

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090595** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.06.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 471/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.09.07

(54) **ИНГИБИТОРЫ ENPP1 И СПОСОБЫ МОДУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА**

(31) **62/556,117**

(32) **2017.09.08**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/050018**

(87) **WO 2019/051269 2019.03.14**

(71) Заявитель:
**ДЗЕ БОРД ОФ ТРАСТИЗ ОФ ДЗЕ
ЛЕЛЭНД СТЭНФОРД ДЖУНИОР
ЮНИВЕРСИТИ (US)**

(72) Изобретатель:
**Ли Линьинь, Смит Марк, Шоу Келси
Эрин, Кароцца Жаклин Энн, Бенерт
Фолькер (US)**

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

(57) Представлены соединения, композиции и способы для ингибирования ENPP1. Аспекты рассматриваемых способов включают контактирование образца с ингибитором ENPP1 для ингибирования гидролизной активности cGAMP у ENPP1. В некоторых случаях ингибитор ENPP1 не проникает в клетки. Также представлены композиции и способы лечения рака. Аспекты способов включают введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ENPP1 для лечения субъекта от рака. В определенных случаях рак представляет собой солидную опухоль. Также представлены способы применения лучевой терапии у субъекта до или после введения ингибитора ENPP1. Лучевую терапию можно применять в дозировке и/или с частотой, эффективной для уменьшения лучевого повреждения субъекта. В определенных случаях способ выполняется в сочетании с химиотерапевтическим агентом или ингибитором контрольной точки или обоими.

A1

202090595

202090595

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-561659REA/018

Ингибиторы ENPP1 и способы модуляции иммунного ответа

Перекрестная ссылка

[0001] Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/556 117, поданной 8 сентября 2017 г., которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

Государственные права

[0002] Это изобретение было выполнено при государственной поддержке по контрактам CA190896 и CA228044, заключенным Национальными институтами здравоохранения, и контракту W81XWH-18-1-0041, заключенному министерством обороны. Правительство имеет определенные права на настоящее изобретение.

Введение

[0003] Циклический гуанозинмонофосфат-аденозинмонофосфат (сGAMP) активирует путь стимулятора генов интерферона (STING), который является важным противоопухолевым врожденным иммунным путем. Путь сGAS-сGAMP-STING активируется в присутствии цитоплазматической ДНК либо вследствие микробной инфекции, либо патофизиологического состояния, включая рак и аутоиммунное заболевание. Циклическая GMP-AMP-синтаза (сGAS) принадлежит к семейству нуклеотидилтрансфераз и является универсальным сенсором ДНК, который активируется при связывании с цитозольной дцДНК с образованием сигнальной молекулы (2'-5', 3'-5') циклического GMP-AMP (или 2', 3'-сGAMP или циклического гуанозинмонофосфат-аденозинмонофосфата, сGAMP). Действуя в качестве второго мессенджера во время микробной инфекции, 2', 3'-сGAMP связывает и активирует STING, что приводит к выработке интерферона I типа (IFN) и других костимулирующих молекул, которые запускают иммунный ответ. Помимо своей роли в инфекционных заболеваниях, путь STING стал новой многообещающей мишенью для иммунотерапии рака и аутоиммунных заболеваний.

[0004] Эктонуклеотидная пирофосфатаза/фосфодиэстераза 1 (ENPP1) является доминантной гидролазой сGAMP, которая может расщеплять сGAMP. ENPP1 является членом семейства эктонуклеотидной пирофосфатазы/фосфодиэстеразы (ENPP). Кодированный белок представляет собой трансмембранный гликопротеин типа II, содержащий две идентичные субъединицы, связанные дисульфидной связью. Белок ENPP1 обладает широкой специфичностью и может расщеплять различные субстраты, включая фосфодиэфирные связи нуклеотидов и нуклеотидных сахаров и пирофосфатные связи нуклеотидов и нуклеотидных сахаров. Этот белок может способствовать гидролизу 5'-трифосфатов нуклеозидов до их соответствующих монофосфатов, а также может гидролизовать диаденозиновые полифосфаты.

Сущность изобретения

[0005] Представлены соединения, композиции и способы для ингибирования

ENPP1. Соединения-ингибиторы ENPP1 могут действовать внеклеточно, блокируя деградацию cGAMP. Аспекты способов по настоящему изобретению включают контактирование образца с ингибитором ENPP1 для ингибирования гидролизной активности cGAMP уENPP1. В некоторых случаях ингибитор ENPP1 не проникает в клетки. Также представлены композиции и способы лечения рака. Аспекты способов включают введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ENPP1 для лечения субъекта от рака. В определенных случаях рак представляет собой солидную опухоль. Также представлены способы применения лучевой терапии у субъекта до или после введения ингибитора ENPP1. Лучевую терапию можно применять в дозировке и/или с частотой, эффективной для уменьшения лучевого поражения организма субъекта, но при этом вызывающей иммунный ответ.

[0006] Эти и другие преимущества и особенности раскрытия станут очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения деталей композиций и способов применения, которые более полно описаны ниже.

Краткое описание графических материалов

[0007] Изобретение может быть лучше понято из следующего подробного описания при прочтении вместе с прилагаемыми графическими материалами. Патент или файл заявки содержит по меньшей мере одну фигуру, выполненную в цвете. Подчеркивается, что, согласно общепринятой практике, различные элементы на фигурах поданы без привязки к какому-либо определенному масштабу. Напротив, размеры различных элементов произвольно расширены или уменьшены для ясности. В графические материалы включены следующие фигуры. Понятно, что фигуры, описанные ниже, предназначены исключительно для иллюстрации. Фигуры никоим образом не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

[0008] **На фиг. 1А- 1С** показаны данные, иллюстрирующие, возможность примерного ингибитора ENPP1 увеличивать количество внеклеточного cGAMP, присутствующего в клеточной системе.

[0009] **На фиг. 2А- 2В** показана возможность усиления примерным ингибитором ENPP1 стимулированной cGAMP транскрипции интерферона.

[0010] **На фиг. 3А- 3В** показаны данные, иллюстрирующие возможность увеличения примерным ингибитором ENPP1 количества ассоциированных с опухолью дендритных клеток в модели опухоли мыши.

[0011] **На фиг. 4А- 4С** показано, что ингибирование ENPP1 синергично с обработкой ионизирующим излучением и антителами к CTLA-4 в отношении проявления противоопухолевых эффектов.

[0012] **На фиг. 5** показана схема, иллюстрирующая тот факт, что ENPP1 является врожденной контрольной точкой, которая регулирует иммунотрансмиссер cGAMP.

Определения

[0013] Прежде чем продолжить описание вариантов осуществления настоящего раскрытия, следует понимать, что данное раскрытие не ограничено конкретными

описанными вариантами осуществления, поскольку они, конечно, могут варьироваться. Следует также понимать, что употребляемая в данном документе терминология применяется только для описания конкретных вариантов осуществления и не имеет ограничительного характера, поскольку объем настоящего раскрытия ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

[0014] Если не указано иное, все используемые в данном документе технические и научные термины имеют общепринятые значения, понятные специалисту в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, также могут быть использованы при практическом применении или тестировании вариантов осуществления данного раскрытия.

[0015] Следует отметить, что употребление в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения форм единственного числа включает в себя отсылку на множественное число, если в контексте явно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на «соединение» включает не только одно соединение, но также комбинацию двух или более соединений, ссылка на «заместитель» включает один заместитель, а также два или более заместителей и тому подобное.

[0016] В описании и формуле настоящего изобретения будет использоваться следующая терминология в соответствии с определениями, изложенными ниже. Понятно, что приведенные в данном документе определения не предназначены для взаимоисключения. Соответственно, некоторые химические фрагменты могут подпадать под определение более чем одного термина.

[0017] Используемые в данном документе выражения «например», «для примера», «такие как» или «включающие» предназначены для введения примеров, которые дополнительно разъясняют более общий предмет. Эти примеры представлены только в качестве помощи для понимания раскрытия и не предназначены для ограничения каким-либо образом.

[0018] Обсуждаемые в данном документе публикации представлены исключительно в отношении их содержания до даты подачи настоящей заявки. Ничто в настоящем документе не следует интерпретировать как признание того, что данное изобретение не имеет права датировать такую публикацию более ранним числом в силу более раннего изобретения. Более того, даты представленных публикаций могут отличаться от фактических дат публикаций, что требует независимого подтверждения.

[0019] Термины «активный агент», «антагонист», «ингибитор», «лекарственный препарат» и «фармакологически активный агент» используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения химического материала или соединения, которое при введении в организм (человека или животного) индуцирует желаемый фармакологический и/или физиологический эффект посредством местного и/или системного действия.

[0020] В контексте данного документа термины «лечение», «лечить» и т. п. относятся к получению желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта,

такого как снижение опухолевой нагрузки. Эффект может быть профилактическим с точки зрения полного или частичного предотвращения заболевания или его симптомов и/или может быть терапевтическим с точки зрения частичного или полного излечения заболевания и/или неблагоприятного явления, связанного с этим заболеванием. В контексте данного документа термин «лечение» охватывает любое лечение заболевания у млекопитающих, в частности, у человека, и включает в себя: (а) предотвращение появления заболевания у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но у которого это заболевание еще не диагностировано (например, включая заболевания, которые могут быть связаны с первичным заболеванием или вызваны им (как при фиброзе печени, который может возникать при ХВГС), (b) ингибирование заболевания, то есть прекращение его развития, и (c) облегчение заболевания, то есть вызывание регрессии заболевания (например, уменьшение опухолевой нагрузки).

[0021] Термин «фармацевтически приемлемая соль» означает соль, которая является приемлемой для введения пациенту, такому как млекопитающее (соли с противоионами, имеющие приемлемую безопасность млекопитающего для данного режима дозирования). Такие соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и из фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот. «Фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтически приемлемым солям соединения, которые являются производными от множества органических и неорганических противоионов, хорошо известных в данной области, и включают, только в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и тому подобное; и когда молекула содержит основную функциональность, соли органических или неорганических кислот, таких как гидрохлорид, гидробромид, формиат, тартрат, бесилат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и тому подобное.

[0022] Термины «индивидуум», «хозяин», «субъект» и «пациент» используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к животному, включая, но не ограничиваясь этим, людей и приматов, не являющихся людьми, включая обезьян и людей; грызунов, в том числе крыс и мышей; крупный рогатый скот; лошадиных, овечьих; кошачьих; собачьих; и тому подобное. «Млекопитающее» означает члена или представителей любых видов млекопитающих и включает, например, собачьих; кошачьих; лошадиных; крупный рогатый скот, овечьих; грызунов и т. д. и приматов, например, людей и приматов, не являющихся людьми. Для экспериментальных исследований могут быть использованы модели животных, отличных от человека, например, млекопитающих, например, приматов, не являющихся людьми, мышинных, зайцеобразных и т. д.

[0023] Используемые в данном документе термины «определение», «измерение», «оценка» и «анализ» используются взаимозаменяемо и включают как количественные, так и качественные определения.

[0024] Термины «полипептид» и «белок» взаимозаменяемо употребляются в

данном документе и относятся к полимерной форме аминокислот любой длины, которая может включать в себя кодируемые и не кодируемые аминокислоты, химически или биохимически модифицированные или дериватизированные аминокислоты и полипептиды с модифицированными пептидными остовами. Этот термин включает в себя гибридные белки, включая, но не ограничиваясь этим, гибридные белки с гетерологичной аминокислотной последовательностью, гибридизации с гетерологичной и нативной лидерными последовательностями, с N-концевыми остатками метионина или без них; иммунологически меченные белки, гибридные белки с детектируемыми партнерами гибридизации, например гибридные белки, включающие в качестве партнера гибридизации флуоресцентный белок, β -галактозидазу, люциферазу и т. п.

[0025] Термины «молекула нуклеиновой кислоты» и «полинуклеотид» используются взаимозаменяемо и относятся к полимерной форме нуклеотидов любой длины, дезоксирибонуклеотидов, либо рибонуклеотидов, либо их аналогов. Полинуклеотиды могут иметь любую трехмерную структуру и могут выполнять любую функцию, известную или неизвестную. Неограничивающие примеры полинуклеотидов включают в себя ген, фрагмент гена, экзоны, интроны, матричную РНК (мРНК), транспортную РНК, рибосомную РНК, рибозимы, кДНК, рекомбинантные полинуклеотиды, разветвленные полинуклеотиды, плазмиды, векторы, изолированную ДНК любой последовательности, контрольные области, выделенную РНК любой последовательности, зонды нуклеиновых кислот и праймеры. Молекула нуклеиновой кислоты может быть линейной или кольцевой.

[0026] Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении млекопитающему или другому субъекту для лечения заболевания, состояний или расстройства является достаточным для осуществления такого лечения заболевания, состояния или расстройства. Термин «терапевтически эффективное количество» будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, и возраста, веса и т. д. субъекта, подлежащего лечению.

[0027] В контексте настоящего документа термин «единичная дозированная форма» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных дозировок для людей и животных, при этом каждая единица содержит predetermined количество соединения (т. е. аминопиримидинового соединения в соответствии с настоящим описанием), рассчитанное в таком количестве, которого будет достаточно для достижения желаемого эффекта, в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем, носителем или жидкой средой. Спецификации единичных дозированных форм могут зависеть от конкретного используемого соединения и эффекта, которого необходимо достичь, а также от фармакодинамики, связанной с каждым соединением в хозяине.

[0028] «Фармацевтически приемлемый наполнитель», «фармацевтически приемлемый разбавитель», «фармацевтически приемлемый носитель» и

«фармацевтически приемлемый адъювант» означают наполнитель, разбавитель, носитель и адъювант, которые используют при приготовлении фармацевтической композиции, которая в целом безопасна, не токсична и не является ни биологически, ни иным образом нежелательной, и включает наполнитель, разбавитель, носитель и адъювант, которые приемлемы для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения у людей. «Фармацевтически приемлемый наполнитель, разбавитель, носитель и адъювант», используемый в описании и формуле изобретения, включает как один, так и более одного такого наполнителя, разбавителя, носителя и адъюванта.

[0029] Используемый в данном документе термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, подходящую для введения субъекту, такому как млекопитающее, особенно человек. В общем, «фармацевтическая композиция» является стерильной и предпочтительно не содержит загрязняющих веществ, которые способны вызывать нежелательный ответ у субъекта (например, соединение(-я) в фармацевтической композиции являются фармацевтически чистыми). Фармацевтические композиции могут быть разработаны для введения субъектам или пациентам, нуждающимся в этом, посредством ряда различных путей введения, включая пероральный, трансбуккальный, ректальный, парентеральный, внутривенный, внутримышечный, подкожный и тому подобное.

[0030] Используемый в данном документе термин «имеющий формулу» или «имеющий структуру» не предназначен для ограничения и используется так же, как обычно используется термин «содержащий». Термин «независимо выбранный из» используется в данном документе для указания того, что перечисленные элементы, например группы R или тому подобное, могут быть одинаковыми или разными.

[0031] Используемые в данном документе термины «могут», «необязательный», «необязательно» или «могут необязательно» означают, что впоследствии описанное обстоятельство может возникать или не возникать, так что описание включает случаи, когда это обстоятельство возникает, и случаи, когда этого не происходит. Например, фраза «необязательно замещенный» означает, что неводородный заместитель может присутствовать или отсутствовать на данном атоме, и, таким образом, описание включает структуры, в которых присутствует неводородный заместитель, и структуры, в которых неводородный заместитель отсутствует.

[0032] «Ацил» относится к группам Н-С(О)-, алкил-С(О)-, замещенный алкил-С(О)-, алкенил-С(О)-, замещенный алкенил-С(О)-, алкинил-С(О)-, замещенный алкинил-С(О)-, циклоалкил-С(О)-, замещенный циклоалкил-С(О)-, циклоалкенил-С(О)-, замещенный циклоалкенил-С(О)-, арил-С(О)-, замещенный арил-С(О)-, гетероарил-С(О)-, замещенный гетероарил-С(О)-, гетероциклил-С(О)- и замещенный гетероциклил-С(О)-, где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероциклил и замещенный гетероциклил соответствуют определению в настоящем документе. Например, ацил

включает «ацетильную» группу СНЗС(О)-

[0033] Термин «алкил» относится к разветвленной или неразветвленной насыщенной углеводородной группе (т. е. монорадикалу), обычно, хотя необязательно, содержащей от 1 до около 24 атомов углерода, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, октил, децил и тому подобное, а также к циклоалкильным группам, таким как циклопентил, циклогексил и тому подобное. Обычно, хотя и не обязательно, алкильные группы в данном документе могут содержать от 1 до около 18 атомов углерода, и такие группы могут содержать от 1 до около 12 атомов углерода. Термин «низший алкил» обозначает алкильную группу с 1-6 атомами углерода. «Замещенный алкил» относится к алкилу, замещенному одной или несколькими группами заместителей, включая случаи, в которых замещены два атома водорода от одного и того же атома углерода в алкильном заместителе, например, в карбонильной группе (то есть, замещенная алкильная группа может включать фрагмент -C(=O)-). Термины «гетероатомсодержащий алкил» и «гетероалкил» относятся к алкильному заместителю, в котором по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом, как описано более подробно ниже. Если не указано иное, термины «алкил» и «низший алкил» включают линейный, разветвленный, циклический, незамещенный, замещенный и/или гетероатомсодержащий алкил или низший алкил, соответственно.

[0034] Подразумевается, что термин «замещенный алкил» включает алкильную группу в соответствии с определением в настоящем документе, где один или несколько атомов углерода в алкильной цепи необязательно заменены гетероатомом, таким как -O-, -N-, -S-, -S(O) n-(где n равно 0-2), -NR-(где R представляет собой водород или алкил) и имеет от 1 до 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из алокси, замещенного алокси, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, ацила, ациламино, ацилокси, амино, аминацила, аминацилокси, оксиминоацила, азидо, циано, галоген, гидроксил, оксо, тиокето, карбоксила, карбоксилалкила, тиоарилокси, тиогетероарилокси, тиогетероциклоокси, тиола, тиоалкокси, замещенного тиоалкокси, арила, арилокси, гетероарила, гетероарилокси, гетероциклила, гетероциклоокси, гидроксимино, алкоксимино, нитро, -SO-алкила, -SO-арила, -SO-гетероарила, -SO₂-алкила, -SO₂-арила, -SO₂-гетероарила и -NR^aR^b, где R^a и R^b могут быть одинаковыми или разными и выбраны из водорода, необязательно замещенного алкила, циклоалкила, алкенила, циклоалкенила, алкинила, арила, гетероарила и гетероциклического соединения.

[0035] Термин «алкенил» относится к линейной, разветвленной или циклической углеводородной группе из от 2 до около 24 атомов углерода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, такую как винил, н-пропенил, изопропенил, н-бутенил, изобутенил, октенил, деценил, тетрадеценил, гексадеценил, эйкозенил, тетракосенил и тому подобное. Обычно, хотя и не обязательно, алкенильные группы в данном документе могут содержать от 2 до около 18 атомов углерода и, например, могут содержать от 2 до 12 атомов углерода. Термин «низший алкенил» обозначает алкенильную группу с 2-6

атомами углерода. Термин «замещенный алкенил» относится к алкенилу, замещенному одной или несколькими замещающими группами, а термины «гетероатомсодержащий алкенил» и «гетероалкенил» относятся к алкенилу, в котором по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом. Если не указано иное, термины «алкенил» и «низший алкенил» включают линейный, разветвленный, циклический, незамещенный, замещенный и/или гетероатомсодержащий алкенил и низший алкенил, соответственно.

[0036] Термин «алкинил» относится к линейной или разветвленной углеводородной группе из 2-24 атомов углерода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, такой как этинил, н-пропинил и тому подобное. Обычно, хотя и не обязательно, алкинильные группы в данном документе могут содержать от 2 до около 18 атомов углерода, и такие группы могут дополнительно содержать от 2 до 12 атомов углерода. Термин «низший алкинил» обозначает алкинильную группу с 2-6 атомами углерода. Термин «замещенный алкинил» относится к алкинилу, замещенному одной или несколькими замещающими группами, а термины «гетероатомсодержащий алкинил» и «гетероалкинил» относятся к алкинилу, в котором по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом. Если не указано иное, термины «алкинил» и «низший алкинил» включают линейный, разветвленный, незамещенный, замещенный и/или гетероатомсодержащий алкинил и низший алкинил, соответственно.

[0037] Термин «алкокси» относится к алкильной группе, связанной через одну концевую эфирную связь; то есть «алкокси» группа может быть определена как -О-алкил, где алкил соответствует определению выше. «Низшая алкокси» группа относится к алкоксигруппе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, и включает, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, трет-бутилокси и т. д. Заместители, обозначенные как «С1-С6 алкокси» или «низший алкокси» в данном документе могут, например, содержать от 1 до 3 атомов углерода, и в качестве дополнительного примера такие заместители могут содержать 1 или 2 атома углерода (то есть метокси и этокси).

[0038] Термин «замещенный алкокси» относится к следующим группам: замещенный алкил-О-, замещенный алкенил-О-, замещенный циклоалкил-О-, замещенный циклоалкенил-О- и замещенный алкинил-О-, где замещенный алкил, замещенный алкенил, замещенный циклоалкил, замещенный циклоалкенил и замещенный алкинил соответствуют определениям в данном документе.

[0039] Термин «арил», если не указано иное, относится к ароматическому заместителю, как правило, хотя и необязательно, содержащему от 5 до 30 атомов углерода и содержащему одно ароматическое кольцо или несколько ароматических колец, которые конденсированы вместе, прямо связаны или опосредованно связаны (например, различные ароматические кольца связаны с общей группой, такой как метиленовая или этиленовая часть). Арильные группы могут, например, содержать от 5 до 20 атомов углерода, и, в качестве еще одного примера, арильные группы могут содержать от 5 до 12 атомов углерода. Например, арильные группы могут содержать одно ароматическое кольцо или два или более конденсированных или связанных ароматических колец (то есть биарил,

арилзамещенный арил и т. д.). Примеры включают фенил, нафтил, бифенил, дифениловый эфир, дифениламин, бензофенон и тому подобное. «Замещенный арил» относится к арильному фрагменту, замещенному одной или несколькими замещающими группами, а термины «гетероатомсодержащий арил» и «гетероарил» относятся к арильному заместителю, в котором по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом, как будет быть описано более подробно ниже. Предполагается, что арил включает стабильные циклические, гетероциклические, полициклические и полигетероциклические ненасыщенные C3-C14 фрагменты, примерами которых являются, но не ограничиваются ими, фенил, бифенил, нафтил, пиридил, фурил, тиофенил, имидазоил, пиримидинил и оксазоил; который может быть дополнительно замещен одним-пятью членами, выбранными из группы, состоящей из гидроксильной, C1-C8 алкокси, C 1-C8 разветвленного или линейного алкила, ацилокси, карбамоила, амино, N-ациламино, нитро, галогена, трифторметила, циано и карбоксила (см., например, Katritzky, Handbook of Heterocyclic Chemistry). Если не указано иное, термин «арил» включает незамещенные, замещенные и/или гетероатомсодержащие ароматические заместители.

[0040] Термин «аралкил» относится к алкильной группе с арильным заместителем, а термин «алкарил» относится к арильной группе с алкильным заместителем, где «алкил» и «арил» соответствуют определениям выше. В общем, аралкильные и алкарильные группы в данном документе содержат от 6 до 30 атомов углерода. Аралкильные и алкарильные группы могут, например, содержать от 6 до 20 атомов углерода, и, как еще один пример, такие группы могут содержать от 6 до 12 атомов углерода.

[0041] Термин «алкилен» или относится к двухрадикальной алкильной группе. Если не указано иное, такие группы включают насыщенные углеводородные цепи, содержащие от 1 до 24 атомов углерода, которые могут быть замещенными или незамещенными, могут содержать одну или несколько алициклических групп и могут содержать гетероатом. «Низший алкилен» относится к алкиленовым связям, содержащим от 1 до 6 атомов углерода. Примеры включают метилен (--CH₂--), этилен (--CH₂CH₂--), пропилен (--CH₂ CH₂CH₂--), 2-метилпропилен (--CH₂--CH)(CH₃)--CH₂--), гексилен (--(CH₂)₆--) и тому подобное.

[0042] Аналогично, термины «алкенилен», «алкинилен», «арилен», «аралкенилен» и «алкарилен» относятся к двухрадикальным алкенильным, алкинильным, арильным, аралкильным и алкарильным группам соответственно.

[0043] Термин «амино» относится к группе -NRR', где R и R' независимо представляют собой водородные или неводородные заместители, где неводородные заместители включают, например, алкил, арил, алкенил, аралкил и их замещенные и/или гетероатомсодержащие варианты.

[0044] Термин «галоген» используется в общепринятом смысле для обозначения заместителя, представляющего собой хлор, бром, фтор или йод.

[0045] «Карбоксил», «карбокси» или «карбоксилат» относится к -CO₂H или его солям.

[0046] «Циклоалкил» относится к циклическим алкильным группам с 3-10 атомами углерода, имеющим одно или несколько циклических колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Примеры подходящих циклоалкильных групп включают, например, адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил и тому подобное. Такие циклоалкильные группы включают, в качестве примера, одноцепочечные структуры, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил и тому подобное, или множественные кольцевые структуры, такие как адамантант и тому подобное.

[0047] Термин «замещенный циклоалкил» относится к циклоалкильным группам, имеющим от 1 до 5 заместителей или от 1 до 3 заместителей, выбранных из алкила, замещенного алкила, алкокси, замещенного алкокси, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, ацила, ациламино, ацилокси, амино, замещенного амино, аминоацила, аминоацилокси, оксиаминоацила, азидо, циано, галогена, гидроксил, оксо, тиокето, карбоксила, карбоксиалкила, тиоарилокси, тиогетероарилокси, тиогетероциклоокси, тиола, тиаалкокси, замещенного тиаалкокси, арила, арилокси, гетероарила, гетероарилокси, гетероциклила, гетероциклоокси, гидроксимино, алкоксиамино, нитро, -SO-алкила, -SO-замещенного алкила, -SO-арила, -SO-гетероарила, -SO₂-алкила, -SO₂-замещенного алкила, -SO₂-арила и -SO₂-гетероарила.

[0048] Термин «гетероатомсодержащий», как в «гетероатомсодержащая алкильная группа» (также называемая «гетероалкильной» группой) или «гетероатомсодержащая арильная группа» (также называемая «гетероарильной» группой), относится к молекуле, сцеплению или заместителю, в котором один или несколько атомов углерода заменены атомом, отличным от углерода, например атомом азота, кислорода, серы, фосфора или кремния, обычно азота, кислорода или серы. Аналогично, термин «гетероалкил» относится к алкильному заместителю, который содержит гетероатом, термин «гетероциклоалкил» относится к циклоалкильному заместителю, который содержит гетероатом, термины «гетероциклический» или «гетероцикл» относятся к циклическому заместителю, который содержит гетероатом, термины «гетероарил» и «гетероароматический» соответственно относятся к «арильным» и «ароматическим» заместителям, которые содержат гетероатом, и тому подобное. Примеры гетероалкильных групп включают алкоксиарил, алкилсульфанилзамещенный алкил, N-алкилированный аминалкил и тому подобное. Примеры гетероарильных заместителей включают пирролил, пирролидинил, пиридинил, хиолинил, индолил, фурил, пиримидинил, имидазолил, 1,2,4-триазолил, тетразолил и т. д., и примерами гетероатомсодержащих алициклических групп являются пирролидино, морфолино, пиперазино, пиперидино, тетрагидрофуранил и др.

[0049] «Гетероарил» относится к ароматической группе из 1-15 атомов углерода, такой как от 1 до 10 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольце. Такие гетероарильные группы могут иметь одно кольцо (как пиридинил, имидазолил или фурил) или несколько

конденсированных колец в кольцевой системе (например, в таких группах как индолизинил, хинолинил, бензофуран, бензимидазолил или бензотиенил), где по меньшей мере одно кольцо внутри кольцевой системы является ароматическим при условии, что точка присоединения находится на атоме ароматического кольца. В определенных вариантах осуществления атомы азота и/или серы в кольце гетероарильной группы необязательно окислены для получения N-оксидных ($N \rightarrow O$), сульфинильных или сульфонильных фрагментов. Этот термин включает, например, пиридинил, пирролил, индолил, тиофенил и фуранил. Если иное не ограничено определением гетероарильного заместителя, такие гетероарильные группы могут быть необязательно замещены 1-5 заместителями или 1-3 заместителями, выбранными из ацилокси, гидроксильной, тиола, ацила, алкила, алкокси, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, замещенного алкила, замещенного алкокси, замещенного алкенила, замещенного алкинила, замещенного циклоалкила, замещенного циклоалкенила, амина, замещенного амина, аминоксигруппы, ациламина, алкарила, арила, арилокси, азидо, карбоксила, карбоксилалкила, циано, галогена, нитро, гетероарила, гетероарилокси, гетероциклила, гетероциклоокси, аминоксигруппы, оксиациламина, тиоалкокси, замещенного тиоалкокси, тиоарилокси, тиогетероарилокси, -SO-алкила, -SO-замещенного алкила, -SO-арила, -SO-гетероарила, -SO₂-алкила, -SO₂-замещенного алкила, -SO₂-арила и -SO₂-гетероарила и тригалогенметила.

[0050] Термины «гетероцикл», «гетероциклический» и «гетероциклил» относятся к насыщенной или ненасыщенной группе, имеющей одно или несколько конденсированных колец, включая конденсированные мостиковые и спирокольцевые системы, и имеющие от 3 до 15 атомов кольца, включая от 1 до 4 гетероатомов. Такие кольцевые гетероатомы выбраны из азота, серы и кислорода, где в конденсированных кольцевых системах одно или несколько колец могут представлять собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, при условии, что точка присоединения находится на неароматическом кольце. В определенных вариантах осуществления атомы азота и/или серы гетероциклической группы необязательно окисляются с образованием фрагментов -SO₂, -S(O)- или -N-оксида.

[0051] Примеры гетероциклов и гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, азетидин, пиррол, имидазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индолизин, изоиндол, индол, дигидроиндол, индазол, пурин, хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтилпиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, карбазол, карболин, фенантридин, акридин, фенантролин, изотиазол, феназин, изоксазол, феноксазин, фенотиазин, имидазолидин, имидазолин, пиперидин, пиперазин, индолин, фталимид, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, 4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен, тиазол, тиазолидин, тиофен, бензо[b]тиофен, морфолинил, тиоморфолинил (также называемый тиаморфолинил), 1,1-диоксотииоморфолинил, пиперидинил, пирролидин, тетрагидрофуранил и тому подобное.

[0052] Если иное не ограничено определением гетероциклического заместителя,

такие гетероциклические группы могут быть необязательно замещены от 1 до 5 или от 1 до 3 заместителями, выбранными из алкокси, замещенного алкокси, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, ацила, ациламино, ацилокси, амино, замещенного амино, аминоксила, аминоксилокси, оксиаминоксила, азидо, циано, галогена, гидроксил, оксо, тиокето, карбоксила, карбоксиалкила, тиоарилокси, тиогетероарилокси, тиогетероциклоокси, тиола, тиоалкокси, замещенного тиоалкокси, арила, арилокси, гетероарила, гетероарилокси, гетероциклила, гетероциклоокси, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро, -SO-алкила, -SO-замещенного алкила, -SO-арила, -SO-гетероарила, -SO₂-алкила, -SO₂-замещенного алкила, SO₂-арила и -SO₂-гетероарила и конденсированного гетероцикла.

[0053] «Гидрокарбил» относится к одновалентным углеводородным радикалам, содержащим от 1 до около 30 атомов углерода, включая от 1 до около 24 атомов углерода, дополнительно включающим от 1 до около 18 атомов углерода, и дополнительно включающим от около 1 до 12 атомов углерода, включая линейные, разветвленные, циклические, насыщенные и ненасыщенные соединения, такие как алкильные группы, алкенильные группы, арильные группы и тому подобное. Гидрокарбил может быть замещен одной или несколькими группами заместителей. Термин «гетероатомсодержащий гидрокарбил» относится к гидрокарбилу, в котором по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом. Если не указано иное, термин «гидрокарбил» следует интерпретировать как включающий замещенные и/или гетероатомсодержащие гидрокарбильные фрагменты.

[0054] Под «замещенным», как в «замещенном гидрокарбиле», «замещенном алкиле», «замещенном ариле» и т. п., как упоминается в некоторых из вышеупомянутых определений, подразумевается, что в гидрокарбильном, алкильном, арильном или другом фрагменте по меньшей мере один атом водорода, связанный с атомом углерода (или другим атомом), заменен одним или несколькими неводородными заместителями. Примеры таких заместителей включают, без ограничения, функциональные группы и гидрокарбильные фрагменты C1-C24-алкил (включая C1-C18-алкил, дополнительно включающий C1-C12-алкил и дополнительно включающий C1-C6-алкил), C2-C24-алкенил (включая C2-C18 алкенил, дополнительно включающий C2-C12 алкенил и дополнительно включающий C2-C6 алкенил), C2-C24 алкинил (включая C2-C18 алкинил, дополнительно включающий C2-C12 алкинил и дополнительно включающий C2-C6 алкинил), C5-C30 арил (включая C5-C20 арил, дополнительно включающий C5-C12 арил) и C6-C30 аралкил (включая C6-C20 аралкил, дополнительно включающий C6-C12 аралкил). Вышеупомянутые гидрокарбильные группы могут быть дополнительно замещены одной или несколькими функциональными группами или дополнительными гидрокарбильными группами, такими как данные конкретно перечисленные. Если не указано иное, любая из групп, описанных в настоящем документе, должна интерпретироваться как включающая замещенные и/или гетероатомсодержащие фрагменты в дополнение к незамещенным группам.

[0055] «Сульфонил» относится к группам SO₂-алкил, SO₂-замещенный алкил, SO₂-алкенил, SO₂-замещенный алкенил, SO₂-циклоалкил, SO₂-замещенный циклоалкил, SO₂-циклоалкенил, SO₂-замещенный циклоалкенил, SO₂-арил, SO₂-замещенный арил, SO₂-гетероарил, SO₂-замещенный гетероарил, SO₂-гетероциклил и SO₂-замещенный гетероциклил, где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероциклил и замещенный гетероциклил соответствуют определениям в данном документе. Сульфонил включает в качестве примера метил-SO₂-, фенил-SO₂- и 4-метилфенил-SO₂-.

[0056] Под термином «функциональные группы» подразумевают химические группы, такие как галоген, гидроксил, сульфгидрил, C₁-C₂₄ алкокси, C₂-C₂₄ алкенилокси, C₂-C₂₄ алкинилокси, C₅-C₂₀ арилокси, ацил (включая C₂-C₂₄ алкилкарбонил(-CO-алкил) и C₆-C₂₀ арилкарбонил(-CO-арил)), ацилокси (-O-ацил), C₂-C₂₄ алкоксикарбонил(-(CO)-O-алкил), C₆-C₂₀ арилоксикарбонил(-(CO)-O-арил), галогенкарбонил(-CO)-X где X представляет собой галоген), C₂-C₂₄ алкилкарбоната (-O-(CO)-O-алкил), C₆-C₂₀ арилкарбоната (-O-(CO)-O-арил), карбокси (-COOH), карбоксилата (-COO-), карбамоил(-(CO)-NH₂), монозамещенный C₁-C₂₄ алкилкарбамоил (-CO)-NH(C₁-C₂₄ алкил)), дизамещенный алкилкарбамоил (-CO)-N(C₁-C₂₄ алкил)₂), монозамещенный арилкарбамоил (-CO)-NH-арил), тиокарбамоил (-CS)-NH₂), карбамидо (-NH-(CO)-NH₂), циано (-C≡N), изоциано (-N+≡C-), цианато (-O-C≡N), изоцианато (-O-N+≡C-), изотиоцианато (-S-C≡N), азидо (-N=N+=N-), формил (-CO)-H), тиоформил (-CS)-H), amino (-NH₂), моно- и ди-(C₁-C₂₄ алкил)-замещенный amino, моно- и ди-(C₅-C₂₀ арил)-замещенный amino, C₂-C₂₄ алкиламида (-NH-(CO)-алкил), C₅-C₂₀ ариламида (-NH-(CO)-арил), имино (-CR=NH где R=водород, C₁-C₂₄ алкил, C₅-C₂₀ арил, C₆-C₂₀ алкарил, C₆-C₂₀ аралкил и т. д.), алкилимино (-CR=N(алкил), где R=водород, алкил, арил, алкарил, и т. д.), арилимино (-CR=N(арил), где R=водород, алкил, арил, алкарил, и т. д.), нитро (-NO₂), нитрозо (-NO), сульфо (-SO₂-OH), сульфонато (-SO₂-O-), C₁-C₂₄ алкилсульфанил (-S-алкил; также называемый «алкилтио»), арилсульфанил (-S-арил; также называемый «арилтио»), C₁-C₂₄ алкилсульфинил (-SO)-алкил), C₅-C₂₀ арилсульфинил (-SO)-арил), C₁-C₂₄ алкилсульфонил (-SO₂-алкил), C₅-C₂₀ арилсульфонил (-SO₂-арил), фосфоно (-P(O)(OH)₂), фосфонато (-P(O)(O-)₂), фосфинато (-P(O)(O-)), фосфо (-PO₂) и фосфино (-PH₂), моно- и ди-(C₁-C₂₄ алкил)-замещенный фосфино, моно- и ди-(C₅-C₂₀ арил)-замещенный фосфин. Кроме того, вышеупомянутые функциональные группы могут, если позволяет конкретная группа, быть дополнительно замещенными одной или несколькими дополнительными функциональными группами или одной или несколькими гидрокарбильными группами, такими как группы, конкретно перечисленные выше.

[0057] Под «связыванием» или «линкером», как в «связывающая группа», «линкерный фрагмент» и т. д., подразумевается связывающий фрагмент, который

соединяет две группы посредством ковалентных связей. Линкер может быть линейным, разветвленным, циклическим или представлять собой один атом. Примеры таких связующих групп включают алкильные, алкениленовые, алкиниленовые, ариленовые, алкариленовые, аралкиленовые и связывающие фрагменты, содержащие функциональные группы, включая, без ограничения: амидо (-NH-CO-), уреилен (-NH-CO-NH-), имид (-CO-NH-CO-), эпокси (-O-), эпитио (-S-), эпидиокси (-OO-), карбонилдиокси (-O-CO-O-), алкилдиокси (-O-(CH₂)_nO-), эпоксиимино (-O-NH-), эимино (-NH-), карбонил (-CO-) и т. д. В определенных случаях один, два, три, четыре или пять или более атомов углерода основной цепи линкера могут быть необязательно замещены гетероатомом серы, азота или кислорода. Связи между атомами основной цепи могут быть насыщенными или ненасыщенными, обычно в основной цепи линкера будет присутствовать не более одной, двух или трех ненасыщенных связей. Линкер может включать одну или несколько групп заместителей, например, с алкильной, арильной или алкенильной группой. Линкер может включать, без ограничений, элементы поли(этиленгликоля) (например, -(CH₂-CH₂-O)-); простые эфиры, тиоэфиры, амины, алкилы (например, (C₁-C₁₂)алкил), которые могут быть прямыми или разветвленными, например метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилэтил (трет-бутил) и тому подобное. Основная цепь линкера может включать циклическую группу, например, арил, гетероцикл или циклоалкильную группу, где 2 или более атомов, например, 2, 3 или 4 атома циклической группы, включены в основную цепь. Линкер может быть расщепляемым или нерасщепляемым. Может использоваться любая удобная ориентация и/или соединения линкеров со связанными группами.

[0058] Когда термин «замещенный» стоит перед списком возможных замещенных групп, подразумевается, что этот термин применяется к каждому члену этой группы. Например, фразу «замещенный алкил и арил» следует интерпретировать как «замещенный алкил и замещенный арил».

[0059] В дополнение к раскрытию в данном документе термин «замещенный» при использовании для модификации указанной группы или радикала может также означать, что один или несколько атомов водорода указанной группы или радикала, каждый независимо друг от друга, заменены одинаковыми или различными группами заместителей в соответствии с определением ниже.

