



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020004559-4 A2



(22) Data do Depósito: 07/09/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 24/09/2020

(54) Título: INIBIDORES DE ENPP1 E SEUS USOS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER

(51) Int. Cl.: A61K 31/519; C07D 471/00; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 08/09/2017 US 62/556,117.

(71) Depositante(es): THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY.

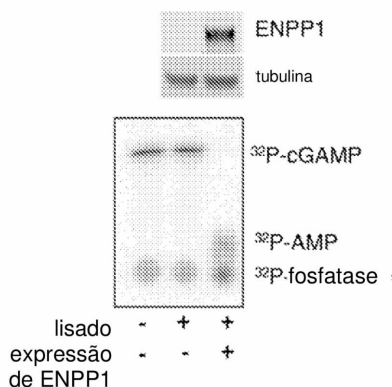
(72) Inventor(es): LINGYIN LI; MARK SMITH; KELSEY ERIN SHAW; JACQUELINE ANN CAROZZA; VOLKER BOEHNERT.

(86) Pedido PCT: PCT US2018050018 de 07/09/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/051269 de 14/03/2019

(85) Data da Fase Nacional: 06/03/2020

(57) Resumo: São fornecidos compostos, composições e métodos para a inibição de ENPP1. Aspectos dos métodos objeto incluem o contato de uma amostra com um inibidor de ENPP1 para inibir a atividade de hidrólise de cGAMP da ENPP1. Em alguns casos, o inibidor de ENPP1 é impermeável na célula. Também são fornecidos composições e métodos para o tratamento de câncer. Aspectos dos métodos incluem a administração a um sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de ENPP1 para tratamento de câncer no sujeito. Em certos casos, o câncer é um câncer de tumor sólido. Também são fornecidos métodos de administração de radioterapia a um sujeito antes ou depois da administração de um inibidor de ENPP1. A radioterapia pode ser administrada em uma dosagem e/ou frequência eficaz para reduzir os danos da radiação no sujeito. Em certos casos, o método é realizado em combinação com um agente quimioterápico, um inibidor de checkpoint ou ambos.



INIBIDORES DE ENPP1 E SEUS USOS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER REFERÊNCIA CRUZADA

[0001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório de Patente US Nº 62/556.117, depositado em 8 de setembro de 2017, cujo pedido é incorporado neste documento por referência na sua totalidade.

DIREITOS GOVERNAMENTAIS

[0002] Esta invenção foi feita com o apoio do Governo sob os contratos CA190896 e CA228044 concedidos pelos Institutos Nacionais de Saúde e sob o contrato W81XWH-18-1-0041 concedido pelo Departamento de Defesa. O Governo tem certos direitos na invenção.

INTRODUÇÃO

[0003] O monofosfato cíclico de guanosina monofosfato-adenosina (cGAMP) ativa a via do Estimulador de Genes do Interferon (STING), que é uma importante via imunológica inata anticâncer. A via cGAS-cGAMP-STING é ativada na presença de DNA citoplasmático devido a infecção microbiana ou a condição patofisiológica, incluindo câncer e distúrbio autoimune. A GMP-AMP cíclico sintase (cGAS) pertence à família das nucleotidiltransferases e é um sensor de DNA universal que é ativado após a ligação ao dsDNA citosólico para produzir a GMP-AMP cíclica da molécula de sinalização (2'-5' , 3'-5') (ou 2', 3'-cGAMP ou monofosfato cíclico de guanosina monofosfato-adenosina). Atuando como um segundo mensageiro durante a infecção microbiana, o 2', 3'-cGAMP se liga e ativa a STING, levando à produção de interferon tipo I (IFN) e outras moléculas coestimuladoras que desencadeiam a resposta imune. Além de seu papel nas doenças infecciosas, a via STING emergiu como um novo alvo promissor para a imunoterapia de câncer e doenças autoimunes.

[0004] A ectonucleotídeo pirofosfatase/fosfodiesterase 1 (ENPP1) é a hidrolase dominante do cGAMP que pode degradar o cGAMP. A ENPP1 é um membro da família das ectonucleotídeo pirofosfatase/fosfodiesterases (ENPP). A proteína codificada é uma glicoproteína transmembranar tipo II compreendendo duas subunidades ligadas por dissulfeto idênticas. A proteína ENPP1 possui ampla especificidade e pode clivar uma variedade de substratos, incluindo ligações fosfodiéster de nucleotídeos e açúcares nucleotídicos e ligações pirofosfato de nucleotídeos e açúcares nucleotídicos. Esta proteína pode funcionar para hidrolisar

nucleosídeo 5'-trifosfatos em seus monofosfatos correspondentes e também pode hidrolisar polifosfatos de diadenosina.

SUMÁRIO

[0005] São fornecidos compostos, composições e métodos para a inibição de ENPP1. Os compostos inibidores de ENPP1 podem atuar de forma extracelular para bloquear a degradação do cGAMP. Os aspectos dos métodos em questão incluem o contato de uma amostra com um inibidor de ENPP1 para inibir a atividade de hidrólise de cGAMP da ENPP1. Em alguns casos, o inibidor de ENPP1 é impermeável a célula. Também são fornecidas composições e métodos para o tratamento de câncer. Os aspectos dos métodos incluem a administração a um sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de ENPP1 para tratamento de câncer no sujeito. Em certos casos, o câncer é um câncer de tumor sólido. Também são fornecidos métodos de administração de radioterapia a um sujeito antes ou depois da administração de um inibidor de ENPP1. A radioterapia pode ser administrada em uma dosagem e/ou frequência eficaz para reduzir os danos da radiação no sujeito, mas que ainda assim instigue uma resposta imune.

[0006] Essas e outras vantagens e características da divulgação se tornarão evidentes para aqueles versados na técnica após a leitura dos detalhes das composições e métodos de uso, que são descritos mais detalhadamente abaixo.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0007] A invenção é melhor compreendida a partir da seguinte descrição detalhada quando lida em conjunto com as figuras em anexo. A patente ou arquivo de pedido contém pelo menos uma figura executada em cor. É enfatizado que, de acordo com a prática comum, as várias características das figuras não estão em escala. Pelo contrário, as dimensões das várias características são arbitrariamente expandidas ou reduzidas para maior clareza. As imagens a seguir estão incluídas nas figuras. Entende-se que as figuras, descritas abaixo, são apenas para fins ilustrativos. As figuras não se destinam a limitar o escopo dos presentes ensinamento de maneira alguma.

[0008] As **FIG. 1A à FIG. 1C** mostram dados que ilustram que um inibidor de ENPP1 exemplar pode aumentar a quantidade de cGAMP extracelular presente em um sistema celular.

[0009] As **FIG. 2A à FIG. 2B** ilustram que um inibidor de ENPP1 exemplar

pode aumentar a transcrição de interferon estimulada por cGAMP.

[0010] As **FIG. 3A à FIG. 3B** mostram dados que ilustram que um inibidor de ENPP1 exemplar pode aumentar o número de células dendríticas associadas a tumor em um modelo de tumor de camundongo.

[0011] As **FIG. 4A à FIG. 4C** ilustram que a inibição da ENPP1 sinergiza com o tratamento IR e o anti-CTLA-4 para exercer efeitos antitumorais.

[0012] A **FIG. 5** mostra um esquema que ilustra que ENPP1 é um checkpoint imunológico inato que regula o cGAMP imunotransmissor.

DEFINIÇÕES

[0013] Antes que modalidades da presente divulgação sejam descritas em mais detalhes, deve ser entendido que esta divulgação não está limitada a modalidades particulares descritas e, como tal, pode evidentemente variar. Também se deve entender que a terminologia usada neste documento tem a finalidade de descrever somente modalidades particulares e não se destina a ser limitativa, uma vez que o escopo da presente divulgação será limitado somente pelas reivindicações em anexo.

[0014] A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados neste documento têm o mesmo significado como comumente compreendido por uma pessoa versada na técnica à qual pertence esta divulgação. Quaisquer métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos neste documento também podem ser usados na prática ou no teste de modalidades da presente divulgação.

[0015] Deve-se observar que, conforme usado neste documento e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma" e "o/a" incluem os referentes plurais, a menos que o contexto dite claramente de outra forma. Assim, por exemplo, a referência a "um composto" inclui não apenas um único composto, mas também uma combinação de dois ou mais compostos, a referência a "um substituinte" inclui um único substituinte, bem como dois ou mais substituintes, e similares.

[0016] Ao descrever e reivindicar a presente invenção, certas terminologias serão usadas de acordo com as definições estabelecidas abaixo. Será apreciado que as definições fornecidas neste documento não se destinam a ser mutuamente exclusivas. Por conseguinte, algumas frações químicas podem se enquadrar na

definição de mais de um termo.

[0017] Conforme usado neste documento, os termos "por exemplo", "como exemplo", "tal como" ou "incluindo" destinam-se a introduzir exemplos que esclarecem ainda mais o assunto de forma mais geral. Esses exemplos são fornecidos apenas como um auxílio para a compreensão da divulgação e não devem ser limitativos de forma alguma.

[0018] As publicações discutidas neste documento são fornecidas unicamente para sua divulgação antes da data de depósito do presente pedido. Nada neste documento deve ser interpretado como uma admissão de que a presente invenção não é intitulada para preceder tal publicação em virtude da invenção anterior. Adicionalmente, as datas de publicação fornecidas podem ser diferentes das datas de publicação reais, que podem precisar ser confirmadas de forma independente.

[0019] Os termos "agente ativo", "antagonista", "inibidor", "fármaco" e "agente farmacologicamente ativo" são usados neste documento de forma intercambiável para se referir a um material ou composto químico que, quando administrado a um organismo (humano ou animal), induz uma efeito farmacológico e/ou fisiológico desejado por ação local e/ou sistêmica.

[0020] Conforme usado neste documento, os termos "tratamento", "tratar" e similares se referem à obtenção de um efeito fisiológico e/ou farmacológico desejado. O efeito pode ser profilático em termos de prevenção completa ou parcial de uma doença ou sintoma desta e/ou pode ser terapêutico em termos de uma cura parcial ou completa de uma doença e/ou efeito adverso atribuído à doença. "Tratamento", conforme usado neste documento, abrange qualquer tratamento de uma doença em um mamífero, particularmente em um humano, e inclui: (a) impedir que a doença ou um sintoma de uma doença ocorra em um sujeito que possa estar predisposto à doença mas que ainda não foi diagnosticado como tendo-a (por exemplo, incluindo doenças que podem estar associadas com ou causadas por uma doença primária (como fibrose hepática que pode resultar no contexto de infecção por HCV crônica); (b) inibir a doença, ou seja, interromper seu desenvolvimento e (c) aliviar a doença, ou seja, causar regressão da doença (por exemplo, redução da carga tumoral).

[0021] O termo "sal farmaceuticamente aceitável" significa um sal que é

aceitável para administração a um paciente, tal como um mamífero (sais com contraíons com segurança aceitável para mamífero para um dado regime de dosagem). Tais sais podem ser derivados de bases inorgânicas ou orgânicas farmaceuticamente aceitáveis e de ácidos inorgânicos ou orgânicos farmaceuticamente aceitáveis. "Sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a sais farmaceuticamente aceitáveis de um composto, cujos sais são derivados de uma variedade de contraíons orgânicos e inorgânicos bem conhecidos na técnica e incluem, a título de exemplo apenas, sódio, potássio, cálcio, magnésio, amônio, tetra-alquilamônio e similares; e quando a molécula contém uma funcionalidade básica, sais de ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais como cloridrato, bromidrato, formiato, tartarato, besilato, mesilato, acetato, maleato, oxalato e similares.

[0022] Os termos "indivíduo", "hospedeiro", "sujeito" e "paciente" são usados de forma intercambiável neste documento e referem-se a um animal, incluindo, entre outros, primatas humanos e não humanos, incluindo símios e humanos; roedores, incluindo ratos e camundongos; bovinos; equinos; ovinos; felinos; caninos; e similares. "Mamífero" significa um membro ou membros de qualquer espécie de mamífero e inclui, a título de exemplo, caninos; felinos; equinos; bovinos; ovinos; roedores, etc. e primatas, particularmente humanos. Modelos animais não humanos, por exemplo, mamíferos, por exemplo, primatas não humanos, murinos, lagomorfos, etc. podem ser usados para investigações experimentais.

[0023] Conforme usado neste documento, os termos "determinar", "medir", "avaliar" e "analisar" são usados de forma intercambiável e incluem determinações quantitativas e qualitativas.

[0024] Os termos "polipeptídeo" e "proteína", utilizados de forma intercambiável neste documento, referem-se a uma forma polimérica de aminoácidos de qualquer comprimento, que pode incluir aminoácidos codificados e não codificados, aminoácidos quimicamente ou bioquimicamente modificados ou derivados e polipeptídeos com estruturas peptídicas. O termo inclui proteínas de fusão, incluindo, mas não se limitando a, proteínas de fusão com uma sequência de aminoácidos heteróloga, fusões com sequências líder heterólogas e nativas, com ou sem resíduos de metionina do terminal N; proteínas marcadas imunologicamente; proteínas de fusão com parceiros de fusão detectáveis, por

exemplo, proteínas de fusão incluindo como um parceiro de fusão uma proteína fluorescente, β -galactosidase, luciferase, etc.; e similares.

[0025] Os termos "molécula de ácido nucleico" e "polinucleotídeo" são usados de forma intercambiável e se referem a uma forma polimérica de nucleotídeos de qualquer comprimento, seja desoxirribonucleotídeos ou ribonucleotídeos ou seus análogos. Polinucleotídeos podem ter qualquer estrutura tridimensional e podem executar qualquer função, conhecida ou desconhecida. Exemplos não limitativos de polinucleotídeos incluem um gene, um fragmento de gene, éxons, íntrons, RNA mensageiro (mRNA), RNA transportador, RNA ribossômico, ribozimas, cDNA, polinucleotídeos recombinantes, polinucleotídeos ramificados, plasmídeos, vetores, DNA isolado de qualquer sequência, regiões de controle, RNA isolado de qualquer sequência, sondas de ácido nucleico e primers. A molécula de ácido nucleico pode ser linear ou circular.

[0026] Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade eficaz" significa a quantidade de um composto que, quando administrada a um mamífero ou outro sujeito para o tratamento de uma doença, condição ou distúrbio, é suficiente para efetuar esse tratamento para a doença, condição ou transtorno. A "quantidade terapeuticamente eficaz" irá variar dependendo do composto, da doença e sua severidade e a idade, peso, etc., do sujeito a ser tratado.

[0027] O termo "forma de dosagem unitária" conforme usado neste documento, refere-se a unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias para os sujeitos humanos e animais, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de um composto (por exemplo, um composto de aminopirimidina, conforme descrito neste documento) calculada em uma quantidade suficiente para produzir o efeito desejado em associação com um diluente, carreador ou veículo farmacologicamente aceitável. As especificações para as formas de dosagem unitária dependem do composto particular utilizado e do efeito a ser obtido, bem como da farmacodinâmica associada a cada composto no hospedeiro.

[0028] Um "excipiente farmacologicamente aceitável", "diluente farmacologicamente aceitável", "carreador farmacologicamente aceitável" e "adjuvante farmacologicamente aceitável" significa um excipiente, diluente, carreador e adjuvante que são úteis na preparação de uma composição

farmacêutica que são geralmente seguros, não tóxicos e nem biologicamente nem de outro modo indesejáveis e incluem um excipiente, diluente, carreador e adjuvante que sejam aceitáveis para uso veterinário, bem como para uso farmacêutico humano. "Um excipiente, diluente, carreador e adjuvante farmacêuticamente aceitável", tal como utilizado na descrição e nas reivindicações, inclui um e mais do que um de tal excipiente, diluente, carreador e adjuvante.

[0029] Conforme utilizado neste documento, uma "composição farmacêutica" destina-se a abranger uma composição adequada para administração a um sujeito, tal como um mamífero, especialmente um humano. Em geral, uma "composição farmacêutica" é estéril e preferencialmente isenta de contaminantes que são capazes de desencadear uma resposta indesejável no sujeito (por exemplo, o(s) composto(s) na composição farmacêutica é de qualidade farmacêutica). As composições farmacêuticas podem ser concebidas para administração a sujeitos ou pacientes que dela necessitem através de várias vias de administração diferentes, incluindo oral, bucal, retal, parentérica, intraperitoneal, intradérmica, intratraqueal, intramuscular, subcutânea e similares.

[0030] Conforme utilizada neste documento, o termo "tendo a fórmula" ou "tendo a estrutura" não se destina a ser limitativa e é usada da mesma maneira que o termo "compreendendo" é comumente usado. O termo "independentemente selecionado(s) dentre" é usado neste documento para indicar que os elementos recitados, por exemplo, grupos R ou similares, podem ser idênticos ou diferentes.

[0031] Conforme empregado neste documento, os termos "pode", "opcional", "opcionalmente" ou "pode opcionalmente" significam que a circunstância descrita posteriormente pode ou não ocorrer, de modo que a descrição inclui instâncias onde a circunstância ocorre e instâncias onde não ocorre. Por exemplo, o termo "opcionalmente substituído" significa que um substituinte não hidrogênio pode ou não estar presente em um determinado átomo e, portanto, a descrição inclui estruturas em que um substituinte não hidrogênio está presente e estruturas em que um substituinte não hidrogênio não está presente.

[0032] "Acil" refere-se aos grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil-C(O)-substituído, alquenil-C(O)-, alquenil-C(O)- substituído, alquínil-C(O)-, alquínil-C(O)-substituído, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil-C(O)- substituído, cicloalquenil-C(O)-,

cicloalquenil-C(O)- substituído, aril-C(O)-, aril-C(O)- substituído, heteroaril-C(O)-, heteroaril-C(O)- substituído, heterociclil-C(O)- e heterociclil-C(O)- substituído, em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como definidos neste documento. Por exemplo, acil inclui o grupo "acetil" $\text{CH}_3\text{C(O)-}$.

[0033] O termo "alquil" refere-se a um grupo hidrocarboneto saturado ramificado ou não ramificado (isto é, um monorradical) tipicamente, embora não necessariamente, contendo de 1 a cerca de 24 átomos de carbono, como metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, t-butil, octil, decil e similares, bem como grupos cicloalquil, como ciclopentil, ciclo-hexil e similares. Geralmente, embora não necessariamente, os grupos alquil neste documento podem conter de 1 a cerca de 18 átomos de carbono e esses grupos podem conter de 1 a cerca de 12 átomos de carbono. O termo "alquil inferior" refere-se a um grupo alquil de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquil substituído" refere-se a alquil substituído por um ou mais grupos substituintes e isso inclui casos em que dois átomos de hidrogênio do mesmo átomo de carbono em um substituinte alquil são substituídos, tal como em um grupo carbonil (isto é, um grupo alquil substituído pode incluir uma fração -C(=O)-). Os termos "alquil contendo heteroátomo" e "heteroalquil" referem-se a um substituinte alquil no qual pelo menos um átomo de carbono é substituído por um heteroátomo, conforme descrito em mais detalhes adiante. A menos que indicado de outra forma, os termos "alquil" e "alquil inferior" incluem alquil linear, ramificado, cíclico, não substituído, substituído e/ou heteroátomo ou alquil inferior, respectivamente.

[0034] O termo "alquil substituído" destina-se a incluir um grupo alquil, conforme definido neste documento, em que um ou mais átomos de carbono na cadeia alquil foram opcionalmente substituídos por um heteroátomo como -O-, -N-, -S-, -S(O)n- (onde n é de 0 a 2), -NR- (onde R é hidrogênio ou alquil) e com 1 a 5 substituintes selecionados do grupo que consiste em alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, acil, acilamino, acilóxi, amino, aminoacil, aminoacilóxi, oxiaminoacil, azido, ciano, halogêneo, hidroxil, oxo, tioceto, carboxil, carboxilalquil, tioarilóxi, tiorheteroarilóxi, tiorheterocicloóxi, tiol, tioalcóxi, tioalcóxi substituído, aril, arilóxi, heteroaril,

heteroarilóxi, heterociclil, heterocicloóxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquil, -SO-aril, -SO-heteroaril, -SO₂-alquil, -SO₂-aril, -SO₂-heteroaril e -NRaRb, em que R' e R" podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos dentre hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, cicloalquil, alquenil, cicloalquenil, alquinil, aril, heteroaril e heterocíclico.

[0035] O termo "alquenil" refere-se a um grupo hidrocarboneto linear, ramificado ou cíclico de 2 a cerca de 24 átomos de carbono contendo pelo menos uma ligação dupla, tal como etenil, n-propenil, isopropenil, n-butenil, isobutenil, octenil, decenil, tetradecenil, hexadecenil, eicosenil, tetracosenil e similares. Geralmente, embora, mais uma vez, não necessariamente, os grupos alquenil neste documento podem conter de 2 a cerca de 18 átomos de carbono e, por exemplo, podem conter de 2 a 12 átomos de carbono. O termo "alquenil inferior" refere-se a um grupo alquenil de 2 a 6 átomos de carbono. O termo "alquenil substituído" refere-se a alquenil substituído por um ou mais grupos substituintes, e os termos "alquenil contendo heteroátomo" e "heteroalquenil" referem-se a alquenil em que pelo menos um átomo de carbono é substituído por um heteroátomo. A menos que indicado de outra forma, os termos "alquenil" e "alquenil inferior" incluem alquenil linear, ramificado, cíclico, não substituído, substituído e/ou heteroátomo e alquenil inferior, respectivamente.

[0036] O termo "alquinil" refere-se a um grupo hidrocarboneto linear ou ramificado de 2 a 24 átomos de carbono contendo pelo menos uma ligação tripla, tal como etinil, n-propinil e similares. Geralmente, embora, mais uma vez, não necessariamente, os grupos alquinil neste documento podem conter de 2 a cerca de 18 átomos e tais grupos podem conter ainda de 2 a 12 átomos de carbono. O termo "alquinil inferior" refere-se a um grupo alquinil de 2 a 6 átomos de carbono. O termo "alquinil substituído" refere-se a alquinil substituído por um ou mais grupos substituintes, e os termos "alquinil contendo heteroátomo" e "heteroalquinil" referem-se a alquinil, em que pelo menos um átomo de carbono é substituído por um heteroátomo. A menos que indicado de outra forma, os termos "alquinil" e "alquinil inferior" incluem alquinil linear, ramificado, não substituído, substituído e/ou contendo heteroátomo e alquinil inferior, respectivamente.

[0037] O termo "alcóxi" refere-se a um grupo alquil ligado através de uma única ligação éter terminal; isto é, um grupo "alcóxi" pode ser representado como -

O-alquil, onde alquil é conforme definido acima. Um grupo "alcóxi inferior" refere-se a um grupo alcóxi contendo 1 a 6 átomos de carbono e inclui, por exemplo, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, t-butilóxi, etc. Os substituintes identificados como "alcóxi C1-C6" ou "alcóxi inferior" neste documento podem, por exemplo, conter 1 a 3 átomos de carbono e, como outro exemplo, esses substituintes podem conter 1 ou 2 átomos de carbono (isto é, metóxi e etóxi).

[0038] O termo "alcóxi substituído" refere-se aos grupos alquil-O-substituído, alquenil-O-substituído, cicloalquil-O-substituído, cicloalquenil-O-substituído e alquinil-O-substituído, em que o alquil substituído, alquenil substituído, cicloalquil substituído, cicloalquenil substituído e alquinil substituído são conforme definidos neste documento.

[0039] O termo "aril", a menos que especificado de outra forma, refere-se a um substituinte aromático geralmente, embora não necessariamente, contendo 5 a 30 átomos de carbono e contendo um único anel aromático ou vários anéis aromáticos que são fundidos, diretamente ligados ou indiretamente ligados (tais que os diferentes anéis aromáticos estão ligados a um grupo comum, como uma fração de metileno ou etileno). Grupos aril podem, por exemplo, conter 5 a 20 átomos de carbono e, como outro exemplo, grupos aril podem conter 5 a 12 átomos de carbono. Por exemplo, grupos aril podem conter um anel aromático ou dois ou mais anéis aromáticos fundidos ou ligados (isto é, biaril, aril substituído por aril, etc.). Exemplos incluem fenil, naftil, bifenil, difenil éter, difenilamina, benzofenona e similares. "Aril substituído" refere-se a uma fração de aril substituída por um ou mais grupos substituintes, e os termos "aril contendo heteroátomo" e "heteroaril" se referem ao substituinte aril, no qual pelo menos um átomo de carbono é substituído por um heteroátomo, conforme será descrito em mais detalhes adiante. Aril destina-se a incluir frações estáveis de C₃-C₁₄ insaturadas cíclicas, heterocíclicas, policíclicas e poli-heterocíclicas, exemplificadas por mas não limitadas a fenil, bifenil, naftil, piridil, furil, tiofenil, imidazoil, pirimidinil e oxazoil; que podem ainda ser substituídas por um a cinco membros selecionados do grupo que consiste em hidróxi, alcóxi C₁-C₈, alquil de cadeia linear ou ramificada C₁-C₈, acilóxi, carbamoil, amino, N-acilamino, nitro, halogênio, trifluorometil, ciano e carboxil (ver, por exemplo, Katritzky, Handbook of Heterocyclic Chemistry). A menos que indicado de outra forma, o termo "aril" inclui substituintes aromáticos não substituídos,

substituídos e/ou contendo heteroátomos.

[0040] O termo "aralquil" refere-se a um grupo alquil com um substituinte aril, e o termo "alcaril" refere-se a um grupo aril com um substituinte alquil, em que "alquil" e "aril" são como definidos acima. Em geral, os grupos aralquil e alcaril neste documento contêm 6 a 30 átomos de carbono. Os grupos aralquil e alcaril podem, por exemplo, conter 6 a 20 átomos de carbono e, como outro exemplo, tais grupos podem conter 6 a 12 átomos de carbono.

[0041] O termo "alquilenos" refere-se a um grupo alquil dirradical. A menos que indicado de outra forma, esses grupos incluem cadeias de hidrocarbonetos saturadas contendo 1 a 24 átomos de carbono, que podem ser substituídos ou não substituídos, podem conter um ou mais grupos alicíclicos e podem conter heteroátomos. "Alquilenos inferiores" refere-se a ligações de alquilenos contendo 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos incluem metileno ($--CH_2--$), etileno ($--CH_2CH_2--$), propileno ($--CH_2CH_2CH_2--$), 2-metilpropileno ($--CH_2--CH(CH_3)--CH_2--$), hexileno ($--(CH_2)_6--$) e similares.

[0042] Da mesma forma, os termos "alquilenos", "alquilenos", "arilenos", "aralquilenos" e "alcarilenos" referem-se a grupos dirradicais alquilenos, alquilenos, arilenos, aralquilenos e alcarilenos, respectivamente.

[0043] O termo "amino" refere-se ao grupo $-NRR'$, em que R e R' são independentemente substituintes hidrogênio ou não hidrogênio, com substituintes não hidrogênio incluindo, por exemplo, alquil, aril, alquilenos, aralquil e suas variantes substituídas e/ou contendo heteroátomos.

[0044] Os termos "halo" e "halogênio" são usados no sentido convencional para se referir a um substituinte cloro, bromo, flúor ou iodo.

[0045] "Carboxil", "carbóxi" ou "carboxilato" refere-se a $-CO_2H$ ou os sais destes.

[0046] "Cicloalquil" refere-se a grupos alquil cíclicos 3 a 10 átomos de carbono que possuem anéis cíclicos simples ou múltiplos, incluindo sistemas de anel fundidos, em ponte e espiro. Exemplos de grupos cicloalquil adequados incluem, por exemplo, adamantil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-octil e similares. Tais grupos cicloalquil incluem, a título de exemplo, estruturas de anel simples tais como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-octil e similares ou várias estruturas de anéis múltiplos como adamantil e similares.

[0047] O termo "cicloalquil substituído" refere-se a um grupo cicloalquil que possui 1 a 5 substituintes, ou 1 a 3 substituintes, selecionados dentre alquil, alquil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, acil, acilamino, acilóxi, amino, amino substituído, aminoacil, aminoacilóxi, oxiaminoacil, azido, ciano, halogênio, hidroxil, oxo, tioceto, carboxil, carboxilalquil, tioarilóxi, tio-heteroarilóxi, tio-heterocicloóxi, tiol, tioalcóxi, tioalcóxi substituído, aril, arilóxi, heteroaril, heteroarilóxi, heterociclil, heterocicloóxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquil, -SO-alquil substituído, -SO-aril, -SO-heteroaril, -SO₂-alquil, -SO₂-alquil substituído, -SO₂-aril e -SO₂-heteroaril.

[0048] O termo "contendo heteroátomo" como em um "grupo alquil contendo heteroátomo" (também denominado grupo "heteroalquil") ou "grupo aril contendo heteroátomo" (também denominado grupo "heteroaril") refere-se a uma molécula, ligação ou substituinte no qual um ou mais átomos de carbono são substituídos por um átomo diferente de carbono, por exemplo, nitrogênio, oxigênio, enxofre, fósforo ou silício, tipicamente nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Da mesma forma, o termo "heteroalquil" refere-se a um substituinte alquil que contém heteroátomo, o termo "heterocicloalquil" refere-se a um substituinte cicloalquil que contém heteroátomo, os termos "heterocíclico" ou "heterociclo" referem-se a um substituinte cíclico que contém heteroátomo, os termos "heteroaril" e "heteroaromático" referem-se, respectivamente, a substituintes "aril" e "aromáticos" que contêm heteroátomo e similares. Exemplos de grupos heteroalquil incluem alcoxiaril, alquil substituído por alquilsulfanil, aminoalquil N-alquilado e similares. Exemplos de substituintes heteroaril incluem pirrolil, pirrolidinil, piridinil, quinolinil, indolil, furil, pirimidinil, imidazolil, 1,2,4-triazolil, tetrazolil, etc., e exemplos de grupos alicíclicos contendo heteroátomo são pirrolidino, morfolino, piperazino, piperidino, tetra-hidrofuranilo, etc.

[0049] "Heteroaril" refere-se a um grupo aromático 1 a 15 átomos de carbono, tal como 1 a 10 átomos de carbono e 1 a 10 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre dentro do anel. Esses grupos heteroaril podem possuir um único anel (tal como piridinil, imidazolil ou furil) ou múltiplos anéis condensados em um sistema de anel (por exemplo como em grupos tais como, indolizinil, quinolinil, benzofurano, benzimidazolil ou benzotienil),

em que pelo menos um anel dentro do sistema de anéis é aromático, desde que o ponto de ligação seja através de um átomo de um anel aromático. Em certas modalidades, o(s) átomo(s) de nitrogênio e/ou enxofre do anel do grupo heteroaril são opcionalmente oxidados para proporcionar as frações de N-óxido ($N \rightarrow O$), sulfinil ou sulfonil. Este termo inclui, a título de exemplo, piridinil, pirrolil, indolil, tiofenil e furanil. Salvo restrição em contrário imposta pela definição para o substituinte heteroaril, tais grupos heteroaril podem opcionalmente ser substituídos por 1 a 5 substituintes, ou 1 a 3 substituintes, selecionados dentre acilóxi, hidróxi, tiol, acil, alquil, alcóxi, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil substituído, alcóxi substituído, alquenil substituído, alquinil substituído, cicloalquil substituído, cicloalquenil substituído, amino, amino substituído, aminoacil, acilamino, alcaril, aril, arilóxi, azido, carboxil, carboxilalquil, ciano, halogênio, nitro, heteroaril, heteroarilóxi, heterociclil, heterocicloóxi, aminoacilóxi, oxiacilamino, tioalcóxi, tioalcóxi substituído, tioarilóxi, tio-heteroarilpxi, -SO-alquil, -SO-alquil substituído, -SO-aril, -SO-heteroaril, -SO₂-alquil, -SO₂-alquil substituído, -SO₂-aril e -SO₂-heteroaril e tri-halometil.

[0050] Os termos "heterociclo", "heterocíclico" e "heterociclil" referem-se a um grupo saturado ou insaturado que possui um anel simples ou múltiplos anéis condensados, incluindo sistemas de anel fundidos em ponte e espiro, e possuindo 3 a 15 átomos de anel, incluindo 1 a 4 heteroátomos. Esses heteroátomos de anel são selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio, em que, em sistemas de anéis fundidos, um ou mais dos anéis podem ser cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril, desde que o ponto de ligação seja através do anel não aromático. Em certas modalidades, o(s) átomo(s) de nitrogênio e/ou enxofre do grupo heterocíclico são opcionalmente oxidados para proporcionar as frações de N-óxido, -S(O)- ou -SO₂-.

[0051] Exemplos de heterociclos e heteroarilos incluem, mas não estão limitados a, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, di-hidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetra-

hidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinil (também referido como tiamorfolinil), 1,1-dioxotiomorfolinil, piperidinil, pirrolidina, tetra-hidrofuranil e similares.

[0052] Salvo restrição em contrário imposta pela definição para o substituinte heterocíclico, estes grupos heterocíclicos podem ser opcionalmente substituídos por 1 a 5, ou 1 a 3 substituintes, selecionados dentre alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, acil, acilamino, acilóxi, amino, amino substituído, aminoacil, aminoacilóxi, oxiaminoacil, azido, ciano, halogênio, hidroxil, oxo, tioceto, carboxil, carboxilalquil, tioarilóxi, tio-heteroarilóxi, tio-heterocicloóxi, tiol, tioalcóxi, tioalcóxi substituído, aril, arilóxi, heteroaril, heteroarilóxi, heterociclil, heterocicloóxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquil, -SO-alquil substituído, -SO-aril, -SO-heteroaril, -SO₂-alquil, -SO₂-alquil substituído, -SO₂-aril, -SO₂-heteroaril e heterociclo fundido.

[0053] "Hidrocarbíl" refere-se a radicais hidrocarbíl univalentes contendo 1 a cerca de 30 átomos de carbono, incluindo 1 a cerca de 24 átomos de carbono, incluindo ainda 1 a cerca de 18 átomos de carbono e incluindo ainda cerca de 1 a 12 átomos de carbono, incluindo espécies lineares, ramificadas, cíclicas, saturadas e insaturadas, tais como grupos alquil, grupos alquenil, grupos aril e similares. Um hidrocarbíl pode ser substituído por um ou mais grupos substituintes. O termo "hidrocarbíl contendo heteroátomo" refere-se a hidrocarbíl, em que pelo menos um átomo de carbono é substituído por um heteroátomo. A menos que indicado de outra forma, o termo "hidrocarbíl" deve ser interpretado como incluindo frações de hidrocarbíl substituídos e/ou contendo heteroátomo.

[0054] Por "substituído" como em "hidrocarbíl substituído", "alquil substituído", "aril substituído" e similares, conforme aludido em algumas das definições mencionadas acima, significa que no hidrocarbíl, alquil, aril ou outra fração, pelo menos um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de carbono (ou outro) é substituído por um ou mais substituintes não hidrogênio. Exemplos de tais substituintes incluem, sem limitação, grupos funcionais e as frações hidrocarbíl alquil C1-C24 (incluindo alquil C1-C18, incluindo ainda alquil C1-C12 e incluindo ainda alquil C1-C6), alquenil C2-C24 (incluindo alquenil C2-C18, incluindo ainda alquenil C2-C12 e incluindo ainda alquenil C2-C6), alquinil C2-C24 (incluindo

alquinil C2-C18, incluindo ainda alquinil C2-C12 e incluindo ainda alquinil C2-C6), aril C5-C30 (incluindo aril C5-C20 e incluindo ainda aril C5-C12) e aralquil C6-C30 (incluindo aralquil C6-C20 e incluindo ainda aralquil C6-C12). As frações hidrocarbíl acima mencionadas podem ainda ser substituídas por um ou mais grupos funcionais ou frações hidrocarbíl adicionais, tais como aquelas especificamente enumeradas. A menos que indicado de outra forma, qualquer um dos grupos descritos neste documento deve ser interpretado como incluindo frações substituídas e/ou contendo heteroátomo, além de grupos não substituídos.

[0055] "Sulfonil" refere-se ao grupo SO₂-alquil, alquil substituído por SO₂-, SO₂-alquenil, alquenil substituído por SO₂-, SO₂-cicloalquil, cicloalquil substituído por SO₂-, SO₂-cicloalquenil, cicloalquenil substituído por SO₂-, SO₂-aril, aril substituído por SO₂-, SO₂-heteroaril, heteroaril substituído por SO₂-, SO₂-heterocíclico e heterocíclico substituído por SO₂-, em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são conforme definido neste documento. Sulfonil inclui, a título de exemplo, metil-SO₂-, fenil-SO₂- e 4-metilfenil-SO₂-.

[0056] O termo "grupos funcionais" significa grupos químicos como halo, hidroxil, sulfidril, C1-C24 alcóxi, C2-C24 alquenilóxi, C2-C24 alquinilóxi, C5-C20 arilóxi, acil (incluindo C2-C24 alquilcarbonil (-CO-alquil) e C6-C20 arilcarbonil (-CO-aril)), acilóxi (-O-acil), C2-C24 alcoxicarbonil (-(CO)-O-alquil), C6-C20 ariloxicarbonil (-(CO)-O-aril), halocarbonil (-CO)-X, onde X é halo), C2-C24 alquilcarbonato (-O-(CO)-O-alquil), C6-C20 arilcarbonato (-O-(CO)-O-aril), carbóxi (-COOH), carboxilato (-COO-), carbamoil (-(CO)-NH₂), C1-C24 alquilcarbamoil (-(CO)-NH(C1-C24 alquil)) monossustituído, alquilcarbamoil (-(CO)-N(alquil C1-C24)₂) dissustituído, arilcarbamoil (-(CO)-NH-aril) monossustituído, tiocarbamoil (-(CS)-NH₂), carbamido (-NH-(CO)-NH₂), ciano (-C≡N), isociano (-N≡C-), cianato (-O-C≡N), isocianato (-O-N≡C-), isotiocianato (-S-C≡N), azido (-N=N+=N-), formil (-(CO)-H), tioformil (-(CS)-H), amino (-NH₂), amino substituído por mono- e di-(C1-C24 alquil), amino substituído por mono- e di-(C5-C20 aril), C2-C24 alquilamido (-NH-(CO)-alquil), C5-C20 arilamido (-NH-(CO)-aril), imino (-CR=NH, onde R = hidrogênio, C1-C24 alquil, C5-C20 aril, C6-C20 alcaril, C6-C20 aralquil, etc.),

alquilimino ($-\text{CR}=\text{N}(\text{alquil})$, onde R = hidrogênio, alquil, aril, alcaril, etc.), arilimino ($-\text{CR}=\text{N}(\text{aril})$, onde R = hidrogênio, alquil, aril, alcaril, etc.), nitro ($-\text{NO}_2$), nitroso ($-\text{NO}$), sulfo ($-\text{SO}_2\text{-OH}$), sulfonato ($-\text{SO}_2\text{-O-}$), C1-C24 alquilsulfanil ($-\text{S-alquil}$; também denominado "alquiltio"), arilsulfanil ($-\text{S-aril}$; também denominado "ariltio"), C1-C24 alquilsulfinil ($-(\text{SO})\text{-alquil}$), C5-C20 arilsulfinil ($-(\text{SO})\text{-aril}$), C1-C24 alquilsulfonil ($-\text{SO}_2\text{-alquil}$), C5-C20 arilsulfonil ($-\text{SO}_2\text{-aril}$), fosfono ($-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$), fosfonato ($-\text{P}(\text{O})(\text{O-})_2$), fosfinato ($-\text{P}(\text{O})(\text{O-})$), fosfo ($-\text{PO}_2$) e fosfino ($-\text{PH}_2$), fosfino substituído por mono- e di-(C1-C24 alquil) e fosfina substituída por mono- e di-(C5-C20 aril). Além disso, os grupos funcionais mencionados acima podem, se um grupo particular permitir, ser posteriormente substituídos por um ou mais grupos funcionais adicionais ou por uma ou mais frações hidrocarbil, como aquelas especificamente enumeradas acima.

[0057] Por "ligação" ou "ligante peptídico", como em "grupo de ligação", "fração ligante", etc., entende-se uma fração de ligação que liga dois grupos através de ligações covalentes. O ligante peptídico pode ser linear, ramificado, cíclico ou um único átomo. Exemplos de tais grupos de ligação incluem alquil, alquenileno, alquinileno, arileno, alcarileno, aralquileno e frações de ligação contendo grupos funcionais, incluindo, sem limitação: amido ($-\text{NH-CO-}$), ureileno ($-\text{NH-CO-NH-}$), imida ($-\text{CO-NH-CO-}$), epóxi ($-\text{O-}$), epitio ($-\text{S-}$), epidióxi ($-\text{O-O-}$), carbonildióxi ($-\text{O-CO-O-}$), alquildióxi ($-\text{O-(CH}_2)_n\text{-O-}$), epoxiimino ($-\text{O-NH-}$), epimino ($-\text{NH-}$), carbonil ($-\text{CO-}$), etc. Em certos casos, um, dois, três, quatro ou cinco ou mais átomos de carbono de uma cadeia principal ligante podem ser opcionalmente substituídos por um heteroátomo de enxofre, nitrogênio ou oxigênio. As ligações entre os átomos da cadeia principal podem ser saturadas ou insaturadas, geralmente não mais que uma, duas ou três ligações insaturadas estarão presentes em uma cadeia principal ligante. O ligante peptídico pode incluir um ou mais grupos substituintes, por exemplo, com um grupo alquil, aril ou alquenil. Um ligante peptídico pode incluir, sem limitações, unidade(s) de poli(etileno glicol) (por exemplo, $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-})$); éteres, tioéteres, aminas, alquilos (por exemplo, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{alquil}$), que podem ser lineares ou ramificados, por exemplo, metil, etil, n-propil, 1-metiletil (iso-propil), n-butil, n-pentil, 1,1-dimetiletil (t-butil) e similares. A cadeia principal ligante pode incluir um grupo cíclico, por exemplo, um grupo aril, heterociclo ou um grupo cicloalquil, onde 2 ou mais átomos, por exemplo, 2, 3 ou 4 átomos, do grupo cíclico

estão incluídos na cadeia principal. Um ligante peptídico pode ser clivável ou não clivável. Qualquer orientação conveniente e/ou conexões dos ligantes peptídicos aos grupos ligados pode ser usada.

[0058] Quando o termo "substituído" aparece antes de uma lista de possíveis grupos substituídos, é subentendido que o termo se aplica a todo membro daquele grupo. Por exemplo, o termo "alquil e aril substituídos" deve ser interpretado como "alquil substituído e aril substituído."

[0059] Em adição à divulgação neste documento, o termo "substituído", quando utilizado para modificar um grupo ou radical especificados, também pode significar que um ou mais átomos de hidrogênio do grupo ou radical especificados são, cada um, independentemente um do outro, substituídos pelos mesmos ou diferentes grupos substituintes, conforme definido abaixo.

