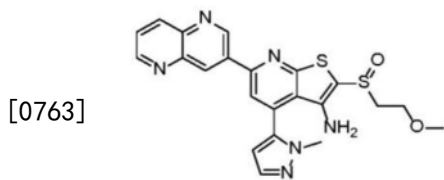
[0759] 实例15: 4-环丁基-2-(2-甲氧基乙烷亚磺酰基)-6-(1,8-萘啶-3-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺(化合物6)的合成



化合物 6

[0761] 以类似于用于实例7的方式制备化合物6。分离呈黄色固体的目标化合物。LCMS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 439.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.83 (d, J=2.4Hz, 1H), 9.17-9.16 (m, 1H), 8.91 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.30-4.21 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 4H), 2.27-2.15 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H)。

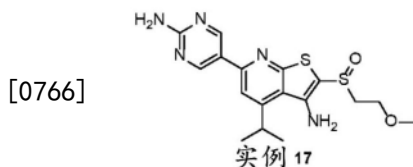
[0762] 实例16: 2-(2-甲氧基乙烷亚磺酰基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(1,5-萘啶-3-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺(化合物3)的合成



化合物 6

[0764] 以类似于用于实例7的方式制备化合物6。分离呈黄色固体的目标化合物。LCMS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 465.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.82 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.09-9.06 (m, 1H), 9.04-9.01 (m, 1H), 8.52-8.48 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 6.59-6.53 (m, 1H), 4.60 (d, J=26.4Hz, 2H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.36-3.28 (m, 1H)。

[0765] 实例17: 5-{3-氨基-2-[2-甲氧基乙烷亚磺酰基]-4-(丙烷-2-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基}嘧啶-2-胺及其对映异构体(化合物18和19)的合成。



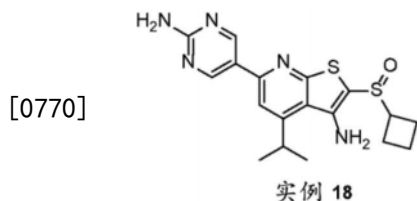
实例 17

[0767] 以类似于用于实例7的方式制备实例17。分离呈黄色固体的目标化合物。LCMS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 392.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.02 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.81-3.61 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 1H), 1.48 (dd, J<sub>1</sub>

=6.8Hz,  $J_2=4.0\text{Hz}$ , 6H)。

[0768] 将对映异构体(化合物18和19)通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK IC (250mm\*30mm, 10um);流动相:[0.1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  MeOH];B%:60%-60%, 3.8min;99min)分离以给出呈黄色固体的(+对映异构体(76.0mg, 42%产率, 98.7%纯度, 98.7% ee)和(-)对映异构体(61.4mg, 34%产率, 98.4%纯度, 93.9% ee)。旋光度测定显示比旋光度为+159.997°和-134.476°。

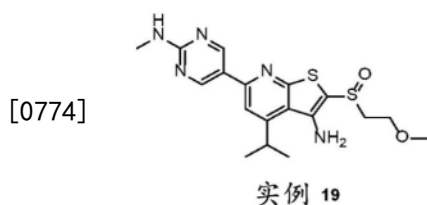
[0769] 实例18:5-{3-氨基-2-[(环丁烷亚磺酰基)-4-(丙烷-2-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基]嘧啶-2-胺及其对映异构体(化合物20和21)的合成。



[0771] 以类似于用于实例7的方式制备实例18。分离呈黄色固体的目标化合物。LCMS: (ES<sup>+</sup>)m/z (M+H)<sup>+</sup>=388.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.99 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 2H), 2.27-2.25 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.47-1.44 (m, 6H)。

[0772] 将对映异构体(化合物20和21)通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AS (250mm\*30mm, 10um);流动相:[0.1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  EtOH];B%:60%-60%, 6.4;150min)分离以给出呈黄色固体的(+对映异构体(40.7mg, 35%产率, 99%纯度, 100% ee)和(-)对映异构体(108.7mg, 93%产率, 99%纯度, 100% ee)。旋光度测定显示比旋光度为+73.213°和-51.454°。

[0773] 实例19:5-{3-氨基-2-[(R)-2-甲氧基乙烷亚磺酰基]-4-(丙烷-2-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基}-N-甲基嘧啶-2-胺及其对映异构体(化合物22和23)的合成。



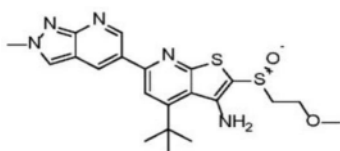
[0775] 以类似于用于实例7的方式制备实例19。分离呈黄色固体的目标化合物。LCMS: (ES<sup>+</sup>)m/z (M+H)<sup>+</sup>=406.2。

[0776] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.99 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.74-3.61 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.30-3.29 (m, 1H), 3.10 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 3H), 1.45 (dd,  $J_1=6.8\text{Hz}$ ;  $J_2=3.6\text{Hz}$ , 6H)。

[0777] 将对映异构体(化合物22和23)通过SFC(柱:DAICEL CHIRALCEL OD (250mm\*30mm, 10um);流动相:[0.1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  MeOH];B%:40%-40%, 2.1min;110min)分离以给出呈黄色固体的(+对映异构体(36.6mg, 48%产率, 99%纯度, 100% ee)和(-)对映异构体(15.7mg, 20%产率, 99%纯度, 97% ee)。旋光度测定显示比旋光度为+26.829°和-43.948°。

[0778] 实例20:4-叔丁基-2-[(R)-2-甲氧基乙烷亚磺酰基]-6-{2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺(化合物28)的合成。

[0779]

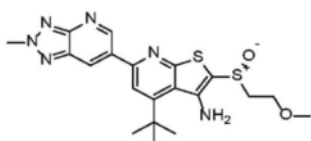


化合物 28

[0780] 以类似于用于实例2的方式制备化合物28。分离呈黄色固体的目标化合物。旋光度测定显示比旋光度为 $+52.958^\circ$ ; LCMS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 444.1。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.37 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.99 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.46-3.44 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 4H), 1.65 (s, 9H)。

[0781] 实例21: 4-叔丁基-2-[(R)-2-甲氧基乙烷亚磺酰基]-6-{2-甲基-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基}噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺(化合物29)。

[0782]

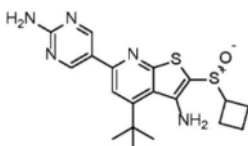


化合物 29

[0783] 以类似于用于实例2的方式制备化合物29。分离呈黄色固体的目标化合物。旋光度测定显示比旋光度为 $+60.649^\circ$ ; LCMS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 445.1。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.56 (s, 1H), 9.16 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.61 (s, 3H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.46-3.44 (m, 1H), 3.33-3.21 (m, 4H), 1.66 (s, 9H)。

[0784] 实例22: 5-{3-氨基-4-叔丁基-2-[(R)-环丁烷亚磺酰基]噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基}嘧啶-2-胺(化合物35)的合成。

[0785]

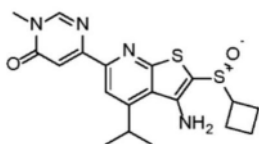


化合物 35

[0786] 以类似于用于实例4的方式制备化合物35。分离呈黄色固体的目标化合物。旋光度测定显示比旋光度为 $+141.610^\circ$ ; LCMS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 402.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.00 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.26-2.25 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.66 (s, 9H)。

[0787] 实例23: 6-{3-氨基-2-[(R)-环丁烷亚磺酰基]-4-(丙烷-2-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基}-3-甲基-3,4-二氢嘧啶-4-酮(化合物33)的合成。

[0788]



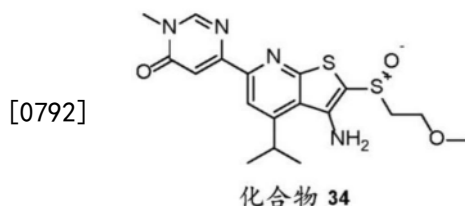
化合物 33

[0789] 以类似于用于实例4的方式制备化合物33。分离呈黄色固体的目标化合物。旋光度测定显示比旋光度为 $+84.623^\circ$ ; LCMS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 403.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H),

3.60 (s, 3H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.49-2.34 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.48 (dd,  $J_1=10.4\text{Hz}$ ,  $J_2=6.8\text{Hz}$ , 6H)。

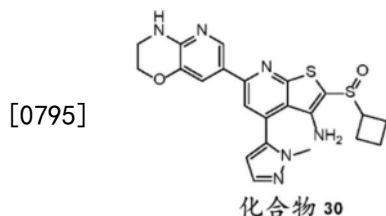
[0790] 例如,可以以与用于实例4的类似的方式,使用6-溴-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮替代3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪、异丁醛替代环丁烷甲醛、和(R)-((溴甲基)亚磺酰基)环丁烷替代(R)-1-((氯甲基)亚磺酰基)-2-甲氧基乙烷来制备化合物33。6-溴-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮可从商业来源获得(例如,爱思特公司(AstaTech)目录号AC9854)或可以通过6-溴嘧啶-4(3H)-酮的甲基化(如国际公开号W0 2014/081617的实例140(步骤A)中所述)来制备。

[0791] 实例24:6-{3-氨基-2-[(R)-2-甲氧基乙烷亚磺酰基]}-4-(丙烷-2-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基}-3-甲基-3,4-二氢嘧啶-4-酮(化合物34)的合成。



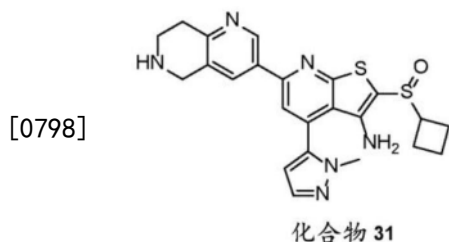
[0793] 以使用(R)-1-((氯甲基)亚磺酰基)-2-甲氧基乙烷的类似于用于实例23的方式制备化合物34。分离呈黄色固体的目标化合物。旋光度测定显示比旋光度为 $+48.960^\circ$ ; LCMS: (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 407.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.36-3.28 (m, 1H), 1.50 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H)。

[0794] 实例25:2-(环丁烷亚磺酰基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-6-{2H,3H,4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吩-7-基}噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺(化合物30)的合成。

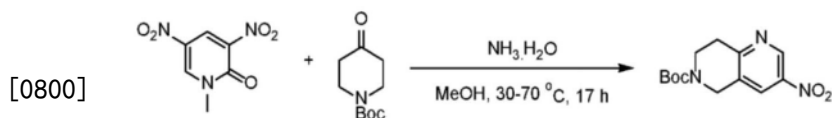


[0796] 以类似于用于实例7的方式制备化合物30。分离呈黄色固体的目标化合物。LCMS: (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 467.1。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.51-4.27 (m, 2H), 4.26-4.25 (m, 2H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64-3.62 (m, 2H), 2.80-2.78 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 2H), 2.23-2.22 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 2H)。