[0060] В дополнение к группам, раскрытым в отношении отдельных терминов в данном документе, группы заместителей для замены одного или нескольких атомов водорода (любые два атома водорода на одном атоме углерода могут быть заменены на =O, =NR₇₀, =N-OR₇₀, =N₂ или =S) на насыщенных атомах углерода в указанной группе или радикале, если не указано иное, представляют собой -R₆₀, галоген, =O, -OR₇₀, -SR₇₀, -NR₈₀R₈₀, тригалогенметил, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R₇₀, -SO₂O-M₊, -SO₂OR₇₀, -OSO₂R₇₀, -OSO₂O-M₊, -OSO₂OR₇₀, -P(O)(O-)₂(M₊)₂, -P(O)(OR₇₀)O-M₊, -P(O)(OR₇₀)₂, -C(O)R₇₀, -C(S)R₇₀, -C(NR₇₀)R₇₀, -C(O)O-M₊, -C(O)OR₇₀, -C(S)OR₇₀, -C(O)NR₈₀R₈₀, -C(NR₇₀)NR₈₀R₈₀, -OC(O)R₇₀, -OC(S)R₇₀, -OC(O)O-M₊, -

OC(O)OR70, -OC(S)OR70, -NR70C(O)R70, -NR70C(S)R70, -NR70CO2-M+, -NR70CO2R70, -NR70C(S)OR70, -NR70C(O)NR80R80, -NR70C(NR70)R70 и -NR70C(NR70)NR80R80, где R60 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, циклоалкила, гетероалкила, гетероциклоалкилалкила, циклоалкилалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила, каждый R70 независимо представляют собой водород или R60; каждый R80 независимо представляет собой R70 или, альтернативно, два R80', взятых вместе с атомом азота, с которыми они связаны, образуют 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, который может необязательно включать от 1 до 4 одинаковых или различных дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, из которых N может иметь -H или C1-C3 алкильное замещение; и каждый M+ является противоионом с чистым единичным положительным зарядом. Каждый M+ может независимо представлять собой, например, ион щелочного металла, такой как K+, Na+, Li+; ион аммония, такой как +N (R60)4; или ион щелочноземельного металла, такой как [Ca2+]0,5, [Mg2+]0,5 или [Ba2+]0,5 («нижний индекс 0,5 означает, что один из противоионов для таких двухвалентных ионов щелочноземельного металла может представлять собой ионизированную форму соединения по изобретению, а другой типичный противоион, такой как хлорид, или два ионизированных соединения, раскрытые в данном документе, могут служить противоионами для таких двухвалентных щелочноземельных ионов, или дважды ионизированное соединение по изобретению может служить противоионом для таких двухвалентных щелочноземельных ионов). В качестве конкретных примеров, -NR80R80 предназначен для включения -NH2, -NH-алкила, N-пирролидинила, N-пиперазинила, 4N-метилпиперазин-1-ила и N-морфолинила.

[0061] В дополнение к раскрытию в настоящем описании группы заместителей для атомов водорода на ненасыщенных атомах углерода в «замещенных» алкеновых, алкиновых, арильных и гетероарильных группах представляют собой, если не указано иное, -R60, галоген, -O-M+, -OR70, -SR70, -S-M+, -NR80R80, тригалогенметил, -CF3, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO2, -N3, -SO2R70, -SO3-M+, -SO3R70, -OSO2R70, -OSO3-M+, -OSO3R70, -PO3-2(M+)2, -P(O)(OR70)O-M+, -P(O)(OR70)2, -C(O)R70, -C(S)R70, -C(NR70)R70, -CO2-M+, -CO2R70, -C(S)OR70, -C(O)NR80R80, -C(NR70)NR80R80, -OC(O)R70, -OC(S)R70, -OCO2-M+, -OCO2R70, -OC(S)OR70, -NR70C(O)R70, -NR70C(S)R70, -NR70CO2-M+, -NR70CO2R70, -NR70C(S)OR70, -NR70C(O)NR80R80, -NR70C(NR70)R70 and -NR70C(NR70)NR80R80, где R60, R70, R80 и M+ соответствуют приведенным ранее определениям, при условии, что в случае замещенного алкена или алкина заместители не являются -O-M+, -OR70, -SR70, или -S-M+.

[0062] В дополнение к группам, раскрытым в отношении отдельных терминов в данном описании, группы заместителей для атомов водорода у атомов азота в «замещенных» гетероалкильных и циклогетероалкильных группах, представляют собой, если не указано иное, -R60, -O-M+, -OR70, -SR70, -S-M+, -NR80R80, тригалогенметил, -CF3, -CN, -NO, -NO2, -S(O)2R70, -S(O)2O-M+, -S(O)2OR70, -OS(O)2R70, -OS(O)2O-M+, -OS(O)2OR70, -P(O)(O-)2(M+)2, -P(O)(OR70)O-M+, -P(O)(OR70)(OR70), -C(O)R70, -

C(S)R70, -C(NR70)R70, -C(O)OR70, -C(S)OR70, -C(O)NR80R80, -C(NR70)NR80R80, -OC(O)R70, -OC(S)R70, -OC(O)OR70, -OC(S)OR70, -NR70C(O)R70, -NR70C(S)R70, -NR70C(O)OR70, -NR70C(S)OR70, -NR70C(O)NR80R80, -NR70C(NR70)R70 и -NR70C(NR70)NR80R80, где R60, R70, R80 и M+ соответствуют приведенным ранее определениям.

[0063] В дополнение к раскрытию в данном документе, в определенном варианте осуществления группа, которая является замещенной, имеет 1, 2, 3 или 4 заместителя, 1, 2 или 3 заместителя, 1 или 2 заместителя или 1 заместитель.

[0064] Если не указано иное, номенклатура заместителей, которые явно не определены в данном документе, достигается путем обозначения терминальной части функциональности с последующей смежной функциональностью в направлении точки присоединения. Например, заместитель «арилалкилоксикарбонил» относится к группе (арил)-(алкил)-OC(O)-.

[0065] Что касается любой из раскрытых в данном документе групп, которые содержат один или несколько заместителей, понятно, что такие группы не содержат каких-либо заместителей или структур замещения, которые являются стерически непрактичными и/или синтетически неосуществимыми. Кроме того, соединения по настоящему изобретению включают все стереохимические изомеры, появляющиеся в результате замещения данных соединений.

[0066] В определенных вариантах осуществления заместитель может способствовать оптической изомерии и/или стереоизомерии соединения. Также представляют интерес соли, сольваты, гидраты и пролекарственные формы соединения. Все такие формы охватываются настоящим раскрытием. Таким образом, соединения, описанные в данном документе, включают их соли, сольваты, гидраты, пролекарства и изомеры, включая их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, пролекарства и изомеры. В определенных вариантах осуществления соединение может быть метаболизировано в фармацевтически активное производное.

[0067] Если не указано иное, ссылка на атом подразумевает включение изотопов этого атома. Например, ссылка на Н означает ^1H , ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий), а ссылка на С означает ^{12}C и все изотопы углерода (такие как ^{13}C).

[0068] Определения других терминов и понятий приведены в подробном описании.

Подробное описание сущности изобретения

[0069] Как резюмировано выше, аспекты настоящего раскрытия включают соединения, композиции и способы ингибирования ENPP1. Аспекты способов включают контактирование образца с не проникающим в клетки ингибитором ENPP1 для ингибирования гидролизной активности cGAMP у ENPP1.

[0070] Также представлены композиции и способы лечения рака. Аспекты способов включают введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ENPP1 для лечения субъекта от рака. Аспекты способов включают введение субъекту терапевтически эффективного количества не проникающего в клетки

ингибитора ENPP1 для ингибирования гидролиза cGAMP и лечения субъекта от рака.

[0071] Эти соединения и способы могут быть использованы во множестве областей применения, в которых желательно ингибирование ENPP1.

Соединения, являющиеся ингибиторами ENPP1

[0072] Как резюмировано выше, аспекты раскрытия включают соединения, являющиеся ингибиторам ENPP1. Соединения по настоящему изобретению могут включать ядерную структуру на основе арильной или гетероарильной кольцевой системы, например хиназолиновой, изохинолиновой или пиримидиновой группы, которая связана с гидрофильной головной группой. Линкер между арильной или гетероарильной кольцевой системой и гидрофильной головной группой может включать моноциклический карбоцикл или гетероцикл и ациклический линкер. В некоторых случаях линкер включает 1,4-дизамещенное 6-членное кольцо, такое как циклогексил, пиперидинил или пиперазинил. Арильная или гетероарильная кольцевая система необязательно является дополнительно замещенной. Типичные представляющие интерес ингибиторы ENPP1, включая хиназолиновые, изохинолиновые и пиримидиновые циклические системы, приведены в формулах I IV, V, VI и VII и в следующих структурах 1-106.

[0073] В некоторых случаях рассматриваемое соединение, являющееся ингибитором ENPP1 имеет формулу (I):

Y - A - L - X

(I),

где:

Y выбран из арила, замещенного арила, гетероарила, замещенного гетероарила, карбоцикла, замещенного карбоцикла, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

A выбран из карбоцикла, замещенного карбоцикла, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

L представляет собой ковалентную связь или линкер; и

X представляет собой гидрофильную головную группу,

или его пролекарство, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0074] Термин «гидрофильная головная группа» относится к связанной группе рассматриваемых соединений, которая является гидрофильной и хорошо растворяется в водных средах, например, в физиологических условиях, и имеет низкую проницаемость в отношении клеточных мембран. В некоторых случаях под низкой проницаемостью в отношении клеточных мембран подразумевается коэффициент проницаемости 10⁻⁴ см/с или менее, например 10⁻⁵ см/с или менее, 10⁻⁶ см/с или менее, 10⁻⁷ см/с или менее, 10⁻⁸ см/с или менее, 10⁻⁹ см/с или менее или даже менее в соответствии с измерениями с использованием любых подходящих способов пассивной диффузии для изолированной гидрофильной головной группы через мембрану (например, клеточные монослои, такие как колоректальные клеточные линии Caco-2 или почечные MDCK). См., например, Yang and Hinner, *Methods Mol Biol.* 2015; 1266: 29-53,

[0075] Гидрофильная головная группа может придавать улучшенную

растворимость в воде и пониженную проницаемость в отношении клетки для молекулы, к которой она присоединена. Гидрофильная головная группа может быть любой подходящей гидрофильной группой, которая хорошо растворяется в водных средах и имеет низкую проницаемость в отношении мембран. В определенных случаях гидрофильная группа представляет собой дискретную функциональную группу (например в соответствии с описанием в данном документе) или ее замещенную версию. В общих чертах, большие незаряженные полярные группы или заряженные группы имеют низкую проницаемость. В некоторых случаях гидрофильная головная группа имеет заряд, например, положительный или отрицательный заряд. В некоторых вариантах осуществления гидрофильная головная группа не является проникающей в клетки и придает непроницаемость в отношении клеток рассматриваемому соединению. Понятно, что гидрофильная головная группа или ее пролекарственная форма может быть выбрана для обеспечения желаемой клеточной проницаемости рассматриваемого соединения. В определенных случаях гидрофильная головная группа является нейтральной гидрофильной группой. В некоторых случаях гидрофильная головная группа включает временную модифицирующую защитную группу. В определенных случаях заявленное соединение проникает в клетки.

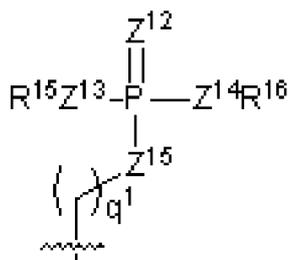
[0076] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) гидрофильная головная группа (X) выбрана из фосфоновой кислоты или фосфоната, сложного фосфонатного эфира, фосфата, сложного фосфатного эфира, тиофосфата, сложного тиофосфатного эфира, фосфорамидата, тиофосфорамидата, сульфоната, сульфоновой кислоты, сульфата, гидроксамовой кислоты, кетокислоты, амида и карбоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) гидрофильная головная группа представляет собой фосфовую кислоту, фосфонат или ее соль. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) гидрофильная головная группа представляет собой фосфат или его соль. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) гидрофильная головная группа представляет собой сложный фосфонатный эфир или сложный фосфатный эфир.

[0077] Конкретные примеры представляющих интерес гидрофильных головных групп включают, но не ограничиваются ими, головную группу, включающую первую молекулу, выбранную из фосфатов RPO_4H^-), фосфонатов RPO_3H^-), борной кислоты (RBO_2H_2), карбоксилаты (RCO_2^-), сульфатов (RSO_4^-), сульфонов (RSO_3^-), аминов (RNH_3^+), глицерина, сахаров, такие как лактоза или полученных из гиалуроновой кислоты, полярных аминокислот, полиэтиленоксидов и олигоэтиленгликолей, которые необязательно конъюгированы с остатком второй молекулы, выбранной из холина, этаноламина, глицерина, нуклеиновой кислоты, сахара, инозита и серина. Головная группа может содержать различные другие модификации, например, в случае олигоэтиленгликолей и полиэтиленоксида (ПЭГ), содержащих головные группы, такая цепочка ПЭГ может заканчиваться метильной группой или иметь дистальную функциональную группу для дальнейшей модификации. Примеры гидрофильных головных групп, также включают в себя, но не ограничиваются ими, тиофосфат,

фосфохолин, фосфолицерин, фосфоэтанолламин, фосфосерин, фосфоинозитолы, этилфосфофосфорилхолин, полиэтиленгликоль, полиглицерин, меламина, глюкозамин, триметиламин, спермин, спермидин, и конъюгированные карбоксилаты, сульфаты, борная кислота, сульфаты, сульфаты и углеводы.

[0078] Любые удобные линкеры могут быть использованы для связи А с Х. В некоторых случаях А связан с Х посредством ковалентной связи. В определенных случаях А связан с Х посредством линейного линкера длиной 1-12 атомов, например длиной 1-10, 1-8 или 1-6 атомов, например длиной 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов. Линкер L может представлять собой (C1-6) алкильный линкер или замещенный (C1-6) алкильный линкер, необязательно замещенный гетероатомом или функциональной группой линкера, такой как сложный эфир (-CO2-), амидо (CONH), карбамат (OCONH), эфир (-O-), тиоэфир (-S-) и/или аминогруппа (-NR-, где R представляет собой H или алкил).

[0079] В некоторых отдельных случаях формулы (I) L выбран из алкила, замещенного алкила, алкилокси и замещенного алкокси; и X выбран из фосфоновой кислоты, фосфоната, фосфата, тиофосфата, фосфорамидата и тиофосфорамидата. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) L-X включает группу формулы (XI):



(XI),

где:

Z12 выбран из O и S;

каждый из Z13 и Z14 независимо выбран O и NR';

Z15 выбран из O и CH2;

каждый из R15 и R16 независимо выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, арила, замещенного арила, ацильной группы, сложного эфира, амида, гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила и замещенного циклоалкила;

R' представляет собой H, алкил или замещенный алкил; и

q1 является целым числом от 0 до 6.

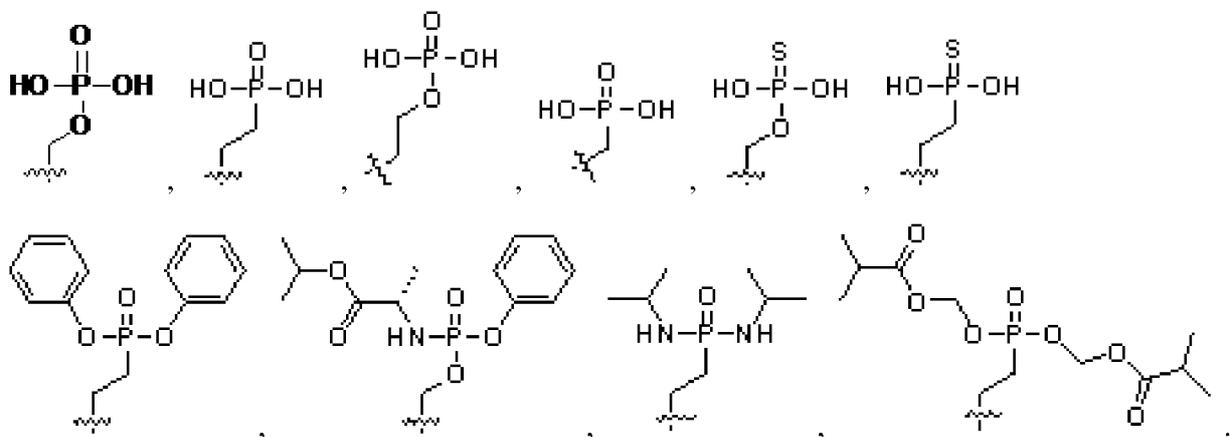
[0080] В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) все из Z12, Z13 и Z14 представляют собой атомы кислорода, а Z15 представляет собой CH2. В других случаях Z12 представляет собой атом серы, оба из Z13 и Z14 представляют собой атомы кислорода, а Z15 представляет собой CH2. В других случаях Z12 представляет собой атом серы, все из Z13, Z14, Z15 представляют собой атомы кислорода. В некоторых случаях Z12 представляет собой атом кислорода, Z13 представляет собой NR', Z14 представляет собой атом кислорода и Z15 представляет собой атом углерода. В других случаях Z12

представляет собой атом кислорода, Z13 представляет собой атом азота, оба из Z14 и Z15 представляют собой атомы кислорода. В других случаях Z12 представляет собой атом кислорода, каждый из Z13 и Z14 независимо представляет собой NR', а Z15 представляет собой атом кислорода. В еще некоторых других случаях Z12 представляет собой атом кислорода, каждый из Z13 и Z14 независимо представляет собой NR', а Z15 представляет собой CH2. Понятно, что группа формулы (XI) может включать одну или несколько таутомерных форм изображенной структуры, и что все такие формы и их соли предназначены для включения.

[0081] В некоторых вариантах реализации формулы (XI) оба из R15 и R16 являются атомами водорода. В других случаях оба из R15 и R16 являются заместителями, отличными от водорода. В некоторых случаях каждый из R15 и R16 независимо представляет собой алкильную или замещенную алкильную группу. В некоторых других случаях каждый из R15 и R16 независимо представляет собой арильную группу. В некоторых случаях каждый из R15 и R16 независимо представляет собой алкильные группы. В некоторых случаях оба из R15 и R16 представляют собой алкильные группы, замещенные сложным эфиром. В других случаях оба из R15 и R16 представляют собой алкильные группы, замещенные сложным эфиром. В определенных случаях оба из R15 и R16 представляют собой фенильные группы. В некоторых случаях R15 и R16 представляют собой одинаковый заместитель. В других случаях R15 и R16 представляют собой разные заместители.

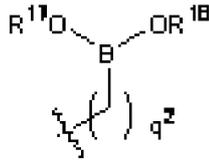
[0082] В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) Z15 представляет собой атом углерода и q1 равно 0. В других случаях Z15 представляет собой атом углерода и q1 больше 0, например 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых случаях Z15 представляет собой атом углерода, а q1 равно 1. В других вариантах осуществления Z15 представляет собой атом кислорода и q1 равно 1. В других случаях Z15 представляет собой атом кислорода и q1 больше 1, например 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых случаях Z15 представляет собой атом кислорода и q1 равен 2.

[0083] В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) LX выбран из одной из следующих групп:



[0084] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) L-X включает группу

формулы (XII):



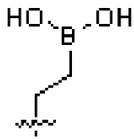
(XII),

где:

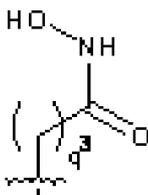
каждый из R17 и R18 независимо выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, арила, замещенного арила, ацильной группы, сложного эфира, амида, гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила и замещенного циклоалкила, или R17 и R18 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют группу, выбранную из гетероцикла и замещенного гетероцикла; и

q2 является целым числом от 1 до 6.

[0085] В некоторых вариантах реализации формулы (XII) оба из R17 и R18 являются атомами водорода. В других случаях оба из R17 и R18 являются заместителями, отличными от водорода. В определенных вариантах осуществления формулы (XII) q2 равно 1. В определенных случаях q2 больше 1, например 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых случаях формулы (XII) q2 равно 2. В определенных вариантах осуществления формулы (XII) гидрофильная головная группа имеет структуру:

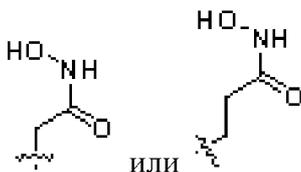


[0086] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) L-X включает группу формулы (XIII):



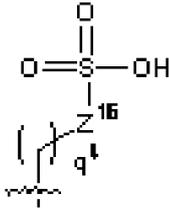
(XIII),

где q3 является целым числом от 1 до 6. В определенных вариантах осуществления q3 равно 1. В определенных вариантах осуществления q3 больше 1, например 2, 3, 4, 5 или 6. В определенных вариантах осуществления q3 равно 2. В определенных вариантах осуществления формулы (XIII) гидрофильная головная группа имеет структуру:



[0087] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) L-X включает группу

формулы (XIV):



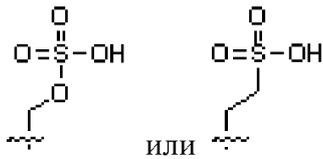
(XIV),

где Z16 выбран из O и CH2; и

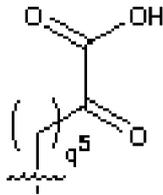
q1 является целым числом от 0 до 6 (например, 0-5).

В некоторых вариантах осуществления формулы (XIV) Z16 представляет собой CH2 и q1 равен 0. В других случаях Z16 представляет собой CH2 и q1 больше 0, например 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых случаях Z16 представляет собой CH2 и q1 равно 1. В других вариантах осуществления Z16 представляет собой атом кислорода и q1 равно 1. В других случаях Z16 представляет собой атом кислорода и q1 больше 1, например 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых случаях Z16 представляет собой атом кислорода и q1 равен 2.

[0088] В некоторых вариантах осуществления формулы (XIV) гидрофильная головная группа выбрана из одной из следующих групп:

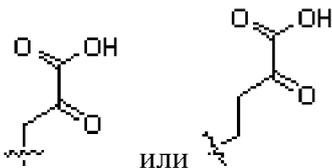


[0089] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) L-X включает группу формулы (XV):

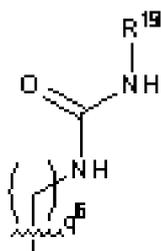


(XV),

где q5 является целым числом от 1 до 6. В определенных вариантах осуществления q5 равно 1. В определенных вариантах осуществления q5 больше 1, например 2, 3, 4, 5 или 6. В определенных вариантах осуществления q5 равно 2. В определенных вариантах осуществления формулы (XV) гидрофильная головная группа имеет структуру:



[0090] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) L-X включает группу формулы (XVI):



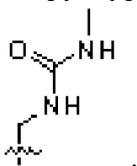
(XVI),

где:

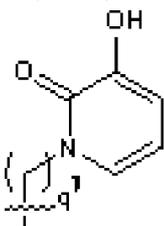
R19 выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, арила, замещенного арила, ацильной группы, сложного эфира, амида, гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила и замещенного циклоалкила; и

q6 является целым числом от 1 до 6.

[0091] В некоторых вариантах осуществления формулы (XVI) R19 представляет собой водород. В других случаях R19 является заместителем, отличным от водорода. В определенных вариантах осуществления R19 представляет собой алкил или замещенный алкил. В определенных вариантах осуществления формулы (XVI) q6 равно 1. В определенных случаях q6 больше 1, например 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых случаях формулы (XVI) q6 равно 2. В определенных вариантах осуществления формулы (XVI) -L-X имеет структуру:

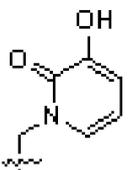


[0092] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) L-X соответствуют формуле (XVII):

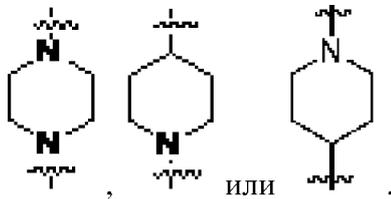


(XVII),

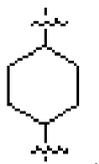
где q7 является целым числом от 1 до 6. В определенных вариантах осуществления q7 равно 1. В определенных вариантах воплощения q7 больше 1, например 2, 3, 4, 5 или 6. В определенных вариантах осуществления q7 равно 2. В определенных вариантах осуществления формулы (XVII) -L-X имеет структуру:



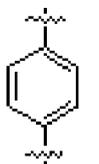
[0093] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) А представляет собой гетероцикл или замещенный гетероцикл. В некоторых случаях А представляет собой насыщенный гетероцикл или замещенный насыщенный гетероцикл. Гетероцикл может быть 5-, 6- или 7-членным моноциклическим гетероциклом. Представляющие интерес гетероциклы включают, но не ограничиваются ими, пиперидин, пиперазин, морфолин, тетрагидропиран, диоксан, имидазолидин, пиразолидин, оксазолидин, изоксазолидин и тому подобное. В определенных случаях гетероцикл представляет собой 6-членное кольцо, которое связано с Y и L через 1,4-конфигурацию. В определенных случаях гетероцикл представляет собой 5- или 6-членное кольцо, которое связано с Y и L через 1,3-конфигурацию. В определенных случаях гетероцикл представляет собой пиперидин, замещенный пиперидин, пиперазин или замещенный пиперазин. Когда связывающий атом кольца представляет собой С, гетероцикл может включать хиральный центр. В некоторых случаях А выбран из одной из следующих гетероциклических групп:



[0094] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) А представляет собой карбоцикл. В некоторых случаях А представляет собой насыщенный карбоцикл или замещенный насыщенный карбоцикл. Карбоцикл может быть 5-, 6- или 7-членным моноциклическим карбоциклом, таким как циклоалкильное кольцо. Представляющие интерес карбоциклы включают, но не ограничиваются ими, циклопентан, циклогексан, циклогептан и тому подобное. В определенных случаях карбоцикл представляет собой 6-членное кольцо, которое связано с Y и L через 1,4-конфигурацию. В определенных случаях карбоцикл представляет собой 5- или 6-членное кольцо, которое связано с Y и L через 1,3-конфигурацию. В определенных случаях карбоцикл представляет собой циклогексан или замещенный циклогексан. Циклогексан может включать хиральный центр. В некоторых случаях А имеет структуру:



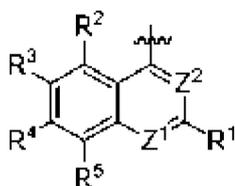
[0095] В определенных других случаях А представляет собой ароматический карбоцикл, то есть арил. Арильное кольцо может быть моноциклическим. В определенных случаях А представляет собой фенилен или замещенный фенилен. В некоторых случаях А представляет собой 1,4-фенилен структуры:



[0096] В определенных других случаях А представляет собой ароматический гетероцикл, то есть гетероарил или замещенный гетероарил. Гетероарильное кольцо может быть моноциклическим. Представляющие интерес гетероарилы включают, но не ограничиваются ими, пиридин, пиридазин, пиримидин и пиразин.

[0097] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) L представляет собой $(\text{CH}_2)_n$. В определенных случаях n составляет от 1 до 8, например от 1 до 5. В некоторых случаях n составляет от 1 до 3, например 2 или 3. В некоторых случаях n меньше 8, например 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1. В некоторых случаях n составляет от 1 до 6, например от 1 до 4 или от 1 до 3. В некоторых случаях n равно 1. В некоторых других вариантах осуществления n равно 2. В некоторых случаях L представляет собой этиленовую или замещенную этиленовую группу. В некоторых других случаях L представляет собой метиленовую или замещенную метиленовую группу. В определенных других случаях L представляет собой ковалентную связь.

[0098] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) Y выбран из хиназолина, замещенного хиназолина, хинолина, замещенного хинолина, нафталина, замещенного нафталина, изохинолина и замещенного изохинолина. В определенных случаях Y выбран из хиназолина и замещенного хиназолина. В определенных случаях Y выбран из хинолина и замещенного хинолина. В определенных случаях Y выбран из нафталина и замещенного нафталина. В определенных случаях Y выбран из изохинолина и замещенного изохинолина. В некоторых воплощениях формулы (I) Y представляет собой группу формулы (II):



(II),

где:

каждый из Z1 и Z2 независимо выбран из CR1 и N;

каждый R1 независимо выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

каждый из R2 и R5 независимо выбран из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, $-\text{OCF}_3$, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; и

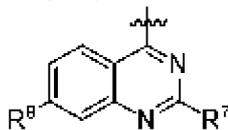
каждый из R3 и R4 независимо выбран из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, $-\text{OCF}_3$, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; или R3 и R4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, выбранное из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила.

[0099] В определенных вариантах осуществления формулы (II) по меньшей мере

Z1 и Z2 представляют собой N. В определенных вариантах осуществления формулы (II) Z1 представляет собой C и Z2 представляет собой N. В определенных случаях формулы (II) Z1 представляет собой N и Z2 представляет собой C. В определенных случаях формулы (IIa) Z1 представляет собой C и Z2 представляет собой C. В определенных случаях формулы (II) Z1 представляет собой N и Z2 представляет собой N. В определенных случаях формулы (II) R1 и R4 не являются водородом. В некоторых отдельных случаях формулы (II) R1, R3 и R4 не являются водородом. В некоторых отдельных случаях формулы (II) R1, R3, R4 и R5 не являются водородом.

[00100] В некоторых отдельных случаях формулы (II) R1 выбран из водорода, C 1-5 алкила, винилгетероцикла (например, -CH=CH-гетероцикла). В определенных случаях -винилгетероцикл представляет собой винилпиридин (например, -CH=CH-пиридин). В некоторых вариантах формулы (IIa) R1 представляет собой водород. В некоторых случаях R1 представляет собой C1-5 алкил. В других случаях R1 представляет собой винилгетероцикл. В определенных случаях R1 представляет собой винилпиридин. В некоторых отдельных случаях R2 и R5 представляют собой водород. В некоторых случаях R5 выбран из C1-5 алкила, амина, триазола, имидазола, амида, алкокси, OCF₃ и гидроксид. В определенных случаях R5 представляет собой алкокси, например, метокси. В некоторых отдельных случаях каждый из R3 и R4 независимо выбран из водорода, C1-5 алкила, триазола, имидазола, амина, амида, алкокси, OCF₃, гидроксид, или R3 и R4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют гетероцикл. В некоторых случаях R3 и R4 представляют собой алкокси, например, в некоторых случаях оба из R3 и R4 представляют собой метокси. В некоторых случаях R5 представляет собой метокси и каждый из R1-R4 представляют собой водород. В некоторых случаях R5 представляет собой метокси, R1 представляет собой -CH=CH-гетероцикл и каждый из R2-R4 представляет собой водород.

[00101] В некоторых воплощениях формулы (II) Y представляет собой группу формулы (IIA):



(IIA),

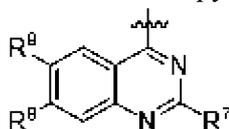
где

R7 выбран из группы, состоящей из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

R8 выбран из группы, состоящей из OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла.

[00102] В некоторых отдельных случаях формулы (IIA) R7 выбран из водорода, C1-5 алкила, замещенного C1-5 алкила, винилгетероцикла и замещенного винилгетероцикла. В некоторых отдельных случаях формулы (IIA) R7 выбран из водорода, C1-5 алкила,

винилгетероцикла (например, $-\text{CH}=\text{CH}$ -гетероцикла). В определенных случаях -винилгетероцикл представляет собой винилпиридин (например, $-\text{CH}=\text{CH}$ -пиридин). В некоторых вариантах формулы (IIA) R7 представляет собой водород. В некоторых случаях R7 представляет собой C1-5 алкил. В других случаях R7 представляет собой винилгетероцикл. В определенных случаях R7 представляет собой винилпиридин. В некоторых отдельных случаях R8 выбран из водорода, C1-5 алкила, триазола, имидазола, амина, амида, алкокси, OCF_3 и гидроксила. В некоторых случаях R8 представляет собой алкокси, например, метокси. В некоторых случаях R8 представляет собой метокси и R7 представляет собой водород. В некоторых случаях R8 представляет собой метокси и R7 представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}$ - гетероцикл. В некоторых случаях формулы (II) Y представляет собой группу формулы (IIB):



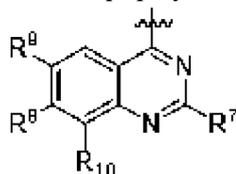
(IIB),

где

R7 выбран из группы, состоящей из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

каждый из R8 и R9 независимо выбран из группы, состоящей из OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, $-\text{OCF}_3$, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; или R8 и R9 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, выбранное из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила.

[00103] В некоторых отдельных случаях формулы (IIB) R7 выбран из водорода, C1-5 алкила, винилгетероцикла (например, $-\text{CH}=\text{CH}$ -гетероцикла). В определенных случаях -винилгетероцикл представляет собой винилпиридин (например, $-\text{CH}=\text{CH}$ -пиридин). В некоторых вариантах формулы (IIB) R7 представляет собой водород. В некоторых случаях R7 представляет собой C1-5 алкил. В других случаях R7 представляет собой винилгетероцикл. В определенных случаях R7 представляет собой винилпиридин. В некоторых отдельных случаях каждый из R8 и R9 независимо выбран из водорода, C1-5 алкила, триазола, имидазола, амина, амида, алкокси, OCF_3 и гидрокси, или R8 и R9 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный гетероцикл. В некоторых случаях R8 и R9 представляют собой алкокси, например, в некоторых случаях оба из R8 и R9 представляют собой метокси. В некоторых воплощениях формулы (II) Y представляет собой группу формулы (IIC):



(IIС),

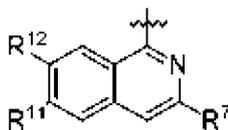
где

R7 выбран из группы, состоящей из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

R10 выбран из группы, состоящей из OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

каждый из R8 и R9 независимо выбран из группы, состоящей из OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; или R8 и R9 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, выбранное из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила.

[00104] В некоторых отдельных случаях формулы (IIС) R7 выбран из водорода, C1-5 алкила, винилгетероцикла (например, -CH=CH-гетероцикла). В определенных случаях -винилгетероцикл представляет собой винилпиридин (например, -CH=CH-пиридин). В некоторых вариантах формулы (IIС) R7 представляет собой водород. В некоторых случаях R7 представляет собой C1-5 алкил. В некоторых случаях R7 представляет собой винилгетероцикл. В определенных случаях R7 представляет собой винилпиридин. В некоторых случаях R10 выбран из водорода, C 1-5 алкила, амина, триазола, имидазола, амида, алкокси, OCF₃ и гидрокси. В некоторых случаях R10 представляет собой водород. В определенных случаях R10 представляет собой алкокси, например, метокси. В некоторых отдельных случаях каждый из R8 и R9 независимо выбран из водорода, C1-5 алкила, триазола, имидазола, амина, амида, алкокси, OCF₃, гидрокси, или R8 и R9 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный гетероцикл. В некоторых случаях R8 и R9 представляют собой алкокси, например, в некоторых случаях оба из R8 и R9 представляют собой метокси. В некоторых случаях R10 представляет собой метокси и каждый из R7-R9 представляют собой водород. В некоторых случаях R10 представляет собой метокси, R7 представляет собой -CH=CH-гетероцикл и каждый из R8 и R9 представляет собой водород. В некоторых воплощениях формулы (II) Y представляет собой группу формулы (IID):



(IID),

где

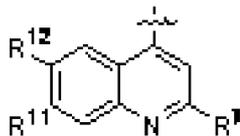
R7 выбран из группы, состоящей из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

каждый из R11 и R12 независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -

OCF₃, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; или R11 и R12 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, выбранное из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила.

[00105] В некоторых отдельных случаях формулы (IID) R7 выбран из водорода, C1-5 алкила, винилгетероцикла (например, -CH=CH-гетероцикла). В определенных случаях -винилгетероцикл представляет собой винилпиридин (например, -CH=CH-пиридин). В некоторых вариантах формулы (IID) R7 представляет собой водород. В некоторых случаях R7 представляет собой C1-5 алкил. В некоторых случаях R7 представляет собой винилгетероцикл. В определенных случаях R7 представляет собой винилпиридин. В некоторых отдельных случаях каждый из R11 и R12 независимо выбран из водорода, C1-5 алкила, триазола, имидазола, амина, амида, алкокси, OCF₃ и гидроксид, или R11 и R12 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный гетероцикл. В некоторых случаях R11 и R12 представляют собой алкокси, например, в некоторых случаях оба из R11 и R12 представляют собой метокси.

[00106] В некоторых воплощениях формулы (II) Y представляет собой группу формулы (III):



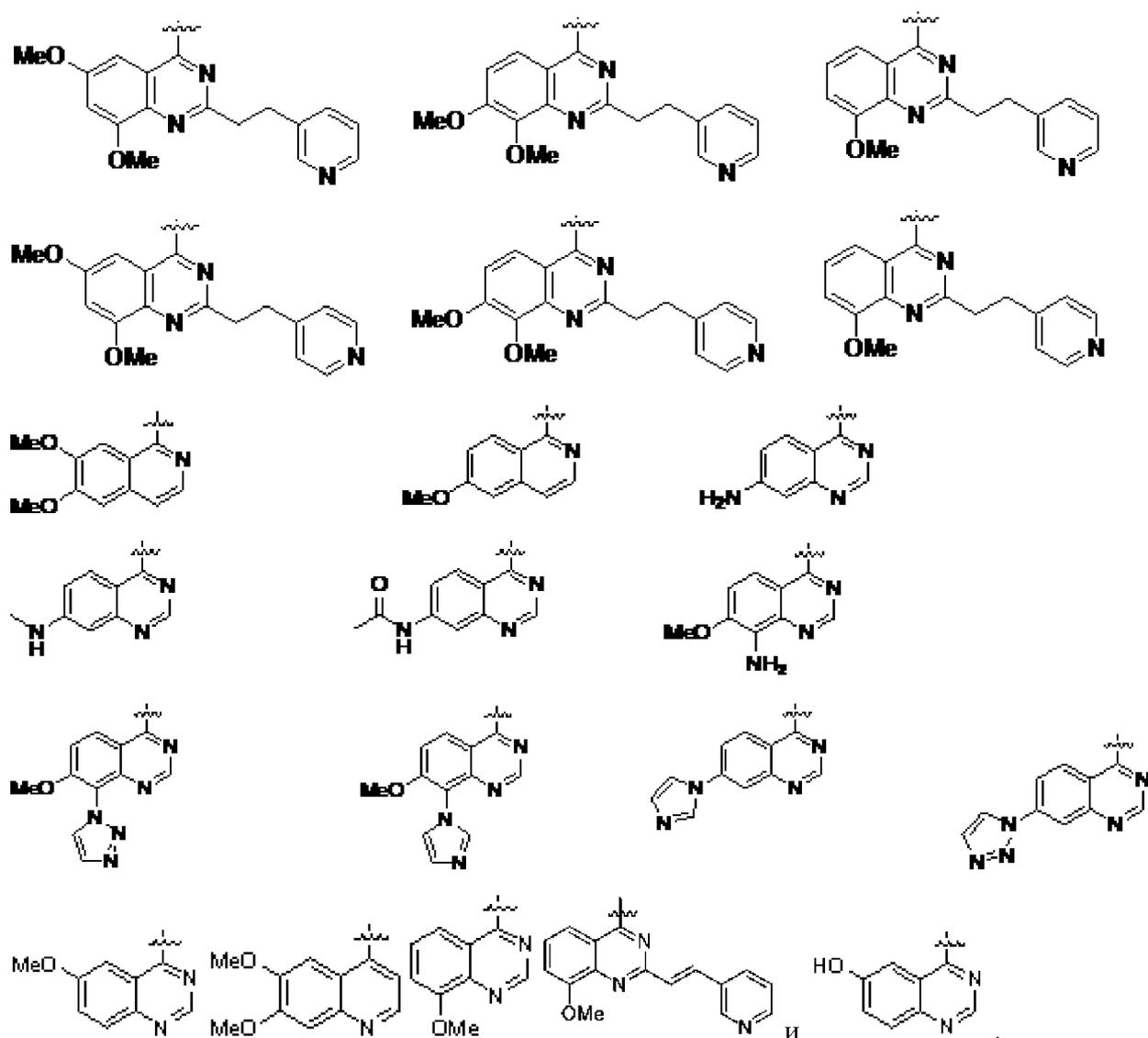
(III),

где

R7 выбран из группы, состоящей из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

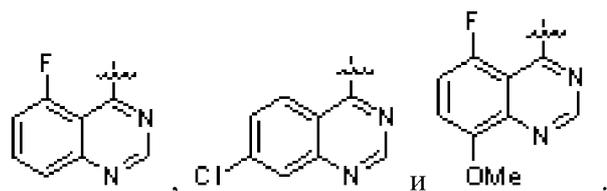
каждый из R11 и R12 независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; или R11 и R12 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, выбранное из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила.