[0060] Além dos grupos divulgados com relação aos termos individuais mencionados neste documento, grupos substituintes para substituir um ou mais hidrogênios (quaisquer dois hidrogênios em um único carbono podem ser substituídos por =O, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂ ou =S) em átomos de carbono saturados no grupo ou radical especificado são, a menos que especificado de outra forma, -R⁶⁰, halo, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -NR⁸⁰R⁸⁰, tri-halometil, -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 e -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, onde R⁶⁰ é selecionado do grupo que consiste em alquil opcionalmente substituído, cicloalquil, heteroalquil, heterocicloalquilalquil, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heteroaril e heteroarilalquil, cada R⁷⁰ é independentemente hidrogênio ou R⁶⁰; cada R⁸⁰ é independentemente R⁷⁰ ou, alternativamente, dois R⁸⁰'s, tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterocicloalquil de 5, 6 ou 7 membros que pode incluir opcionalmente 1 a 4 dos mesmos ou diferentes heteroátomos adicionais selecionados do grupo que consiste em O, N e S, dos quais N pode ter substituição por -H ou C₁-C₃ alquil; e cada M⁺ é um contraíon com uma carga positiva única líquida. Cada M⁺ pode ser independentemente, por exemplo, um íon alcalino, tal

como K^+ , Na^+ , Li^+ ; um íon amônio, tal como $^+N(R^{60})_4$; ou um íon alcalino-terroso, tal como $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$ ou $[Ba^{2+}]_{0,5}$ ("subscrito 0,5" significa que um dos contraíons de tais íons alcalino-terrosos bivalentes pode ser uma forma ionizada de um composto da invenção e o outro contraíon típico, tal como cloreto, ou dois compostos ionizados divulgados neste documento podem servir como contraíons para esses íons alcalino-terrosos bivalentes ou um composto duplamente ionizado da invenção pode servir como o contraíon para esses íons alcalino-terrosos bivalentes). Como exemplos específicos, $-NR^{80}R^{80}$ destina-se a incluir $-NH_2$, $-NH$ -alquil, *N*-pirrolidinil, *N*-piperazinil, 4*N*-metil-piperazin-1-il e *N*-morfolinil.

[0061] Além da divulgação neste documento, grupos substituintes para hidrogênios em átomos de carbono insaturados em grupos alqueno, alquino, aril e heteroaril "substituídos" são, a menos que especificado de outra forma, $-R^{60}$, halo, $-O-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S-M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, tri-halometil, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{-2}(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2-M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ e $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, onde R^{60} , R^{70} , R^{80} e M^+ são conforme definidos anteriormente, desde que, no caso de alqueno ou alquino substituído, os substituintes não sejam $-O-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, ou $-S-M^+$.

[0062] Além dos grupos divulgados com relação aos termos individuais neste documento, grupos substituintes para hidrogênios em átomos de nitrogênio nos grupos heteroalquil e ciclo-heteroalquil "substituídos" são, a menos que especificado de outra forma, $-R^{60}$, $-O-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S-M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, tri-halometil, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O-M^+$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O-M^+$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O-M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ e $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, onde R^{60} , R^{70} , R^{80} e M^+ são conforme definidos anteriormente.

[0063] Para além da divulgação neste documento, em uma certa

modalidade, um grupo que é substituído tem 1, 2, 3, ou 4 substituintes, 1, 2 ou 3 substituintes, 1 ou 2 substituintes ou 1 substituinte.

[0064] A menos que indicado de outra forma, a nomenclatura de substituintes que não são explicitamente definidos neste documento é obtida pela nomeação da fração terminal da funcionalidade seguida pela funcionalidade adjacente em direção ao ponto de ligação. Por exemplo, o substituinte "arilalquioxycarbonil" refere-se ao grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

[0065] Em relação a quaisquer grupos divulgados neste documento que contêm um ou mais substituintes, entende-se, é claro, que esses grupos não contêm nenhuma substituição ou padrões de substituição que sejam estericamente impraticáveis e/ou sinteticamente inviáveis. Além disso, os compostos da presente invenção incluem todos os isômeros estereoquímicos resultantes da substituição destes compostos.

[0066] Em certas modalidades, um substituinte pode contribuir para o isomerismo óptico e/ou isomerismo estéreo de um composto. As formas de sais, solvatos, hidratos e pró-fármacos de um composto também são interessantes. Todas essas formas são adotadas pela presente divulgação. Assim, os compostos descritos neste documento incluem sais, solvatos, hidratos, pró-fármacos e formas isoméricas destes, incluindo os sais, solvatos, hidratos, pró-fármacos e isômeros farmacologicamente aceitáveis destes. Em certas modalidades, um composto pode ser um metabolizado em um derivado farmacologicamente ativo.

[0067] A menos que indicado de outra forma, a referência a um átomo destina-se a incluir isótopos desse átomo. Por exemplo, a referência a H deve incluir ^1H , ^2H (ou seja, D) e ^3H (ou seja, T), e a referência a C destina-se a incluir ^{12}C e todos os isótopos de carbono (tais como ^{13}C).

[0068] Definições de outros termos e conceitos aparecem ao longo da descrição detalhada.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0069] Conforme resumido acima, os aspectos da presente divulgação incluem compostos, composições e métodos para a inibição de ENPP1. Os aspectos dos métodos incluem o contato de uma amostra com um inibidor de ENPP1 impermeável a célula para inibir a atividade de hidrólise de cGAMP de ENPP1.

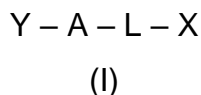
[0070] Também são fornecidos composições e métodos para o tratamento de câncer. Os aspectos dos métodos incluem a administração a um sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de ENPP1 para tratamento de câncer no sujeito. Os aspectos dos métodos incluem a administração a um sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de ENPP1 impermeável a célula para inibir a hidrólise de cGAMP e tratar o câncer no sujeito.

[0071] Estes compostos e métodos encontram uso em uma variedade de aplicações em que a inibição de ENPP1 é desejada.

COMPOSTOS INIBIDORES DE ENPP1

[0072] Conforme resumido acima, os aspectos da divulgação incluem compostos inibidores de ENPP1. Os compostos da presente invenção podem incluir uma estrutura central baseada em um sistema de anel aril ou heteroaril, por exemplo, um grupo quinazolina, isoquinolina ou pirimidina, que está ligado a um grupo cabeça hidrofílico. O ligante peptídico entre o sistema de anel aril ou heteroaril e o grupo cabeça hidrofílico pode incluir um carbociclo ou heterociclo monocíclicos e um ligante peptídico acíclico. Em alguns casos, o ligante peptídico inclui um anel de 6 membros 1,4-dissubstituído, como ciclo-hexil, piperidinil ou piperazinil. O sistema de anel aril ou heteroaril é opcionalmente adicionalmente substituído. Exemplos de compostos inibidores de ENPP1 de interesse, incluindo sistemas de anéis de quinazolina, isoquinolina e pirimidina, são apresentados nas fórmulas I IV, V, VI e VII e nas seguintes estruturas 1-106.

[0073] Em alguns casos, o composto inibidor de ENPP1 da presente invenção é da fórmula (I):



em que:

Y é selecionado dentre aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, carbociclo, carbociclo substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

A é selecionado dentre carbociclo, carbociclo substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

L é uma ligação covalente ou um ligante; e

X é um grupo cabeça hidrofílico,

ou um pró-fármaco, um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato

destes.

[0074] O termo "grupo cabeça hidrofílico" refere-se a um grupo ligado dos compostos da presente invenção que é hidrofílico e bem solvatado em ambientes aquosos, por exemplo, sob condições fisiológicas, e tem baixa permeabilidade a membranas celulares. Em alguns casos, por baixa permeabilidade a membranas celulares, entende-se um coeficiente de permeabilidade de 10^{-4} cm/s ou menos, 10^{-5} cm/s ou menos, 10^{-6} cm/s ou menos, 10^{-7} cm/s ou menos, 10^{-8} cm/s ou menos, 10^{-9} cm/s ou menos, ou até menos, conforme medido por qualquer método conveniente de difusão passiva para um grupo cabeça hidrofílico isolado através de uma membrana (por exemplo, monocamadas de células como Caco-2 colorretal ou linhagem celular renal MDCK). Ver, por exemplo, Yang e Hinner, *Methods Mol Biol.* 2015; 1266: 29–53.

[0075] O grupo cabeça hidrofílico pode conferir melhor solubilidade em água e permeabilidade celular reduzida à molécula à qual está ligado. O grupo cabeça hidrofílico pode ser qualquer grupo hidrofílico conveniente que seja bem solvatado em ambientes aquosos e que tenha baixa permeabilidade a membranas. Em certos casos, o grupo hidrofílico é um grupo funcional discreto (por exemplo, conforme descrito neste documento) ou uma versão substituída deste. Em termos gerais, grupos polares maiores não carregados ou grupos carregados têm baixa permeabilidade. Em alguns casos, o grupo cabeça hidrofílico é carregado, por exemplo, carregado positiva ou negativamente. Em algumas modalidades, o grupo cabeça hidrofílico não é permeável a célula e confere impermeabilidade celular ao composto da presente invenção. Entende-se que um grupo cabeça hidrofílico ou uma forma de pró-fármaco deste podem ser selecionados para fornecer uma permeabilidade celular desejada ao composto da presente invenção. Em certos casos, o grupo cabeça hidrofílico é um grupo hidrofílico neutro. Em alguns casos, o grupo cabeça hidrofílico compreende uma promoiety. Em certos casos, o composto em questão é permeável a célula.

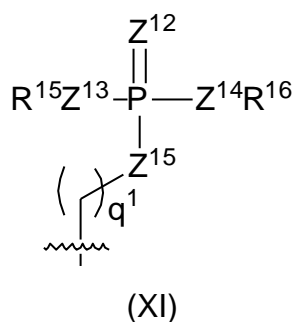
[0076] Em algumas modalidades da fórmula (I), o grupo cabeça hidrofílico (X) é selecionado dentre ácido fosfônico ou fosfonato, éster fosfonato, fosfato, éster fosfato, tiofosfato, éster tiofosfato, fosforamidato, tiofosforamidato, sulfonato, ácido sulfônico, sulfato, ácido hidroxâmico, cetoácido, amida e ácido carboxílico. Em algumas modalidades da fórmula (I), o grupo cabeça hidrofílico é ácido fosfônico,

fosfonato ou um sal destes. Em algumas modalidades da fórmula (I), o grupo cabeça hidrofílico é fosfato ou um sal deste. Em algumas modalidades da fórmula (I), o grupo cabeça hidrofílico é éster fosfonato ou éster fosfato.

[0077] Exemplos particulares de grupos principais hidrofílicos de interesse incluem, mas não estão limitados a, um grupo principal compreendendo uma primeira molécula selecionada dentre fosfatos (RPO_4H^-), fosfonatos (RPO_3H^-), ácido bórico (RBO_2H_2), carboxilatos (RCO_2^-), sulfatos (RSO_4^-), sulfonatos (RSO_3^-), aminas (RNH_3^+), gliceróis, açúcares, tais como lactose, ou derivados de ácido hialurônico, aminoácidos polares, óxidos de polietileno e oligoetilenoglicóis, a qual é opcionalmente conjugada a um resíduo de uma segunda molécula selecionada dentre colina, etanolamina, glicerol, ácido nucleico, açúcar, inositol e serina. O grupo principal pode conter várias outras modificações, por exemplo, no caso dos grupos principais contendo oligoetilenoglicóis e óxido de polietileno (PEG), tal cadeia PEG podendo ser terminada com um grupo metil ou ter um grupo funcional distal para modificação adicional. Exemplos de grupos principais hidrofílicos também incluem, mas não estão limitados a, tiofosfato, fosfocolina, fosfoglicerol, fosfoetanolamina, fosfoserina, fosfoinositol, etilfosforilcolina, polietilenoglicol, poliglicerol, melamina, glucosamina, trimetilamina, espermina, espermidina, e carboxilatos conjugados, sulfatos, ácido bórico, sulfonatos, sulfatos e carboidratos.

[0078] Quaisquer ligantes peptídicos convenientes podem ser utilizados para ligar A a X. Em alguns casos, A está ligado a X através de uma ligação covalente. Em certos casos, A está ligado a X através de um ligante peptídico linear de 1 a 12 átomos de comprimento, tais como 1 a 10, 1 a 8 ou 1 a 6 átomos de comprimento, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de comprimento. O ligante peptídico L pode ser um ligante de (C_{1-6}) alquil ou um ligante de (C_{1-6}) alquil substituído, opcionalmente substituído por um heteroátomo ou grupo funcional de ligação, tal como um éster ($-\text{CO}_2-$), amido (CONH), carbamato (OCONH), éter ($-\text{O}-$), tioéter ($-\text{S}-$) e/ou grupo amino ($-\text{NR}-$ onde R é H ou alquil).

[0079] Em alguns casos da fórmula (I), L é selecionado dentre alquil, alquil substituído, alquilóxi e alcóxi substituído; e X é selecionado dentre ácido fosfônico, fosfonato, fosfato, tiofosfato, fosforamido e tiofosforamido. Em algumas modalidades da fórmula (I), L-X compreende um grupo da fórmula (XI):



em que:

Z^{12} é selecionado dentre O e S;

Z^{13} e Z^{14} são, cada um, independentemente selecionados dentre O e NR' ;

Z^{15} é selecionado dentre O e CH_2 ;

R^{15} e R^{16} são, cada um, independentemente selecionados dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, aril, aril substituído, um grupo acil, um éster, uma amida, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil e cicloalquil substituído;

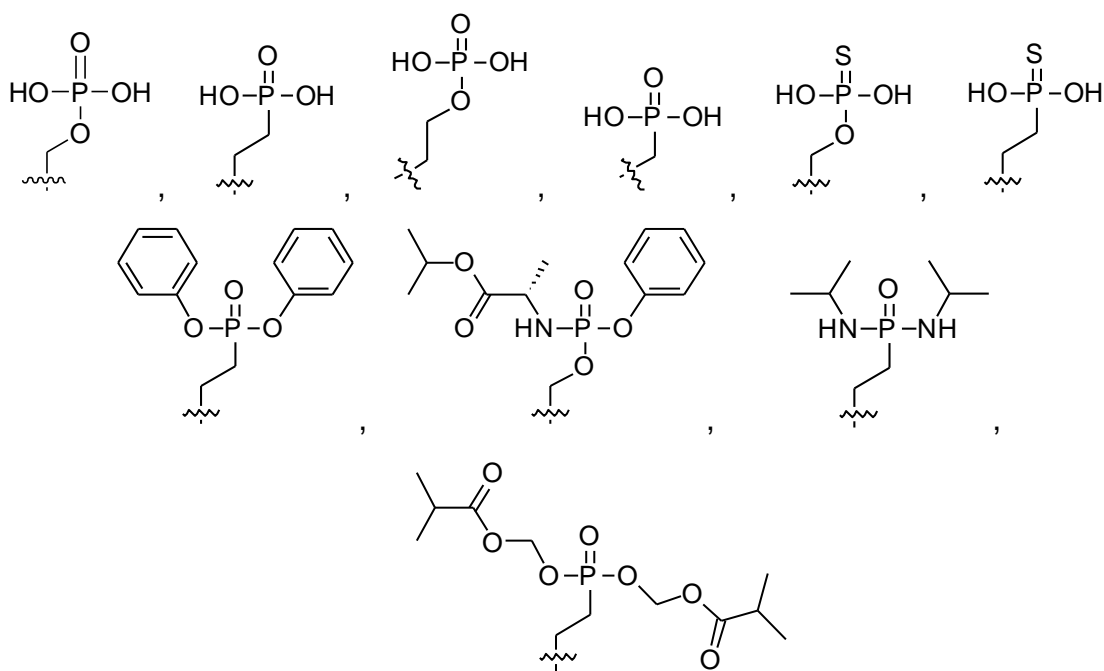
R' é H, alquil ou alquil substituído; e

q^1 é um número inteiro de 0 a 6.

[0080] Em algumas modalidades da fórmula (XI), Z^{12} , Z^{13} e Z^{14} são todos átomos de oxigênio e Z^{15} é CH_2 . Em outros casos, Z^{12} é um átomo de enxofre, Z^{13} e Z^{14} são átomos de oxigênio e Z^{15} é CH_2 . Em outros casos, Z^{12} é um átomo de enxofre, Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} são todos átomos de oxigênio. Em alguns casos, Z^{12} é um átomo de oxigênio, Z^{13} é NR' , Z^{14} um átomo de oxigênio e Z^{15} é um átomo de carbono. Em outros casos, Z^{12} é um átomo de oxigênio, Z^{13} é um átomo de nitrogênio, Z^{14} e Z^{15} são átomos de oxigênio. Em outros casos, Z^{12} é um átomo de oxigênio Z^{13} e Z^{14} são, cada um, independentemente NR' e Z^{15} é um átomo de oxigênio. Em outros casos, Z^{12} é um átomo de oxigênio, Z^{13} e Z^{14} são, cada um, independentemente NR' e Z^{15} é CH_2 . Entende-se que o grupo da fórmula (XI) pode incluir uma ou mais formas tautoméricas da estrutura representada e que todas essas formas e sais destes devem ser incluídos.

[0081] Em algumas modalidades da fórmula (XI), R^{15} e R^{16} são ambos átomos de hidrogênio. Em outros casos, R^{15} e R^{16} são substituintes diferentes de hidrogênio. Em alguns casos, R^{15} e R^{16} são, cada um, independentemente grupos alquil ou alquil substituído. Em alguns outros casos, R^{15} e R^{16} são, cada um, independentemente grupos aril. Em alguns casos, R^{15} e R^{16} são, cada um,

[0083] Em algumas modalidades da fórmula (XI), o L-X é selecionado dentre um dos seguintes grupos:

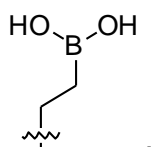

$$\begin{array}{c} \text{R}^{17}\text{O}-\text{B}-\text{OR}^{18} \\ | \\ \text{---}(\text{---})_{q^2}\text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \quad \text{(XII)}$$

em que:

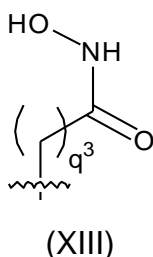
R^{17} e R^{18} são, cada um, independentemente selecionados dentre H, alquil, alquil substituído, alquênil, alquênil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, aril, aril substituído, um grupo acil, um éster, uma amida, heterociclo, heterociclo cicloalquil substituído e cicloalquil substituído ou R^{17} e R^{18} , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um grupo selecionado dentre heterociclo e heterociclo substituído; e

q^2 é um número inteiro de 1 a 6.

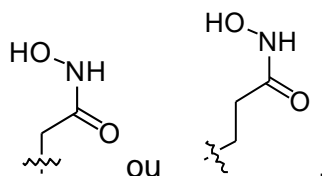
[0085] Em algumas modalidades da fórmula (XII), R^{17} e R^{18} são ambos átomos de hidrogênio. Em outros casos, R^{17} e R^{18} são substituintes diferentes de hidrogênio. Em certas modalidades da fórmula (XII), q^2 é 1. Em certos casos, q^2 é maior que 1, como 2, 3, 4, 5 ou 6. Em alguns casos da fórmula (XII), q^2 é 2. Em certas modalidades da fórmula (XII), o grupo cabeça hidrofílico é da estrutura:



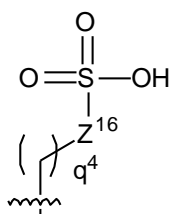
[0086] Em algumas modalidades da fórmula (I), L-X compreende um grupo da fórmula (XIII):



em que q^3 é um número inteiro de 1 a 6. Em certas modalidades, q^3 é 1. Em certas modalidades, q^3 é maior que 1, como 2, 3, 4, 5 ou 6. Em certas modalidades, q^3 é 2. Em certas modalidades da fórmula (XIII), o grupo cabeça hidrofílico é da estrutura:



[0087] Em algumas modalidades da fórmula (I), L-X compreende um grupo da fórmula (XIV):



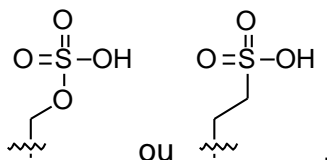
(XIV)

em que: Z^{16} é selecionado dentre O e CH_2 ; e

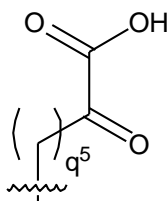
q^1 é um número inteiro de 0 a 6 (por exemplo, 0-5).

Em algumas modalidades da fórmula (XIV), Z^{16} é CH_2 e q^4 é 0. Em outros casos, Z^{16} é CH_2 e q^1 é maior que 0, como 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Em alguns casos, Z^{16} é CH_2 e q^1 é 1. Em outras modalidades, Z^{16} é um átomo de oxigênio e q^1 é 1. Em outros casos, Z^{16} é um átomo de oxigênio e q^1 é maior que 1, como 2, 3, 4, 5 ou 6. Em alguns casos, Z^{16} é um átomo de oxigênio e q^1 é 2.

[0088] Em algumas modalidades da fórmula (XIV), o grupo cabeça hidrofílico é selecionado dentre um dos seguintes grupos:

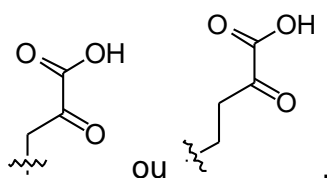


[0089] Em algumas modalidades da fórmula (I), L-X compreende um grupo da fórmula (XV):



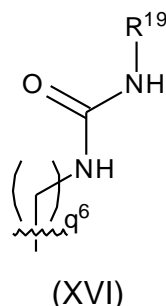
(XV)

em que q^5 é um número inteiro de 1 a 6. Em certas modalidades, q^5 é 1. Em certas modalidades, q^5 é maior que 1, como 2, 3, 4, 5 ou 6. Em certas modalidades, q^5 é 2. Em certas modalidades da fórmula (XV), o grupo cabeça hidrofílico é da estrutura:



[0090] Em algumas modalidades da fórmula (I), L-X compreende um grupo

da fórmula (XVI):

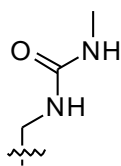


em que:

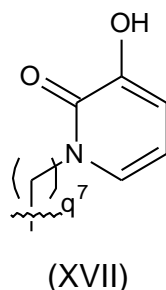
R^{19} é selecionado dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, aril, aril substituído, um grupo acil, um éster, uma amida, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil e cicloalquil substituído; e

q^6 é um número inteiro de 1 a 6.

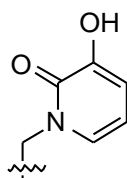
[0091] Em algumas modalidades da fórmula (XVI), R^{19} é hidrogênio. Em outros casos, R^{19} é um substituinte diferente de hidrogênio. Em certas modalidades, R^{19} é alquil ou alquil substituído. Em certas modalidades da fórmula (XVI), q^6 é 1. Em certos casos, q^6 é maior que 1, como 2, 3, 4, 5 ou 6. Em alguns casos da fórmula (XVI), q^6 é 2. Em certas modalidades da fórmula (XVI), o -L-X é da estrutura:



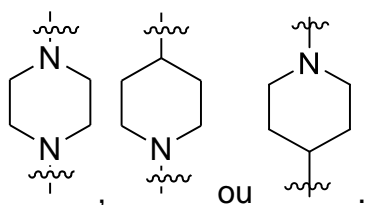
[0092] Em algumas modalidades da fórmula (I), L-X é da fórmula (XVII):



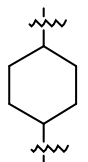
em que q^7 é um número inteiro de 1 a 6. Em certas modalidades, q^7 é 1. Em certas modalidades, q^7 é maior que 1, como 2, 3, 4, 5 ou 6. Em certas modalidades, q^7 é 2. Em certas modalidades da fórmula (XVII), L-X é da estrutura:



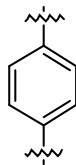
[0093] Em algumas modalidades da fórmula (I), A é um heterociclo ou heterociclo substituído. Em alguns casos, A é um heterociclo saturado ou heterociclo saturado substituído. O heterociclo pode ser um heterociclo monocíclico de 5, 6 ou 7 membros. Os heterociclos de interesse incluem, mas não estão limitados a, piperidina, piperazina, morfolina, tetra-hidropirano, dioxano, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina e similares. Em certos casos, o heterociclo é um anel de 6 membros que está ligado a Y e L por meio de uma configuração 1, 4. Em certos casos, o heterociclo é um anel de 5 ou 6 membros que está ligado a Y e L por meio de uma configuração 1, 3. Em certos casos, o heterociclo é piperidina, piperidina substituída, piperazina ou piperazina substituída. Quando o átomo de ligação do anel é C, o heterociclo pode incluir um centro quiral. Em alguns casos, A é selecionado de um dos seguintes grupos heterocíclicos:



[0094] Em algumas modalidades da fórmula (I), A é um carbociclo. Em alguns casos, A é um carbociclo saturado ou um carbociclo saturado substituído. O carbociclo pode ser um carbociclo monocíclico de 5, 6 ou 7 membros, como um anel cicloalquil. O carbociclo de interesse inclui, mas não está limitado a, ciclopentano, ciclo-hexano, ciclo-heptano e similares. Em certos casos, o carbociclo é um anel de 6 membros que está ligado a Y e L por meio de uma configuração 1, 4. Em certos casos, o carbociclo é um anel de 5 ou 6 membros que está ligado a Y e L por meio de uma configuração 1, 3. Em certos casos, o carbociclo é ciclo-hexano ou ciclo-hexano substituído. O ciclo-hexano pode incluir um centro quiral. Em alguns casos, A é da estrutura:



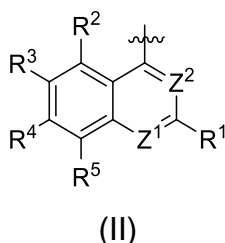
[0095] Em outros casos, A é um carbociclo aromático, isto é, aril. O anel aril pode ser monocíclico. Em certos casos, A é fenileno ou fenileno substituído. Em alguns casos, A é um 1,4-fenileno da estrutura:



[0096] Em outros casos, A é um heterociclo aromático, isto é, heteroaril ou heteroaril substituído. O anel heteroaril pode ser monocíclico. Os heteroarilos de interesse incluem, mas não estão limitados a, piridina, piridazina, pirimidina e pirazina.

[0097] Em algumas modalidades da fórmula (I), L é $-(CH_2)_n-$. Em certos casos, n é 1 a 8, como 1 a 5. Em alguns casos, n é 1 a 3, como 2 ou 3. Em alguns casos, n é menor que 8, como 7, 6, 5, 4, 3, 2 ou 1. Em alguns casos, n é 1 a 6, como 1 a 4 ou 1 a 3. Em alguns casos, n é 1. Em alguns outros casos, n é 2. Em alguns casos, L é um grupo etileno ou etileno substituído. Em alguns outros casos, L é um grupo metileno ou metileno substituído. Em certos outros casos, L é uma ligação covalente.

[0098] Em algumas modalidades da fórmula (I), Y é selecionado dentre quinazolina, quinazolina substituída, quinolina, quinolina substituída, naftaleno, naftaleno substituído, isoquinolina e isoquinolina substituída. Em certos casos, Y é selecionado dentre quinazolina e quinazolina substituída. Em certos casos, Y é selecionado dentre quinolina e quinolina substituída. Em certos casos, Y é selecionado dentre naftaleno e naftaleno substituído. Em certos casos, Y é selecionado dentre isoquinolina e isoquinolina substituída. Em algumas modalidades da fórmula (I), Y é um grupo da fórmula (II):



em que:

Z^1 e Z^2 são, cada um, independentemente selecionados dentre CR^1 e N;

cada R^1 é independentemente selecionado dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

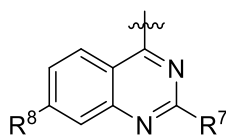
R^2 e R^5 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; e

R^3 e R^4 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; ou R^3 e R^4 , em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel fundido selecionado dentre heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído.

[0099] Em certas modalidades da fórmula (II), pelo menos um dentre Z^1 e Z^2 é N. Em certas modalidades da fórmula (II), Z^1 é C e Z^2 é N. Em certos casos da fórmula (II), Z^1 é N e Z^2 é C. Em certos casos da fórmula (IIa), Z^1 é C e Z^2 é C. Em certos casos da fórmula (II), Z^1 é N e Z^2 é N. Em alguns casos da fórmula (II), R^1 e R^4 não são hidrogênio. Em alguns casos da fórmula (II), R^1 , R^3 e R^4 são hidrogênio. Em alguns casos da fórmula (II), R^1 , R^3 , R^4 e R^5 não são hidrogênio.

[0100] Em alguns casos da fórmula (II), R^1 é selecionado dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, vinil heterociclo (por exemplo, $-CH=CH$ -heterociclo). Em certos casos, o $-vinil$ heterociclo é vinilpiridina (por exemplo, $-CH=CH$ -piridina). Em alguns casos da fórmula (IIa), R^1 é hidrogênio. Em alguns casos, R^1 é C_{1-5} alquil. Em outros casos, R^1 é um vinil heterociclo. Em certos casos, R^1 é vinilpiridina. Em alguns casos, R^2 e R^5 são ambos hidrogênio. Em alguns casos, R^5 é selecionado dentre C_{1-5} alquil, amina, triazol, imidazol, amida, alcóxi, OCF_3 e hidróxi. Em certos casos, R^5 é alcóxi, por exemplo, metóxi. Em alguns casos, R^3 e R^4 são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, triazol, imidazol, amina, amida, alcóxi, OCF_3 , hidróxi ou R^3 e R^4 juntos com o carbono ao qual estão ligados a partir de um heterociclo. Em alguns casos, R^3 e R^4 são alcóxi, por exemplo, em alguns casos, R^3 e R^4 são ambos metóxi. Em alguns casos, R^5 é metóxi e cada um dentre R^1 - R^4 é hidrogênio. Em alguns casos, R^5 é metóxi, R^1 é $-CH=CH$ -heterociclo e cada um dentre R^2 - R^4 é hidrogênio.

[0101] Em algumas modalidades da fórmula (II), Y é um grupo da fórmula (IIA):



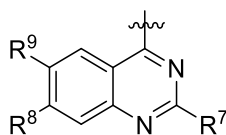
(IIA)

em que,

R^7 é selecionado do grupo que consiste em H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído.

[0102] Em alguns casos da fórmula (IIA), R^7 é selecionado dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, C_{1-5} alquil substituído, vinil-heterociclo e vinil-heterociclo substituído. Em alguns casos da fórmula (IIA), R^7 é selecionado dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, vinil heterociclo (por exemplo, $-CH=CH$ -heterociclo). Em certos casos, o $-vinil$ heterociclo é vinilpiridina (por exemplo, $-CH=CH$ -piridina). Em alguns casos da fórmula (IIA), R^7 é hidrogênio. Em alguns casos, R^7 é C_{1-5} alquil. Em outros casos, R^7 é um vinil heterociclo. Em certos casos, R^7 é vinilpiridina. Em alguns casos, R^8 é selecionado dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, triazol, imidazol, amina, amida, alcóxi, OCF_3 e hidroxil. Em alguns casos, R^8 é alcóxi, por exemplo, metóxi. Em alguns casos, R^8 é metóxi e R^7 é hidrogênio. Em alguns casos, R^8 é metóxi e R^7 é $-CH=CH$ -heterociclo. Em algumas modalidades da fórmula (II), Y é um grupo da fórmula (IIB):



(IIB)

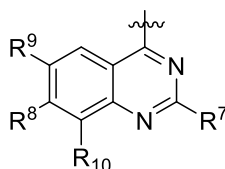
em que,

R^7 é selecionado do grupo que consiste em H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

R^8 e R^9 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; ou R^8 e R^9 em conjunto com os átomos de carbono aos

quais estão ligados formam um anel fundido selecionado dentre heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído.

[0103] Em alguns casos da fórmula (IIB), R^7 é selecionado dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, vinil heterociclo (por exemplo, $-\text{CH}=\text{CH}$ -heterociclo). Em certos casos, o $-\text{vinil}$ heterociclo é vinilpiridina (por exemplo, $-\text{CH}=\text{CH}$ -piridina). Em alguns casos da fórmula (IIB), R^7 é hidrogênio. Em alguns casos, R^7 é C_{1-5} alquil. Em outros casos, R^7 é um vinil heterociclo. Em certos casos, R^7 é vinilpiridina. Em alguns casos, R^8 e R^9 são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, triazol, imidazol, amina, amida, alcóxi, OCF_3 e hidróxi, ou R^8 e R^9 em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados a partir de um heterociclo fundido. Em alguns casos, R^8 e R^9 são alcóxi, por exemplo, em alguns casos, R^8 e R^9 são ambos metóxi. Em algumas modalidades da fórmula (II), Y é um grupo da fórmula (IIC):



(IIC)

em que,

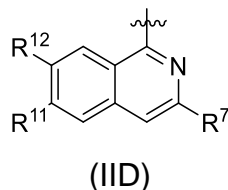
R^7 é selecionado do grupo que consiste em H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

R^{10} é selecionado do grupo que consiste em OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-\text{OCF}_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído;

R^8 e R^9 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-\text{OCF}_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; ou R^8 e R^9 em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um anel fundido selecionado dentre heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído.

[0104] Em alguns casos da fórmula (IIC), R^7 é selecionado dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, vinil heterociclo (por exemplo, $-\text{CH}=\text{CH}$ -heterociclo). Em certos casos, o $-\text{vinil}$ heterociclo é vinilpiridina (por exemplo, $-\text{CH}=\text{CH}$ -piridina). Em

alguns casos da fórmula (IIC), R^7 é hidrogênio. Em alguns casos, R^7 é C_{1-5} alquil. Em outros casos, R^7 é um vinil heterociclo. Em certos casos, R^7 é vinilpiridina. Em alguns casos, R^{10} é selecionado dentre C_{1-5} alquil, amina, triazol, imidazol, amida, alcóxi, OCF_3 e hidróxi. Em alguns casos, R^{10} é hidrogênio. Em certos casos, R^{10} é alcóxi, por exemplo, metóxi. Em alguns casos, R^8 e R^9 são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, triazol, imidazol, amina, amida, alcóxi, OCF_3 , hidróxi, ou R^8 e R^9 em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados a partir de um heterociclo fundido. Em alguns casos, R^8 e R^9 são alcóxi, por exemplo, em alguns casos R^8 e R^9 são ambos metóxi. Em alguns casos, R^{10} é metóxi e cada um dentre R^7 - R^9 é hidrogênio. Em alguns casos, R^{10} é metóxi, R^7 é $-CH=CH$ -heterociclo e cada um dentre R^8 e R^9 é hidrogênio. Em algumas modalidades da fórmula (II), Y é um grupo da fórmula (IID):



em que,

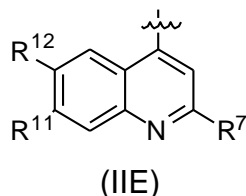
R^7 é selecionado do grupo que consiste em H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; ou R^{11} e R^{12} em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um anel fundido selecionado dentre heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído.

[0105] Em alguns casos da fórmula (IID), R^7 é selecionado dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, vinil heterociclo (por exemplo, $-CH=CH$ -heterociclo). Em certos casos, o $-vinil$ heterociclo é vinilpiridina (por exemplo, $-CH=CH$ -piridina). Em alguns casos da fórmula (IID), R^7 é hidrogênio. Em alguns casos, R^7 é C_{1-5} alquil. Em outros casos, R^7 é um vinil heterociclo. Em certos casos, R^7 é vinilpiridina. Em alguns casos, R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, triazol, imidazol, amina, amida, alcóxi, OCF_3 e hidróxi, ou R^{11} e R^{12} em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados a partir de

um heterociclo fundido. Em alguns casos, R^{11} e R^{12} são alcóxi, por exemplo, em alguns casos R^{11} e R^{12} são ambos metóxi.

[0106] Em algumas modalidades da fórmula (II), Y é um grupo da fórmula (IIE):



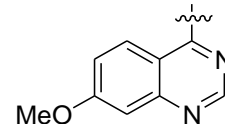
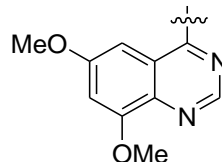
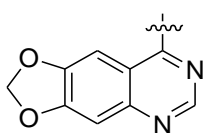
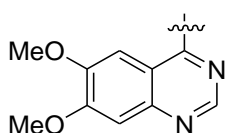
em que,

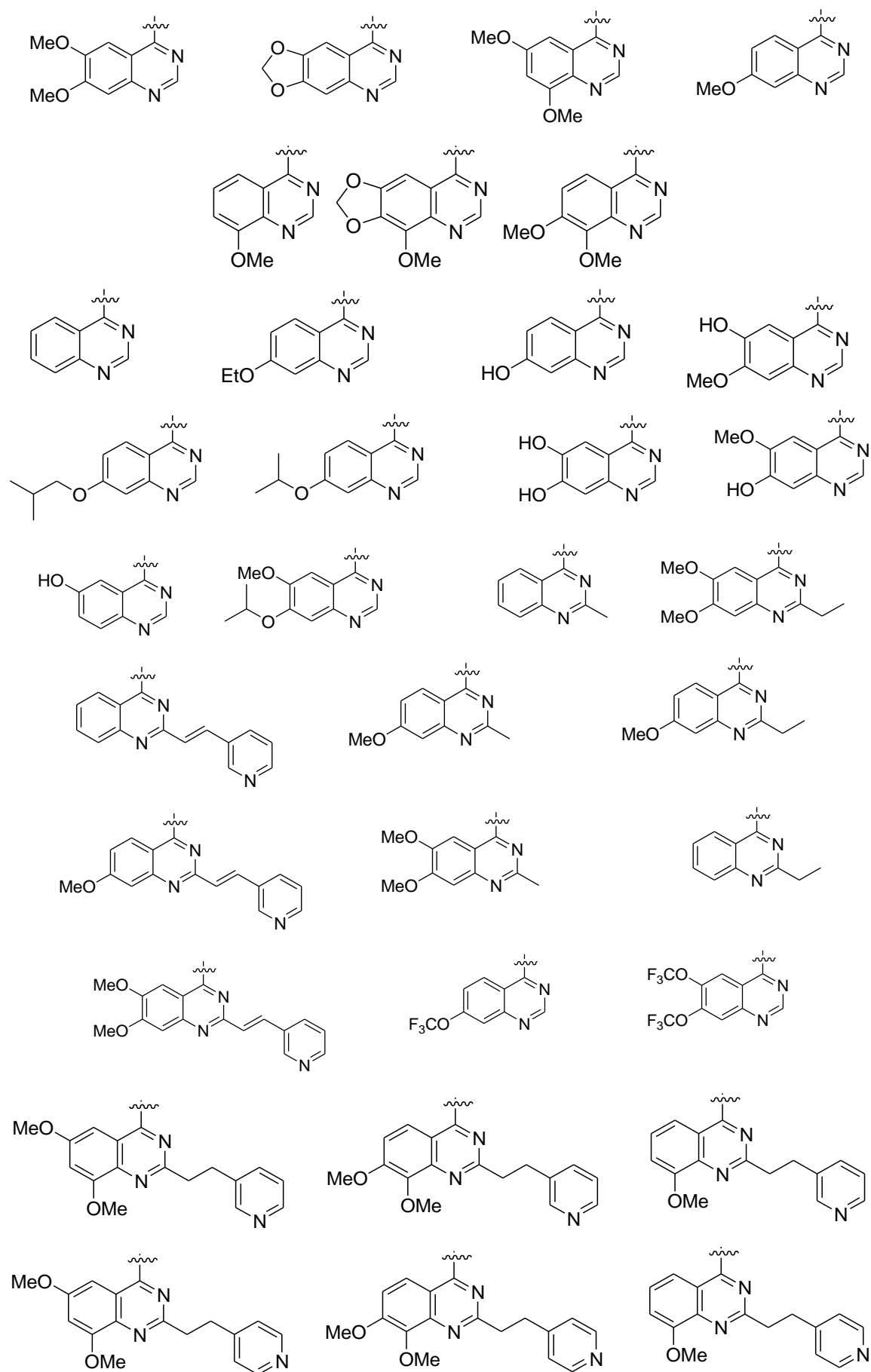
R^7 é selecionado do grupo que consiste em H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

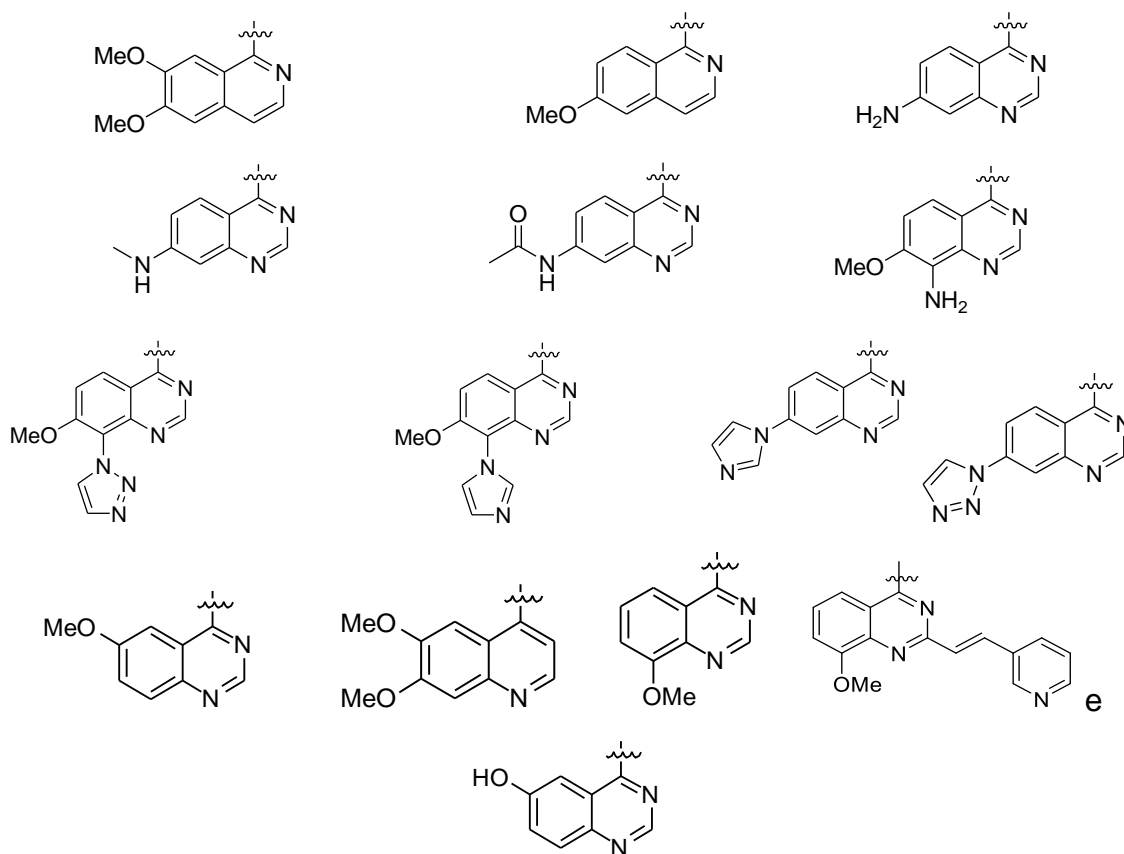
R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; ou R^{11} e R^{12} em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um anel fundido selecionado dentre heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído.

