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

(21) BR 112020024794-4 A2

(22) Data do Depósito: 07/06/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 02/03/2021

(54) Título: MÉTODOS DE TRATAMENTO DE CÂNCER COM COMPOSTOS DE PIRROL E PIRAZOL SUBSTITUÍDOS E DIAGNÓSTICO DE CÂNCER SUSCETÍVEL A TRATAMENTO COM COMPOSTOS DE PIRROL E PIRAZOL SUBSTITUÍDOS

(51) Int. Cl.: A61P 35/02; A61K 31/427; C07D 417/04; C07D 471/08.

(30) Prioridade Unionista: 07/06/2018 US 62/682,132.

(71) Depositante(es): BANTAM PHARMACEUTICAL, LLC.

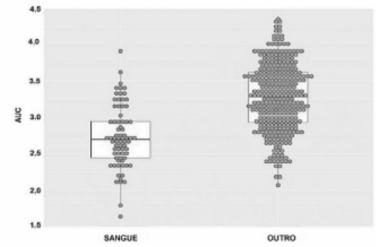
(72) Inventor(es): MATTHEW KOSTURA; MICHAEL LUTHER.

(86) Pedido PCT: PCT US2019035992 de 07/06/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/236966 de 12/12/2019

(85) Data da Fase Nacional: 04/12/2020

(57) Resumo: MÉTODOS DE TRATAMENTO DE CÂNCER COM COMPOSTOS DE PIRROL E PIRAZOL SUBSTITUÍDOS E DIAGNÓSTICO DE CÂNCERES SUSCETÍVEIS A TRATAMENTO COM COMPOSTOS DE PIRROL E PIRAZOL SUBSTITUÍDOS. A presente invenção refere-se a métodos de tratamento de câncer com compostos de pirrol e pirazol substituídos e diagnósticos de cânceres suscetíveis ao tratamento com compostos de pirrole e pirazol substituídos, com base em certos biomarcadores aqui identificados.



"MÉTODOS DE TRATAMENTO DE CÂNCER COM COMPOSTOS DE PIRROL E PIRAZOL SUBSTITUÍDOS E DIAGNÓSTICO DE CÂNCERES SUSCETÍVEIS A TRATAMENTO COM COMPOSTOS DE PIRROL E PIRAZOL SUBSTITUÍDOS"

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido de Patente Provisório nº US 62/682132, depositado em 7 de junho de 2018, que está aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

ANTECEDENTES DA REVELAÇÃO

CAMPO

[0002] Esta revelação refere-se ao diagnóstico e tratamento de câncer. Esta revelação se refere mais particularmente ao diagnóstico de cânceres suscetíveis ao tratamento com certos compostos com base no perfil genético e ao tratamento de cânceres com o uso de compostos específicos com base no perfil genético do câncer.

ANTECEDENTES DA TÉCNICA

[0003] Nos Estados Unidos, mais de 1.500.000 novos casos de câncer são diagnosticados anualmente, com uma estimativa de 500.000 mortes por ano relacionadas ao câncer. Existem mais de 200 tipos histopatológicos diferentes de câncer amplamente classificados em tumor sólido e câncer hematopoiético. As terapias atuais do câncer variam dependendo da localização e do estágio do câncer, mas geralmente incluem uma combinação de cirurgia, terapia sistêmica, radioterapia e quimioterapia. Apesar do esforço que tem sido dedicado ao desenvolvimento de estratégias anticâncer, muitas delas permanecem ineficazes para cânceres específicos.

[0004] Esforços significativos têm sido realizados para gerar opções de tratamento eficazes para pacientes com diagnóstico de câncer. As opções de tratamento para o câncer evoluíram de agentes citotóxicos não específicos para o direcionamento molecular de processos

específicos de tumor. No entanto, a complexidade genética dos tumores cancerosos torna a segmentação de entidades moleculares específicas uma estratégia ineficiente. A baixa taxa de sucesso geral e a necessidade crescente de critérios rigorosos de seleção de pacientes para ensaios clínicos refletem essa ineficiência.

[0005] Como tal, as abordagens que visam aspectos comuns da biologia tumoral são altamente desejáveis para fornecer opções de tratamento eficazes com melhores resultados para os pacientes. A revelação bem-sucedida de tratamentos eficazes para o câncer depende do desenvolvimento de novos agentes terapêuticos que visam as características do câncer. Abordagens direcionadas por caminhos e marcadores colocam a prova de conceito farmacológica e uma compreensão detalhada do mecanismo de ação farmacológico no centro da inovação terapêutica.