[00107] В некоторых отдельных случаях формулы (III) R7 выбран из водорода, C1-5 алкила, винилгетероцикла (например, -CH=CH-гетероцикла). В определенных случаях -винилгетероцикл представляет собой винилпиридин (например, -CH=CH-пиридин). В некоторых вариантах формулы (III) R7 представляет собой водород. В некоторых случаях R7 представляет собой C1-5 алкил. В других случаях R7 представляет собой винилгетероцикл. В определенных случаях R7 представляет собой винилпиридин. В некоторых отдельных случаях каждый из R11 и R12 независимо выбран из водорода, C1-5 алкила, триазола, имидазола, амина, амида, алкокси, OCF₃ и гидроксид, или R11 и R12 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл. В некоторых случаях R11 и R12 представляют собой алкокси, например, в некоторых случаях оба из



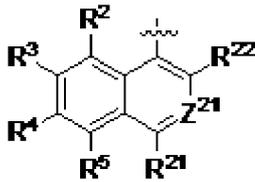
[00109] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) любой из R1-R5 может представлять собой галоген, например, F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) по меньшей мере один из R1-R5 представляет собой атом галогена. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) по меньшей мере один из R1-R5 представляет собой фторид. В других воплощениях формулы (II) по меньшей мере один из R1-R5 представляет собой хлорид. В других воплощениях формулы (II) по меньшей мере один из R1-R5 представляет собой бромид. В других воплощениях формулы (II) по меньшей мере один из R1-R5 представляет собой йодид.

[00110] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) Y представляет собой группу, выбранную из:



[00111] В некоторых воплощениях формулы (I) Y представляет собой группу

формулы (XI):



(XI),

где:

Z²¹ выбран из CR¹ и N;

R¹, R²¹ и R²² независимо выбраны из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

R² и R⁵ независимо выбраны из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; и

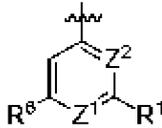
R³ и R⁴ независимо выбраны из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; или R³ и R⁴ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют конденсированное кольцо, выбранное из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила.

[00112] В некоторых отдельных случаях формулы (XI) R¹ и R⁴ не являются водородом. В некоторых отдельных случаях формулы (XI) R¹, R³ и R⁴ не являются водородом. В некоторых отдельных случаях формулы (XI) R¹, R³, R⁴ и R⁵ не являются водородом.

[00113] В некоторых отдельных случаях формулы (XI) Z²¹ представляет собой CR¹, и R¹ выбран из водорода, C 1-5 алкила, винилгетероцикла (например, -CH=CH-гетероцикла). В определенных случаях -винилгетероцикл представляет собой винилпиридин (например, -CH=CH-пиридин). В некоторых отдельных случаях формулы (XI) Z²¹ представляет собой CR¹ и R¹ представляет собой водород. В некоторых случаях R¹ представляет собой C1-5 алкил. В других случаях Z²¹ представляет собой CR¹ и R¹ представляет собой винилгетероцикл. В определенных случаях R¹ представляет собой винилпиридин. В некоторых отдельных случаях R² и R⁵ представляют собой водород. В некоторых случаях R⁵ выбран из C1-5 алкила, амина, триазола, имидазола, амида, алкокси, OCF₃ и гидрокси. В определенных случаях R⁵ представляет собой алкокси, например, метокси. В некоторых отдельных случаях каждый из R³ и R⁴ независимо выбран из водорода, C1-5 алкила, триазола, имидазола, амина, амида, алкокси, OCF₃, гидрокси, или R³ и R⁴ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены образуют гетероцикл. В некоторых случаях R³ и R⁴ представляют собой алкокси, например, в некоторых случаях оба из R³ и R⁴ представляют собой метокси. В некоторых случаях R⁵ представляет собой метокси и каждый из R¹-R⁴ представляют собой водород. В некоторых случаях R⁵ представляет собой метокси, R¹ представляет собой -CH=CH-

гетероцикл и каждый из R2-R4 представляет собой водород.

[00114] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) Y представляет собой группу формулы (III):



(III),

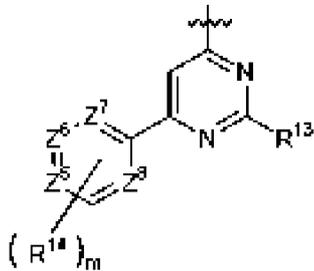
где:

каждый из Z1 и Z2 независимо выбран из CR1 и N;

каждый R1 независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла; и

R6 выбран из группы, состоящей из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила. В определенных вариантах осуществления формулы (III) по меньшей мере Z1 и Z2 представляют собой N. В определенных вариантах осуществления формулы (III) Z1 представляет собой CH и Z2 представляет собой N. В определенных случаях формулы (III) Z1 представляет собой N и Z2 представляет собой CH. В определенных случаях формулы (III) Z1 представляет собой CH и Z2 представляет собой CH. В определенных случаях формулы (III) Z1 представляет собой N и Z2 представляет собой N.

[00115] В некоторых воплощениях формулы (III) Y представляет собой группу формулы (IIIА):



(IIIА),

где

каждый из Z5, Z6, Z7 и Z8 независимо выбран из CR14 и N;

R13 выбран из группы, состоящей из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

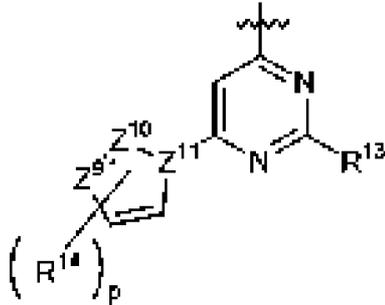
R14 независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF3, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; и

m равно 0-5.

[00116] В некоторых отдельных случаях формулы (IIIА) один и только один из Z5, Z6, Z7 и Z8 представляет собой N. В некоторых отдельных случаях формулы (IIIА) два и только два из Z5, Z6, Z7 и Z8 представляют собой N. В некоторых отдельных случаях формулы (IIIА) Z5 представляет собой N. В некоторых отдельных случаях формулы (IIIА)

Z6 представляет собой N. В некоторых отдельных случаях формулы (IIIА) Z7 представляет собой N. В некоторых в случае формулы (IIIА) Z8 представляет собой N. В некоторых отдельных случаях формулы (IIIА) каждый из Z5 и Z7 представляет собой N. В некотором случае формулы (IIIА) каждый из Z7 и Z8 представляет собой H.

[00117] В некоторых воплощениях формулы (III) Y представляет собой группу формулы (IIIВ):



(IIIВ),

где

каждый из Z9, Z10 и Z11 независимо выбран из CR14 и N;

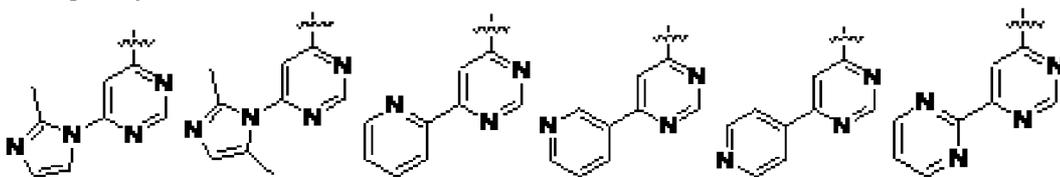
R13 выбран из группы, состоящей из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

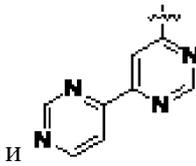
R14 независимо выбран из группы, состоящей и H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; и

p равно 0-4.

[00118] В некоторых отдельных случаях формулы (IIIВ) один и только один из Z9, Z10 и Z11 представляет собой N. В некоторых отдельных случаях формулы (IIIВ) два и только два из Z9, Z10 и Z11 представляют собой N. В некоторых отдельных случаях формулы (IIIВ) Z9 представляет собой N. В некоторых отдельных случаях формулы (IIIА) Z10 представляет собой N. В некоторых отдельных случаях формулы (IIIВ) Z11 представляет собой N. В некоторых отдельных случаях формулы (IIIВ) R14 выбран из алкила и замещенного алкила. В некоторых отдельных случаях формулы (IIIВ) p равно 0. В некоторых отдельных случаях формулы (IIIВ) p равно 1. В некоторых отдельных случаях формулы (IIIВ) p равно 2.

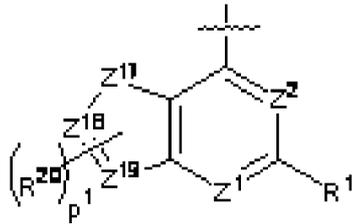
[00119] В некоторых вариантах осуществления формулы (III) Y представляет собой группу, выбранную из:





и или его замещенного варианта.

[00120] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) Y представляет собой группу формулы (III)



(III)

где

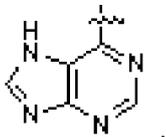
каждый из Z1, Z2, Z17, Z18 и Z19 независимо выбран из CR20 и N;

каждый R20 независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF3, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; и

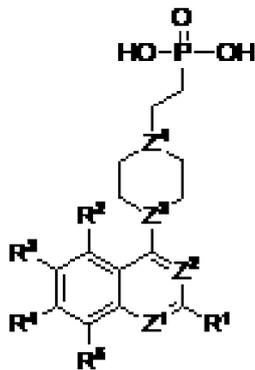
p1 является целым числом 0-4.

В некоторых отдельных случаях формулы (III) каждый из Z1, Z2, Z17 и Z19 представляет собой N, а Z18 представляет собой CR20.

В некоторых вариантах осуществления формулы (III) Y имеет структуру:



[00121] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) структура имеет формулу (IV):



(IV),

где

каждый из Z1 и Z2 независимо выбран из CR1 и N;

каждый из Z3 и Z4 независимо выбран из CR и N, где R представляет собой H, алкил или замещенный алкил;

R1 выбран из группы, состоящей из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

каждый из R2 и R5 независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

каждый из R3 и R4 независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

или R3 и R4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу, выбранную из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила,

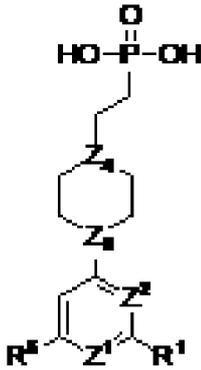
или его пролекарство, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00122] В определенных вариантах осуществления формулы (IV) по меньшей мере один из Z1 и Z2 представляет собой N. В определенных вариантах осуществления формулы (IV) Z1 представляет собой C и Z2 представляет собой N. В определенных случаях формулы (IV) Z1 представляет собой N и Z2 представляет собой C. В определенных случаях формулы (IV) Z1 представляет собой C и Z2 представляет собой C. В определенных случаях формулы (IV) Z1 представляет собой N и Z2 представляет собой N. В определенных вариантах осуществления формулы (IV), по меньшей мере, один из Z3 и Z4 представляет собой N. В определенных случаях формулы (IV) Z3 представляет собой N, а Z4 представляет собой N. В определенных случаях формулы (IV) Z3 представляет собой N и Z4 представляет собой CH. В определенных случаях формулы (IV) Z3 представляет собой CH, а Z4 представляет собой N. В определенных случаях формулы (VI) Z3 представляет собой CH, а Z4 представляет собой CH.

[00123] В некоторых отдельных случаях формулы (IV) R1 выбран из водорода, C1-5 алкила, винилгетероцикла (например, -CH=CH-гетероцикла). В определенных случаях -винилгетероцикл представляет собой винилпиридин (например, -CH=CH-пиридин). В некоторых вариантах формулы (IV) R1 представляет собой водород. В некоторых случаях R1 представляет собой C1-5 алкил. В других случаях R1 представляет собой винилгетероцикл. В определенных случаях R1 представляет собой винилпиридин. В некоторых отдельных случаях R2 и R5 представляют собой водород. В некоторых случаях R5 выбран из C1-5 алкила, амина, триазола, имидазола, амида, алкокси, OCF₃ и гидрокси. В определенных случаях R5 представляет собой алкокси, например, метокси. В некоторых отдельных случаях каждый из R3 и R4 независимо выбран из водорода, C1-5 алкила, триазола, имидазола, амина, амида, алкокси, OCF₃, гидрокси, или R3 и R4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены образуют гетероцикл. В некоторых случаях R3 и R4 представляют собой алкокси, например, в некоторых случаях оба из R3 и R4 представляют собой метокси. В некоторых случаях R5 представляет собой метокси и каждый из R1-R4 представляют собой водород. В некоторых случаях R5 представляет собой метокси, R1 представляет собой -CH=CH-гетероцикл и каждый из R2-R4

представляет собой водород.

[00124] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) структура имеет формулу (V):



(V),

где:

каждый из Z1 и Z2 независимо выбран из CR1 и N;

каждый из Z3 и Z4 независимо выбран из CR и N, где R представляет собой H, алкил или замещенный алкил;

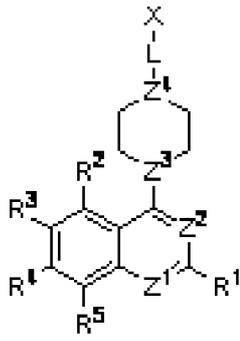
каждый R1 независимо выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

R6 выбран из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила,

или его пролекарство, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00125] В определенных вариантах осуществления формулы (V) по меньшей мере один из Z1 и Z2 представляет собой N. В определенных вариантах осуществления формулы (V) Z1 представляет собой CH и Z2 представляет собой N. В определенных случаях формулы (IV) Z1 представляет собой N, а Z2 представляет собой CH. В определенных случаях формулы (V) Z1 представляет собой CH, а Z2 представляет собой CH. В определенных случаях формулы (IV) Z1 представляет собой N и Z2 представляет собой N. В определенных вариантах осуществления формулы (V), по меньшей мере, один из Z3 и Z4 представляет собой N. В определенных случаях формулы (V), Z3 представляет собой N и Z4 представляет собой N. В определенных случаях формулы (V) Z3 представляет собой N и Z4 представляет собой CH. В определенных случаях формулы (V) Z3 представляет собой CH, а Z4 представляет собой N. В определенных случаях формулы (V) Z3 представляет собой CH, а Z4 представляет собой CH.

[00126] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) ингибитор имеет формулу (VI):



(VI),

где

X представляет собой гидрофильную головную группу, выбранную из фосфоновой кислоты, фосфоната, сложного эфира фосфоната, фосфата, сложного эфира фосфата, тиофосфата, сложного эфира тиофосфата, фосфорамидата и тиофосфорамидата;

L представляет собой линкер;

каждый из Z1 и Z2 независимо выбран из CR1 и N;

каждый из Z3 и Z4 независимо выбран из CR и N, где R представляет собой H, алкил или замещенный алкил;

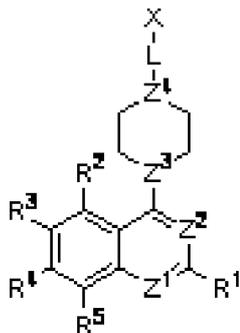
каждый R1 независимо выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

каждый из R2 и R5 независимо выбран из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, галогена, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

каждый из R3 и R4 независимо выбран из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, галогена, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; или R3 и R4 вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют конденсированное соединение, выбранное из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила;

или его пролекарство, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00127] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) структура имеет формулу (VI):



(VI),

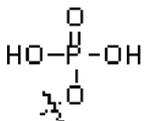
где

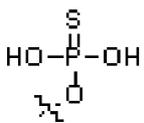
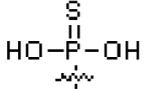
5 алкила, винилгетероцикла (например, -CH=CH-гетероцикла). В определенных случаях - винилгетероцикл представляет собой винилпиридин (например, -CH=CH-пиридин). В некоторых вариантах формулы (VI) R1 представляет собой водород. В некоторых случаях R1 представляет собой C1-5 алкил. В других случаях R1 представляет собой винилгетероцикл. В определенных случаях R1 представляет собой винилпиридин. В некоторых отдельных случаях R2 и R5 представляют собой водород. В некоторых случаях R5 выбран из C1-5 алкила, амина, триазола, имидазола, амида, алкокси, OCF₃ и гидроксид. В определенных случаях R5 представляет собой алкокси, например, метокси. В некоторых отдельных случаях каждый из R3 и R4 независимо выбран из водорода, C1-5 алкила, триазола, имидазола, амина, амида, алкокси, OCF₃, гидроксид, или R3 и R4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены образуют гетероцикл. В некоторых случаях R3 и R4 представляют собой алкокси, например, в некоторых случаях оба из R3 и R4 представляют собой метокси. В некоторых случаях R5 представляет собой метокси и каждый из R1-R4 представляют собой водород. В некоторых случаях R5 представляет собой метокси, R1 представляет собой -CH=CH-гетероцикл и каждый из R2-R4 представляет собой водород.

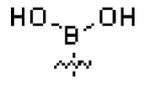
[00130] В определенных вариантах осуществления формулы (VI) L представляет собой -CH₂-. В определенных других случаях формулы (VI) L представляет собой -(CH₂)₂-.

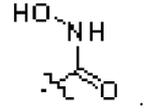
[00131] В определенных вариантах осуществления формулы (VI) X представляет

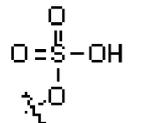
собой . В определенных случаях формулы (VI) X представляет собой

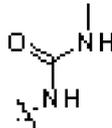
. В определенных других случаях формулы (VI) X представляет собой

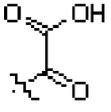
. В определенных случаях формулы (VI) X представляет собой . В

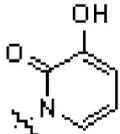
определенных других случаях формулы (VI) X представляет собой . В

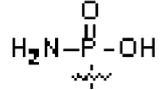
определенных вариантах осуществления формулы (VI) X представляет собой . В

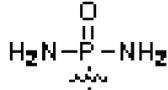
определенных случаях формулы (VI) X представляет собой . В определенных

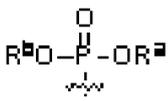
других случаях формулы (VI) X представляет собой . В определенных случаях

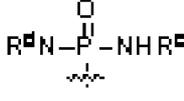
формулы (VI) X представляет собой . В определенных других случаях формулы

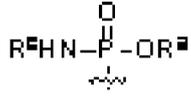
(VI) X представляет собой . В определенных случаях формулы (VI) X

представляет собой . В определенных других случаях формулы (VI) X

представляет собой . В определенных других случаях формулы (VI) X

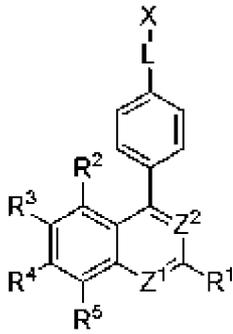
представляет собой , где каждый из Ra и Rb независимо выбран из арила, алкила, -CH2OC(O)Re, -CH2OC(O)ORE, где Re представляет собой алкил. В определенных

случаях формулы (VI) X представляет собой , где каждый из Rc и Rd независимо выбран из -C(CH3)C(O)ORE и алкила, где Re представляет собой алкил. В

определенных других случаях формулы (VI) X представляет собой , где Ra выбран из арила, алкила, -CH2OC(O)Re, -CH2OC(O)ORE и Rc выбран из -C(CH3)C(O)ORE и алкила, где Re представляет собой алкил.

[00132] Понятно, что любая из гидроксильных и аминных групп в группе X формулы (VI) может быть дополнительно замещена любой подходящей группой, например, алкильной группой, замещенной алкильной группой, фенильной группой, замещенной фенильной группой, сложноэфирной группой и тому подобное. Понятно, что любая подходящая альтернативная гидрофильная группа может быть использована в качестве группы X в соединении формулы (VI).

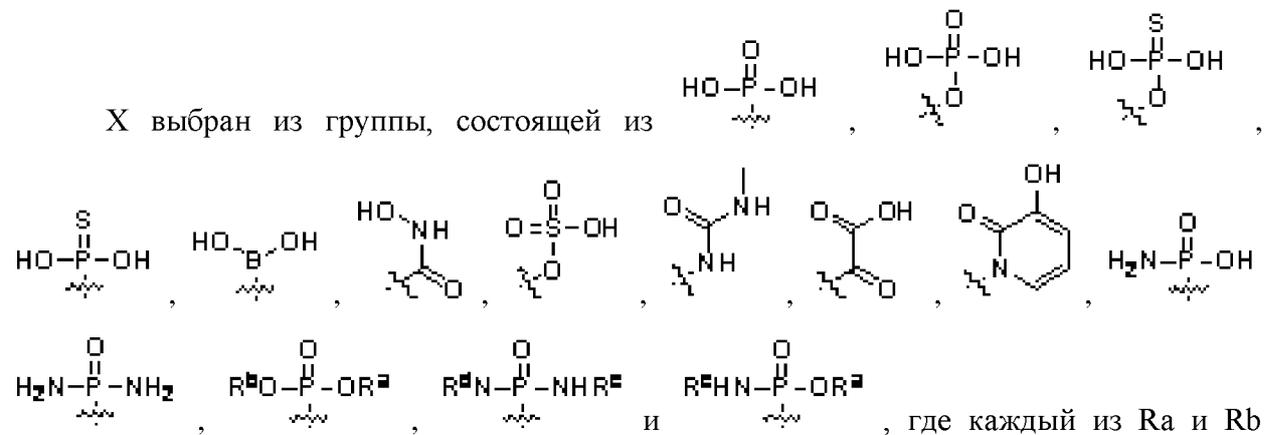
[00133] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) структура имеет формулу (VII):



(VII),

где

L выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$ и $-(\text{CH}_2)_6-$;



каждый из Z1 и Z2 независимо выбран из C и N;

R1 выбран из группы, состоящей из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

каждый из R2 и R5 независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, $-\text{OCF}_3$, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

каждый из R3 и R4 независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, $-\text{OCF}_3$, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

или R3 и R4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу, выбранную из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила,

или его пролекарство, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

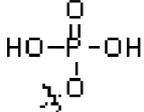
[00134] В определенных вариантах осуществления формулы (VII), по меньшей мере, один из Z1 и Z2 представляет собой N. В определенных вариантах осуществления формулы (VII) Z1 представляет собой C и Z2 представляет собой N. В определенных случаях формулы (VII), Z1 представляет собой N и Z2 представляет собой C. В

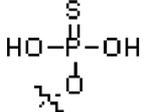
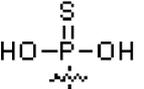
определенных случаях формулы (VII), Z1 представляет собой С и Z2 представляет собой С. В определенных случаях формулы (VII) Z1 представляет собой N и Z2 представляет собой N.

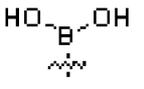
[00135] В некоторых отдельных случаях формулы (VII) R1 выбран из водорода, C1-5 алкила, винилгетероцикла (например, -CH=CH-гетероцикла). В определенных случаях -винилгетероцикл представляет собой винилпиридин (например, -CH=CH-пиридин). В некоторых вариантах формулы (VII) R1 представляет собой водород. В некоторых случаях R1 представляет собой C1-5 алкил. В других случаях R1 представляет собой винилгетероцикл. В определенных случаях R1 представляет собой винилпиридин. В некоторых отдельных случаях R2 и R5 представляют собой водород. В некоторых случаях R5 выбран из C1-5 алкила, амина, триазола, имидазола, амида, алкокси, OCF₃ и гидроксид. В определенных случаях R5 представляет собой алкокси, например, метокси. В некоторых отдельных случаях каждый из R3 и R4 независимо выбран из водорода, C1-5 алкила, триазола, имидазола, амина, амида, алкокси, OCF₃, гидроксид, или R3 и R4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены образуют гетероцикл. В некоторых случаях R3 и R4 представляют собой алкокси, например, в некоторых случаях оба из R3 и R4 представляют собой метокси. В некоторых случаях R5 представляет собой метокси и каждый из R1-R4 представляют собой водород. В некоторых случаях R5 представляет собой метокси, R1 представляет собой -CH=CH-гетероцикл и каждый из R2-R4 представляет собой водород.

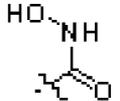
[00136] В определенных вариантах осуществления формулы (VII) L представляет собой -CH₂-. В определенных других случаях формулы (VII) L представляет собой -(CH₂)₂-.

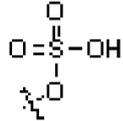
[00137] В определенных вариантах осуществления формулы (VII) X представляет собой . В определенных случаях формулы (VII) X представляет собой

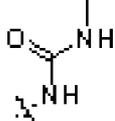
. В определенных других случаях формулы (VII) X представляет собой

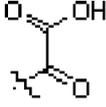
. В определенных случаях формулы (VII) X представляет собой . В

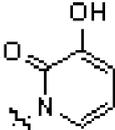
определенных других случаях формулы (VII) X представляет собой . В

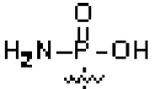
определенных вариантах осуществления формулы (VII) X представляет собой . В

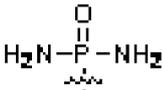
определенных случаях формулы (VII) X представляет собой . В определенных

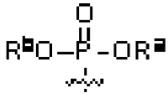
других случаях формулы (VII) X представляет собой . В определенных случаях

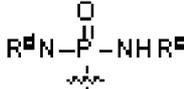
формулы (VII) X представляет собой . В определенных других случаях формулы

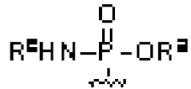
(VII) X представляет собой . В определенных случаях формулы (VII) X

представляет собой . В определенных других случаях формулы (VII) X

представляет собой . В определенных других случаях формулы (VI) X

представляет собой , где каждый из Ra и Rb независимо выбран из арила, алкила, -CH₂OC(O)Re, -CH₂OC(O)ORE, где Re представляет собой алкил. В определенных

случаях формулы (VI) X представляет собой , где каждый из Rc и Rd независимо выбран из -C(CH₃)C(O)ORE и алкила, где Re представляет собой алкил. В

определенных других случаях формулы (VI) X представляет собой , где Ra выбран из арила, алкила, -CH₂OC(O)Re, -CH₂OC(O)ORE и Rc выбран из -C(CH₃)C(O)ORE и алкила, где Re представляет собой алкил.

[00138] Понятно, что любая из гидроксильных и аминных групп в группе X формулы (VII) может быть дополнительно замещена любой подходящей группой, например, алкильной группой, замещенной алкильной группой, фенильной группой, замещенной фенильной группой, сложноэфирной группой и тому подобное. Понятно, что любая подходящая альтернативная гидрофильная группа может быть использована в качестве группы X в соединении формулы (VII).

[00139] В определенных вариантах осуществления соединение описывается структурой одного из соединений таблицы 1 или таблицы 2.

Таблица 1. Соединения

№	Структура	№	Структура	№	Структура
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	

Таблица 1, продолжение

№	Структура	№	Структура	№	Структура
13		14		15	

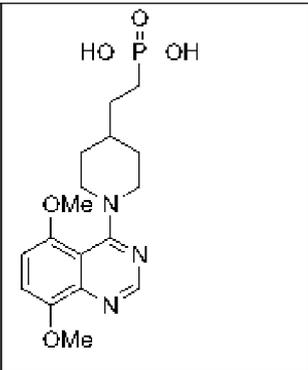
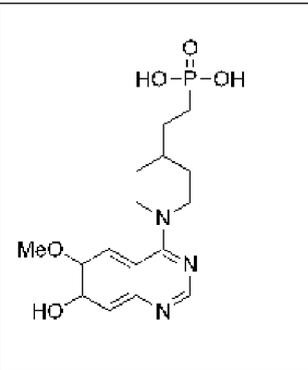
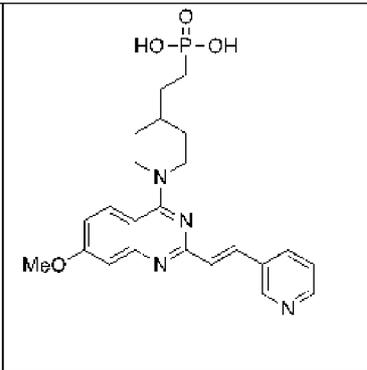
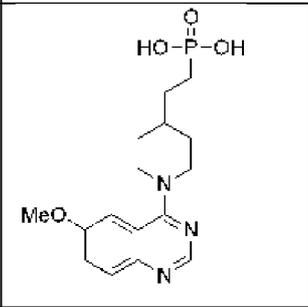
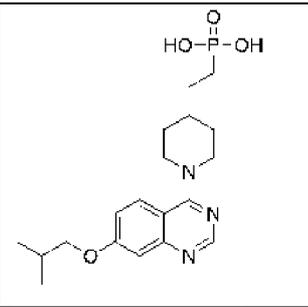
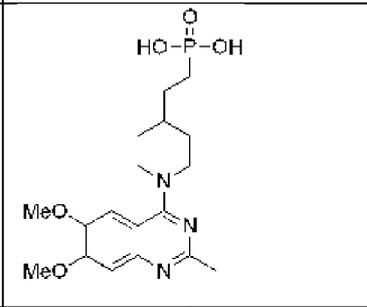
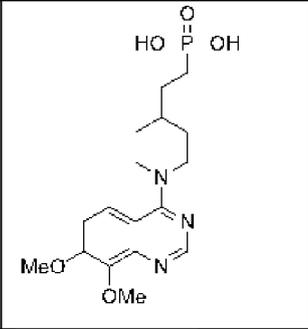
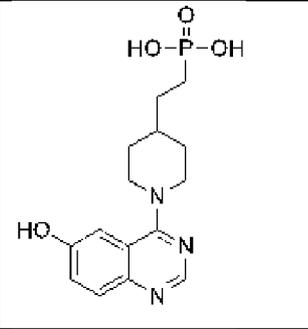
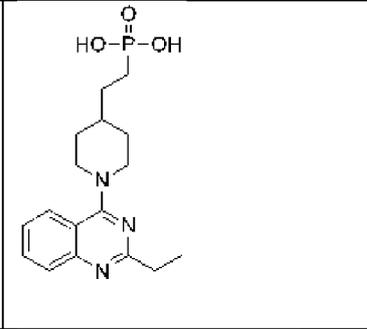
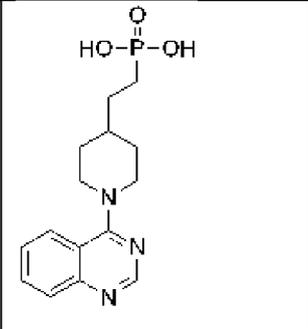
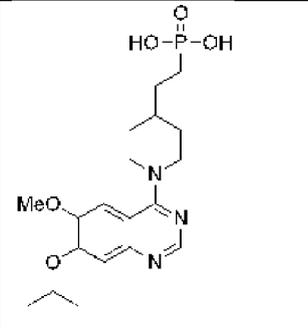
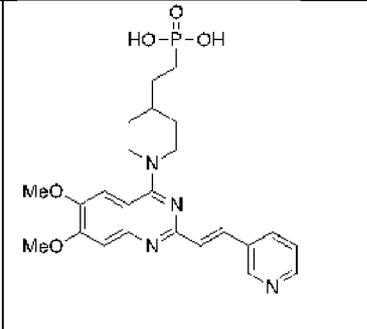
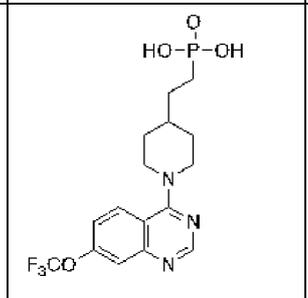
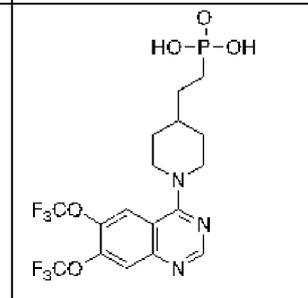
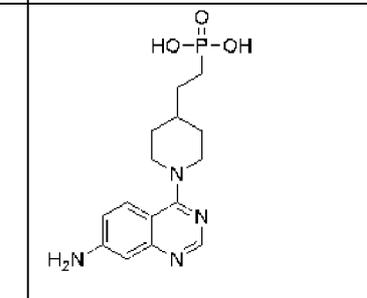
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	

Таблица 1, продолжение

№	Структура	№	Структура	№	Структура
28		29		30	

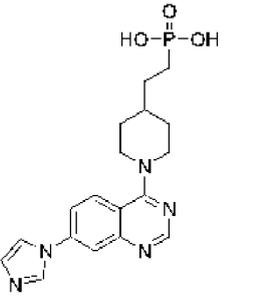
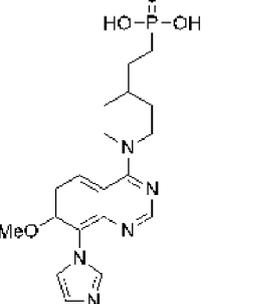
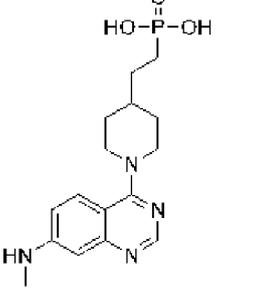
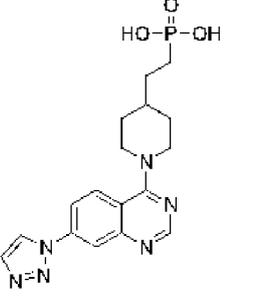
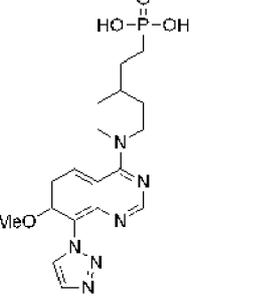
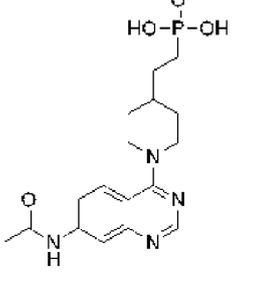
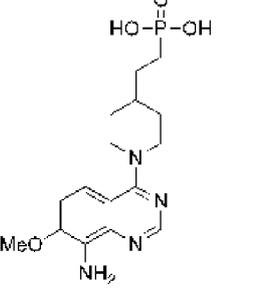
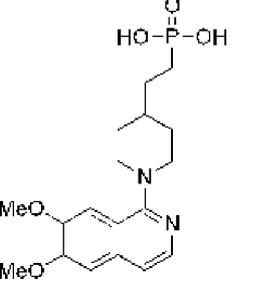
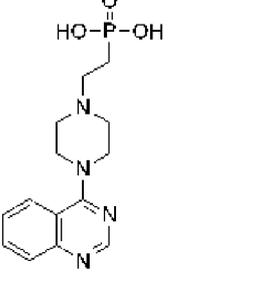
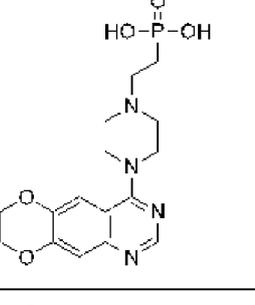
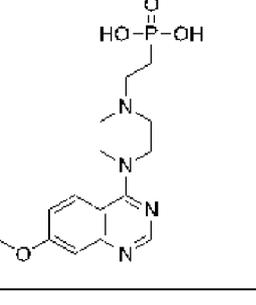
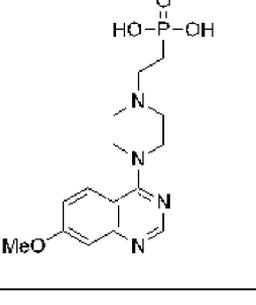
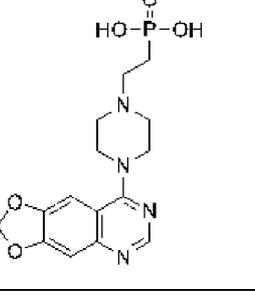
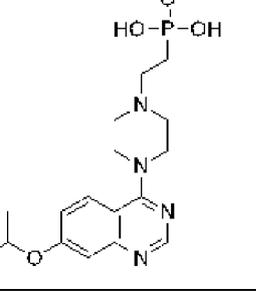
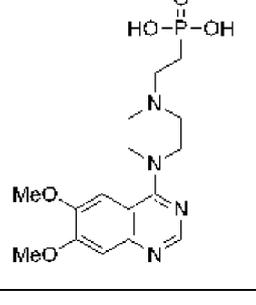
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	

Таблица 1, продолжение

№	Структура	№	Структура	№	Структура
43		44		45	

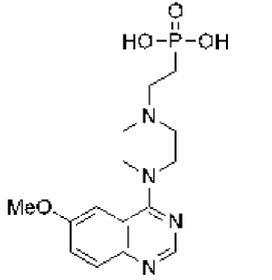
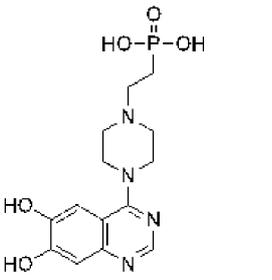
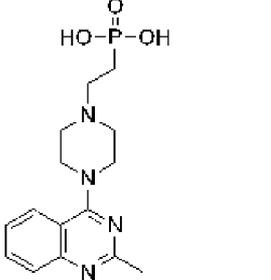
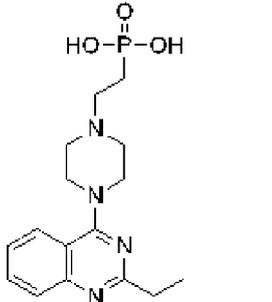
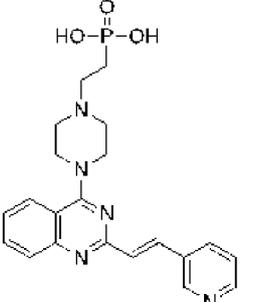
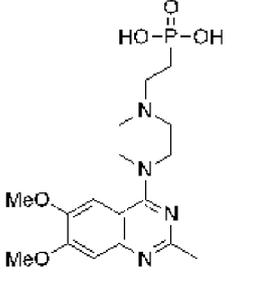
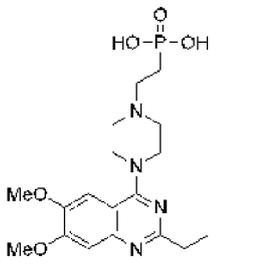
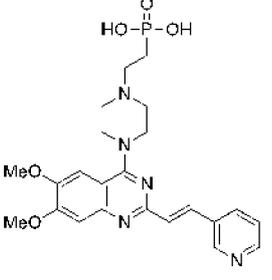
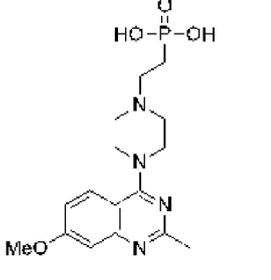
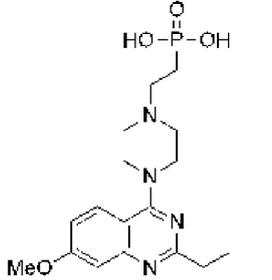
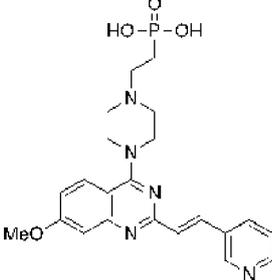
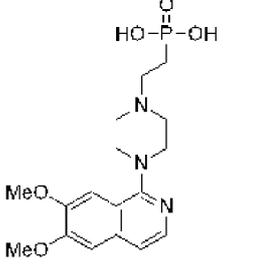
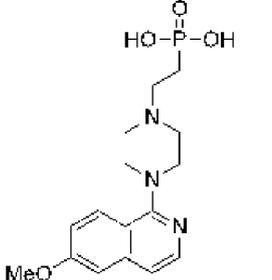
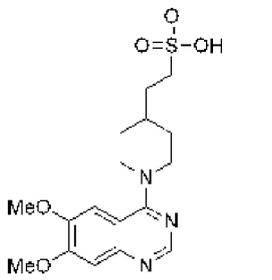
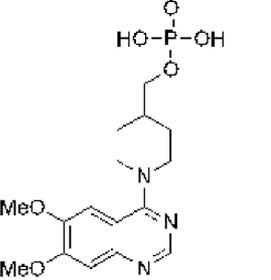
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	