[0107] Em alguns casos da fórmula (IIE), R^7 é selecionado dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, vinil heterociclo (por exemplo, $-CH=CH$ -heterociclo). Em certos casos, o $-vinil$ heterociclo é vinilpiridina (por exemplo, $-CH=CH$ -piridina). Em alguns casos da fórmula (IIE), R^7 é hidrogênio. Em alguns casos, R^7 é C_{1-5} alquil. Em outros casos, R^7 é um vinil heterociclo. Em certos casos, R^7 é vinilpiridina. Em alguns casos, R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, triazol, imidazol, amina, amida, alcóxi, OCF_3 e hidróxi, ou R^{11} e R^{12} em conjunto com o carbono aos quais estão ligados a partir de um heterociclo. Em alguns casos, R^{11} e R^{12} são alcóxi, por exemplo, em alguns casos R^{11} e R^{12} são ambos metóxi.

[0108] Em algumas modalidades da fórmula (II), Y é um grupo selecionado dentre:

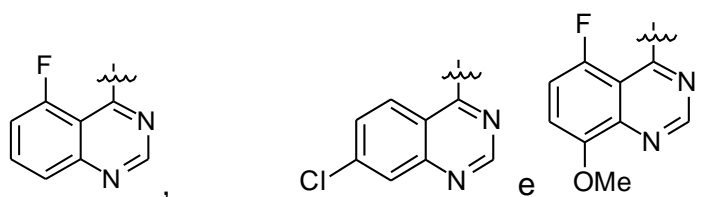




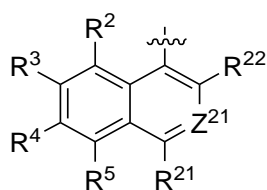


[0109] Em algumas modalidades da fórmula (II), qualquer um de R^1 a R^5 pode ser um halogênio, por exemplo, F, Cl, Br ou I. Em algumas modalidades da fórmula (II), pelo menos um de R^1 a R^5 é um átomo de halogênio. Em algumas modalidades da fórmula (II), pelo menos um de R^1 a R^5 é fluoreto. Em outras modalidades da fórmula (II), pelo menos um de R^1 a R^5 é cloreto. Em outras modalidades da fórmula (II), pelo menos um de R^1 a R^5 é brometo. Em ainda outras modalidades da fórmula (II), pelo menos um de R^1 a R^5 é iodeto.

[0110] Em algumas modalidades da fórmula (II), Y é um grupo selecionado dentre:



[0111] Em algumas modalidades da fórmula (I), Y é um grupo da fórmula (XI):



(XI)

em que:

Z^{21} é selecionado dentre CR^1 e N;

R^1 , R^{21} e R^{22} são independentemente selecionados dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

R^2 e R^5 são independentemente selecionados dentre H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; e

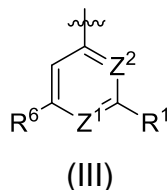
R^3 e R^4 são independentemente selecionados dentre H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; ou R^3 e R^4 , em conjunto com o carbono ao qual estão ligados, formam um anel fundido selecionado dentre heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído.

[0112] Em alguns casos da fórmula (XI), R^1 e R^4 não são hidrogênio. Em alguns casos da fórmula (XI), R^1 , R^3 e R^4 não são hidrogênio. Em alguns casos da fórmula (XI), R^1 , R^3 , R^4 e R^5 não são hidrogênio.

[0113] Em alguns casos da fórmula (XI), Z^{21} é CR^1 e R^1 é selecionado dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, vinil heterociclo (por exemplo, $-CH=CH$ -heterociclo). Em certos casos, o $-vinil$ heterociclo é vinilpiridina (por exemplo, $-CH=CH$ -piridina). Em alguns casos da fórmula (XI), Z^{21} é CR^1 e R^1 é hidrogênio. Em alguns casos, R^1 é C_{1-5} alquil. Em outros casos, Z^{21} é CR^1 e R^1 é um vinil heterociclo. Em certos casos, R^1 é vinilpiridina. Em alguns casos, R^2 e R^5 são ambos hidrogênio. Em alguns casos, R^5 é selecionado dentre C_{1-5} alquil, amina, triazol, imidazol, amida, alcóxi, OCF_3 e hidróxi. Em certos casos, R^5 é alcóxi, por exemplo, metóxi. Em alguns casos, R^3 e R^4 são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, triazol, imidazol, amina, amida, alcóxi, OCF_3 , hidróxi ou R^3 e R^4 em conjunto com o carbono ao qual estão ligados a partir de um heterociclo. Em alguns casos, R^3 e R^4 são alcóxi, por exemplo, em alguns casos, R^3 e R^4 são ambos

metóxi. Em alguns casos, R^5 é metóxi e cada um dentre R^1 - R^4 é hidrogênio. Em alguns casos, R^5 é metóxi, R^1 é $-\text{CH}=\text{CH}$ -heterociclo e cada um dentre R^2 - R^4 é hidrogênio.

[0114] Em algumas modalidades da fórmula (I), Y é um grupo da fórmula (III):



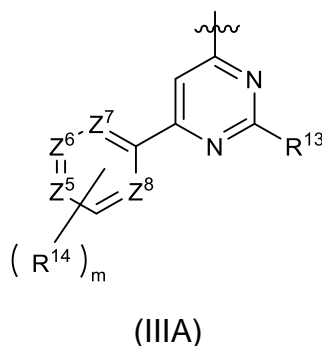
em que:

Z^1 e Z^2 são, cada um, independentemente selecionados dentre CR^1 e N;

cada R^1 é selecionado do grupo que consiste em H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído; e

R^6 é selecionado do grupo que consiste em heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído. Em certas modalidades da fórmula (III), pelo menos um de Z^1 e Z^2 é N. Em certas modalidades da fórmula (III), Z^1 é CH e Z^2 é N. Em certos casos da fórmula (III), Z^1 é N e Z^2 é CH. Em certos casos da fórmula (III), Z^1 é CH e Z^2 é CH. Em certos casos da fórmula (III), Z^1 é N e Z^2 é N.

[0115] Em algumas modalidades da fórmula (III), Y é um grupo da fórmula (IIIA):



em que,

Z^5 , Z^6 , Z^7 e Z^8 são, cada um, independentemente selecionados dentre CR^{14} e N;

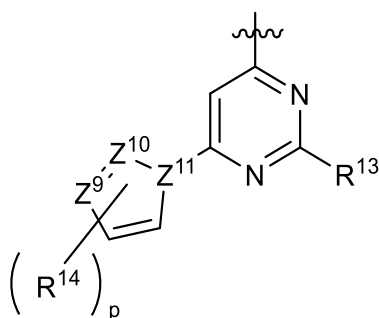
R^{13} é selecionado do grupo que consiste em H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

cada R^{14} é selecionado independentemente do grupo que consiste em H,

OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, -OCF₃, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; e m é 0-5.

[0116] Em alguns casos da fórmula (IIIA), um, e apenas um, dentre Z⁵, Z⁶, Z⁷ e Z⁸ é N. Em alguns casos da fórmula (IIIA), dois, e apenas dois, dentre Z⁵, Z⁶, Z⁷ e Z⁸ são N. Em alguns casos da fórmula (IIIA), Z⁵ é N. Em alguns casos da fórmula (IIIA), Z⁶ é N. Em alguns casos da fórmula (IIIA), Z⁷ é N. Em alguns casos da fórmula (IIIA), Z⁸ é N. Em alguns casos da fórmula (IIIA), Z⁵ e Z⁷ são, cada um, N. Em alguns casos da fórmula (IIIA), Z⁷ e Z⁸ são, cada um, N.

[0117] Em algumas modalidades da fórmula (III), Y é um grupo da fórmula (IIIB):



(IIIB)

em que,

Z⁹, Z¹⁰ e Z¹¹ são, cada um, independentemente selecionados dentre CR¹⁴ e N;

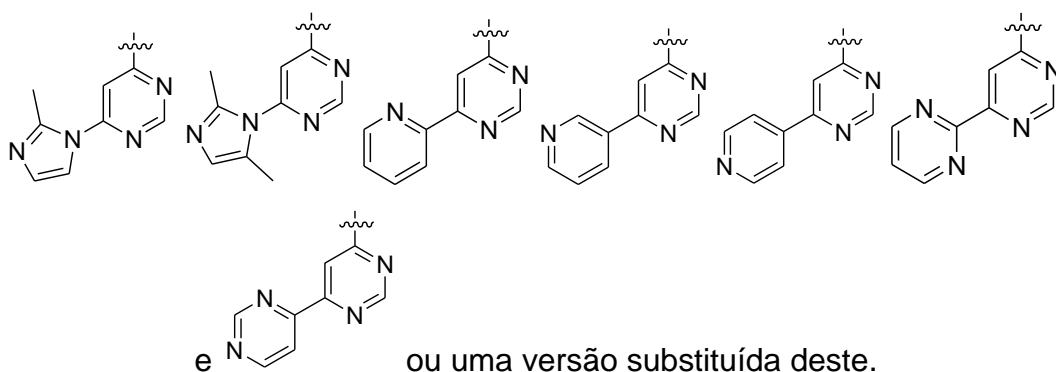
R¹³ é selecionado do grupo que consiste em H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

cada R¹⁴ é selecionado independentemente do grupo que consiste em H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, -OCF₃, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; e p é 0-4.

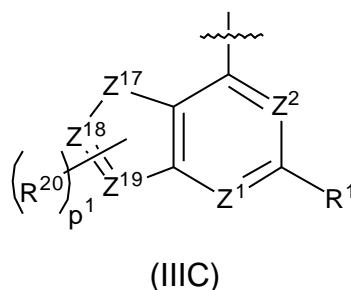
[0118] Em alguns casos da fórmula (IIIB), um, e apenas um, dentre Z⁹, Z¹⁰ e Z¹¹ é N. Em alguns casos da fórmula (IIIB), dois, e apenas dois, dentre Z⁹, Z¹⁰ e Z¹¹ são N. Em alguns casos da fórmula (IIIB), Z⁹ é N. Em alguns casos da fórmula (IIIB), Z¹⁰ é N. Em alguns casos da fórmula (IIIB), Z¹¹ é N. Em alguns casos da fórmula (IIIB), R¹⁴ é selecionado dentre alquil e alquil substituído. Em alguns casos da fórmula (IIIB), p é 0. Em alguns casos da fórmula (IIIB), p é 1. Em alguns casos

da fórmula (IIIB), p é 2.

[0119] Em algumas modalidades da fórmula (III), Y é um grupo selecionado dentre:



[0120] Em algumas modalidades da fórmula (I), Y é um grupo da fórmula (IIIC)



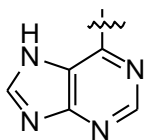
em que,

Z^1 , Z^2 , Z^{17} , Z^{18} e Z^{19} são, cada um, independentemente selecionados dentre CR^{20} e N;

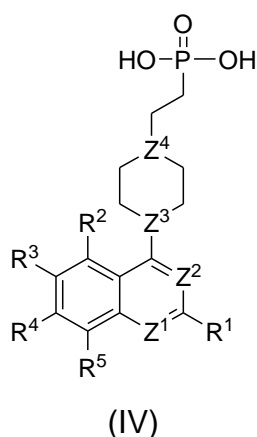
cada R^{20} é selecionado independentemente do grupo que consiste em H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; e p^1 é um número inteiro de 0-4.

Em alguns casos da fórmula (IIIC), Z^1 , Z^2 , Z^{17} e Z^{19} são, cada um, N e Z^{18} é CR^{20} .

Em algumas modalidades da fórmula (IIIC), Y é da estrutura:



[0121] Em algumas modalidades da fórmula (I), a estrutura tem a fórmula (IV):



em que,

Z^1 e Z^2 são, cada um, independentemente selecionados dentre CR^1 e N;

Z^3 e Z^4 são, cada um, independentemente selecionados dentre CR e N, em que R é H, alquil ou alquil substituído;

R^1 é selecionado do grupo que consiste em H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

R^2 e R^5 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído;

R^3 e R^4 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído;

ou R^3 e R^4 , em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um grupo selecionado dentre heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído,

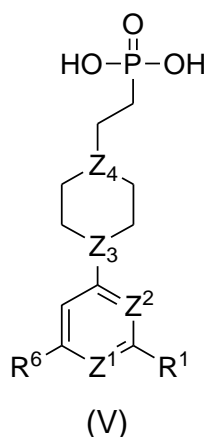
ou um pró-fármaco, um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato destes.

[0122] Em certas modalidades da fórmula (IV), pelo menos um dentre Z^1 e Z^2 é N. Em certas modalidades da fórmula (IV), Z^1 é C e Z^2 é N. Em certos casos da fórmula (IV), Z^1 é N e Z^2 é C. Em certos casos da fórmula (IV), Z^1 é C e Z^2 é C. Em certos casos da fórmula (IV), Z^1 é N e Z^2 é N. Em certas modalidades da fórmula (IV), pelo menos um dentre Z^3 e Z^4 é N. Em certos casos da fórmula (IV), Z^3 é N e Z^4 é N. Em certos casos da fórmula (IV), Z^3 é N e Z^4 é CH. Em certos casos da

fórmula (IV), Z^3 é CH e Z^4 é N. Em certos casos da fórmula (VI), Z^3 é CH e Z^4 é CH.

[0123] Em alguns casos da fórmula (IV), R^1 é selecionado dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, vinil heterociclo (por exemplo, $-\text{CH}=\text{CH}$ -heterociclo). Em certos casos, o $-\text{vinil}$ heterociclo é vinilpiridina (por exemplo, $-\text{CH}=\text{CH}$ -piridina). Em alguns casos da fórmula (IV), R^1 é hidrogênio. Em alguns casos, R^1 é C_{1-5} alquil. Em outros casos, R^1 é um vinil heterociclo. Em certos casos, R^1 é vinilpiridina. Em alguns casos, R^2 e R^5 são ambos hidrogênio. Em alguns casos, R^5 é selecionado dentre C_{1-5} alquil, amina, triazol, imidazol, amida, alcóxi, OCF_3 e hidróxi. Em certos casos, R^5 é alcóxi, por exemplo, metóxi. Em alguns casos, R^3 e R^4 são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, triazol, imidazol, amina, amida, alcóxi, OCF_3 , hidróxi ou R^3 e R^4 juntos com o carbono ao qual estão ligados a partir de um heterociclo. Em alguns casos, R^3 e R^4 são alcóxi, por exemplo, em alguns casos, R^3 e R^4 são ambos metóxi. Em alguns casos, R^5 é metóxi e cada um dentre R^1 - R^4 é hidrogênio. Em alguns casos, R^5 é metóxi, R^1 é $-\text{CH}=\text{CH}$ -heterociclo e cada um dentre R^2 - R^4 é hidrogênio.

[0124] Em algumas modalidades da fórmula (I), a estrutura tem a fórmula (V)



em que:

Z^1 e Z^2 são, cada um, independentemente selecionados dentre CR^1 e N;

Z^3 e Z^4 são, cada um, independentemente selecionados dentre CR e N, em que R é H, alquil ou alquil substituído;

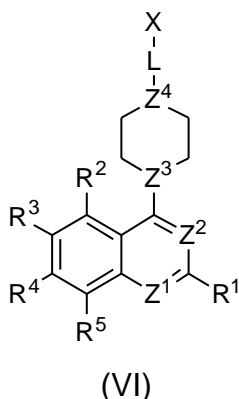
cada R^1 é independentemente selecionado dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

R^6 é selecionado dentre heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído,

ou um pró-fármaco, um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato destes.

[0125] Em certas modalidades da fórmula (V), pelo menos um dentre Z^1 e Z^2 é N. Em certas modalidades da fórmula (V), Z^1 é CH e Z^2 é N. Em certos casos da fórmula (IV), Z^1 é N e Z^2 é CH. Em certos casos da fórmula (V), Z^1 é CH e Z^2 é CH. Em certos casos da fórmula (IV), Z^1 é N e Z^2 é N. Em certas modalidades da fórmula (V), pelo menos um dentre Z^3 e Z^4 é N. Em certos casos da fórmula (V), Z^3 é N e Z^4 é N. Em certos casos da fórmula (V), Z^3 é N e Z^4 é CH. Em certos casos da fórmula (V), Z^3 é CH e Z^4 é N. Em certos casos da fórmula (V), Z^3 é CH e Z^4 é CH.

[0126] Em algumas modalidades da fórmula (I), o inibidor tem a fórmula (VI):



em que,

X é um grupo cabeça hidrofílico selecionado dentre ácido fosfônico, fosfonato, éster fosfonato, fosfato, éster fosfato, tiofosfato, éster tiofosfato, fosforamidato e tiofosforamidato;

L é um ligante;

Z^1 e Z^2 são, cada um, independentemente selecionados dentre CR^1 e N;

Z^3 e Z^4 são, cada um, independentemente selecionados dentre CR e N, em que R é H, alquil ou alquil substituído;

cada R^1 é independentemente selecionado dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

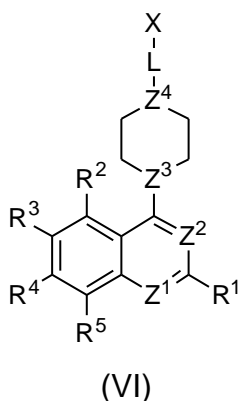
R^2 e R^5 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, halogênio, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído;

R^3 e R^4 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, OH, alquil,

alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-\text{OCF}_3$, halogênio, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; ou R^3 e R^4 , em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um fundido selecionado dentre heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído;

ou um pró-fármaco, um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato destes.

[0127] Em algumas modalidades da fórmula (I), a estrutura tem a fórmula (VI):



em que,

L é selecionado do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$ e $-(\text{CH}_2)_6-$;

X é selecionado do grupo que consiste em , <

R^1 é selecionado do grupo que consiste em H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

R^2 e R^5 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído;

R^3 e R^4 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído;

ou R^3 e R^4 , em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um grupo selecionado dentre heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído,

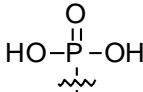
ou um pró-fármaco, um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato destes.

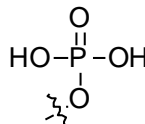
[0128] Em certas modalidades da fórmula (VI), pelo menos um dentre Z^1 e Z^2 é N. Em certos casos da fórmula (VI), Z^1 é C e Z^2 é N. Em certos casos da fórmula (VI), Z^1 é N e Z^2 é C. Em certos casos da fórmula (VI), Z^1 é C e Z^2 é C. Em certos casos da fórmula (VI), Z^1 é N e Z^2 é N. Em certas modalidades da fórmula (VI), pelo menos um dentre Z^3 e Z^4 é N. Em certos casos da fórmula (VI), Z^3 é N e Z^4 é N. Em certos casos da fórmula (VI), Z^3 é N e Z^4 é C. Em certos casos da fórmula (VI), Z^3 é C e Z^4 é N. Em certos casos da fórmula (VI), Z^3 é C e Z^4 é C.

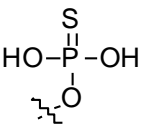
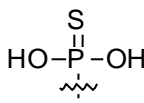
[0129] Em alguns casos da fórmula (VI), R^1 é selecionado dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, vinil heterociclo (por exemplo, $-CH=CH$ -heterociclo). Em certos casos, o $-vinil$ heterociclo é vinilpiridina (por exemplo, $-CH=CH$ -piridina). Em alguns casos da fórmula (VI), R^1 é hidrogênio. Em alguns casos, R^1 é C_{1-5} alquil. Em outros casos, R^1 é um vinil heterociclo. Em certos casos, R^1 é vinilpiridina. Em alguns casos, R^2 e R^5 são ambos hidrogênio. Em alguns casos, R^5 é selecionado dentre C_{1-5} alquil, amina, triazol, imidazol, amida, alcóxi, OCF_3 e hidróxi. Em certos casos, R^5 é alcóxi, por exemplo, metóxi. Em alguns casos, R^3 e R^4 são cada um independentemente selecionados dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, triazol, imidazol, amina, amida, alcóxi, OCF_3 , hidróxi ou R^3 e R^4 juntos com o carbono ao qual estão ligados a partir de um heterociclo. Em alguns casos, R^3 e R^4 são alcóxi, por

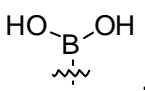
exemplo, em alguns casos, R^3 e R^4 são ambos metóxi. Em alguns casos, R^5 é metóxi e cada um dentre R^1 - R^4 é hidrogênio. Em alguns casos, R^5 é metóxi, R^1 é $-\text{CH}=\text{CH}$ -heterociclo e cada um dentre R^2 - R^4 é hidrogênio.

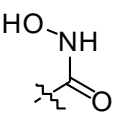
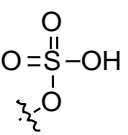
[0130] Em certas modalidades da fórmula (VI), L é $-\text{CH}_2-$. Em certos outros casos da fórmula (VI), L é $-(\text{CH}_2)_2-$.

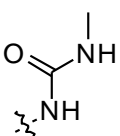
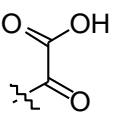
[0131] Em certas modalidades da fórmula (VI), X é . Em certos

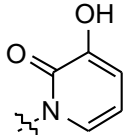
casos da fórmula (VI), X é . Em certos outros casos da fórmula (VI), X é

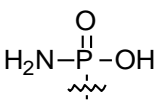
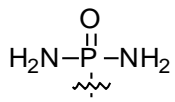
. Em certos casos da fórmula (VI), X é . Em certos outros

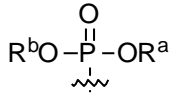
casos da fórmula (VI), X é . Em certas modalidades da fórmula (VI), X é

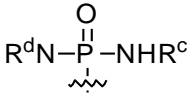
. Em certos casos da fórmula (VI), X é . Em certos outros casos

da fórmula (VI), X é . Em certos casos da fórmula (VI), X é . Em

certos outros casos da fórmula (VI), X é . Em certos casos da fórmula (VI),

X é . Em certos outros casos da fórmula (VI), X é . Em

certos outros casos da fórmula (VI), X é , em que R^a e R^b são, cada um, independentemente selecionados dentre aril, alquil, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$, em que R^e é alquil. Em certos casos da fórmula (VI), X é

, em que R^c e R^d são, cada um, independentemente selecionados

$\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$; R^c e R^d são, cada um, independentemente selecionados dentre $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, alquil, e em que R^e é alquil;

Z^1 e Z^2 são, cada um, independentemente selecionados dentre C e N;

R^1 é selecionado do grupo que consiste em H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

R^2 e R^5 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-\text{OCF}_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído;

R^3 e R^4 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-\text{OCF}_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído;

ou R^3 e R^4 , em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um grupo selecionado dentre heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído,

ou um pró-fármaco, um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato destes.

[0134] Em certas modalidades da fórmula (VII), pelo menos um dentre Z^1 e Z^2 é N. Em certas modalidades da fórmula (VII), Z^1 é C e Z^2 é N. Em certos casos da fórmula (VII), Z^1 é N e Z^2 é C. Em certos casos da fórmula (VII), Z^1 é C e Z^2 é C. Em certos casos da fórmula (VII), Z^1 é N e Z^2 é N.

[0135] Em alguns casos da fórmula (VII), R^1 é selecionado dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, vinil heterociclo (por exemplo, $-\text{CH}=\text{CH}$ -heterociclo). Em certos casos, o $-\text{vinil}$ heterociclo é vinilpiridina (por exemplo, $-\text{CH}=\text{CH}$ -piridina). Em alguns casos da fórmula (VII), R^1 é hidrogênio. Em alguns casos, R^1 é C_{1-5} alquil. Em outros casos, R^1 é um vinil heterociclo. Em certos casos, R^1 é vinilpiridina. Em alguns casos, R^2 e R^5 são ambos hidrogênio. Em alguns casos, R^5 é selecionado dentre C_{1-5} alquil, amina, triazol, imidazol, amida, alcóxi, OCF_3 e hidróxi. Em certos casos, R^5 é alcóxi, por exemplo, metóxi. Em alguns casos, R^3 e R^4 são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, triazol, imidazol, amina, amida, alcóxi, OCF_3 , hidróxi ou R^3 e R^4 juntos com o carbono ao qual estão ligados a partir de um heterociclo. Em alguns casos, R^3 e R^4 são alcóxi, por

exemplo, em alguns casos, R^3 e R^4 são ambos metóxi. Em alguns casos, R^5 é metóxi e cada um dentre R^1 - R^4 é hidrogênio. Em alguns casos, R^5 é metóxi, R^1 é $-\text{CH}=\text{CH}$ -heterociclo e cada um dentre R^2 - R^4 é hidrogênio.

[0136] Em certas modalidades da fórmula (VII), L é $-\text{CH}_2-$. Em certos outros casos da fórmula (VII), L é $-(\text{CH}_2)_2-$.

[0137] Em certas modalidades da fórmula (VII), X é $\text{HO}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})-\text{O}-$. Em certos

casos da fórmula (VII), X é $\text{HO}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})-\text{O}-$. Em certos outros casos da fórmula (VII), X

é $\text{HO}-\text{P}(=\text{S})(\text{OH})-\text{O}-$. Em certos casos da fórmula (VII), X é $\text{HO}-\text{P}(=\text{S})(\text{OH})-\text{O}-$. Em certos outros

casos da fórmula (VII), X é $\text{HO}-\text{B}(\text{OH})_2-$. Em certas modalidades da fórmula (VII), X é

$\text{HO}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$. Em certos casos da fórmula (VII), X é $\text{O}=\text{S}(=\text{O})-\text{O}-$. Em certos outros casos

da fórmula (VII), X é $\text{O}=\text{C}(\text{NH}_2)-\text{NH}-$. Em certos casos da fórmula (VII), X é $\text{O}=\text{C}(\text{OH})-\text{O}-$. Em

certos outros casos da fórmula (VII), X é $\text{O}=\text{C}(\text{OH})-\text{N}-$. Em certos casos da fórmula (VII),

X é $\text{H}_2\text{N}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})-$. Em certos outros casos da fórmula (VII), X é $\text{H}_2\text{N}-\text{P}(=\text{O})(\text{NH}_2)-$. Em

certos outros casos da fórmula (VI), X é $\text{R}^b\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)-$, em que R^a e R^b são, cada um, independentemente selecionados dentre aril, alquil, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$, em que R^e é alquil. Em certos casos da fórmula (VI), X é

$\text{R}^d\text{N}-\text{P}(=\text{O})(\text{NHR}^c)-$, em que R^c e R^d são, cada um, independentemente selecionados

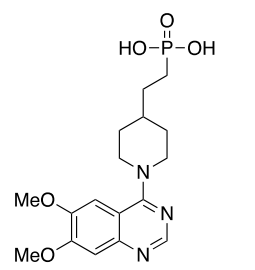
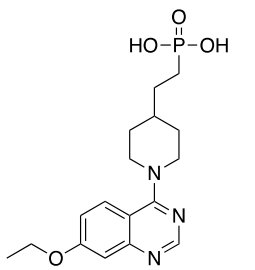
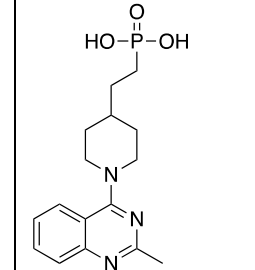
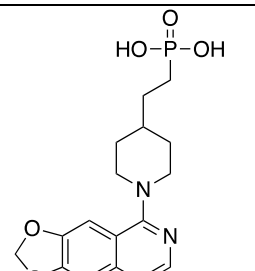
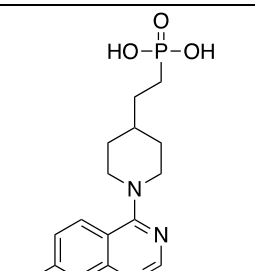
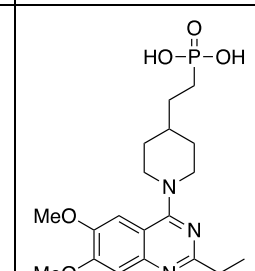
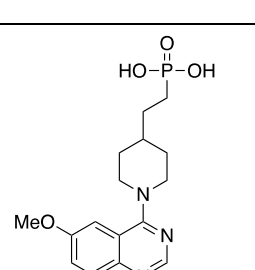
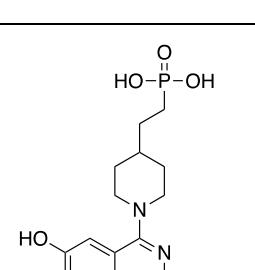
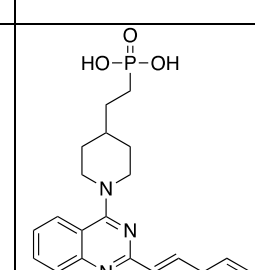
dentre $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{Ore}$ e alquil, em que R^e é alquil. Em certos outros casos da

fórmula (VI), X é $\text{R}^c\text{HN}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)-$, em que R^a é selecionado dentre aril, alquil, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$ e R^c é selecionado dentre $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{Ore}$ e alquil, em que R^e é alquil.

[0138] Será entendido que qualquer um dos grupos hidroxil e amina no grupo X da fórmula (VII) pode ser opcionalmente substituído por qualquer grupo conveniente, por exemplo, um grupo alquil, um grupo alquil substituído, um grupo fenil, um grupo fenil substituído, um grupo éster e similares. Será entendido que qualquer grupo hidrofílico alternativo conveniente pode ser utilizado como grupo X em um composto de fórmula (VII).

[0139] Em certas modalidades, o composto é descrito pela estrutura de um dos compostos da Tabela 1 ou Tabela 2.

Tabela 1: Compostos

Nº	Estrutura	Nº	Estrutura	Nº	Estrutura
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	

10		11		12	
-----------	--	-----------	--	-----------	--

Tabela 1 continuada

Nº	Estrutura	Nº	Estrutura	Nº	Estrutura
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	

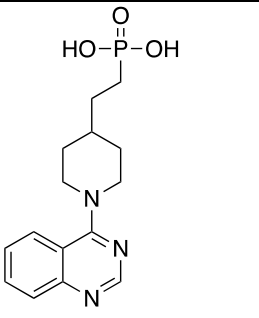
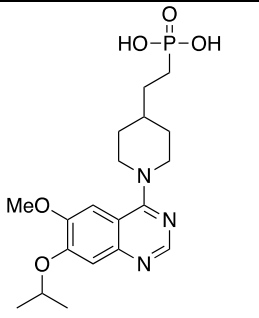
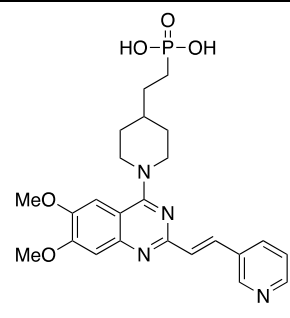
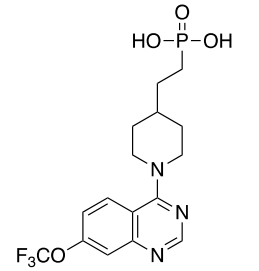
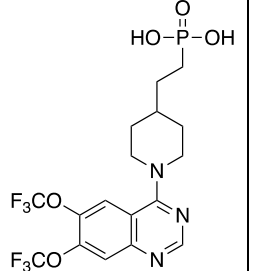
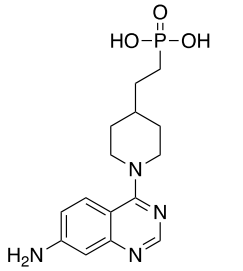
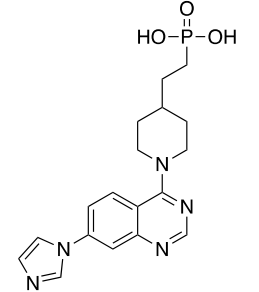
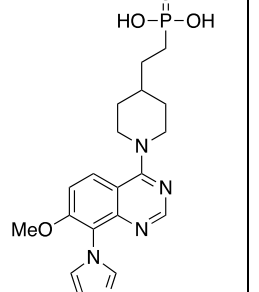
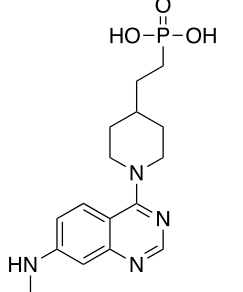
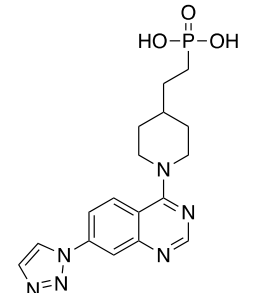
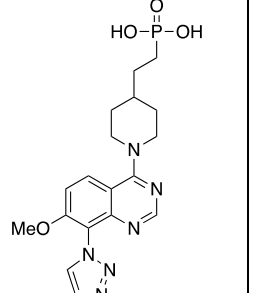
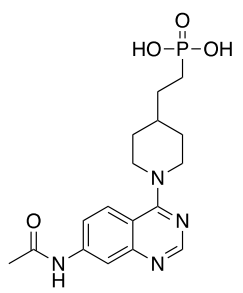
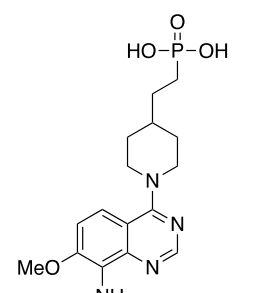
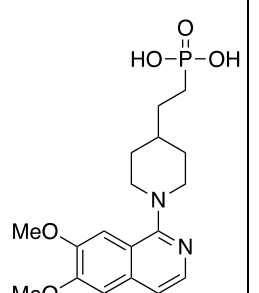
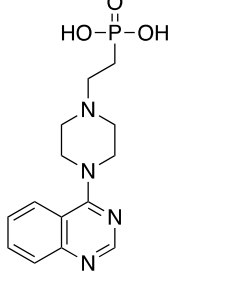
25		26		27	
-----------	---	-----------	---	-----------	---

Tabela 1 continuada

Nº	Estrutura	Nº	Estrutura	Nº	Estrutura
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	

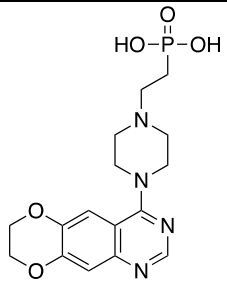
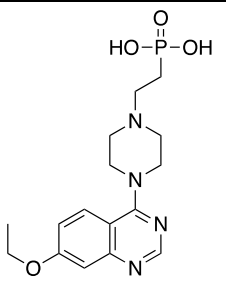
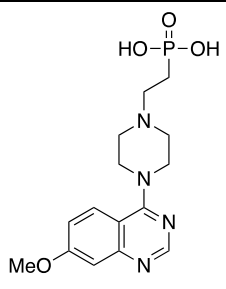
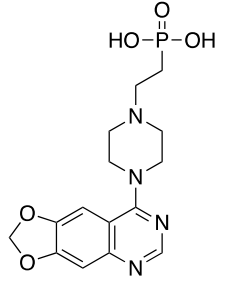
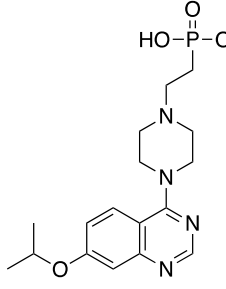
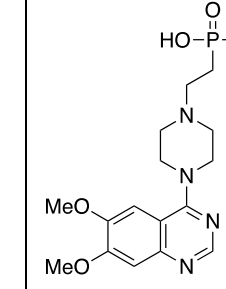
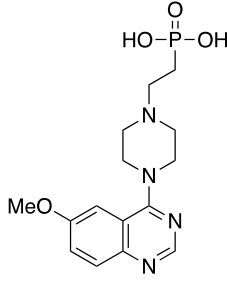
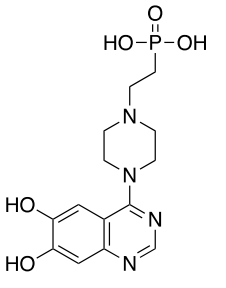
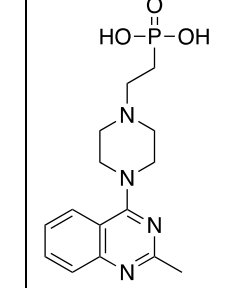
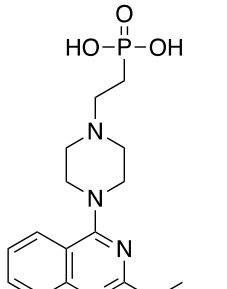
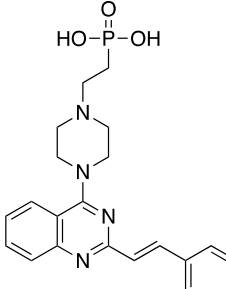
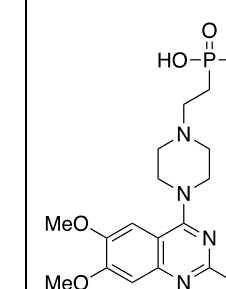
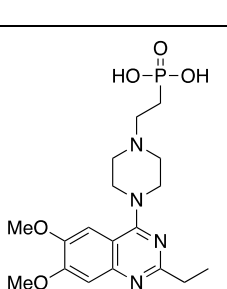
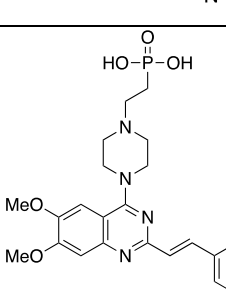
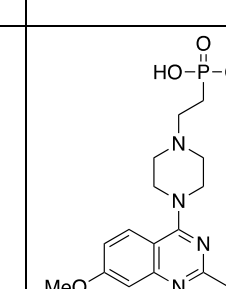
40		41		42	
-----------	---	-----------	---	-----------	---

Tabela 1 continuada

Nº	Estrutura	Nº	Estrutura	Nº	Estrutura
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	

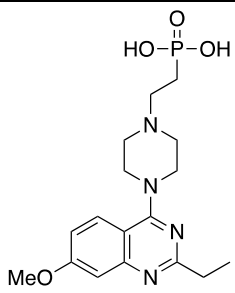
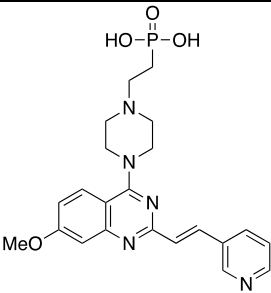
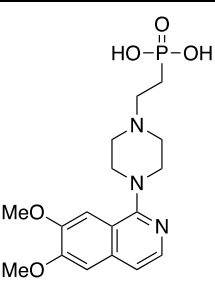
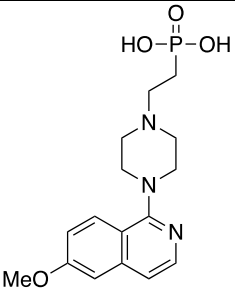
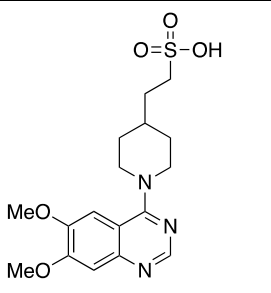
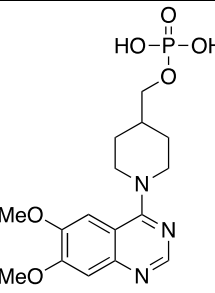
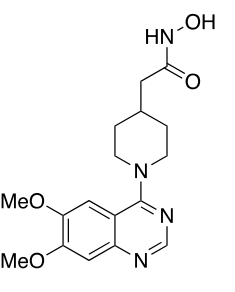
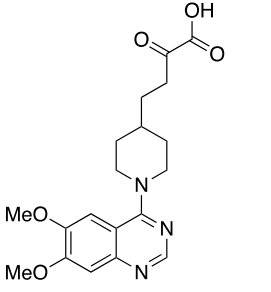
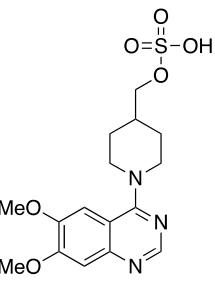
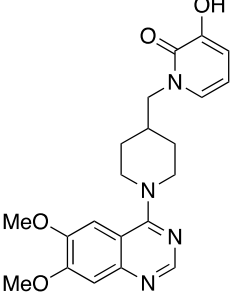
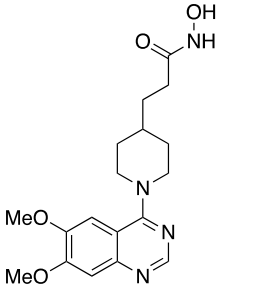
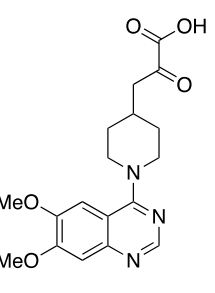
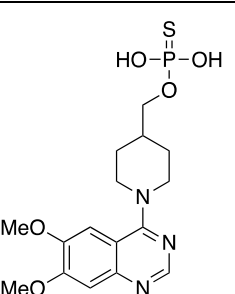
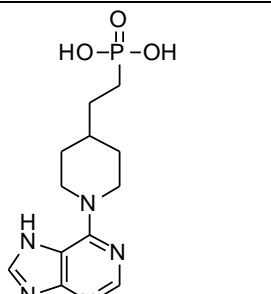
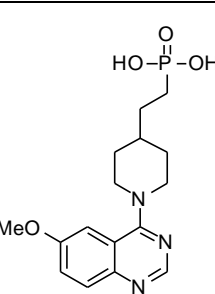
55		56		57	
-----------	---	-----------	---	-----------	---

Tabela 1 continuada

Nº	Estrutura	Nº	Estrutura	Nº	Estrutura
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	

70		71		72	
-----------	--	-----------	--	-----------	--

Tabela 1 continuada

Nº	Estrutura	Nº	Estrutura	Nº	Estrutura
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	

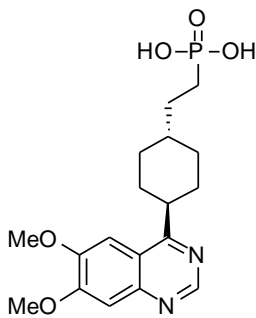
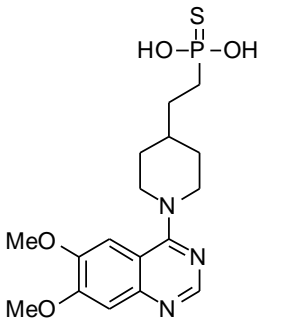
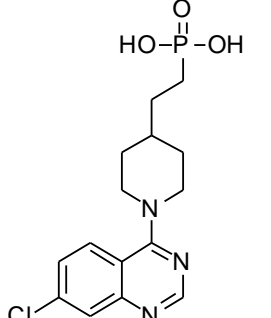
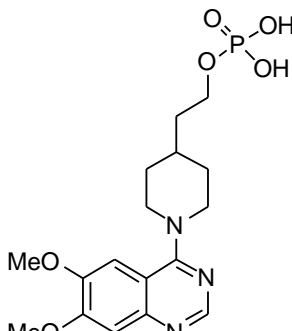
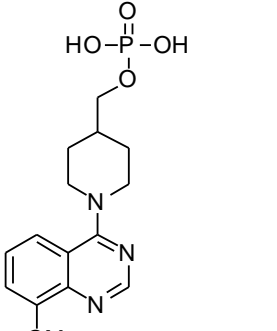
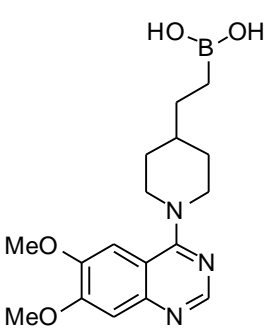
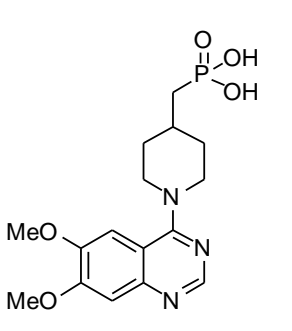
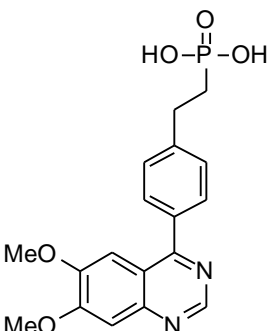
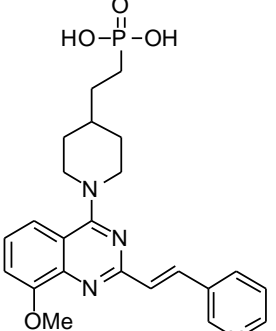
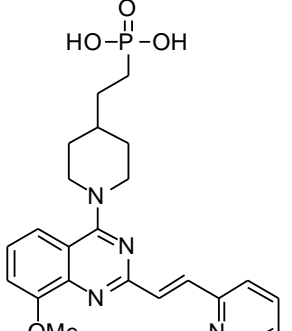
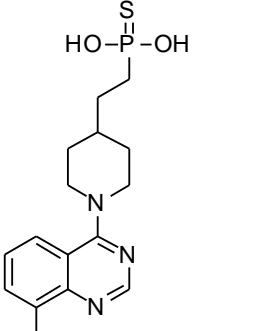
82		83		84	
----	---	----	---	----	---