SUMÁRIO

[0006] No presente documento, é descrita, em vários aspectos, a identificação de novos biomarcadores genéticos alvo para cânceres hematopoiéticos e para cânceres de tumor sólido que se correlacionam com a eficácia do tratamento com o uso dos compostos terapêuticos; a medição da mudança quantitativa em tais biomarcadores em cânceres de tumor hematopoiético e sólido; e o tratamento de cânceres hematopoiéticos e cânceres de tumor sólido com o uso de compostos do composto terapêutico.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0007] A **Figura 1** é um gráfico que demonstra que as linhas de células de tumor de sangue (“sangue”) são mais propensas a responder do que as linhas de células de tumor sólido (“outro”) ao Composto A197 (*t*-teste de Welch, valor P-2.3e-16).

[0008] A **Figura 2** é um gráfico de demonstração de que as AUCs médias entre diferentes tipos de tumor sólido não são significativamente

diferentes (ANOVA de uma via valor-P = 0,54).

[0009] A **Figura 3** é uma representação esquemática de grupos de 57 linhas de células de tumor de sangue em dois grupos, com as AUCs médias de 3,11 e 2,56, respectivamente. Os resultados indicam que a AUC não é diferente entre os tipos de tumor.

[0010] A **Figura 4** é um gráfico das AUCs para KIAA0125 amplificado ("KIAA0125_amp") e não amplificado ("KIAA0125_notamp") em linhas de células. As linhas de células amplificadas e não amplificadas têm AUCs médias significativamente diferentes (p = 0,043).

[0011] A **Figura 5** é um gráfico das AUCs detectadas entre os genes HLA-B e HLA-C deletados ("del") e não deletados ("notdel"). As linhas de células têm AUCs significativamente diferentes (p <0,05).

[0012] As **Figuras 6A e 6B** são representações esquemáticas que mostram o resultado da previsão da eficácia da droga com o uso de 9 genes de assinatura e sensibilidade conhecida em 112 linhas de células sólidas de treinamento. Um total de 67 linhas de células tiveram resultados de previsão e 61 linhas de células foram previstas corretamente.

[0013] A **Figura 7** é uma representação esquemática do resultado da previsão da eficácia da droga com o uso de 9 genes de assinatura e sensibilidade conhecida em 54 linhas de células sólidas de teste. Um total de 28 linhas de células tiveram resultados de previsão e 23 linhas de células foram previstas corretamente.

[0014] A **Figura 8** é uma representação esquemática de como a fosforilação de eIF2α regula o início da tradução e a tradução do mRNA do ATF4.

[0015] A **Figura 9** é um gráfico da farmacocinética de camundongo de uma única dose crescente de PK do Composto A197 em camundongos CD-1 fêmeas. O composto foi administrado por via oral

com a dose indicada. O sangue foi coletado por sangramento na cauda nos momentos apropriados e os níveis de plasma do Composto A197 determinados por LC-MS. Todos os valores, média ± DP (n = 3 camundongos por grupo).

[0016] A **Figura 10** é um conjunto de gráficos de resultados de tratamento *in vivo* para camundongos nus atímicos enxertados com a linha DLBCL SU-DHL-10 (painel esquerdo) ou a linha CRC HCT-116 (painel direito). Após 14 dias, grupos de camundongos (n = 10 por grupo) foram randomizados por volume de tumor e tratados com Composto B19 (painel esquerdo) ou Composto A197 (painel direito). Todos os animais dosados p.o. q.d. (oralmente uma vez ao dia). A carga tumoral foi medida ao longo de 21 dias. A eficácia do composto B19 foi monitorada por 21 dias após a última dose para determinar a recidiva. Todos os dados representados como a média ± SEM, n = 10 camundongos por grupo.

[0017] A **Figura 11** é um gráfico da expressão de ATF4, ATF6, Xbp1 e genes regulados pelo ciclo celular em linhas de células responsivas ao Composto A197. Todas as células foram tratadas com Composto A197 5 μM por 8 horas, então o RNA foi isolado e a expressão do gene específico determinada por qPCR. Todos os dados são representados como Log_2 Fc. * = $p<0,05$, n=3.

[0018] A **Figura 12** é um conjunto de gráficos de fosforilação induzida pelo Composto A197 de eIF2α. As células HCT-116 foram tratadas com Composto A197 5 μM. Os níveis de eIF2α e p-eIF2α foram determinados por Western blotting. Todos os dados são média ± DP (n = 3). *=$p<0,05$; nº $p<0,005$.

[0019] A **Figura 13** é um conjunto de gráficos que mostra a correlação entre a expressão de FAM210B e os resultados em câncer renal, câncer de pulmão e câncer cervical.

[0020] A **Figura 14** é um gráfico que mostra dados de expressão de

FAM210B da Enciclopédia de Linha de Células de Câncer (CCLE) versus AUCs para linhas de células de tumor sólido e hematopoiético. Coeficiente de regressão/correlação de Valor R de Spearman = 0,43 para tumores sólidos.