Таблица 1, продолжение

№	Структура	№	Структура	№	Структура
58		59		60	

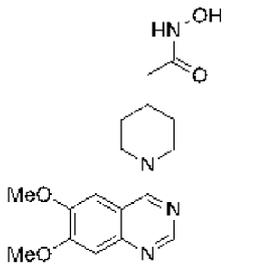
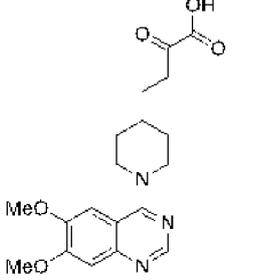
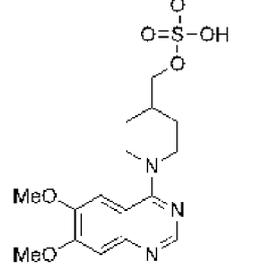
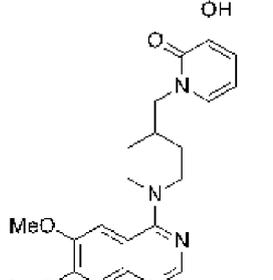
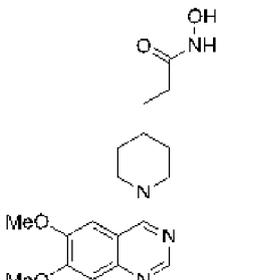
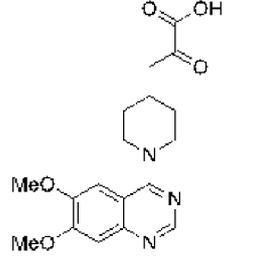
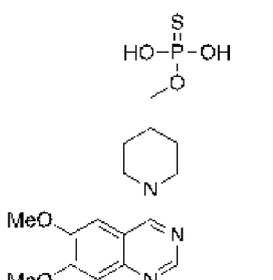
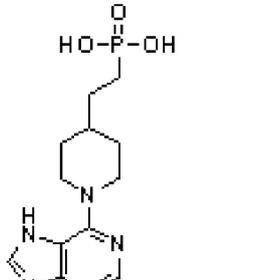
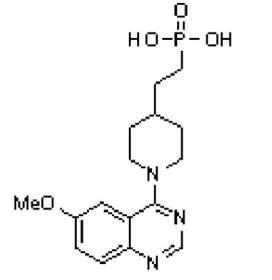
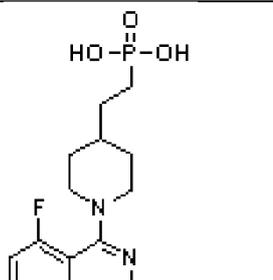
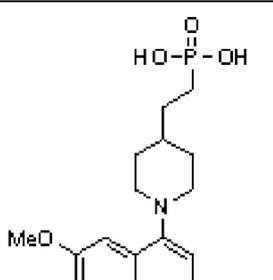
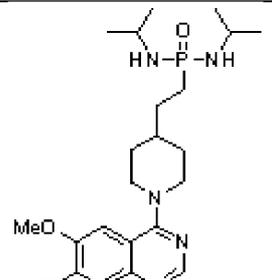
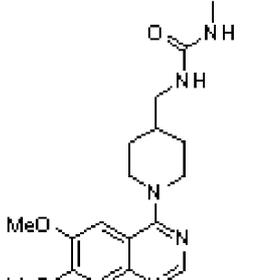
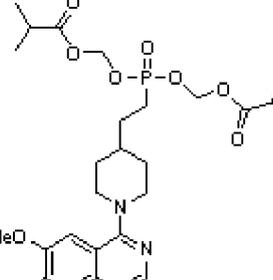
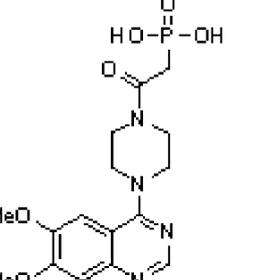
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	

Таблица 1, продолжение

№	Структура	№	Структура	№	Структура
73		74		75	

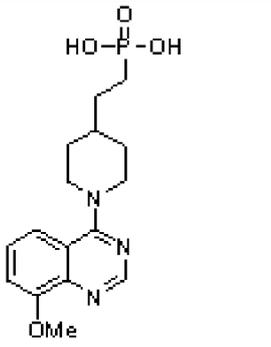
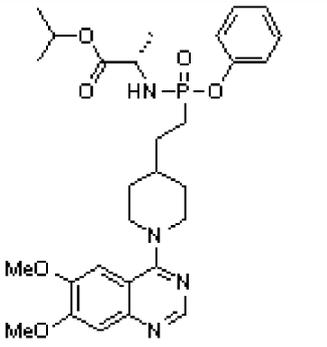
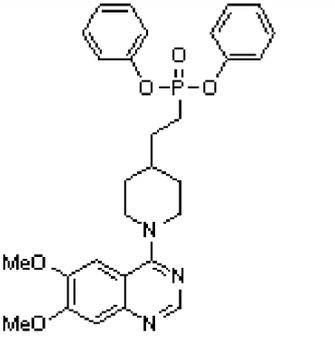
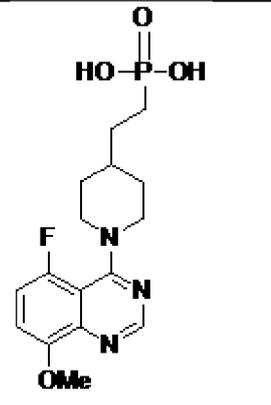
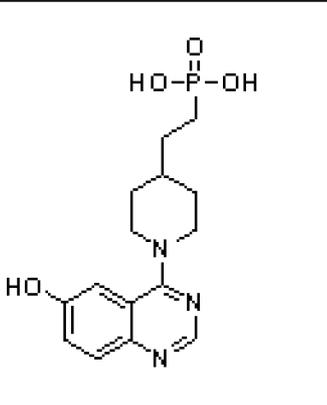
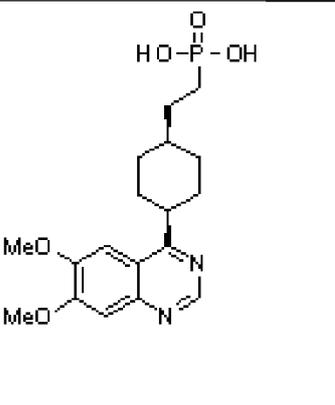
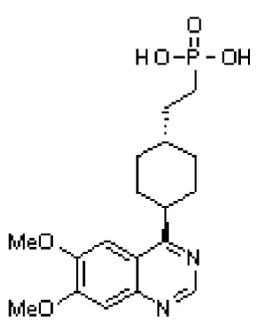
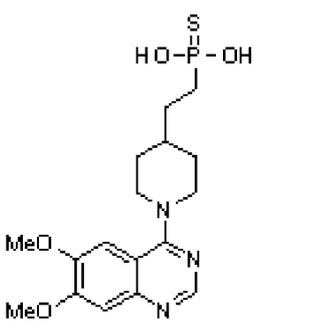
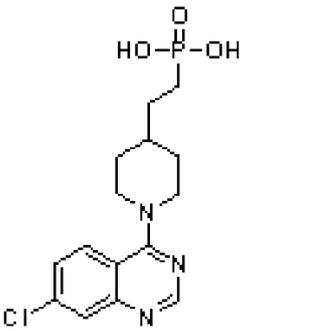
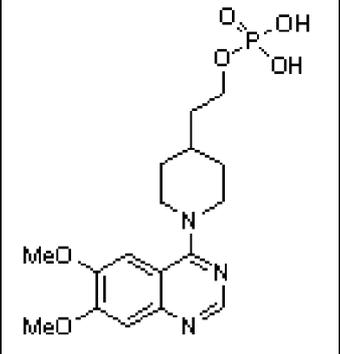
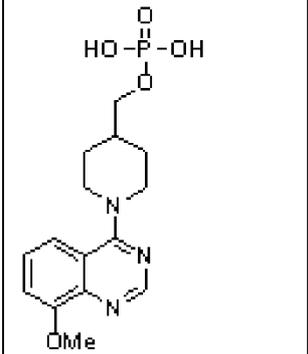
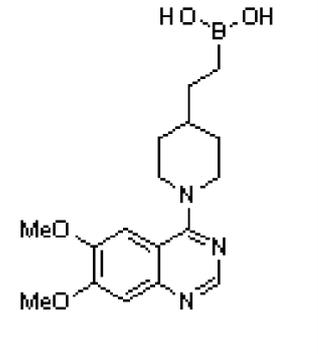
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	

Таблица 1, продолжение

№	Структура	№	Структура	№	Структура
85		86		87	

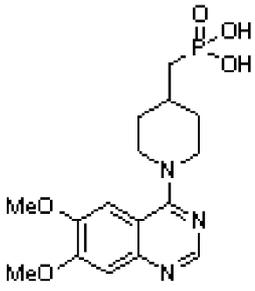
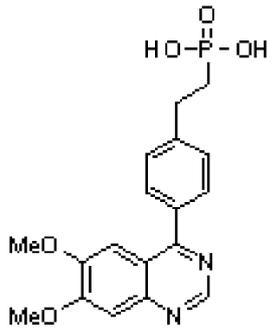
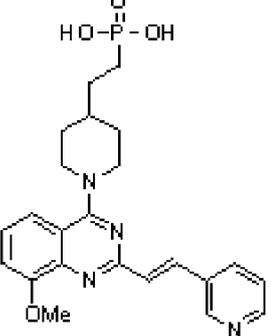
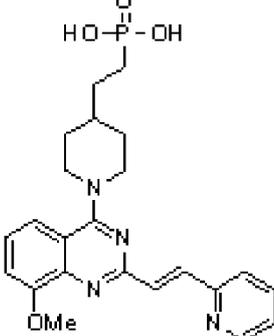
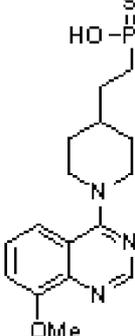
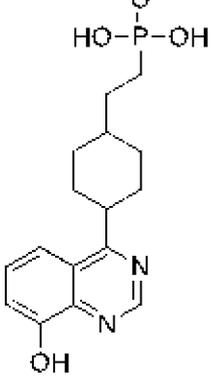
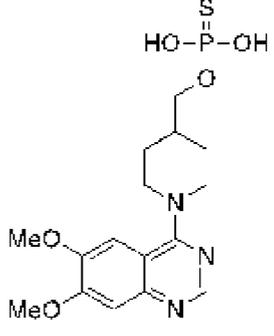
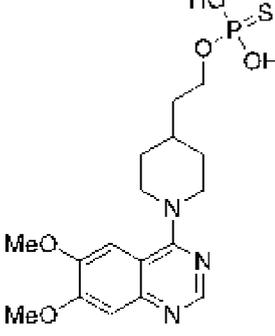
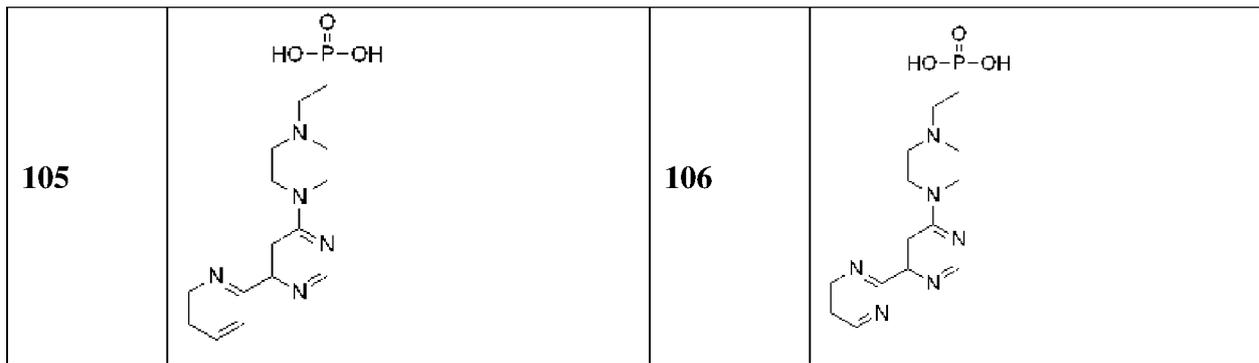
88		89		90	
91		92			
107		108		109	

Таблица 2. Соединения



[00140] В определенных вариантах осуществления соединение описывается структурой одного из соединений таблицы 1 или таблицы 2. Понятно, что любое из соединений, показанных в таблице 1 или таблице 2, может присутствовать в форме соли. В некоторых случаях солевая форма соединения представляет собой фармацевтически приемлемую соль. Понятно, что любое из соединений, показанных в таблице 1 или таблице 2, может присутствовать в форме пролекарства.

[00141] Аспекты настоящего изобретения включают соединения, являющиеся ингибиторами ENPP1 (например, в соответствии с описанием в данном документе), их соли (например, фармацевтически приемлемые соли) и/или их сольватные, гидратные и/или пролекарственные формы. Дополнительно следует понимать, что в любом соединении, описанном в настоящем документе и имеющем один или более хиральных центров, если абсолютная стереохимия не была четко указана, тогда каждый центр может независимо иметь R-конфигурацию, S-конфигурацию или их смесь. Понятно, что все вариации и комбинации солей, сольватов, гидратов, пролекарств и стереоизомеров должны охватываться объемом настоящего раскрытия.

[00142] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения-ингибиторы ENPP1 или их пролекарства представлены в форме фармацевтически приемлемых солей. Соединения, содержащие амино- или азотсодержащую гетероарильную группу, могут быть основными по природе и, соответственно, могут реагировать с любым количеством неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты. Кислоты, обычно используемые для образования таких солей, включают неорганические кислоты, такие как соляная, бромистоводородная, иодистоводородная, серная и фосфорная кислоты, а также органические кислоты, такие как пара-толуолсульфоновая, метансульфоновая, щавелевая, парабромфенолсульфоновая, угольная, янтарная, лимонная, бензойная и уксусная кислоты, а также родственные неорганические и органические кислоты. Такие фармацевтически приемлемые соли, таким образом, включают сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капрат, гептаноат, пропиолат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, фталат, терефталат,

сульфонат, ксилосульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β -гидроксибутират, гликолят, малеат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат, гиппурат, глюконат, лактобионат и тому подобные соли. В определенных конкретных вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают соли, образованные с минеральными кислотами, такими как соляная кислота и бромистоводородная кислота, и соли, образованные с органическими кислотами, такими как фумаровая кислота и малеиновая кислота.

[00143] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представлены в форме пролекарства. «Пролекарство» относится к производному активного агента, которое требует превращения в организме для высвобождения активного агента. В определенных вариантах осуществления трансформация представляет собой ферментативную трансформацию. Пролекарства часто, хотя и не обязательно, фармакологически неактивны, пока не превращены в активный агент. «Временная модифицирующая защитная группа» относится к форме защитной группы, которая при использовании для модификации функциональной группы в активном агенте превращает активный агент в пролекарство. В некоторых случаях временная модифицирующая защитная группа будет присоединена к препарату посредством связей, которые расщепляются ферментативными или неферментативными способами *in vivo*. Могут быть получены любые удобные пролекарственные формы соединений по настоящему изобретению, например, в соответствии со стратегиями и способами, описанными Rautio et al. (“Prodrugs: design and clinical applications”, *Nature Reviews Drug Discovery* 7, 255-270 (February 2008)). В некоторых случаях временная модифицирующая защитная группа присоединена к гидрофильной головной группе рассматриваемых соединений. В некоторых случаях временная модифицирующая защитная группа присоединена к группе гидроксильной или карбоновой кислоты рассматриваемых соединений. В определенных случаях временная модифицирующая защитная группа представляет собой ацильную или замещенную ацильную группу. В определенных случаях временная модифицирующая группа представляет собой алкильную или замещенную алкильную группу, например, образующую сложноэфирную функциональную группу при присоединении к гидрофильной головной группе рассматриваемых соединений, например, фосфонатный сложный эфир, фосфатный сложный эфир и т. д.

[00144] В некоторых вариантах осуществления рассматриваемое соединение представляет собой пролекарство сложного фосфонатного эфира или сложного фосфатного эфира, которое может быть трансформировано в соединение, включающее в себя фосфовую кислоту или фосфонат, или фосфатную головную группу. В определенных вариантах осуществления пролекарственное соединение представляет собой одно из соединений 74, 77 и 78 таблицы 1.

[00145] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему

изобретению, пролекарства, стереоизомеры или их соли представлены в форме сольвата (например, гидрата). При использовании в данном документе термин «сольват» относится к комплексу или агрегату, образованному одной или несколькими молекулами растворенного вещества, то есть, пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли, и одной или несколькими молекулами растворителя. Такие сольваты обычно представляют собой твердые кристаллы, имеющие по существу фиксированное молярное соотношение растворенного вещества и растворителя. Типичные растворители включают, в качестве примера, воду, метанол, этанол, изопропанол, уксусную кислоту и тому подобное. Когда растворителем является вода, образованный сольват представляет собой гидрат.

[00146] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят перорально и они всасываются в кровоток. В некоторых вариантах осуществления биодоступность при пероральном введении соединений по настоящему изобретению составляет 30% или более. Модификации могут быть внесены в соединения по изобретению или их составы с использованием любых удобных способов для увеличения абсорбции в просвете кишечника или их биодоступности.

[00147] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению метаболически стабильны (например, остаются по существу интактными *in vivo* в течение периода полувыведения соединения). В определенных вариантах осуществления соединения имеют период полувыведения (например, период полувыведения *in vivo*) 5 минут или более, например, 10 минут или более, 12 минут или более, 15 минут или более, 20 минут или более, 30 минут или более, 60 минут или более, 2 часа или более, 6 часов или более, 12 часов или более, 24 часа или более, или даже более.

Методы ингибирования ENPP1

[00148] Как резюмировано выше, аспекты настоящего раскрытия включают ингибиторы ENPP1 и способы ингибирования с их использованием. ENPP1 является членом семейства эктонуклеотидной пирофосфатазы/фосфодиэстеразы (ENPP). Как таковые, аспекты способов по настоящему изобретению включают ингибирование гидролазной активности ENPP1 в отношении cGAMP. Авторы изобретения обнаружили, что cGAMP может иметь значительные внеклеточные биологические функции, которые могут быть усилены путем блокирования внеклеточной деградации cGAMP, например гидролизом его ферментом разложения ENPP1. В определенных случаях мишень ингибирования ENPP1 является внеклеточной, и соединения, ингибирующие ENPP1, не проникают в клетки и, следовательно, не способны диффундировать в клетки. Как таковые, способы по настоящему изобретению могут обеспечивать селективное внеклеточное ингибирование активности гидролазы ENPP1 и повышенные внеклеточные уровни cGAMP. По существу, в некоторых случаях соединения, ингибирующие ENPP1, представляют собой соединения, которые ингибируют активность ENPP1 внеклеточно. Эксперименты, проведенные авторами изобретения, показывают, что ингибирование активности ENPP1 увеличивает внеклеточный cGAMP и, следовательно, может усиливать

путь STING.

[00149] Под ингибированием ENPP1 подразумевается, что активность фермента снижается на 10% или более, например на 20% или более, 30% или более, 40% или более, 50% или более, 60% или более, 70% или более, 80% или более, 90% или более, 95% или более (например, относительно контроля в любом пригодном анализе ингибирования *in vitro*). В некоторых случаях ингибирование ENPP1 означает снижение активности фермента в 2 или более раз, например 3 или более, 5 или более, 10 или более, 100 или более или 1000 или более раз относительно его нормальной активности (например, относительно контроля, измеренного любым подходящим анализом).

[00150] В некоторых случаях данный способ представляет собой способ ингибирования ENPP1 в образце. Используемый в данном документе термин «образец» относится к материалу или смеси материалов, как правило, хотя и не обязательно, в жидкой форме, содержащей один или несколько представляющих интерес компонентов.

[00151] В некоторых вариантах осуществления предложен способ ингибирования ENPP1, включающий контактирование образца с не проникающим в клетки ингибитором ENPP1 для ингибирования гидролизной активности сGAMP у ENPP1. В некоторых случаях образец представляет собой клеточный образец. В некоторых случаях образец содержит сGAMP. В определенных случаях уровни сGAMP повышены в клеточном образце (например, относительно контрольного образца, не связанного с ингибитором). Способы по настоящему изобретению могут обеспечивать повышенные уровни сGAMP. Под «повышенным уровнем сGAMP» подразумевается уровень сGAMP в клеточном образце, контактирующем с исследуемым соединением, где уровень сGAMP в образце увеличивается на 10% или более, например на 20% или более, 30% или более, 40% или более, 50% или более, 60% или более, 70% или более, 80% или более, 90% или более, 100% или более или даже более относительно контрольного образца, который не контактировал с агентом.

[00152] В определенных вариантах осуществления изобретения не проникающий в клетки ингибитор ENPP1 представляет собой ингибитор в соответствии с определением в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения не проникающий в клетки ENPP1 представляет собой ингибитор в соответствии с любой из формул I, IV V, VI или VII. В некоторых случаях не проникающий в клетки ингибитор ENPP1 представляет собой одно из соединений **1-106**.

[00153] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ENPP1 проникает в клетки. В некоторых вариантах осуществления предложен способ ингибирования ENPP1, включающий контактирование образца с проникающим в клетки ингибитором ENPP1 для ингибирования ENPP1.

[00154] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют профиль ингибирования ENPP1, который отражает активность относительно дополнительных ферментов. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению специфически ингибируют ENPP1 без

нежелательного ингибирования одного или нескольких других ферментов.

[00155] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению препятствуют взаимодействию сGAMP и ENPP1. Например, соединения по настоящему изобретению могут выполнять функции, приводящие к увеличению внеклеточного сGAMP путем ингибирования гидролазной активности ENPP1 в отношении сGAMP. Без связи с какой-либо конкретной теорией считается, что увеличение внеклеточного сGAMP активирует путь STING.

[00156] В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые соединения ингибируют ENPP1, что определяется с помощью анализа ингибирования, например, с помощью анализа, который определяет уровень активности фермента в бесклеточной системе или в клетке после обработки соединением по настоящему изобретению относительно контрольного соединения путем измерения значения IC50 или EC50 соответственно. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значение IC50 (или значение EC50), равное 10 мкМ или менее, например 3 мкМ или менее, 1 мкМ или менее, 500 нМ или менее, 300 нМ или менее, 200 нМ или менее, 100 нМ или менее, 50 нМ или менее, 30 нМ или менее, 10 нМ или менее, 5 нМ или менее, 3 нМ или менее, 1 нМ или менее или даже ниже.

[00157] Как резюмировано выше, аспекты раскрытия включают способы ингибирования ENPP1. Целевое соединение (например в соответствии с описанием в данном документе) может ингибировать активность ENPP1 в диапазоне от 10% до 100%, например, на 10% или более, 20% или более, 30% или более, 40% или более, 50% или более, 60% или более, 70% или более, 80% или более или 90% или более. В определенных анализах рассматриваемое соединение может ингибировать свою мишень с IC50 1×10^{-6} М или менее (например, 1×10^{-6} М или менее, 1×10^{-7} М или менее, 1×10^{-8} М или менее, 1×10^{-9} М или менее, 1×10^{-10} М или менее или 1×10^{-11} М или менее).

[00158] Протоколы, которые могут использоваться при определении активности ENPP1, многочисленны и включают, но не ограничиваются ими, бесклеточные анализы, например, анализы связывания; анализы с использованием очищенных ферментов, клеточные анализы, в которых измеряют клеточный фенотип, например, анализы экспрессии генов; и анализы *in vivo*, в которых участвует конкретное животное (которое в определенных вариантах осуществления может представлять собой животную модель для состояния, связанного с целевым патогеном).

[00159] В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый способ представляет собой способ *in vitro*, который включает в себя контактирование образца с рассматриваемым соединением, которое специфически ингибирует ENPP1. В определенных вариантах осуществления предполагается, что образец содержит ENPP1, и способ по настоящему изобретению дополнительно включает оценку того, ингибирует ли соединение ENPP1.

[00160] В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой модифицированное соединение, которое включает

метку, например флуоресцентную метку, и способ по настоящему изобретению дополнительно включает обнаружение метки, если она присутствует, в образце, например, с использованием оптического определения.

[00161] В определенных вариантах осуществления соединения модифицируют носителем или аффинными группами, которые связываются с носителем (например, биотином), таким образом, что любой образец, который не связывается с соединением, может быть удален (например, путем промывания). Специфически связанный ENPP1, если он присутствует, затем может быть обнаружен с использованием любого подходящего средства, такого как, например, связывание меченого специфического для мишени зонда или использование реагента, реагирующего с флуоресцентным белком.

[00162] В другом варианте осуществления рассматриваемого способа известно, что образец содержит ENPP1.

[00163] В некоторых вариантах осуществления способ представляет собой способ уменьшения пролиферации раковых клеток, где способ включает контактирование клетки с эффективным количеством соединения, являющегося ингибитором ENPP1 (например, в соответствии с описанием в настоящем документе) для снижения пролиферации раковых клеток. В определенных случаях рассматриваемые соединения, являющиеся ингибиторами ENPP1, могут действовать внутриклеточно. Способ может быть выполнен в сочетании с химиотерапевтическим агентом (например, в соответствии с описанием в настоящем документе). Раковые клетки могут быть *in vitro* или *in vivo*. В определенных случаях способ включает контактирование клетки с соединением, являющимся ингибитором ENPP1 (например, в соответствии с описанием в настоящем документе) и контактирование клетки с химиотерапевтическим агентом. Мишенью могут являться любые пригодные раковые клетки.

Способы лечения

[00164] Аспекты настоящего изобретения включают способы ингибирования гидролазной активности ENPP1 в отношении cGAMP, обеспечивающие повышенные уровни cGAMP и/или нисходящую модуляцию (например, активацию) пути STING. Авторы изобретения обнаружили, что cGAMP присутствует во внеклеточном пространстве и что ENPP1 может контролировать внеклеточные уровни cGAMP. Авторы изобретения также обнаружили, что cGAMP может иметь значительные внеклеточные биологические функции *in vivo* (например, см. фиг. 3A-4C). Результаты, описанные и продемонстрированные в настоящем документе, указывают на то, что ингибирование ENPP1 в соответствии со способами по настоящему изобретению может модулировать активность STING *in vivo* и, таким образом, найти применение при лечении различных заболеваний, например, в качестве мишени для иммунотерапии рака. Таким образом, способы по настоящему изобретению могут обеспечивать селективное внеклеточное ингибирование активности ENPP1 (например, гидролазной активности cGAMP) для повышения внеклеточных уровней cGAMP и активации пути стимуляции генов интерферона (STING). В некоторых отдельных случаях рассматриваемый способ

представляет собой способ увеличения STING-опосредованного ответа у субъекта. В некоторых отдельных случаях рассматриваемый способ представляет собой способ модулирования иммунного ответа у субъекта.

[00165] «Опосредованный STING ответ» относится к любому ответу, который опосредован STING, включая, но не ограничиваясь этим, иммунные ответы, например, на бактериальные патогены, вирусные патогены и эукариотические патогены. См., например, Ishikawa et al. *Immunity* 29: 538-550 (2008); Ishikawa et al. *Nature* 461: 788-792 (2009); и Sharma et al. *Immunity* 35: 194-207 (2011). STING также функционирует при определенных аутоиммунных заболеваниях, вызванных неправильным распознаванием собственной ДНК (см., например, Gall et al. *Immunity* 36: 120-131 (2012), а также для индукции адаптивного иммунитета в ответ на ДНК-вакцины (см., например, Ishikawa et al. *Nature* 461: 788-792 (2009). Под увеличением опосредованного STING ответа у субъекта подразумевается увеличение опосредованного STING ответа у субъекта по сравнению с контрольным субъектом (например, субъектом, которому не вводят рассматриваемое соединение). В некоторых случаях субъектом является человек, и соединения и по изобретению обеспечивают активацию STING человека. В некоторых случаях STING-опосредованный ответ включает модуляцию иммунного ответа. В некоторых отдельных случаях рассматриваемый способ представляет собой способ модулирования иммунного ответа у субъекта.

[00166] В некоторых случаях STING-опосредованный ответ включает увеличение выработки интерферона (например, интерферона типа I (IFN), интерферона типа III (IFN)) у субъекта. Интерфероны (IFN) представляют собой белки, обладающие различными типами биологической активности, например противовирусной, иммуномодулирующей и антипролиферативной. IFN представляют собой относительно небольшие видоспецифичные одноцепочечные полипептиды, вырабатываемые клетками млекопитающих в ответ на воздействие различных индукторов, таких как вирусы, полипептиды, митогены и тому подобное. Интерфероны защищают ткани и клетки животных от вирусной атаки и являются важным механизмом защиты хозяина. Интерфероны могут быть классифицированы как интерфероны типа I, типа II и типа III. Интересующие интерфероны млекопитающих типа I включают IFN- α (альфа), IFN- β (бета), IFN- κ (каппа), IFN- δ (дельта), IFN- ϵ (эпсилон), IFN- τ (тау), IFN- ω (омега) и IFN- ζ (дзета, также известный как лимитин).

[00167] Интерфероны находят применение при лечении различных видов рака, поскольку эти молекулы обладают противораковой активностью, которая действует на нескольких уровнях. Белки интерферона могут напрямую ингибировать пролиферацию опухолевых клеток человека. В некоторых случаях антипролиферативная активность также синергична с различными одобренными химиотерапевтическими агентами, такими как цисплатин, 5FU и паклитаксел. Иммуномодулирующая активность белков интерферона также может приводить к индукции противоопухолевого иммунного ответа. Этот ответ включает активацию NK-клеток, стимуляцию активности макрофагов и

индукцию поверхностной экспрессии ГКГС класса I, что приводит к индукции противоопухолевой цитотоксической активности Т-лимфоцитов. Кроме того, интерфероны играют роль в кросс-презентировании в иммунной системе. Более того, некоторые исследования также показывают, что белок IFN- β может обладать антиангиогенной активностью. Ангиогенез, образование новых кровеносных сосудов, имеет решающее значение для роста солидных опухолей. IFN- β может ингибировать ангиогенез путем ингибирования экспрессии проангиогенных факторов, таких как bFGF и VEGF. Белки интерферона могут также ингибировать инвазивность опухоли, модулируя экспрессию ферментов, таких как коллагеназа и эластаза, которые важны для ремоделирования тканей.

[00168] Аспекты способов включают введение субъекту с раком терапевтически эффективного количества ингибитора ENPP1 для лечения субъекта от рака. В некоторых отдельных случаях субъект является лицом, у которого диагностирован или подозревается рак. Любые пригодные ингибиторы ENPP1 могут быть использованы в рассматриваемых способах лечения рака. В определенных случаях соединение, являющееся ингибитором ENPP1 представляет собой соединение в соответствии с описанием в настоящем документе. В определенных случаях ингибитор ENPP1 представляет собой не проникающее в клетки соединение. В определенных случаях ингибитор ENPP1 представляет собой проникающее в клетки соединение. В определенных случаях рак представляет собой солидную опухоль. В определенных вариантах осуществления рак выбран из рака надпочечников, печени, почек, мочевого пузыря, молочной железы, ободочной кишки, желудка, яичников, шейки матки, матки, пищевода, колоректального рака, рака предстательной железы, поджелудочной железы, легких (мелкоклеточный и немелкоклеточный), щитовидной железы, карциномы, саркомы, глиобластомы, меланомы и различных опухолей головы и шеи. В некоторых случаях рак представляет собой рак молочных желез. В некоторых вариантах рак представляет собой лимфому.

[00169] Аспекты способов включают введение субъекту терапевтически эффективного количества не проникающего в клетки ингибитора ENPP1 для ингибирования гидролиза cGAMP и лечения субъекта от рака. В определенных случаях рак представляет собой солидную опухоль. В определенных вариантах осуществления рак выбран из рака надпочечников, печени, почек, мочевого пузыря, молочной железы, ободочной кишки, желудка, яичников, шейки матки, матки, пищевода, колоректального рака, рака предстательной железы, поджелудочной железы, легких (мелкоклеточный и немелкоклеточный), щитовидной железы, карциномы, саркомы, глиобластомы, меланомы и различных опухолей головы и шеи. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак молочных желез. В некоторых случаях рак представляет собой лимфому.

[00170] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, не проникающий в клетки ингибитор ENPP1 представляет собой ингибитор в соответствии с любой из формул I, IV, V, VI или VII. В некоторых случаях не

проникающий в клетки ингибитор ENPP1 представляет собой любое из соединений **1-106**.

[00171] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, ингибитор ENPP1 является проникающим в клетки.

[00172] Таким образом, аспекты способа включают контактирование образца с рассматриваемым соединением (например, в соответствии с описанием выше) в условиях, при которых соединение ингибирует ENPP1. Может быть использован любой пригодный протокол для контактирования соединения с образцом. Конкретный используемый протокол может варьироваться, например, в зависимости от того, находится ли образец *in vitro* или *in vivo*. Для протоколов *in vitro* контакт образца с соединением может быть достигнут с использованием любого пригодного протокола. В некоторых отдельных случаях образец включает клетки, которые содержатся в подходящей культуральной среде, и комплекс вводится в культуральную среду. Для протоколов *in vivo* может использоваться любой пригодный протокол введения. В зависимости от активности соединения, представляющих интерес клеток, способа введения, количества присутствующих клеток, могут быть использованы различные протоколы.

[00173] В некоторых вариантах осуществления указанный способ представляет собой способ лечения субъекта от рака. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению (например, в соответствии с описанием в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли. Соединение по настоящему изобретению можно вводить как часть фармацевтической композиции (например, в соответствии с описанием в данном документе). В определенных случаях способа вводимое соединение представляет собой соединение одной из формул (I), (IV), (V), (VI) или (VII). В определенных случаях способа вводимое соединение описывается одним из соединений таблицы 1 или 2.

[00174] В некоторых вариантах осуществления «эффективное количество» представляет собой количество соединения по изобретению, которое при введении индивидууму в одной или нескольких дозах, в монотерапии или в комбинированной терапии эффективно в ингибировании ENPP1 примерно на 20% (ингибирование 20%), по меньшей мере примерно на 30% (ингибирование 30%), по меньшей мере примерно на 40% (ингибирование 40%), по меньшей мере примерно на 50% (ингибирование 50%), по меньшей мере примерно на 60% (ингибирование 60%), по меньшей мере примерно на 70% (ингибирование 70%), по меньшей мере примерно на 80% (ингибирование 80%) или по меньшей мере примерно на 90% (ингибирование 90%) по сравнению с активностью ENPP1 у индивидуума в отсутствие лечения соединением или, альтернативно, по сравнению с активностью ENPP1 у человека до или после лечения соединением.

[00175] В некоторых вариантах осуществления «терапевтически эффективное количество» представляет собой количество рассматриваемого соединения, которое при введении индивидууму в одной или нескольких дозах, в монотерапии или в комбинированной терапии эффективно в снижении опухолевой нагрузки у субъекта

примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80% или по меньшей мере примерно на 90% по сравнению с опухолевой нагрузкой у индивидуума в отсутствие лечения соединением или, альтернативно, по сравнению с опухолевой нагрузкой у субъекта до или после лечения соединением. Используемый в данном документе термин «опухолевая нагрузка» относится к общей массе опухолевой ткани у пациента с раком.

[00176] В некоторых вариантах осуществления «терапевтически эффективное количество» представляет собой количество соединения по изобретению, которое при введении индивидууму в одной или нескольких дозах, в монотерапии или в комбинированной терапии эффективно в снижении дозы лучевой терапии, необходимой для наблюдения уменьшения опухоли у субъекта примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80% или, по меньшей мере примерно на 90%, по сравнению с дозой лучевой терапии, необходимой для наблюдения уменьшения опухоли у индивидуума при отсутствии лечения соединением.

[00177] В некоторых вариантах осуществления «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, которое при введении в одной или нескольких дозах индивидууму, страдающему раком, является эффективным для достижения 1,5-log, 2-log, 2,5-log, 3-log, 3,5-log, 4-log, 4.5-log или 5-log уменьшения размера опухоли.

[00178] В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения представляет собой количество, которое находится в диапазоне от примерно 50 нг/мл до примерно 50 мкг/мл (например, от примерно 50 нг/мл до примерно 40 мкг/мл, от примерно 30 нг/мл до примерно 20 мкг/мл, от примерно 50 нг/мл до примерно 10 мкг/мл, от примерно 50 нг/мл до примерно 1 мкг/мл, от примерно 50 нг/мл до примерно 800 нг/мл, от примерно 50 нг/мл до примерно 700 нг/мл, от примерно 50 нг/мл до примерно 600 нг/мл, от примерно 50 нг/мл до примерно 500 нг/мл, от примерно 50 нг/мл до примерно 400 нг/мл, от примерно 60 нг/мл до 400 нг/мл, от 70 нг/мл до 300 нг/мл, от 60 нг/мл до 100 нг/мл, от 65 нг/мл до 85 нг/мл, от примерно 70 нг/мл до примерно 90 нг/мл, от примерно 200 нг/мл до примерно 900 нг/мл, от примерно 200 нг/мл до примерно 800 нг/мл, от примерно 200 нг/мл до примерно 700 нг/мл, от примерно 200 нг/мл до примерно 600 нг/мл, от примерно 200 нг/мл до примерно 500 нг/мл, от примерно 200 нг/мл до примерно 400 нг/мл или от примерно 200 нг/мл до примерно 300 нг/мл).

[00179] В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения представляет собой количество, которое находится в диапазоне от примерно 10 пг до примерно 100 мг, например, от примерно 10 пг до примерно 50 пг, от примерно 50 пг до примерно 150 пг, от примерно 150 пг до примерно 250 пг, от примерно 250 пг до примерно 500 пг, от примерно 500 пг до примерно 750 пг, от примерно 750 пг до

примерно 1 нг, от примерно 1 нг до примерно 10 нг, от примерно 10 нг до примерно 50 нг, от примерно 50 нг до примерно 150 нг, от примерно 150 нг до примерно 250 нг, от примерно 250 нг до примерно 500 нг, от примерно 500 нг до примерно 750 нг, от примерно 750 нг до примерно 1 мкг, от примерно 1 мкг до примерно 10 мкг, от примерно 10 мкг до примерно 50 мкг, от примерно 50 мкг до примерно 150 мкг, от примерно 150 мкг до примерно 250 мкг, от примерно 250 мкг до примерно 500 мкг, от примерно 500 мкг до примерно 750 мкг, от примерно 750 мкг до примерно 1 мг, от примерно 1 мг до примерно 50 мг, от примерно 1 мг до примерно 100 мг или от примерно 50 мг до примерно 100 мг. Количество может быть количеством единичной дозы или может быть общим суточным количеством. Общее суточное количество может составлять от 10 пг до 100 мг, или от 100 мг до примерно 500 мг, или от 500 до примерно 1000 мг.

[00180] В некоторых вариантах осуществления вводят единичную дозу соединения. В других вариантах осуществления вводят несколько доз. Если многократные дозы вводят в течение определенного периода времени, соединение можно вводить два раза в день (qid), ежедневно (qd), через день (qod), каждый третий день, три раза в неделю (tiw) или два раза в неделю (biw) в течение определенного периода времени. Например, соединение вводят qid, qd, qod, tiw или biw в течение периода от одного дня до около 2 лет или более. Например, соединение вводят с любой из вышеупомянутых частот в течение одной недели, двух недель, одного месяца, двух месяцев, шести месяцев, одного года или двух лет или более, в зависимости от различных факторов.

[00181] Введение терапевтически эффективного количества рассматриваемого соединения индивидууму с раком может привести к одному или нескольким из следующего: 1) уменьшение опухолевой нагрузки; 2) уменьшение дозы лучевой терапии, необходимой для вызова уменьшения опухоли; 3) уменьшение распространения рака от одной клетки к другой клетке у индивидуума; 4) снижение заболеваемости или смертности в клинических исходах; 5) сокращение общей продолжительности лечения в сочетании с другими противораковыми средствами; и 6) улучшение показателя реакции на заболевание (например, уменьшение одного или нескольких симптомов рака). Для определения эффективности способа лечения может быть использован любой из множества методов. Например, может быть проанализирован биологический образец, взятый у индивидуума, получавшего лечение рассматриваемым способом.

[00182] Любое из соединений, описанных в данном документе, может быть использовано в рассматриваемых способах лечения. В определенных случаях соединение является одним из соединений формул I, IV или V. В определенных случаях соединение представляет собой одно из соединений таблицы 1 или 2. В некоторых случаях соединение, которое используется в настоящих способах, не проникает в клетки. В некоторых случаях соединение, которое используется в рассматриваемых способах, плохо проникает в клетки.