[0797] 实例26:2-(环丁烷亚磺酰基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-6-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺(化合物31)的合成。



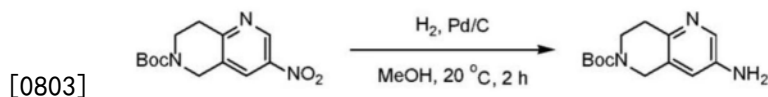
[0799] 实例26A:叔丁基3-硝基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸酯



实例 26A

[0801] 将1-甲基-3,5-二硝基-吡啶-2-酮(2.0g, 10.0mmol)和叔丁基-4-氧代哌啶-1-甲酸酯(2.2g, 11.0mmol)悬浮于MeOH(20mL)中并将所得混合物用NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O(4.55g, 39.0mmol, 5mL, 30%纯度)处理。将所得混合物在70℃下加热5小时然后在30℃下静置12小时。将混合物浓缩以除去溶剂。将反应混合物在水(30mL)与DCM(90mL)之间分配。将有机相分离,用盐水(20mL\*3)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)纯化以给出呈黄色固体的目标化合物(2g, 71%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=9.25(d, J=2.0Hz, 1H), 8.28-8.18(m, 1H), 4.72(s, 2H), 3.81(t, J=6.4Hz, 2H), 3.12(t, J=5.8Hz, 2H), 1.51(s, 9H)。

[0802] 实例26B:叔丁基3-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸酯。

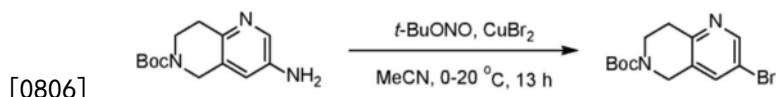


实例 26A

实例 26B

[0804] 在N<sub>2</sub>下,向实例26A(0.2g, 716μmol)在MeOH(5mL)中的溶液中添加Pd/C(0.1g, 10%纯度)。将悬浮液在真空下脱气并用H<sub>2</sub>吹扫几次。将混合物在H<sub>2</sub>(15psi)下在20℃下搅拌2小时。将混合物过滤以除去固体。然后将滤液浓缩以除去溶剂以给出呈无色油状物的目标化合物(180mg, 粗制)。

[0805] 实例26C:叔丁基3-溴-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸酯。

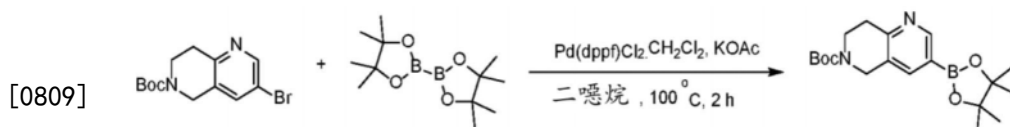


实例 26B

实例 26C

[0807] 在20℃下,将CuBr<sub>2</sub>(241.9mg, 1.08mmol)添加至实例26B(180mg, 722μmol)在MeCN(6mL)中的溶液中,随后在0℃下滴加亚硝酸叔丁酯(89.3mg, 866μmol)。将反应物在0℃下搅拌1小时,然后在20℃下搅拌12小时。将混合物倾倒至30mL水中,过滤并萃取三次(每次用30mL的EA)。将合并的有机相洗涤两次(每次用30mL盐水),经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以除去溶剂以给出呈棕色油状物的目标化合物(200mg, 88%产率)。

[0808] 实例26D:叔丁基3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸酯。



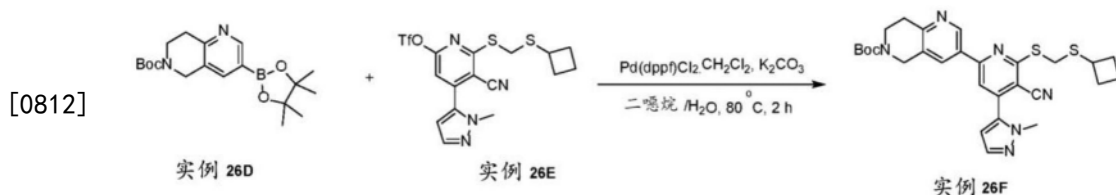
实例 26C

实例 26D

[0810] 向实例26C(150mg, 479μmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(182mg, 718μmol)和KOAc(141mg, 1.44mmol)在二噁烷(3mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(78.2mg, 95.8μmol)。将混合物在N<sub>2</sub>下在100℃下搅拌2小时。将所得二

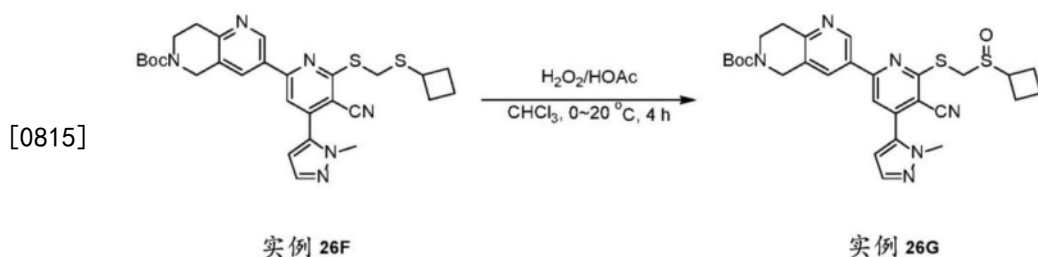
噹烷溶液在下一反应中使用。

[0811] 实例26F:叔丁基3-(5-氰基-6-(((环丁基硫代)甲基)硫代)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸酯。



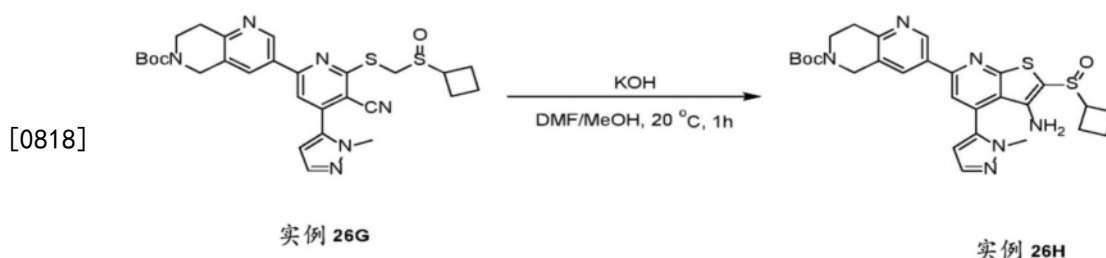
[0813] 以用于制备实例7D的方式制备实例26E。将实例26D (170mg, 472 $\mu$ mol)、实例26E (219mg, 472 $\mu$ mol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (38.5mg, 47.2 $\mu$ mol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (130mg, 944 $\mu$ mol) 在二噹烷 (3mL) 和H<sub>2</sub>O (1mL) 中的混合物脱气并用N<sub>2</sub>吹扫3次。将混合物在80°C下在N<sub>2</sub>下搅拌2小时。将反应混合物在水 (30mL) 与EA (100mL) 之间分配。将有机相分离, 用盐水 (30mL\*2) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>, 石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1) 纯化以给出呈黄色固体的目标化合物 (90mg, 35%产率)。

[0814] 实例26G:叔丁基3-(5-氰基-6-(((环丁基亚磺酰基)甲基)硫代)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸酯。



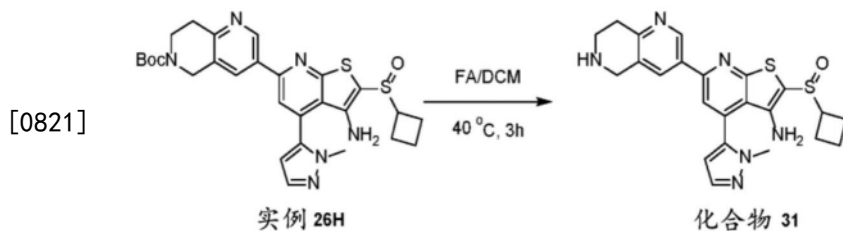
[0816] 在0°C下, 向实例26F (80mg, 146 $\mu$ mol) 在CHCl<sub>3</sub> (3mL) 中的溶液中添加HOAc (175mg, 2.92mmol) 和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (82.6mg, 729 $\mu$ mol, 30%纯度)。将混合物在20°C下搅拌4小时。将混合物通过添加10mL NaHCO<sub>3</sub>溶液和20mL饱和的Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>溶液淬灭。将反应混合物在水 (10mL) 与DCM (50mL) 之间分配。将有机相分离, 用盐水 (20mL\*2) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以给出呈黄色固体的目标化合物 (95mg, 粗制)。

[0817] 实例26H:叔丁基3-(3-氨基-2-(环丁基亚磺酰基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸酯。



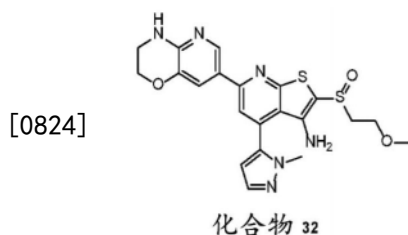
[0819] 向实例26G (90mg, 159 $\mu$ mol) 在DMF (3mL) 和MeOH (3mL) 中的溶液中添加KOH (17.9mg, 319 $\mu$ mol)。将混合物在20°C下搅拌1小时。将混合物通过添加10mL的水淬灭。将黄色固体过滤并不经纯化即用于下一步骤。

[0820] 实例26: 化合物31的合成。



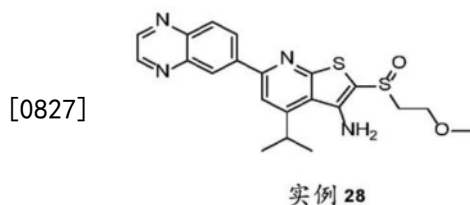
[0822] 向实例26H (80mg, 142 $\mu$ mol) 在DCM (4mL) 中的溶液中添加甲酸 (4.88g, 4.00mL)。将混合物在40 $^{\circ}$ C下搅拌3小时。将混合物倾倒入200mL饱和的NaHCO<sub>3</sub>溶液中。将混合物用DCM (50mL\*3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL\*2) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩以除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC (柱: Agela DuraShell C18 150\*25mm\*5 $\mu$ m; 流动相: [水 (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 21%-51%, 10min) 纯化以给出呈黄色固体的目标化合物 (9mg, 13% 产率)。LCMS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 465.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9.06 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.50 (d, J = 6.4Hz, 1H), 4.63-4.45 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.93-2.74 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H)。