[0021] A **Figura 15** é um gráfico que mostra a expressão normalizada de média multiarranjo robusta de FAM210B (RMA) para linfoma difuso de células grandes B (DLBCL), linfoma de Burkitts e mieloma.

[0022] A **Figura 16** é um gráfico que mostra a regressão logística nominal para genes identificados no Exemplo 2, demonstrando que dois genes são responsáveis pela maior parte do particionamento que prevê a resposta aos compostos da revelação.

[0023] A **Figura 17** é um conjunto de micrografias de fluorescência de células HCT-116 transfectadas com um vetor que expressa tGFP (esquerda) ou FAM210B-GFP (direita).

[0024] A **Figura 18** é um gráfico da expressão de ATF4 versus expressão de GFP para células HCT-116 transfectadas com um vetor que expressa tGFP ou FAM210B-GFP. A expressão de ATF4 diminui de uma maneira dependente da dose com o aumento da expressão de FAM210B.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0025] Os presentes inventores determinaram que, embora muitos cânceres sejam responsivos a certos compostos terapêuticos à base de pirrol e pirazol (eles próprios descritos na Publicação do Pedido de Patente Internacional nº 2015/196644 e no Pedido de Patente Internacional nº PCT/US2017/063774, em que cada um dos quais está aqui incorporado a título de referência em sua totalidade), muitos outros cânceres não são tão responsivos. Os presentes inventores identificaram certos cânceres que respondem aos compostos terapêuticos e, além disso, determinaram diferentes correlações de

padrões de expressão de genes que são preditivos de responsividade para cânceres hematopoiéticos e para tumores sólidos. Especificamente, o presente relatório descritivo descreve, em vários aspectos, a identificação de novos biomarcadores genéticos alvo para cânceres hematopoiéticos e para cânceres de tumor sólido que se correlacionam com a eficácia do tratamento com o uso dos compostos terapêuticos; a medição da mudança quantitativa em tais biomarcadores em cânceres de tumor hematopoiético e sólido; e o tratamento de cânceres hematopoiéticos e cânceres de tumor sólido com o uso de compostos do composto terapêutico.

[0026] Conforme descrito abaixo, sem a intenção de se limitar pela teoria, os presentes inventores acreditam que os compostos terapêuticos descritos no presente documento operam ativando a via ATF4. Consequentemente, outro aspecto da revelação é um método para ativar a via do ATF em uma célula cancerosa, em que o método compreende colocar a célula em contato com uma quantidade eficaz de um composto terapêutico. Em outro aspecto, a revelação fornece um método para o tratamento de um câncer em que a ativação de ATF4 é reprimida em um indivíduo humano, em que o método inclui a administração ao indivíduo humano de uma quantidade eficaz de um composto terapêutico. Em outro aspecto, a revelação fornece um método para o tratamento de um câncer em um indivíduo humano, em que o método inclui determinar se a ativação de ATF4 é reprimida no câncer e se a ativação de ATF4 for reprimida, administrar ao indivíduo humano uma quantidade eficaz de um composto terapêutico. O câncer de próstata é um exemplo de câncer em que a via ATF4 é reprimida; consulte, por exemplo, Y. Erzurumlu et al., Scientific Reports 7:40719 (2017); X. Sheng et al., EMBO Molecular Medicine, 7(6):788 (2015). Em outro aspecto, a revelação fornece um método para determinar se a via ATF4 é ativada em um câncer por um composto terapêutico, em que o

método inclui comparar a expressão de um ou mais genes selecionados dentre ASNS, DDIT3, DDIT4, PP1R15A, SARS e SLC7A11 sem tratamento com o composto terapêutico e com o tratamento com o composto terapêutico, e se um ou mais de um ou mais genes exibir uma alteração log2 vezes superior a 0,5 (por exemplo, superior a 1), identificando a via ATF4 como sendo ativada pelo composto terapêutico. Esses métodos podem ser usados terapeuticamente; após tal identificação, o método pode incluir ainda a administração a um indivíduo humano com câncer de uma quantidade eficaz do composto terapêutico.

[0027] Em um aspecto, a revelação fornece métodos para o tratamento de um câncer em um indivíduo humano. Os métodos incluem determinar o nível de expressão de uma pluralidade de genes do câncer; e determinar uma mudança de expressão gênica em comparação com o nível de expressão de um ou mais genes em uma célula de referência. Como usado no presente documento, uma "mudança de dobra de expressão de gene" é o quociente do nível de expressão de um gene no câncer dividido pelo nível de expressão do gene em uma célula de referência. Consequentemente, uma mudança de expressão gênica de 1,5 indica que o nível de expressão gênica é 50% maior no câncer em comparação com a célula de referência. Notavelmente, se a alteração da dobra da expressão gênica for significativa em relação a um primeiro número da pluralidade de genes, o câncer é identificado como sendo provavelmente responsivo a um composto terapêutico e uma quantidade eficaz de um composto terapêutico é administrada ao indivíduo humano. Nesse aspecto da revelação, o primeiro número é cinco ou mais (isto é, cinco ou mais genes exibem uma mudança significativa na expressão gênica em comparação com a célula de referência).