[00183] В некоторых вариантах осуществления соединение специфически ингибирует ENPP1. В некоторых вариантах осуществления соединение модулирует

активность cGAMP. В некоторых вариантах осуществления соединение препятствует взаимодействию ENPP1 и cGAMP. В некоторых вариантах осуществления соединение приводит к активации пути STING.

[00184] В некоторых вариантах осуществления изобретения субъектом является млекопитающее. В определенных случаях субъектом является человек. Другие субъекты могут включать домашних животных (например, собак и кошек), домашний скот (например, коров, свиней, коз, лошадей и тому подобное), грызунов (например, мышей, морских свинок и крыс, например, как на животных моделях болезни), а также приматов, не являющихся людьми (например, шимпанзе и низших обезьян). Субъект может нуждаться в лечении рака. В некоторых отдельных случаях способы по настоящему изобретению включают диагностику рака, включая любой из описанных в данном документе видов рака. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в виде фармацевтического препарата.

[00185] В определенных вариантах осуществления соединения, являющиеся ингибитором ENPP1 представляет собой модифицированное соединение, которое включает метку, и способ дополнительно включает обнаружение метки у субъекта. Выбор метки зависит от средств обнаружения. В рассматриваемых способах могут быть использованы любые удобные системы маркировки и обнаружения, см., например, Baker, "The whole picture," Nature, 463, 2010, p977-980. В определенных вариантах осуществления соединения включает флуоресцентную метку, подходящую для оптического обнаружения. В определенных вариантах осуществления соединения включает радиоактивную метку для обнаружения с использованием позитронно-эмиссионной томографии (PET) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT). В некоторых случаях соединения включает парамагнитную метку, подходящую для томографического обнаружения. Соединение по настоящему изобретению может быть помечено в соответствии с описанием выше, хотя в некоторых способах это соединение является немеченым, и для визуализации используется вторичный агент пометки.

Комбинированные терапии

[00186] Рассматриваемые соединения могут быть введены субъекту отдельно или в комбинации с дополнительным, то есть вторым активным агентом. Комбинированные терапевтические способы, в которых рассматриваемые соединения-ингибиторы ENPP1 могут быть использованы в комбинации со вторым активным агентом или дополнительной терапией, например лучевой терапией. Термины «агент», «соединение» и «лекарственное средство» используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Например, соединения-ингибиторы ENPP1 можно вводить отдельно или в сочетании с одним или несколькими другими лекарственными средствами, такими как лекарственные средства, применяемые для лечения представляющих интерес заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, иммуномодулирующие заболевания и состояния и рак. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению дополнительно

включает одновременное или последовательное введение второго агента, например малой молекулы, химиотерапевтического средства, антитела, фрагмента антитела, конъюгата антитело-лекарственное средство, аптамера, белка или ингибитора контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает проведение субъекту лучевой терапии.

[00187] Термины «совместное введение» и «в сочетании с» включают введение двух или более терапевтических агентов совмещенно, одновременно или последовательно, без каких-либо конкретных временных ограничений. В одном варианте осуществления агенты присутствуют в клетке или в теле субъекта одновременно или одновременно оказывают биологический или терапевтический эффект. В одном варианте осуществления терапевтические агенты находятся в одном и том же составе или в виде единичной дозированной формы. В другом варианте осуществления терапевтические агенты находятся в различных композициях или единичных дозированных формах. В определенных вариантах осуществления первый агент может быть введен перед (например, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до), одновременно или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения второго терапевтического агента.

[00188] «Сопутствующее введение» известного терапевтического лекарственного средства или дополнительная терапия фармацевтической композицией по настоящему раскрытию означает введение соединения и второго агента или дополнительной терапии в такое время, когда известное лекарственное средство и композиция по настоящему изобретению будут иметь терапевтический эффект. Такое сопутствующее введение может включать одновременное (то есть, в одно время), предшествующее или последующее введение лекарственного средства относительно времени введения соединения, являющегося предметом изобретения. Пути введения двух агентов могут различаться, типичные пути введения описаны более подробно ниже. Специалист в данной области без труда определит подходящие сроки, последовательность и дозы введения для конкретных лекарств или способов лечения и соединений по настоящему изобретению.

[00189] В некоторых вариантах осуществления соединения (например, рассматриваемое соединение и по меньшей мере одно дополнительное соединение или терапию) вводят субъекту в течение двадцати четырех часов одно после другого, например в течение 12 часов одно после другого, в течение 6 часов одно после другого, в течение 3 часов одно после другого или в течение 1 часа одно после другого. В определенных вариантах осуществления соединения вводят с перерывом 1 час. В определенных вариантах осуществления соединения вводят по существу одновременно. Под введением по существу одновременно подразумевается, что соединения вводят субъекту в течение примерно 10 минут или менее одно после другого, например, 5 минут

или менее или 1 минуты или менее одно после другого.

[00190] Также предоставлены фармацевтические препараты соединений по настоящему изобретению и второго активного агента. Соединение в лекарственных формах может вводиться в виде их фармацевтически приемлемых солей, или же лекарственные формы могут использоваться самостоятельно либо в соответствующем сочетании, а также в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями.

[00191] В сочетании с любым из рассматриваемых способов соединения, являющиеся ингибиторами ENPP1 (например в соответствии с описанием в данном документе) (или фармацевтические композиции, содержащие такие соединения) могут быть введены в сочетании с другим лекарственным средством, предназначенным для уменьшения или предотвращения воспаления, лечения или предотвращения хронического воспаления или фиброза или лечения рака. В каждом случае соединение, являющееся ингибитором ENPP1 может быть введено до, одновременно или после введения другого лекарственного средства. В определенных случаях рак выбран из рака надпочечников, печени, почек, мочевого пузыря, молочной железы, ободочной кишки, желудка, яичников, шейки матки, матки, пищевода, колоректального рака, рака предстательной железы, поджелудочной железы, легких (мелкоклеточный и немелкоклеточный), щитовидной железы, карциномы, саркомы, глиомы, глиобластомы, меланомы и различных опухолей головы и шеи.

[00192] Для лечения рака соединения, являющиеся ингибиторами ENPP1, можно вводить в комбинации с химиотерапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из алкилирующих агентов, нитрозомочевин, антиметаболитов, противоопухолевых антибиотиков, растительных (барвинковых) алкалоидов, стероидных гормонов, таксанов, нуклеозидных аналогов, стероидов, антрациклинов, заместительных гормонов щитовидной железы, тимидилат-таргетных препаратов, терапии на основе химерных антигенных рецепторов Т-клеток, терапии на основе химерных антигенных рецепторов НК-клеток, ингибиторов регулятора апоптоза (например, ингибиторов В-клеток CLL/лимфомы 2 (BCL-2) BCL-2-подобного белка 1 (BCL-XL)), ингибиторов CARP-1/CCAR1 (регулятора цикла клеточного деления и апоптоза 1), ингибиторов рецептора колониестимулирующего фактора-1 (CSF1R), ингибиторов CD47, противораковой вакцины (например, вакцины на основании дендритных клеток, индуцирующей Th17, или генетически модифицированной тирозиназы, такой как Oncept[®]) и других вариантов клеточной терапии.

[00193] Конкретные химиотерапевтические агенты, представляющие интерес, включают, но не ограничиваются ими, гемцитабин, доцетаксел, блеомицин, эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, иматиниб, дасатиниб, нилотиниб, босутиниб, кризотиниб, церитиниб, траметиниб, бевацизумаб, сунитиниб, сорафениб, трастузумаб, адотрастузумаб, эмтансин, ритуксимаб, ипилимумаб, рапамицин, темсиролимус, эверолимус, метотрексат, доксорубицин, абраксан, фольфиринокс, цисплатин, карбоплатин, 5-фторурацил, тейсумо, паклитаксел, преднизон, левотироксин,

пеметрексед, навитоклакс и АВТ-199. Также могут быть использованы пептидные соединения. Интересующие химиотерапевтические агенты против рака включают, но не ограничиваются ими, доластатин и его активные аналоги и их производные; и ауристатин и его активные аналоги и производные (например, монометилауристатин D (MMAD), монометилауристатин E (MMAE), монометилауристатин F (MMAF) и тому подобное). См., например, WO 96/33212; WO 96/14856; и патент США 6,323,315. Подходящие противораковые химиотерапевтические агенты также включают мейтанзиноиды и их активные аналоги и производные (см., например, EP 1391213; и Liu et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. США 93: 8618-8623); дуокармицины и их производные и активные аналоги (например, включая синтетические аналоги, KW-2189 и СВ 1-TM1); и бензодиазепины и их производные и активные аналоги (например, пирролобензодиазепин (PBD)).

[00194] В некоторых вариантах осуществления соединения, являющиеся ингибиторами ENPP1, можно вводить в комбинации с химиотерапевтическим агентом для лечения рака. В определенных случаях химиотерапевтический агент представляет собой гемцитабин. В некоторых случаях химиотерапевтическое средство представляет собой доцетаксел. В некоторых случаях химиотерапевтическое средство представляет собой абраксан.

[00195] Для лечения рака (например, солидного рака) соединение, являющееся ингибитором ENPP1 можно вводить в комбинации с иммунотерапевтическим агентом. Иммунотерапевтический агент представляет собой любое пригодное средство, которое находит применение при лечении заболевания путем индукции, усиления или подавления иммунного ответа. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой ингибитор иммунной контрольной точки. К примеру, на ФИГ. фиг. 4А-4С показано, что примерный ингибитор ENPP1 может действовать синергически с ингибитором иммунной контрольной точки в мышинной модели. Могут быть использованы любые пригодные ингибиторы контрольной точки, включая, но не ограничиваясь ими, цитотоксические ингибиторы Т-лимфоцит-ассоциированного антигена 4 (CTLA-4), ингибитор запрограммированной смерти 1 (PD-1) и ингибиторы PD-L1. В определенных случаях ингибитор контрольной точки выбирают из ингибитора связанного с цитотоксическим Т-лимфоцитом антигена 4 (CTLA-4), ингибитора запрограммированной смерти 1 (PD-1) и ингибитора PD-L1. Типичные представляющие интерес ингибиторы контрольных точек включают, но не ограничиваются ими, ипилимумаб, пембролизумаб и ниволумаб. В определенных вариантах осуществления для лечения рака и/или воспалительного заболевания иммуномодулирующие полипептиды могут быть введены в комбинации с ингибитором рецептора колониестимулирующего фактора-1 (CSF1R). Представляющие интерес ингибиторы CSF1R включают, но не ограничиваются ими, эмактузумаб.

[00196] Любая подходящая противораковая вакцинальная терапия и агенты могут быть использованы в комбинации с соединениями, композициями и способами рассматриваемого ингибитора ENPP1. Для лечения рака, например, рака яичников,

соединения, являющиеся ингибиторами ENPP1, можно вводить в сочетании с вакцинацией, например, вакцинацией дендритными клетками (DC), стимулирующей иммунитет Th1/Th17. Клеточная инфильтрация Th17 коррелирует с заметно увеличенной общей выживаемостью пациентов с раком яичников. В некоторых случаях соединение, являющееся ингибитором ENPP1 находит применение в качестве адъювантной терапии в сочетании с Th17-индуцирующей вакцинацией.

[00197] Представляют интерес также агенты, которые являются ингибиторами CARP-1/CCAR1 (клеточный цикл деления и регулятор апоптоза 1), включая, но не ограничиваясь ими, описанные Rishi et al., Journal of Biomedical Nanotechnology, Volume 11, Number 9, September 2015, pp. 1608-1627 (20) и ингибиторы CD47, включая, но не ограничиваясь ими, агенты на основе антител к CD47, такие как Hu5F9-G4.

[00198] В определенных случаях комбинация обеспечивает усиленный эффект по сравнению с каждым из компонентов в отдельности; в некоторых случаях комбинация обеспечивает сверхаддитивный или синергетический эффект относительно комбинированных или аддитивных эффектов компонентов. Могут быть использованы различные комбинации рассматриваемых соединений и химиотерапевтического агента, применяемые либо последовательно, либо одновременно. В случае множественных доз два агента могут непосредственно чередоваться, или две или более доз одного агента могут чередоваться, например, с одной дозой другого агента. Одновременное введение обоих агентов может также чередоваться по очереди или иным образом чередоваться с дозами отдельных агентов. В некоторых случаях время между дозировками может составлять от примерно 1-6 до примерно 6-12 часов, от примерно 12-24 часов до примерно 1-2 дней, до примерно 1-2 недель и более после начала лечения.

Комбинация с cGAMP-индуцирующей химиотерапией

[00199] Аспекты настоящего раскрытия включают способы лечения рака, в которых соединения, являющиеся ингибиторами ENPP1, (или фармацевтические композиции, содержащие такие соединения) могут быть введены в комбинации с химиотерапевтическим средством, которое способно индуцировать выработку cGAMP in vivo. Когда субъект подвергается воздействию эффективного количества определенного химиотерапевтического средства, у субъекта может быть индуцирована выработка 2'3'-cGAMP. Индуцированные уровни cGAMP могут поддерживаться и/или повышаться в случае, когда рассматриваемые соединения, являющиеся ингибиторами ENPP1, вводятся совместно для предотвращения деградации cGAMP, например, повышенными при сравнении с уровнями, достигаемыми с помощью одного из агентов. Любые подходящие химиотерапевтические агенты, которые могут приводить к повреждению ДНК и могут индуцировать выработку cGAMP умирающими клетками из-за перегруженных механизмов репарации или деградации, такие как алкилирующие агенты, аналоги нуклеиновых кислот и интеркалирующие агенты, могут быть использованы в рассматриваемых комбинированных терапевтических способах. В некоторых случаях химиотерапевтический агент, индуцирующий cGAMP, представляет собой

антимитотический агент. Антимитотический агент - это агент, который действует, повреждая ДНК или связываясь с микротрубочками. В некоторых случаях химиотерапевтическое средство, индуцирующее cGAMP, представляет собой противоопухолевый агент.

[00200] Представляющие интерес раковые заболевания, которые можно лечить с использованием рассматриваемой комбинированной терапии, включают, но не ограничиваются ими, рак надпочечников, печени, почек, мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, желудка, яичника, шейки матки, матки, пищевода, колоректального рака, рака предстательной железы, поджелудочной железы, легкого (мелкоклеточные и немелкоклеточные), щитовидной железы, карциномы, саркомы, глиомы, глиобластомы, меланомы и различные опухоли головы и шеи. В некоторых случаях рак представляет собой рак молочных желез. В определенных случаях рак представляет собой глиому или глиобластому.

[00201] Интересующие химиотерапевтические средства включают, но не ограничиваются ими, аналоги урацила, пролекарство фторурацила, ингибиторы тимидилатсинтазы, аналог дезоксицитидина, ингибитор синтеза ДНК (например, приводящий к апоптозу в S-фазе), аналог фолата, ингибитор дегидрофолатредуктазы, антрациклин, интеркалирующий агент (например, приводящий к двухцепочечным разрывам), ингибитор топоизомеразы II, таксан, ингибитор разборки микротрубочек (например, приводящий к остановке/апоптозу фазы G2/M), ингибитор сборки микротрубочек, стабилизаторы функции микротрубочек, (например, приводящий к апоптозу G2/M-фазы), промоторы полимеризации тубулина, агент, связывающий тубулин (например, приводящий к апоптозу при остановке M-фазы) аналога эпотилона B, алкалоид барвинка, азотистая горчица, нитрозомочевина, ДНК-алкилатер (например, приводящий к межцепочечным сшивкам, апоптоз через p53), ингибитор VEGF, антиангиогенное антитело, ингибитор HER2, ингибитор хиназолина HER2, ингибитор EGFR, ингибитор тирозинкиназы, аналог сиролимуса, ингибитор mTORC1 (например, при раке молочной железы в комбинации с экземестаном=ингибитором ароматазы, ингибирующим выработку эстрогена), триазен, пролекарство дакарбазина, метилгидразин.

[00202] Типичные химиотерапевтические средства при раке молочной железы, представляющие интерес, включают, но не ограничиваются ими, капецитабин, кармофур, фторурацил, тегафур, гемцитабин, метотрексат, доксорубицин, эпирубицин, доцетаксел, иксабепилон, виндезин, винорелбин, циклофосфамид, бевацизумаб, пертузумаб, трастузумаб, лапатиниб и эверолимус. Типичные противоопухолевые препараты, связанные с глиомой/глиобластомой: включают, но не ограничиваются ими, кармустин, ломустин, темозоломид, прокарбазин, винкристин и бевацизумаб. Типичные представляющие интерес повреждающие ДНК химиотерапевтические агенты включают, но не ограничиваются ими, мелфалан, цисплатин и этопозид, фторурацил, гемцитабин.

Комбинированная лучевая терапия

[00203] Альтернативно, для способов лечения рака соединения, являющиеся

ингибиторами ENPP1, (или фармацевтические композиции, содержащие такие соединения) можно вводить в сочетании с лучевой терапией. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают применение в отношении субъекта лучевой терапии. Опять же, соединение, являющееся ингибитором ENPP1 может быть введено до или после проведения лучевой терапии. Таким образом, способы по настоящему изобретению могут дополнительно включать применение в отношении субъекта лучевой терапии. Комбинация лучевой терапии и введения рассматриваемых соединений может обеспечить синергетический терапевтический эффект. Когда субъект подвергается воздействию подходящей дозировки и/или частоты во время лучевой терапии (ЛТ), у субъекта может быть индуцирована выработка 2'3'-cGAMP. Такие индуцированные уровни cGAMP могут поддерживаться и/или повышаться в случае, когда рассматриваемые соединения, являющиеся ингибиторами ENPP1, вводятся совместно для предотвращения деградации cGAMP, например, повышенными при сравнении с уровнями, достигаемыми с помощью только ЛТ. К примеру, на ФИГ. 4А показано, что примерный ингибитор ENPP1 может действовать синергетически с лучевой терапией (РТ) для уменьшения опухолевой нагрузки на мышинной модели. Как таковые, аспекты способов по настоящему изобретению включают применение уменьшенной дозы и/или частоты/схемы лучевой терапии по сравнению с терапевтически эффективной дозой и/или частотой/схемой одной только лучевой терапии. В некоторых случаях лучевую терапию применяют в сочетании с соединениями по настоящему изобретению в дозировке и/или с частотой, эффективной для снижения риска радиационного повреждения у субъекта, например, радиационного повреждения, которое, как ожидается, может произойти при терапевтически эффективной дозировке и/или частоте/режиме исключительно лучевой терапии.

[00204] В некоторых случаях способ включает введение субъекту ингибитора ENPP1 перед лучевой терапией. В некоторых случаях способ включает введение ингибитора ENPP1 субъекту после облучения субъекта лучевой терапией. В определенных случаях способ включает последовательное применение в отношении субъекта, нуждающегося в этом, лучевой терапии, за которым следует ингибитор ENPP1, а затем ингибитор контрольной точки.

Применение

[00205] Соединения и способы по изобретению, например в соответствии с описанием в данном документе, могут быть использованы во множестве областей применения. Интересующие области применения включают, но не ограничиваются ими: исследовательские области применения и терапевтические области применения. Способы по изобретению могут быть использованы во множестве областей применения, включая любое удобное применение, где желательно ингибирование ENPP1.

[00206] Соединения и способы по настоящему изобретению находят применение в различных исследовательских областях применения. Соединения и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для оптимизации биодоступности и

метаболической стабильности соединений.

[00207] Соединения и способы по настоящему изобретению находят применение в различных терапевтических областях применения. Терапевтические области применения, представляющие интерес, включают эти применения в лечении рака. Как таковые, соединения по настоящему изобретению находят применение при лечении множества различных состояний, при которых желательно ингибирование и/или лечение рака у хозяина. Например, предлагаемые соединения и способы могут найти применение при лечении рака с солидной опухолью (например в соответствии с описанием в данном документе).

Фармацевтические композиции

[00208] Обсуждаемые в данном документе соединения могут быть составлены с использованием любых подходящих наполнителей, реагентов и способов. Композиции поставляются в составе с фармацевтически приемлемыми наполнителями. В данной области техники известно широкое разнообразие фармацевтически приемлемых наполнителей, так что оно не нуждается в подробном обсуждении в данном документе. Фармацевтически приемлемые наполнители были подробно описаны в различных публикациях, включая, например, A. Gennaro (2000) «Remington: The Science and Practice of Pharmacy,» 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds., 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; и Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

[00209] Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как жидкие среды, адьюванты, носители или разбавители, являются общедоступными. Более того, фармацевтически приемлемые вспомогательные субстанции, такие как корректирующие pH и буферизирующие средства, вещества, регулирующие тоничность, стабилизаторы, смачивающие агенты и т. п., являются общедоступными.

[00210] В некоторых вариантах осуществления рассматриваемое соединение составлено в водном буфере. Подходящие водные буферы включают, но не ограничиваются ими, ацетатные, сукцинатные, цитратные и фосфатные буферы, варьирующие по силе от 5 до 100 мМ. В некоторых вариантах осуществления водный буфер включает реагенты, которые обеспечивают изотонический раствор. Такие реагенты включают, но не ограничиваются ими, хлорид натрия; и сахара, например, маннит, декстрозу, сахарозу и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления водный буфер дополнительно включает неионное поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат 20 или 80. Необязательно, составы могут дополнительно включать консервант. Подходящие консерванты включают, но не ограничиваются ими, бензиловый спирт, фенол, хлорбутанол, хлорид бензалкония и тому подобное. Во многих случаях состав хранится при температуре около 4°C. Композиции также могут быть лиофилизированы, и в этом случае они обычно включают криопротекторы, такие как сахарозу, трегалозу, лактозу, мальтозу, маннит и тому подобное. Лиофилизированные

составы могут храниться в течение длительных периодов времени, даже при температуре окружающей среды. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению составлено для замедленного высвобождения.

[00211] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и второй активный агент (например в соответствии с описанием в данном документе), например, малую молекулу, химиотерапевтическое средство, антитело, фрагмент антитела, конъюгат антитело-лекарственное средство, аптамер или белок и т. д., вводят индивидуумам в составе (например, в одном и том же или в отдельных составах) с фармацевтически приемлемыми наполнителями. В некоторых вариантах осуществления второй активный агент представляет собой ингибитор контрольной точки, например, ингибитор связанного с цитотоксическим Т-лимфоцитом антигена 4 (CTLA-4), ингибитор запрограммированной смерти 1 (PD-1) или ингибитор PD-L1.

[00212] В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, включающая или состоящая по существу из соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, изомера, таутомера или пролекарства, и дополнительно включающая один или несколько дополнительных активных представляющих интерес агентов. Любые подходящие активные агенты могут быть использованы в способах по настоящему изобретению в сочетании с соединениями по настоящему изобретению. В некоторых отдельных случаях дополнительный агент является ингибитором контрольной точки. Соединение по настоящему изобретению и ингибитор контрольной точки, а также дополнительные терапевтические агенты для комбинированной терапии в соответствии с описанием в данном документе, можно вводить перорально, подкожно, внутримышечно, интраназально, парентерально или другим путем. Соединение по настоящему изобретению и второй активный агент (если он присутствует) можно вводить одним и тем же путем введения или различными путями введения. Терапевтические агенты могут вводиться любыми подходящими способами, включая, но не ограничиваясь, например, пероральным, ректальным, назальным, местным (включая трансдермальное, аэрозольное, буккальное и подъязычное), вагинальным, парентеральным (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное и внутрикожное), внутрипузырным или инъекцией в пораженный орган. В определенных случаях терапевтические агенты можно вводить интраназально. В некоторых случаях терапевтические агенты можно вводить внутриопухолево.

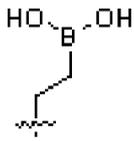
[00213] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и химиотерапевтическое средство вводят индивидуумам в составе (например, в одном и том же или в отдельных составах) с фармацевтически приемлемыми наполнителями. Химиотерапевтические агенты включают, но не ограничиваются ими, алкилирующие агенты, нитрозомочевины, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, растительные (барвинковые) алкалоиды и стероидные гормоны. Также могут быть использованы пептидные соединения. Подходящие противораковые химиотерапевтические агенты включают доластатин и его активные аналоги и их

производные; и ауристатин и его активные аналоги и производные (например, монометилауристатин D (MMAD), монометилауристатин E (MMAE), монометилауристатин F (MMAF) и тому подобное). См., например, WO 96/33212; WO 96/14856; и патент США 6,323,315. Подходящие противораковые химиотерапевтические агенты также включают мейтанзиноиды и их активные аналоги и производные (см., например, EP 1391213; и Liu et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. США 93: 8618-8623); дуокармицины и их производные и активные аналоги (например, включая синтетические аналоги, KW-2189 и СВ 1-TM1); и бензодиазепины и их производные и активные аналоги (например, пирролобензодиазепин (PBD)).

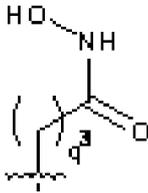
[00214] Соединение по настоящему изобретению и второй химиотерапевтический агент, а также дополнительные терапевтические агенты в соответствии с описанием в данном документе для комбинированной терапии, можно вводить перорально, подкожно, внутримышечно, парентерально или другим путем. Соединение по настоящему изобретению и второй химиотерапевтический агент можно вводить одним и тем же путем введения или различными путями введения. Терапевтические агенты могут вводиться любыми подходящими способами, включая, но не ограничиваясь, например, пероральным, ректальным, назальным, местным (включая трансдермальное, аэрозольное, буккальное и подъязычное), вагинальным, парентеральным (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное и внутривенное), внутривенным или инъекцией в пораженный орган.

[00215] Рассматриваемые составы могут вводиться в единичной дозированной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в данной области. Такие способы включают сочетание рассматриваемого соединения с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, которые составляют один или несколько дополнительных ингредиентов. Фармацевтически приемлемый носитель выбирается на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики. Каждый носитель должен быть «фармацевтически приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата и не причинять вреда пациенту. Такой носитель может быть твердым или жидким, и тип обычно выбирается в зависимости от используемого типа введения.

[00216] Примеры подходящих твердых носителей включают лактозу, сахарозу, желатин, агар и объемобразующие порошки. Примеры подходящих жидких носителей включают воду, фармацевтически приемлемые жиры и масла, спирты или другие органические растворители, в том числе сложные эфиры, эмульсии, сиропы или эликсиры, суспензии, растворы и/или суспензии, а также раствор и/или суспензии, восстанавливаемые из не шипучих гранул и шипучих препаратов, восстановленных из шипучих гранул. Такие жидкие носители могут содержать, например, подходящие растворители, консерванты, эмульгаторы, суспендирующие агенты, разбавители, подсластители, загустители и расплавляющие агенты. Предпочтительными носителями являются пищевые масла, например, кукурузное или масло канолы. Полиэтиленгликоли,



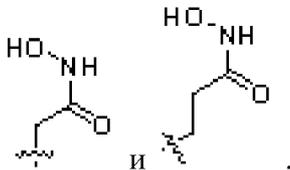
[00227] Пункт 9. Ингибитор ENPP1 по п. 1, в котором L-X содержит группу формулы (XIII):



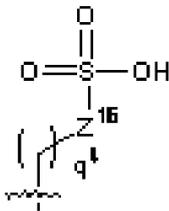
(XIII),

где q_3 является целым числом от 1 до 6.

[00228] Пункт 10. Ингибитор ENPP1 по п. 9, в котором L-X выбран из



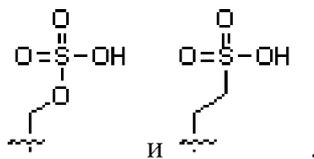
[00229] Пункт 11. Ингибитор ENPP1 по п. 1, в котором L-X содержит группу формулы (XIV):



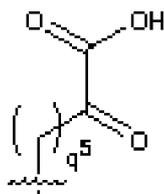
(XIV),

где: Z_{16} выбран из O и CH_2 ; и q_4 представляет собой целое число от 0 до 6.

[00230] Пункт 12. Ингибитор ENPP1 по п. 11, в котором L-X выбран из



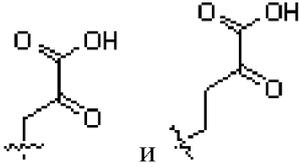
[00231] Пункт 13. Ингибитор ENPP1 по п. 1, в котором L-X содержит группу формулы (XV):



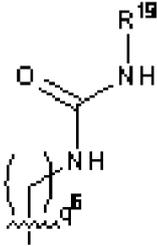
(XV),

где q_5 является целым числом от 1 до 6.

[00232] Пункт 14. Ингибитор ENPP1 по п. 13, в котором L-X выбран из



[00233] Пункт 15. Ингибитор ENPP1 по п. 1, в котором L-X содержит группу формулы (XVI):



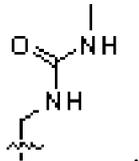
(XVI),

где:

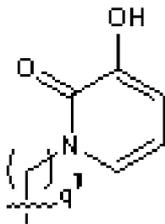
R¹⁹ выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, арила, замещенного арила, ацильной группы, гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила и замещенного циклоалкила; и

q₆ является целым числом от 1 до 6.

[00234] Пункт 16. Ингибитор ENPP1 по п. 15, в котором L-X имеет структуру:



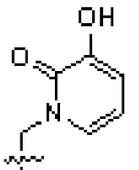
[00235] Пункт 17. Ингибитор ENPP1 по п. 1, в котором L-X содержит группу формулы (XVII):



(XVII),

где q₇ является целым числом от 1 до 6.

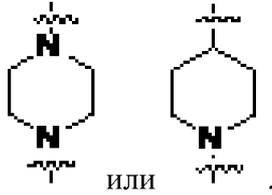
[00236] Пункт 18. Ингибитор ENPP1 по п. 17, в котором L-X имеет структуру:



[00237] Пункт 19. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 1-18, в котором A представляет собой гетероцикл или замещенный гетероцикл.

[00238] Пункт 20. Ингибитор ENPP1 по п. 19, в котором А выбран из пиперидина, замещенного пиперидина, пиперазина и замещенного пиперазина.

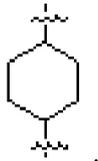
[00239] Пункт 21. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 19-20, в котором А представляет собой:



[00240] Пункт 22. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 1-18, в котором А представляет собой карбоцикл (например, 5-, 6- или 7-членный моноциклический карбоцикл).

[00241] Пункт 23. Ингибитор ENPP1 по п. 22, в котором А представляет собой циклоалкил или замещенный циклоалкил.

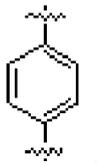
[00242] Пункт 24. Ингибитор ENPP1 по п. 23, в котором А представляет собой:



[00243] Пункт 25. Ингибитор ENPP1 по п. 22, в котором А представляет собой арил или замещенный арил.

[00244] Пункт 26. Ингибитор ENPP1 по п. 25, в котором А представляет собой фенилен или замещенный фенилен.

[00245] Пункт 27. Ингибитор ENPP1 по п. 26, в котором А представляет собой:



[00246] Пункт 28. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 1-27, в котором L представляет собой линейный линкер, имеющий основную цепь от 1 до 12 атомов в длину и включающий одну или несколько групп, выбранных из алкилена, замещенного алкилена, -CO-, -O-, -NR'- -NR'CO-, -CO2- и -NR'CO2-, где R' представляет собой H, алкил или замещенный алкил.

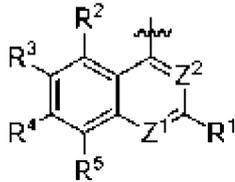
[00247] Пункт 29. Ингибитор ENPP1 по п. 28, в котором L представляет собой -(CH₂)_n-, а n представляет собой целое число от 1 до 6 (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6).

[00248] Пункт 30. Ингибитор ENPP1 по п. 29, в котором n равно 1 или 2.

[00249] Пункт 31. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 1-30, в котором Y выбран из хиназолина, замещенного хиназолина, хинолина, замещенного хинолина, нафталина, замещенного нафталина, изохинолина, замещенного изохинолина, 7H-пурина, замещенного 7H-пурина, пиримидина, замещенного пиримидина.

[00250] Пункт 32. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 1-30, в котором Y выбран из 4-хиназолинила, замещенного 4-хиназолинила, 4-хинолинила, замещенного 4-хинолинила, 1-нафталила, замещенного 1-нафталила, 4-изохинолинила, замещенного 4-изохинолинила, 6-(7H-пуринила), замещенного 6-(7H-пуринила), 4-пиримидинила, замещенного 4-пиримидинила.

[00251] Пункт 33. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 31-32, в котором Y представляет собой группу формулы:



где:

каждый из Z1 и Z2 независимо выбран из CR1 и N;

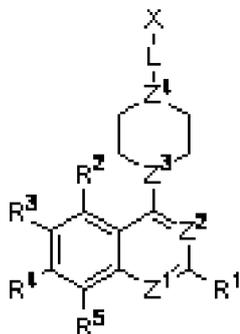
каждый R1 независимо выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

каждый из R2 и R5 независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF3, галогена, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

каждый из R3 и R4 независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF3, галогена, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

или R3 и R4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированную группу, выбранную из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила.

[00252] Пункт 34. Ингибитор ENPP1 по п. 33 формулы:

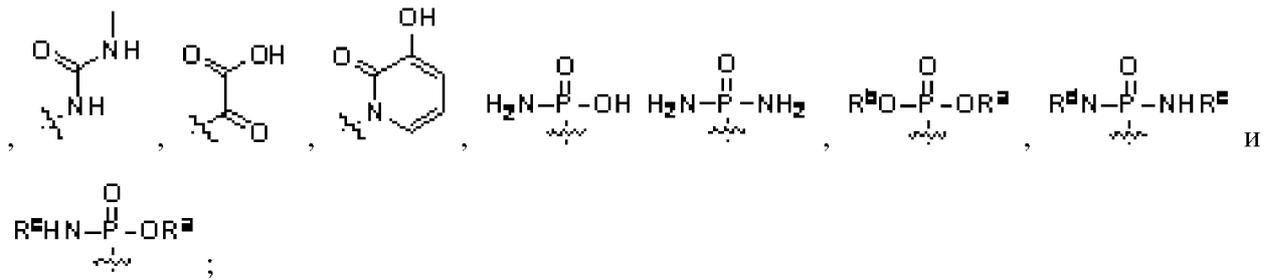


(VI),

где

L выбран из -CH2-, -(CH2)2-, -(CH2)3-, -(CH2)4-, -(CH2)5- и -(CH2)6-;

X выбран из:



где:

каждый из Ra и Rb независимо выбран из арила, алкила, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{Re}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{ORe}$; и

каждый из Rc и Rd независимо выбран из $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{ORe}$, алкила и где Re представляет собой алкил.

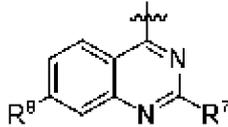
[00255] Пункт 37. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 33-36, в котором

R1 выбран из водорода, C 1-5 алкила и винилгетероцикла;

каждый из R2 и R5 независимо выбран из водорода, C1-5алкила, амина, триазола, имидазола, амида, алкокси, OCF_3 , галогена и гидроксид; и

каждый из R3 и R4 независимо выбран из водорода, C1-5алкила, триазола, имидазола, амина, амида, алкокси, OCF_3 , галогена и гидроксид, или R3 и R4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены образуют конденсированный гетероцикл.

[00256] Пункт 38. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 33-36, в котором Y представляет собой группу формулы:



где:

R7 выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

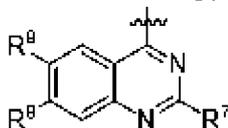
R8 выбран из OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, $-\text{OCF}_3$, галогена, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла.

[00257] Пункт 39. Ингибитор ENPP1 по п. 38, в котором:

R7 выбран из водорода, C1-5алкила, замещенного C1-5алкила, винилгетероцикла и замещенного винилгетероцикла; и

R8 выбран из водорода, C1-5алкила, триазола, имидазола, амина, амида, алкокси, галогена, OCF_3 и гидроксид.

[00258] Пункт 40. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 33-36, в котором Y представляет собой группу формулы:



где

R7 выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

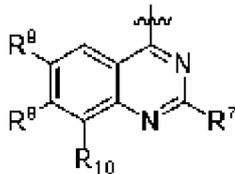
каждый из R8 и R9 независимо выбран из OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, галогена, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; или R8 и R9 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, выбранное из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила.

[00259] Пункт 41. Ингибитор ENPP1 по п. 40, в котором

R7 выбран из водорода, C 1-5 алкила и винилгетероцикла;

каждый из R8 и R9 независимо выбран из водорода, C1-5алкила, триазола, имидазола, амина, амида, алкокси, галогена, OCF₃ и гидроксид, или R8 и R9 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены образуют конденсированный гетероцикл или конденсированный замещенный гетероцикл.

[00260] Пункт 42. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 33-36, где Y соответствует формуле:



где

R7 выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

R10 выбран из OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, галогена, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

каждый из R8 и R9 независимо выбран из OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, галогена, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; или R8 и R9 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, выбранное из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила.

[00261] Пункт 43. Ингибитор ENPP1 по п. 42, в котором

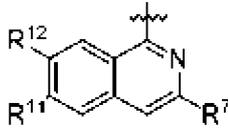
R7 выбран из водорода, C 1-5 алкила и винилгетероцикла;

R10 выбран из водорода, C 1-5алкила, амина, триазола, имидазола, амида, алкокси, OCF₃ и гидроксид; и

каждый из R8 и R9 независимо выбран из водорода, C1-5алкила, триазола, имидазола, амина, амида, алкокси, OCF₃ и гидроксид, или R8 и R9 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены образуют конденсированный гетероцикл или

замещенный конденсированный гетероцикл.

[00262] Пункт 44. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 33-36, где Y соответствует формуле:



где

R7 выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

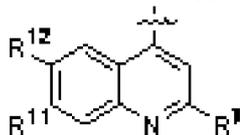
каждый из R11 и R12 независимо выбран из H,OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, галогена, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; или R11 и R12 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, выбранное из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила.

[00263] Пункт 45. Ингибитор ENPP1 по п. 44, в котором

R7 выбран из водорода, C1-5алкила, замещенного C1-5алкила, винилгетероцикла и замещенного винилгетероцикла; и

каждый из R11 и R12 независимо выбран из водорода, C1-5алкила, триазола, имидазола, амина, амида, алкокси, галогена, OCF₃ и гидроксиды, или R11 и R12 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены образуют конденсированный гетероцикл или замещенный конденсированный гетероцикл.

[00264] Пункт 46. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 33-36, в котором Y представляет собой группу формулы:



(III),

где

R7 выбран из группы, состоящей из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

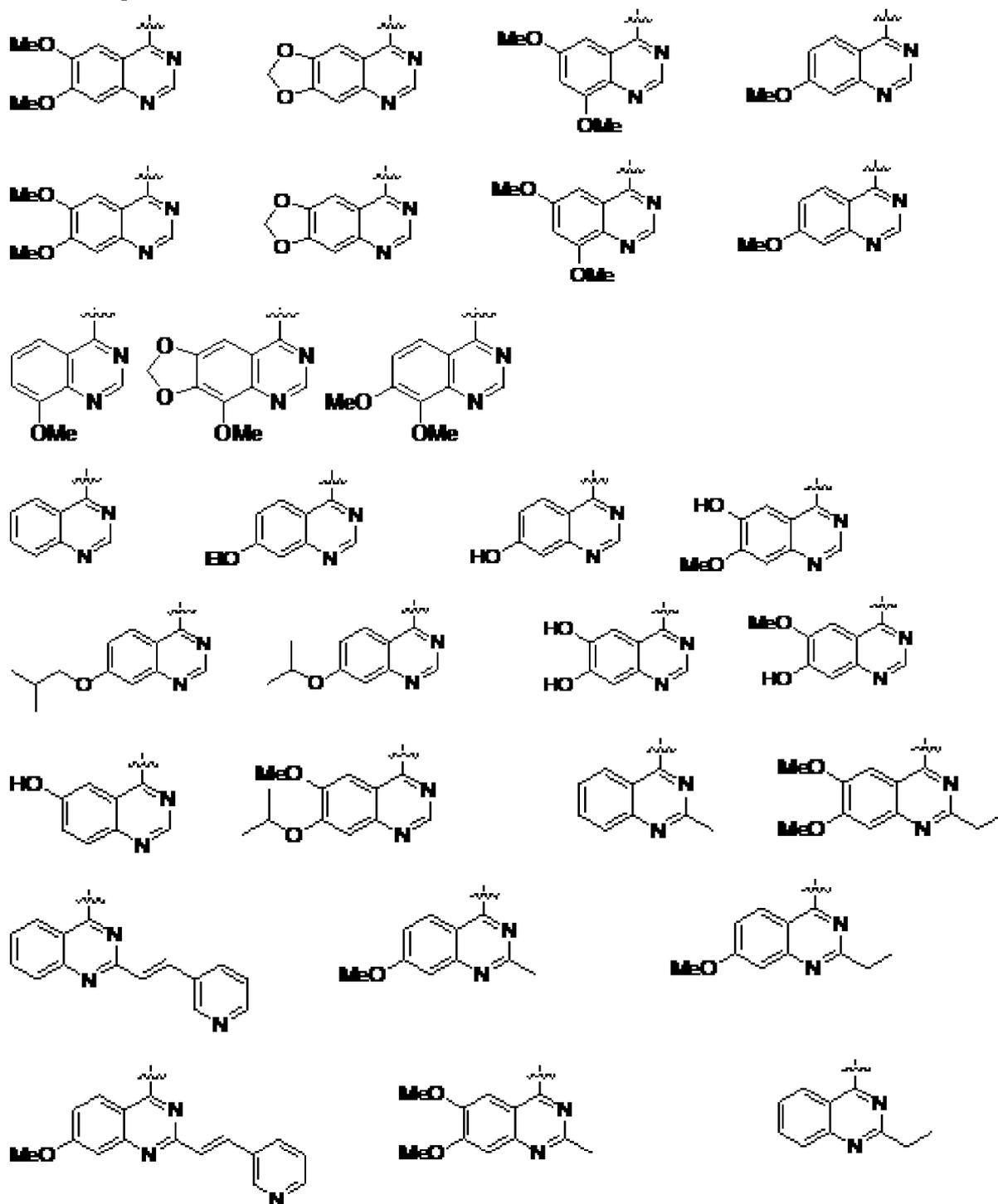
каждый из R11 и R12 независимо выбран из группы, состоящей из H,OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, галогена, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; или R11 и R12 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, выбранное из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила.