[0823] 实例27: 2-(2-甲氧基乙烷亚磺酰基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-{2H, 3H, 4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基}噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺 (化合物32)。



[0825] 以类似于用于实例7的方式制备化合物32。分离呈黄色固体的目标化合物。LCMS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 471.1。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.47-6.46 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.49-4.43 (m, 2H), 4.27-4.26 (m, 2H), 4.26-4.25 (m, 1H), 4.26-3.86 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.38-3.25 (m, 1H)。

[0826] 实例28: 2-[2-甲氧基乙烷亚磺酰基]-4-(丙烷-2-基)-6-(喹啉啉-6-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺及其对映异构体 (化合物24和25) 的合成。



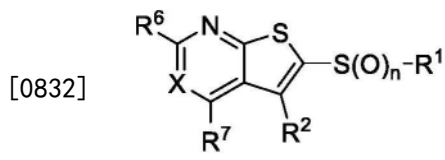
[0828] 以类似于用于实例7的方式制备实例28。分离呈黄色固体的目标化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.90-8.88 (m, 2H), 8.71 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.66-8.64 (m, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 1H), 1.50 (dd, J<sub>1</sub> = 6.8Hz; J<sub>2</sub> = 8.8Hz, 6H)。

[0829] 将对映异构体 (化合物24和25) 通过SFC (柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm\*30mm, 10 $\mu$ m); 流动相: [0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH]; B%: 50%-50%, 4.3min; 60min) 分离以给出呈黄色

固体的 (+) 对映异构体 (107.5mg, 84% 产率, 98% 纯度, 100% ee) 和 (-) 对映异构体 (58.7mg, 46% 产率, 99% 纯度, 98% ee)。旋光度测定显示比旋光度为 +49.022° 和 -46.314°; LCMS: (ES +) m/z (M+H) + = 427.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88-8.85 (m, 2H), 8.67 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.63-8.60 (m, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.32-3.29 (m, 1H), 1.50 (dd, J1=6.8Hz; J2=21.6Hz, 6H)。

[0830] 编号的实施例

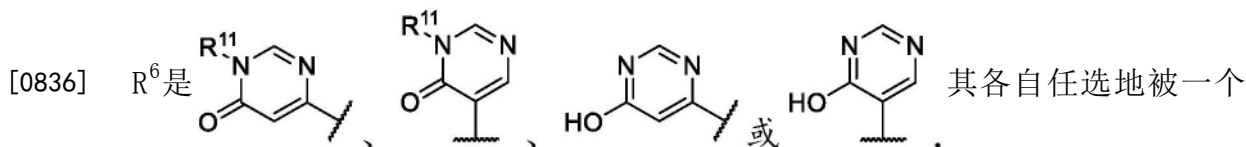
[0831] 实施例1. 一种具有式(I)的化合物:



[0833] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物, 其中:

[0834] R<sup>1</sup>是烷基、卤代烷基、环烷基、亚烷基-环烷基、亚烷基-烷氧基、杂环基、或亚烷基-杂环基;

[0835] R<sup>2</sup>是-NH<sub>2</sub>、CN、或-NHC(O) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基);



或多个R<sup>3</sup>取代;

[0837] R<sup>7</sup>是烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-C(O)-烷基、-C(O)O-烷基、或-C(O)NR<sup>5</sup>-烷基, 其各自任选地被一个或多个R<sup>4</sup>取代;

[0838] R<sup>3</sup>是-OH、-O-亚烷基-OH、-O-亚烷基-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>5</sup>) (亚烷基-OH)、-N(R<sup>5</sup>) (亚烷基-O-烷基)、烷基、-亚烷基-OH、卤代烷基、环烷基、杂环基、-C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)N(R<sup>5</sup>) (亚烷基-OH)、-C(O)-烷基、-C(O)O-烷基、或-S(O)<sub>m</sub>-烷基, 其中该环烷基和该杂环基各自任选地被R<sup>10</sup>取代;

[0839] R<sup>4</sup>是氧代、卤素、-CN、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-OH、-O-亚烷基-OH、-S(O)<sub>m</sub>-烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-环烷基、烷基、-亚烷基-O-烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环基、或-亚烷基-芳基, 其任选地被R<sup>8</sup>取代, 其中当R<sup>4</sup>是氧代并且R<sup>7</sup>是芳基或杂芳基时, 氧代不违反该芳基或该杂芳基的化合价;

[0840] 每个R<sup>5</sup>独立地是H、烷基、-亚烷基-OH, 其任选地被以下取代: -OH、-亚烷基-NH<sub>2</sub>、-亚烷基-N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、-亚烷基-O-亚烷基-OH、-亚烷基-O-亚烷基-NH<sub>2</sub>、-C(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-亚烷基-COOH、或-S(O)<sub>m</sub>-烷基;

[0841] R<sup>8</sup>是卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基;

[0842] R<sup>9</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0843] R<sup>10</sup>是-OH、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基;

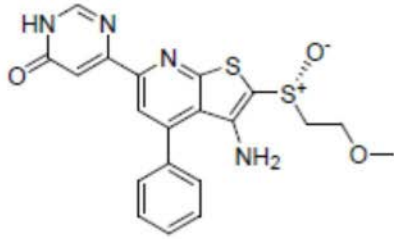
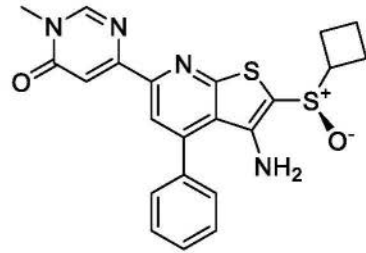
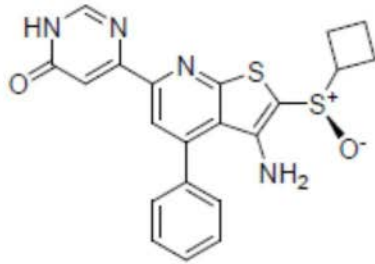
[0844] R<sup>11</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0845] X是N或CH;

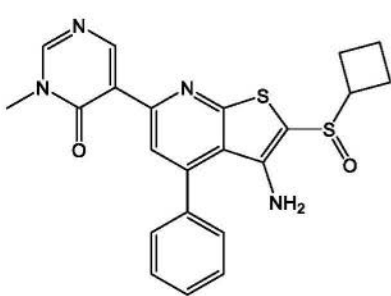
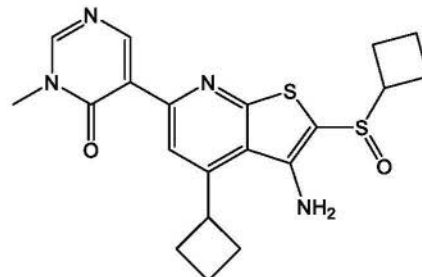
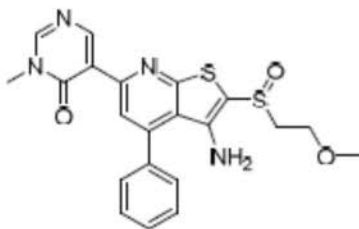
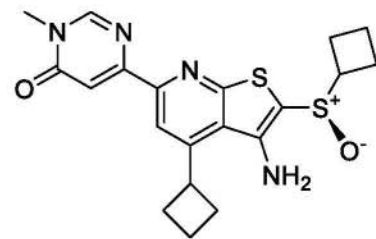
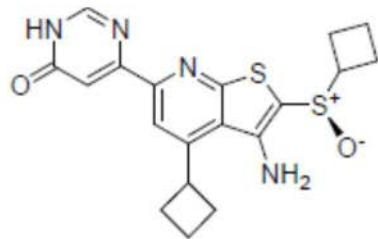
[0846] m是0、1、或2; 并且

[0847] n是0、1或2；

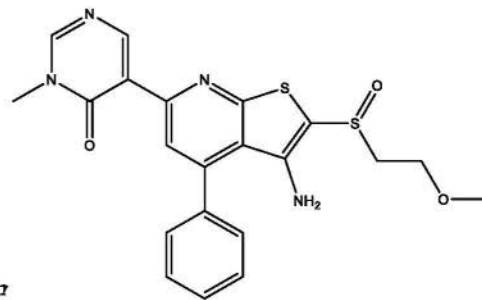
[0848] 其中该化合物不是：



[0849]



、和

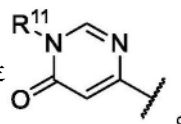


[0850] 实施例2.如实施例1所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、或-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基)。

[0851] 实施例3.如实施例1或2所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-环丙基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-环丁基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-环戊基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-环己基、或-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OCH<sub>3</sub>;其中p是1、2、或3。

[0852] 实施例4.如实施例1-3中任一项所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是NH<sub>2</sub>。

[0853] 实施例5. 如实施例1-4中任一项所述的化合物, 其中R<sup>6</sup>是



[0854] 实施例6. 如实施例1-5中任一项所述的化合物, 其中R<sup>11</sup>是H或甲基。

[0855] 实施例7. 如实施例1-6中任一项所述的化合物, 其中R<sup>7</sup>是苯基、烷基、或环烷基, 其各自任选地被一个或多个R<sup>4</sup>取代。

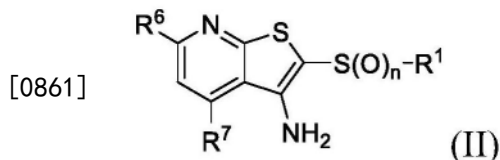
[0856] 实施例8. 如实施例1-7中任一项所述的化合物, 其中R<sup>7</sup>是线性的或分支的、非环状的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0857] 实施例9. 如实施例1-8中任一项所述的化合物, 其中R<sup>7</sup>是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、或叔丁基。

[0858] 实施例10. 如实施例1-9中任一项所述的化合物, 其中X是CH。

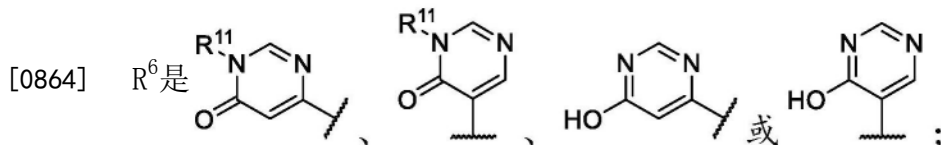
[0859] 实施例11. 如实施例1-10中任一项所述的化合物, 其中n是1。

[0860] 实施例12. 一种具有式(II)的化合物:



[0862] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物, 其中:

[0863] R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、或-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基);