[0028] O versado na técnica determinará o nível de significância

necessário para fornecer um grau desejado de precisão para a determinação. Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, uma mudança de dobra da expressão gênica de pelo menos 1,2 é uma mudança significativa na expressão gênica. Por exemplo, em certas modalidades, uma alteração na dobra da expressão gênica de pelo menos 1,5 é uma alteração significativa na expressão gênica. Em outras modalidades, uma mudança de expressão gênica de pelo menos 2, ou mesmo pelo menos 3 é uma mudança significativa na expressão gênica. Um versado na técnica entenderá que a alteração da dobra da expressão gênica pode ser positiva ou negativa indicando uma regulação positiva ou regulação negativa, respectivamente, em relação à célula de referência; a mudança de dobra de expressão gênica de “pelo menos 1,2” indica regulação positiva.

[0029] Os métodos, compostos e usos descritos no presente documento podem ser empregados em relação a uma variedade de cânceres diferentes ou em relação a células de uma variedade de tipos diferentes de câncer.

[0030] O câncer hematopoiético é um câncer do sangue, medula óssea, linfa, nódulos linfáticos ou sistema linfático. A natureza circulante de muitos desses tipos de câncer é especialmente única e leva a mais de 50.000 mortes anualmente. Os cânceres hematopoiéticos podem ser amplamente agrupados em classes, incluindo neoplasia mieloproliferativa, linfoma, leucemia e neoplasia de células plasmáticas.

[0031] Câncer de tumor sólido é um termo da técnica que abrange uma grande classe de cânceres. A maioria dos cânceres são cânceres de tumor sólido, com a mama, pulmão e próstata sendo locais comuns de cânceres de tumor sólido. Os cânceres de tumor sólido que metastatizam ou se espalham estão associados a um mau prognóstico. Assim, a detecção precoce é fundamental e medicamentos eficazes são

fundamentais para reduzir a morbidade e mortalidade. Além disso, novas estratégias de tratamento são necessárias.

[0032] Consistente com isso, uma nova abordagem para o tratamento do câncer é usar mudanças na expressão gênica para identificar cânceres que respondem a novos fármacos. Em particular, o câncer hematopoiético e os tumores sólidos exibem alterações genéticas. Este pedido descreve novas alterações genéticas que podem ser usadas para identificar cânceres de tumor hematopoiético e sólido que respondem a um composto terapêutico.

[0033] Por exemplo, em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, o câncer é um câncer hematopoiético. Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, o câncer é uma neoplasia mieloproliferativa crônica. Em outras modalidades, conforme descrito no presente documento, o câncer é um linfoma (por exemplo, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, linfoma de células pilosas, linfoma de células do manto, linfoma de células T, linfoma cutâneo de células T, linfoma de células B, linfoma difuso de células grandes B, linfoma double-hit, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma do sistema nervoso central (SNC) primário e linfoma intravascular de células grandes B (ILBCL)). Em outras modalidades, o câncer é uma leucemia (por exemplo, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia mieloide crônica (CML), leucemia neutrofílica crônica (CNL), leucemia mielomonocítica crônica (CMML), leucemia de células NK agressiva, leucemia bifenotípica aguda e policitemia vera), leucemia de células T e B aguda e crônica). Em outras modalidades, o câncer é uma neoplasia de células plasmáticas (por exemplo, mieloma múltiplo).

[0034] No entanto, o versado na técnica apreciará a partir da

revelação fornecida no presente documento que os métodos, compostos e usos descritos no presente documento podem ser empregados com uma variedade de outros tipos de câncer. Por exemplo, em certas modalidades dos métodos, compostos e usos conforme descrito de outra forma no presente documento, o câncer é selecionado dentre câncer de apêndice, câncer ósseo (por exemplo, sarcoma de Ewing, osteossarcoma e histiocitoma fibroso maligno), tumores brônquicos, carcinoma de primário desconhecido, crônico neoplasias mieloproliferativas, câncer de cólon e retal, câncer de cabeça e pescoço (incluindo carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC)), leucemia (por exemplo, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia mieloide crônica (CML), leucemia neutrofílica crônica (CNL), leucemia mielomonocítica crônica (CMML), células NK agressivas leucemia, leucemia bifenotípica aguda e policitemia vera), leucemia de células T e B aguda e crônica), linfoma (por exemplo, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, linfoma de células pilosas, linfoma de células do manto, linfoma de células T, linfoma cutâneo de células T, linfoma de células B, linfoma difuso de células grandes B, linfoma double-hit, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma primário do sistema nervoso central (SNC) e linfoma intravascular de células grandes B (ILBCL)), neoplasias de células plasmáticas (por exemplo, mieloma múltiplo), síndrome mielodisplásica, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas e neoplasias mieloproliferativas crônicas, câncer pancreático e tumores neuroendócrinos pancreáticos (por exemplo, tumores de células das ilhotas), câncer de intestino delgado, sarcoma de tecidos moles e carcinoma de células escamosas.