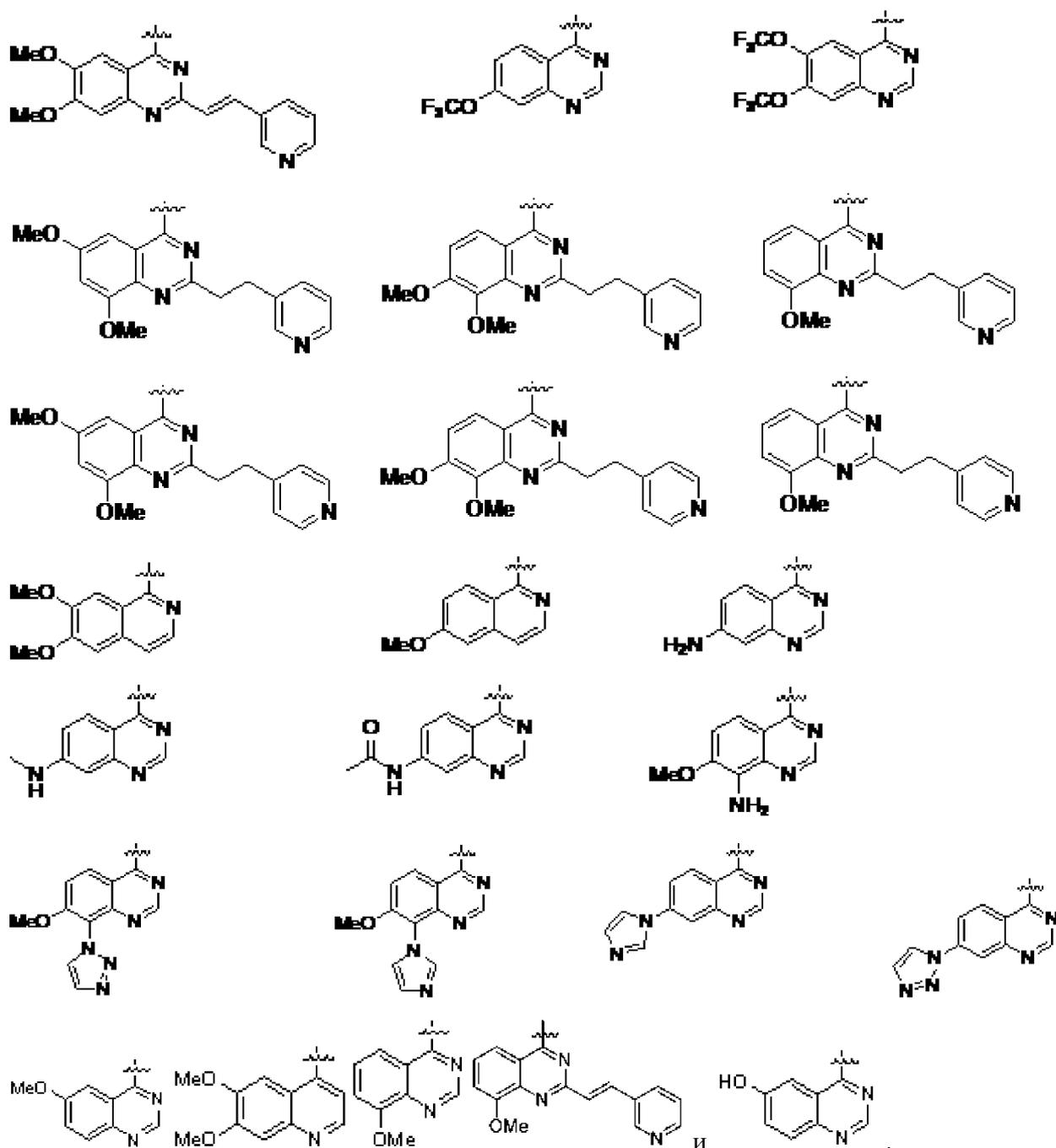
[00265] Пункт 47. Ингибитор ENPP1 по п. 46, в котором

R7 выбран из водорода, C1-5алкила, замещенного C1-5алкила, винилгетероцикла и замещенного винилгетероцикла; и

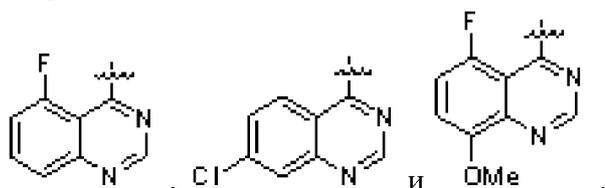
каждый из R11 и R12 независимо выбран из водорода, C1-5алкила, триазола, имидазола, амина, амида, алкокси, галогена, OCF₃ и гидроксид, или R11 и R12 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены образуют конденсированный гетероцикл или замещенный конденсированный гетероцикл.

[00266] Пункт 48. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 1-47, отличающийся тем, что Y выбран из:

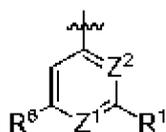




[00267] Пункт 49. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 1-47, отличающийся тем, что Y выбран из:



[00268] Пункт 50. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 1-30, где Y соответствует формуле:



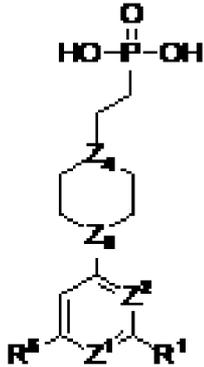
где:

каждый из Z1 и Z2 независимо выбран из CH и N;

R1 выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

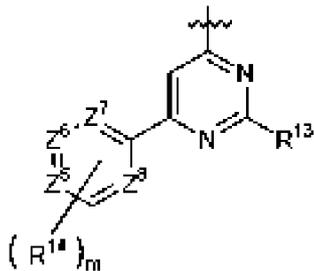
R6 выбран из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила.

[00269] Пункт 51. Ингибитор ENPP1 по п. 50 формулы:



где: каждый из Z3 и Z4 независимо выбран из CR и N, где R представляет собой H, алкил или замещенный алкил.

[00270] Пункт 52. Ингибитор ENPP1 по п. 50 или 51, в котором Y выбран из:



где

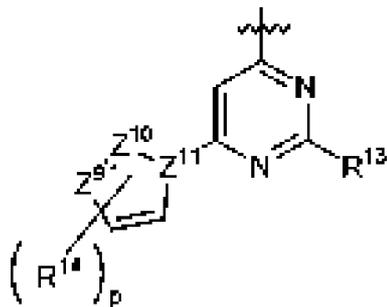
каждый из Z5, Z6, Z7 и Z8 независимо выбран из CR14 и N;

R13 выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

каждый R14 независимо выбран из H,OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF3, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; и

m равно 0-5.

[00271] Пункт 53. Ингибитор ENPP1 по п. 50 или 51, в котором Y выбран из:



где

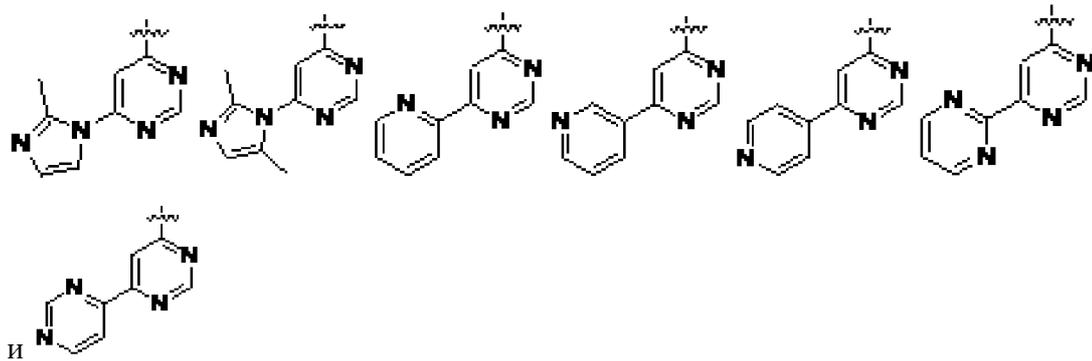
каждый из Z9, Z10 и Z11 независимо выбран из CR14 и N;

R13 выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

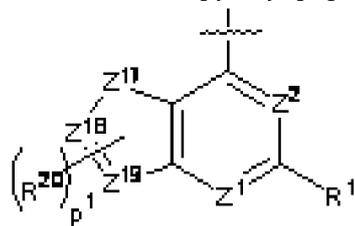
каждый R14 независимо выбран из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; и

p равно 0-4.

[00272] Пункт 54. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 50-53, отличающийся тем, что Y выбран из:



[00273] Пункт 55. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 1-30, в котором Y представляет собой группу формулы:



(III)

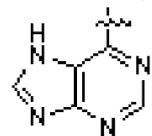
где

каждый из Z1, Z2, Z17, Z18 и Z19 независимо выбран из CR20 и N;

каждый R20 независимо выбран из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; и

p1 является целым числом 0-4.

[00274] Пункт 56. Ингибитор ENPP1 по п. 55, в котором Y имеет структуру:



[00275] Пункт 57. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 1-56, в котором соединение представляет собой соединение, выбранное из соединений таблицы 1 и таблицы 2.

[00276] Пункт 58. Фармацевтическая композиция, содержащая:

ингибитор ENPP1 по любому из пп. 1-57; и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[00277] Пункт 59. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая: ингибитор ENPP1 по любому из пп. 1-57; и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[00278] Пункт 60. Способ ингибирования ENPP1, способ включает: контактирование образца с ингибитором ENPP1 для ингибирования гидролизной активности cGAMP у ENPP1.

[00279] Пункт 61. Способ по п. 60, в котором ингибитор ENPP1 представляет собой не проникающий в клетки ингибитор ENPP1.

[00280] Пункт 62. Способ по пп. 60-61, в котором образец представляет собой клеточный образец.

[00281] Пункт 63. Способ по любому из пп. 60-62, в котором образец содержит cGAMP.

[00282] Пункт 64. Способ по п. 63, в котором уровни cGAMP повышены в клеточном образце (например, относительно контрольного образца, не контактировавшего с ингибитором).

[00283] Пункт 65. Способ по любому из пп. 60-64, в котором не проникающий в клетки ингибитор ENPP1 представляет собой ингибитор по любому из пп. 1-57.

[00284] Пункт 66. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, больному раком, терапевтически эффективного количества ингибитора ENPP1 для лечения субъекта от рака.

[00285] Пункт 67. Способ по п. 66, в котором рак представляет собой солидную опухоль.

[00286] Пункт 68. Способ по пп. 66 или 67, в котором рак представляет собой рак молочных желез.

[00287] Пункт 69. Способ по любому из пп. 66-68, в котором рак выбран из рака надпочечников, печени, почек, мочевого пузыря, молочной железы, ободочной кишки, желудка, яичников, шейки матки, матки, пищевода, колоректального рака, рака предстательной железы, поджелудочной железы, легких (мелкоклеточный и немелкоклеточный), щитовидной железы, карциномы, саркомы, глиобластомы, меланомы и различных опухолей головы и шеи.

[00288] Пункт 70. Способ по п. 66, в котором рак представляет собой лимфому.

[00289] Пункт 71. Способ по п. 69, в котором рак представляет собой глиобластому.

[00290] Пункт 72. Способ по любому из пп. 66-71, дополнительно включающий введение одного или нескольких дополнительных активных агентов.

[00291] Пункт 73. Способ по п. 72, в котором один или более дополнительных активных агентов представляет собой химиотерапевтический агент или иммунотерапевтический агент.

[00292] Пункт 74. Способ по п. 72 или 73, в котором один или несколько дополнительных активных агентов представляют собой малую молекулу, антитело, фрагмент антитела, конъюгат антитело-лекарственное средство, аптамер или белок.

[00293] Пункт 75. Способ по любому из пп. 72-74, в котором один или несколько дополнительных активных агентов содержат ингибитор контрольной точки.

[00294] Пункт 76. Способ по п.75, в котором ингибитор контрольной точки выбирают из ингибитора связанного с цитотоксическим Т-лимфоцитом антигена 4 (CTLA-4), ингибитора запрограммированной смерти 1 (PD-1) и ингибитора PD-L1.

[00295] Пункт 77. Способ по любому из пп. 72-76, в котором один или несколько дополнительных активных агентов включают химиотерапевтический агент.

[00296] Пункт 78. Способ по п. 77, в котором химиотерапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент, индуцирующий cGAMP.

[00297] Пункт 79. Способ по п. 78, в котором химиотерапевтический агент, индуцирующий cGAMP, представляет собой антимитотический или противоопухолевой агент, вводимый в количестве, эффективном для индукции выработки cGAMP у субъекта.

[00298] Пункт 80. Способ по любому из пп. 66-79, дополнительно включающий применение в отношении пациента лучевой терапии.

[00299] Пункт 81. Способ по п. 80, в котором ингибитор вводят субъекту перед применением лучевой терапии.

[00300] Пункт 82. Способ по п. 80, в котором ингибитор вводят субъекту после воздействия на субъекта лучевой терапии.

[00301] Пункт 83. Способ по п. 81 или 82, в котором лучевая терапия индуцирует выработку cGAMP у субъекта.

[00302] Пункт 84. Способ по любому из пп. 80-83, в котором лучевую терапию применяют в дозировке и/или с частотой, эффективной для уменьшения радиационного повреждения у субъекта.

[00303] Пункт 85. Способ по любому из пп. 66-84, в котором ингибитор ENPP1 представляет собой ингибитор по любому из пп. 1-57.

[00304] Пункт 86. Способ по п. 85, в котором ингибитор ENPP1 не способен проникать в клетки.

[00305] Пункт 87. Способ по п. 85, в котором ингибитор ENPP1 способен проникать в клетки.

[00306] Пункт 88. Способ модулирования иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ENPP1 для лечения у субъекта воспалительного состояния.

[00307] Пункт 89. Способ по п. 88, в котором ингибитор ENPP1 представляет собой ингибитор по любому из пп. 1-57.

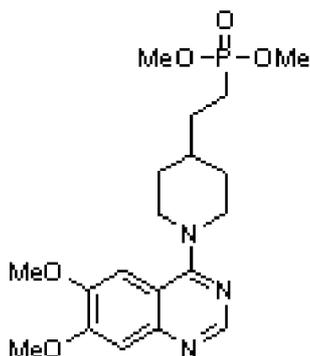
Примеры

[00308] Следующие примеры приводятся с тем, чтобы предоставить специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание того, как осуществлять и

[00313] Гидрид натрия (2,16 г, 54,11 ммоль) осторожно добавляли к перемешиваемому раствору бис(диметоксифосфорил)метана (11,42 г, 49,19 ммоль) в толуоле (100 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь помещали в атмосферу азота и медленно добавляли раствор 1-бензилпиперидин-4-карбальдегида (10 г, 49,19 ммоль) в толуоле (50 мл), поддерживая температуру ниже 40 °С. Полученную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 часов и затем гасили добавлением водного насыщенного раствора хлорида аммония. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и выпаривали досуха. Хроматография (120 г SiO₂; градиент EtOAc от 5 до 100% в гексане) приводит к получению диметил (*E*)-(2-(1-бензилпиперидин-4-ил)винил)фосфоната (6,2 г, 16%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

[00314] К смеси диметил(*E*)-(2-(1-бензилпиперидин-4-ил)винил)фосфоната (3,7 г, 12,0 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляли Pd/C (1,1 г, 10,3 ммоль). Смесь помещали в атмосферу водорода и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, фильтровали и выпаривали досуха при пониженном давлении, получая диметил (2-(пиперидин-4-ил)этил)фосфонат (2,7 г, 100%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

[00315] Получение диметил (2-(1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)фосфоната



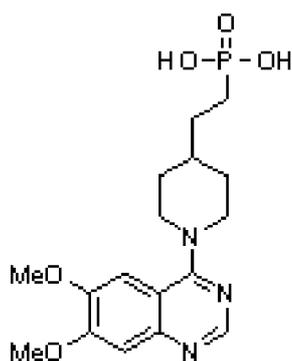
[00316] Диизопропилэтиламин (0,6 г, 8,9 ммоль) добавляли к смеси диметил (2-(пиперидин-4-ил)этил)фосфоната (1,1 г, 4,9 ммоль) и 4-хлор-6,7-диметоксихиназолина

(1,0 г, 4,5 ммоль) в изопропиловом спирте (20 мл). После перемешивания при 90 °С в течение 3 ч. реакционную смесь охлаждали и выпаривали досуха. Очистка в силикагеле (5% MeOH в дихлорметане) привела к получению диметил(2-(1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)фосфоната (755 мг, 37%) в виде маслянистой жидкости.

ЖХ-МС: $m/z=410,25$ [M+H]⁺

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,65 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,19 (дк, J=14,0, 2,9, 2,4 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,05 (тд, J=12,8, 2,3 Гц, 2H), 1,93-1,77 (м, 4H), 1,67 (ддд, J=14,1, 9,5, 5,9 Гц, 3H), 1,46 (кд, J = 12,2, 3,7 Гц, 2H).

[00317] Получение диметил (2-(1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)фосфоновой кислоты.

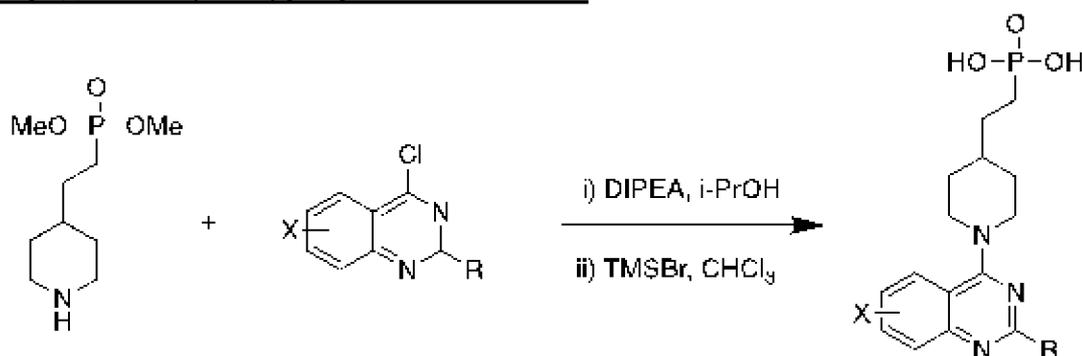


[00318] Бромтриметилсилан (3,67 г, 24 ммоль) добавляли к охлажденному раствору диметил (2-(1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)фосфоната (3,25 г, 7,94 ммоль) в хлороформе (60 мл), который охлаждали на ледяной бане. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и через 90 минут гасили добавлением метанола (20 мл). Смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и затем сольватировали в метаноле (100 мл). Реакционную смесь концентрировали до половины объема, фильтровали для удаления осадка и затем выпаривали досуха. Остаток кристаллизовали с помощью дихлорметана, фильтровали и сушили в вакууме с получением диметил (2-(1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)фосфоновой кислоты (2,1 г, 69%).

ЖХ-МС: $m/z=381,8$ $[M+H]^+$

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,77 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 4,71 (д, $J = 13,1$ Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,48 (т, $J = 12,7$ Гц, 2H), 3,18 (с, 1H), 1,97-1,90 (м, 2H), 1,62-1,43 (м, 4H), 1,40-1,27 (м, 2H).

[00319] **Пример 1b. Общий синтез соединений замещенных (2-(1-(хиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)фосфоновых кислот.**



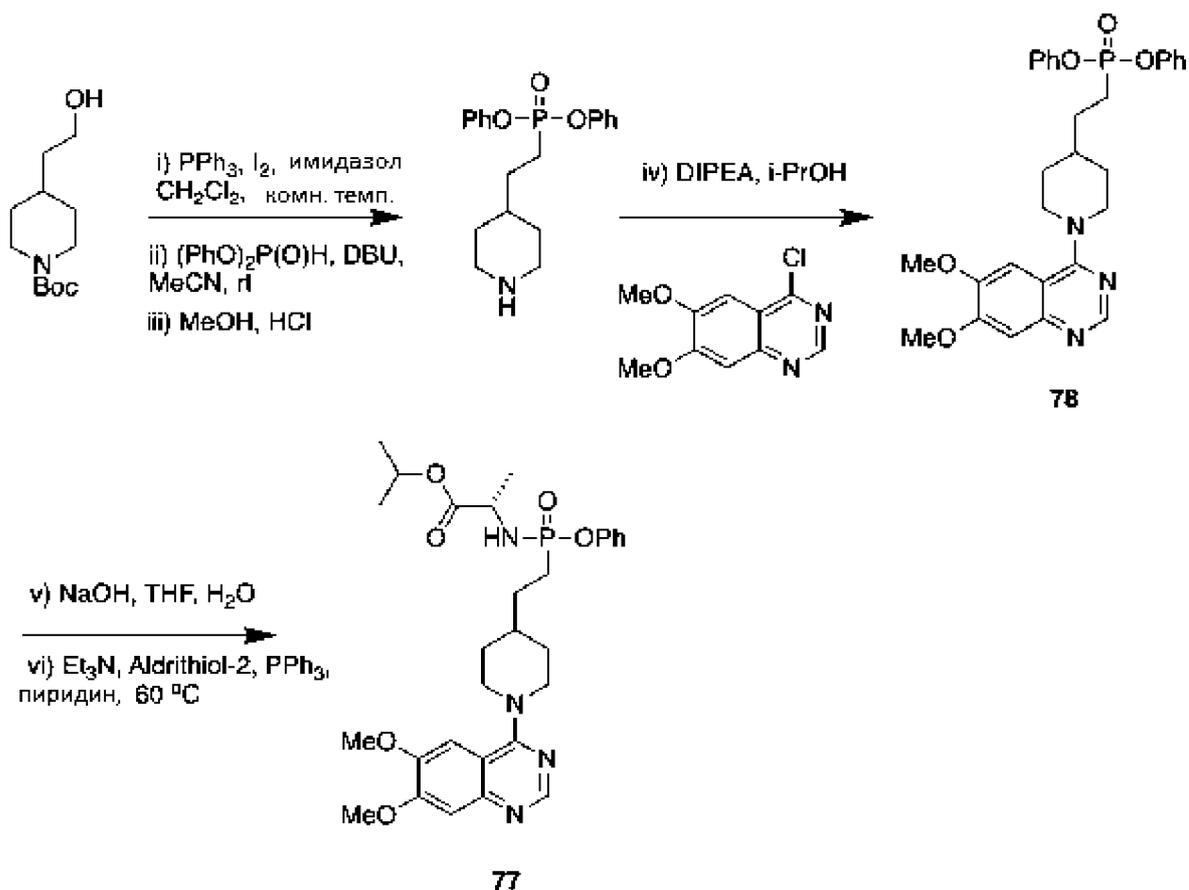
[00320] (2-(1-(хиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)фосфоновые кислоты были синтезированы способом, аналогичным соединению 1. В данном случае диметил(2-(пиперидин-4-ил)этил)фосфонат реагировал с замещенным 4-хлорхиназолином в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин. С полученного аддукта снимают защиту, используя триметилсилилбромид в хлороформе или в чистом триметилсилилиодиде, с получением желаемых фосфонатов, как показано в таблице ниже.

Таблица 3. Аналитические данные (2-(1-(хиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)фосфоновых кислот.

<u>Соединение</u>	<u>1Данные Н ЯМР</u>	<u>Данные ЖХМС</u>
<u>5</u>	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,64 (с, 1H), 7,96 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=9,2, 2,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,38 (с, 2H), 1,87 (д, J=12,7 Гц, 2H), 1,72 (с, 1H), 1,58-1,38 (м, 4H), 1,26 (д, J=11,3 Гц, 2H).	[M+1]= 338,25
<u>7</u>	(400 МГц, CD3OD) δ 8,47 (с, 1H), 7,20 (уш. с. 1H), 7,00 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,00-4,82 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,97 (с, 3H). 3,52 (м, 2H), 2,06-1,36 (м, 9H)	[M+1]= 382,0
<u>10</u>		[M+1]= 352,1
<u>11</u>		[M+1]= 380,1
<u>12</u>	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,03 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,70-4,55 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,48 (с, 3H). 2,48-1,26 (м, 9H).	[M+1]= 366,15
<u>13</u>	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,63 (с, 1H), 7,48 (с 1H), 7,19(с, 1H), 4,57-4,54 (м, 2H), 4,45-4,37 (м, 4H), 3,38-3,32 (м, 2H), 1,88-1,85 (м, 2H), 1,75-1,24 (м, 7H).	[M+1]= 380,15
<u>16</u>		[M+1]= 382,15
<u>18</u>	(400 МГц, CD3OD): δ 9,16 (уш. с., 1H), 8,79 (м, 2H), 8,27 (д, J =15,6 Гц, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,79 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J =15,6 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 5,23 (м, 2H), 5,02-4,99 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,54 (уш. т, 2H), 2,07-1,26 (м, 9H).	[M+1]= 455,35
<u>19</u>	(500 МГц, CD3OD): δ 8,57 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,56 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,46 (уш. с., 1H), 3,98 (с, 3H), 3,5 (уш. с, 2H), 2,65 (м, 2H), 2,07-2,04 (м, 2H), 1,81-1,75 (м, 3H), 1,66-1,63 (м, 2H) анд 1,46-1,44 (м, 2H)	[M+1]= 352,10
<u>22</u>	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,60 (с, 1H), 7,90 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,69 (м, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,45 (м, 2H), 1,91-1,88 (м, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,53-1,27 (м, 6H).	[M+1]= 382,15
<u>23</u>	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,48 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,19 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,97 (м, 2H), 1,82 (д, J=12,0 Гц, 2H), 1,53-1,49	[M+1]= 338,15

	(м, 5H), 1,30-1,19 (м, 2H).	
<u>30</u>	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,35 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,81 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,23 (д, J=11,6 Гц, 2H), 3,02 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,45 (м, 4H), 1,23 (д, J=11,6 Гц, 2H).	[M+1]= 337,10
<u>38</u>		[M+1]= 381,10
<u>70</u>		[M+1]= 340,10
<u>76</u>	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,62 (с, 1H), 7,62-7,52 (м, 3H), 4,64 (д, J=12 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,39-3,35 (м, 2H), 1,57-1,53 (м, 2H), 1,49 (уш. с., 1H), 1,46-1,29 (м, 6H).	[M+1]= 352,10
<u>79</u>	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,55 (с, 1H), 7,41 (дд, J=17,5, 7,2 Гц, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,23 (т, J=12,1 Гц, 2H), 1,81 (д, J=11,7 Гц, 3H), 1,63 (с, 1H), 1,53-1,33 (м, 5H), 1,2 -1,09 (м, 2H).	[M+1]= 370,10
<u>84</u>		[M+1]= 356,10
<u>93</u>	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,43 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,56-4,48 (м, 2H), 2,91-2,89 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,76-1,02 (9H).	[M+1]= 352,15
<u>107</u>	(400 МГц, CD3OD): δ 8,48 (с, 1H), 7,58 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,51 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 1H), 4,95 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,50 (т, J=12,8 Гц, 2H), 2,03 (д, J=10,7 Гц, 2H), 1,86 (с, 1H), 1,67 (дд, J=30,3, 13,2 Гц, 4H), 1,47-1,35 (м, 2H).	[M+1]= 338,15

[00321] **Пример 1с. Синтез изопропил ((2-(1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил) (фенокси)фосфорил)-L-аланината 77 и дифенил (2-(1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)фосфоната 78.**



[00322] Смесь соединения *tert*-бутил-4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (5,0 г, 21,8 ммоль, 1,0 экв.) и имидазола (2,23 г, 32,7 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (50 мл) перемешивали при КТ в течение 5 мин в атмосфере азота. Затем к смеси добавляли I_2 (8,3 г, 32,7 ммоль, 1,5 экв.) и PPh_3 (8,6 г, 32,7 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (20 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 10 мин. и фильтровали. Фильтрат разбавляли DCM, промывали 5%-ным раствором Na_2SO_3 и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА, 6:1), получая соединение *tert*-бутил-4-(2-йодэтил)пиперидин-1-карбоксилат (6,1 г, 90%).

[00323] К смеси соединения дифенилфосфоната (15,6 г, 66,5 ммоль, 5,0 экв.) в CH_3CN (45 мл) добавляли DBU (10,1 г, 66,5 ммоль, 5,0 экв.) и смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин в атмосфере азота. Затем добавляли *tert*-бутил-4-(2-йодэтил)пиперидин-1-карбоксилат (4,5 г, 13,3 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 часов. Смесь концентрировали с получением мутной смеси, которую фильтровали с получением соединения *tert*-бутил 4-(2-(дифеноксифосфорил)этил)пиперидин-1-карбоксилат (4,6 г, 75%).

[00324] К раствору соединения *tert*-бутил-4-(2-(дифеноксифосфорил)этил)пиперидин-1-карбоксилата (4,0 г, 8,97 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (40 мл) добавляли MeOH/HCl (5,0 М, 60 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем смесь выпаривали досуха. Остаток разбавляли водн. раствором Na_2CO_3 , экстрагировали этилацетатом. Органический слой

промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали, получая соединение гидрохлорид дифенил(2-(пиперидин-4-ил)этил)фосфоната (3,4 г, 100%).

[00325] К смеси соединения гидрохлорида дифенил (2-(пиперидин-4-ил)этил)фосфоната (4,8 г, 13,8 ммоль) в *i*-PrOH (100 мл) добавляли соединение **5** (3,8 г, 16,8 ммоль) и DIEA (5,4 г, 41,78 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА, 1: 1), получая соединение **78** (2,2 г, 41%).

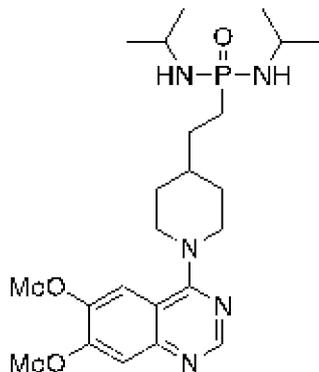
[00326] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,64 (с, 1H), 7,33-7,06 (м, 12H), 4,20 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,16 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,18-2,10 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 4H), 1,57-1,51 (м, 1H), 1,45-1,39 (м, 2H).

[00327] К смеси соединений **78** (1,59 г, 3 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) добавляли гидроксид натрия (480 мг, 12 ммоль, 4 экв.) при кт. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Органическую фазу удаляли при пониженном давлении и рН водной фазы доводили до 1 с помощью 1 н. HCl. Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили, получая фенилводород(2-(1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)фосфонат (1,3 г, 96%).

Раствор соединения фенилводорода(2-(1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)фосфоната (1,4 г, 3,1 ммоль, 1,0 экв.), L-аланин-изопропилового эфира (1,04 г, 6,2 ммоль) и TEA (620 мг, 6,2 ммоль) в пиридине (20 мл) нагревали до 60 °С в течение 5 мин под N₂. Альдритиол-2 (2,4 г, 10,9 ммоль), PPh₃ (2,9 г, 10,9 ммоль) в пиридине (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, затем добавляли к вышеуказанному раствору при 60 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов, концентрировали и очищали с помощью FCC (CH₂Cl₂: MeOH=20:1), получая **77** (200 мг, 11,4%).

ЖХМС: [M+1]= 571,10

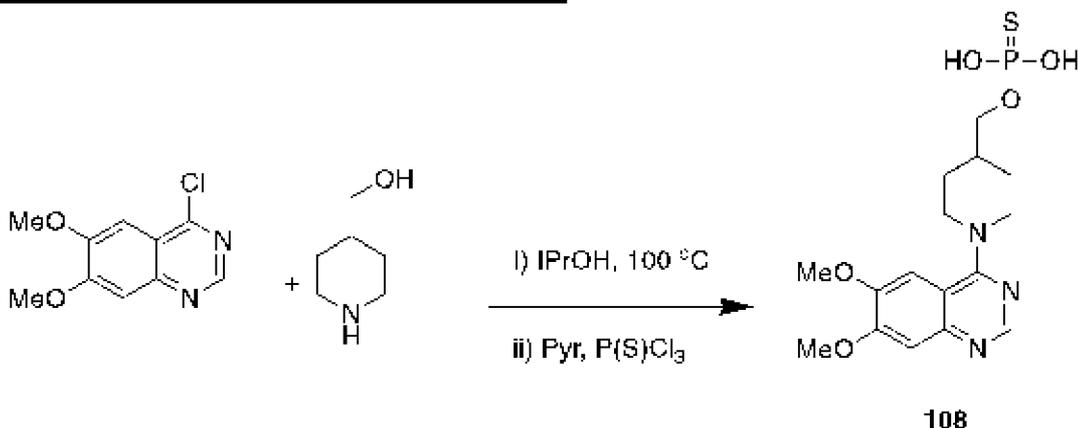
[00328] **Пример 1d. Синтез соединения 72. Получение 2-(1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил-N-диизопропилфосфандиамина 72.**



[00329] Раствор соединения **77** (700 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.), изопропиламин (319 мг, 5,4 ммоль, 3 экв.) и триэтиламин (364 мг, 3,6 ммоль, 2 экв.) в пиридине (10 мл) нагревали до 60 °С в течение 5 мин в атмосфере N₂. Альдритиол-2 (1,4 г, 6,3 ммоль, 3,5 экв.), PPh₃ (1,7 г, 6,3 ммоль, 3,5 экв.) в Py (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, затем добавляли к вышеуказанному раствору при 60 °С в

атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 ч. Затем смесь концентрировали и очищали с помощью FCC (DCM: MeOH=20: 1), получая **72** (200 мг, 24%). **ЖХМС**: [M+1]= 464,25. **1H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃) δ 8,63 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,32-4,29 (м, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,42 (м, 2H), 3,10 (д, 2H), 2,00-1,42 (уш. м, 9H), 1,20 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,13 (с, 3H).

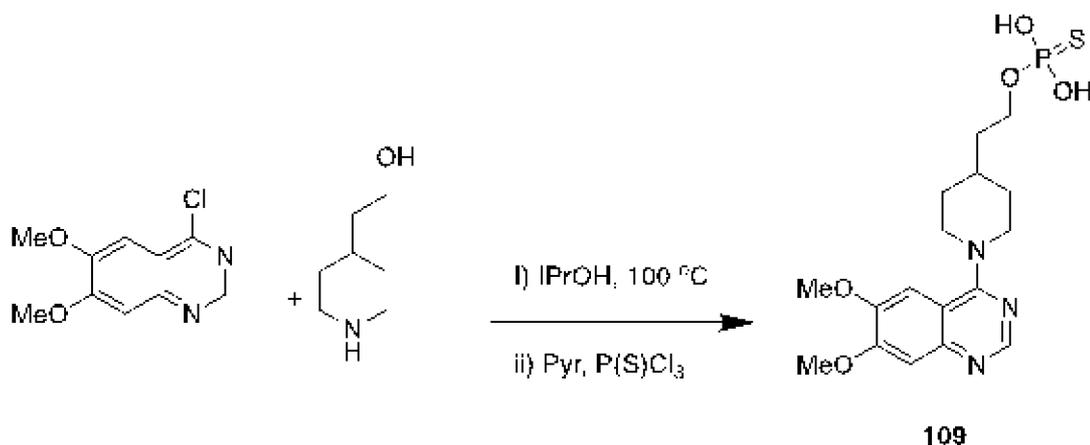
[00330] **Пример 1е. Получение O-((1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)метил)O, O-дигидрофосфотиоата 108.**



[00331] Смесь 4-хлор-6,7-диметоксихиназолина (900 мг, 4,018 ммоль, 1,0 экв.) и пиперидин-4-илметанола (508 мг, 4,420 ммоль, 1,1 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в закрытой пробирке. За прогрессом реакционной смеси наблюдали с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 4-(4-((λ1-оксиданил)метил)пиперидин-1-ил)-6,7-диметоксихиназолина (1 г, 82%).

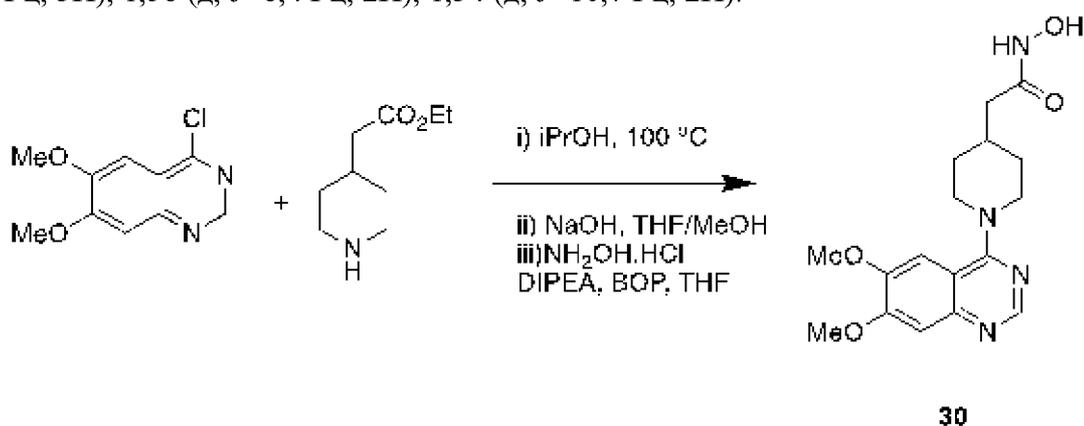
[00332] К раствору 4-(4-((λ1-оксиданил)метил)пиперидин-1-ил)-6,7-диметоксихиназолина (100 мг, 0,330 ммоль, 1,0 экв.) в сухом пиридине (5 мл) добавляли фосфотиоил трихлорид (280 мг, 1,98 ммоль, 6,0 экв.) при -15 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 0,5 ч смесь выливали в раствор NaHCO₃ (116 мг, 1,98 ммоль, 6,0 экв.) в H₂O (50 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Прогресс реакционной смеси контролировали с помощью ЖХМС. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **108** (10 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС**: [M+1]= 400,15. **1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,25 (д, J=13,4 Гц, 2H), 3,89 (д, J=9,1 Гц, 6H), 3,76 (с, 2H), 3,10 (д, J=11,8 Гц, 3H), 1,94 (с, 1H), 1,81 (д, J=12,7 Гц, 2H), 1,39 (д, J=11,4 Гц, 1H).

[00333] **Пример 1f. Получение O-(2-(1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)O, O-дигидрофосфотиоата 10**



[00334] Смесь 4-хлор-6,7-диметоксихиназолина (1 г, 4,46 ммоль, 1,0 экв.) и пиперидин-4-илэтанола (633 мг, 4,91 ммоль, 1,1 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в закрытой пробирке. За прогрессом реакционной смеси наблюдали с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 4-(4-(2-(λ1-оксиданеил)этил)пиперидин-1-ил)-6,7-диметоксихиназолина (1,3 г, 91%).