Tabela 1 continuada

Nº	Estrutura	Nº	Estrutura	Nº	Estrutura
85		86		87	
88		89		90	
91		92			

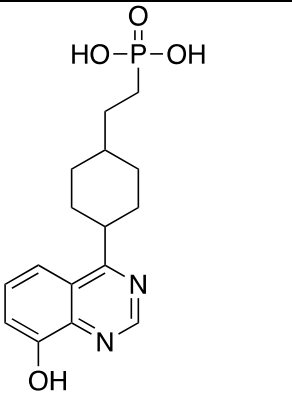
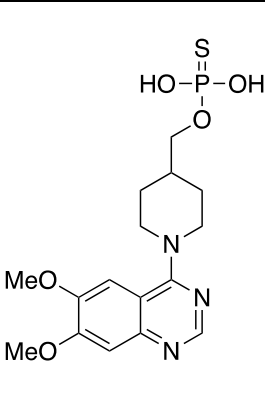
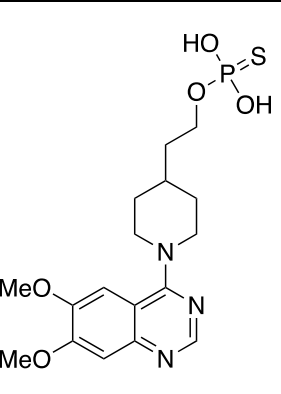
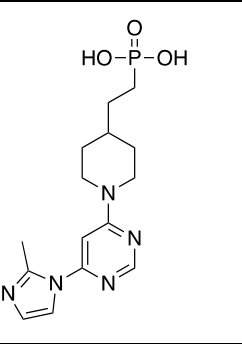
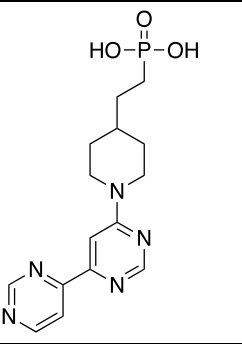
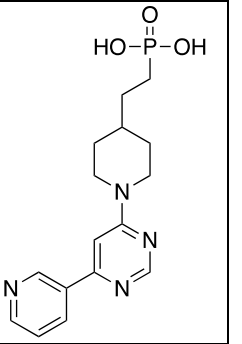
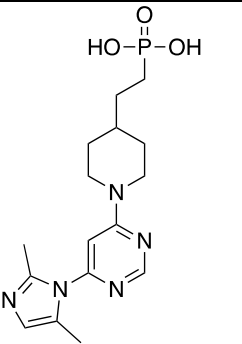
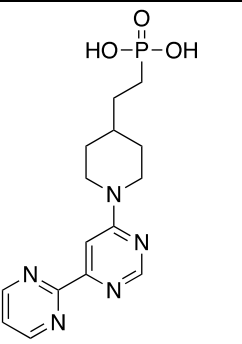
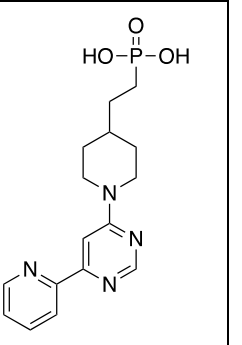
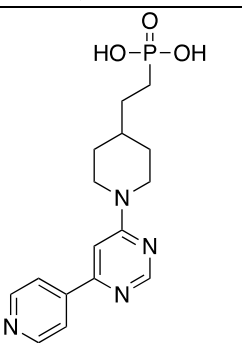
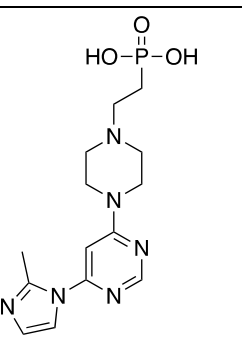
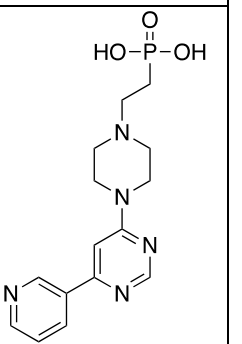
107		108		109	
-----	---	-----	--	-----	---

Tabela 2: Compostos

Cmp	Estrutura	Cmp	Estrutura	Cmp	Estrutura
93		94		95	
96		97		98	
99		100		101	

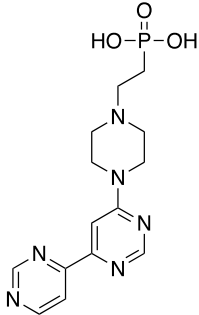
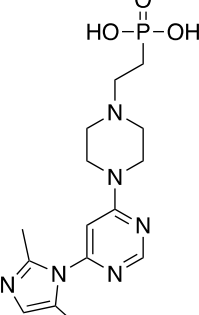
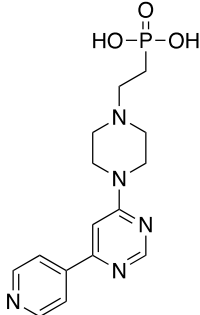
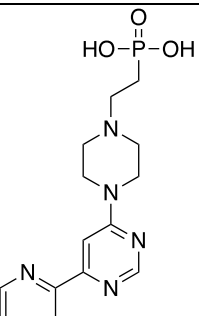
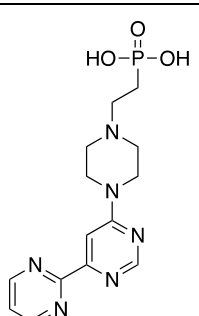
102		103		104	
------------	---	------------	---	------------	---

Tabela 2 continuada

Nº	Estrutura	Nº	Estrutura
105		106	

[0140] Em certas modalidades, o composto é descrito pela estrutura de um dos compostos da Tabela 1 ou Tabela 2. Entende-se que qualquer um dos compostos mostrados na Tabela 1 ou na Tabela 2 pode estar presente na forma de sal. Em alguns casos, a forma de sal do composto é um sal farmacologicamente aceitável. Entende-se que qualquer um dos compostos mostrados na Tabela 1 ou na Tabela 2 pode estar presente na forma de pró-fármaco.

[0141] Os aspectos da presente divulgação incluem compostos inibidores de ENPP1 (por exemplo, conforme descrito neste documento), sais destes (por exemplo, sais farmacologicamente aceitáveis) e/ou formas de solvato, hidrato e/ou pró-fármaco. Além disso, entende-se que, em qualquer composto descrito neste documento, com um ou mais centros quirais, se uma estereoquímica absoluta não for expressamente indicada, então cada centro pode ter, independentemente, a configuração R ou a configuração S ou misturas destas. Será apreciado que todas as permutações de sais, solvatos, hidratos, pró-fármacos e estereoisômeros devem ser abrangidas pela presente divulgação.

[0142] Em algumas modalidades, os compostos inibidores de ENPP1 desta invenção ou uma forma pró-fármaco destes são fornecidos na forma de sais farmacologicamente aceitáveis. Os compostos contendo um grupo heteroaril contendo amina ou nitrogênio podem ser de natureza básica e, portanto, podem

reagir com qualquer número de ácidos inorgânicos e orgânicos para formar sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis. Os ácidos comumente empregados para formar tais sais incluem ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfúrico e fosfórico, bem como ácidos orgânicos como para-toluenossulfônico, metanossulfônico, oxálico, para-bromofenilsulfônico, carbônico, succínico, cítrico, benzoico e ácido acético e ácidos inorgânicos e orgânicos relacionados. Tais sais farmaceuticamente aceitáveis, portanto, incluem sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, fosfato, mono-hidrogenofosfato, di-hidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, terefatalato, sulfonato, xilenossulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartarato, metanossulfonato, propanossulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato, hipurato, gluconato, lactobionato e sais similares. Em certas modalidades específicas, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles formados com ácidos minerais, como ácido clorídrico e ácido bromídrico e aqueles formados com ácidos orgânicos, como ácido fumárico e ácido maleico.

[0143] Em algumas modalidades, os de desta invenção são fornecidos na forma de pró-fármaco. "Pró-fármaco" refere-se a um derivado de um agente ativo que requer uma transformação dentro do corpo para liberar o agente ativo. Em certas modalidades, a transformação é uma transformação enzimática. Com frequência, embora não necessariamente, os pró-fármacos são farmacologicamente inativos até serem convertidos para o agente ativo. "Promoiety" refere-se a uma forma de grupo protetor que, quando usado para mascarar um grupo funcional dentro de um agente ativo, converte o agente ativo em um pró-fármaco. Em alguns casos, a promoiety será ligada ao fármaco por meio de ligação(ões) que são clivadas por meios enzimáticos ou não enzimáticos *in vivo*. Quaisquer formas convenientes de pró-fármacos dos compostos desta invenção podem ser preparadas, por exemplo, de acordo com as estratégias e métodos descritos por Rautio et al. ("Prodrugs: design and clinical applications", Nature

Reviews Drug Discovery 7, 255-270 (fevereiro de 2008)). Em alguns casos, a promoiety está ligada a um grupo cabeça hidrofílico dos compostos desta invenção. Em alguns casos, a promoiety está ligada a um grupo hidróxi ou ácido carboxílico dos compostos desta invenção. Em certos casos, a promoiety é um grupo acil ou acil substituído. Em certos casos, a promoiety é um grupo alquil ou alquil substituído, por exemplo, que forma um grupo funcional éster quando ligado a um grupo cabeça hidrofílico dos compostos desta invenção, por exemplo, um éster fosfonato, um éster fosfato, etc.

[0144] Em algumas modalidades, o composto em questão é um éster de fosfonato ou pró-fármaco de éster de fosfato que pode ser transformado em um composto que inclui um ácido fosfônico ou fosfonato ou um grupo principal de fosfato. Em certas modalidades, o composto pró-fármaco é um dos compostos 74, 77 e 78 da Tabela 1.

[0145] Em algumas modalidades, os compostos desta invenção, pró-fármacos, estereoisômeros ou sais destes são fornecidos na forma de um solvato (por exemplo, um hidrato). O termo "solvato", conforme utilizado neste documento, refere-se a um complexo ou agregado formado por uma ou mais moléculas de um soluto, por exemplo, um pró-fármaco ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e uma ou mais moléculas de um solvente. Tais solvatos são tipicamente sólidos cristalinos com uma razão molar substancialmente fixa de soluto e solvente. Os solventes representativos incluem, a título de exemplo, água, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético e semelhantes. Quando o solvente é água, o solvato formado é um hidrato.

[0146] Em algumas modalidades, os compostos desta invenção são fornecidos por dosagem oral e absorvidos na corrente sanguínea. Em algumas modalidades, a biodisponibilidade oral dos compostos desta invenção é de 30% ou mais. Podem ser feitas modificações nos compostos desta invenção ou em suas formulações usando quaisquer métodos convenientes para aumentar a absorção através do lúmen intestinal ou sua biodisponibilidade.

[0147] Em algumas modalidades, os compostos desta invenção são metabolicamente estáveis (por exemplo, permanecem substancialmente intactos in vivo durante a meia-vida do composto). Em certas modalidades, os compostos têm uma meia-vida (por exemplo, uma meia-vida in vivo) de 5 minutos ou mais, tal como

10 minutos ou mais, 12 minutos ou mais, 15 minutos ou mais, 20 minutos ou mais, 30 minutos ou mais, 60 minutos ou mais, 2 horas ou mais, 6 horas ou mais, 12 horas ou mais, 24 horas ou mais ou ainda mais.

MÉTODOS DE INIBIÇÃO DE ENPP1

[0148] Conforme resumido acima, os aspectos da presente divulgação incluem inibidores de ENPP1 e métodos de inibição usando estes. A ENPP1 é um membro da família das ectonucleotídeo pirofosfatase/fosfodiesterases (ENPP). Como tal, os aspectos dos métodos em questão incluem inibição da atividade da hidrolase de ENPP1 contra o cGAMP. Os inventores descobriram que o cGAMP pode ter funções biológicas extracelulares significativas, que podem ser aprimoradas através do bloqueio da degradação extracelular do cGAMP, por exemplo, hidrólise pela sua enzima de degradação ENPP1. Em certos casos, o alvo da inibição da ENPP1 é extracelular e os compostos inibidores da ENPP1 são impermeáveis às células e, portanto, não são capazes de difusão nas células. Como tal, os métodos desta invenção podem fornecer inibição extracelular seletiva da atividade da hidrolase de ENPP1 e níveis extracelulares de cGAMP aumentados. Como tal, em alguns casos, os compostos inibidores de ENPP1 são compostos que inibem a atividade de ENPP1 extracelularmente. As experiências conduzidas pelos inventores indicam que a inibição da atividade de ENPP1 aumenta a cGAMP extracelular e pode conseqüentemente potencializar a via STING.

[0149] Por inibir uma ENPP1, entende-se que a atividade da enzima diminui em 10% ou mais, tal como 20% ou mais, 30% ou mais, 40% ou mais, 50% ou mais, 60% ou mais, 70% ou mais, 80% ou mais, 90% ou mais, 95% ou mais (por exemplo, em relação a um controle em qualquer ensaio de inibição in vitro conveniente). Em alguns casos, inibir uma ENPP1 significa diminuir a atividade da enzima por um fator de 2 ou mais, tal como 3 ou mais, 5 ou mais, 10 ou mais, 100 ou mais ou 1000 ou mais, em relação à sua atividade normal (por exemplo, em relação a um controle como medido por qualquer ensaio conveniente).

[0150] Em alguns casos, o método é um método de inibição de ENPP1 em uma amostra. O termo "amostra", conforme utilizado neste documento, refere-se a um material ou mistura de materiais, tipicamente, embora não necessariamente, em forma de fluido, contendo um ou mais componentes de interesse.

[0151] Em algumas modalidades, é fornecido um método de inibição de ENPP1, o método compreendendo o contato de uma amostra com um inibidor de ENPP1 impermeável a célula para inibir a atividade de hidrólise de cGAMP da ENPP1. Em alguns casos, a amostra é uma amostra celular. Em alguns casos, a amostra compreende cGAMP. Em certos casos, os níveis de cGAMP são elevados na amostra celular (por exemplo, em relação a uma amostra de controle sem contato com o inibidor). Os métodos desta invenção podem proporcionar níveis aumentados de cGAMP. "Nível aumentado de cGAMP" significa um nível de cGAMP em uma amostra celular em contato com um composto em questão, onde o nível de cGAMP na amostra é aumentado em 10% ou mais, tal como 20% ou mais, 30% ou mais, 40% ou mais, 50% ou mais, 60% ou mais, 70% ou mais, 80% ou mais, 90% ou mais, 100% ou mais ou ainda mais, em relação a uma amostra de controle que não entra em contato com o agente.

[0152] Em certas modalidades, o inibidor de ENPP1 impermeável a célula é um inibidor conforme definido neste documento. Em algumas modalidades, o inibidor de ENPP1 impermeável a célula é um inibidor de acordo com qualquer uma das fórmulas **I**, **IV V**, **VI** ou **VII**. Em alguns casos, o inibidor de ENPP1 impermeável a célula é qualquer um dos compostos **1-106**.

[0153] Em algumas modalidades, o inibidor de ENPP1 é permeável a célula. Em algumas modalidades, é fornecido um método de inibição de ENPP1, o método compreendendo o contato de uma amostra com um inibidor de ENPP1 permeável a célula para inibir ENPP1.

[0154] Em algumas modalidades, os compostos em questão têm um perfil de inibição de ENPP1 que reflete a atividade contra enzimas adicionais. Em algumas modalidades, os compostos em questão inibem especificamente ENPP1 sem inibição indesejada de uma ou mais outras enzimas.

[0155] Em algumas modalidades, os compostos da divulgação interferem na interação de cGAMP e ENPP1. Por exemplo, os compostos em questão podem atuar para aumentar o cGAMP extracelular ao inibir a atividade da hidrolase de ENPP1 contra o cGAMP. Sem estar ligado a nenhuma teoria em particular, acredita-se que o aumento de cGAMP extracelular ativa a via STING.

[0156] Em algumas modalidades, os compostos em questão inibem a ENPP1, conforme determinado por um ensaio de inibição, por exemplo, por um

ensaio que determina o nível de atividade da enzima em um sistema livre de células ou em uma célula após o tratamento com um composto em questão, em relação um controle, ao medir o valor de IC_{50} ou EC_{50} , respectivamente. Em certas modalidades, os compostos em questão têm um valor de IC_{50} (ou valor de EC_{50}) de 10 μ M ou menos, tal como 3 μ M ou menos, 1 μ M ou menos, 500 nM ou menos, 300 nM ou menos, 200 nM ou menos, 100 nM ou menos, 50 nM ou menos, 30 nM ou menos, 10 nM ou menos, 5 nM ou menos, 3 nM ou menos, 1 nM ou menos ou até menor.

[0157] Conforme resumido acima, os aspectos da divulgação incluem métodos de inibição da ENPP1. Um composto em questão (por exemplo, conforme descrito neste documento) pode inibir a atividade da ENPP1 na faixa de 10% a 100%, por exemplo, por 10% ou mais, 20% ou mais, 30% ou mais, 40% ou mais, 50% ou mais, 60% ou mais, 70% ou mais, 80% ou mais ou 90% ou mais. Em certos ensaios, um composto em questão pode inibir seu alvo com um IC_{50} de 1×10^{-6} M ou menos (por exemplo, 1×10^{-6} M ou menos, 1×10^{-7} M ou menos, 1×10^{-8} M ou menos, 1×10^{-9} M ou menos, 1×10^{-10} M ou menos, ou 1×10^{-11} M ou menos).

[0158] Os protocolos que podem ser empregados na determinação da atividade de ENPP1 são vários e incluem, mas não estão limitados a, ensaios sem células, por exemplo, ensaios de ligação; ensaios usando enzimas purificadas, ensaios celulares nos quais um fenótipo celular é medido, por exemplo, ensaios de expressão gênica; e ensaios *in vivo* que envolvem um animal em particular (que, em certas modalidades, pode ser um modelo animal para uma condição relacionada ao patógeno alvo).

[0159] Em algumas modalidades, o método em questão é um método *in vitro* que inclui o contato de uma amostra com um composto em questão que inibe especificamente ENPP1. Em certas modalidades, suspeita-se que a amostra contenha ENPP1 e o método em questão compreende ainda avaliar se o composto inibe ENPP1.

[0160] Em certas modalidades, o composto em questão é um composto modificado que inclui uma marcação, por exemplo, uma marcação fluorescente, e o método em questão inclui ainda a detecção da marcação, se presente, na amostra, por exemplo, usando detecção óptica.

[0161] Em certas modalidades, o composto é modificado com um suporte

ou com grupos de afinidade que se ligam a um suporte (por exemplo, biotina), de modo que qualquer amostra que não se ligue ao composto possa ser removida (por exemplo, por lavagem). A ENPP1 especificamente ligada, se presente, pode então ser detectada usando quaisquer meios convenientes, como por exemplo, usando a ligação de uma sonda específica de alvo marcada ou usando um reagente reativo de proteína fluorescente.

[0162] Em outra modalidade do método em questão, sabe-se que a amostra contém ENPP1.

[0163] Em algumas modalidades, o método é um método para reduzir a proliferação de células cancerígenas, onde o método inclui o colocar a célula em contato com uma quantidade eficaz de um composto inibidor de ENPP1 em questão (por exemplo, conforme descrito neste documento) para reduzir a proliferação de células cancerígenas. Em certos casos, os compostos inibidores de ENPP1 em questão podem agir intracelularmente. O método pode ser realizado em combinação com um agente quimioterápico (por exemplo, conforme descrito neste documento). As células cancerígenas podem ser *in vitro* ou *in vivo*. Em certos casos, o método inclui colocar a célula em contato com um composto inibidor de ENPP1 (por exemplo, conforme descrito neste documento) e colocar a célula em contato com um agente quimioterápico. Quaisquer células cancerígenas convenientes podem ser direcionadas.

MÉTODOS DE TRATAMENTO

[0164] Os aspectos da presente divulgação incluem métodos para inibir a atividade da hidrolase de ENPP1 contra cGAMP para aumentar os níveis de cGAMP e/ou modulação a jusante (por exemplo, ativação) da via STING. Os inventores descobriram que o cGAMP está presente no espaço extracelular e que a ENPP1 pode controlar os níveis extracelulares de cGAMP. Os inventores também descobriram que o cGAMP pode ter funções biológicas extracelulares significativas *in vivo* (por exemplo, ver FIGS. 3A-4C). Os resultados descritos e demonstrados neste documento indicam que a inibição de ENPP1 de acordo com os métodos em questão pode modular a atividade de STING *in vivo* e, assim, encontrar uso no tratamento de uma variedade de doenças, por exemplo, como um alvo para imunoterapia contra o câncer. Como tal, os métodos em questão podem fornecer inibição extracelular seletiva da atividade de ENPP1 (por exemplo, atividade de

hidrolase do cGAMP) para aumentar os níveis extracelulares de cGAMP e ativar a via do estimulador de genes do interferon (STING). Em alguns casos, o método em questão é um método para aumentar uma resposta mediada por STING em um sujeito. Em alguns casos, o método em questão é um método para modular uma resposta imune em um sujeito.

[0165] Uma "resposta mediada por STING" refere-se a qualquer resposta mediada por STING, incluindo, mas não se limitando a, respostas imunes, por exemplo, a patógenos bacterianos, patógenos virais e patógenos eucarióticos. Ver, por exemplo, Ishikawa et al. *Immunity* 29: 538-550 (2008); Ishikawa et al. *Nature* 461: 788-792 (2009); e Sharma et al. *Immunity* 35: 194-207 (2011). O STING também funciona em certas doenças autoimunes iniciadas pelo reconhecimento inadequado de DNA próprio (ver, por exemplo, Gall et al. *Immunity* 36: 120-131 (2012), bem como para a indução de imunidade adaptativa em resposta a vacinas de DNA (ver, por exemplo, Ishikawa et al. *Nature* 461: 788-792 (2009). Aumentar uma resposta mediada por STING em um sujeito significa um aumento em uma resposta mediada por STING em um sujeito em comparação com um sujeito de controle (por exemplo, um sujeito que não foi administrado com um composto em questão). Em alguns casos, o sujeito é humano e os compostos e métodos em questão fornecem a ativação de STING humano. Em alguns casos, a resposta mediada por STING inclui modulação de uma resposta imune. Em alguns casos, o método em questão é um método para modular uma resposta imune em um sujeito.

[0166] Em alguns casos, a resposta mediada por STING inclui aumentar a produção de um interferon (por exemplo, um interferon tipo I (IFN), interferon tipo III (IFN)) em um sujeito. Os interferons (IFNs) são proteínas com uma variedade de atividades biológicas, por exemplo, antivirais, imunomoduladoras e antiproliferativas. Os IFNs são polipeptídeos de cadeia única específicos de espécies relativamente pequenos produzidos por células de mamíferos em resposta à exposição a uma variedade de indutores, tais como vírus, polipeptídeos, mitógenos e similares. Os interferons protegem tecidos e células de animais contra ataques virais e são um importante mecanismo de defesa do hospedeiro. Os interferons podem ser classificados como interferons Tipo-I, Tipo-II e Tipo-III. Interferons Tipo-I de mamíferos de interesse incluem IFN- α (alfa), IFN- β (beta), IFN- κ (kappa), IFN- δ (delta), IFN- ϵ (epsilon), IFN- τ (tau), IFN- ω (ômega) e IFN- ζ (zeta,

também conhecido como limitina).

[0167] Os interferons encontram uso no tratamento de uma variedade de cânceres, uma vez que essas moléculas têm atividade anticâncer que atua em vários níveis. As proteínas interferon podem inibir diretamente a proliferação de células tumorais humanas. Em alguns casos, a atividade antiproliferativa também é sinérgica com uma variedade de agentes quimioterápicos aprovados, tal como cisplatina, 5FU e paclitaxel. A atividade imunomoduladora das proteínas interferon também pode levar à indução de uma resposta imune antitumoral. Esta resposta inclui a ativação de células NK, estimulação da atividade de macrófagos e indução da expressão superficial do MHC classe I, levando à indução da atividade de linfócitos T citotóxicos antitumorais. Além disso, os interferons desempenham um papel na apresentação cruzada de antígenos no sistema imunológico. Além disso, alguns estudos indicam ainda que a proteína IFN- β pode ter atividade angiogênica. A angiogênese, nova formação de vasos sanguíneos, é crítica para o crescimento de tumores sólidos. O IFN- β pode inibir a angiogênese ao inibir a expressão de fatores pró-angiogênicos, tais como bFGF e VEGF. As proteínas interferon também podem inibir a invasividade tumoral ao modular a expressão de enzimas, tais como collagenase e elastase, que são importantes na remodelação tecidual.

[0168] Os aspectos dos métodos incluem a administração a um sujeito com câncer de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de ENPP1 para tratar o sujeito de câncer. Em alguns casos, o sujeito é um que é diagnosticado ou suspeito de ter câncer. Quaisquer inibidores convenientes de ENPP1 podem ser utilizados nos métodos de tratamento do câncer em questão. Em certos casos, o composto inibidor de ENPP1 é um composto conforme descrito neste documento. Em certos casos, o inibidor de ENPP1 é um composto impermeável a célula. Em certos casos, o inibidor de ENPP1 é um composto permeável a célula. Em certos casos, o câncer é um câncer de tumor sólido. Em certos casos, o câncer é selecionado dentre adrenal, de fígado, de rim, de bexiga, de mama, de cólon, gástrico, de ovário, cervical, uterino, esofágico, colorretal, de próstata, pancreático, de pulmão (de células pequenas e não pequenas), de tireoide, carcinomas, sarcomas, glioblastomas, melanoma e vários tumores de cabeça e pescoço. Em alguns casos, o câncer é câncer de mama. Em algumas modalidades, o câncer é

linfoma.

[0169] Os aspectos dos métodos incluem a administração a um sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de ENPP1 impermeável a célula para inibir a hidrólise de cGAMP e tratar o câncer no sujeito. Em certos casos, o câncer é um câncer de tumor sólido. Em certos casos, o câncer é selecionado dentre adrenal, de fígado, de rim, de bexiga, de mama, de cólon, gástrico, de ovário, cervical, uterino, esofágico, colorretal, de próstata, pancreático, de pulmão (de células pequenas e não pequenas), de tireoide, carcinomas, sarcomas, glioblastomas, melanoma e vários tumores de cabeça e pescoço. Em determinadas modalidades, o câncer é câncer de mama. Em alguns casos, o câncer é linfoma.

[0170] Em algumas modalidades dos métodos divulgados neste documento, o inibidor de ENPP1 impermeável a célula é um inibidor de qualquer uma das fórmulas **I, IV, V, VI** ou **VII**. Em alguns casos, o inibidor de ENPP1 impermeável a célula é qualquer um dos compostos **1-106**.

[0171] Em algumas modalidades dos métodos divulgados neste documento, o inibidor de ENPP1 é permeável a célula.

[0172] Desta forma, os aspectos do método incluem o contato de uma amostra com um composto em questão (por exemplo, como descrito acima) sob condições pelas quais o composto inibe ENPP1. Qualquer protocolo conveniente para colocar o composto em contato com a amostra pode ser empregado. O protocolo específico que é empregado pode variar, por exemplo, dependendo se a amostra é *in vitro* ou *in vivo*. Para protocolos *in vitro*, o contato da amostra com o composto pode ser alcançado usando qualquer protocolo conveniente. Em alguns casos, a amostra inclui células que são mantidas em um meio de cultura adequado e o complexo é introduzido no meio de cultura. Para protocolos *in vivo*, qualquer protocolo de administração conveniente pode ser empregado. Dependendo da potência do composto, as células de interesse, o modo de administração, o número de células presentes, vários protocolos podem ser empregados.

[0173] Em algumas modalidades, o método em questão é um método de tratamento de um sujeito para o câncer. Em algumas modalidades, o método em questão inclui a administração ao sujeito de uma quantidade eficaz de um composto em questão (por exemplo, conforme descrito neste documento) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. O composto em questão pode ser administrado

como parte de uma composição farmacêutica (por exemplo, conforme descrito neste documento). Em certos casos do método, o composto que é administrado é um composto de uma das fórmulas (I), (IV), (V), (VI) ou (VII). Em certos casos do método, o composto que é administrado é descrito por um dos compostos da Tabela 1 ou 2.

[0174] Em algumas modalidades, uma “quantidade eficaz” é uma quantidade de um composto em questão que, quando administrado a um indivíduo em uma ou mais doses, em monoterapia ou em terapia combinada, é eficaz para inibir a ENPP1 em cerca de 20% (inibição de 20%), pelo menos cerca de 30% (inibição de 30%), pelo menos cerca de 40% (inibição de 40%), pelo menos cerca de 50% (inibição de 50%), pelo menos cerca de 60% (inibição de 60%), pelo menos cerca de 70% (inibição de 70%), pelo menos cerca de 80% (inibição de 80%) ou pelo menos cerca de 90% (inibição de 90%), em comparação com a atividade da ENPP1 no indivíduo na ausência de tratamento com o composto ou, alternativamente, comparado à atividade da ENPP1 no indivíduo antes ou após o tratamento com o composto.

[0175] Em algumas modalidades, uma “quantidade terapeuticamente eficaz” é uma quantidade de um composto em questão que, quando administrada a um indivíduo em uma ou mais doses, em monoterapia ou em terapia combinada, é eficaz para diminuir a carga tumoral no sujeito em cerca de 20%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80% ou pelo menos cerca de 90%, em comparação com a carga tumoral no indivíduo na ausência de tratamento com o composto, ou alternativamente, em comparação com a carga tumoral no sujeito antes ou após o tratamento com o composto. Conforme usado neste documento, o termo “carga tumoral” refere-se à massa total de tecido tumoral portada por um sujeito com câncer.

[0176] Em algumas modalidades, uma “quantidade terapeuticamente eficaz” é uma quantidade de um composto em questão que, quando administrada a um indivíduo em uma ou mais doses, em monoterapia ou em terapia combinada, é eficaz para reduzir a dose de radioterapia necessária para observar o encolhimento do tumor no sujeito em cerca de 20%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo

menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80% ou pelo menos cerca de 90%, em comparação com a dose de radioterapia necessária para observar o encolhimento do tumor no indivíduo na ausência de tratamento com o composto.

[0177] Em algumas modalidades, uma “quantidade terapeuticamente eficaz” de um composto é uma quantidade que, quando administrada em uma ou mais doses a um indivíduo com câncer, é eficaz para atingir 1,5 log, 2 log e 2,5 log, uma redução de 3 log, 3,5 log, 4 log, 4,5 log ou 5 log no tamanho do tumor.

[0178] Em algumas modalidades, uma quantidade eficaz de um composto é uma quantidade que varia de cerca de 50 ng/ml a cerca de 50 µg/ml (por exemplo, de cerca de 50 ng/ml a cerca de 40 µg/ml, de cerca de 30 ng/ml a cerca de 20 µg/ml, de cerca de 50 ng/ml a cerca de 10 µg/ml, de cerca de 50 ng/ml a cerca de 1 µg/ml, de cerca de 50 ng/ml a cerca de 800 ng/ml, de cerca de 50 ng/ml a cerca de 700 ng/ml, de cerca de 50 ng/ml a cerca de 600 ng/ml, de cerca de 50 ng/ml a cerca de 500 ng/ml, de cerca de 50 ng/ml a cerca de 400 ng/ml, de cerca de 60 ng/ml a cerca de 400 ng/ml, de cerca de 70 ng/ml a cerca de 300 ng/ml, de cerca de 60 ng/ml a cerca de 100 ng/ml, de cerca de 65 ng/ml a cerca de 85 ng/ml, de cerca de 70 ng/ml a cerca de 90 ng/ml, de cerca de 200 ng/ml a cerca de 900 ng/ml, de cerca de 200 ng/ml a cerca de 800 ng/ml, de cerca de 200 ng/ml a cerca de 700 ng/ml, de cerca de 200 ng/ml a cerca de 600 ng/ml, de cerca de 200 ng/ml a cerca de 500 ng/ml, de cerca de 200 ng/ml a cerca de 400 ng/ml ou de cerca de 200 ng/ml a cerca de 300 ng/ml).

[0179] Em algumas modalidades, uma quantidade eficaz de um composto é uma quantidade que varia de cerca de 10 pg a cerca de 100 mg, por exemplo, de cerca de 10 pg a cerca de 50 pg, de cerca de 50 pg a cerca de 150 pg, de cerca de 150 pg a cerca de 250 pg, de cerca de 250 pg a cerca de 500 pg, de cerca de 500 pg a cerca de 750 pg, de cerca de 750 pg a cerca de 1 ng, de cerca de 1 ng a cerca de 10 ng, de cerca de 10 ng a cerca de 50 ng, de cerca de 50 ng a cerca de 150 ng, de cerca de 150 ng a cerca de 250 ng, de cerca de 250 ng a cerca de 500 ng, de cerca de 500 ng a cerca de 750 ng, de cerca de 750 ng a cerca de 1 µg, de cerca de 1 µg a cerca de 10 µg, de cerca de 10 µg a cerca de 50 µg, de cerca de 50 µg a cerca de 150 µg, de cerca de 150 µg a cerca de 250 µg, de cerca de 250 µg a cerca de 500 µg, de cerca de 500 µg a cerca de 750 µg, de cerca de 750 µg a cerca de 1 mg, de cerca de 1 mg a cerca de 50 mg, de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg ou

de cerca de 50 mg a cerca de 100 mg. A quantidade pode ser uma dose única ou pode ser uma quantidade diária total. A quantidade diária total pode variar de 10 pg a 100 mg, ou pode variar de 100 mg a cerca de 500 mg, ou pode variar de 500 mg a cerca de 1000 mg.

[0180] Em algumas modalidades, uma dose única de um composto é administrada. Em outras modalidades, doses múltiplas são administradas. Onde doses múltiplas são administradas durante um período de tempo, o composto pode ser administrado duas vezes ao dia (qid), diariamente (qd), a cada dois dias (qod), a cada três dias, três vezes por semana (tiw) ou duas vezes por semana (biw) por um período de tempo. Por exemplo, um composto é administrado qid, qd, qod, tiw ou biw durante um período de um dia a cerca de 2 anos ou mais. Por exemplo, um composto é administrado em qualquer uma das frequências mencionadas por uma semana, duas semanas, um mês, dois meses, seis meses, um ano ou dois anos ou mais, dependendo de vários fatores.

[0181] A administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto em questão a um indivíduo com câncer pode resultar em um ou mais dentre: 1) uma redução na carga tumoral; 2) uma redução na dose de radioterapia necessária para efetuar o encolhimento do tumor; 3) uma redução na propagação de um câncer de uma célula para outra célula em um indivíduo; 4) redução da morbidade ou mortalidade nos resultados clínicos; 5) encurtamento da duração total do tratamento quando combinado com outros agentes anticâncer; e 6) uma melhoria em um indicador de resposta à doença (por exemplo, uma redução em um ou mais sintomas de câncer). Qualquer um dos vários métodos pode ser usado para determinar se um método de tratamento é eficaz. Por exemplo, uma amostra biológica obtida de um indivíduo que foi tratado com um método em questão pode ser testada.

[0182] Qualquer um dos compostos descritos neste documento pode ser utilizado nos métodos de tratamento em questão. Em certos casos, o composto é de uma das fórmulas I, IV ou V. Em certos casos, o composto é um dos compostos da Tabela 1 ou 2. Em alguns casos, o composto que é utilizado nos métodos em questão não é permeável nas células. Em alguns casos, o composto que é utilizado nos métodos em questão possui baixa permeabilidade celular.

[0183] Em algumas modalidades, o composto inibe especificamente a

ENPP1. Em algumas modalidades, o composto modula a atividade do cGAMP. Em algumas modalidades, o composto interfere na interação de ENPP1 e cGAMP. Em algumas modalidades, o composto resulta na ativação da via STING.

[0184] Em algumas modalidades, o sujeito é mamífero. Em certos casos, o sujeito é um ser humano. Outros sujeitos podem incluir animais domésticos (por exemplo, cães e gatos), gado (por exemplo, vacas, porcos, cabras, cavalos e similares), roedores (por exemplo, camundongos, porquinhos-da-índia e ratos, por exemplo, como em modelos animais de doença), assim como primatas não humanos (por exemplo, chimpanzés e macacos). O sujeito pode estar em necessidade de tratamento para o câncer. Em alguns casos, os métodos em questão incluem o diagnóstico de câncer, incluindo qualquer um dos cânceres descritos neste documento. Em algumas modalidades, o composto é administrado como uma preparação farmacêutica.

[0185] Em certas modalidades, o composto inibidor de ENPP1 é um composto modificado que inclui um marcador e o método inclui ainda a detecção do marcador no sujeito. A seleção do marcador depende dos meios de detecção. Quaisquer sistemas convenientes de marcação e detecção podem ser usados nos métodos em questão, ver, por exemplo, Baker, "The whole Picture", Nature, 463, 2010, p977-980. Em certas modalidades, o composto inclui um marcador fluorescente adequado para detecção óptica. Em certas modalidades, o composto inclui um radiomarcador para detecção usando tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT). Em alguns casos, o composto inclui um marcador paramagnético adequado para detecção tomográfica. O composto em questão pode ser marcado, conforme descrito acima, embora em alguns métodos, o composto não seja marcado e um agente de marcação secundário seja usado para geração de imagens.

Terapias de Combinação

[0186] Os compostos em questão podem ser administrados a um sujeito sozinho ou em combinação com um agente ativo adicional, ou seja, um segundo agente ativo. Métodos terapêuticos de combinação em que os compostos inibidores de ENPP1 em questão podem ser utilizados em combinação com um segundo agente ativo ou uma terapia adicional, por exemplo, terapia de radiação. Os termos "agente", "composto" e "droga" são usados alternativamente neste documento. Por

exemplo, os compostos inibidores de ENPP1 podem ser administrados sozinhos ou em conjunto com uma ou mais outras drogas, tais como drogas empregadas no tratamento de doenças de interesse, incluindo, mas não se limitando a doenças e condições imunomoduladoras e câncer. Em algumas modalidades, o método em questão inclui ainda a coadministração concomitante ou em sequência de um segundo agente, por exemplo, uma molécula pequena, uma quimioterapia, um anticorpo, um fragmento de anticorpo, um conjugado anticorpo-droga, um aptâmero, uma proteína ou um inibidor de checkpoint. Em algumas modalidades, o método inclui ainda a realização de terapia de radiação no sujeito.

[0187] Os termos “coadministração” e “em combinação com” incluem a administração de dois ou mais agentes terapêuticos simultaneamente, ao mesmo tempo ou sequencialmente dentro de limites de tempo não específicos. Em uma modalidade, os agentes estão presentes na célula ou no corpo do sujeito ao mesmo tempo ou exercem o seu efeito biológico ou terapêutico ao mesmo tempo. Em uma modalidade, os agentes terapêuticos estão na mesma forma de composição ou dosagem unitária. Em outras modalidades, os agentes terapêuticos estão em composições separadas ou formas de dosagem unitárias. Em certas modalidades, um primeiro agente pode ser administrado antes (por exemplo, minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas ou 12 semanas antes), concomitantemente ou após (por exemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas ou 12 semanas após) a administração de um segundo agente terapêutico.

[0188] “Administração concomitante” de uma droga terapêutica conhecida ou terapia adicional com uma composição farmacêutica da presente divulgação significa administração do composto e segundo agente ou terapia adicional a tal tempo que a droga conhecida e a composição da presente invenção terão um efeito terapêutico. Essa administração concomitante pode envolver uma administração simultânea (ou seja, ao mesmo tempo), prévia ou subsequente da droga em relação à administração de um composto em questão. As vias de administração dos dois agentes podem variar, onde vias de administração representativas são descritas

em mais detalhes abaixo. Uma pessoa versada na técnica não teria dificuldade em determinar o tempo, a sequência e as dosagens apropriadas de administração para drogas particulares e composições da presente divulgação.

[0189] Em algumas modalidades, os compostos (por exemplo, um composto em questão e pelo menos um composto ou terapia adicional) são administrados ao sujeito no intervalo de vinte e quatro horas um do outro, tal como no intervalo de 12 horas um do outro, no intervalo de 6 horas um do outro, no intervalo de 3 horas um do outro ou no intervalo de 1 hora um do outro. Em certas modalidades, os compostos são administrados no intervalo de 1 hora um do outro. Em certas modalidades, os compostos são administrados substancialmente ao mesmo tempo. Por administração substancialmente simultânea, entende-se que os compostos são administrados ao sujeito em cerca de 10 minutos ou menos um do outro, tal como 5 minutos ou menos ou 1 minuto ou menos um do outro.

[0190] Também são fornecidas preparações farmacêuticas dos compostos em questão e do segundo agente ativo. Em formas de dosagem farmacêutica, os compostos podem ser administrados na forma de seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou eles também podem ser usados sozinhos ou em associação apropriada, bem como em combinação com outros compostos farmaceuticamente ativos.

[0191] Em conjunto com qualquer um dos métodos em questão, os compostos inibidores de ENPP1 (por exemplo, conforme descrito neste documento) (ou composições farmacêuticas que compreendem esses compostos) podem ser administrados em combinação com outra droga projetada para reduzir ou prevenir a inflamação, tratar ou prevenir a inflamação crônica ou fibrose ou tratar câncer. Em cada caso, o composto inibidor de ENPP1 pode ser administrado antes, ao mesmo tempo ou após a administração da outra droga. Em certos casos, o câncer é selecionado entre adrenal, do fígado, do rim, da bexiga, da mama, do cólon, gástrico, do ovário, cervical, uterino, esofágico, colorretal, da próstata, pancreático, do pulmão (células pequenas e não pequenas), da tireoide, carcinomas, sarcomas, glioma, glioblastomas, melanoma e vários tumores de cabeça e pescoço.