[0035] E em outras modalidades dos métodos, compostos e usos conforme descrito de outra forma no presente documento, o câncer é

selecionado dentre carcinoma adrenocortical, câncer de córtex adrenal, cânceres relacionados à AIDS (por exemplo, como sarcoma de Kaposi, linfoma relacionado à AIDS, linfoma de Burkitt e SNC primário linfoma), câncer anal, câncer de apêndice, astrocitomas (por exemplo, cerebelo ou cerebral infantila), câncer do ducto biliar (por exemplo, colangiocarcinoma), câncer de bexiga, câncer ósseo (por exemplo, Sarcoma de Ewing, osteossarcoma, histiocitoma fibroso maligno), tumores cerebrais (por exemplo, glioblastoma multiforme, astrocitoma cerebelar, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, oligodendroglioma, tumor neuroectodérmico primitivo supratentoriais, e da via visual e glioma hipotalâmico), glioma do tronco cerebral, da mama câncer, tumores brônquicos, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores carcinoides, carcinoma de tumor primário desconhecido, tumores cardíacos (cardíacos), sistema nervoso central câncer (por exemplo, tumor teratoide/rabdoide atípico, tumores embrionários e tumores de células germinativas), câncer cervical, cânceres infantis, condrossarcoma, neoplasias mieloproliferativas crônicas, câncer retal e de cólon, craniofaringioma, tumor desmoplásico de células redondas pequenas, carcinoma ductal *in situ* (DCIS), câncer endometrial, ependimoma, hemangioendotelioma epitelial (EHE), câncer de esôfago, estesioneuroblastoma, tumor de células germinativas extracranianas, tumor de células germinativas extragonadal, câncer de olho (por exemplo, melanoma intraocular e retinoblastoma), câncer de trompa de Falópio, câncer de vesícula biliar, câncer gástrico (estômago), tumores estromais gastrointestinais (GIST), doença trofoblástica gestacional (GTD), gliomas, leucemia de células pilosas, câncer de cabeça e pescoço (por exemplo, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC)), câncer hepatocelular (fígado), histiocitose, células de Langerhans, câncer de hipofaringe, câncer de rim, histiocitose de células de Langerhans,

câncer de laringe, câncer de laringe e papilomatose, leucemia (por exemplo, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia mieloide crônica (CML), leucemia neutrofílica crônica (CNL), leucemia mielomonocítica crônica (CMML), células NK agressivas leucemia, leucemia bifenotípica aguda e policitemia vera), leucemia aguda e crônica de células T e B), câncer de lábio e cavidade oral, câncer de fígado, câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), adenocarcinoma de pulmão, carcinoma de pulmão e carcinoma escamoso de pulmão), tumor carcinoide de pulmão, linfoma (por exemplo, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, linfoma de células cabeludas, linfoma de células do manto, linfoma de células T, linfoma de células T cutâneo, linfoma de células B, linfoma difuso de células grandes B, linfoma double-hit, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma primário do Sistema Nervoso Central (SNC) e intravascular linfoma de células B grandes (ILBCL)), câncer de mama masculino, meningiomas, mesotelioma, carcinoma da linha média envolvendo o gene *NUT*, câncer de boca, síndrome de neoplasia endócrina múltipla, neoplasia de células plasmáticas (por exemplo, mieloma múltiplo), micose fungoide, síndrome mielodisplásica, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas e neoplasias mieloproliferativas crônicas, câncer de cavidade nasal e seio paranasal (NPC), neuroblastoma, câncer oral, câncer de lábio e cavidade oral e câncer orofaríngeo, câncer de ovário, câncer pancreático e tumores neuroendócrinos pancreáticos (por exemplo, tumores de células das ilhotas), paraganglioma, câncer da paratireoide, câncer peniano, câncer da faringe, feocromocitoma, tumor pituitário, blastoma pleuropulmonar, câncer peritoneal primário, câncer de próstata, retinoblastoma,

rabdomiossarcoma, câncer de glândula salivar, síndrome de Sézary, câncer de pele (por exemplo, carcinoma de células basais e escamosas, carcinoma de células de Merkel e melanoma), câncer de intestino delgado, sarcoma de tecidos moles, carcinoma de células escamosas, câncer de estômago (gástrico), câncer testicular, câncer de garganta, timoma e carcinoma tímico, câncer de tireoide, câncer de células transicionais da pelve renal e o ureter, câncer uretral, câncer uterino e sarcoma uterino, câncer vaginal, tumores vasculares, câncer vulvar e tumor de Wilms.