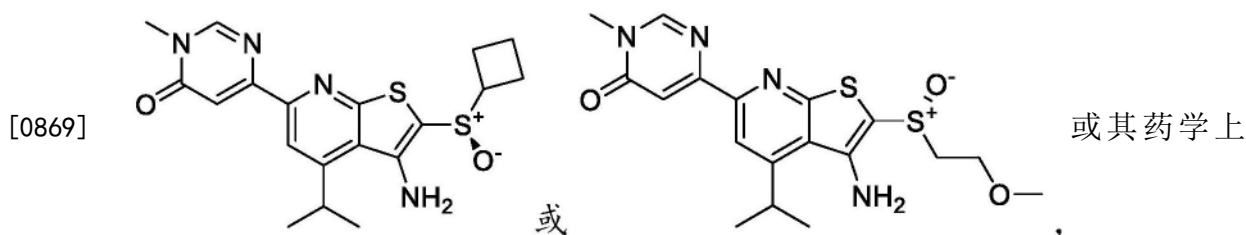


[0865] R<sup>7</sup>是线性的或分支的、非环状的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0866] R<sup>11</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基; 并且

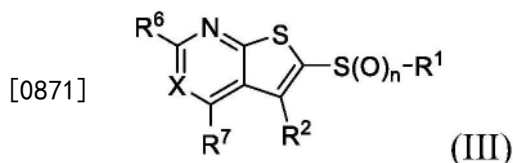
[0867] n是0、1或2。

[0868] 实施例13. 如实施例1或12所述的化合物, 该化合物选自



可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物。

[0870] 实施例14. 一种具有式(III)的化合物:

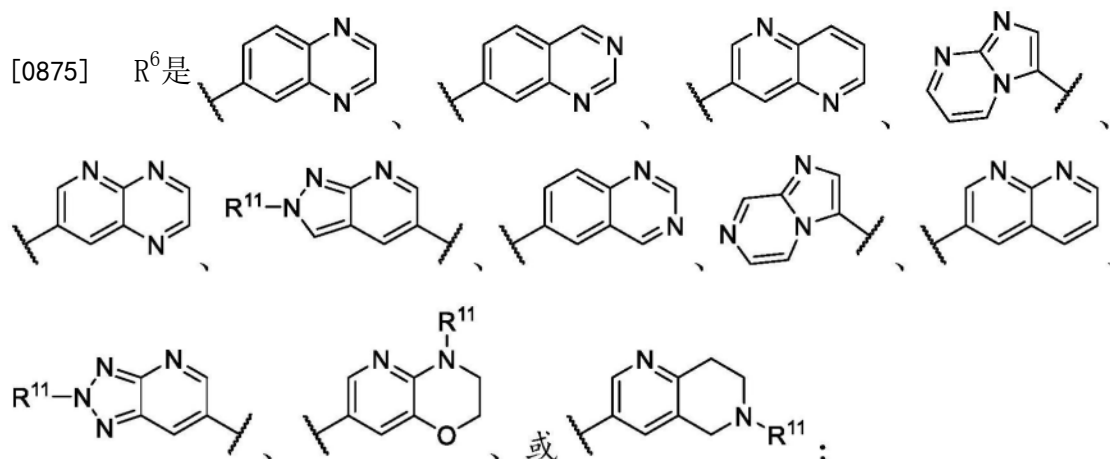


[0872] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物, 其中:

[0873] R<sup>1</sup>是烷基、卤代烷基、环烷基、亚烷基-环烷基、亚烷基-烷氧基、杂环基、或亚烷基-

杂环基；

[0874]  $R^2$  是  $-NH_2$ 、 $-CN$ 、或  $-NHC(O)$  ( $C_1$ - $C_6$  烷基)；



[0876]  $R^7$  是烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)O$ -烷基、或  $-C(O)NR^5$ -烷基，其各自任选地被一个或多个  $R^4$  取代；

[0877]  $R^4$  是氧代、卤素、 $-CN$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $-OH$ 、 $-S(O)_m$ -烷基、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)$ -环烷基、烷基、 $-O$ -亚烷基- $-O$ -烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环基、或  $-O$ -亚烷基-芳基，其任选地被  $R^8$  取代，其中当  $R^4$  是氧代并且  $R^7$  是芳基或杂芳基时，氧代不违反该芳基或该杂芳基的化合价；

[0878] 每个  $R^5$  独立地是 H、烷基、 $-O$ -亚烷基- $-OH$ ，其任选地被以下取代： $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $-NH_2$ 、 $-O$ -亚烷基- $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -亚烷基- $-O$ -亚烷基- $-OH$ 、 $-O$ -亚烷基- $-O$ -亚烷基- $-NH_2$ 、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)O$ -烷基、 $-O$ -亚烷基- $-COOH$ 、或  $-S(O)_m$ -烷基；

[0879]  $R^8$  是卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基、或  $C_1$ - $C_6$  烷氧基；

[0880]  $R^9$  是 H 或  $C_1$ - $C_6$  烷基；

[0881]  $R^{11}$  是 H 或  $C_1$ - $C_6$  烷基；

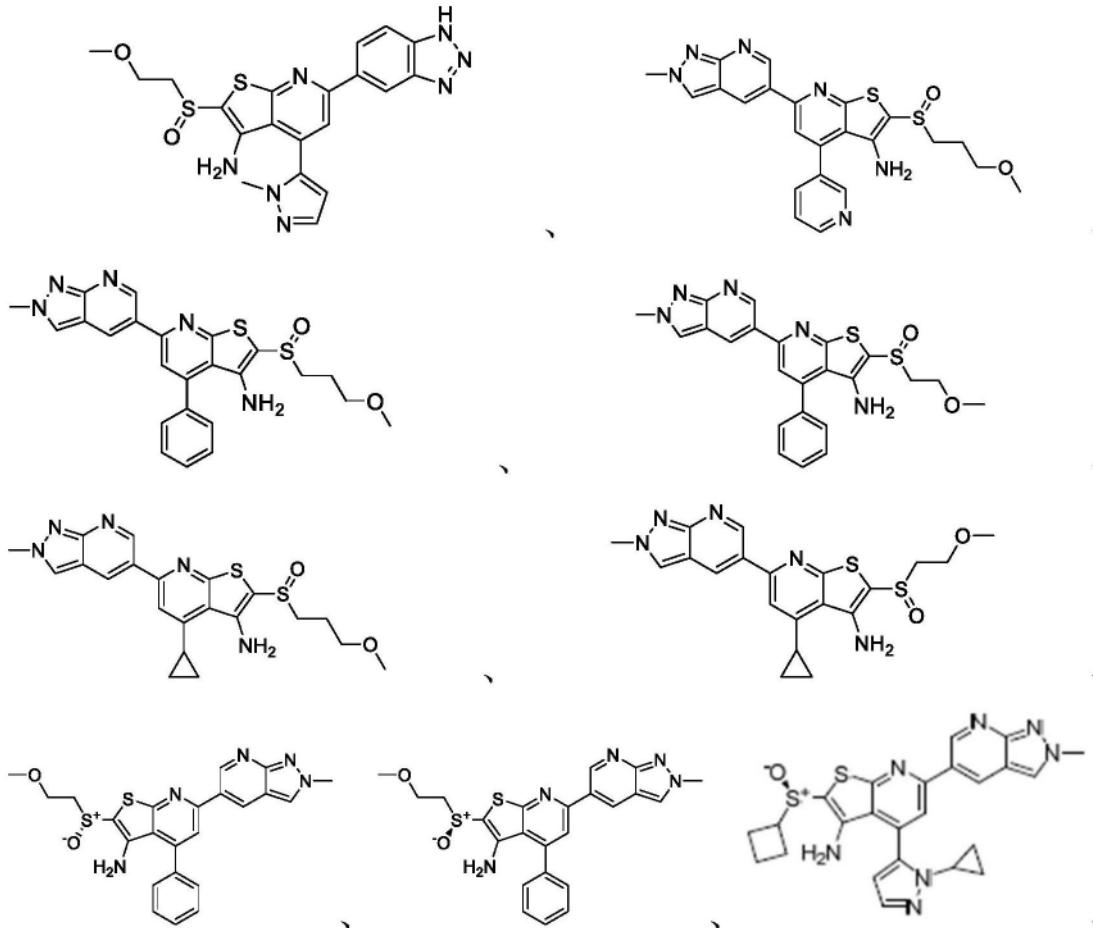
[0882] X 是 N 或 CH；

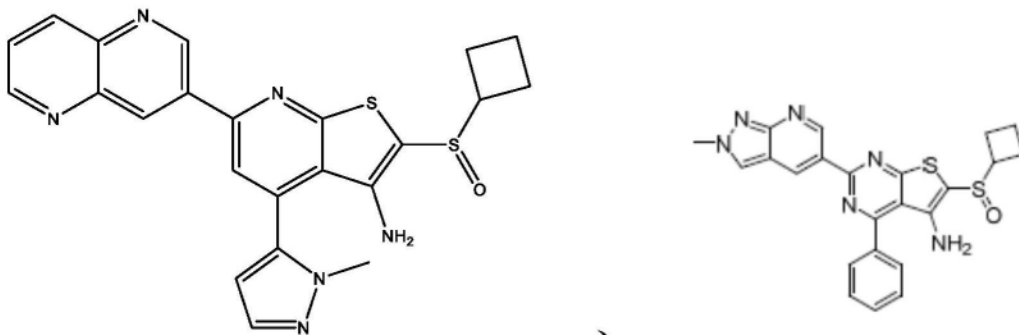
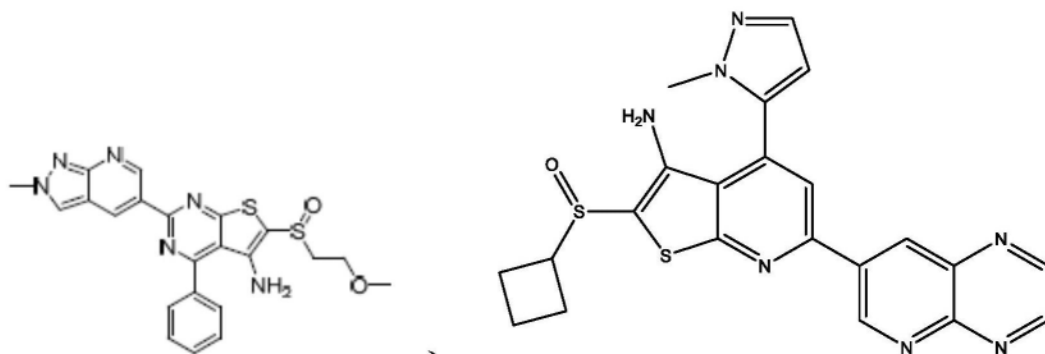
[0883] m 是 0、1、或 2；并且