[0192] Para o tratamento do câncer, os compostos inibidores de ENPP1 podem ser administrados em combinação com um agente quimioterápico selecionado do grupo que consiste em agentes alquilantes, nitrosoureas,

antimetabólitos, antibióticos antitumorais, alcaloides vegetais (vinca), hormônios esteroides, taxanos, análogos de nucleosídeos, esteroides, antraciclinas, drogas de reposição hormonal da tireoide, drogas direcionadas ao timidilato, terapias com receptores quiméricos de antígeno/células T, terapias com receptores quiméricos de antígenos/células NK, inibidores de reguladores de apoptose (por exemplo, CLL de células B/inibidores de linfoma 2 (BCL-2) semelhante a BCL-2 1 (BCL-XL)), inibidores de CARP-1/CCAR1 (ciclo de divisão celular e regulador de apoptose 1), inibidores de receptor de fator 1 estimulador de colônias (CSF1R), inibidores de CD47, vacina contra câncer (por exemplo, uma vacina indutora de Th17 contra células dendríticas ou tirosinase geneticamente modificada, como Oncept®) e outras terapias celulares.

[0193] Esses agentes quimioterápicos de interesse incluem, mas não estão limitados a Gemcitabina, Docetaxel, Bleomicina, Erlotinibe, Gefitinibe, Lapatinibe, Imatinibe, Dasatinibe, Nilotinibe, Bosutinibe, Crizotinibe, Ceritinibe, Trametinibe, Bevacizumabe, Sunitinibe, Sorafenibe, Trastuzumabe, Ado-trastuzumabe emtansina, Rituximabe, Ipilimumabe, Rapamicina, Temsirolimus, Everolimus, Metotrexato, Doxorubicina, Abraxane, Folfirinox, Cisplatina, Carboplatina, 5-fluorouracil, Teysumo, Paclitaxel, Prednisona, Levotiroxina e Pemetrexed, navitoclax e ABT-199. Também podem ser utilizados compostos peptídicos. Os agentes quimioterápicos de câncer de interesse incluem, mas não estão limitados a dolastatina e análogos ativos e derivados destes; e auristatina e análogos ativos e derivados destes (por exemplo, monometil auristatina D (MMAD), monometil auristatina E (MMAE), monometil auristatina F (MMAF) e similares). Ver, por exemplo, WO 96/33212, WO 96/14856 e USPN 6.323.315. Agentes quimioterápicos do câncer adequados também incluem maitansinoides e análogos ativos e derivados deste (ver, por exemplo, EP 1391213; e Liu et al (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 93:8618-8623); duocarmicinas e análogos ativos e derivados destes (por exemplo, incluindo os análogos sintéticos, KW-2189 e CB 1-TM1); e benzodiazepinas e análogos ativos e derivados destes (por exemplo, pirrolobenzodiazepina (PBD)).

[0194] Em algumas modalidades, os compostos inibidores de ENPP1 podem ser administrados em combinação com um agente quimioterápico para tratar o câncer. Em certos casos, o agente quimioterápico é a gemcitabina. Em

alguns casos, o agente quimioterápico é o docetaxel. Em alguns casos, o agente quimioterápico é o Abraxane.

[0195] Para o tratamento de câncer (por exemplo, câncer de tumor sólido), o composto inibidor de ENPP1 pode ser administrado em combinação com um agente imunoterapêutico. Um agente imunoterapêutico é qualquer agente conveniente que seja útil no tratamento de doenças, induzindo, melhorando ou suprimindo uma resposta imune. Em alguns casos, o agente imunoterapêutico é um inibidor do checkpoint imunológico. Por exemplo, a FIG. 4A-4C ilustra que um inibidor de ENPP1 exemplificativo pode atuar sinergicamente com um inibidor de checkpoint imunológico em um modelo de camundongo. Quaisquer inibidores convenientes do checkpoint podem ser utilizados, incluindo, entre outros, inibidores citotóxicos do antígeno 4 associado ao linfócito T (CTLA-4), inibidores programados da morte 1 (PD-1) e inibidores da PD-L1. Em certos casos, o inibidor do checkpoint é selecionado a partir de um inibidor citotóxico do antígeno 4 associado ao linfócito T (CTLA-4), um inibidor programado da morte 1 (PD-1) e um inibidor da PD-L1. Os inibidores de checkpoint exemplificativos de interesse incluem, mas não estão limitados a ipilimumabe, pembrolizumabe e nivolumabe. Em certas modalidades, para tratamento de câncer e/ou doença inflamatória, os polipeptídeos imunomoduladores podem ser administrados em combinação com um inibidor de receptor de fator 1 estimulador de colônia (CSF1R). Os inibidores de CSF1R de interesse incluem, mas não estão limitados a emactuzumabe.

[0196] Quaisquer terapias e agentes convenientes para vacina contra o câncer podem ser utilizados em combinação com os compostos, composições e métodos inibidores de ENPP1. Para o tratamento de câncer, por exemplo, câncer de ovário, os compostos inibidores de ENPP1 podem ser administrados em combinação com uma terapia de vacinação, por exemplo, um agente de vacinação com células dendríticas (DC) que promove a imunidade de Th1/Th17. A infiltração de células Th17 está correlacionada com a sobrevida global acentuadamente prolongada entre pacientes com câncer de ovário. Em alguns casos, o composto inibidor de ENPP1 encontra uso como tratamento adjuvante em combinação com a vacinação indutora de Th17.

[0197] Os agentes inibidores do CARP-1/CCAR1 (ciclo de divisão celular e regulador da apoptose 1) também são de interesse, incluindo, entre outros, os

descritos por Rishi et al., Journal of Biomedical Nanotechnology, Volume 11, Número 9, setembro de 2015, pp. 1608-1627 (20) e inibidores de CD47, incluindo, mas não se limitando a, agentes de anticorpo anti-CD47, como Hu5F9-G4.

[0198] Em certos casos, a combinação fornece um efeito aprimorado em relação a qualquer componente sozinho; em alguns casos, a combinação fornece um efeito supra-aditivo ou sinérgico em relação aos efeitos combinados ou aditivos dos componentes. Uma variedade de combinações dos compostos em questão e o agente quimioterápico podem ser empregados, utilizados sequencialmente ou simultaneamente. Para doses múltiplas, os dois agentes podem alternar diretamente, ou duas ou mais doses de um agente podem ser alternadas com uma dose única do outro agente, por exemplo. A administração simultânea de ambos os agentes também pode ser alternada ou intercalada com dosagens de agentes individuais. Em alguns casos, o tempo entre as dosagens pode ser de um período de cerca de 1 a 6 horas, a cerca de 6 a 12 horas, a cerca de 12 a 24 horas, a cerca de 1 a 2 dias, a cerca de 1 a 2 semanas ou mais após o início do tratamento.

Combinação com quimioterápicos indutores de cGAMP

[0199] Aspectos da presente divulgação incluem métodos de tratamento de câncer, em que os compostos inibidores de ENPP1 (ou composições farmacêuticas compreendendo esses compostos) podem ser administrados em combinação com um quimioterápico que é capaz de induzir a produção de cGAMP in vivo. Quando um sujeito é exposto a uma quantidade eficaz de um quimioterápico específico, a produção de 2'3'-cGAMP pode ser induzida no sujeito. Os níveis induzidos de cGAMP podem ser mantidos e/ou aprimorados quando os compostos inibidores de ENPP1 em questão são coadministrados para impedir a degradação do cGAMP, por exemplo, aprimorados por comparação com os níveis alcançados com qualquer agente sozinho. Quaisquer agentes quimioterápicos convenientes que podem levar a danos no DNA e podem induzir a produção de cGAMP pelas células em processo de morte devido a mecanismos de reparo ou degradação sobrecarregados podem ser usados nos métodos terapêuticos de combinação em questão, como agentes alquilantes, análogos de ácidos nucleicos e agentes intercalantes. Em alguns casos, o quimioterápico indutor de cGAMP é um agente antimitótico. Um agente antimitótico é um agente que atua danificando o DNA ou se ligando aos microtúbulos. Em alguns casos, o quimioterápico indutor de cGAMP é um agente

antineoplásico.

[0200] Os cânceres de interesse que podem ser tratados usando as terapias combinadas em questão incluem, mas não estão limitados a, adrenal, do fígado, do rim, da bexiga, da mama, do cólon, gástrico, do ovário, cervical, uterino, esofágico, colorretal, da próstata, do pâncreas, do pulmão (células pequenas e células não pequenas), da tireoide, carcinomas, sarcomas, glioma, glioblastomas, melanoma e vários tumores de cabeça e pescoço. Em alguns casos, o câncer é câncer da mama. Em certos casos, o câncer é glioma ou glioblastoma.

[0201] Os quimioterápicos de interesse incluem, mas não estão limitados a, análogos de Uracil, pró-droga de Fluorouracil, inibidores da timidilato sintase, análogo da desoxicitidina, inibidor da síntese de DNA (por exemplo, levando à apoptose na fase S), análogo do folato, inibidor da desidrofolato redutase, antraciclina, agente intercalar (por exemplo, levando a quebras de fita dupla), inibidor da Topoisomerase IIa, Taxano, inibidor de desmontagem de microtúbulos (por exemplo, levando a parada/apoptose de fase G2/M), inibidor de montagem de microtúbulos, estabilizadores de função de microtúbulos (por exemplo, levando a apoptose de fase G2/M), promotores de polimerização da tubulina, agente de ligação da tubulina (por exemplo, levando à apoptose por parada na fase M) Análogo da epotilona B, alcaloide Vinka, mostarda nitrogenada, nitrosoureia, alquilador de DNA (por exemplo, levando a reticulações entre fitas, apoptose via p53), inibidor de VEGF, anticorpo anti-angiogênico, inibidor de HER2, inibidor de Quinazolina HER2, inibidor de EGFR, inibidor de tirosina-quinase, análogo de Sirolimus, inibidor de mTORC1 (por exemplo, em combinação de câncer de mama com Exemestano = inibidor da aromatase que inibe a produção de estrogênio), Triazeno, pró-droga de Dacarbazina, Metil-hidrazina.

[0202] Quimioterápicos de câncer de mama exemplificativos de interesse incluem, mas não estão limitados a Capecitabina, Carmofur, Fluorouracil, Tegafur, Gemcitabina, Metotrexato, Doxorrubicina, Epirubicina, Docetaxel, Ixabepilona, Vindesina, Vinorelbina, Ciclofosfamida, Bevacicumabe, Pertuzumabe, Trastuzumabe, Lapatinibe e Everolimus. Drogas antineoplásicas relacionadas a glioma/glioblastoma exemplificativas: incluem, entre outras, Carmustina, Lomustina, Temozolomida, Procarbazina, Vincristina e Bevacicumabe. Agentes quimioterápicos danificadores de DNA exemplificativos de interesse incluem, mas

não estão limitados a Melfalan, Cisplatina e Etoposídeo, Fluorouracil, Gemcitabina.

Terapia de radiação combinada

[0203] Alternativamente, para os métodos de tratamento de câncer, os compostos inibidores de ENPP1 (ou composições farmacêuticas compreendendo esses compostos) podem ser administrados em combinação com terapia de radiação. Em certas modalidades, os métodos incluem administrar terapia de radiação ao sujeito. Novamente, o composto inibidor de ENPP1 pode ser administrado antes ou após a administração da terapia de radiação. Como tal, os métodos em questão podem incluir ainda a administração de terapia de radiação ao sujeito. A combinação de terapia de radiação e administração dos compostos em questão pode fornecer um efeito terapêutico sinérgico. Quando um sujeito é exposto à radiação de uma dosagem e/ou frequência adequadas durante a terapia de radiação (RT), a produção de 2'3'-cGAMP pode ser induzida no sujeito. Os níveis induzidos de cGAMP podem ser mantidos e/ou aprimorados quando os compostos inibidores de ENPP1 em questão são coadministrados para impedir a degradação do cGAMP, por exemplo, aprimorados por comparação com os níveis alcançados com RT sozinha. Por exemplo, a FIG. 4A ilustra que um inibidor de ENPP1 exemplificativo pode atuar sinergicamente com a terapia de radiação (RT) para diminuir a carga tumoral em um modelo de camundongo. Como tal, aspectos dos métodos em questão incluem administração de uma dosagem reduzida e/ou frequência/regime de tratamento com radiação em comparação com uma dosagem terapeuticamente eficaz e/ou frequência/regime de tratamento com radiação sozinha. Em alguns casos, a terapia de radiação é administrada em combinação com os compostos em questão em uma dosagem e/ou frequência efetiva para reduzir o risco de dano por radiação ao sujeito, por exemplo, dano por radiação que seria esperado ocorrer sob uma dosagem terapeuticamente eficaz e/ou frequência/regime de tratamento com radiação sozinha.

[0204] Em alguns casos, o método inclui a administração de um inibidor de ENPP1 ao sujeito antes da terapia de radiação. Em alguns casos, o método inclui a administração de um inibidor de ENPP1 ao sujeito após a exposição do sujeito à terapia de radiação. Em certos casos, o método inclui a administração sequencial de terapia de radiação, seguida por um inibidor de ENPP1, seguido de um inibidor do checkpoint a um indivíduo em necessidade desta.

UTILIDADE

[0205] Os compostos e métodos da invenção, por exemplo, conforme descritos neste documento, encontram uso em uma variedade de aplicações. As aplicações de interesse incluem, sem limitação: aplicações de pesquisa e aplicações terapêuticas. Os métodos da invenção encontram uso em uma variedade de aplicações diferentes, incluindo qualquer aplicação conveniente em que a inibição de ENPP1 é desejada.

[0206] Os compostos e métodos em questão encontram uso em uma variedade de aplicações de pesquisa. Os compostos e métodos em questão podem ser utilizados na otimização da biodisponibilidade e estabilidade metabólica dos compostos.

[0207] Os compostos e métodos em questão encontram utilidade em uma variedade de aplicações terapêuticas. Aplicações terapêuticas de interesse incluem aquelas aplicações no tratamento do câncer. Como tal, os compostos em questão encontram utilidade no tratamento de uma variedade de condições diferentes nas quais é desejada a inibição e/ou tratamento de câncer no hospedeiro. Por exemplo, os compostos e métodos em questão podem ser úteis no tratamento de um câncer de tumor sólido (por exemplo, conforme descrito neste documento).

Composições Farmacêuticas

[0208] Os compostos discutidos neste documento podem ser formulados usando quaisquer excipientes, reagentes e métodos convenientes. As composições são fornecidas na formulação com um excipiente farmacêuticamente aceitável. Uma ampla variedade de excipientes farmacêuticamente aceitáveis é conhecida na técnica e não é necessário discuti-la em detalhes neste documento. Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis têm sido amplamente descritos em várias publicações, incluindo, por exemplo, A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª edição, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds., 7ª ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; and Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3ª ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

[0209] Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis, tais como veículos, adjuvantes, carreadores ou diluentes, estão prontamente disponíveis ao público. Além disso, substâncias auxiliares farmacêuticamente aceitáveis, tais como

agentes de ajuste e tamponadores de pH, agentes de ajuste de tonicidade, estabilizantes, agentes umidificantes e semelhantes, estão prontamente disponíveis ao público.

[0210] Em algumas modalidades, o composto em questão é formulado em um tampão aquoso. Os tampões aquosos adequados incluem, mas não estão limitados a tampões de acetato, succinato, citrato e fosfato variando em concentrações de 5mM a 100mM. Em algumas modalidades, o tampão aquoso inclui reagentes que fornecem uma solução isotônica. Tais reagentes incluem, mas não estão limitados a cloreto de sódio; e açúcares, por exemplo, manitol, dextrose, sacarose e similares. Em algumas modalidades, o tampão aquoso inclui ainda um surfactante não iônico, como o polissorbato 20 ou 80. Opcionalmente, as formulações podem incluir ainda um conservante. Conservantes adequados incluem, mas não estão limitados a álcool benzílico, fenol, clorobutanol, cloreto de benzalcônio e semelhantes. Em muitos casos, a formulação é armazenada a cerca de 4°C. As formulações também podem ser liofilizadas, caso em que geralmente incluem crioprotetores como sacarose, trealose, lactose, maltose, manitol e semelhantes. As formulações liofilizadas podem ser armazenadas por longos períodos de tempo, mesmo em temperatura ambiente. Em algumas modalidades, o composto em questão é formulado para liberação sustentada.

[0211] Em algumas modalidades, o composto em questão é um segundo agente ativo (por exemplo, conforme descrito neste documento), por exemplo, uma molécula pequena, uma quimioterapia, um anticorpo, um fragmento de anticorpo, um conjugado anticorpo-droga, um aptâmero ou uma proteína, etc. são administrados a indivíduos em uma formulação (por exemplo, na mesma ou em formulações separadas) com um excipiente farmacologicamente aceitável. Em algumas modalidades, o segundo agente ativo é um inibidor de checkpoint, por exemplo, um inibidor citotóxico do antígeno 4 associado ao linfócito T (CTLA-4), um inibidor programado de morte 1 (PD-1) ou um inibidor de PD-L1.

[0212] Em outro aspecto da presente invenção, uma composição farmacêutica é fornecida, compreendendo ou consistindo essencialmente em um composto da presente invenção ou um sal, isômero, tautômero ou pró-droga farmacologicamente aceitável deste e compreendendo ainda um ou mais agentes ativos adicionais de interesse. Quaisquer agentes ativos convenientes podem ser

utilizados nos métodos em questão em conjunto com os compostos em questão. Em alguns casos, o agente adicional é um inibidor do checkpoint. O composto em questão e o inibidor do checkpoint, bem como agentes terapêuticos adicionais, conforme descrito neste documento para terapias combinadas, podem ser administrados por via oral, subcutânea, intramuscular, intranasal, parentérica ou outra via. O composto em questão e o segundo agente ativo (se presente) podem ser administrados pela mesma via de administração ou por diferentes vias de administração. Os agentes terapêuticos podem ser administrados por qualquer meio adequado, incluindo, mas não limitado a, por exemplo, oral, retal, nasal, tópico (incluindo transdérmico, aerossol, bucal e sublingual), vaginal, parenteral (incluindo subcutâneo, intramuscular, intravenoso e intradérmico), intravesical ou injeção em um órgão afetado. Em certos casos, os agentes terapêuticos podem ser administrados por via intranasal. Em alguns casos, os agentes terapêuticos podem ser administrados intratumoralmente.

[0213] Em algumas modalidades, o composto em questão e um agente quimioterápico são administrados a indivíduos em uma formulação (por exemplo, na mesma ou em formulações separadas) com um excipiente farmacologicamente aceitável. Os agentes quimioterápicos incluem, mas não estão limitados a agentes alquilantes, nitrosoureas, antimetabólitos, antibióticos antitumorais, alcaloides vegetais (vinca) e hormônios esteroides. Também podem ser utilizados compostos peptídicos. Os agentes quimioterápicos de câncer adequados incluem dolastatina e análogos ativos e derivados destes; e auristatina e análogos ativos e derivados destes (por exemplo, monometil auristatina D (MMAD), monometil auristatina E (MMAE), monometil auristatina F (MMAF) e semelhantes). Ver, por exemplo, WO 96/33212, WO 96/14856 e USPN 6.323.315. Agentes quimioterápicos do câncer adequados também incluem maitansinoides e análogos ativos e derivados deste (ver, por exemplo, EP 1391213; e Liu et al (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:8618-8623); duocarmicinas e análogos ativos e derivados destes (por exemplo, incluindo os análogos sintéticos, KW-2189 e CB 1-TM1); e benzodiazepinas e análogos ativos e derivados destas (por exemplo, pirrolobenzodiazepina (PBD)).

[0214] O composto e segundo agente quimioterápico em questão, assim como agentes terapêuticos adicionais, conforme descrito neste documento para terapias combinadas, podem ser administrados por via oral, subcutânea,

intramuscular, intranasal, parentérica ou outra via. O composto e o segundo agente quimioterápico em questão podem ser administrados pela mesma via de administração ou por diferentes vias de administração. Os agentes terapêuticos podem ser administrados por qualquer meio adequado, incluindo, mas não limitado a, por exemplo, oral, retal, nasal, tópico (incluindo transdérmico, aerossol, bucal e sublingual), vaginal, parenteral (incluindo subcutâneo, intramuscular, intravenoso e intradérmico), intravesical ou injeção em um órgão afetado.

[0215] Os compostos em questão podem ser administrados em uma forma de dosagem unitária e podem ser preparados por quaisquer métodos bem conhecidos na técnica. Tais métodos incluem a combinação do composto em questão com um carreador ou diluente farmacêuticamente aceitável que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Um carreador farmacêuticamente aceitável é selecionado com base na via de administração escolhida e na prática farmacêutica padrão. Cada carreador deve ser “farmacêuticamente aceitável” no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da formulação e não prejudiciais ao sujeito. Este carreador pode ser um sólido ou líquido e o tipo é geralmente escolhido com base no tipo de administração que está sendo usado.

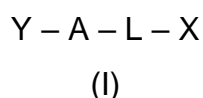
[0216] Exemplos de carreadores sólidos adequados incluem lactose, sacarose, gelatina, ágar e pós a granel. Exemplos de carreadores líquidos adequados incluem água, gorduras e óleos farmacêuticamente aceitáveis, álcoois ou outros solventes orgânicos, incluindo ésteres, emulsões, xaropes ou elixires, suspensões, soluções e/ou suspensões e solução e ou suspensões reconstituídas a partir de grânulos não efervescentes e preparações efervescentes reconstituídas a partir de grânulos efervescentes. Esses carreadores líquidos podem conter, por exemplo, solventes, conservantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensão, diluentes, adoçantes, espessantes e agentes de fusão adequados. Os carreadores preferidos são os óleos comestíveis, por exemplo, óleos de milho ou canola. Polietilenoglicóis, por exemplo, PEG, também são bons carreadores.

[0217] Qualquer dispositivo ou sistema de distribuição de drogas que forneça o regime de dosagem da presente divulgação pode ser usado. Uma grande variedade de dispositivos e sistemas de distribuição é conhecida dos versados na técnica.

MODALIDADES ADICIONAIS

[0218] Modalidades adicionais são estabelecidas nas seguintes cláusulas.

[00219] Cláusula 1. Um inibidor de ENPP1 da fórmula (I):



em que:

Y é selecionado do grupo que consiste em um aril, um aril substituído, um heteroaril, um heteroaril substituído, um carbociclo, um carbociclo substituído, um heterociclo e um heterociclo substituído;

A é selecionado do grupo que consiste em um carbociclo, um carbociclo substituído, um heterociclo e um heterociclo substituído;

L é uma ligação covalente ou um ligante; e

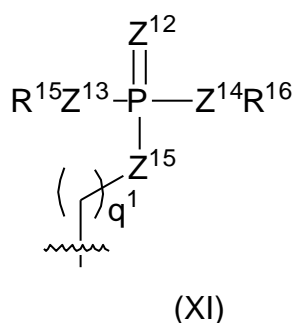
X é um grupo cabeça hidrofílico,

ou uma pró-droga de sal farmaceuticamente aceitável ou solvato deste.

[0220] Cláusula 2. O inibidor de ENPP1 da cláusula 1, em que o grupo cabeça hidrofílico (X) é selecionado dentre ácido fosfônico, fosfonato, éster fosfonato, fosfato, éster fosfato, tiofosfato, éster tiofosfato, fosforamidato, fosforamidato, tiofosforamidato, ácido sulfônico, sulfonato, sulfato, ácido hidroxâmico e ácido carboxílico.

[0221] Cláusula 3. O inibidor de ENPP1 da cláusula 2, em que o grupo cabeça hidrofílico (X) é selecionado a partir de ácido fosfônico, fosfonato, éster fosfonato, fosfato, éster fosfato, tiofosfato, éster tiofosfato, fosforamidato e tiofosforamidato.

[0222] Cláusula 4. Inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 1-3, em que L-X compreende um grupo de fórmula (XI):



em que:

Z^{12} é selecionado dentre O e S;

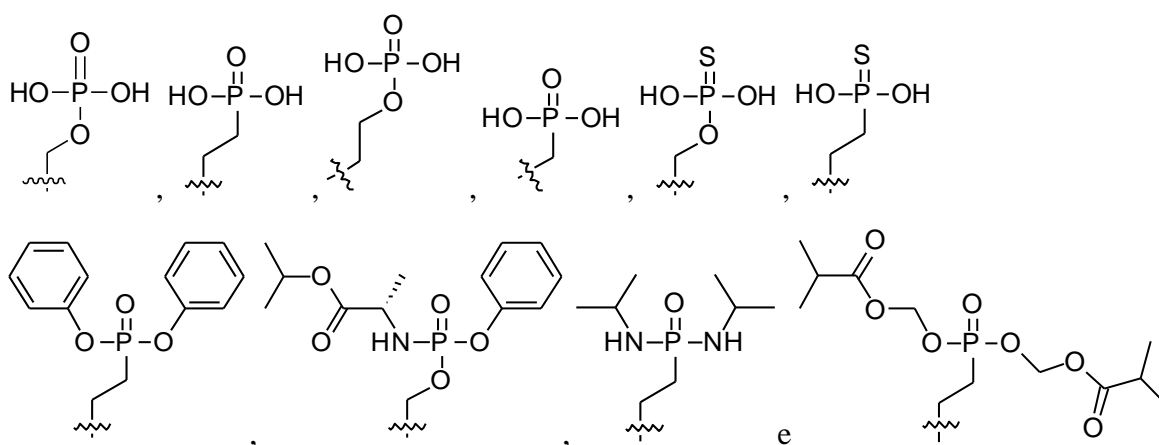
Z^{13} e Z^{14} são, cada um, independentemente selecionados dentre O e NR' em que R' é H, alquil ou alquil substituído;

Z^{15} é selecionado dentre O e CH_2 ;

R^{15} e R^{16} são, cada um, independentemente selecionados dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, aril, aril substituído, um grupo acil, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil e cicloalquil substituído; e

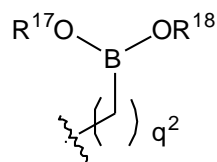
q^1 é um número inteiro de 0 a 6 (por exemplo, 0-5).

[0223] Cláusula 5. O inibidor de ENPP1 da cláusula 4, em que L-X é selecionado dentre:



[0224] Cláusula 6. Inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 1-5, em que X é ácido fosfônico ou éster fosfonato.

[0225] Cláusula 7. Inibidor de ENPP1 da cláusula 1, em que L-X compreende um grupo da fórmula (XII):



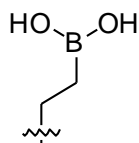
(XII)

em que:

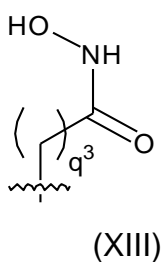
R^{17} e R^{18} são independentemente selecionados dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, aril, aril substituído, um grupo acil, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil substituído e cicloalquil substituído ou R^{17} e R^{18} , juntamente com os átomos ao qual estão ligados formam um anel selecionado a partir de heterociclo e heterociclo substituído; e

q^2 é um número inteiro de 1 a 6.

[0226] Cláusula 8. O inibidor de ENPP1 da cláusula 7, em que L-X é da estrutura:

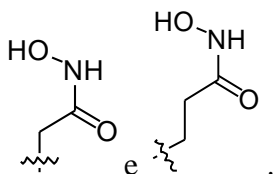


[0227] Cláusula 9. Inibidor de ENPP1 da cláusula 1, em que L-X compreende um grupo da fórmula (XIII):

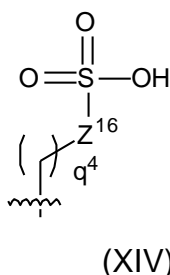


em que q^3 é um número inteiro de 1 a 6.

[0228] Cláusula 10. O inibidor de ENPP1 da cláusula 9, em que L-X é selecionado dentre:

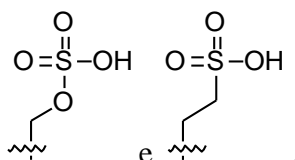


[0229] Cláusula 11. O inibidor de ENPP1 da cláusula 1, em que L-X compreende um grupo da fórmula (XIV):

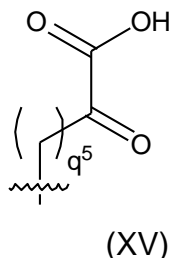


em que: Z^{16} é selecionado dentre O e CH_2 ; e q^4 é um número inteiro de 0 a 6.

[0230] Cláusula 12. O inibidor de ENPP1 da cláusula 11, em que L-X é selecionado a partir de:

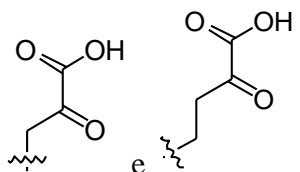


[0231] Cláusula 13. O inibidor de ENPP1 da cláusula 1, em que L-X compreende um grupo da fórmula (XV):

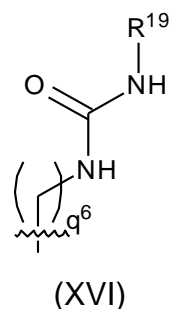


em que q^5 é um número inteiro de 1 a 6.

[0232] Cláusula 14. O inibidor de ENPP1 da cláusula 13, em que L-X é selecionado a partir de:



[0233] Cláusula 15. O inibidor de ENPP1 da cláusula 1, em que L-X compreende um grupo da fórmula (XVI):

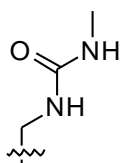


em que:

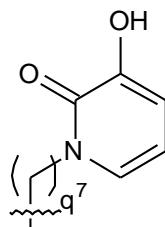
R^{19} é selecionado dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, aril, aril substituído, um grupo acil, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil e cicloalquil substituído; e

q^6 é um número inteiro de 1 a 6.

[0234] Cláusula 16. O inibidor de ENPP1 da cláusula 15, em que L-X é da estrutura:



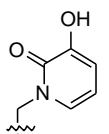
[0235] Cláusula 17. O inibidor de ENPP1 da cláusula 1, em que L-X compreende um grupo da fórmula (XVII):



(XVII)

em que q_7 é um número inteiro de 1 a 6.

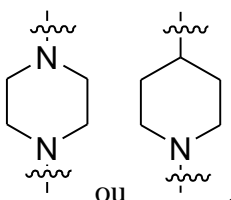
[0236] Cláusula 18. O inibidor de ENPP1 da cláusula 17, em que L-X é da estrutura:



[0237] Cláusula 19. O inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 1-18, em que A é um heterociclo ou heterociclo substituído.

[0238] Cláusula 20. O inibidor de ENPP1 da cláusula 19, em que A é selecionado a partir de piperidina, piperidina substituída, piperazina e piperazina substituída.

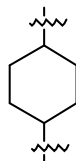
[0239] Cláusula 21. O inibidor de ENPP1, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19-20, em que A é:



[0240] Cláusula 22. O inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 1-18, em que A é um carbociclo (por exemplo, um carbociclo monocíclico de 5, 6 ou 7 membros).

[0241] Cláusula 23. O inibidor de ENPP1, de acordo com a reivindicação 22, em que A é um cicloalquil ou cicloalquil substituído.

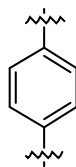
[0242] Cláusula 24. O inibidor de ENPP1, de acordo com a reivindicação 23, em que A é:



[0243] Cláusula 25. O inibidor de ENPP1, de acordo com a reivindicação 22, em que A é aril ou aril substituído.

[0244] Cláusula 26. O inibidor de ENPP1, de acordo com a reivindicação 25, em que A é fenileno ou fenileno substituído.

[0245] Cláusula 27. O inibidor de ENPP1, de acordo com a reivindicação 26, em que A é:



[0246] Cláusula 28. O inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 1 a 27, em que L é um ligante peptídico linear com uma estrutura principal de 1 a 12 átomos de comprimento e compreendendo um ou mais grupos selecionados dentre alquilenos, alquilenos substituídos, -CO-, -O-, -NR'-, -NR'CO-, -CO₂- e -NR'CO₂- em que R' é H, alquil ou alquil substituído.

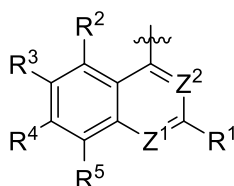
[0247] Cláusula 29. O inibidor de ENPP1 da cláusula 28, em que L é - (CH₂)_n-, e n é um número inteiro de 1 a 6 (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6).

[0248] Cláusula 30. O inibidor de ENPP1 da cláusula 29, em que n é 1 ou 2.

[0249] Cláusula 31. O inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 1 a 30, em que Y é selecionado dentre quinazolina, quinazolina substituída, quinolina, quinolina substituída, naftaleno, naftaleno substituído, isoquinolina, isoquinolina substituída, 7H-purina, 7H-purina substituída, pirimidina, pirimidina substituída.

[0250] Cláusula 32. O inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 1 a 30, em que Y é selecionado dentre 4-quinazolinil, 4-quinazolinil substituído, 4-quinolinil, 4-quinolinil substituído, 1-naftalil, 1-naftalil substituído, 4-isoquinolinil, 4-isoquinolinil substituído, 6-(7H-purinil), 6-(7H-purinil) substituído, 4-pirimidinil, 4-pirimidinil substituído.

[0251] Cláusula 33. O inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 31 a 32, em que Y é um grupo da fórmula:



em que:

Z¹ e Z² são, cada um, independentemente selecionados dentre CR¹ e N;

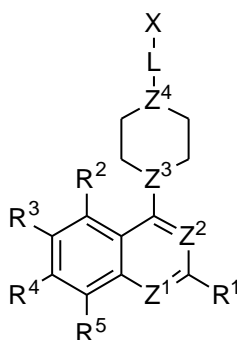
cada R¹ é independentemente selecionado dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

R² e R⁵ são, cada um, independentemente selecionados dentre o grupo consistindo em H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, -OCF₃, halogênio, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído;

R³ e R⁴ são, cada um, independentemente selecionados dentre o grupo consistindo em H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, -OCF₃, halogênio, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído;

ou R³ e R⁴ em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um fundido selecionado dentre heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído.

[0252] Cláusula 34. O inibidor de ENPP1 da cláusula 33, da fórmula:

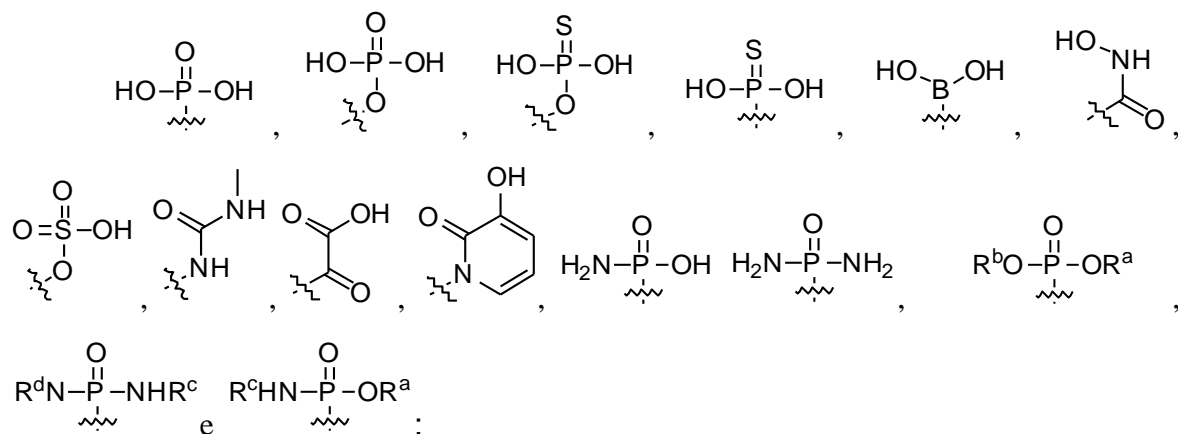


(VI)

em que,

L é selecionado dentre -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- e -(CH₂)₆-;

X é selecionado dentre:



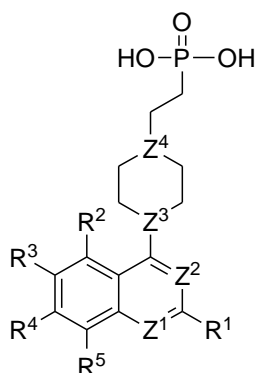
em que:

R^a e R^b são, cada um, independentemente selecionados dentre aril, alquil, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$;

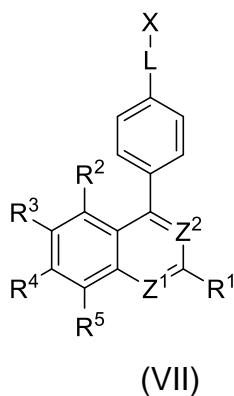
R^c e R^d são, cada um, independentemente selecionados dentre $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, alquil e em que R^e é alquil; e

Z^3 e Z^4 são, cada um, independentemente selecionados dentre CR e N, em que R é H, alquil ou alquil substituído.

[0253] Cláusula 35. O inibidor de ENPP1 da cláusula 34, da fórmula:



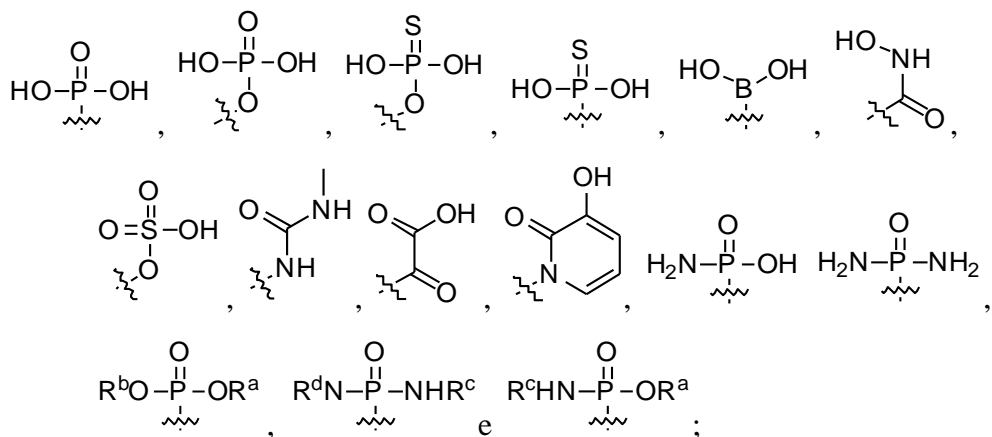
[0254] Cláusula 36. O inibidor de ENPP1 da cláusula 33, da fórmula:



em que,

L é selecionado dentre $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$ e $-(\text{CH}_2)_6-$;

X é selecionado dentre:



em que:

R^a e R^b são, cada um, independentemente selecionados dentre aril, alquil, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$; e

R^c e R^d são, cada um, independentemente selecionados dentre $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, alquil e em que R^e é alquil.

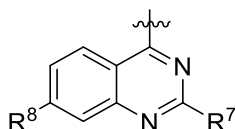
[0255] Cláusula 37: O inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 33 a 36, em que,

R^1 é selecionado dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil e heterociclo de vinil;

R^2 and R^5 são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, amina, triazol, imidazol, amida, alcóxi, OCF_3 , halogênio e hidróxi; e

R^3 e R^4 são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, triazol, imidazol, amina, amida, alcóxi, OCF_3 , halogênio e hidróxi, ou R^3 e R^4 em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados a partir de um heterociclo fundido.

[0256] Cláusula 38. O inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 33 a 36, em que Y é um grupo da fórmula:



em que:

R^7 é selecionado dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

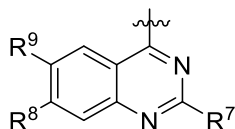
R^8 é selecionado dentre OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, halogênio, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído.

[0257] Cláusula 39: O inibidor de ENPP1 da cláusula 38, em que:

R^7 é selecionado dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, C_{1-5} alquil substituído, vinil-heterociclo e vinil-heterociclo substituído; e

R^8 é selecionado dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, triazol, imidazol, amina, amida, alcóxi, halogênio, OCF_3 e hidróxi.

[0258] Cláusula 40. O inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 33 a 36, em que Y é um grupo da fórmula:



em que,

R^7 é selecionado dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

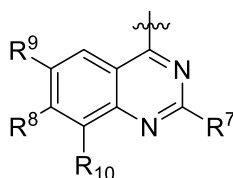
R^8 e R^9 são, cada um, independentemente selecionados dentre OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, halogênio, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; ou R^8 e R^9 , em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel fundido selecionado a partir de heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído.

[0259] Cláusula 41. O inibidor de ENPP1 da cláusula 40, em que,

R^7 é selecionado dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil e heterociclo de vinil;

R^8 e R^9 são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, triazol, imidazol, amina, amida, alcóxi, halogênio, OCF_3 , e hidróxi, ou R^8 e R^9 em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados a partir de um heterociclo fundido ou heterociclo substituído fundido.

[0260] Cláusula 42. O inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 33 a 36, em que Y é da fórmula:



em que,

R^7 é selecionado dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

R^{10} é selecionado dentre OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, halogênio, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído;

R^8 e R^9 são, cada um, independentemente selecionados dentre OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, halogênio, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; ou R^8 e R^9 , em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel fundido selecionado a partir de heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído.

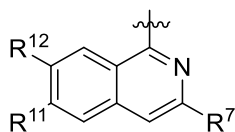
[0261] Cláusula 43. O inibidor de ENPP1 da cláusula 42, em que,

R^7 é selecionado dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil e heterociclo de vinil;

R^{10} é selecionado dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, amina, triazol, imidazol, amida, alcóxi, OCF_3 e hidróxi; e

R^8 e R^9 são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, C_{1-5} alquil, triazol, imidazol, amina, amida, alcóxi, OCF_3 , e hidróxi, ou R^8 e R^9 em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados a partir de um heterociclo fundido ou heterociclo substituído fundido.

[0262] Cláusula 44. O inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 33 a 36, em que Y é da fórmula:



em que,

R^7 é selecionado dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente selecionados dentre H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, -

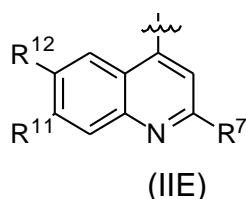
OCF₃, halogênio, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; ou R¹¹ e R¹² em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um anel fundido selecionado dentre heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído.

[0263] Cláusula 45. O inibidor de ENPP1 da cláusula 44, em que,

R⁷ é selecionado dentre hidrogênio, C₁₋₅ alquil, C₁₋₅ alquil substituído, vinil-heterociclo e vinil-heterociclo substituído; e

R¹¹ e R¹² são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, C₁₋₅ alquil, triazol, imidazol, amina, amida, alcóxi, halogênio, OCF₃, e hidróxi, ou R¹¹ e R¹² em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados a partir de um heterociclo fundido ou heterociclo substituído fundido.