[0036] Em outras modalidades, o câncer é um tumor sólido, por exemplo, de qualquer tipo descrito no presente documento. Por exemplo, em algumas modalidades particulares de métodos, compostos e usos conforme descrito de outra forma no presente documento, o câncer é um tumor sólido. O tumor sólido pode estar em várias modalidades, por exemplo, um câncer de pulmão, um câncer colorretal ou um câncer pancreático.

[0037] Em uma modalidade particular dos métodos, compostos e usos conforme descrito de outra forma no presente documento, o câncer é linfoma difuso de células grandes B.

[0038] O versado na técnica apreciará que a classificação de cânceres acima é ampla e que alguns cânceres podem ser classificados em um, em ambos ou no grupo oposto em comparação com a classificação no presente documento. Um diagnóstico de câncer de tumor sólido ou hematopoiético é estabelecido por um provedor de saúde com o uso de critérios comumente estabelecidos para o diagnóstico de câncer.

[0039] O nível de expressão do gene pode ser calculado com o uso de uma variedade de técnicas cientificamente aceitas para relatar a expressão do gene. Sem desejar estar vinculado a qualquer método único, em uma modalidade, a reação em cadeia da polimerase

quantitativa é realizada e a expressão do gene é calculada com o uso de PCR em tempo real e o método Δ ΔC_T. Em uma modalidade alternativa, microarranjos podem ser usados para quantificar o transcrito de RNA e fornecer uma medida quantitativa da expressão gênica. Um versado na técnica reconhecerá que mais de um método pode ser usado para calcular a expressão gênica e a mudança de dobra da expressão gênica. Além disso, um ou mais genes de manutenção podem ser amplificados como um controle experimental interno. O controle experimental interno permite a avaliação interna dos parâmetros experimentais e normalização da expressão do gene alvo. Genes de manutenção adequados incluem rRNA 18s, rRNA 28s, α-tubulina, β-actina, ALB RPL32, TBP, CYCC, EF1A e GAPDH. Um versado na técnica entenderá que a lista de genes de manutenção no presente documento não é exaustiva e outros genes de manutenção também podem ser amplificados conforme ditado pelas condições experimentais. Os números de acesso do gene housekeeping exemplificadores estão na tabela abaixo:

Gene	**Número de Acesso**
18s rRNA	NR_146146.1
28s rRNA	NM_001033714.2
α-tubulina	NM_006082.2
β-actina	NM_001101.4
Albumina (ALB)	NM_000477.6
RPL32	NM_000994.3
TBP	NM_003194.4
CYCC	NM_005190.3
EF1A	NM_001402.5
GAPDH	NM_001256799.2

[0040] Técnicas de amostragem convencionais podem ser usadas para isolar células cancerosas de um indivíduo humano para análise. Por exemplo, para um câncer de tumor sólido, uma biópsia pode ser obtida de um tecido canceroso. Para um câncer hematopoiético, as células cancerosas podem ser isoladas de uma amostra de sangue, uma amostra de medula óssea ou outro tecido relevante do indivíduo

humano.

[0041] A mudança de expressão do gene é determinada em relação a uma célula de referência. O versado na técnica selecionará uma célula de referência adequada para um tipo particular de câncer. Por exemplo, em certas modalidades, a célula de referência é uma célula não cancerosa do indivíduo humano (por exemplo, do mesmo tipo que o câncer, por exemplo, o câncer hematopoiético ou o câncer de tumor sólido). Por exemplo, uma biópsia de tecido de controle não canceroso pode ser retirada do mesmo órgão ou tecido de um indivíduo humano. Para certos cânceres hematopoiéticos, uma linha de células sanguíneas (por exemplo, um leucócito) pode ser cultivada e a expressão gênica na célula sanguínea usada como controle. Em outras modalidades, a célula de referência é uma célula não cancerosa de um humano diferente (por exemplo, do mesmo tipo que o câncer, por exemplo, o câncer hematopoiético ou o câncer de tumor sólido).