[0884] n 是 0、1 或 2；

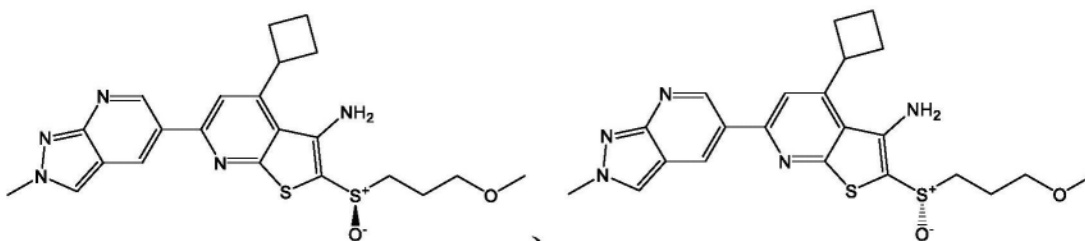
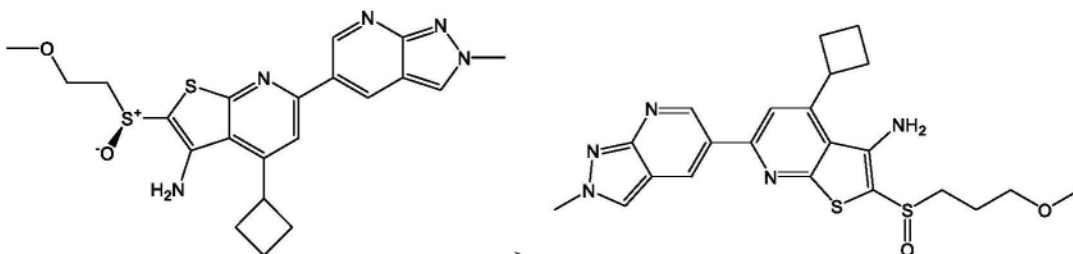
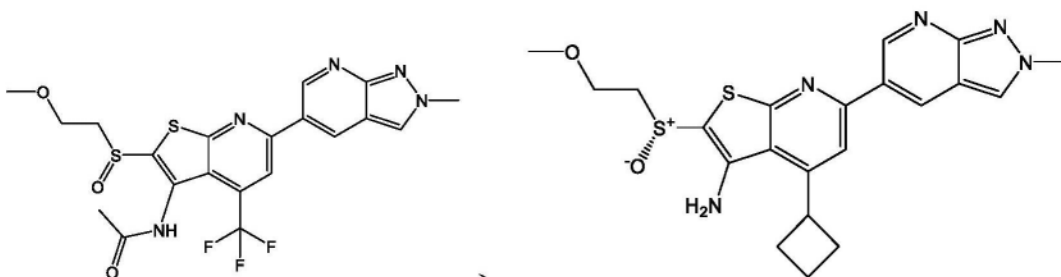
[0885] 其中该化合物不是：

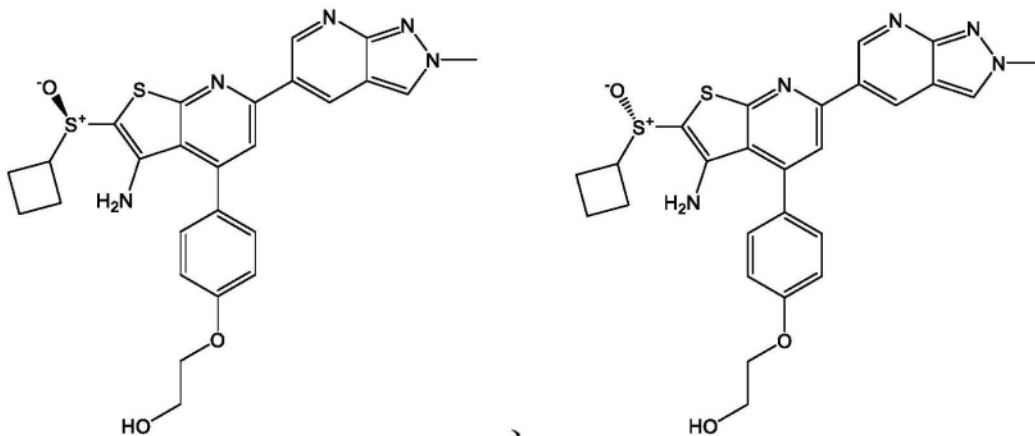
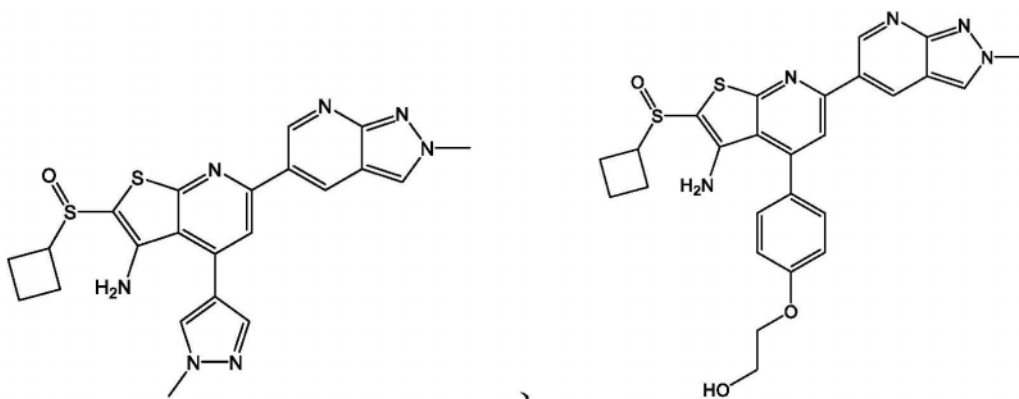
[0886]



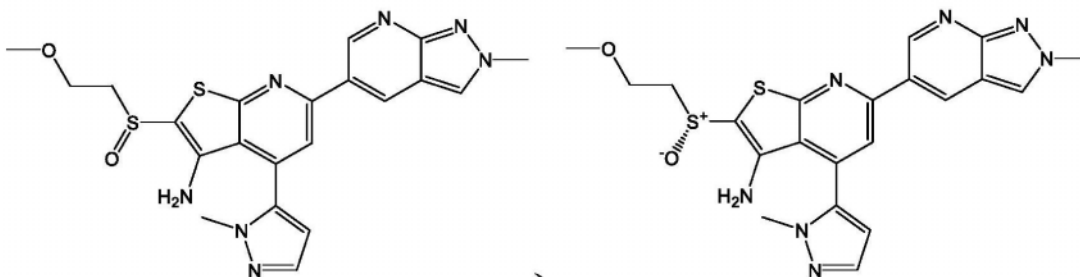
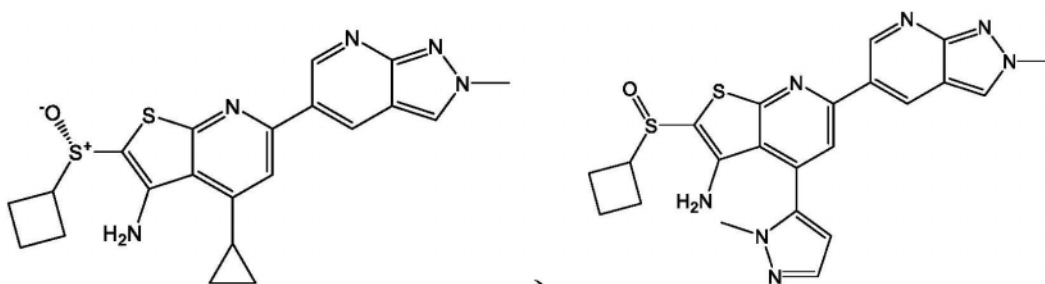
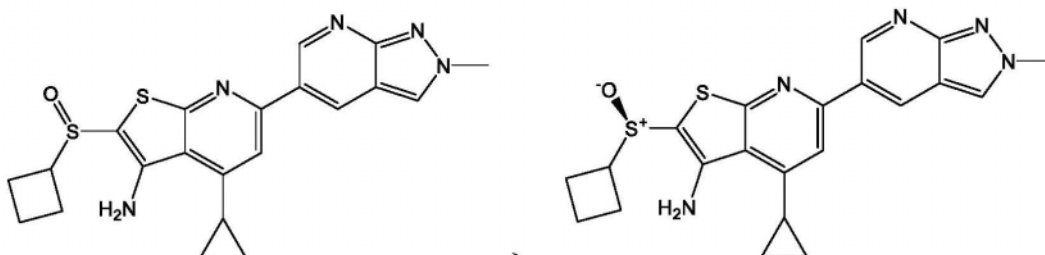


[0887]