[0264] Cláusula 46. O inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 33 a 36, em que Y é um grupo da fórmula:



em que,

R⁷ é selecionado dentre o grupo consistindo em H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

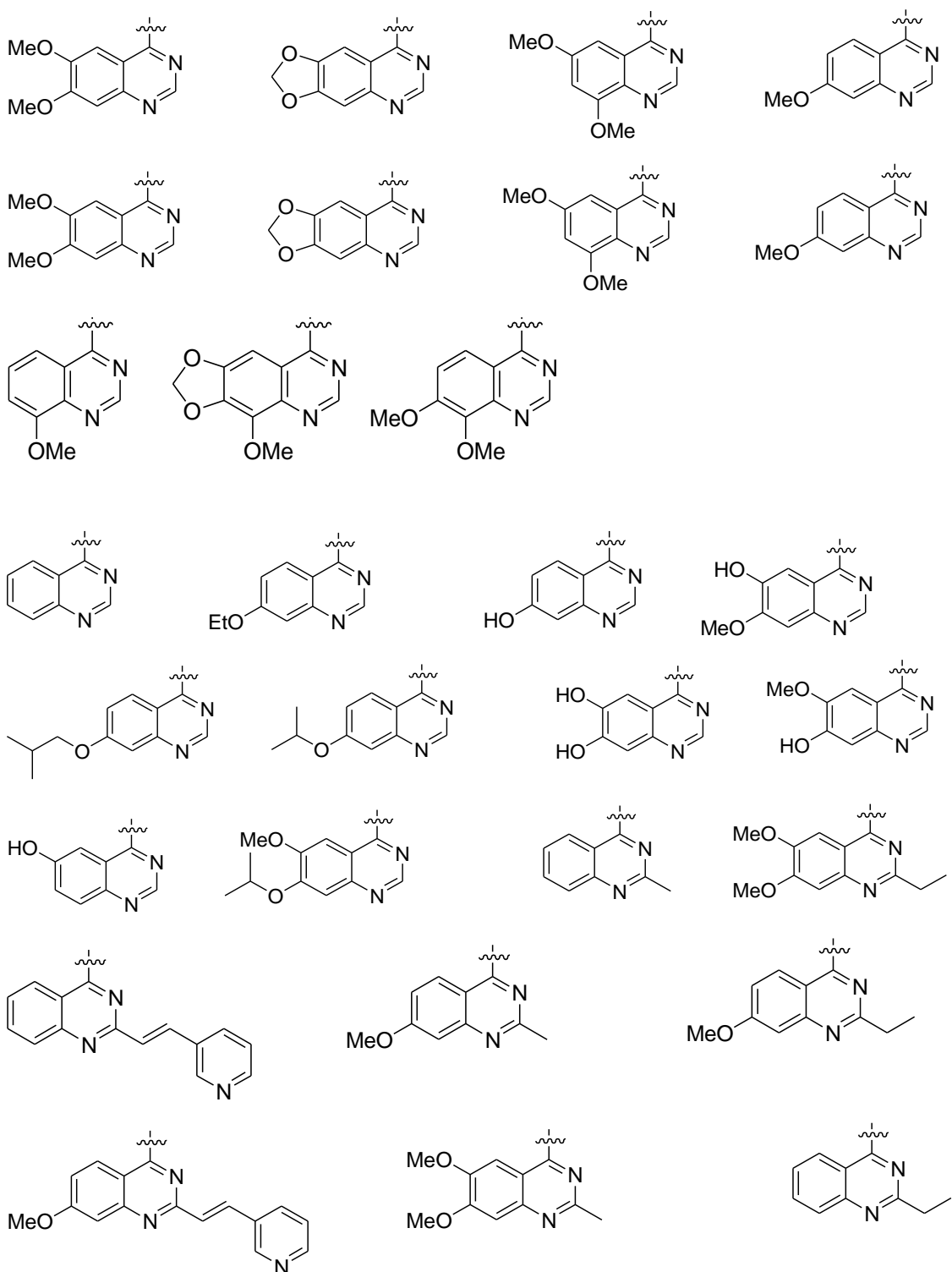
R¹¹ e R¹² são, cada um, independentemente selecionados dentre o grupo consistindo em H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, -OCF₃, halogênio, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; ou R¹¹ e R¹² em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um anel fundido selecionado dentre heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído.

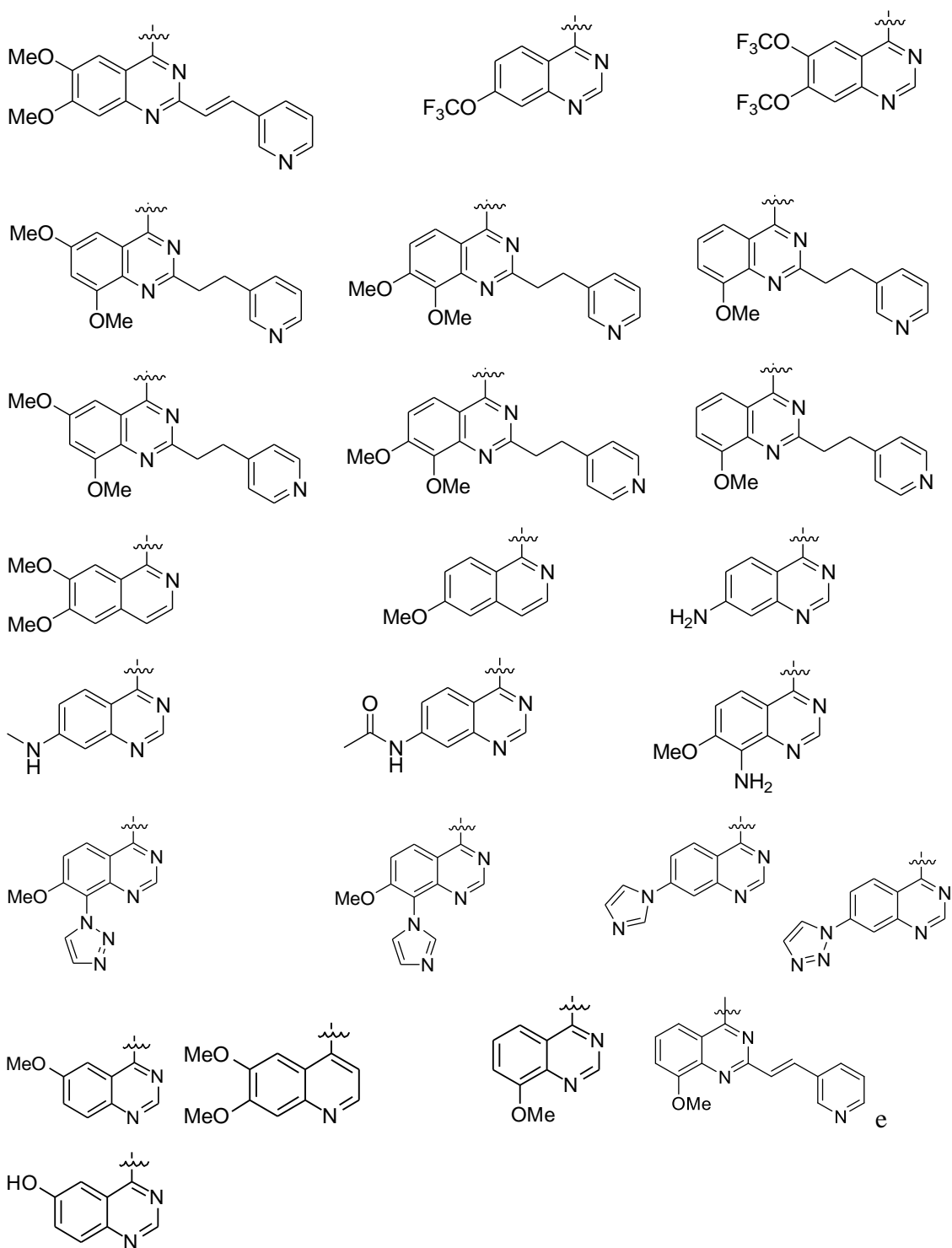
[0265] Cláusula 47: O inibidor de ENPP1 da cláusula 46, em que,

R⁷ é selecionado dentre hidrogênio, C₁₋₅ alquil, C₁₋₅ alquil substituído, vinil-heterociclo e vinil-heterociclo substituído; e

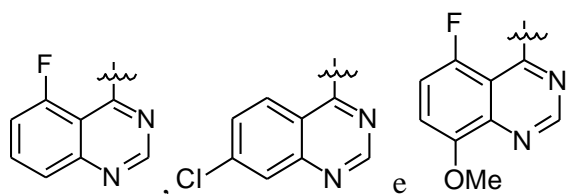
R¹¹ e R¹² são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, C₁₋₅ alquil, triazol, imidazol, amina, amida, alcóxi, halogênio, OCF₃, e hidróxi, ou R¹¹ e R¹² em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados a partir de um heterociclo fundido ou heterociclo substituído fundido.

[0266] Cláusula 48. O inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 1-47, em que Y é selecionado dentre:

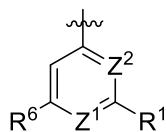




[0267] Cláusula 49. O inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 1-47, em que Y é selecionado dentre:



[0268] Cláusula 50. O inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 1 a 30, em que Y é da fórmula:



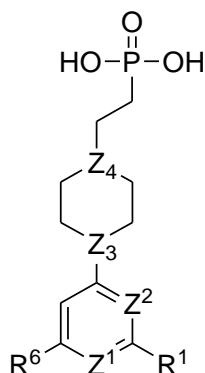
em que:

Z¹ e Z² são, cada um, independentemente selecionados dentre CH e N;

R¹ é selecionado dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

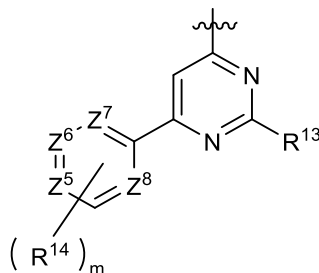
R⁶ é selecionado dentre heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído.

[0269] Cláusula 51. O inibidor de ENPP1 da cláusula 50, da fórmula:



em que: Z³ e Z⁴ são, cada um, independentemente selecionados dentre CR e N, em que R é H, alquil ou alquil substituído.

[0270] Cláusula 52. O inibidor de ENPP1 da cláusula 50 ou 51, em que Y é selecionado dentre:



em que,

Z⁵, Z⁶, Z⁷ e Z⁸ são, cada um, independentemente selecionados dentre CR¹⁴ e N;

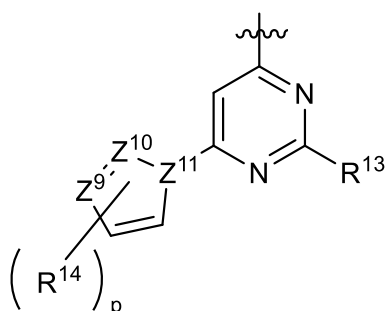
R¹³ é selecionado dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil

substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

cada R^{14} é selecionado independentemente dentre H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; e

m é 0-5.

[0271] Cláusula 53. O inibidor de ENPP1 da cláusula 50 ou 51, em que Y é selecionado dentre:



em que,

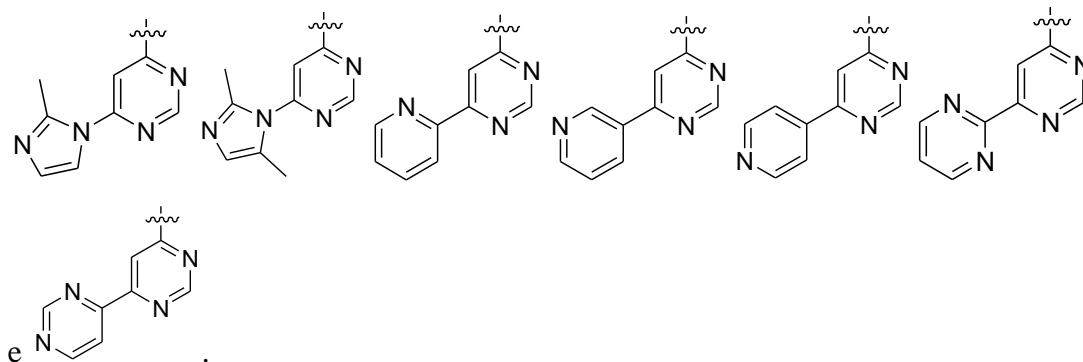
Z^9 , Z^{10} e Z^{11} são, cada um, independentemente selecionados dentre CR^{14} e N;

R^{13} é selecionado dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

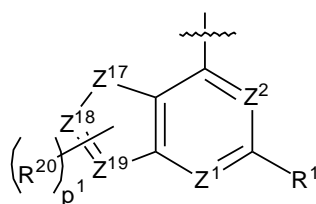
cada R^{14} é selecionado independentemente dentre H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; e

p é 0-4.

[0272] Cláusula 54. O inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 50-53, em que Y é selecionado dentre:



[0273] Cláusula 55. O inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 1 a 30, em que Y é um grupo da fórmula:



(IIIC)

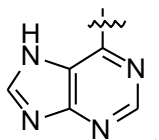
em que,

Z¹, Z², Z¹⁷, Z¹⁸ e Z¹⁹ são, cada um, independentemente selecionados dentre CR²⁰ e N;

cada R²⁰ é selecionado independentemente dentre H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, -OCF₃, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; e

p¹ é um número inteiro de 0 a 4.

[0274] Cláusula 56. O inibidor de ENPP1 da cláusula 55, em que Y é da estrutura:



[0275] Cláusula 57. O inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 1 a 56, em que o composto é um composto selecionado dentre os compostos da Tabela 1 e Tabela 2.

[0276] Cláusula 58. Uma composição farmacêutica, compreendendo:

um inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 1 a 57; e

um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0277] Cláusula 59. Uma composição farmacêutica para uso no tratamento de câncer, compreendendo:

um inibidor de ENPP1 de qualquer uma das cláusulas 1 a 57; e

um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0278] Cláusula 60. Um método de inibir a ENPP1, o método compreendendo:

entrar em contato com uma amostra com um inibidor de ENPP1 para inibir a atividade de hidrólise do cGAMP da ENPP1.

[0279] Cláusula 61. O método da cláusula 60, em que o inibidor de ENPP1 é um inibidor de ENPP1 impermeável nas células.

[0280] Cláusula 62. O método da cláusula 60 ou 61, em que a amostra é uma amostra celular.

[0281] Cláusula 63. O método de qualquer uma das cláusulas 60-62, em que a amostra compreende cGAMP.

[0282] Cláusula 64. O método da cláusula 63, em que os níveis de cGAMP são elevados na amostra celular (por exemplo, em relação a uma amostra de controle que não entrou em contato com o inibidor).

[0283] Cláusula 65. O método de qualquer uma das cláusulas 60-64, em que o inibidor de ENPP1 impermeável nas células é um inibidor de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 57.

[0284] Cláusula 66. Um método de tratamento de câncer, o método compreendendo: administrar a um sujeito com câncer uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de ENPP1 para tratar o sujeito com câncer.

[0285] Cláusula 67. O método de acordo com a cláusula 66, em que o câncer é um câncer de tumor sólido.

[0286] Cláusula 68. O método da cláusula 66 ou 67, em que o câncer é câncer da mama.

[0287] Cláusula 69. O método de qualquer uma das cláusulas 66 a 68, em que o câncer é selecionado dentre adrenal, do fígado, do rim, da bexiga, de mama, do cólon, gástrico, do ovário, cervical, uterino, esofágico, colorretal, da próstata, pancreático, do pulmão (células pequenas e não pequenas), da tireoide, carcinomas, sarcomas, glioblastomas, melanoma e vários tumores de cabeça e pescoço.

[0288] Cláusula 70. O método, de acordo com a reivindicação 66, em que o câncer é linfoma.

[0289] Cláusula 71. O método, de acordo com a reivindicação 69, em que o câncer é glioblastoma.

[0290] Cláusula 72. O método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 71, em que compreende ainda a administração de um ou mais agentes ativos adicionais.

[0291] Cláusula 73. O método, de acordo com a reivindicação 72, em que um ou mais agentes ativos adicionais é um agente quimioterápico ou um agente

imunoterapêutico.

[0292] Cláusula 74. O método, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, em que um ou mais agentes ativos adicionais é uma molécula pequena, um anticorpo, um fragmento de anticorpo, um conjugado anticorpo-droga, um aptâmero ou uma proteína.

[0293] Cláusula 75. O método de qualquer uma das cláusulas 72 a 74, em que um ou mais agentes ativos adicionais compreende um inibidor de checkpoint.

[0294] Cláusula 76. O método, de acordo com a cláusula 75, em que o inibidor do checkpoint é selecionado dentre um inibidor citotóxico do antígeno 4 associado ao linfócito T (CTLA-4), um inibidor programado da morte 1 (PD-1) e um inibidor da PD-L1.

[0295] Cláusula 77. O método de qualquer uma das cláusulas 72 a 76, em que um ou mais agentes ativos adicionais compreende um agente quimioterápico.

[0296] Cláusula 78. O método da cláusula 77, em que o agente quimioterápico é um quimioterápico indutor de cGAMP.

[0297] Cláusula 79. O método da cláusula 78, em que o quimioterápico indutor de cGAMP é um agente antimitótico ou antineoplásico administrado em uma quantidade eficaz para induzir a produção de cGAMP no sujeito.

[0298] Cláusula 80. O método, de acordo com qualquer uma das cláusulas 66 a 79, compreendendo ainda a administração de terapia de radiação ao sujeito.

[0299] Cláusula 81. O método, de acordo com a reivindicação 80, em que o inibidor é administrado ao sujeito antes da terapia de radiação.

[0300] Cláusula 82. O método da cláusula 80, em que o inibidor é administrado após a exposição do sujeito à terapia de radiação.

[0301] Cláusula 83. O método da cláusula 81 ou 82, em que a terapia de radiação induz a produção de cGAMP no sujeito.

[0302] Cláusula 84. O método, de acordo com qualquer uma das cláusulas 80 a 83, em que a terapia de radiação é administrada em uma dosagem e/ou frequência eficaz para reduzir os danos causados pela radiação ao sujeito.

[0303] Cláusula 85. O método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 84, em que o inibidor de ENPP1 é um inibidor de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 57.

[0304] Cláusula 86. O método, de acordo com a cláusula 85, em que o inibidor de ENPP1 é impermeável nas células.

[0305] Cláusula 87. O método, de acordo com a cláusula 85, em que o inibidor de ENPP1 é permeável nas células.

[0306] Cláusula 88. Um método para modular uma resposta imune em um sujeito, compreendendo o método: administrar a um sujeito uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de ENPP1 para tratar o sujeito para uma condição inflamatória.

[0307] Cláusula 89. O método, de acordo com a reivindicação 88, em que o inibidor de ENPP1 é um inibidor, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 57.

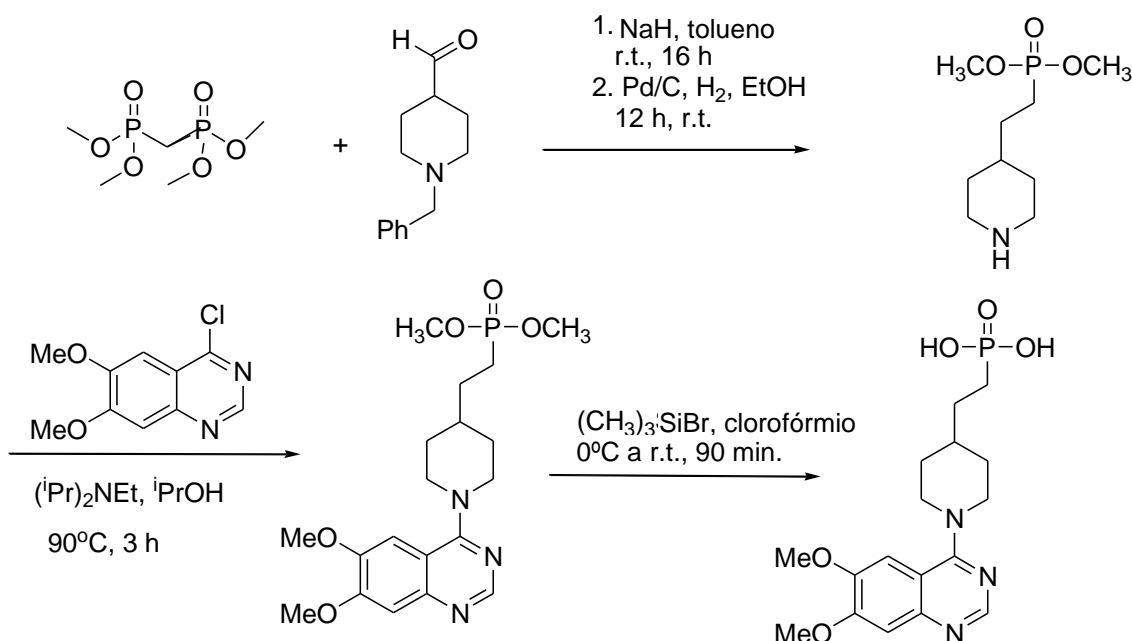
EXEMPLOS

[0308] Os exemplos seguintes são apresentados de modo a fornecer aos versados na técnica uma divulgação e descrição completas de como fazer e usar modalidades da presente divulgação e não se destinam a limitar o escopo do que os inventores consideram sua invenção nem pretendem representar que os experimentos abaixo são todos ou os únicos experimentos realizados. Esforços têm sido feitos para garantir a precisão a respeito dos números usados (por exemplo, quantidades, temperatura, etc), mas alguns erros e desvios experimentais devem ser considerados. A menos que indicado de outra forma, as partes são partes em peso, peso molecular é o peso molecular médio, temperatura é em graus centígrados e pressão é atmosférica ou próxima à atmosférica.

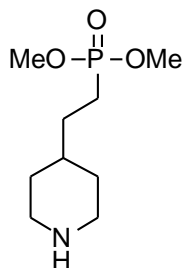
[0309] Embora a presente invenção tenha sido descrita com referência às modalidades específicas desta, deve ser compreendido pelos versados na técnica que diversas alterações podem ser feitas e equivalentes podem ser substituídos sem que se desvie do verdadeiro espírito e escopo da invenção. Além disso, muitas modificações podem ser feitas para que adaptem uma situação, material, composição da matéria, etapa ou etapas do processo particular ao objetivo, espírito e escopo da presente divulgação. Todas as tais modificações são destinadas a estarem dentro do escopo das reivindicações anexas a este documento.

Exemplo 1a: Síntese do Composto 1

Esquema Sintético



Preparação de (2-(piperidin-4-il)etil)fosfonato de dimetila

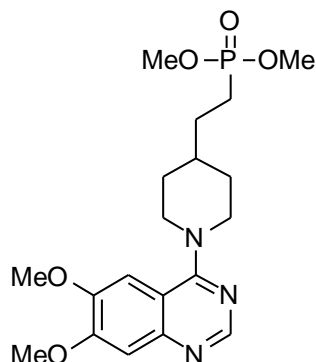


[0310] Hidreto de sódio (2,16 g, 54,11 mmol) foi cuidadosamente adicionado a uma solução agitada de bis(dimetoxifosforil)metano (11,42 g, 49,19 mmol) em tolueno (100 mL) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi então colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e uma solução de 1-benzilpiperidina-4-carbaldeído (10 g, 49,19 mmol) em tolueno (50 mL) foi adicionada lentamente, mantendo a temperatura abaixo de 40°C. A mistura resultante foi deixada a agitar a temperatura ambiente durante 16h e depois interrompida pela adição de solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e evaporou até secar. A cromatografia (120 g SiO₂; gradiente de 5 a 100% de EtOAc em hexanos) forneceu (*E*)-(2-(1-benzilpiperidin-4-il)vinil)fosfonato de dimetila (6,2 g, 16%) como um óleo incolor.

[0311] A uma mistura de (*E*)-(2-(1-benzilpiperidin-4-il)vinil)fosfonato de dimetila (3,7 g, 12,0 mmol) em etanol (40 mL) foi adicionado Pd/C (1,1 g, 10,3 mmol). A mistura foi colocada sob uma atmosfera de hidrogênio e agitada em temperatura ambiente durante 12 h, filtrada e evaporou até secar sob pressão

reduzida para obter (2-(piperidin-4-il)etil)fosfonato de dimetila (2,7 g, 100%) como um óleo incolor.

Preparação de (2-(1-(6,7-dimetoxiquinolinolin-4-il)piperidin-4-il)etil)fosfonato de dimetila

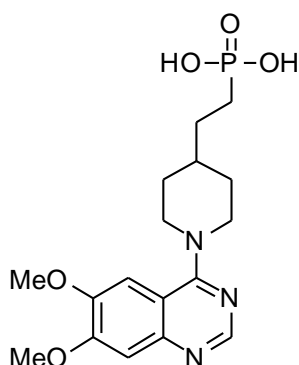


[0312] Foi adicionada diisopropiletilamina (0,6 g, 8,9 mmol) a uma mistura de (2-(piperidin-4-il)etil)fosfonato de dimetila (1,1 g, 4,9 mmol) e 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (1,0 g, 4,5 mmol) em álcool isopropílico (20 mL). Após agitação a 90°C por 3 h, a mistura de reação foi arrefecida e evaporou até secar. A purificação de sílica gel (5% de MeOH em diclorometano) forneceu (2-(1-(6,7-dimetoxiquinolinolin-4-il)piperidin-4-il)etil)fosfonato de dimetila (755 mg, 37%) como um óleo.

LC-MS: $m/z = 410,25$ $[M+H]^+$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,19 (dq, $J = 14,0, 2,9, 2,4$ Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,05 (td, $J = 12,8, 2,3$ Hz, 2H), 1,93 – 1,77 (m, 4H), 1,67 (ddd, $J = 14,1, 9,5, 5,9$ Hz, 3H), 1,46 (qd, $J = 12,2, 3,7$ Hz, 2H).

Preparação de ácido dimetil (2-(1-(6,7-dimetoxiquinolinolin-4-il)piperidin-4-il)etil)fosfônico



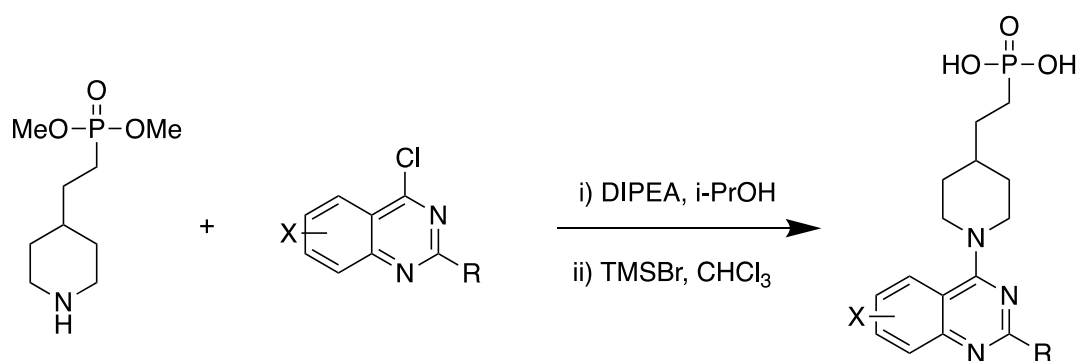
[0313] Foi adicionado bromotrimetilsilano (3,67 g, 24 mmol) a uma solução

arrefecida de (2-(1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperidin-4-il)etil)fosfonato de dimetila (3,25 g, 7,94 mmol) em clorofórmio (60 mL) que foi arrefecido por um banho de gelo. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e após 90 minutos foi interrompida pela adição de metanol (20 mL). A mistura evaporou até secar sob pressão reduzida e depois solvatada em metanol (100 mL). A mistura de reação foi concentrada até meio volume, filtrada para remover o precipitado e depois evaporou até secar. O resíduo foi cristalizado com diclorometano, filtrado e seco sob vácuo para obter ácido dimetil (2-(1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperidin-4-il)etil)fosfônico (2,1 g, 69%).

LC-MS: $m/z = 381,8 [M+H]^+$

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,77 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,71 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,48 (t, $J = 12,7$ Hz, 2H), 3,18 (s, 1H), 1,97–1,90 (m, 2H), 1,62–1,43 (m, 4H), 1,40–1,27 (m, 2H),

Exemplo 1b. Síntese geral de compostos de ácidos (2-(1-(quinazolin-4-il)piperidin-4-il)etil)fosfônicos substituídos.



[0314] Os ácidos (2-(1-(quinazolin-4-il)piperidin-4-il)etil)fosfônicos foram sintetizados em um método semelhante ao composto 1. Neste documento, (2-(piperidin-4-il)etil)fosfonato de dimetila foi feito reagir com uma 4-cloroquinazolina substituída na presença de uma base, tal como diisopropiletilamina. O aduto resultante é desprotegido usando brometo de trimetilsilil em clorofórmio ou em trimetilsililiodeto puro para obter os fosfonatos desejados, conforme mostrado na tabela abaixo.

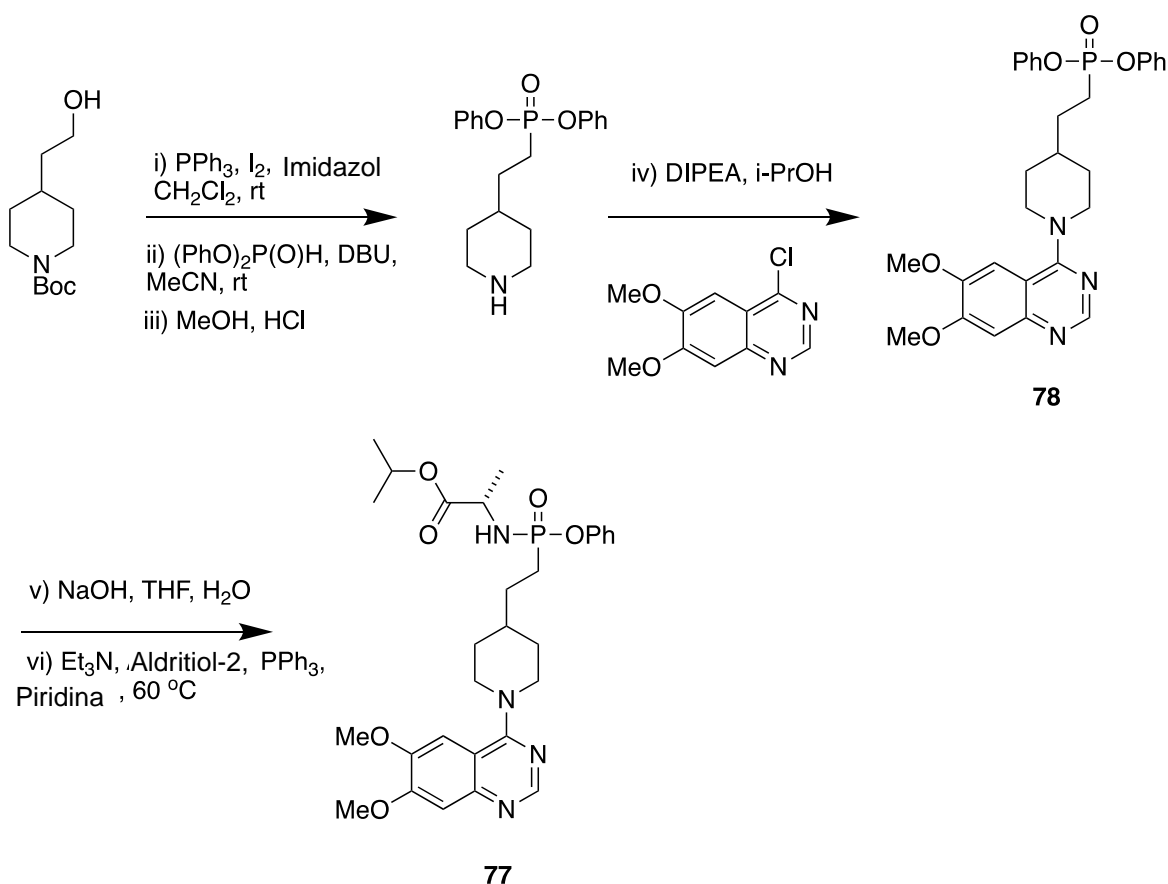
Tabela 3. Dados analíticos dos ácidos (2-(1-(quinazolin-4-il)piperidin-4-il)etil)fosfônicos.

<u>Composto</u>	<u>dados de ^1H NMR</u>	<u>Dados de LCMS</u>
5	(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,64 (s, 1H), 7,96 (d, $J =$	$[M+1] =$

	9,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 9,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 1,87 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,58–1,38 (m, 4H), 1,26 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H).	338,25	
<u>7</u>	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,20 (br s 1H), 7,00 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,00–4,82 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,52 (m, 2 H), 2,06–1,36 (m, 9 H)	[M+1] 382,0	=
<u>10</u>		[M+1] 352,1	=
<u>11</u>		[M+1] 380,1	=
<u>12</u>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,70–4,55 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,48–1,26 (m, 9H).	[M+1] 366,15	=
<u>13</u>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8,63 (s, 1H), 7,48 (s 1H), 7,19(s, 1H), 4,57–4,54 (m, 2H), 4,45–4,37 (m, 4H), 3,38–3,32 (m, 2H), 1,88–1,85 (m, 2H, 1,75–1,24 (m, 7H).	[M+1] 380,15	=
<u>16</u>		[M+1] 382,15	=
<u>18</u>	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 9,16 (br s, 1H), 8,79 (m, 2H), 8,27 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,23 (m, 2H), 5,02–4,99 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,54 (br t, 2H), 2,07–1,26 (m, 9H).	[M+1] 455,35	=
<u>19</u>	(500 MHz, CD ₃ OD): δ 8,57 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,46 (br s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,5 (br s, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,07–2,04 (m, 2H), 1,81–1,75 (m, 3H), 1,66–1,63 (m, 2H) and 1,46–1,44 (m, 2H)	[M+1] 352,10	=
<u>22</u>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8,60 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 1,91–1,88 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,53–1,27 (m, 6H).	[M+1] 382,15	=
<u>23</u>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8,48 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,97 (m, 2H), 1,82 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,53–1,49 (m, 5H), 1,30–1,19 (m, 2H).	[M+1] 338,15	=
<u>30</u>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8,35 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,23 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,02 (m, 2H), 1,79–1,76 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 1,23 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H).	[M+1] 337,10	=
<u>38</u>		[M+1] 381,10	=

70		[M+1] = 340,10
76	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,62 (s, 1H), 7,62–7,52 (m, 3H), 4,64 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,39–3,35 (m, 2H), 1,57–1,53 (m, 2H), 1,49 (br s, 1H), 1,46–1,29 (m, 6H).	[M+1] = 352,10
79	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,55 (s, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 17,5, 7,2 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,23 (t, <i>J</i> = 12,1 Hz, 2H), 1,81 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 3H), 1,63 (s, 1H), 1,53–1,33 (m, 5H), 1,2 –1,09 (m, 2H).	[M+1] = 370,10
84		[M+1] = 356,10
93	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,43 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,56–4,48 (m, 2H), 2,91–2,89 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,76–1,02 (9H).	[M+1] = 352,15
107	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,48 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,36–7,29 (m, 1H), 4,95 (d, <i>J</i> = 12,9 Hz, 2H), 3,50 (t, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 2,03 (d, <i>J</i> = 10,7 Hz, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,67 (dd, <i>J</i> = 30,3, 13,2 Hz, 4H), 1,47–1,35 (m, 2H).	[M+1] = 338,15

Exemplo 1c: Síntese de ((2-(1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperidin-4-il)etil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropila 77 e (2-(1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperidin-4-il)etil)fosfonato de difenila 78.



[0315] Uma mistura do composto 4-(2-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (5,0 g, 21,8 mmol, 1,0 eq) e imidazol (2,23 g, 32,7 mmol, 1,5 eq) em DCM (50 mL) foi agitada em rt durante 5 min sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, foi adicionado à I₂ (8,3 g, 32,7 mmol, 1,5 eq) e PPh₃ (8,6 g, 32,7 mmol, 1,5 eq) em DCM (20 mL). A mistura foi agitada em rt durante 10 min e filtrada. O filtrado foi diluído com DCM, lavado com solução de Na₂SO₃ a 5% e salmoura, seco sobre Na₂SO₄ e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (PE/EA, 6:1) para obter o composto 4-(2-iodoetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (6,1 g, 90%).

[0316] A uma mistura de composto difenilfosfonato (15,6 g, 66,5 mmol, 5,0 eq) em CH₃CN (45 mL) foi adicionado DBU (10,1 g, 66,5 mmol, 5,0 eq) e a mistura foi agitada a 0°C durante 10 min sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, foi adicionado 4-(2-iodoetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (4,5 g, 13,3 mmol, 1,0 eq) e a mistura foi adicionada em rt durante outras 2 h. A mistura foi concentrada para obter uma mistura turva, a qual foi filtrada para obter o composto 4-(2-(difenoxifosforil)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (4,6 g, 75%).

[0317] A uma solução do composto 4-(2-(difenoxifosforil)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (4,0 g, 8,97 mmol, 1,0 eq) em metanol (40 mL) foi adicionado MeOH/HCl (5,0 M, 60 mL) e a mistura foi agitada em rt durante 3 h. Depois a mistura foi evaporou até secar. O resíduo foi diluído com solução de Na₂CO₃ aquosa, extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, concentrada para obter composto de cloridrato de (2-(piperidin-4-il)etil)fosfonato de difenila (3,4 g, 100%).

[0318] A uma mistura do composto de cloridrato de (2-(piperidin-4-il)etil)fosfonato de difenila (4,8 g, 13,8 mmol) em i-PrOH (100 mL) foram adicionados o composto **5** (3,8 g, 16,8 mmol) e DIEA (5,4 g, 41,78 mmol). A mistura foi agitada a 90°C durante 3 h sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (PE/EA, 1:1) para obter o composto **78** (2,2 g, 41%).

[0319] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (s, 1H), 7,33–7,06 (m, 12H), 4,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,18–2,10 (m, 2H), 1,79–1,71 (m, 4H), 1,57–1,51 (m, 1H), 1,45–1,39 (m, 2H).

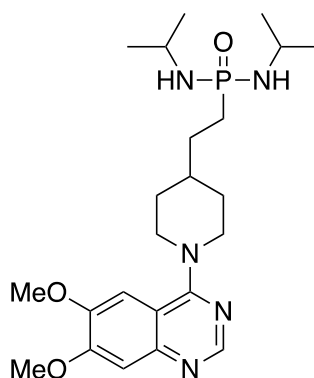
[0320] A uma mistura do composto **78** (1,59 g, 3 mmol, 1,0 eq) em THF (10

mL) e água (10 mL) foram adicionados hidróxido de sódio (480 mg, 12 mmol, 4 eq) em rt. A mistura foi agitada em rt durante 12 h. A fase orgânica foi removida sob pressão reduzida e a fase aquosa foi ajustada para pH 1 com 1 N de HCl. O sólido resultante foi filtrado e seco para obter (2-(1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperidin-4-il)etil)hidrogenofosfonato de fenila (1,3 g, 96%).

Uma solução do composto de (2-(1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperidin-4-il)etil)hidrogenofosfonato de fenila (1,4 g, 3,1 mmol, 1,0 eq), éster de L-alanina-isopropil (1,04 g, 6,2 mmol) e TEA (620 mg, 6,2 mmol) em piridina (20 mL) foram aquecidos a 60°C durante 5 min sob N₂. Aldritiol-2 (2,4 g, 10,9 mmol), PPh₃ (2,9 g, 10,9 mmol) em piridina (20 mL) foi agitado em rt durante 5 min, depois adicionado à solução acima a 60°C sob N₂. A reação foi agitada durante 12 h, concentrada e purificada por FCC (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1) para obter **77** (200 mg, 11,4%).

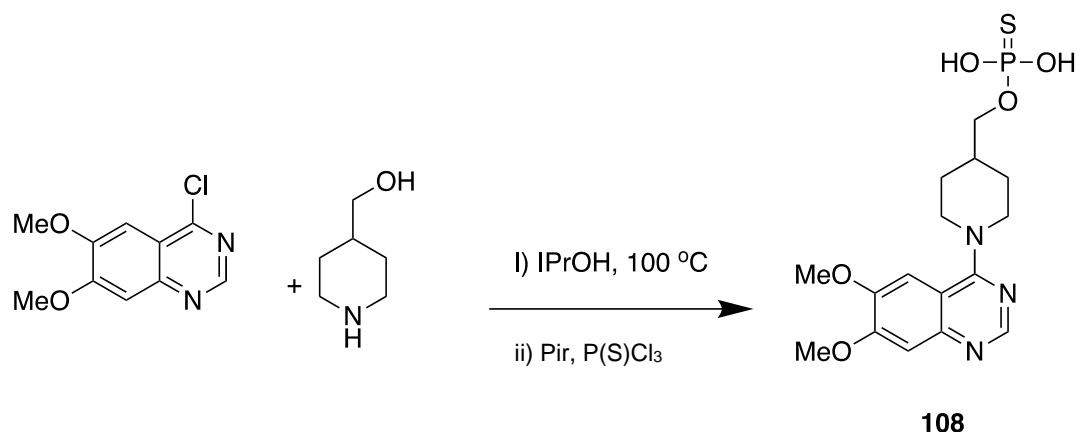
LCMS: [M+1] = 571,10

Exemplo 1d: Síntese do Composto 72. Preparação de 2-(1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperidin-4-il)etil-N-diisopropilfosfanodiamina 72.



[0321] Uma solução do composto **77** (700 mg, 1,8 mmol, 1,0 eq), isopropilamina (319 mg, 5,4 mmol, 3 eq) e trietilamina (364 mg, 3,6 mmol, 2 eq) em piridina (10 mL) foi aquecida a 60°C durante 5 min sob N₂. O aldritol-2 (1,4 g, 6,3 mmol, 3,5 eq), PPh₃ (1,7 g, 6,3 mmol, 3,5 eq) em Py (10 mL) foi agitado em rt durante 5 min, depois adicionado à solução acima a 60°C sob N₂. A mistura foi agitada a 60°C durante 12 h. Depois a mistura foi concentrada e purificada por FCC (DCM:MeOH = 20:1) para obter **72** (200 mg, 24%). **LCMS:** [M+1] = 464,25, **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,32–4,29 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,10 (d, 2H), 2,00–1,42 (br m, 9H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

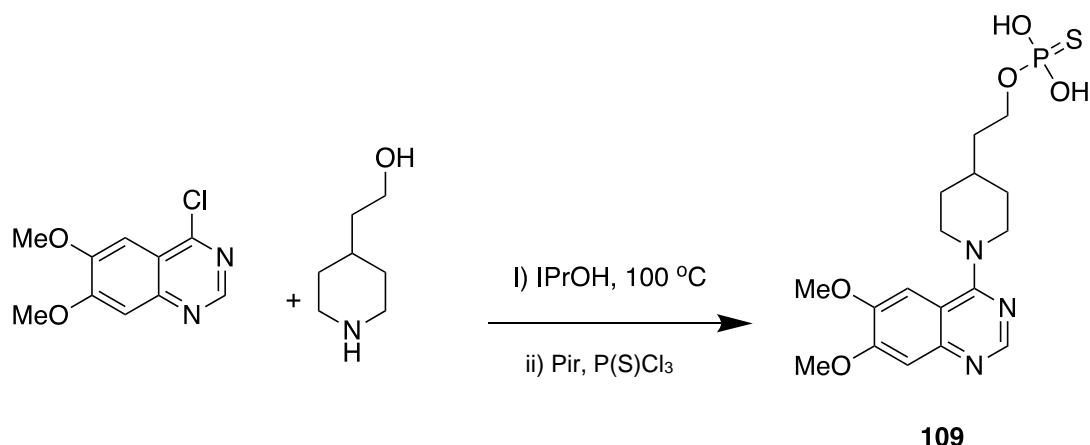
Exemplo 1e: Preparação de O-((1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperidin-

4-il)metil) O,O-di-hidrogenofosforotioato 108.