[0042] Em outras modalidades, uma linha de célula não cancerosa específica de tecido pode ser usada como a célula de referência. Desejavelmente, a célula de referência é do mesmo tipo que o câncer, mas em alguns casos um tipo diferente de célula de referência pode servir como um controle útil. As seguintes linhas de células são linhas de células de controle exemplificadoras: fibroblastos de pulmão humano normal, células de carcinoma epiteloide do colo do útero (HeLa), células epiteliais da veia umbilical humana, linhas de células primárias normais (não cancerosas), células COS7, células HEK, células fibroblastos embrionários NIH 3T3, células de rim embrionário humano (HEK) 293, células MRC-5 (PD-19) de pulmão fetal humano, mioblasto de músculo C2C12 C3H de camundongo, L929 C3H de camundongo/tecido conjuntivo, embrião NIH 3T3 Mouse Swiss NIH, Pulmão fetal humano MRC-5 (PD 25), ovário de hamster chinês ACHO-K1, rim canino de Cocker Spaniel, células endoteliais de veia umbilical pré-varrida

humana HUVEC (HUVEC), macrófago de monócito de camundongo BALB/c J774A.1, MC3T3-E1 Mouse C57BL/6 calvaria, macrógafo de monócito de camundongo BALB/c J774.2, rim de macaco verde africano MA104, epitélio bronquial humano BEAS-2B (normal), rim de hamster sírio BHK 21 (clone 13), rim canino de Cocker Spaniel MDCK-II, próstata humana normal PNT2, imortalizado, rim de macaco verde africano COS-7, SV40 transformado, rim canino de Cocker Spaniel MDCK, células endoteliais de veia umbilical humana HUVEC (HUVEC); rim de coelho RK 13, BVDV negativo, rim embrionário humano tsA201, SV40 transformado, ovário de hamster chinês CHO, pâncreas de humano caucasiano PANC-1, epitélio folicular de tireoide humana Nthy-ori 3-1, pulmão fetal de humano caucasiano WI 38 .

[0043] A lista de células de controle possíveis no presente documento não é completa. Um versado na técnica reconhecerá que a linha de células de controle requer uma expressão estável do gene de interesse. Assim, um versado na técnica reconhecerá que linhas de células adicionais podem ser usadas como controles para calcular a alteração da dobra.

[0044] Em outras modalidades, a célula de referência é uma célula de uma linha celular de câncer com um IC_{50} de pelo menos 30 μM para o composto terapêutico. Conforme descrito em mais detalhes abaixo, os presentes inventores determinaram que a expressão de certos genes está correlacionada com a sensibilidade aos compostos terapêuticos, com células não responsivas tendo um padrão de expressão diferente do das células responsivas. Consequentemente, uma linha de células relativamente não responsiva (isto é, com um IC_{50} de pelo menos 30 μM para o composto terapêutico) pode ser usada como um controle. Os dados fornecidos no presente documento identificam várias dessas linhas de células; o versado na técnica pode escolher uma linha de células daquelas identificadas na seção experimental como sendo não

responsiva aos compostos de exemplo para uso como uma célula de referência.

[0045] Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, o câncer é um câncer hematopoiético e a pluralidade de genes é selecionada de CASP10, TMED1, PPP1CC, TMEM59, BRD7, CYB561, FAM210B, NDRG1, CTSB, MMAB, SETDB2, VPS37B, ELL3 e KIF13B. Se a mudança de expressão do gene for significativa em relação a um primeiro número (por exemplo, cinco ou mais) da pluralidade de genes, o câncer hematopoiético é identificado como sendo provavelmente sensível ao composto terapêutico. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz do composto é administrada ao indivíduo humano para tratar o câncer. No entanto, em outras modalidades, o método é usado simplesmente para identificar se o câncer é responsivo a um composto terapêutico.

[0046] Para cânceres hematopoiéticos, em certas modalidades, o primeiro número é sete ou mais, isto é, uma alteração significativa da expressão gênica em sete ou mais dos quatorze genes identificados acima é indicativa da provável sensibilidade do câncer a um composto terapêutico. Por exemplo, o primeiro número pode ser 8 ou mais, 9 ou mais, ou 10 ou mais genes. Em certas modalidades, o primeiro número é 11 ou mais, 12 ou mais, ou 13 ou mais. E, em certas modalidades, o primeiro número é 14, isto é, uma alteração significativa da dobra da expressão do gene em cada um dos quatorze genes identificados acima é indicativa da provável sensibilidade do câncer a um composto terapêutico.

[0047] O versado na técnica apreciará que várias combinações e permutações dos nove genes descritos acima podem ser usadas na prática dos métodos descritos no presente documento. Por exemplo, em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é CASP10 (por

exemplo, CASP10 é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é TMED1 (por exemplo, TMED1 é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é PPP1CC (por exemplo, PPP1CC é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é TMEM59 (por exemplo, TMEM59 é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é BRD7 (por exemplo, BRD7 é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é CYB561 (por exemplo, CYB561 é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é FAM210B (por exemplo, FAM210B é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é NDRG1 (por exemplo, NDRG1 é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é CTSB (por exemplo, CTSB é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é MMAB (por exemplo, MMAB é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é SETDB2 (por exemplo, SETDB2 é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos

um da pluralidade de genes é VPS37B (por exemplo, VPS37B é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é ELL3 (por exemplo, ELL3 é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é KIF13B (por exemplo, KIF13B é um do primeiro número de genes).