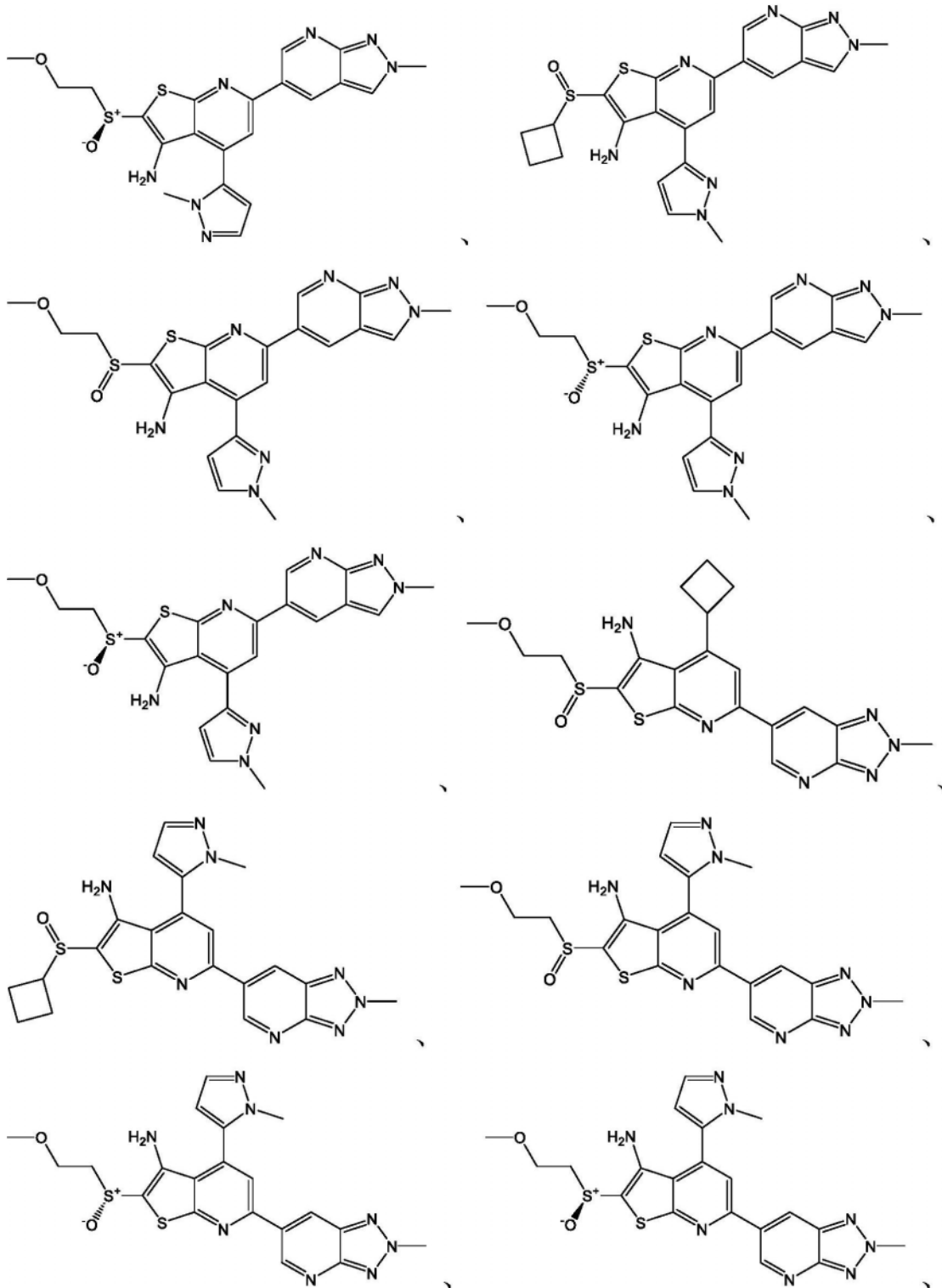




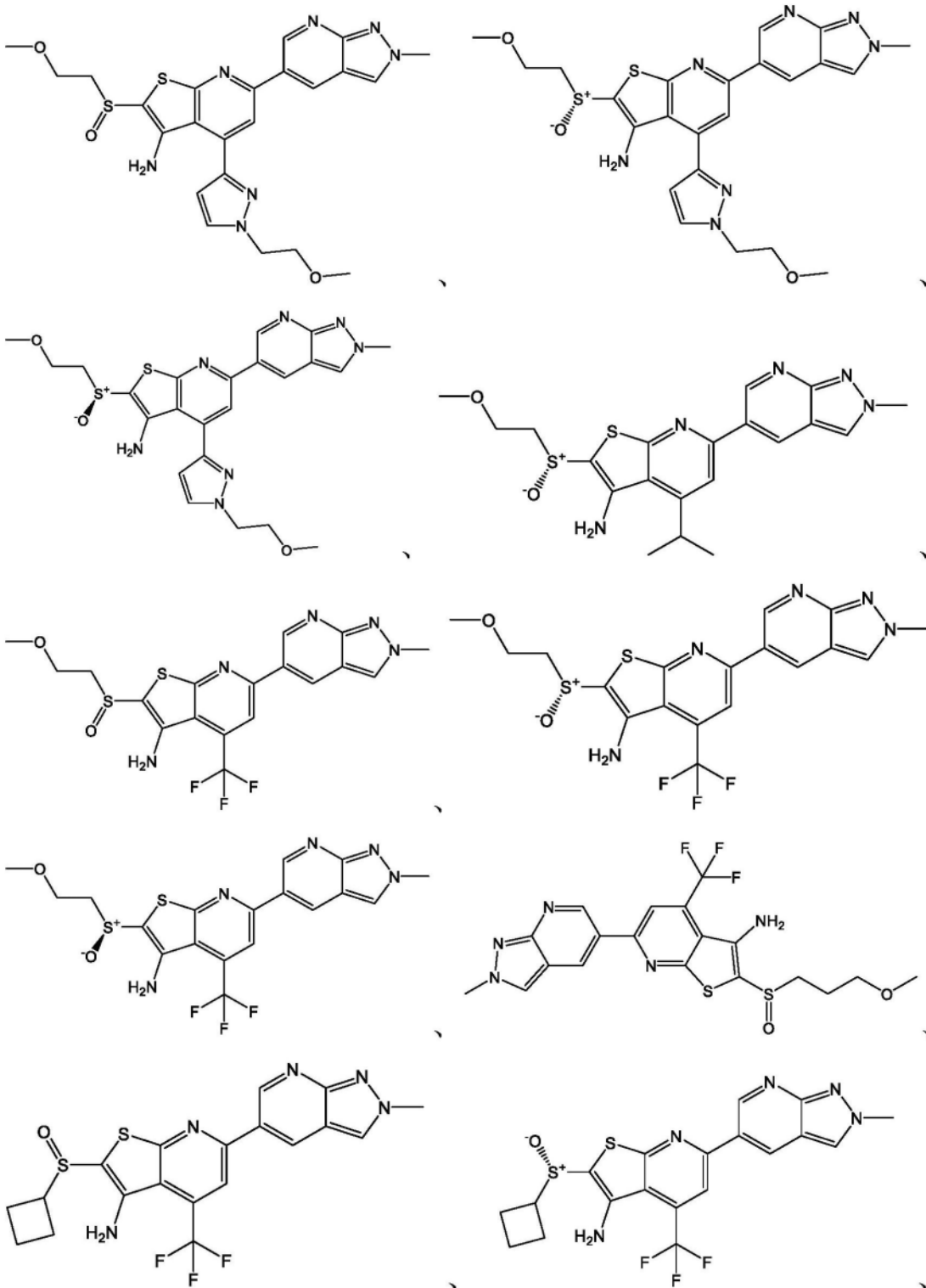
[0888]

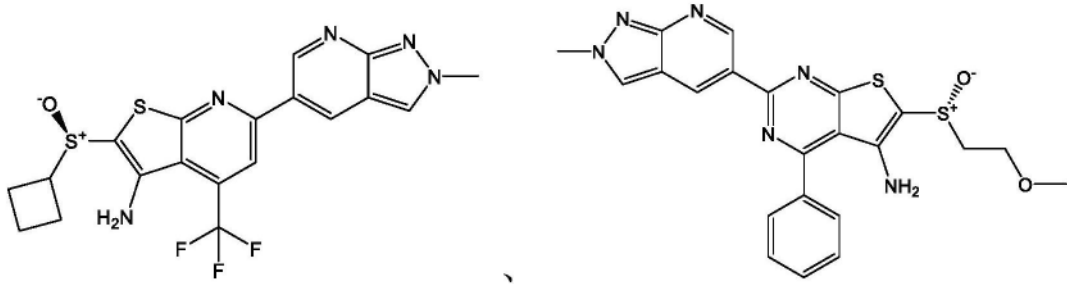


[0889]

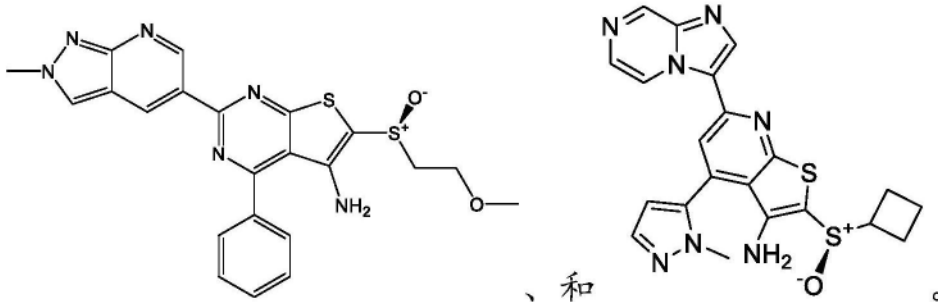


[0890]





[0891]

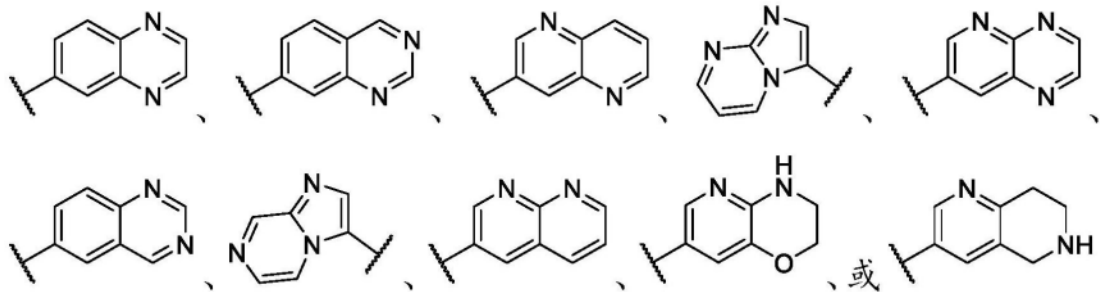


[0892] 实施例15. 如实施例14所述的化合物, 其中 $R^1$ 是 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、或 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $-(C_1-C_3$ 烷氧基)。

[0893] 实施例16. 如实施例14或15所述的化合物, 其中 $R^1$ 是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、 $-(CH_2)_p$ -环丙基、 $-(CH_2)_p$ -环丁基、 $-(CH_2)_p$ -环戊基、 $-(CH_2)_p$ -环己基、或 $-(CH_2)_p-OCH_3$ ; 其中 $p$ 是1、2、或3。