[0322] Uma mistura de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (900 mg, 4,018 mmol, 1,0 eq) e piperidin-4-ilmetanol (508 mg, 4,420 mmol, 1,1 eq) em i-PrOH (10 mL) foi agitada a 100°C durante 16 h em um tubo vedado. O progresso da mistura de reação foi monitorado por TLC. Em seguida, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel para obter 4-(4-((λ¹-oxidaneil)metil)piperidin-1-il)-6,7-dimetoxiquinazolina (1 g, 82%).

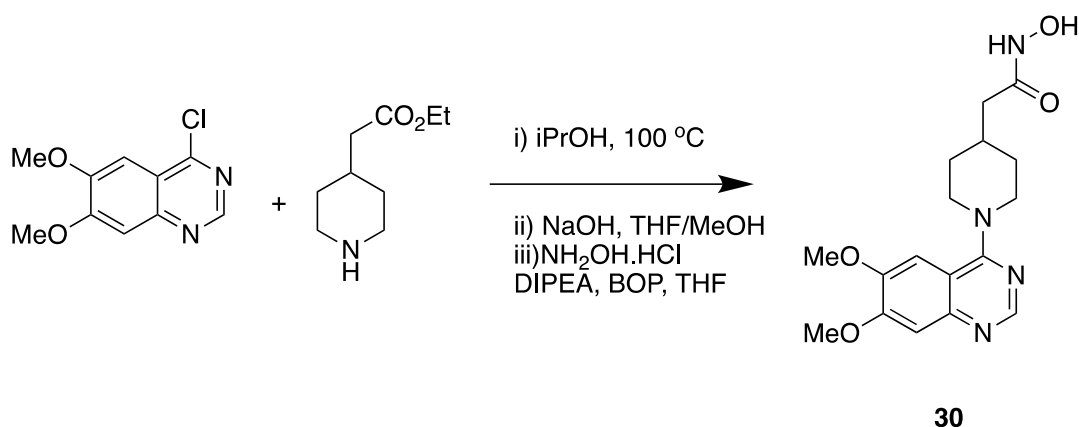
[0323] A uma solução de 4-(4-((λ¹- oxidaneil)metil)piperidin-1-il)-6,7-dimetoxiquinazolina (100 mg, 0,330 mmol, 1,0 eq) em piridina seca (5 mL) foi adicionado tricloreto de fosforotioil (280 mg, 1,98 mmol, 6,0 eq) a -15°C. Após agitação a 0°C durante 0,5 h, a mistura foi vertida sobre uma solução de NaHCO₃ (116 mg, 1,98 mmol, 6,0 eq) em H₂O (50 mL). A mistura foi agitada a 0°C durante 2 h. O progresso da mistura de reação foi monitorado por LCMS. Depois a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para obter o composto **108** (10 mg, 86%) como um sólido amarelo. **LCMS:** [M+1] = 400,15, **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,25 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,89 (d, *J* = 9,1 Hz, 6H), 3,76 (s, 2H), 3,10 (d, *J* = 11,8 Hz, 3H), 1,94 (s, 1H), 1,81 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 1,39 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H).

Exemplo 1f: Preparação de O,O-di-hidrogeno fosforotioato de O-(2-(1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperidin-4-il)etil) 109



[0324] Uma mistura de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (1 g, 4,46 mmol, 1,0 eq) e piperidin-4-iletanol (633 mg, 4,91 mmol, 1,1 eq) em i-PrOH (10 mL) foi agitada a 100°C durante 16 h em um tubo vedado. O progresso da mistura de reação foi monitorado por TLC. Em seguida, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel para obter 4-(4-(2-(λ¹-oxidaneil)etil)piperidin-1-il)-6,7-dimetoxiquinazolina (1,3 g, 91%).

A uma solução de 4-(4-(2-(λ¹-oxidaneil)etil)piperidin-1-il)-6,7-dimetoxiquinazolina (150 mg, 0,473 mmol, 1,0 eq) em piridina seca (5 mL) foi adicionado 2-(piperidin-4-il)etan-1-ol (477 mg, 2,84 mmol, 6,0 eq) a -15°C. Após agitação a 0°C durante 0,5 h, a mistura foi vertida sobre uma solução de NaHCO₃ (238 mg, 2,84 mmol, 6,0 eq) em H₂O (50 mL). A mistura foi agitada a 0°C durante 2 h. O progresso da mistura de reação foi monitorado por LCMS. Depois a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para obter o composto **109** (16 mg, 8%) como um sólido amarelo claro. **LCMS:** [M+1] = 414,05, **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,45 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,91 (d, *J* = 11,3 Hz, 10H), 1,86 (d, *J* = 12,2 Hz, 3H), 1,56 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,34 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H).



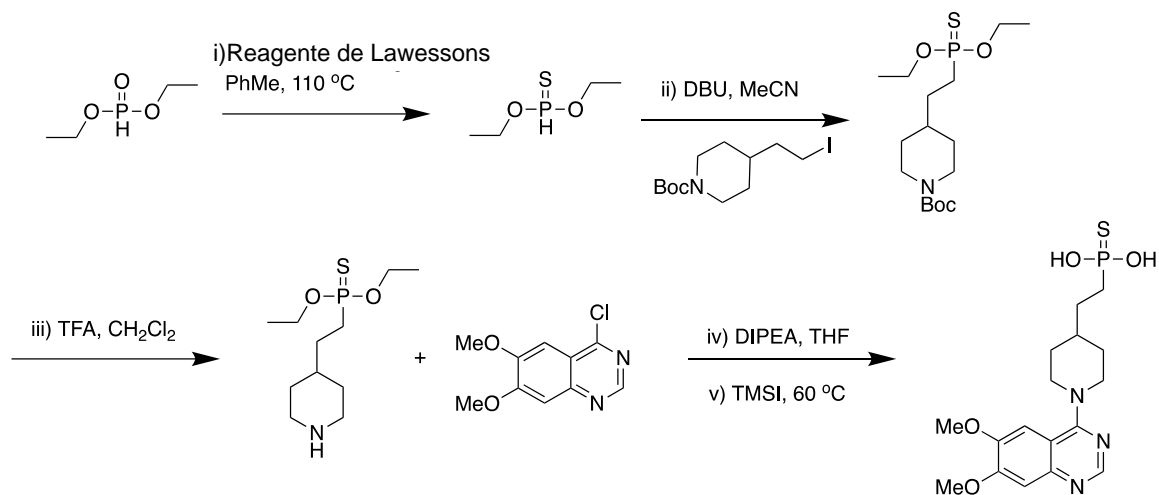
[0325] Uma mistura de composto de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (600 mg, 2,68 mmol, 1,0 eq) e composto de 2-(piperidin-4-il)acetato de etila (504 mg, 2,95 mmol, 1,1 eq) em i-PrOH (6 mL) foi agitado a 100°C durante 16 h em um tubo vedado. O progresso da mistura de reação foi monitorado por TLC. Em seguida, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel para obter 2-(1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etila (750 mg, 77%).

[0326] A uma mistura de 2-(1-(6,7-dimetoxiquazolin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etila (250 mg, 0,696 mmol, 1,0 eq) em THF (10 mL/5 mL) foi adicionado NaOH de 2 M (1 mL, 2,09 mmol, 3,0 eq). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. O progresso da mistura de reação foi monitorado por LCMS. Então a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter o ácido correspondente (200 mg, 86%).

[0327] A uma mistura do ácido (300 mg, 0,906 mmol, 1,0 eq) em THF (10 mL) foi adicionado $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (76 mg, 1,09 mmol, 1,2 eq), DIEA (468 mg, 3,63 mmol, 4,0 eq) e BOP (481 mg, 1,09 mmol, 1,2 eq). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. O progresso da mistura de reação foi monitorado por TLC. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidra e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel para obter 2-(1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-N-hidroxiacetamida **30** (180 mg, 77%) como um sólido branco.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8,39 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,60 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 16,7 Hz, 6H), 3,45 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,63 (s, 1H), 1,96 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,83–1,72 (m, 2H).

Exemplo 1g: Preparação de *O,O*-ácido (2-(1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperidin-4-il)etil)fosfonotioico 83

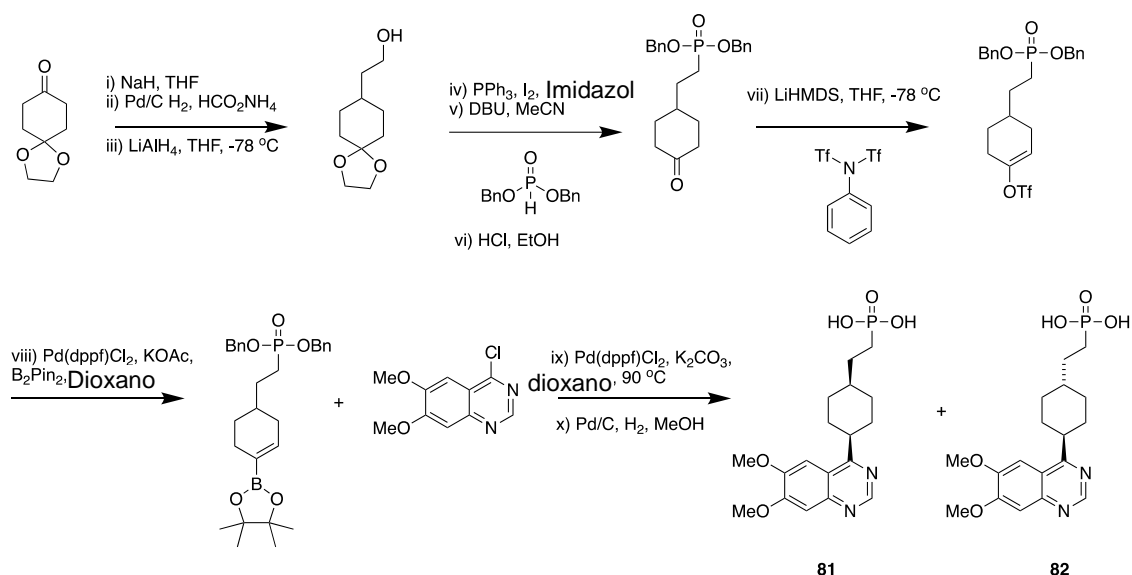


83

[0328] A uma solução do composto de fosfonato de dietila (10 g, 72,46 mmol, 1,0 eq) em tolueno (1000 mL) foi adicionado o reagente de Lawesson (29,3 g, 72,46 mmol, 1,0 eq) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada a 110°C durante 16 h. O progresso da mistura de reação foi monitorado por TLC. A mistura foi então filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel para obter *O,O*-fosfonotioato de dietila (3,4 g, 25%). A uma solução de *O,O*-fosfonotioato de dietila (1 g, 6,49 mmol, 1,5 eq) em MeCN (1 L) foi adicionado DBU (3,29 g, 21,65 mmol, 5,0 eq). Após agitação a 0°C durante 10 min, 4-(2-iodoetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,47 g, 4,33 mmol, 1,0 eq) foi adicionado lentamente. A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 1 h. O progresso da mistura de reação foi monitorado por TLC. Depois a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel para obter 4-(2-(dietoxifosforotioil)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (500 mg, 31%). Uma solução de 4-(2-(dietoxifosforotioil)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (500 mg, 1,37 mmol, 1,0 eq) em TFA/DCM (10 mL/10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. O progresso da mistura de reação foi monitorado por TLC. Então a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para obter (2-(piperidin-4-il)etil)fosfonotioato de *O,O*-dietila bruto (400 mg, 100%). A uma solução agitada de (2-(piperidin-4-il)etil)fosfonotioato de *O,O*-dietila (400 mg, 1,51 mmol, 0,84 eq) e DIEA (927 mg, 7,19 mmol, 4,0 eq) em DMSO (10 mL) foi adicionado o composto 1-

1 (403 mg, 1,80 mmol, 1,0 eq) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada a 80°C durante 16 h. O progresso da mistura de reação foi monitorado por TLC. A mistura foi então diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidra e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel para obter (2-(1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperidin-4-il)etil)fosfonotioato de O,O-dietila (380 mg, 46%). Solução agitada de (2-(1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperidin-4-il)etil)fosfonotioato de O,O-dietila (45 mg, 0,099 mmol, 1,0 eq) em TMSI (7 mL) foi agitada a 60°C durante 16 h. O progresso da mistura de reação foi monitorado por TLC. A mistura foi então diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidra e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para obter O,O-ácido (2-(1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperidin-4-il)etil)fosfonotioico **83** (13 mg, 32%) como um sólido branco. **LCMS**: [M+1] = 396,25, **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,58 (d, *J* = 10,4 Hz, 3H), 3,48 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,00 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 1,81 (s, 1H), 1,64 (d, *J* = 17,9 Hz, 2H), 1,61–1,51 (m, 2H), 1,45–1,32 (m, 2H).

Exemplo 1h: Preparação de ácido (2-((1,4-*cis*)-4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)ciclohexil)etil)fosfônico **81 e ácido (2-((1,4-*trans*)-4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)ciclohexil)etil)fosfônico **82****



[0329] A uma solução de NaH a 60% (5,54 g, 64,1 mmol, 1,0 eq) em THF anidro (1000 mL) foi adicionado 2-(dietoxifosforil)acetato de etila (12,7 mL, 64,10

mmol, 1,0 eq) acetato de etila gota a gota a 0°C sob atmosfera de nitrogênio. Após agitação durante 0,5 h, 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (10 g, 64,10 mmol, 1,0 eq) foi adicionado gota a gota. A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 2 h sob atmosfera de nitrogênio. O progresso da mistura de reação foi monitorado por TLC. Depois a mistura foi diluída com Et₂O e extraída com água. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (3 x 500 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida para obter éster etílico bruto (13,9 g, 95%) como um óleo incolor. A uma solução agitada do éster etílico bruto (13,9 g, 61,50 mmol, 1,0 eq) em MeOH (200 mL) foi adicionado HCOONH₄ (34,9 g, 0,554 mol, 9,0 eq) e 10% de Pd/C (2,09 g, 15% p/p). A mistura foi agitada a refluxo durante 1,5 h. O progresso da mistura de reação foi monitorado por LCMS. Após arrefecimento, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite e funil sinterizado e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM e foi lavado com água. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para obter o éster etílico saturado (12,43 g, 88%) como um óleo incolor.

[0330] A uma mistura de éster etílico (12,43 g, 54,52 mmol, 1,0 eq) em THF seco (150 mL) foi adicionado LiAlH₄ (2,5 M em THF, 17,4 mL, 43,61 mmol, 0,8 eq) a -78°C. A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 2,5 h sob atmosfera de nitrogênio. O progresso da mistura de reação foi monitorado por LCMS. Em seguida Na₂SO₄·H₂O foi adicionado em porções a -20°C até a evolução do gás cessar. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celite e concentrada sob pressão reduzida para obter álcool em bruto (10,27 g, 100%) como um sólido branco.

Uma solução de PPh₃ (21,7 g, 82,82 mmol, 1,5 eq), imidazol (5,6 g, 82,82 mmol, 1,5 eq) em DCM (150 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 min. Em seguida, I₂ (21 g, 82,82 mmol, 1,5 eq) foi adicionado e agitado durante 10 min, seguido de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etan-1-ol (10,27 g, 55,22 mmol, 1,0 eq). A mistura foi agitada durante 2 h. O progresso da mistura de reação foi monitorado por TLC. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel para obter 8-(2-iodoetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (12,35 g, 75%).

[0331] A uma solução de fosfonato de dibenzila (32,8 g, 0,125 mol, 3,0 eq)

em MeCN (200 mL) foi adicionado DBU (31,7 g, 0,209 mol, 5,0 eq) a 0°C. Após agitação durante 30 min, I₂ (21 g, 82,82 mmol, 1,5 eq) foi adicionado e agitado durante 10 min, seguido por uma solução de 8-(2-iodoetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (12,35 g, 41,72 mmol, 1,0 eq) em ACN (70 mL). A mistura foi agitada durante 16 h. O progresso da mistura de reação foi monitorado por TLC. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel para obter intermediário fosfato impuro (18,35 g, 100%).

[0332] A uma solução do fosfonato (18,35 g, 42,67 mmol, 3,0 eq) em EtOH (200 mL) foi adicionado HCl de 2 M (200 mL) a 0°C. Em seguida, a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 2 h. O progresso da mistura de reação foi monitorado por TLC. A mistura foi neutralizada com K₂CO₃ e extraída com éter. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidra e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel para obter (2-(4-oxociclohexil)etil)fosfonato de dibenzila (7,56 g, 45%). A uma solução do composto (2-(4-oxociclohexil)etil)fosfonato de dibenzila (3 g, 7,77 mmol, 1,0 eq) e 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida 3,6 g, 10,10 mmol, 1,3 eq) em THF (30 mL) foi adicionado LiHMDS (1 M em THF, 10,1 mL, 10,10 mmol, 1,3 eq) gota a gota a -78°C. A mistura foi agitada a -78°C durante 4 h. Em seguida, a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 16 h. O progresso da mistura de reação foi monitorado por TLC. A mistura foi interrompida com NH₄Cl e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidra e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (PE/EA, 3:1-1:1) para obter trifluorometanossulfonato de 4-(2-(bis(benziloxi)fosforil)etil)ciclohex-1-en-1-ila (2,15 g 53%). A uma mistura de trifluorometanossulfonato de 4-(2-(bis(benziloxi)fosforil)etil)ciclohex-1-en-1-ila (2,15 g, 4,15 mmol, 1,0 eq) em dioxano (20 mL) foi adicionado B₂Pin₂ (1,37 g, 5,40 mmol, 1,3 eq), Pd(dppf)Cl₂ (364 mg, 0,415 mmol, 0,1 eq) e KOAc (1,22 g, 12,45 mmol, 3,0 eq). A mistura foi agitada a 90°C durante 16 h sob atmosfera de nitrogênio. O progresso da mistura de reação foi monitorado por TLC. Em seguida, a mistura foi filtrada através de uma camada de celite e funil sinterizado e sob pressão reduzida para obter (2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)etil)fosfonato de dibenzila bruto, que foi usado diretamente na próxima etapa.

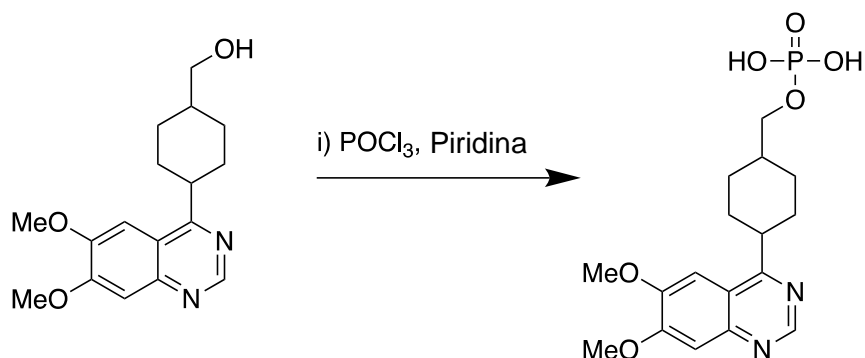
[0333] A uma mistura de (2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)etil)fosfonato de dibenzila da etapa anterior em dioxano (20 mL) foi adicionado 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (1,2 g, 5,40 mmol, 1,3 eq), Pd(dppf)Cl₂ (364 mg, 0,415 mmol, 0,1 eq) e KOAc (1,22 g, 12,45 mmol, 3,0 eq). A mistura foi agitada a 90°C durante 16 h sob atmosfera de nitrogênio. O progresso da mistura de reação foi monitorado por TLC. Em seguida, a mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite e funil sinterizado e sob pressão reduzida para obter fosfonato de dibenzila bruto (3,4 g, 100%), que foi usado diretamente na próxima etapa.

[0334] A uma solução de fosfonato de dibenzila bruto (1,7 g, 3,05 mmol, 1,0 eq) em MeOH (100 mL) foi adicionado Pd/C (340 mg, 20% p/p) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi alterada com hidrogênio por 3 vezes e agitada a 40°C durante 16 h. O progresso da mistura de reação foi monitorado por LCMS. Em seguida, a mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite e funil sinterizado e adicionou Pd/C (340 mg, 20% p/p) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi alterada com hidrogênio por 3 vezes e agitada a 40°C durante 16 h. A análise por LCMS da mistura de reação mostrou conversão completa ao produto desejado. A mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite e funil sinterizado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para obter ácido (2-((1,4-*cis*)-4-(6,7-dimetoxiquazolinolin-4-il)ciclohexil)etil)fosfônico **81** (78 mg, 6%, sólido branco) e ácido (2-((1,4-*trans*)-4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)ciclohexil)etil)fosfônico **82** (185 mg, 16%, sólido branco)

[0335] Composto 81. LCMS: [M+1] = 381,25, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,94 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 1,83 (d, *J* = 10,2 Hz, 4H), 1,67 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,50 (dd, *J* = 33,3, 15,5 Hz, 4H), 1,22 (d, *J* = 18,6 Hz, 4H).

[0336] Composto 82. LCMS: [M+1] = 381,25, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,94 (d, *J* = 4,5 Hz, 6H), 1,86 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 1,76–1,56 (m, 10H), 1,52–1,42 (m, 2H).

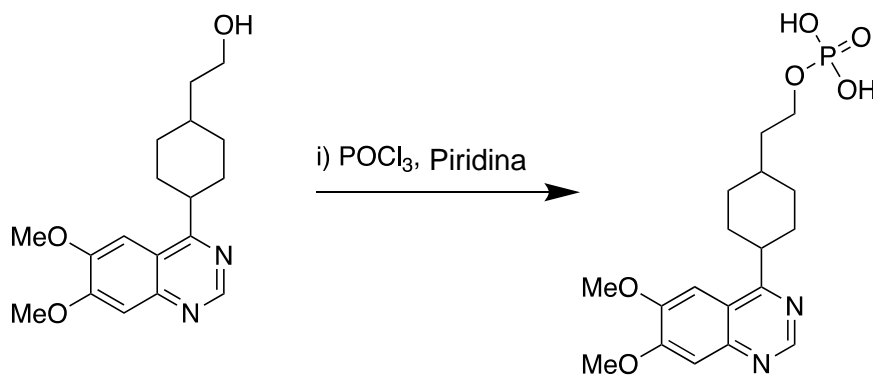
Exemplo 1i: Preparação de di-hidrogeno fosfato de (4-(6,7-dimetoxiquinolinolin-4-il)ciclo-hexil)metila 60



60

[0337] (4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)ciclohexil)metanol (100 mg, 0,33 mmol, 1,0 eq) foi dissolvido em piridina seca (3 mL), depois foi arrefecido a -15°C e agitado durante 10 min. POCl₃ (253 mg, 1,65 mmol, 5,0 eq) foi adicionado gota a gota sob atmosfera de N₂. A temperatura da reação foi aumentada para 0°C lentamente, depois agitada durante mais 30 minutos. Uma vez que a LC-MS mostrou que o composto **3** foi completamente consumido. A mistura foi vertida em solução de NaHCO₃ (160 mg em 50 mL de água) a 0°C. O composto desejado foi extraído com DCM (5 x 10 mL). A fase orgânica foi concentrada para obter um resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para obter di-hidrogeno fosfato de (4-(6,7-dimetoxiquinolinolin-4-il)ciclohexil)metila **60** (70 mg, 55%) como pó branco após liofilização. LC-MS: 384,20 [M+1]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,74 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,97 (m, *J* = 12,6, 1,6 Hz, 8H), 3,76 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,19–2,00 (m, 1H), 1,92 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 1,45 (dd, *J* = 14,2, 10,7 Hz, 1H).

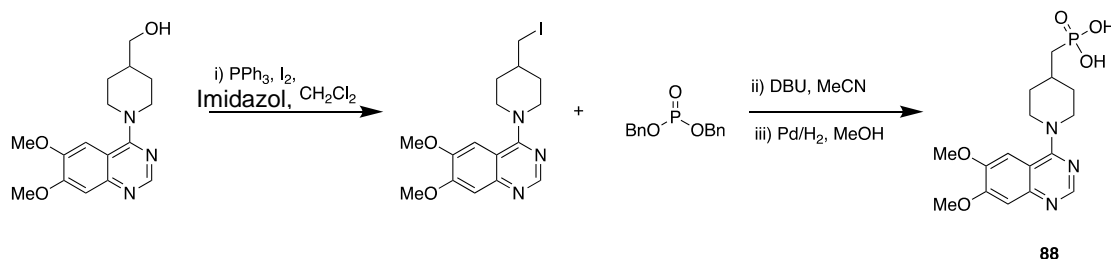
Exemplo 1j: Preparação de di-hidrogeno fosfato de 2-(4-(6,7-dimetoxiquazolin-4-il)ciclohexil)etila 85



85

[0338] 2-(4-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)ciclohexil)etan-1-ol (340 mg, 1,07 mmol, 1 eq) foi dissolvido em 10 mL de piridina seca, depois foi resfriado a -15°C e agitado durante 10 min. POCl_3 (821 mg, 5,4 mmol, 5 eq) foi adicionado gota a gota sob atmosfera de N_2 . A temperatura da reação foi aumentada para 0°C lentamente, depois agitada durante mais 30 minutos novamente. A mistura foi vertida em solução de NaHCO_3 (800 mg em 250 mL de água) a 0°C . O composto desejado foi extraído com DCM. A fase orgânica foi concentrada e purificada com HPLC preparativa para obter di-hidrogeno fosfato de 2-(4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)ciclohexil)etila (52 mg, pó branco, 12%). LC-MS: 398 $[\text{M}+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 25,4$ Hz, 2H), 4,28–4,16 (m, 2H), 3,93 (s, 8H), 3,13–3,04 (m, 2H), 1,90–1,80 (m, 2H), 1,75 (s, 1H), 1,59 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,44–1,32 (m, 2H).

Exemplo 1k: Preparação de ácido ((1-(6,7-dimetoxiquinolinolin-4-il)piperidin-4-il)metil)fosfônico 88



[0339] PPh_3 (3,39 g, 15 mmol, 1,5 eq) e imidazol (1,02 g, 15 mmol, 1,5 eq) em DCM seco (40 mL) foram agitados em água gelada durante 10 min, depois I_2 (3,8 g, 15 mmol, 1,5 eq) foi adicionado. Sob atmosfera de nitrogênio, foi agitado durante 10 min, depois foi adicionado (1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperidin-4-il)metanol (10 mmol). A água gelada foi removida. A mistura foi agitada durante 10 min. foi então mantida em RT durante a noite. Depois de consumida, a solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ foi adicionada e agitada durante 10 minutos. Foi extraído com DCM, lavado com água e salmoura, depois seco com Na_2SO_4 . 4-(4-(iodometil)piperidin-1-il)-6,7-dimetoxiquinazolina (2,28 g, 56%) foi obtida como um sólido amarelo claro após recristalização com metanol. LC-MS: 414,3 $[\text{M}+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,00 (s, 6H), 3,19 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,11–2,00 (m, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,49 (s, 2H), 1,29–1,20 (m, 1H).

[0340] 4-(4-(iodometil)piperidin-1-il)-6,7-dimetoxiquinazolina (9,5 g, 36,3

mmol, 3 eq) foi dissolvida em 40 mL de MeCN seco e depois foi arrefecida a 0°C. DBU (9,2 g, 60,5 mmol, 5 eq) foi adicionado gota a gota, depois agitado durante 10 min. Bis(benziloxi)(oxo)- λ^4 -fosfano dissolvido em 20 mL de CAN. A solução de bis(benziloxi)(oxo)- λ^4 -fosfano foi adicionada à mistura gota a gota sob 0°C. A mistura foi agitada durante a noite. A mistura foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e então lavado com água e salmoura. O ((1-(6,7-dimetoxiquinolinolin-4-il)piperidin-4-il)metil)fosfonato de dibenzila (1,1 g, óleo incolor, 18%) foi obtido por FCC eluindo com DCM:MeOH (50:1). LC-MS: 548,20 [M+1]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 10H), 6,99 (s, 1H), 5,08 (m, 3H), 4,96 (m, 2H), 4,64 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,27 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 2,05 (d, *J* = 13,9 Hz, 5H), 1,76 (m, 4H), 1,42 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H).

[0341] A mistura contendo ((1-(6,7-dimetoxiquinolinolin-4-il)piperidin-4-il)metil)fosfonato de dibenzila (660 mg, 1,2 mmol, 1,0 eq) e Pd/C (132 mg, 20% p/p) em CH₃OH (20 mL) sob H₂ foi agitada em rt durante 4 horas. Uma vez que o composto **4** foi completamente consumido, a mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite. A filtração foi concentrada. O resíduo foi purificado via HPLC preparativa para obter ácido ((1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperidin-4-il)metil)fosfônico **88** (125 mg, 28%) como um sólido amarelo claro. LCMS: 368,10 [M+1]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,95 (d, *J* = 11,2 Hz, 6H), 3,46 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,61 (s, 2H), 1,42 (s, 2H).

Exemplo 2: Avaliando a atividade composta

[0342] Os compostos selecionados da Tabela 1, Tabela 2 e outros derivados foram preparados e avaliados em um ensaio de atividade da ENPP1 usando timidina-monofosfato paranitrofenol (TMP-pNP) como um substrato. As reações enzimáticas foram preparadas com TMP-pNP (2 μ M), diluições de 5 vezes do inibidor de ENPP1 e ENPP1 de camundongo recombinante purificado (0,5 nM) em Tris 100 mM, NaCl de 150 mM, CaCl₂ de 2 mM, 200 μ M de ZnCl₂, pH 7,5 em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado medindo a absorvância a 400 nm de paranitrofenolato produzido pela reação por 20 minutos. Os declives da formação do produto foram extraídos, plotados e ajustados para obter valores de IC₅₀ com o Graphpad Prism 7.03.

[0343] Os compostos também foram avaliados em um ensaio de atividade enzimática ENPP1 usando ^{32}P cGAMP como substrato. ^{32}P cGAMP radiomarcado foi sintetizado através da incubação de ATP não marcado (1 mM) e GTP (1 mM) dopado com ^{32}P -ATP com cGAS porcino recombinante purificado de 2 μM em 20 mM de Tris pH 7,5, MgCl_2 de 2 mM, 100 $\mu\text{g/mL}$ de DNA de testículos de arenque durante a noite em temperatura ambiente e os demais materiais de partida dos nucleotídeos foram degradados com fosfatase alcalina durante 4 h a 37°C. A sonda ^{32}P -cGAMP (5 μM) foi incubada com ENPP1 de camundongo recombinante purificado (20 nM) em Tris 100 mM, NaCl de 150 mM, CaCl_2 de 2 mM, ZnCl_2 de 200 μM , pH 7,5 a temperatura ambiente durante 5 horas. Para gerar curvas de inibição enzimática, diluições de 5 vezes do inibidor de ENPP1 foram incluídas na reação. A degradação foi avaliada por TLC (conforme descrito por Li et al. *Nat. Chem. Biol.* (2014) 10:1043-8). As placas foram expostas em uma tela de fósforo (Molecular Dynamics) e fotografadas em um Typhoon 9400 e o sinal ^{32}P foi quantificado usando ImageJ. As curvas de inibição foram ajustadas para obter valores de IC_{50} usando o Graphpad Prism 7.03. O IC_{50} dos compostos testados é fornecida na tabela 4. Os valores de IC_{50} caem no intervalo indicado pelas letras A-D, onde A representa um valor de IC_{50} menor que 500 nM, B representa um valor de IC_{50} entre 500 nM e 5 μM , C representa um valor de IC_{50} entre 5 μM e 10 μM , D representa um valor de IC_{50} superior a 10 μM (nd = não determinado).

Tabela 4: A (<500 nM); B (500 nM-5 μM); C (5 μM - 10 μM); D (> 10 μM)

Composto	Valores de IC_{50} (TMP-pNP; μM)	Valores de IC_{50} (cGAMP; μM)
1	A	A
5	A	n.d.
7	A	n.d.
10	A	A
11	D	n.d.
12	A	B
13	B	n.d.
16	B	n.d.
18	A	A
19	A	n.d.
22	A	n.d.
23	B	n.d.
25	A	n.d.
30	A	n.d.
38	A	n.d.

42	D	n.d.
60	A	n.d.
61	B	n.d.
67	A	n.d.
68	B	n.d.
70	A	n.d.
71	A	n.d.
73	D	n.d.
75	A	B
76	A	A
81	A	n.d.
82	A	n.d.
83	A	n.d.
84	A	n.d.
86	A	n.d.
87	A	n.d.
88	A	n.d.
93	A	n.d.
100	A	n.d.

Exemplo 3: Demonstração da ENPP1 extracelular e inibição da ENPP1 extracelular

[0344] Com referência à FIG. 1A a 1C, foi observado que ENPP1 controla os níveis extracelulares de cGAMP e que os níveis de cGAMP podem ser restaurados tratando células com o inibidor de ENPP1 exemplificativo (composto 1).

[0345] As células 293T cGAS ENPP1^{-/-} foram transfectadas com plasmídeo de expressão de *ENPP1* humana e confirmaram a atividade da hidrolase de cGAMP em lisados de células inteiras (FIG. 1A). As células 293T foram adquiridas da ATCC e o vírus transfectado para expressar estavelmente cGAS de camundongo. 293T mcGAS ENPP1^{-/-} foram criados por transfecção viral de sgRNA de CRISPR direcionado a *ENPP1* humana (5' CACCGCTGGTTCTATGCACGTCTCC-3') (SEQ ID NO:1). As células 293T mcGAS ENPP1^{-/-} foram plaqueadas em placas tratadas com cultura de tecidos revestidas com PurCol (Advanced BioMatrix) em DMEM (Corning Cellgro) suplementado com 10% de FBS (Atlanta Biologics) (v/v) e 100 U/mL de penicilina-estreptomicina (ThermoFisher). 12-24 horas após o plaqueamento, as células foram transfectadas com Eugene 6 (Promega) de acordo com as instruções do fabricante mais as concentrações indicadas de DNA do plasmídeo pcDNA3 (vazio ou contendo *ENPP1* humana). Vinte e quatro (24) horas após a transfecção, as

células foram lisadas para análise da expressão da ENPP1 por western blotting (usando anticorpos anti-ENPP1 de coelho (L520, 1:1000) e anti-tubulina de camundongo (DM1A, 1:2.000), Cell Signaling Technologies). Os lisados de células inteiras foram gerados por lise de 1×10^6 células em 10 mM Tris, 150 mM de NaCl, 1,5 mM de $MgCl_2$, 1% NP-40, pH 9,0. ^{32}P -cGAMP (5 μ M) foi incubado com lisados de células inteiras e a degradação monitorada como descrito acima no Exemplo 2 (FIG. 1A).

[0346] Nas células intactas, a expressão da ENPP1 esgota o cGAMP extracelular, mas não afeta a concentração intracelular de cGAMP (FIG. 1B). 24 horas após a transfecção de 293T mcGAS ENPP1^{-/-} com pcDNA3 (vazio ou contendo *ENPP1* humana), o meio foi removido e substituído por DMEM sem soro suplementado com 1% de insulina-transferrina-selênio-piruvato de sódio (ThermoFisher) e 100 U/mL de penicilina-estreptomicina. No intervalo de 12-24 horas após a troca do meio, o meio foi removido e as células foram lavadas da placa com PBS frio. O meio e as células foram centrifugados a 1000 rcf durante 10 minutos a 4°C e preparados para a medição da concentração de cGAMP por cromatografia líquida-espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS). As células foram lisadas em 30 a 100 μ L 50:50 de acetonitril:água suplementado com 500 nM de cíclico de GMP- $^{13}C_{10}$, $^{15}N_5$ -AMP como padrão interno e centrifugadas a 15.000 rcf durante 20 minutos a 4°C para remover a fração insolúvel. O meio foi removido, suplementado com 500 nM de cíclico de GMP- $^{13}C_{10}$, $^{15}N_5$ -AMP como padrão interno e 20% de ácido fórmico. As amostras foram analisadas quanto ao conteúdo de cGAMP, ATP e GTP em um HPLC Shimadzu (San Francisco, CA) com um amostrador automático ajustado a 4°C e conectado a um AB Sciex 4000 QTRAP (Foster City, CA). Um volume de 10 μ L foi injetado em uma coluna Biobasic AX LC, 5 μ m, 50 x 3 mm (Thermo Scientific). A fase móvel consistiu em carbonato de amônio 100 mM (A) e ácido fórmico a 0,1% em acetonitril (B). A condição inicial foi de 90% de B, mantida por 0,5 min. A fase móvel foi aumentada para 30% A de 0,5 min a 2,0 min, mantida em 30% A de 2,0 min a 3,5 min, aumentada para 90% B de 3,5 min a 3,6 min e mantida em 90% B de 3,6 min a 5 min. A taxa de fluxo foi ajustada para 0,6 mL/min. O espectrômetro de massa foi operado no modo de íon positivo por spray de eletrodo com a temperatura da fonte definida em 500°C. Desagregação e dissociação induzida por colisão foram alcançados usando gás

nitrogênio. O potencial de desagregação e energia de colisão foram otimizados pela infusão direta de padrões. Para cada molécula, as transições de MRM (m/z), DP (V), e CE (V) são como se segue: ATP (508 > 136, 341, 55), GTP (524 > 152, 236, 43), cGAMP (675 > 136, 121, 97; 675 > 312, 121, 59; 675 > 152, 121, 73), padrão interno de GMP- $^{13}\text{C}_{10}$, $^{15}\text{N}_5$ -AMP cíclico (690 > 146, 111, 101; 690 > 152, 111, 45; 690 > 327, 111, 47), $^{13}\text{C}_{10}$, $^{15}\text{N}_5$ -GMP- $^{13}\text{C}_{10}$, $^{15}\text{N}_5$ -AMP cíclico de padrão de extração (705 > 156, 66, 93; 705 > 162, 66, 73).

[0347] A inibição da ENPP1 bloqueia a degradação do cGAMP extracelular (FIG. 1C). O mesmo experimento foi conduzido como acima, desta vez incluindo também o inibidor de ENPP1 exemplificativo (composto 1) a 50 μM quando o meio foi alterado. Com o inibidor, as concentrações extracelulares de cGAMP no meio retornaram aos níveis anteriores.

[0348] A FIG. 1A mostra células 293T cGAS ENPP1 $^{-/-}$ que foram transfectadas com vetor vazio e vetor contendo ENPP1 humana e analisadas após 24 h quanto à expressão da proteína ENPP1 usando western blot (topo), atividade de hidrólise de ENPP1 ^{32}P -cGAMP usando cromatografia em camada fina (TLC) (inferior). A FIG. 1B mostra concentrações intracelulares e extracelulares de cGAMP usando LC-MS/MS. *BQL* = abaixo do limite de quantificação. Média \pm SEM ($n = 2$). $^{**}P = 0,005$ (teste t de Student). A FIG. 1C mostra as concentrações intracelulares e extracelulares de cGAMP para células 293T cGAS ENPP1 $^{-/-}$ transfectadas com vetor vazio ou vetor contendo ENPP1 humana na presença ou ausência de 50 μM de composto 1. *BQL* = abaixo do limite de quantificação. Média \pm SEM ($n = 2$). $^{**}P = 0,0013$ (teste t de Student).

Exemplo 4: A inibição de ENPP1 aumenta a ativação de cGAMP de monócitos CD14+ primários

[0349] Utilizando um inibidor de ENPP1 exemplificativo (composto 1), foi testado se o cGAMP exportado pela linhagem celular 293T cGAS ENPP1 baixa poderia ser detectado por células apresentadoras de antígeno (APCs), como monócitos CD14 $^{+}$ humanos (FIG. 2A). As células 293T cGAS ENPP1 baixa foram transfectadas com pcDNA (vazio ou contendo ENPP1 humana). As células primárias de mononucleócitos do sangue periférico humano (PBMCs) foram isoladas submetendo a camada leucoplaquetária enriquecida do sangue total a um gradiente de densidade de Percoll. Os monócitos CD14 $^{+}$ foram isolados usando

MicroBeads CD14⁺ (Miltenyi). Os monócitos CD14⁺ foram cultivados em RPMI suplementado com soro humano a 2% e penicilina-estreptomicina 100 U/mL. Oito (8) horas após a transfecção das células 293T cGAS ENPP1^{baixa}, o meio foi alterado para RPMI suplementado com 2% de soro humano e 100 U/mL de penicilina-estreptomicina, com ou sem o composto 1 inibidor de ENPP1 exemplificativo. Vinte e quatro (24) horas após a troca de meio, sobrenadante de células 293T cGAS ENPP1^{baixa} foram transferidas para monócitos CD14⁺ (FIG. 2A). 24-26 horas após a transferência do sobrenadante, o RNA total foi extraído usando Trizol (Thermo Fisher Scientific) e transcrito reversamente com Maxima H Minus Transcriptase Reversa (Thermo Fisher Scientific). A RT-PCR em tempo real foi realizada em duplicata com o AccuPower 2X Greenstar qPCR Master Mix (Bioneer) em um sistema de PCR em tempo real rápido 7900HT (Applied Biosystems). Os dados foram normalizados para expressão de CD14 para cada amostra. A indução de dobras foi calculada usando $\Delta\Delta C_t$. Iniciadores para *IFNB1* humana: fwd (5'-AAACTCATGAGCAGTCTGCA-3') (SEQ ID NO:2), rev (5'-AGGAGATCTTCAGTTTCGGAGG-3') (SEQ ID NO:3); *CD14* humano: fwd (5'-GCCTTCCGTGTCCCCACTGC-3') (SEQ ID NO:4), rev (5'-TGAGGGGGCCCTCGACG-3') (SEQ ID NO:5).

[0350] O sobrenadante das células 293T cGAS ENPP1^{baixa} que expressam cGAS, mas não as células 293T nulas para cGAS, induziu a expressão de CD14 + *IFNB1*, sugerindo que o cGAMP extracelular exportado pelas células cancerosas poderia ser detectado pelas células CD14⁺ como fator de sinalização (FIG. 2B). A superexpressão transitória da ENPP1 nas células 293T cGAS ENPP1^{baixa} causou degradação extracelular de cGAMP e redução da expressão de CD14⁺ *IFNB1*, mas a adição do composto 1 resgatou os níveis extracelulares de cGAMP e induziu a expressão de CD14⁺ *IFNB1* (FIG. 2B).

[0351] Com referência à FIG. 1A mostra um esquema da experiência de transferência de sobrenadante. A FIG. 2B mostra células 293T nulas para cGAS ou células 293T cGAS ENPP1^{baixa} que foram transfectadas com DNA e incubadas na presença ou ausência do composto 1. O sobrenadante destas células foi transferido para PBMCs de CD14⁺ humanos primários. Os níveis de mRNA de *IFNB1* foram normalizados para CD14 e a indução de dobras foi calculada em relação às células CD14⁺ não tratadas. Média \pm SEM ($n = 2$). * $P < 0,05$, *** $P 0,001$ (ANOVA

unidirecional).

Exemplo 5: A inibição de ENPP1 sintetiza com tratamento por radiação ionizante (IR) para aumentar as células dendríticas associadas ao tumor.