К раствору 4-(4-(2-(λ1-оксиданеил)этил)пиперидин-1-ил)-6,7-диметоксихиназолина (150 мг, 0,473 ммоль, 1,0 экв.) в сухом пиридине (5 мл) добавляли 2-(пиперидин-4-ил)этан-1-ол (477 мг, 2,84 ммоль, 6,0 экв.) при -15 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 0,5 ч смесь выливали в раствор NaHCO₃ (238 мг, 2,84 ммоль, 6,0 экв.) в H₂O (50 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Ход реакционной смеси контролировали с помощью ЖХМС. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **109** (16 мг, 8%) в виде светло-желтого твердого вещества. **ЖХМС**: [M+1]= 414,05. **1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 8,62 (с, 1H), 7,19 (д, J=7,7 Гц, 2H), 4,45 (д, J=12,3 Гц, 2H), 3,91 (д, J=11,3 Гц, 10H), 1,86 (д, J=12,2 Гц, 3H), 1,56 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,34 (д, J=10,7 Гц, 2H).



[00335] Смесь соединения 4-хлор-6,7-диметоксихиназолина (600 мг, 2,68 ммоль, 1,0 экв.) и соединения этил 2-(пиперидин-4-ил)ацетата (504 мг, 2,95 ммоль, 1,1 экв.) в *i*-PrOH (6 мл) перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в закрытой пробирке. За прогрессом реакционной смеси наблюдали с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на

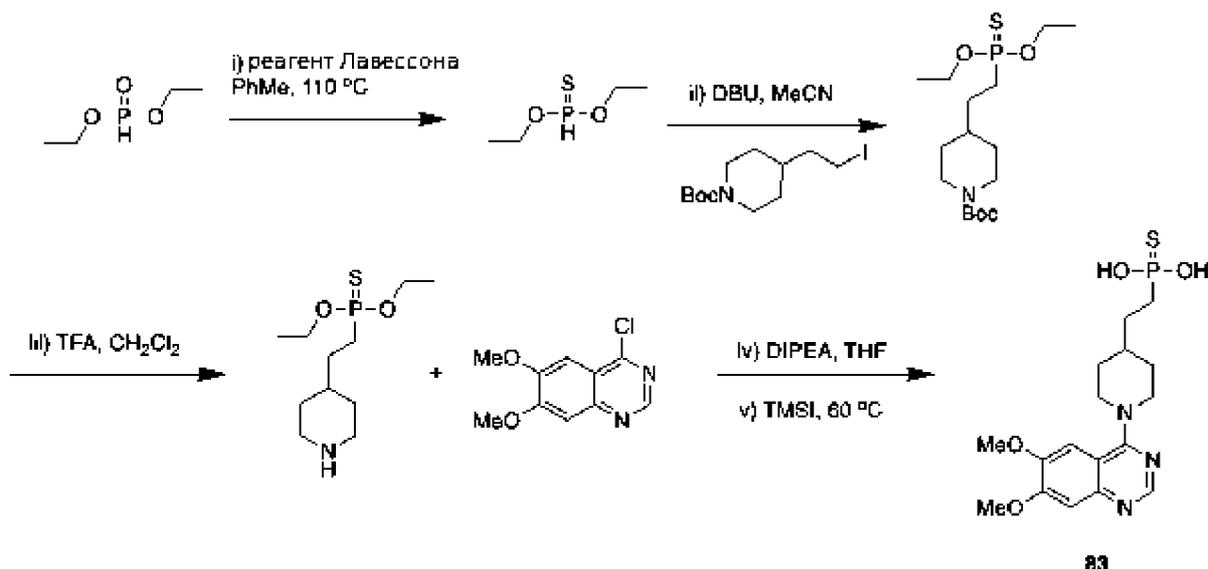
силикагеле с получением этил 2-(1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)ацетата (750 мг, 77%).

[00336] К смеси этил 2-(1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)ацетата (250 мг, 0,696 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл/5 мл) 2 М NaOH (1 мл, 2,09 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакционной смеси контролировали с помощью ЖХ-МС. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая соответствующую кислоту (200 мг, 86%).

[00337] К смеси кислоты (300 мг, 0,906 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли NH₂OH·HCl (76 мг, 1,09 ммоль, 1,2 экв.), DIEA (468 мг, 3,63 ммоль, 4,0 экв.) и BOP (481 мг, 1,09 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакционной смеси контролировали с помощью ТСХ. После этого реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 2-(1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)-N- гидроксиацетамида **30** (180 мг, 77%) в виде белого твердого вещества.

1Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,39 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,60 (д, J=13,2 Гц, 2H), 3,89 (д, J=16,7 Гц, 6H), 3,45 (т, J=12,3 Гц, 2H), 2,63 (с, 1H), 1,96 (д, J=11,7 Гц, 2H), 1,83-1,72 (м, 2H).

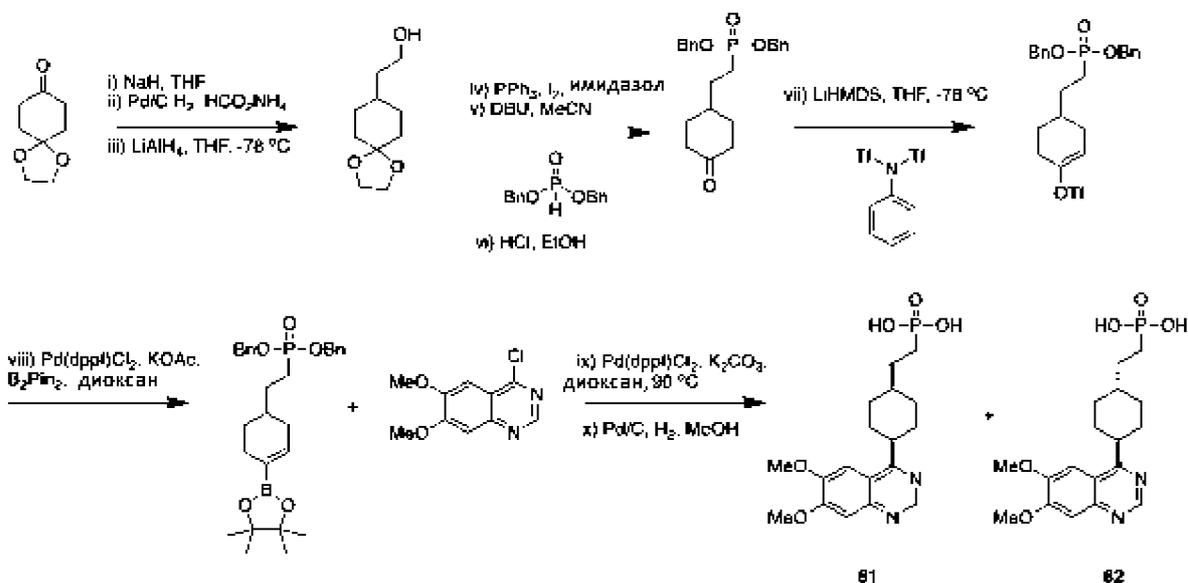
[00338] **Пример 1g. Получение (2-(1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)фосфотиоевой О, О-кислоты **83****



[00339] К раствору соединения диэтилфосфоната (10 г, 72,46 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (1000 мл) добавляли реагент Лавессона (29,3 г, 72,46 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. Прогресс реакционной смеси контролировали с помощью ТСХ. После этого смесь фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением О, О-диэтилфосфотиоеата (3,4 г, 25%). К раствору О, О- диэтилфосфотиоеата (1 г, 6,49

ммоль, 1,5 экв.) в MeCN (1 л) добавляли DBU (3,29 г, 21,65 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания при 0 °С в течение 10 минут медленно добавляли *трет*-бутил-4-(2-йодэтил)пиперидин-1-карбоксилат (1,47 г, 4,33 ммоль, 1,0 экв.). Смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Прогресс реакционной смеси контролировали с помощью ТСХ. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением *трет*-бутил 4-(2-(диэтоксифосфорокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 31%). Раствор *трет*-бутил-4-(2-(диэтоксифосфорокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,37 ммоль, 1,0 экв.) в TFA/DCM (10 мл/10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Прогресс реакционной смеси контролировали с помощью ТСХ. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного *О, О*-диэтил (2-(пиперидин-4-ил)этил)фосфонотиоата (400 мг, 100%). К перемешиваемому раствору *О, О*-диэтил (2-(пиперидин-4-ил)этил)фосфонотиоата (400 мг, 1,51 ммоль, 0,84 экв.) и DIEA (927 мг, 7,19 ммоль, 4,0 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляли соединение **1-1** (403 мг, 1,80 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Прогресс реакционной смеси контролировали с помощью ТСХ. После этого смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением (2-(1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)фосфонотиоевой *О, О*-кислоты **83** (13 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: [M+]⁺= 396,25. **1H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,51 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,58 (д, J=10,4 Гц, 3H), 3,48 (т, J=12,0 Гц, 2H), 2,00 (д, J=11,7 Гц, 2H), 1,81 (с, 1H), 1,64 (д, J=17,9 Гц, 2H), 1,61-1,51 (м, 2H), 1,45-1,32 (м, 2H).

[00340] **Пример 1h. Получение (2-((1,4-*цис*)-4-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)циклогексил)этил)фосфоновой кислоты **81** и (2-((1,4-*транс*)-4-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)циклогексил)этил)фосфоновой кислоты **82****



[00341] К раствору 60% NaH (5,54 г, 64,1 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (1000 мл) добавляли по каплям этил 2-(диэтоксифосфорил)ацетат (12,7 мл, 64,10 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. После перемешивания в течение 0,5 ч по каплям добавляли 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-он (10 г, 64,10 ммоль, 1,0 экв.). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч в атмосфере азота. За прогрессом реакционной смеси наблюдали с помощью ТСХ. Затем смесь разбавляли насыщенным Et₂O и экстрагировали водой. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (3 × 500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный этиловый эфир (13,9 г, 95%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. К перемешиваемому раствору неочищенного этилового эфира (13,9 г, 61,50 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (200 мл) добавляли HCOONH₄ (34,9 г, 0,554 моль, 9,0 экв.) и 10% Pd/C (2,09 г, 15% мас./мас.). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Прогресс реакционной смеси контролировали с помощью ЖХМС. После охлаждения реакционную смесь фильтровали через слой целита и стеклокерамическую воронку и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM и промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая насыщенный этиловый эфир (12,43 г, 88%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

[00342] К смеси этилового эфира (12,43 г, 54,52 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (150 мл) добавляли LiAlH₄ (2,5 М в ТГФ, 17,4 мл, 43,61 ммоль, 0,8 экв.) при -78 °С. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5 ч в атмосфере азота. За прогрессом реакционной смеси наблюдали с помощью ЖХМС. Затем порционно добавляли Na₂SO₄·H₂O при -20 °С до прекращения выделения газа. Смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный спирт (10,27 г, 100%) в виде белого твердого вещества.

Раствор PPh₃ (21,7 г, 82,82 ммоль, 1,5 экв.), имидазола (5,6 г, 82,82 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Затем добавляли I₂ (21 г, 82,82 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали в течение 10 минут, а затем добавляли 2-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)этан-1-ол (10,27 г, 55,22 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 часов. Прогресс реакционной смеси контролировали с помощью ТСХ. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 8-(2-йодэтил)-1,4-диоксаспиро [4,5] декана (12,35 г, 75%).

[00343] К раствору дибензилфосфоната (32,8 г, 0,125 моль, 3,0 экв.) в MeCN (200 мл) добавляли DBU (31,7 г, 0,209 моль, 5,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 30 минут добавляли I₂ (21 г, 82,82 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали в течение 10 минут, а затем добавляли раствор 8-(2-йодэтил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декана. (12,35 г, 41,72 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (70 мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов. Прогресс реакционной смеси контролировали с помощью ТСХ. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением неочищенного

фосфонового промежуточного соединения (18,35 г, 100%).

[00344] К раствору фосфоната (18,35 г, 42,67 ммоль, 3,0 экв.) в EtOH (200 мл) добавляли 2 М HCl (200 мл) при 0 °С. Затем смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Прогресс реакционной смеси контролировали с помощью ТСХ. Смесь нейтрализовали K₂CO₃ и экстрагировали эфиром. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением дибензил(2-(4-оксоциклогексил)этил)фосфоната (7,56 г, 45%). К раствору соединения дибензил(2-(4-оксоциклогексил)этил)фосфоната (3 г, 7,77 ммоль, 1,0 экв.) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (3,6 г, 10,10 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ (30 мл) и добавляли LiHMDS. (1 М в ТГФ, 10,1 мл, 10,10 ммоль, 1,3 экв.) по каплям при -78 °С. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 4 ч. Затем смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Прогресс реакционной смеси контролировали с помощью ТСХ. Смесь гасили NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=от 3/1 до 1/1) с получением 4-(2-(бис(бензилокси)фосфорил)этил)циклогекс-1-ен-1-илтрифторметансульфоната (2,15 г, 53%). К смеси 4-(2-(бис(бензилокси)фосфорил)этил)циклогекс-1-ен-1-илтрифторметансульфоната (2,15 г, 4,15 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли B₂Pin₂ (1,37 г, 5,40 ммоль, 1,3 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (364 мг, 0,415 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (1,22 г, 12,45 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. За прогрессом реакционной смеси наблюдали с помощью ТСХ. Затем смесь фильтровали через слой целита и стеклокерамическую воронку и при пониженном давлении с получением неочищенного дибензил(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ила)циклогекс-3-ен-1-ил)этил)фосфоната, который непосредственно использовали для следующей стадии.

[00345] К смеси дибензил(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)этил)фосфоната с предыдущей стадии в диоксане (20 мл) добавляли 4-хлор-6,7-диметоксихиназолин (1,2 г, 5,40 ммоль, 1,3 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (364 мг, 0,415 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (1,22 г, 12,45 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. За прогрессом реакционной смеси наблюдали с помощью ТСХ. Затем смесь фильтровали через слой целита и стеклокерамическую воронку и при пониженном давлении с получением неочищенного дибензилфосфоната (3,4 г, 100%), который использовали непосредственно для следующего этапа.

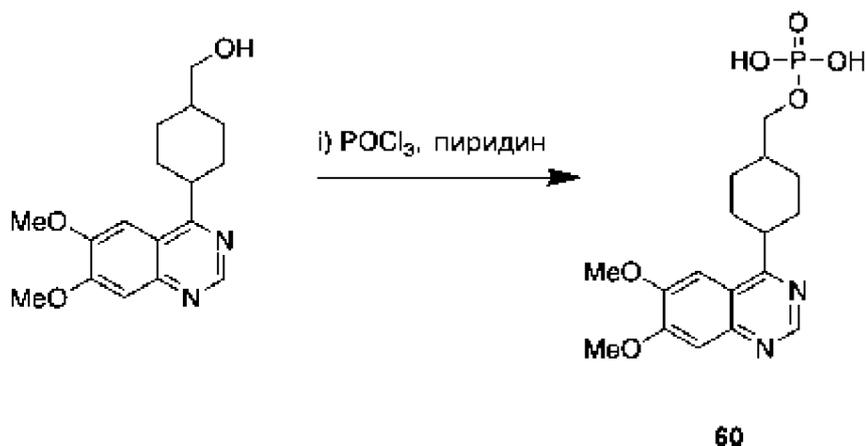
[00346] К раствору неочищенного дибензилфосфоната (1,7 г, 3,05 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли Pd/C (340 мг, 20% мас./мас.) в атмосфере азота. Смесь обрабатывали водородом 3 раза и перемешивали при 40 °С в течение 16 ч. Прогресс реакционной смеси контролировали с помощью ЖХМС. Затем смесь фильтровали через слой целита и стеклокерамическую воронку и добавляли Pd/C (340 мг, 20% мас./мас.) в атмосфере азота. Смесь обрабатывали водородом 3 раза и перемешивали при 40 °С в

течение 16 ч. ЖХМС-анализ реакционной смеси показал полное превращение в желаемый продукт. Смесь фильтровали через слой целита и стеклокерамическую воронку и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением (2-((1,4-*цис*)-4-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)циклогексил)этил)фосфоновой кислоты **81** (78 мг, 6%, твердое вещество белого цвета) и (2-((1,4-*транс*)-4-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)циклогексил)этил)фосфоновой кислоты **82** (185 мг, 16%, твердое вещество белого цвета).

[00347] **Соединение 81. ЖХМС:** [M+1]= 381,25. **1H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,94 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 3,94 (д, J=6,1 Гц, 6H), 1,83 (д, J=10,2 Гц, 4H), 1,67 (д, J=12,1 Гц, 2H), 1,50 (дд, J=33,3, 15,5 Гц, 4H), 1,22 (д, J=18,6 Гц, 4H).

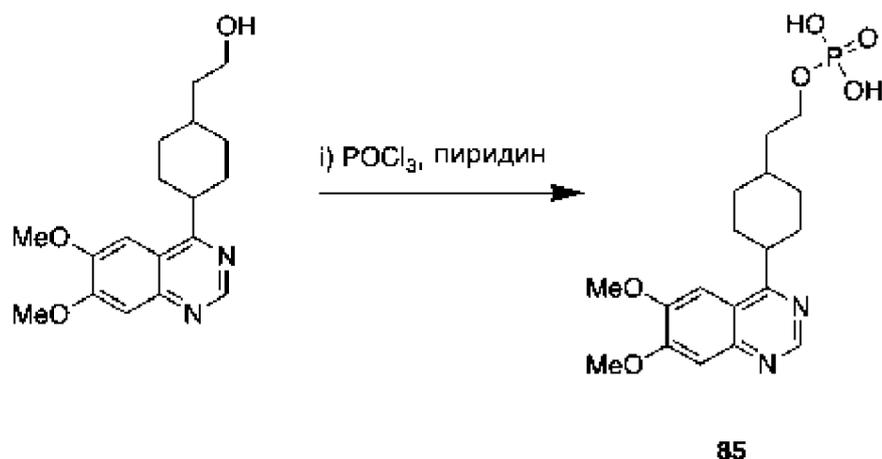
[00348] **Соединение 82. ЖХМС:** [M+1]= 381,25. **1H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,98 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 3,94 (д, J=4,5 Гц, 6H), 1,86 (д, J=11,0 Гц, 2H), 1,76-1,56 (м, 10H), 1,52-1,42 (м, 2H).

[00349] **Пример 1i. Получение (4-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)циклогексил)метилдигидрофосфата 60**

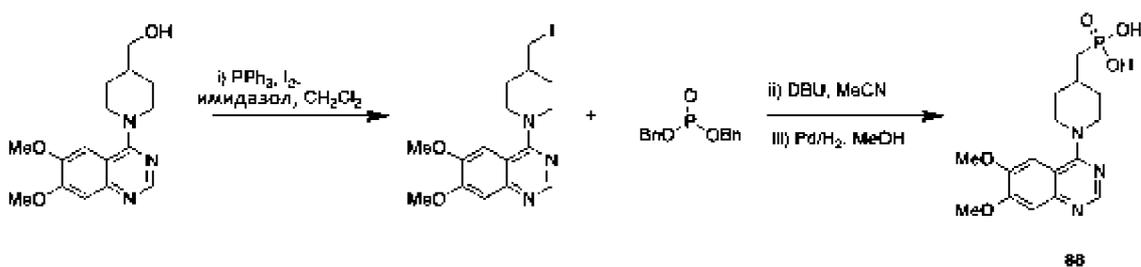


[00350] (4-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)циклогексил)метанол (100 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в сухом пиридине (3 мл), затем охлаждали до -15 °С и перемешивали в течение 10 мин., POCl₃ (253 мг, 1,65 ммоль, 5,0 экв.) добавляли по каплям в атмосфере N₂. Температуру реакции медленно повышали до 0 °С, затем перемешивали в течение еще 30 мин. Как только ЖХМС показала, что соединение **3** полностью израсходовано. Смесь выливали в раствор NaHCO₃ (160 мг в 50 мл воды) при 0 °С. Желаемое соединение экстрагировали DCM (5 × 10 мл). Органическую фазу концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (4-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)циклогексил)метилдигидрофосфата **60** (70 мг, 55%) в виде белого порошка после лиофилизации. ЖХ-МС: 384,20 [M+1]⁺. **1H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,74 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,66 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,97 (м, J=12,6, 1,6 Гц, 8H), 3,76 (т, J=6,6 Гц, 3H), 2,19-2,00 (м, 1H), 1,92 (д, J=13,5 Гц, 2H), 1,45 (дд, J=14,2, 10,7 Гц, 1H).

[00351] **Пример 1j. Получение 2-(4-(6,7-диметоксихиназолин-4-**

ил)циклогексил)этилдигидрофосфата 85

[00352] 2-(4-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)циклогексил)этан-1-ол (340 мг, 1,07 ммоль, 1 экв.) растворяли в 10 мл сухого пиридина, затем охлаждали до $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивали в течение 10 мин. POCl_3 (821 мг, 5,4 ммоль, 5 экв.) добавляли по каплям в атмосфере N_2 . Температуру реакции медленно повышали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем снова перемешивали в течение еще 30 минут. Смесь выливали в раствор NaHCO_3 (800 мг в 250 мл воды) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Желаемое соединение экстрагировали DCM. Органическую фазу концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)циклогексил)этилдигидрофосфата (52 мг, белый порошок, 12%). ЖХ-МС: 398 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (с, 1H), 7,16 (д, $J=25,4$ Гц, 2H), 4,28-4,16 (м, 2H), 3,93 (с, 8H), 3,13-3,04 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,75 (с, 1H), 1,59 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,44-1,32 (м, 2H).

[00353] Пример 1к. Получение ((1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)метил)фосфоновой кислоты 88

[00354] PPh_3 (3,39 г, 15 ммоль, 1,5 экв.) и имидазол (1,02 г, 15 ммоль, 1,5 экв.) в сухом DCM (40 мл) перемешивали в ледяной воде в течение 10 минут, затем добавляли I_2 (3,8 г, 15 ммоль, 1,5 экв.). В атмосфере азота ее перемешивали в течение 10 минут, после чего добавляли (1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)метанол (10 ммоль). Ледяную воду удаляли. Смесь перемешивали в течение 10 минут, затем выдерживали при $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение ночи. После его потребления добавляли раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и перемешивали в течение 10 минут. Его экстрагировали DCM, промывали водой и соевым раствором, затем сушили Na_2SO_4 . Получали 4-(4-(йодометил)пиперидин-1-ил)-6,7-

диметоксихиназолин (2,28 г, 56%) в виде светло-желтого твердого вещества после перекристаллизации из метанола. ЖХ-МС: 414,3 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,63 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 4,00 (с, 6H), 3,19 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,08 (с, 2H), 2,11-2,00 (м, 2H), 1,82 (с, 1H), 1,49 (с, 2H), 1,29-1,20 (м, 1H).

[00355] 4-(4-(йодометил)пиперидин-1-ил)-6,7-диметоксихиназолин (9,5 г, 36,3 ммоль, 3 экв.) растворяли в 40 мл сухого MeCN, затем охлаждали до 0 °С. Добавляли по каплям DBU (9,2 г, 60,5 ммоль, 5 экв.), затем перемешивали в течение 10 минут. Бис(бензилокси)(оксо)-λ4-фосфан растворяли в 20 мл CAN. Раствор бис(бензилокси)(оксо)-λ4-фосфан добавляли к смеси по каплям при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc, после чего промывали водой и солевым раствором. Дибензил((1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)метил)фосфонат (1,1 г, бесцветная маслянистая жидкость, 18%) получали путем FCC с элюированием смесью ДХМ. MeOH (50:1). ЖХ-МС: 548,20 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,39-7,33 (м, 10H), 6,99 (с, 1H), 5,08 (м, 3H), 4,96 (м, 2H), 4,64 (д, J=13,5 Гц, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,27 (д, J=12,9 Гц, 2H), 2,05 (д, J=13,9 Гц, 5H), 1,76 (м, 4H), 1,42 (д, J=12,5 Гц, 2H).

[00356] Смесь, содержащую дибензил ((1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)метил)фосфонат (660 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (132 мг, 20% мас./мас.) в CH₃OH (20 мл) в атмосфере H₂ перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После полного реагирования соединения **4** смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением ((1-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил) метил)фосфоновой кислоты **88** (125 мг, 28%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС: 368,10 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (с, 1H), 7,29 (с, 2H), 4,60 (д, J=12,8 Гц, 2H), 3,95 (д, J=11,2 Гц, 6H), 3,46 (с, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,61 (с, 2H), 1,42 (с, 2H).

[00357] Пример 2. Оценка активности соединения

[00358] Выбранные соединения из таблицы 1, таблицы 2 и других производных были получены и оценены в анализе активности ENPP1 с использованием тимидинмонофосфата паранитрофенола (TMP-pNP) в качестве субстрата. Ферментативные реакции готовили с TMP-pNP (2 мкМ), 5-кратным разведением ингибитора ENPP1 и очищенной рекомбинантной мышиной ENPP1 (0,5 нМ) в 100 мМ Трис, 150 мМ NaCl, 2 мМ CaCl₂, 200 мкМ ZnCl₂, pH 7,5 при комнатной температуре. Ход реакции контролировали путем измерения поглощения при 400 нм полученного в результате реакции в течение 20 минут паранитрофенолата. Наклонные процесса образования продукта были получены, нанесены на график и подогнаны для получения значений IC₅₀ с помощью Graphpad Prism 7.03.

[00359] Соединения также оценивали в анализе активности фермента ENPP1 с использованием ³²P cGAMP в качестве субстрата. Меченный радиоактивным изотопом ³²P cGAMP синтезировали путем инкубации немеченого АТР (1 мМ) и GTP (1 мМ), с

добавлением 32P-АТФ, с 2 мкМ очищенного рекомбинантного свиного сGAS в 20 мМ Трис рН 7,5, 2 мМ MgCl₂, 100 мкг/мл ДНК молок сельди в течение ночи при комнатной температуре, и оставшиеся нуклеотидные исходные материалы разлагали щелочной фосфатазой в течение 4 ч при 37 °С. Зонд 32P-сGAMP (5 мкМ) инкубировали с очищенным рекомбинантным мышинным ENPP1 (20 нМ) в 100 мМ Трис, 150 мМ NaCl, 2 мМ CaCl₂, 200 мкМ ZnCl₂, рН 7,5 при комнатной температуре в течение 5 часов. Для получения кривых ингибирования фермента в реакцию были включены 5-кратные разведения ингибитора ENPP1. Разложение оценивали с помощью ТСХ (в соответствии с описанием в Li et al. Nat. Chem. Biol. (2014) 10:1043-8). Планшеты экспонировали на люминофорном экране (Molecular Dynamics) и отображали на Typhoon 9400, а сигнал 32P количественно определяли с использованием ImageJ. Кривые ингибирования были подогнаны для получения значений IC₅₀ с использованием Graphpad Prism 7.03. IC₅₀ протестированных соединений приведена в таблице 4. Значения IC₅₀ попадают в диапазон, обозначенный буквами А-D, где А представляет значение IC₅₀ менее 500 нМ, В представляет значение IC₅₀ между 500 нМ и 5 мкМ, С представляет значение IC₅₀ между 5 мкМ и 10 мкМ, D представляет собой значение IC₅₀ больше 10 мкМ (Н. О. = не определено).

Таблица 4. А (<500 нМ); В (500 нМ-5 μМ); С (5 μМ - 10 μМ); D (> 10μМ)

Соединение	Значения IC₅₀ (TMP-pNP; мкМ)	Значения IC₅₀ (сGAMP; мкМ)
1	A	A
5	A	Н. О.
7	A	Н. О.
10	A	A
11	D	Н. О.
12	A	B
13	B	Н. О.
16	B	Н. О.
18	A	A
19	A	Н. О.
22	A	Н. О.
23	B	Н. О.
25	A	Н. О.
30	A	Н. О.
38	A	Н. О.
42	D	Н. О.
60	A	Н. О.

61	B	H. O.
67	A	H. O.
68	B	H. O.
70	A	H. O.
71	A	H. O.
73	D	H. O.
75	A	B
76	A	A
81	A	H. O.
82	A	H. O.
83	A	H. O.
84	A	H. O.
86	A	H. O.
87	A	H. O.
88	A	H. O.
93	A	H. O.
100	A	H. O.

[00360] **Пример 3. Демонстрация внеклеточной ENPP1 и ингибирование внеклеточной ENPP1**

[00361] Как проиллюстрировано на фиг. 1A-1C, было отмечено, что ENPP1 контролирует внеклеточные уровни cGAMP и что уровни cGAMP могут быть восстановлены путем обработки клеток типичным ингибитором ENPP1 (соединение 1).

[00362] Клетки 293T CGAS ENPP1^{-/-} были подвергнуты трансфекции плазмидой экспрессии ENPP1 человека, и была подтверждена гидролазная активность cGAMP в лизатах цельных клеток (фиг. 1A). Клетки 293T были приобретены у ATCC и трансфицированы вирусами для стабильной экспрессии мышинового cGAS. 293T mcGAS ENPP1^{-/-} были созданы вирусной трансфекцией CRISPR sgRNA, нацеленной на человеческую ENPP1 (5' CACCGCTGGTTCTATGCACGTCTCC-3') (SEQ ID NO:1). Клетки 293T mcGAS ENPP1^{-/-} высевали на обработанные культурами тканей планшеты, покрытые PurCol (Advanced BioMatrix) в DMEM (Corning Cellgro) с добавлением 10% ФБС (Atlanta Biologics) (об./об.) и 100 ед./мл пенициллина-стрептомицина (ThermoFisher). Через 12-24 часа после посева клетки трансфицировали Fugene 6 (Promega) в соответствии с инструкциями производителя с добавлением указанных концентраций плазмидной ДНК pcDNA3 (пустой или содержащей человеческую ENPP1). Через 24 часа после трансфекции клетки лизировали для анализа экспрессии ENPP1 с помощью вестерн-блоттинга (с использованием антител кролика к ENPP1 (L520, 1:1000) и мышинового антитела к тубулину (DM1A, 1:2000), Cell Signaling Technologies). Лизаты цельных клеток

получали путем лизиса 1×10^6 клеток в 10 мМ Трис, 150 мМ NaCl, 1,5 мМ MgCl₂, 1% NP-40, pH 9,0. 32P-cGAMP (5 мкМ) инкубировали с лизатами цельных клеток и деградацию контролировали в соответствии с описанием выше в примере 2 (фиг. 1А).

[00363] В интактных клетках экспрессия ENPP1 истощает внеклеточный cGAMP, но не влияет на концентрацию внутриклеточного cGAMP (фиг. 1В). Через 24 часа после трансфекции 293Т mcGAS ENPP1-/- с помощью pcDNA3 (пустой или содержащей человеческую ENPP1) среду удаляли и заменяли бессывороточной DMEM с добавлением 1% пирувата инсулин-трансферрин-селен-натрия (ThermoFisher) и 100 ед/мл пенициллина-стрептомицина. Через 12-24 часа после смены среды ее удаляли и клетки отмывали от планшета холодным ФСБ. И среду, и клетки центрифугировали при 1000 об./мин в течение 10 минут при 4 °С и подготавливали к измерению концентрации cGAMP с помощью жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС). Клетки лизировали в 30-100 мкл смеси 50:50 ацетонитрил: вода с добавлением 500 нМ циклического GMP-13C10, 15N5-АМФ в качестве внутреннего стандарта и центрифугировали при 15 000 об./мин в течение 20 минут при 4 °С для удаления нерастворимой фракции. Среду удаляли, добавляли 500 нМ циклического GMP-13C10, 15N5-АМФ в качестве внутреннего стандарта и 20% муравьиной кислоты. Образцы анализировали на содержание cGAMP, АТР и GTP в помощью ВЭЖХ Shimadzu (Сан-Франциско, Калифорния) с автосэмплером, установленным на 4 °С и подключенным к АВ Sciex 4000 QTRAP (Фостер-сити, Калифорния). Объем 10 мкл впрыскивали в колонку Biobasic AX LC, 5 мкм, 50 × 3 мм (Thermo Scientific). Подвижная фаза состояла из 100 мМ карбоната аммония (А) и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (В). Исходное состояние составляло 90% В, выдерживалось в течение 0,5 мин. Подвижную фазу увеличивали до 30% А от 0,5 до 2,0 мин, поддерживали при 30% А от 2,0 до 3,5 мин, увеличивали до 90% В от 3,5 до 3,6 мин и поддерживается на уровне 90% В от 3,6 до 5 мин. Скорость потока была установлена на 0,6 мл/мин. Масс-спектрометр работал в режиме электрораспыления положительно заряженных ионов с температурой источника, установленной на 500 °С. Декластеризация и вызванная столкновением диссоциация достигались с помощью газообразного азота. Потенциал декластеризации и энергия столкновения были оптимизированы путем прямого вливания стандартов. Для каждой молекулы переходы MRM (m/z), DP (V), и CE (V) являются следующими: АТР (508 > 136, 341, 55), GMP (524 > 152, 236, 43), cGAMP (675 > 136, 121, 97; 675 > 312, 121, 59; 675 > 152, 121, 73), внутриклеточные стандартные циклические GMP-13C10, 15N5-AMP (690 > 146, 111, 101; 690 > 152, 111, 45; 690 > 327, 111, 47), экстрагируемые стандартные циклические 13C10, 15N5-GMP-13C10, 15N5-AMP (705 > 156, 66, 93; 705 > 162, 66, 73).

[00364] Ингибирование ENPP1 блокирует деградацию внеклеточного cGAMP (фиг. 1С). Был проведен тот же эксперимент, что и выше, на этот раз также включающий примерный ингибитор ENPP1 (соединение 1) в концентрации 50 мкМ при смене среды. При использовании ингибитора концентрации внеклеточного cGAMP в среде возвращались к предыдущим уровням.

[00365] На фиг. 1А показаны клетки 293Т cGAS ENPP1-/-, которые были трансфицированы пустым вектором и вектором, содержащим человеческую ENPP1, и проанализированы через 24 часа для определения экспрессии белка ENPP1 с использованием вестерн-блоттинга (вверху) и гидролизной активности ENPP1 32P-cGAMP с использованием тонкослойной хроматографии (ТСХ) (внизу). На фиг. 1В показаны концентрации внутриклеточного и внеклеточного cGAMP с использованием ЖХ-МС/МС. BQL=ниже предела количественного обнаружения. Среднее \pm SEM (n=2). **P=0,005 (t -критерий Стьюдента). На фиг. 1С показаны внутриклеточные и внеклеточные концентрации cGAMP для клеток 293Т cGAS ENPP1-/-, трансфицированных пустым вектором или вектором, содержащим человеческую ENPP1 в присутствии или в отсутствие 50 мкМ соединения 1. BQL=ниже предела количественного обнаружения. Среднее \pm SEM (n=2). **P=0,0013 (t -критерий Стьюдента).

[00366] **Пример 4. Ингибирование ENPP1 увеличивает активацию cGAMP первичных моноцитов CD14+**

[00367] С использованием примерного ингибитора ENPP1 (соединение 1) была протестирована возможность cGAMP, экспортируемого клеточной линией 293Т cGAS ENPP1low, обнаруживаться антигенпрезентирующими клетками (APC), такими как моноциты CD14+ человека (фиг. 2А). Клетки 293Т cGAS ENPP1low трансфицировали pcDNA (пустой или содержащий человеческую ENPP1). Первичные мононуклеарные клетки периферической крови человека (МПКП) выделяли, обрабатывая обогащенную лейкоцитарную пленку цельной крови градиентом плотности Перколла. Моноциты CD14+ выделяли с использованием микрогранул CD14+ (Miltenyi). Моноциты CD14+ культивировали в RPMI с добавлением 2% человеческой сыворотки и 100 ед/мл пенициллина-стрептомицина. Через 8 часов после трансфекции клеток 293Т cGAS ENPP1low среду меняли на RPMI с добавлением 2% человеческой сыворотки и 100 ед/мл пенициллина-стрептомицина с примерным соединением-1-ингибитором ENPP1 или без него. Через 24 часа после смены среды супернатант из клеток 293Т cGAS ENPP1low переносили в моноциты CD14+ (фиг. 2А). Через 24-26 часов после переноса супернатанта общую РНК экстрагировали с использованием Trizol (Thermo Fisher Scientific) и проводили обратную транскрипцию с помощью обратной транскриптазы Maxima H Minus (Thermo Fisher Scientific). ОТ-ПЦР в реальном времени проводили в двух экземплярах с помощью AccuPower 2X Greenstar qPCR Master Mix (Bioneer) на быстрой ПЦР-системе 7900HT (Applied Biosystems). Данные были нормализованы к экспрессии CD14 для каждого образца. Кратность индукции была рассчитана с использованием $\Delta\Delta C_t$. Праймеры для человеческого IFNB1: прямой (5'-AAACTCATGAGCAGTCTGCA-3') (SEQ ID NO: 2), обратный (5'-AGGAGATCTTCAGTTTCGGAGG-3') (SEQ ID NO: 3); CD14 человека: прямой (5'-GCCTTCCGTGTCCCCACTGC-3') (SEQ ID NO: 4), обратный (5'-TGAGGGGGCCCTCGACG-3') (SEQ ID NO: 5).

[00368] Супернатант cGAS-экспрессирующих клеток 293Т cGAS ENPP1low клеток, но не нулевых по cGAS клеток 293Т, индуцировал экспрессию IFNB1 CD14+, что

позволяет предположить, что внеклеточный cGAMP, который экспортируется раковыми клетками, может быть обнаружена с использованием в качестве фактора сигнализации клеток CD14⁺ (фиг. 2B). Временная сверхэкспрессия ENPP1 в клетках 293T cGAS ENPP1^{low} вызывала внеклеточную деградацию cGAMP и снижение экспрессии IFNB1 CD14⁺, но добавление соединения 1 восстанавливало внеклеточные уровни cGAMP и индуцировало экспрессию IFNB1 CD14⁺ (фиг. 2B).

[00369] См. фиг. 1A, на которой показана схема эксперимента по переносу супернатанта. На фиг. 2B показаны нулевые по cGAS клетки 293T или клетки 293T cGAS ENPP1^{low}, которые были трансфицированы ДНК и инкубированы в присутствии или в отсутствие соединения 1. Супернатант из этих клеток был перенесен в CD14⁺ первичные МКПК человека. Уровни мРНК IFNB1 были нормализованы к CD14, и кратность индукции была рассчитана относительно необработанных клеток CD14⁺. Среднее \pm SEM (n=2). *P < 0,05, ***P < 0,001 (однофакторный ANOVA).

[00370] **Пример 5. Ингибирование ENPP1 в комбинации с обработкой ионизирующим излучением (IR) для увеличения ассоциированных с опухолью дендритных клеток.**

[00371] Тест проводился для определения того, экспортируют ли раковые клеточные линии cGAMP и влияет ли ионизирующее излучение (IR) на уровни производимого внеклеточного cGAMP. Было показано, что ионизирующее излучение (IR) увеличивает цитозольную ДНК и активирует cGAS-зависимую продукцию IFN- β в опухолевых клетках (Bakhoum et al. Nat. Commun. (2015) 6:1-10; и Vanpouille Nat. Commun. (2017) 8:15618). Через 24 часа после посева клетки 4T1 обрабатывали IR с дозой 20 Гр, используя цезиевый источник, и среду меняли, добавляя 50 мкМ примерного ингибитора ENPP1 (соединения 1) для ингибирования ENPP1, присутствующего в клеточной культуре. Среду собирали в указанное время, центрифугировали при 1000 x g для удаления остаточных клеток, подкисляли 0,5% уксусной кислотой и добавляли циклический-13C10, 155-GMP-13C10, 15N5-AMP в качестве стандарта экстракции (соответствующее количество для конечной концентрации 2 мкМ в 100 мкл). Среду наносили на колонки HyperSep Aminopropyl SPE (ThermoFisher Scientific) для обогащения cGAMP, как описано ранее (Gao et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2015) 112:E5699-705). Элюэнты выпаривали досуха и восстанавливали в смеси 50:50 ацетонитрил: вода с добавлением 500 нМ внутреннего стандарта. Среду подвергали масс-спектрометрическому количественному определению cGAMP.

[00372] Непрерывный экспорт cGAMP обнаруживался в клетках 4T1 в течение 48 часов. Через 48 часов клетки, обработанные IR, имели значительно более высокие уровни внеклеточного cGAMP, чем необработанные.