[0894] 实施例17. 如实施例14-16中任一项所述的化合物, 其中 $R^2$ 是 $NH_2$ 或 $CN$ 。

[0895] 实施例18. 如实施例14-17中任一项所述的化合物, 其中 $R^6$ 是

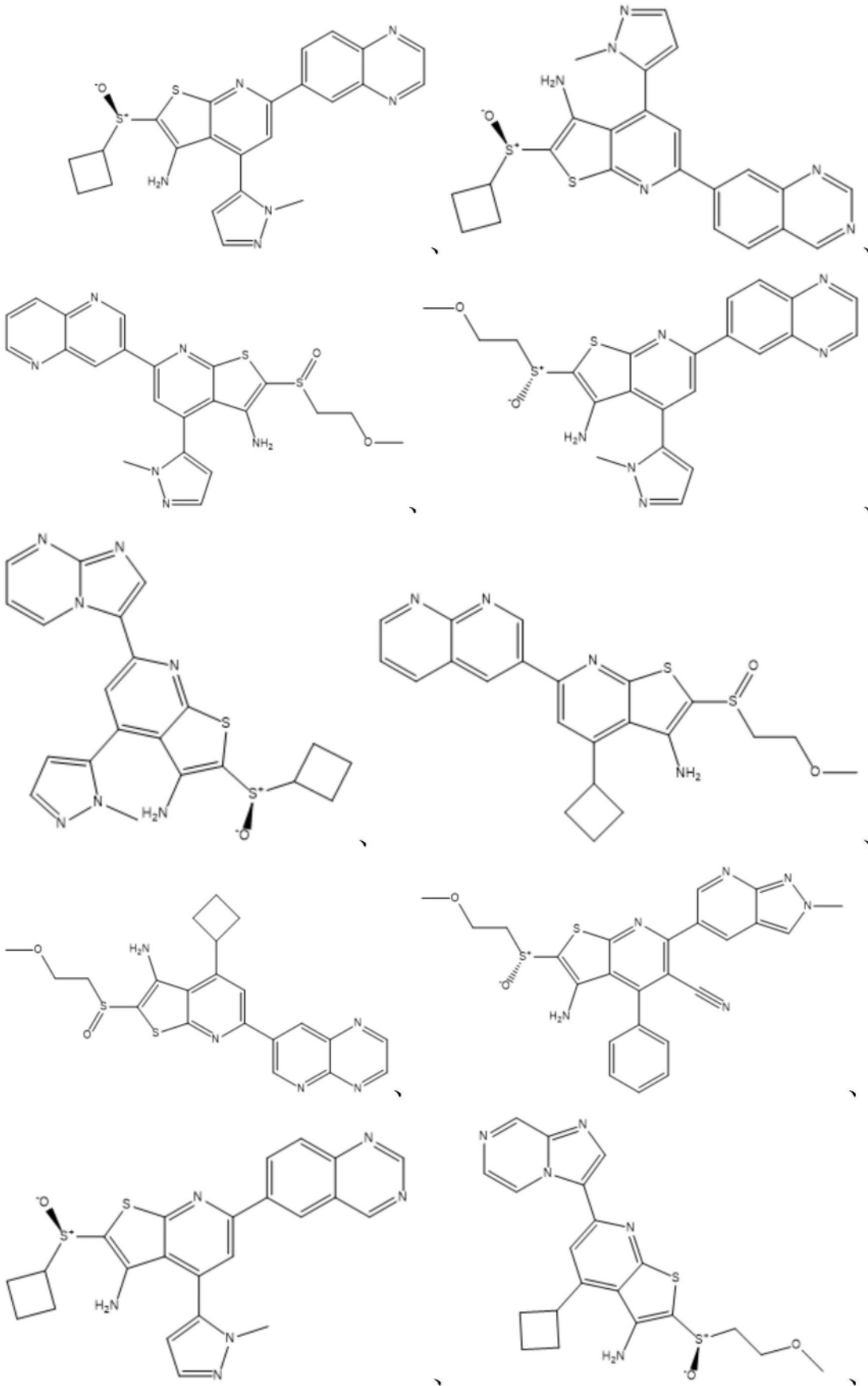


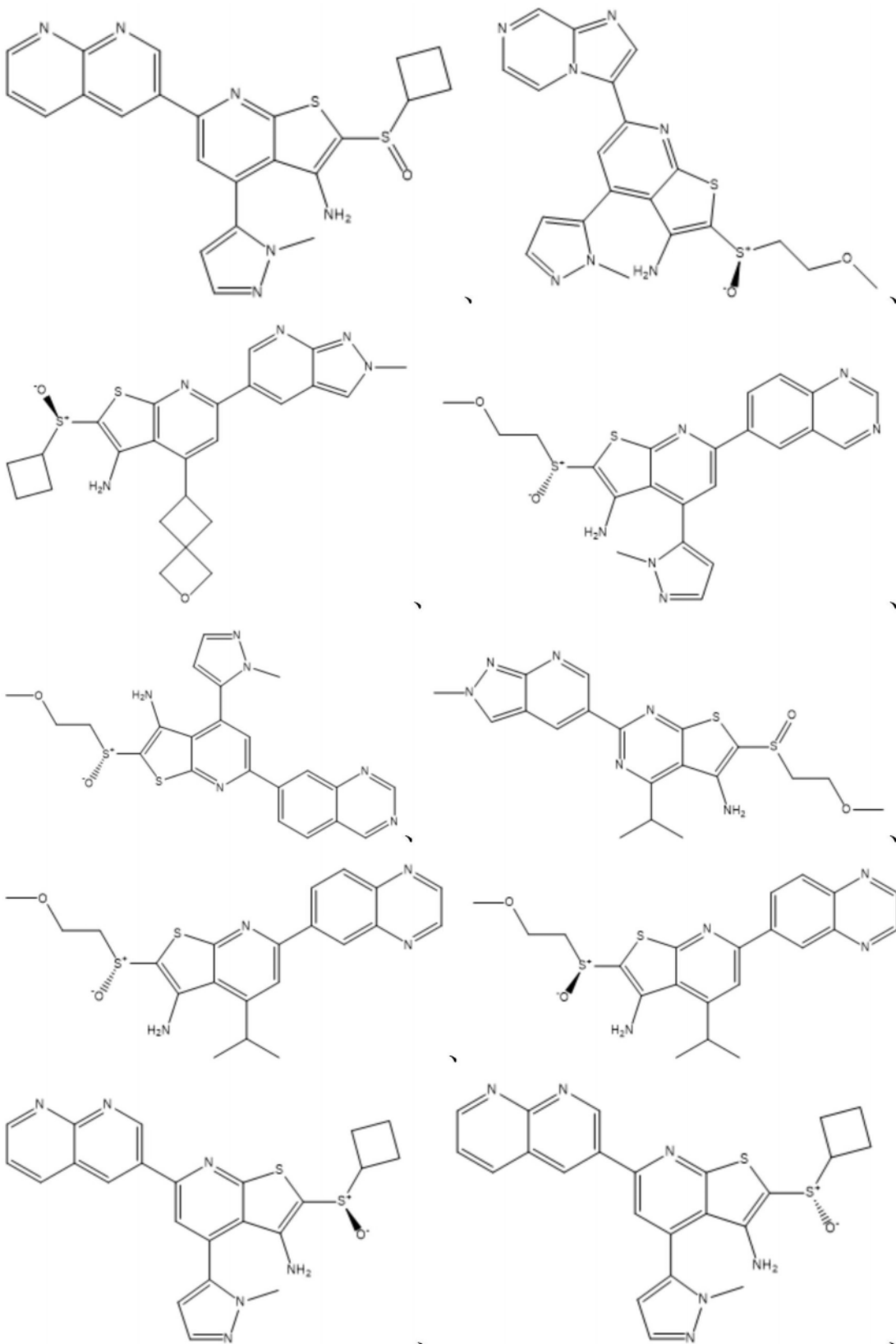
[0896] 实施例19. 如实施例14-18中任一项所述的化合物, 其中 $R^7$ 是烷基、环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基, 其各自任选地被一个或多个 $R^4$ 取代。

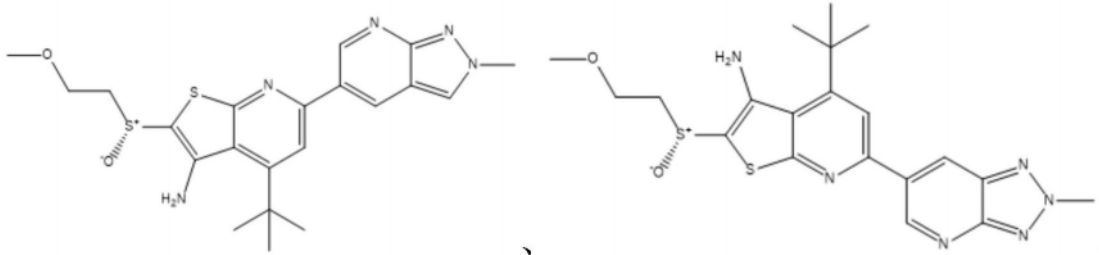
[0897] 实施例20. 如实施例14-19中任一项所述的化合物, 其中 $n$ 是1。

[0898] 实施例21. 如实施例14所述的化合物, 该化合物选自

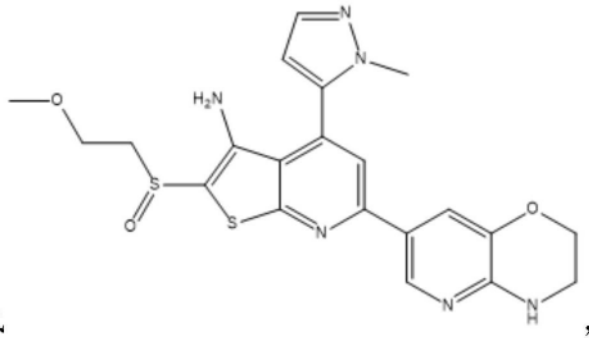
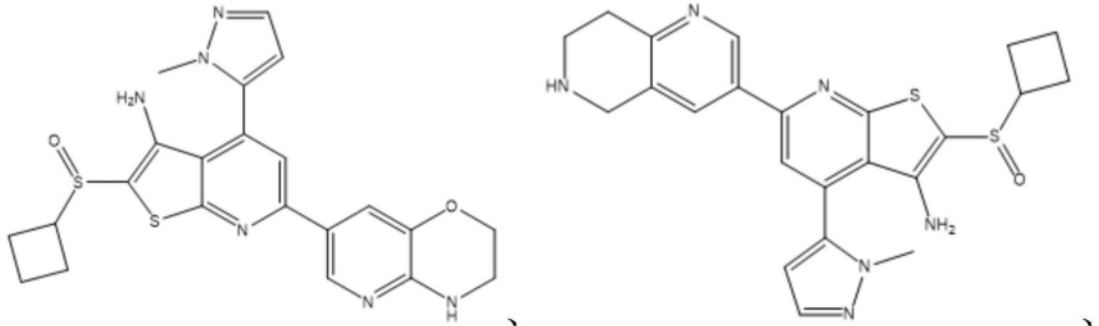
[0899]







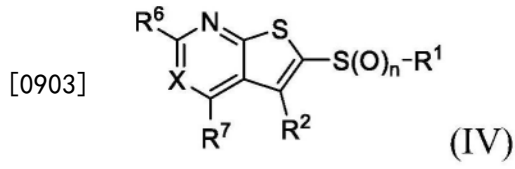
[0901]



或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂

或  
化物。

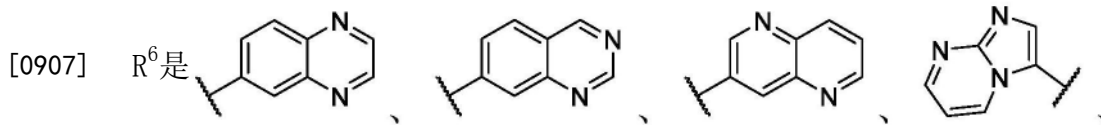
[0902] 实施例22. 一种具有式 (IV) 的化合物:

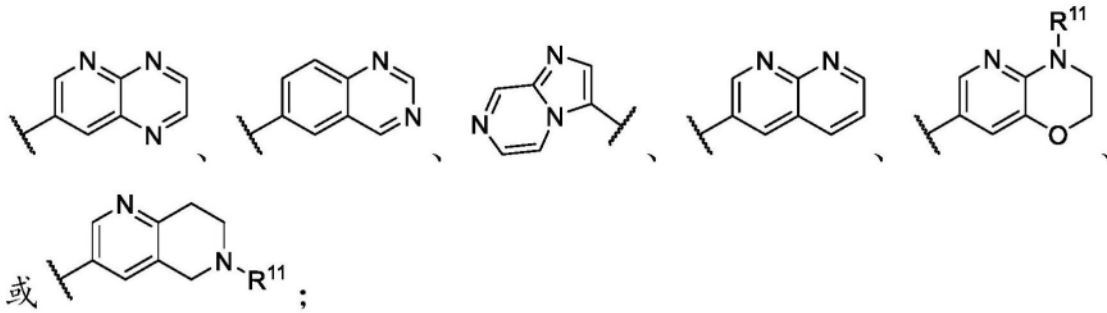


[0904] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物, 其中:

[0905] R<sup>1</sup>是烷基、卤代烷基、环烷基、亚烷基-环烷基、亚烷基-烷氧基、杂环基、或亚烷基-杂环基;

[0906] R<sup>2</sup>是-NH<sub>2</sub>、CN、或-NHC(O) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基);





[0908]  $R^7$ 是烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-C(O)-烷基、-C(O)O-烷基、或-C(O)NR<sup>5</sup>-烷基,其各自任选地被一个或多个 $R^4$ 取代;

[0909]  $R^4$ 是氧代、卤素、-CN、-N( $R^5$ )<sub>2</sub>、-OH、-O-亚烷基-OH、-S(O)<sub>m</sub>-烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-环烷基、烷基、-亚烷基-O-烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环基、或-亚烷基-芳基,其任选地被 $R^8$ 取代,其中当 $R^4$ 是氧代并且 $R^7$ 是芳基或杂芳基时,氧代不违反该芳基或该杂芳基的化合价;

[0910] 每个 $R^5$ 独立地是H、烷基、-亚烷基-OH,其任选地被以下取代:-OH、-亚烷基-NH<sub>2</sub>、-亚烷基-N( $R^9$ )<sub>2</sub>、-亚烷基-O-亚烷基-OH、-亚烷基-O-亚烷基-NH<sub>2</sub>、-C(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-亚烷基-COOH、或-S(O)<sub>m</sub>-烷基;

[0911]  $R^8$ 是卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基;

[0912]  $R^9$ 是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

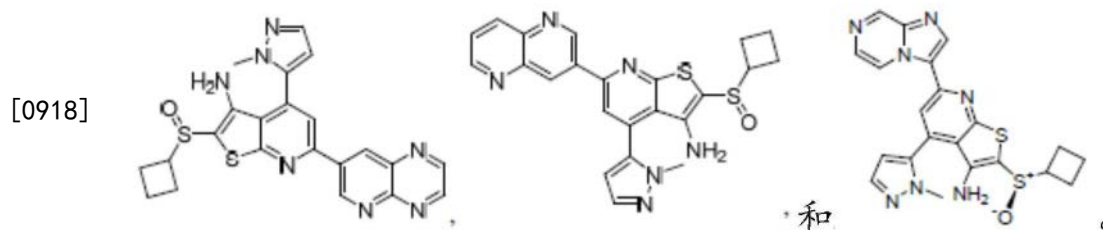
[0913]  $R^{11}$ 是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0914] X是N或CH;

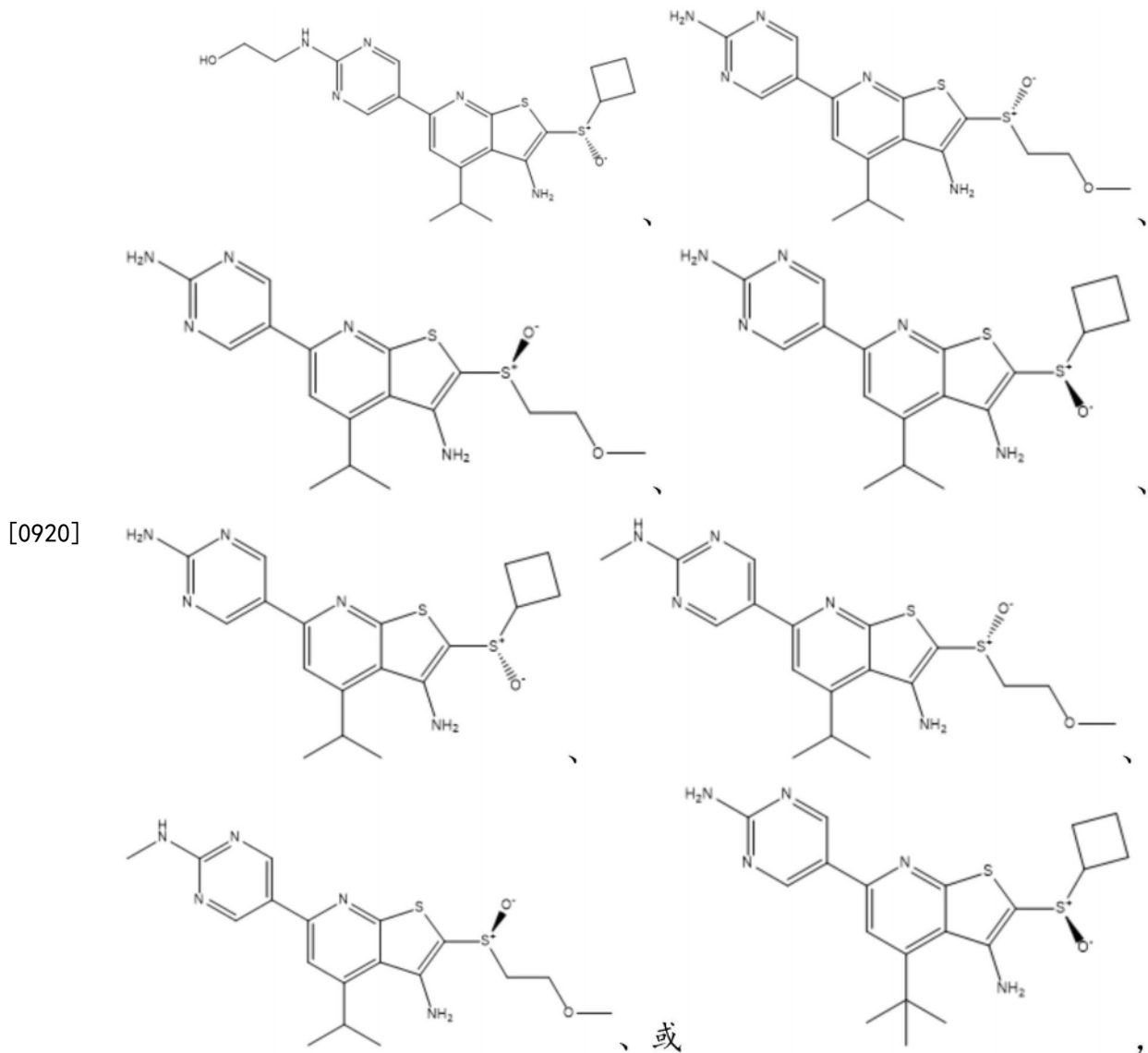
[0915] m是0、1、或2;并且

[0916] n是0、1或2;

[0917] 其中该化合物不是:



[0919] 实施例23.一种化合物,该化合物选自



或其药学上可接受的盐、互变异构体、或溶剂化物。

[0921] 实施例24. 一种药物组合物, 该药物组合物包含如实施例1-23中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0922] 实施例25. 如实施例1至23中任一项所述的化合物作为短链脱氢酶抑制剂用于抑制短链脱氢酶的活性的用途。

[0923] 实施例28. 如实施例1至23中任一项所述的化合物作为15-PGDH抑制剂用于抑制15-PGDH酶的活性的用途。

[0924] 实施例29. 一种治疗需要细胞疗法的受试者的方法, 该方法包括向该受试者施用治疗有效量的制剂和/或治疗组合物, 该制剂包含施用如实施例1至23中任一项所述的化合物的人造血干细胞, 该治疗组合物包含人造血干细胞和如实施例1至23中任一项所述的化合物。

[0925] 实施例30. 一种治疗受试者的方法, 该受试者具有与缺血性组织或由缺血损害的组织相关的至少一种症状, 该方法包括向该受试者施用治疗有效量的制剂和/或治疗组合物, 该制剂包含施用如实施例1至23中任一项所述的化合物的人造血干细胞, 该治疗组合物包含人造血干细胞和如实施例1至23中任一项所述的化合物。

[0926] 实施例31.一种在有需要的受试者中增加中性粒细胞的方法,该方法包括向该受试者施用如实施例1至23中任一项所述的化合物。

[0927] 实施例32.一种在有需要的受试者中增加外周血造血干细胞的数目和/或调动这些外周血造血干细胞的方法,该方法包括向该受试者施用如实施例1至23中任一项所述的化合物。

[0928] 实施例33.一种在血液或骨髓中增加造血干细胞数目的方法,该方法包括向该受试者的血液或骨髓施用如实施例1至23中任一项所述的化合物。

[0929] 实施例34.一种在有需要的受试者中治疗或预防纤维化疾病、障碍或病症的方法,该方法包括向该受试者施用如实施例1至23中任一项所述的化合物。

[0930] 实施例35.一种在有需要的受试者中治疗肠、胃肠、或肠道障碍的方法,该方法包括向该受试者单独施用治疗有效量的如实施例1至23中任一项所述的化合物或与皮质类固醇和/或肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF $\alpha$ )抑制剂组合的该化合物。

[0931] 实施例36.一种在有需要的受试者中治疗肠、胃肠、或肠道障碍的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如实施例1至23中任一项所述的化合物和皮质类固醇。

[0932] 实施例37.一种在有需要的受试者中治疗炎症和/或降低免疫系统的活性的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如实施例1至23中任一项所述的化合物和皮质类固醇。

[0933] 实施例38.一种在受试者中治疗糖皮质激素不敏感性、恢复皮质类固醇敏感性、增强糖皮质激素敏感性或逆转糖皮质激素不敏感性的方法,该受试者经历皮质类固醇依赖性或对皮质类固醇不响应或不耐受,该方法包括向表现一种或多种糖皮质激素不敏感性相关的病症的该受试者施用包含与皮质类固醇组合的如实施例1至23中任一项所述的化合物的药物组合物,其中该糖皮质激素不敏感性相关的病症包含当治疗不能实现疾病控制或无效或不耐受或不依赖于皮质类固醇,及这些状况的组合时用类固醇治疗的一系列免疫炎症性障碍/疾病。

[0934] 虽然已经参考本发明的优选实施例具体示出和描述了本发明,但是本领域技术人员应了解的是,在不背离所附权利要求所涵盖的本发明的范围的情况下,可以在形式和细节上进行各种改变。在前述说明书中引证的所有专利、公开物以及参考文献均通过引用以其全文并入本文。