[0352] Foi testado se as linhagens celulares de câncer exportam cGAMP e se a radiação ionizante (IR) afeta os níveis de cGAMP extracelular produzido. Foi demonstrado que a radiação ionizante (IR) aumenta o DNA citosólico e ativa a produção de IFN- β dependente de cGAS nas células tumorais (Bakhoum et al. *Nat. Commun.* (2015) 6:1-10; e Vanpouille *Nat. Commun.* (2017) 8:15618). Vinte e quatro (24) horas após o plaqueamento, as células 4T1 foram tratadas com 20 Gy IR usando uma fonte de cério e o meio foi trocado, suplementado com 50 μ M do composto 1 inibidor de ENPP1 exemplificativa para inibir a ENPP1 presente na cultura de células. O meio foi coletado nos horários indicados, centrifugado a 1000 x g para remover as células residuais, acidificado com ácido acético a 0,5% e suplementado com $^{13}\text{C}_{10}$, $^{15}\text{N}_5$ -GMP- $^{13}\text{C}_{10}$, $^{15}\text{N}_5$ -AMP cíclico como padrão de extração padrão de extração (a quantidade apropriada para uma concentração final de 2 μ M em 100 μ L). O meio foi aplicado às colunas HyperSep Aminopropyl SPE (ThermoFisher Scientific) para enriquecer para cGAMP como descrito anteriormente (Gao et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2015) 112:E5699-705). Os eluentes foram evaporados até a secura e reconstituídos em 50:50 acetonitrila:água suplementada com padrão interno de 500 nM. Os meios foram submetidos à quantificação por espectrometria de massa de cGAMP.

[0353] A exportação contínua de cGAMP foi detectada nas células 4T1 durante 48 horas. Às 48 horas, as células tratadas com IR apresentaram níveis extracelulares de cGAMP significativamente maiores do que os não tratados.

[0354] Em seguida, foi investigado o efeito da IR combinada com composto 1 inibidor de ENPP1 exemplificativo no número de células dendríticas associadas a tumores em um modelo de tumor 4T1 de camundongo (FIG. 3B). Camundongos Balb/c fêmeas de sete a nove semanas de idade (Jackson Laboratories) foram inoculados com 1×10^6 células tumorais de 4T1-luciferase suspensas em 50 μ L de PBS na camada de gordura mamária. Dois dias após a injeção, os tumores foram irradiados com 20 Gy usando um irradiador de raios X de gabinete de 225 kVp filtrado com 0,5 mm de Cu (IC 250, Kimtron Inc., CT). Os animais anestesiados foram blindados com uma blindagem de chumbo de 3,2 mm com uma abertura de

15 x 20 mm onde o tumor foi colocado. Os camundongos foram injetados intratumoralmente com 100 μ L de 1 mM de composto 1 em PBS ou apenas com PBS. No dia seguinte, o tumor foi extraído e incubado em RPMI + 10% de FBS com 20 μ g/mL de DNase I tipo IV (Sigma-Aldrich) e 1 mg/mL de colagenase de *Clostridium histolyticum* (Sigma-Aldrich) a 37°C durante 30 minutos. Os tumores foram passados através de um filtro de células de 100 μ m (Sigma-Aldrich) e os glóbulos vermelhos foram lisados usando tampão de lise de glóbulos vermelhos (155 mM de NH_4Cl , 12 mM NaHCO_3 , 0,1 mM EDTA) durante 5 min a temperatura ambiente. As células foram coradas com o kit de coloração de células mortas na IR próxima Live/Dead (Thermo Fisher Scientific), bloqueadas por Fc por 10 min usando TruStain fcX e subsequentemente coradas com anticorpos com CD11c, CD45 e I-A/I-E (todos Biolegend). As células foram analisadas usando um classificador de células SH800S (Sony) ou um LSR II (BD Biosciences). Os dados foram analisados pelo software FlowJo V10 (Treestar) e Prism 7.04 (Graphpad) para análise estatística e a significância estatística foi avaliada pelo teste t não pareado com correção de Welch.

[0355] A injeção intratumoral do composto 1 não alterou as composições de leucócitos associados ao tumor em comparação com o controle de PBS (FIG. 3B), sugerindo que a ENPP1 não desempenha um papel substancial na depuração do cGAMP extracelular de nível basal neste modelo de tumor. No entanto, quando os tumores foram pré-tratados com IR, foi observado que o composto 1 aumentou a população de CD11c⁺ associada ao tumor (FIG. 3B).

[0356] Os resultados são ilustrados na FIG. 3A e FIG. 3B. FIG. 3A mostram cGAMP extracelular produzido por células 4T1 ao longo de 48 horas. No momento 0, as células foram deixadas sem tratamento ou tratadas com 20 Gy IR e atualizadas com meio suplementado com 50 μ M de composto 1. Média \pm SEM ($n = 2$). $**P = 0,004$ (teste t de Student). FIG. 3B mostra células 4T1 (1×10^6) que foram injetadas ortotopicamente em camundongos BALB/cJ no dia 0. Os tumores foram deixados sem tratamento ou tratados com 20 Gy IR e injetados intratumoralmente com PBS ($n = 5$ para IR (0 Gy); $n = 4$ para IR (20 Gy)) ou composto 1 ($n = 5$) no dia 2. Os tumores foram colhidos e analisados por FACS no dia 3. $*P = 0,047$ (teste t de Welch).

Exemplo 6: A inibição de ENPP1 sinergiza com o tratamento com IR e

anti-CTLA-4 para exercer efeitos antitumorais

[0357] Foi investigado se a detecção imune e a depuração de tumores poderiam ser aumentadas aumentando ainda mais o cGAMP extracelular *in vivo* usando radiação ionizante (IR) e um exemplo de inibidor de ENPP1, por exemplo, composto 1.

[0358] Camundongos Balb/c fêmeas de sete a nove semanas de idade (Jackson Laboratories) foram inoculados com 5×10^4 células de 4T1-luciferase suspensas em 50 μ L de PBS na camada de gordura mamária. Quando o volume tumoral (determinar o comprimento² x largura/2) atingiu 80 mm³ a 120 mm³, os tumores foram irradiados com 20 Gy usando um irradiador de raios X de gabinete de 225 kVp filtrado com 0,5 mm de Cu (IC 250, Kimtron Inc., CT). Os animais anestesiados foram blindados com uma blindagem de chumbo de 3,2 mm com uma abertura de 15 x 20 mm onde o tumor foi colocado. Nos dias 2, 4 e 7 após a IR, foram injetados intratumoralmente 100 μ L de 100 μ M de composto 1 e/ou 10 μ g de cGAMP em PBS ou PBS por via intratumoral. Alternativamente, 1 mM de composto 1 em PBS ou PBS sozinho foi injetado intratumoralmente e 200 μ g de anticorpo anti-CTLA-4 ou anticorpo IgG de hamster sírio (ambos BioXCell) foram injetados intraperitonealmente nos dias 2, 5 e 7 após IR. Camundongos de diferentes grupos de tratamento foram coalojados em cada gaiola para eliminar os efeitos da gaiola. O investigador foi cegado durante todo o estudo. Os volumes tumorais foram registrados em dias alternados. Os volumes tumorais foram analisados em uma equação de estimativa generalizada, a fim de explicar a correlação interna do camundongo. As comparações pareadas dos grupos de tratamento em cada momento foram feitas usando testes post hoc com um ajuste de Tukey para comparações múltiplas. A morte dos animais foi plotada em uma curva de Kaplan Meier usando o Graphpad Prism 7.03 e a significância estatística foi avaliada pelo teste de Logrank Mantel-Cox. Todos os procedimentos com animais foram aprovados pelo painel administrativo de cuidados com animais de laboratório.

[0359] A administração do composto 1 aprimorou os efeitos de encolhimento do tumor do tratamento com IR, embora não significativamente (FIG. 4A). Embora a injeção intratumoral de cGAMP não tenha efeito sobre o tratamento com IR, a injeção do composto 1 em adição aos tumores cGAMP encolhidos sinergicamente, prolongou a sobrevida e alcançou uma taxa de cura de 10% (FIG.

4A e FIG. 4B).

[0360] O efeito sinérgico com o bloqueador do checkpoint imunológico adaptativo anti-CTLA-4 também foi testado. Sem IR, o tratamento com anti-CTLA-4 e o composto 1 não teve efeito no prolongamento da sobrevida (FIG. 4C). No entanto, a combinação do pré-tratamento com IR com o composto 1 e o anti-CTLA-4 exerceu efeitos sinérgicos significativos e alcançou uma taxa de cura de 10%. Juntos, esses resultados demonstram que o aprimoramento do cGAMP extracelular combinando tratamento com IR com inibição de ENPP1 aumenta a imunogenicidade tumoral e exerce efeitos antitumorais.

[0361] Os resultados são ilustrados na FIG. 4A, que mostra efeitos de encolhimento tumoral do composto 1 em combinação com IR. Os tumores estabelecidos ($100 \pm 20 \text{ mm}^3$) foram tratados uma vez com 20 Gy IR seguido de três injeções intratumorais de PBS ou tratamento nos dias 2, 4 e 7 após IR ($n = 9$ por grupo de tratamento). Camundongos de diferentes grupos de tratamento foram alojados e o investigador foi cegado. Os volumes tumorais foram analisados em uma equação de estimativa generalizada, para levar em conta a correlação interna do camundongo. As comparações pareadas dos grupos de tratamento em cada momento foram realizadas usando testes post hoc com um ajuste de Tukey para comparações múltiplas. FIG. 4B mostra curvas de Kaplan Meier para a FIG. 4A, valores de P determinados pelo teste de Log-rank Mantel-Cox. FIG. 4C mostra, além do mesmo procedimento que na FIG. 4B, anticorpos de controle de isotipo anti-CTLA 4 ou IgG que foram injetados intraperitonealmente nos dias 2, 5 e 7 após IR ($n = 8$ para IR (0) + composto 1 + grupo de tratamento CTLA-4; $n = 17 - 19$ para todos os outros grupos de tratamento). A análise estatística realizada como para a FIG. 4B.

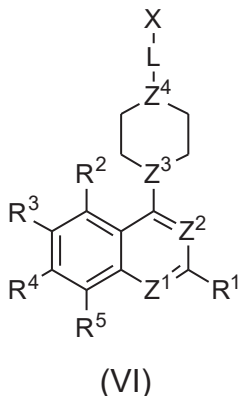
[0362] Em resumo, estes resultados indicam que o cGAMP existe extracelularmente e os inibidores de ENPP1 sujeitos agem extracelularmente; portanto, indicando que a inibição extracelular de ENPP1 é suficiente para efeito terapêutico. A ENPP1 é qualificada como um checkpoint imunológico inata. Estas experiências indicam que a inibição extracelular de ENPP1 permite que o cGAMP potencialize a imunidade anticâncer e combine sinergicamente com os medicamentos bloqueadores do checkpoint imunológico já disponíveis como terapias (FIG. 5).

[0363] Embora a invenção exposta acima tenha sido descrita em detalhes a título de ilustração e exemplo para fins de clareza de compreensão, é facilmente perceptível aos versados na técnica à luz dos ensinamentos desta invenção que certas alterações e modificações podem ser feitas sem se desviar do espírito ou do escopo das reivindicações anexas.

[0364] Nesse sentido, o exposto anteriormente ilustra meramente os princípios da invenção. Será percebido que os versados na técnica serão capazes de planejar vários arranjos que, embora não explicitamente descritos ou mostrados neste documento, incorporam os princípios da invenção e estão incluídos dentro de seu espírito e escopo. Além disso, todos os exemplos e a linguagem condicional relatados neste documento destinam-se, principalmente, a auxiliar o leitor na compreensão dos princípios da invenção e dos conceitos contribuídos pelos inventores para promover a técnica, e devem ser interpretados como sendo sem limitação a tais exemplos e condições especificamente recitados. Além disso, todas as declarações neste documento que recitam princípios, aspectos e modalidades da invenção, bem como exemplos específicos destes se destinam a abranger equivalentes estruturais e funcionais destes. Além disso, pretende-se que tais equivalentes incluam os equivalentes conhecidos atualmente e os equivalentes desenvolvidos no futuro, isto é, quaisquer elementos desenvolvidos que realizam a mesma função, independentemente da estrutura. O escopo da presente invenção, portanto, não se destina a estar limitado às modalidades exemplificativas mostradas e descritas neste documento. Pelo contrário, o escopo e o espírito da presente invenção estão incorporados pelos seguintes.

REIVINDICAÇÕES

1. Inibidor de ENPP1 de fórmula:



caracterizado pelo fato de que,

X é um grupo cabeça hidrofílico selecionado a partir de ácido fosfônico, fosfonato, éster fosfonato, fosfato, éster fosfato, tiofosfato, éster tiofosfato, fosforamidato e tiofosforamidato;

L é um ligante peptídico;

Z¹ e Z² são, cada um, independentemente selecionados dentre CR¹ e N;

Z³ e Z⁴ são, cada um, independentemente selecionados dentre CR e N, em que R é H, alquil ou alquil substituído;

cada R¹ é independentemente selecionado dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

R² e R⁵ são, cada um, independentemente selecionados dentre H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, -OCF₃, halogênio, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído;

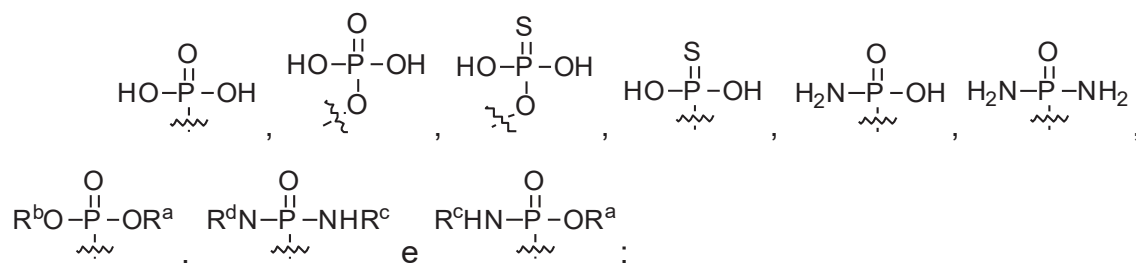
R³ e R⁴ são, cada um, independentemente selecionados dentre H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, -OCF₃, halogênio, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; ou R³ e R⁴, em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel fundido selecionado a partir de heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído;

ou uma pró-droga, um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato dele.

2. Inibidor de ENPP1, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que:

L é selecionado dentre $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$ e $-(\text{CH}_2)_6-$;

X é selecionado dentre:

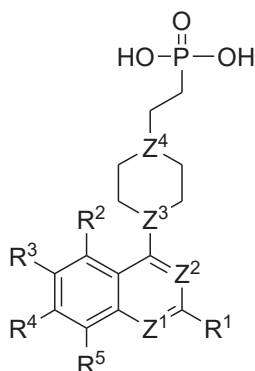


em que:

R^a e R^b são, cada um, independentemente selecionados dentre aril, alquil, -CH₂OC(O)R^e, -CH₂OC(O)OR^e; e

R^c e R^d são, cada um, independentemente selecionados dentre – C(CH₃)C(O)OR^e, alquil e em que R^e é alquil.

3. Inibidor de ENPP1, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o inibidor é de fórmula:



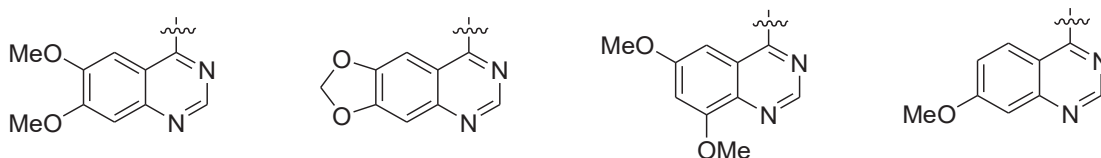
em que,

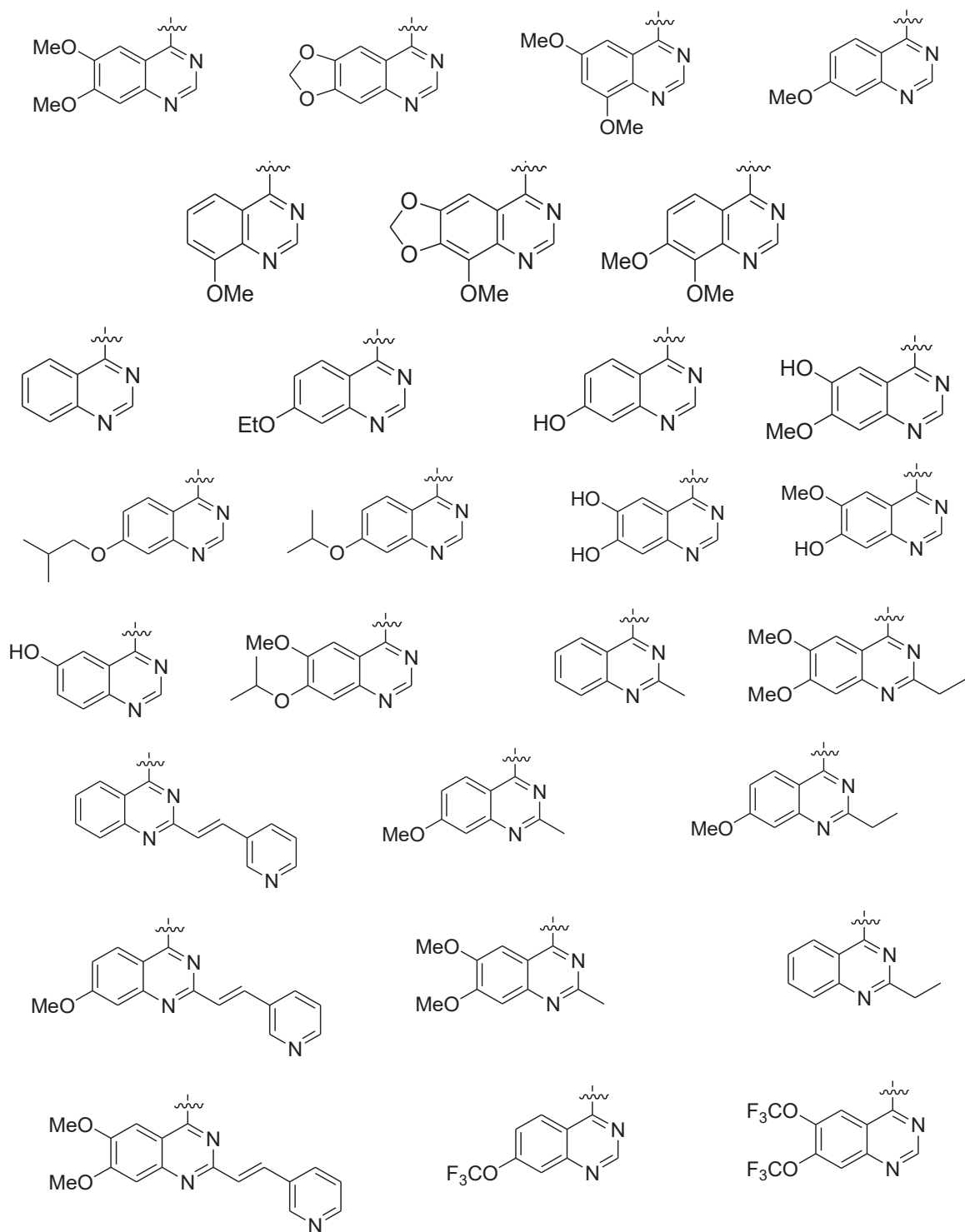
Z^1 e Z^2 são, cada um, N :

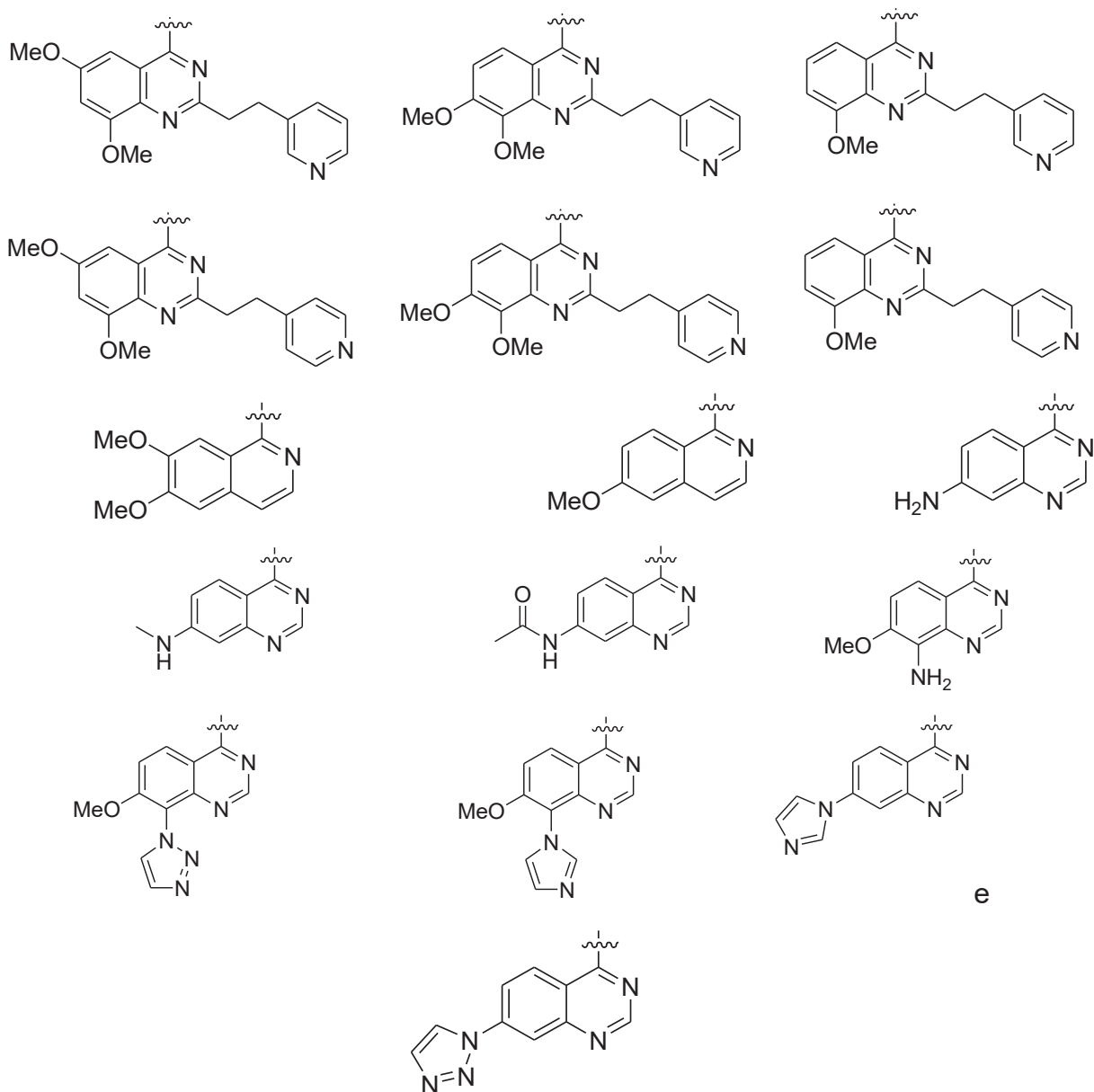
 $Z^3 \in N; e$

Z^4 é CH ou N.

4. Inibidor de ENPP1, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que o inibidor compreende um grupo selecionado dentre:



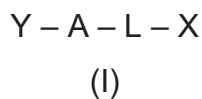




5. Inibidor de ENPP1, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o inibidor é um composto da Tabela 1 ou Tabela 2.

6. Método para inibir a ENPP1, o método **caracterizado** pelo fato de que compreende:

o contato de uma amostra compreendendo ENPP1 com um inibidor de ENPP1 para inibir a atividade de hidrólise de cGAMP da ENPP1, em que o inibidor de ENPP1 é de fórmula (I):



em que:

Y é selecionado dentre aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, carbociclo, carbociclo substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

A é selecionado dentre carbociclo, carbociclo substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

L é uma ligação covalente ou um ligante peptídico; e

X é um grupo cabeça hidrofílico,

ou uma pró-droga, um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato dele.

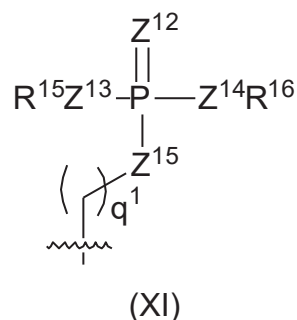
7. Método, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que o inibidor de ENPP1 é impermeável na célula.

8. Método, de acordo com a reivindicação 6 ou 7, **caracterizado** pelo fato de que a amostra é uma amostra celular.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que a amostra compreende os níveis cGAMP e cGAMP que são elevados na amostra celular em relação a uma amostra de controle que não entra em contato com o inibidor.

10. Método, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que o grupo cabeça hidrofílico (X) é selecionado a partir de ácido fosfônico, fosfonato, éster fosfonato, fosfato, éster fosfato, tiofosfato, éster tiofosfato, fosforamidato e tiofosforamidato.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que L-X compreende um grupo de fórmula (XI):



em que:

Z¹² é selecionado dentre O e S;

Z¹³ e Z¹⁴ são, cada um, independentemente selecionados dentre O e NR' em que R' é H, alquil ou alquil substituído;

Z¹⁵ é selecionado dentre O e CH₂;

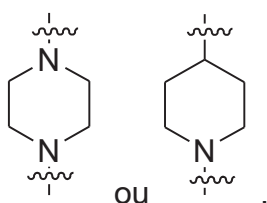
R¹⁵ e R¹⁶ são, cada um, independentemente selecionados dentre H, alquil,

alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, aril, aril substituído, um grupo acil, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil e cicloalquil substituído; e

q^1 é um número inteiro de 0 a 5.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 11, **caracterizado** pelo fato de que A é selecionado dentre piperidina, piperidina substituída, piperazina e piperazina substituída.

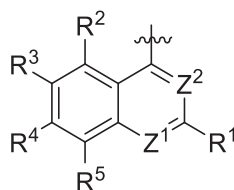
13. Método, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que A é:



14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 6 a 13, **caracterizado** pelo fato de que L é $-(CH_2)_n-$, e n é 1-6.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 6 a 14, **caracterizado** pelo fato de que Y é selecionado dentre quinazolina, quinazolina substituída, quinolina, quinolina substituída, naftaleno, naftaleno substituído, isoquinolina, isoquinolina substituída, 7H-purina, 7H-purina substituída, pirimidina, pirimidina substituída.

16. Método, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que Y é da fórmula:



em que:

Z^1 e Z^2 são, cada um, independentemente selecionados dentre CR^1 e N;

cada R^1 é independentemente selecionado dentre H, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

R^2 e R^5 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, $-OCF_3$, halogênio, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo

substituído;

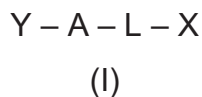
R³ e R⁴ são, cada um, independentemente selecionados dentre H, OH, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, -OCF₃, halogênio, amina, amina substituída, amida, heterociclo e heterociclo substituído; ou R³ e R⁴, em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel fundido selecionado a partir de heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril e aril substituído.

17. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende: um inibidor de ENPP1, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5; e

um excipiente farmaceuticamente aceitável.

18. Método para tratamento de câncer, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

a administração, a um sujeito com câncer, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de ENPP1 para tratar o sujeito com câncer, em que o inibidor de ENPP1 é da fórmula (I):



em que:

Y é selecionado dentre aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, carbociclo, carbociclo substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

A é selecionado dentre carbociclo, carbociclo substituído, heterociclo e heterociclo substituído;

L é uma ligação covalente ou um ligante peptídico; e

X é um grupo cabeça hidrofílico,

ou uma pró-droga, um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato dele.

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é um câncer de tumor sólido.

20. Método, de acordo com a reivindicação 18 ou 19, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de mama.

FIG. 1A

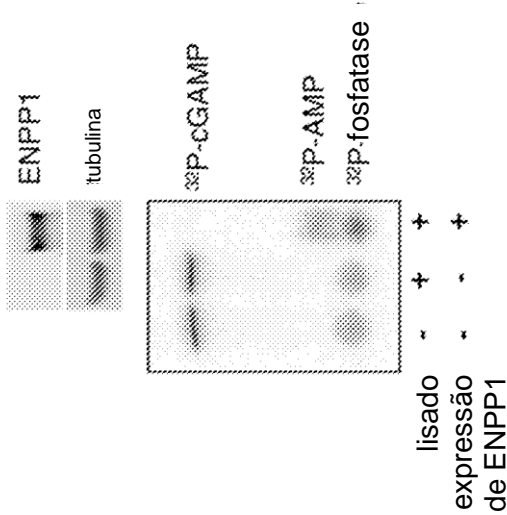


FIG. 1B

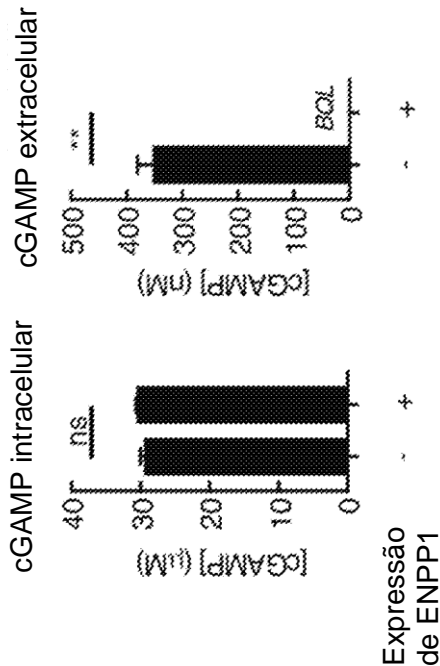


FIG. 1C

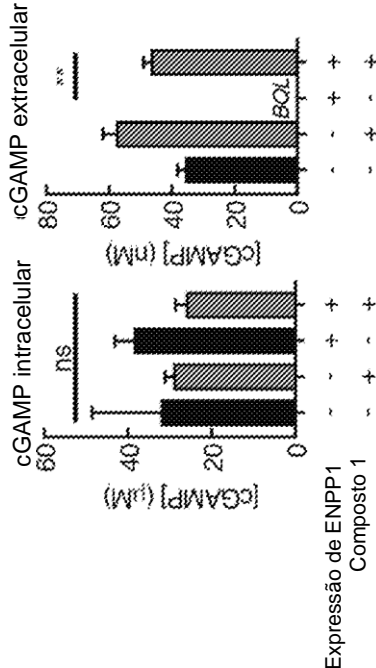


FIG. 2A

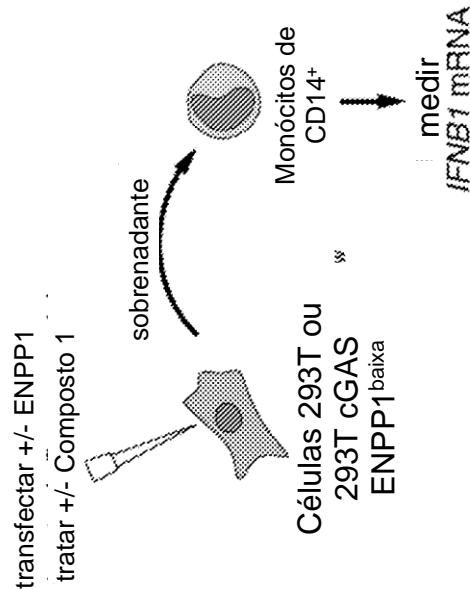


FIG. 2B

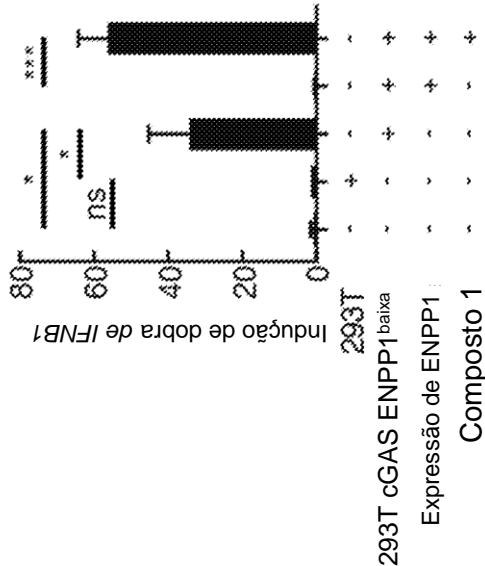


FIG. 3A

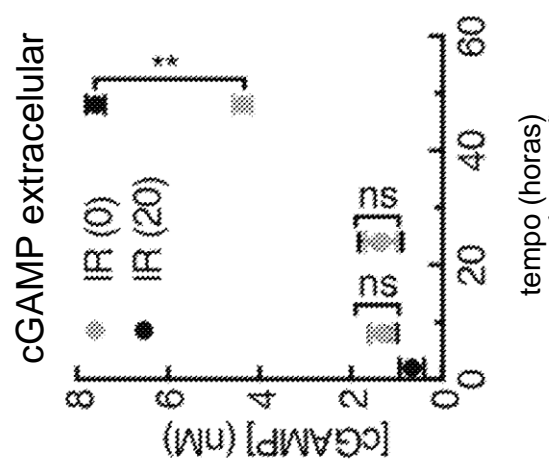
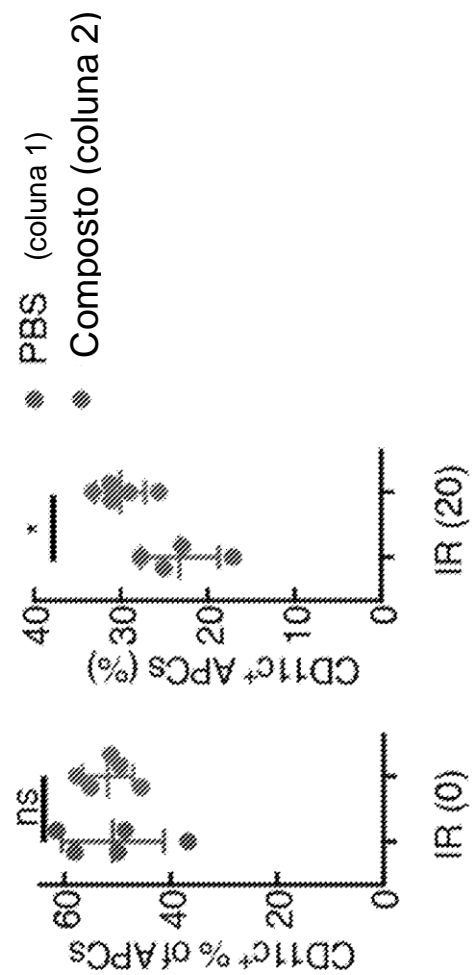
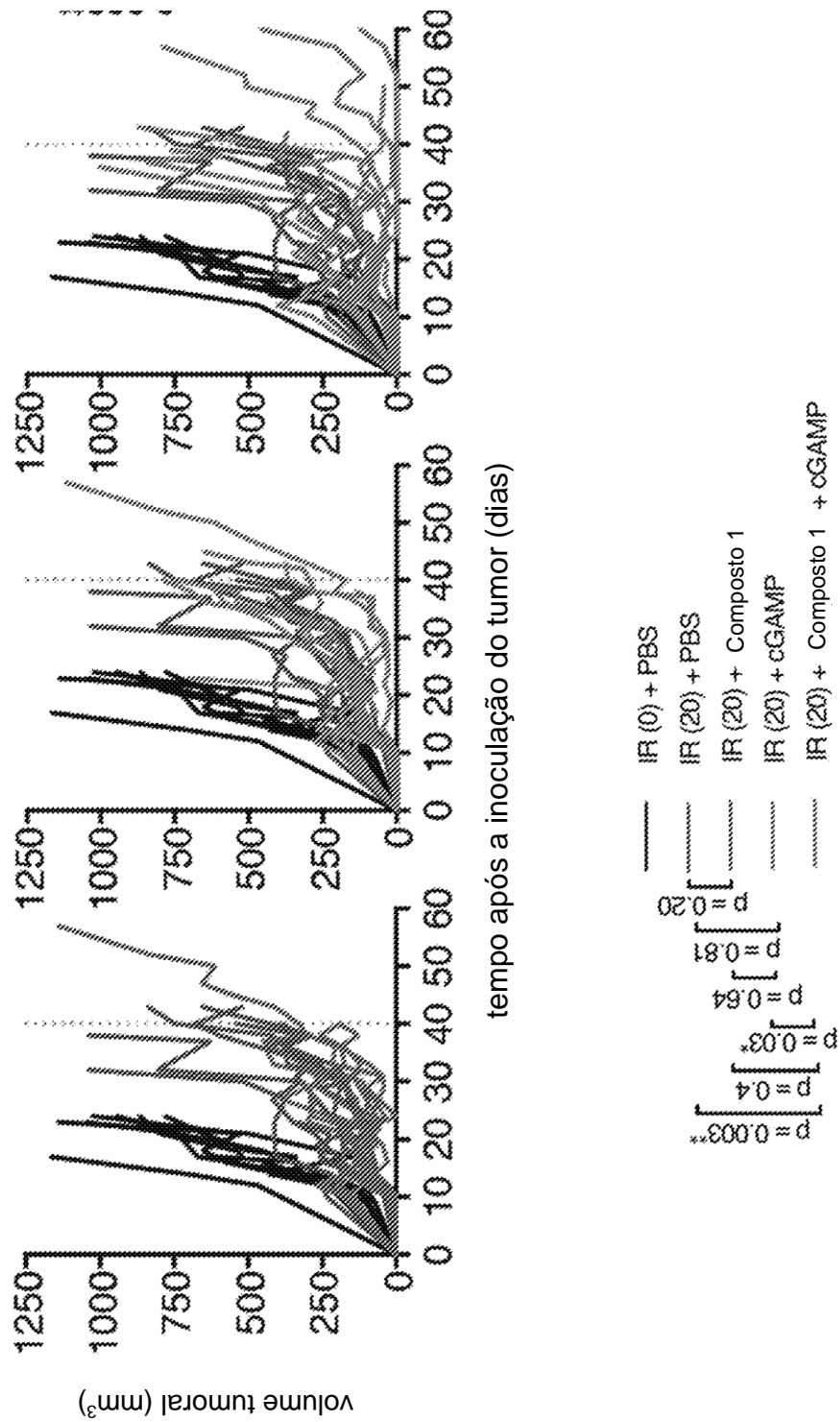


FIG. 3B





teste de significância no dia 40

FIG. 4A

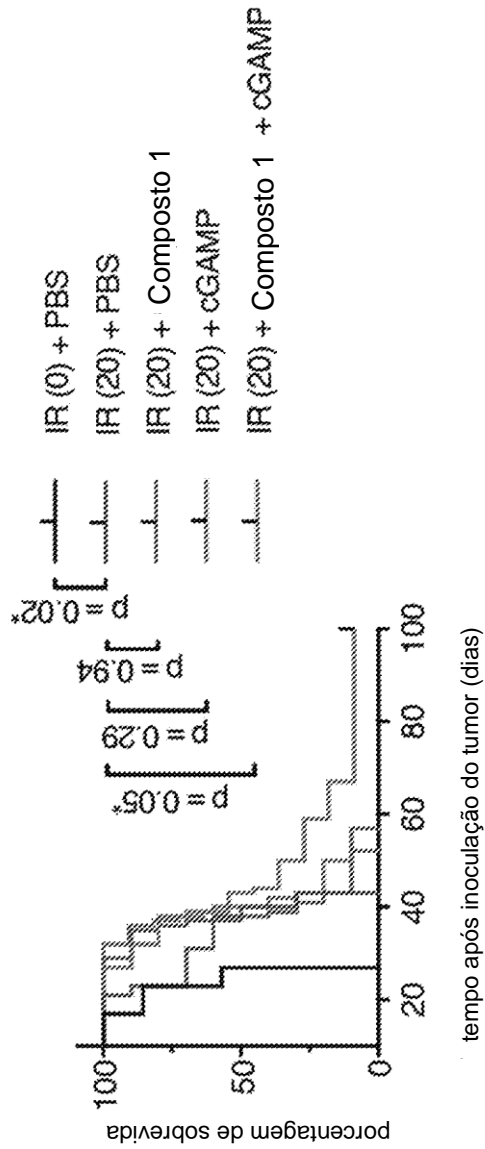


FIG. 4B

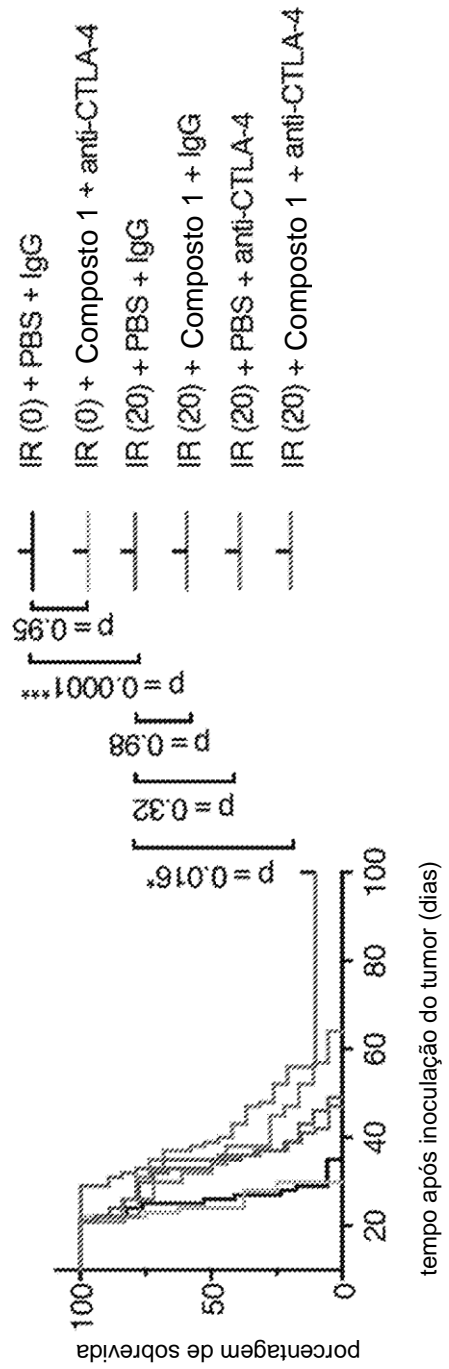


FIG. 4C

RESUMO

INIBIDORES DE ENPP1 E SEUS USOS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER

São fornecidos compostos, composições e métodos para a inibição de ENPP1. Aspectos dos métodos objeto incluem o contato de uma amostra com um inibidor de ENPP1 para inibir a atividade de hidrólise de cGAMP da ENPP1. Em alguns casos, o inibidor de ENPP1 é impermeável na célula. Também são fornecidos composições e métodos para o tratamento de câncer. Aspectos dos métodos incluem a administração a um sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de ENPP1 para tratamento de câncer no sujeito. Em certos casos, o câncer é um câncer de tumor sólido. Também são fornecidos métodos de administração de radioterapia a um sujeito antes ou depois da administração de um inibidor de ENPP1. A radioterapia pode ser administrada em uma dosagem e/ou frequência eficaz para reduzir os danos da radiação no sujeito. Em certos casos, o método é realizado em combinação com um agente quimioterápico, um inibidor de checkpoint ou ambos.