[00373] Затем было исследовано влияние IR в сочетании с примерным ингибитором ENPP1 (соединением 1) на количество опухолевых дендритных клеток на модели опухоли 4T1 мыши (фиг. 3B). Самкам мышей Balb/c в возрасте от семи до девяти недель (Jackson Laboratories) инокулировали в жировую подушку молочных желез 1 \times 10⁶

4T1-люциферазных опухолевых клеток, суспендированных в 50 мкл ФСБ. Через два дня после инъекции опухоли подвергали облучению дозой 20 Гр, используя кабинетный рентгеновский облучатель 225 кВп, отфильтрованный 0,5 мм Cu (IC250, Kimtron Inc., СТ). Анестезированных животных экранировали свинцовым экраном диаметром 3,2 мм с отверстием 15 × 20 мм, в которое помещали опухоль. Мышам внутримышечно вводили 100 мкл 1 мМ соединения 1 в ФСБ или только ФСБ. На следующий день опухоль экстрагировали и инкубировали в RPMI+10% ФСБ с 20 мкг/мл ДНКазы I типа IV (Sigma-Aldrich) и 1 мг/мл коллагеназы Clostridium histolyticum (Sigma-Aldrich) при 37 °С в течение 30 минут. Опухоли пропускали через сито 100 мкм (Sigma-Aldrich) и эритроциты лизировали с использованием буфера для лизиса эритроцитов (155 мМ NH₄Cl, 12 мМ NaHCO₃, 0,1 мМ ЭДТК) в течение 5 мин при комнатной температуре. Клетки окрашивали с помощью набора для фиксируемого окрашивания мертвых клеток в ближнем ИР-диапазоне LIVE/DEAD (Thermo Fisher Scientific), Fc-блокировали в течение 10 минут с использованием TruStain fcX и затем окрашивали антителами CD11c, CD45 и I-A/I-E (все от компании Biolegend). Клетки анализировали с использованием сортировщика клеток SH800S (Sony) или LSRII (BD Biosciences). Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения FlowJo V10 (Treestar) и программного обеспечения Prism 7.04 (Graphpad), а статистическую значимость оценивали с использованием непарного t-критерия Уэлча (с поправкой).

[00374] Внутритропухолевая инъекция соединения 1 не изменяла связанные с опухолью композиции лейкоцитов по сравнению с контролем ФСБ (фиг. 3В), что позволяет предположить, что ENPP1 не играет существенной роли в очистке внеклеточного cGAMP базального уровня в данной модели опухоли. Однако при предварительной обработке опухолей ИР наблюдали, что соединение 1 увеличивало ассоциированную с опухолью популяцию CD11c + (фиг. 3В).

[00375] Результаты приведены на фиг. 3А и фиг. 3В. На фиг. 3А показан внеклеточный cGAMP, вырабатываемый клетками 4T1 в течение 48 часов. В момент времени 0 клетки оставляли необработанными или обрабатывали дозой ИР 20 Гр и обновляли средой, дополненной 50 мкМ соединения 1. Среднее ± SEM (n=2). **P=0,004 (t-критерий Стьюдента). На фиг. 3В показаны клетки 4T1 (1 × 10⁶), которые ортотопически инъецировали мышам BALB/cJ в день 0. Опухоли оставляли необработанными или обрабатывали дозой ИР 20 Гр и внутривенно вводили ФСБ (n=5 для ИР (0 Гр); n=4 для ИР (20 Гр)) или соединение 1 (n=5) в день 2. Опухоли собирали и анализировали с помощью FACS на 3 день. *P=0,047 (t-критерий Уэлча).

[00376] **Пример 6. Ингибирование ENPP1 синергично с обработкой ионизирующим излучением и антителами к CTLA-4 в отношении проявления противоопухолевых эффектов.**

[00377] Было проведено исследование того, возможно ли повысить иммунологическое обнаружение и клиренс опухолей путем дальнейшего увеличения внеклеточного cGAMP in vivo с использованием ионизирующего излучения (ИР) и

примерного ингибитора ENPP1, например, соединения 1.

[00378] Самкам мышей Balb/c в возрасте от семи до девяти недель (Jackson Laboratories) инокулировали в жировую подушку молочных желез 5×10^4 4T1-люциферазных клеток, суспендированных в 50 мкл ФБС. Когда объем опухоли (определение длины $2 \times$ ширину/2) достигал от 80 мм³ до 120 мм³, опухоли облучали дозой 20 Гр с использованием огражденного рентгеновского излучателя 225 кВп с фильтрованием 0,5 мм Cu (IC250, Kimtron Inc., CT). Анестезированных животных экранировали свинцовым экраном диаметром 3,2 мм с отверстием 15×20 мм, в которое помещали опухоль. На 2, 4 и 7 день после IR внутривенно вводили 100 мкл соединения 1 с концентрацией 100 мкМ и/или 10 мкг сGAMP в ФБС или только ФБС. Альтернативно, 1 мМ соединения 1 в ФБС или только ФБС вводили внутриопухолево, и 200 мкг антитела к CTLA-4 или антитела IgG сирийского хомяка (оба BioXCell) вводили внутрибрюшинно на 2, 5 и 7 день после IR. Мышей из разных групп обработки помещали в одну клетку совместно для устранения влияния клетки. Экспериментатор был в состоянии “слепой оценки” на протяжении всего исследования. Объемы опухолей записывали через день. Объемы опухолей анализировали в обобщенном оценочном уравнении с целью учета внутрииндивидуальной корреляции у мышей. Парные сравнения групп лечения в каждый момент времени проводились с использованием ретроспективного анализа с критерием Тьюки для множественных сравнений. Гибель животных наносили на график кривой выживаемости по способу Каплана - Мейера с использованием Graphpad Prism 7.03, а статистическую значимость оценивали с использованием логарифмического рангового критерия Мантеля - Кокса. Все процедуры на животных были одобрены административной комиссией по лабораторному уходу за животными.

[00379] Введение соединения 1 усиливало эффект уменьшения опухоли при лечении IR, хотя и незначительно (фиг. 4A). Хотя внутриопухолевая инъекция сGAMP не оказала влияния на лечение IR, инъекция соединения 1 в дополнение к синергически уменьшенным опухолям сGAMP увеличивала выживаемость и достигала 10% скорости излечения (фиг. 4A и фиг. 4B).

[00380] Также был протестирован потенциальный синергетический эффект с блокатором адаптивной иммунной контрольной точки анти-CTLA-4. Без IR лечение анти-CTLA-4 и соединением 1 не влияло на продление выживаемости (фиг. 4C). Тем не менее, сочетание предварительной обработки IR с соединением 1 и анти-CTLA-4 показывало значительный синергетический эффект и достигало 10% степени излечения. Вместе эти результаты демонстрируют, что усиление внеклеточного сGAMP путем сочетания лечения IR с ингибированием ENPP1 повышает опухолевую иммуногенность и оказывает противоопухолевые эффекты.

[00381] Результаты приведены на фиг. 4A, где показано уменьшение опухоли, вызванное соединением 1 в сочетании с IR. Развившиеся опухоли (100 ± 20 мм³) однократно обрабатывали дозой IR 20 Гр с последующими тремя внутриопухолевыми инъекциями ФБС или препарата на 2, 4 и 7 день после IR (n=9 на группу лечения). Мыши

из разных групп лечения были размещены в общих клетках и экспериментатор был в состоянии “слепой оценки”. Объемы опухолей анализировали в обобщенном оценочном уравнении для учета внутрииндивидуальной корреляции у мышей. Парные сравнения групп лечения в каждый момент времени были проведены с использованием ретроспективного анализа с критерием Тьюки для множественных сравнений. На фиг. 4В показаны кривые Каплана -Мейера для фиг. 4А, значения P , определенные с использованием логарифмического рангового критерия Мантеля - Кокса. На фиг. 4С показаны, в дополнение к той же процедуре, что и на фиг. 4В, антитела изотипического контроля IgG или анти-CTLA 4, которые вводили внутрибрюшинно в дни 2, 5 и 7 после IR ($n=8$ для IR (0) + соединение 1+группа лечения CTLA-4; $n=17-19$ для всех остальных групп лечения). Статистический анализ выполнялся так же, как и для фиг. 4В.

[00382] Таким образом, эти результаты показывают, что cGAMP может находиться внеклеточно и рассматриваемые ингибиторы ENPP1 действуют внеклеточно; следовательно, указывают на то, что внеклеточного ингибирования ENPP1 достаточно для терапевтического эффекта. ENPP1 подпадает под определение контрольной точки врожденного иммунитета. Эти эксперименты показывают, что внеклеточное ингибирование ENPP1 позволяет cGAMP усиливать противораковый иммунитет и синергически комбинироваться с препаратами, блокирующими иммунную контрольную точку, уже доступными в качестве терапии (фиг. 5).

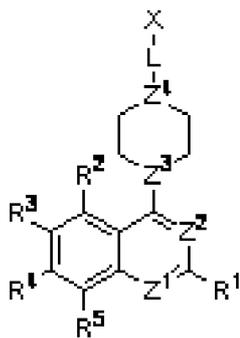
[00383] Несмотря на то, что вышеизложенное изобретение было довольно подробно описано в качестве иллюстрации и примера в целях ясности понимания, в свете идей данного описания средним специалистам в данной области техники будет очевидно, что в это изобретение могут быть внесены некоторые изменения и модификации без отступления от сущности или объема прилагаемой формулы изобретения.

[00384] Соответственно, предшествующее просто иллюстрирует принципы изобретения. Понятно, что специалисты в данной области техники смогут разработать различные устройства, которые, хотя и не описаны и не показаны здесь явно, воплощают принципы изобретения и включены в его сущность и объем. Кроме того, все примеры и условные формулировки, приведенные в данном документе, главным образом предназначены для того, чтобы помочь читателю понять принципы изобретения и концепции, внесенные изобретателями в развитие техники, и должны рассматриваться как не ограничивающиеся такими конкретно перечисленными примерами и условиями. Кроме того, все утверждения, в которых приводятся принципы, аспекты и варианты осуществления изобретения, а также его конкретные примеры, предназначены для охвата его структурных и функциональных эквивалентов. Кроме того, предполагается, что такие эквиваленты включают как известные в настоящее время эквиваленты, так и эквиваленты, разработанные в будущем, то есть, любые разработанные элементы, которые выполняют одну и ту же функцию, независимо от структуры. Следовательно, объем настоящего изобретения не предназначен для ограничения примерными вариантами осуществления, показанными и описанными в данном документе. Скорее, объем и сущность настоящего

изобретения воплощены в следующем.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ингибитор ENPP1 формулы:



(VI),

где

X представляет собой гидрофильную головную группу, выбранную из фосфоновой кислоты, фосфоната, сложного эфира фосфоната, фосфата, сложного эфира фосфата, тиофосфата, сложного эфира тиофосфата, фосфорамидата и тиофосфорамидата;

L представляет собой линкер;

каждый из Z1 и Z2 независимо выбран из CR1 и N;

каждый из Z3 и Z4 независимо выбран из CR и N, где R представляет собой H, алкил или замещенный алкил;

каждый R1 независимо выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

каждый из R2 и R5 независимо выбран из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, галогена, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

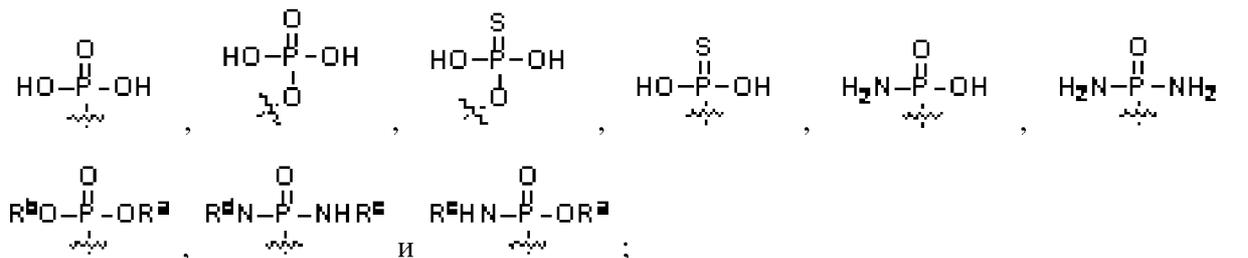
каждый из R3 и R4 независимо выбран из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, галогена, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; или R3 и R4 вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют конденсированное соединение, выбранное из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила;

или его пролекарство, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

2. Ингибитор ENPP1 по п. 1, в котором:

L выбран из -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- и -(CH₂)₆-;

X выбран из:

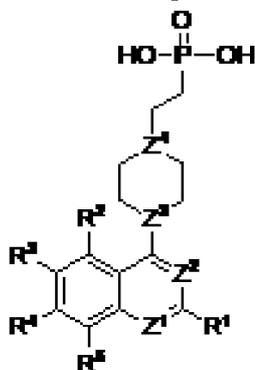


где:

каждый из Ra и Rb независимо выбран из арила, алкила, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{Re}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{ORe}$; и

каждый из Rc и Rd независимо выбран из $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{ORe}$, алкила и где Re представляет собой алкил.

3. Ингибитор ENPP1 по п. 2, в котором ингибитор имеет формулу



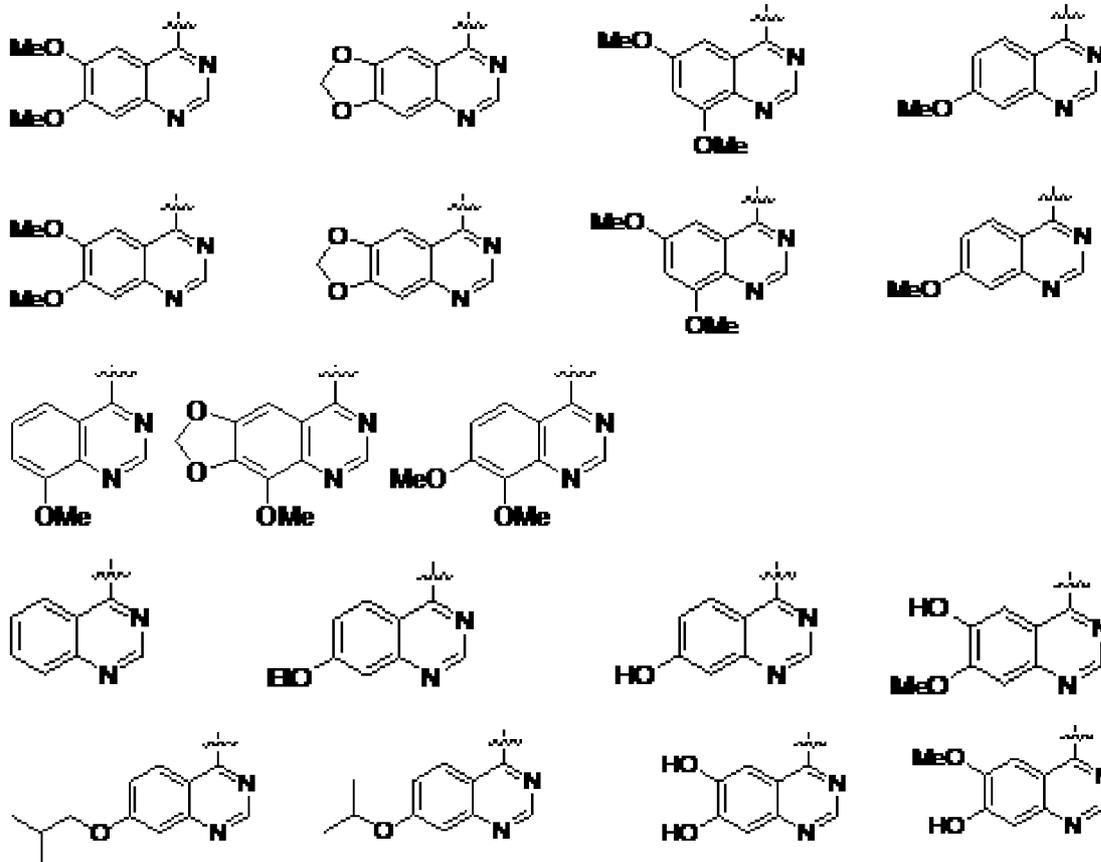
где

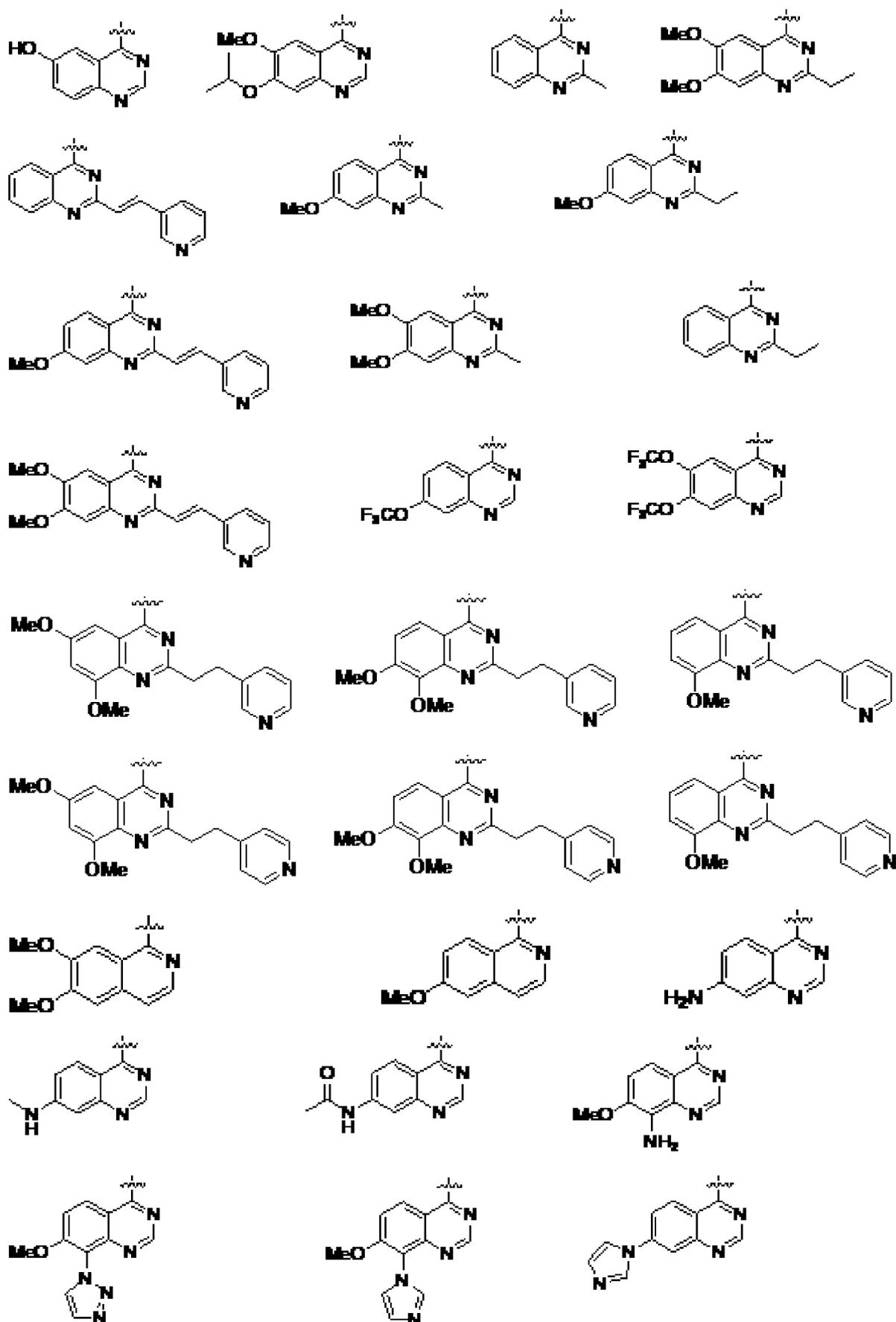
каждый из Z1 и Z2 представляет собой N;

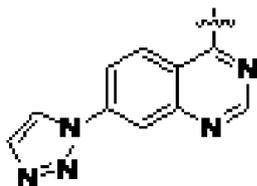
Z3 представляет собой N; и

Z4 представляет собой CH или N.

4. Ингибитор ENPP1 по любому из пп. 1-3, в котором ингибитор содержит группу, выбранную из:







5. Ингибитор ENPP1 по п. 1, в котором ингибитор представляет собой соединение из таблицы 1 или таблицы 2.

6. Способ ингибирования ENPP1, включающий:

контактирование образца, содержащего ENPP1, с ингибитором ENPP1 для ингибирования гидролизной активности сGAMP у ENPP1, где ингибитор ENPP1 имеет формулу (I):

Y - A - L - X

(I),

где:

Y выбран из арила, замещенного арила, гетероарила, замещенного гетероарила, карбоцикла, замещенного карбоцикла, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

A выбран из карбоцикла, замещенного карбоцикла, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

L представляет собой ковалентную связь или линкер; и

X представляет собой гидрофильную головную группу,

или его пролекарство, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

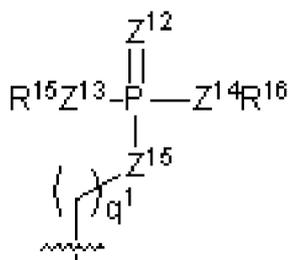
7. Способ по п. 6, в котором ингибитор ENPP1 не способен проникать в клетки.

8. Способ по пп. 6 или 7 в котором образец представляет собой клеточный образец.

9. Способ по п. 8, в котором образец содержит сGAMP и уровни сGAMP повышены в клеточном образце относительно контрольного образца, не контактировавшего с ингибитором.

10. Способ по п. 6, в котором гидрофильная головная группа (X) выбрана из фосфоновой кислоты, фосфоната, сложного эфира фосфоната, фосфата, сложного эфира фосфата, тиофосфата, сложного эфира тиофосфата, фосфорамидата и тиофосфорамидата.

11. Способ по п. 10, в котором L-X содержит группу формулы (XI):



(XI),

где:

Z12 выбран из O и S;

каждый из Z13 и Z14 независимо выбран из O и NR', где R' представляет собой H,

алкил или замещенный алкил;

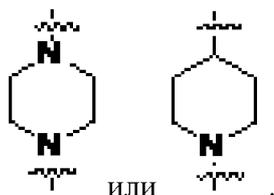
Z15 выбран из O и CH₂;

каждый из R15 и R16 независимо выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, арила, замещенного арила, ацильной группы, гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила и замещенного циклоалкила; и

q1 является целым числом от 0 до 5.

12. Способ по любому из пп. 6-11, в котором A выбран из пиперидина, замещенного пиперидина, пиперазина и замещенного пиперазина.

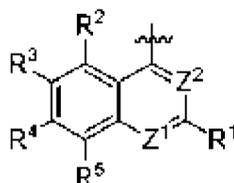
13. Способ по п. 12, в котором A представляет собой:



14. Способ по любому из пп. 6-13, в котором L представляет собой -(CH₂)_n- и n равен 1-6.

15. Способ по любому из пп. 6-14, в котором Y выбран из хиназолина, замещенного хиназолина, хинолина, замещенного хинолина, нафталина, замещенного нафталина, изохинолина, замещенного изохинолина, 7H-пурина, замещенного 7H-пурина, пиримидина, замещенного пиримидина.

16. Способ по п. 15, в котором Y имеет формулу:



где:

каждый из Z1 и Z2 независимо выбран из CR1 и N;

каждый R1 независимо выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

каждый из R2 и R5 независимо выбран из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, галогена, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

каждый из R3 и R4 независимо выбран из H, OH, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкокси, замещенного алкокси, -OCF₃, галогена, амина, замещенного амина, амида, гетероцикла и замещенного гетероцикла; или R3 и R4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, выбранное из гетероцикла, замещенного гетероцикла, циклоалкила, замещенного циклоалкила, арила и замещенного арила.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая:

ингибитор ENPP1 по любому из пп. 1-5; и
фармацевтически приемлемый наполнитель.

18. Способ лечения рака, включающий:

введение субъекту, больному раком, терапевтически эффективного количества ингибитора ENPP1 для лечения субъекта от рака,

где ингибитор ENPP1 имеет формулу (I):

Y - A - L - X

(I),

где:

Y выбран из арила, замещенного арила, гетероарила, замещенного гетероарила, карбоцикла, замещенного карбоцикла, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

A выбран из карбоцикла, замещенного карбоцикла, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

L представляет собой ковалентную связь или линкер; и

X представляет собой гидрофильную головную группу,

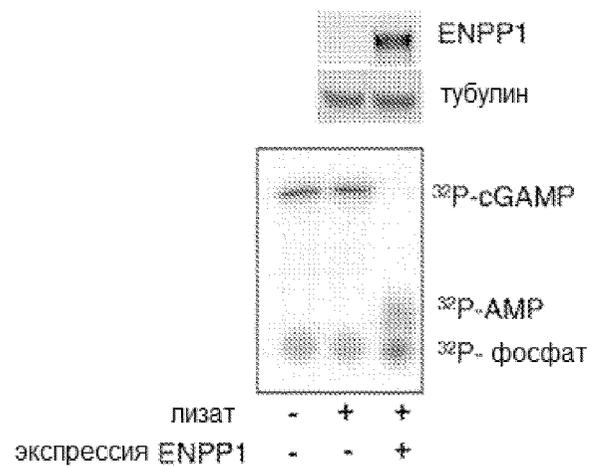
или его пролекарство, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

19. Способ по п. 18, в котором рак представляет собой солидную опухоль.

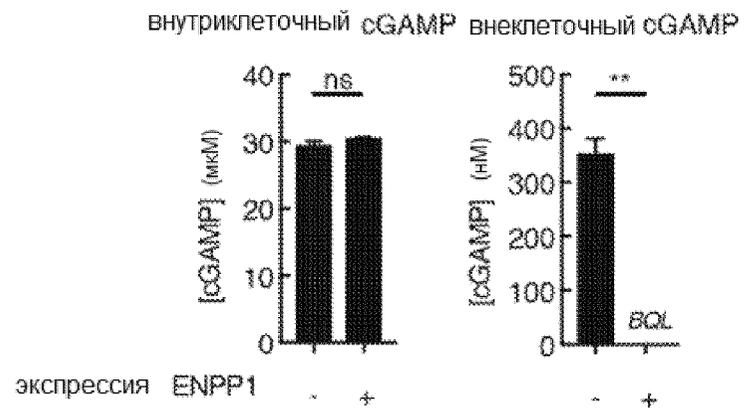
20. Способ по пп. 18 или 19, в котором рак представляет собой рак молочных желез.

По доверенности

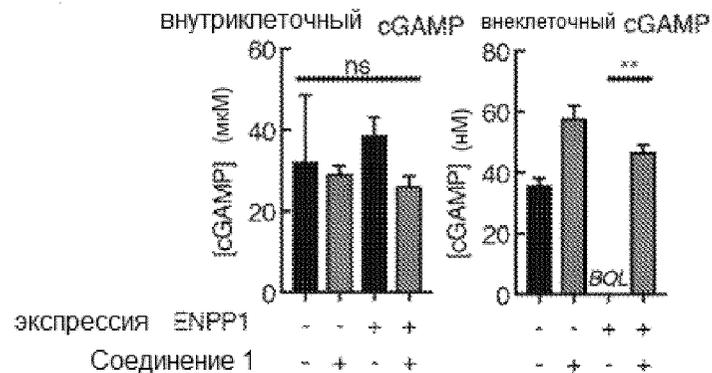
ФИГ. 1А



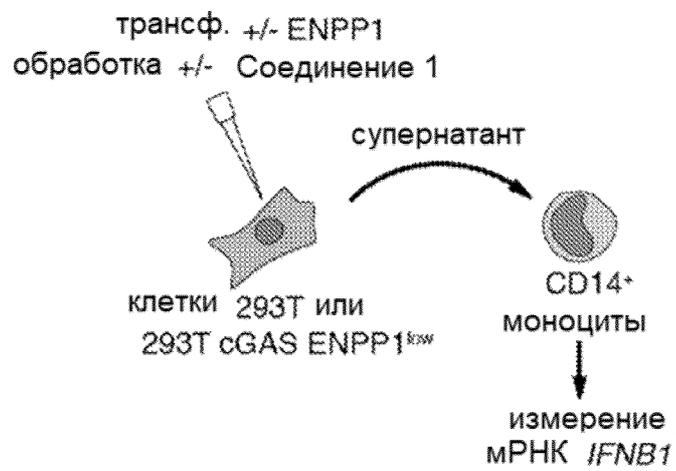
ФИГ. 1В



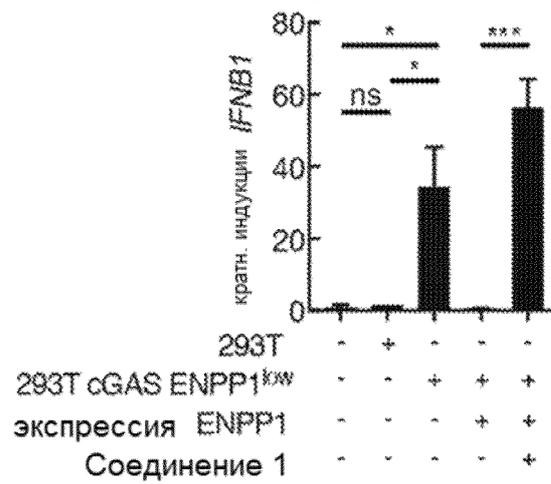
ФИГ. 1С



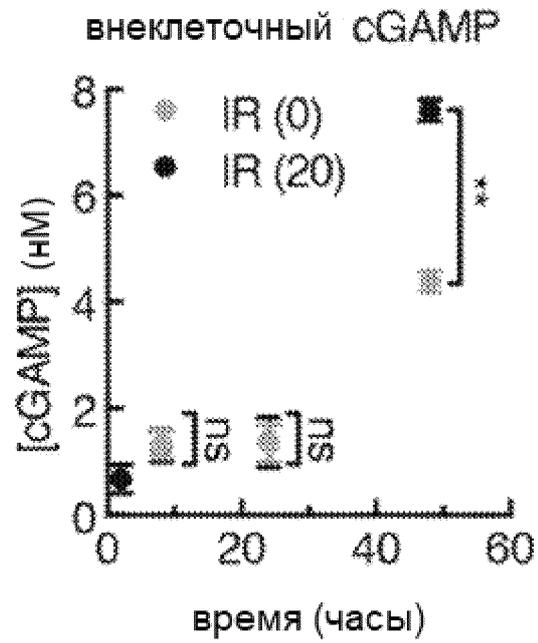
ФИГ. 2А



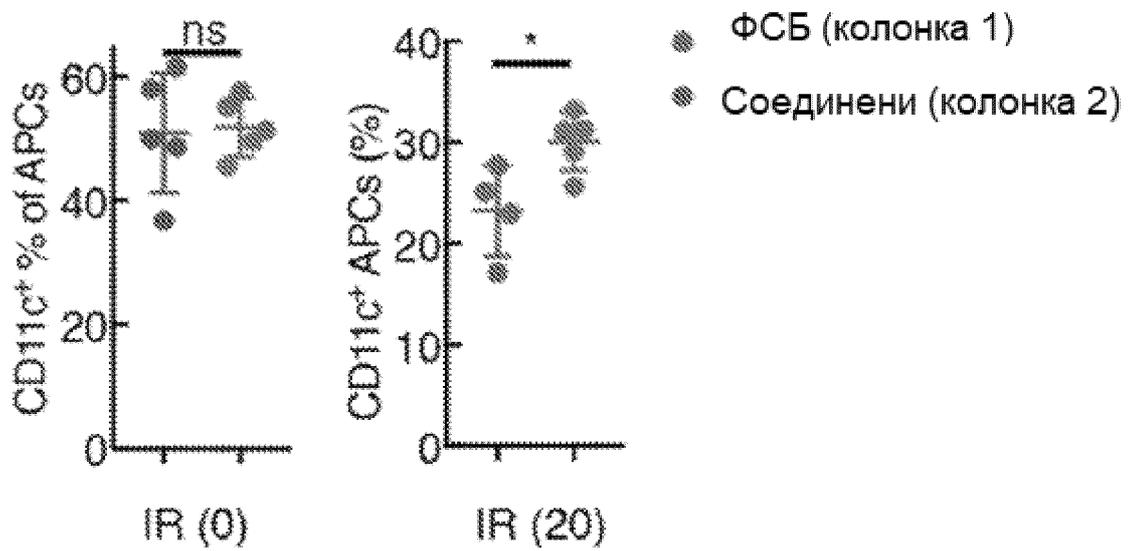
ФИГ. 2В

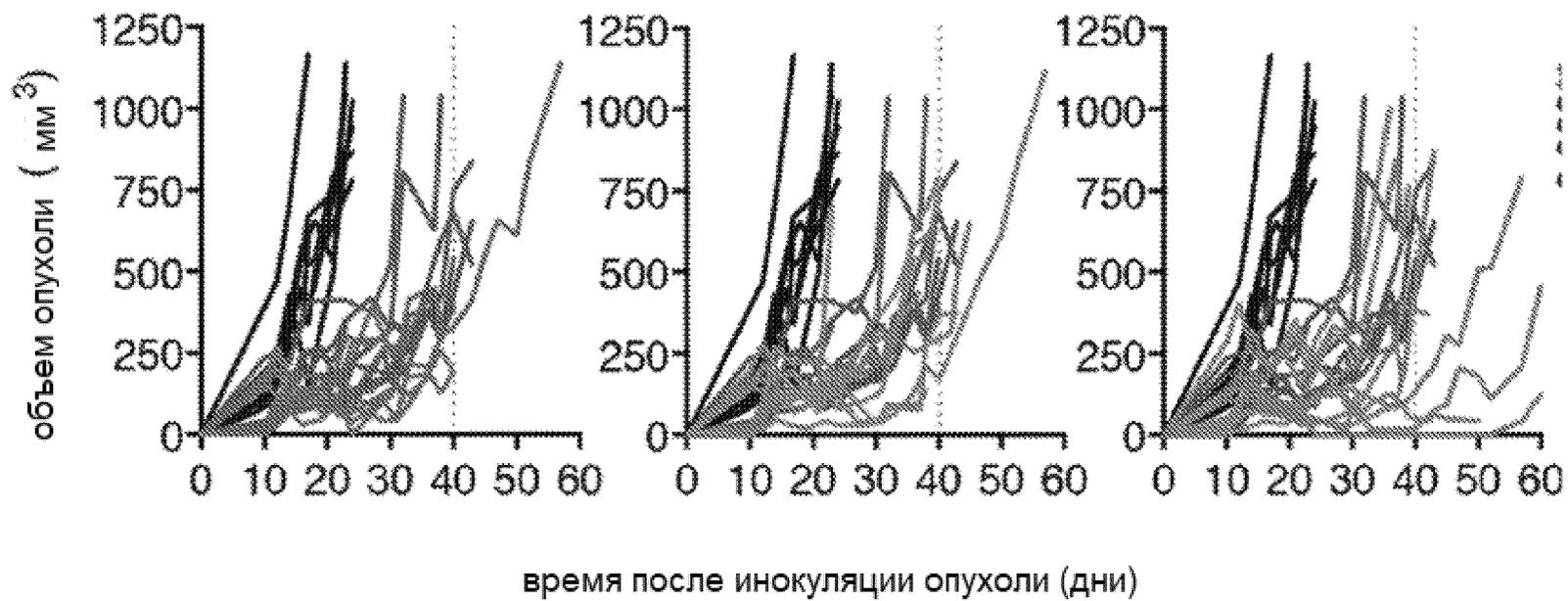


ФИГ. 3А



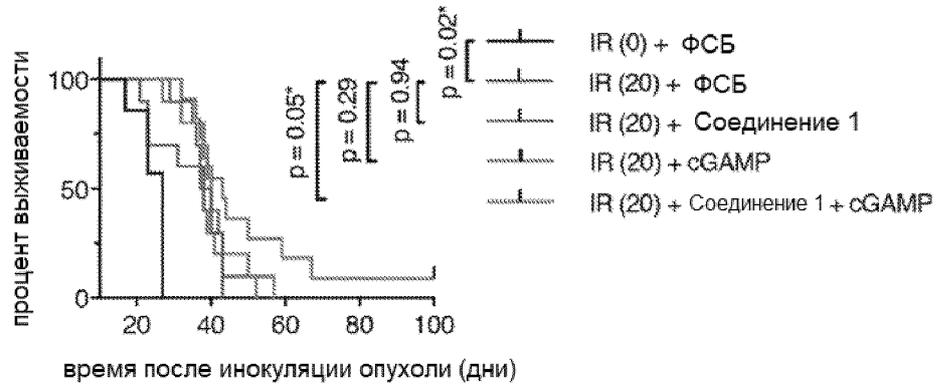
ФИГ. 3В



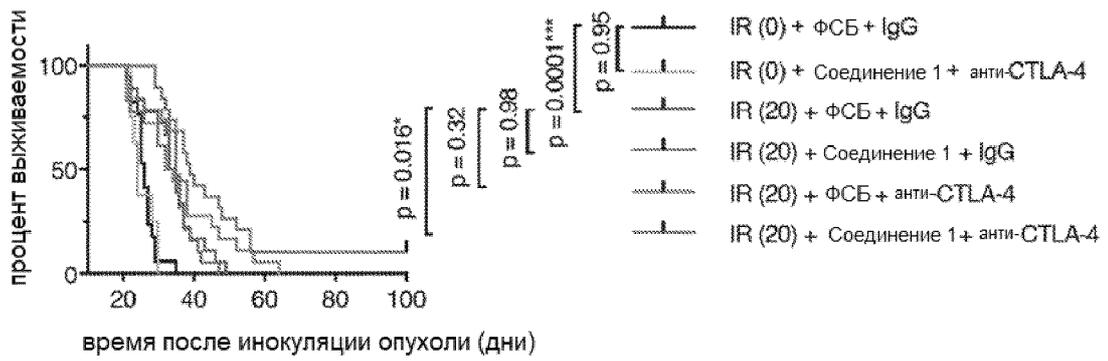


проверка гипотезы, день 40

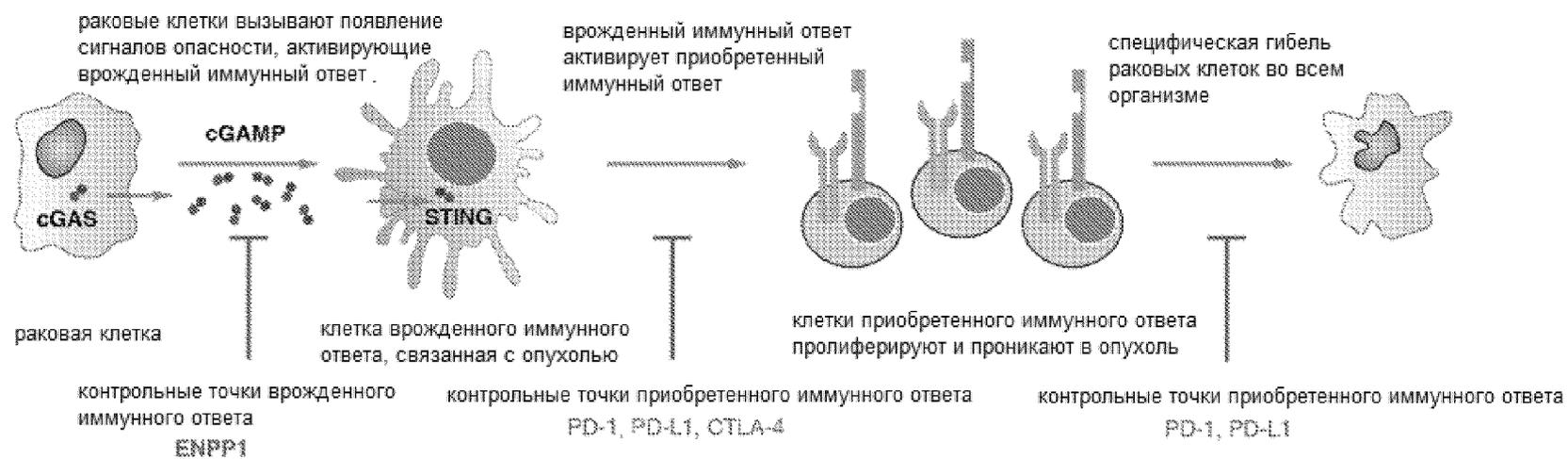
ФИГ. 4А



ФИГ. 4В



ФИГ. 4С



ФИГ. 5