[0048] Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, o câncer é um câncer hematopoiético e a pluralidade de genes é selecionada de LAMC3, FAM210B, SENP8, ITGB3BP, NUDT2, HNRNPCL1, C20orf43, FRMD8 e STX16. Se a mudança de expressão do gene for significativa em relação a um primeiro número (por exemplo, cinco ou mais) da pluralidade de genes, o câncer de tumor sólido é identificado como sendo provavelmente sensível ao composto terapêutico. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz do composto é administrada ao indivíduo humano para tratar o câncer. No entanto, em outras modalidades, o método é usado simplesmente para identificar se o câncer é responsivo a um composto terapêutico.

[0049] Para cânceres de tumor sólido, em certas modalidades, o primeiro número é cinco ou mais, isto é, uma alteração significativa da expressão gênica em cinco ou mais dos quatorze genes identificados acima é indicativa da provável sensibilidade do câncer a um composto terapêutico. Por exemplo, o primeiro número pode ser 6 ou mais. Em certas modalidades, o primeiro número é 7 ou mais, ou 8 ou mais. E, em certas modalidades, o primeiro número é 9, isto é, uma alteração significativa da dobra da expressão do gene em cada um dos nove genes identificados acima é indicativa da provável sensibilidade do câncer a um composto terapêutico.

[0050] O versado na técnica apreciará que várias combinações e

permutações dos nove genes descritos acima podem ser usadas na prática dos métodos descritos no presente documento. Por exemplo, em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é LAMC3 (por exemplo, LAMC3 é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é FAM210B (por exemplo, FAM210B é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é SENP8 (por exemplo, SENP8 é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é ITGB3BP (por exemplo, ITGB3BP é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é NUDT2 (por exemplo, NUDT2 é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é HNRNPCL1 (por exemplo, HNRNPCL1 é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é C20orf43 (por exemplo, C20orf43 é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é FRMD8 (por exemplo, FRMD8 é um do primeiro número de genes). Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, pelo menos um da pluralidade de genes é STX16 (por exemplo, STX16 é um do primeiro número de genes).

[0051] Outro aspecto da revelação é um método para o tratamento de câncer hematopoiético em um indivíduo humano. O método inclui

determinar um número de cópia do gene para KIAA0125 do câncer hematopoiético; e se o número de cópia do gene for pelo menos um segundo número (por exemplo, pelo menos 2 ou pelo menos 4), identificar o câncer hematopoiético como provavelmente responsivo a um composto terapêutico. O método pode incluir ainda a administração de uma quantidade eficaz de um composto terapêutico ao indivíduo humano. Mas em outras modalidades, o método pode ser usado para identificar se o câncer é responsivo ao composto terapêutico. De outra forma, tais métodos podem ser realizados conforme descrito em outro lugar aqui. O número de acesso para KIAA0125 é NM_014792.2.

[0052] Outro aspecto da revelação é um método para o tratamento de câncer hematopoiético em um indivíduo humano. O método inclui a determinação de um número de cópia do gene para HLA-B e/ou HLA-C do câncer hematopoiético; e se o número de cópias do gene não for mais do que um terceiro número (por exemplo, não mais do que 0,4, não mais do que 0,1 ou não mais do que 0,07), identificar o câncer hematopoiético como provavelmente responsivo a um composto terapêutico. O método pode incluir ainda a administração de uma quantidade eficaz de um composto terapêutico ao indivíduo humano. Mas em outras modalidades, o método pode ser usado para identificar se o câncer é responsivo ao composto terapêutico. De outra forma, tais métodos podem ser realizados conforme descrito em outro lugar aqui. Os números de acesso para HLA-B e HLA-C são, respectivamente, NM_005514 e NM_001243042.1.

[0053] Outro aspecto da revelação é um método para tratar um câncer em um indivíduo humano, em que o método compreende a administração ao indivíduo humano de uma quantidade eficaz do composto terapêutico.

[0054] Em certas modalidades, o câncer é um câncer hematopoiético que exibe uma mudança significativa de expressão

gênica em comparação com uma célula de referência em relação a um primeiro número de uma pluralidade de genes selecionados dentre CASP10, TMED1, PPP1CC, TMEM59, BRD7, CYB561, FAM210B, NDRG1, CTSB, MMAB, SETDB2, VPS37B, ELL3 e KIF13B, em que o primeiro número é pelo menos cinco. Os detalhes aplicáveis das mudanças de dobra de expressão do gene, incluindo a identidade dos genes, o primeiro número, a célula de referência, a pluralidade de genes e o nível de significância podem ser conforme descrito acima em relação às modalidades do câncer hematopoiético.

[0055] Em certas modalidades, o câncer é um câncer de tumor sólido que exibe uma alteração significativa da dobra da expressão gênica em comparação com uma célula de referência em relação a um primeiro número de uma pluralidade de genes selecionados dentre LAMC3, FAM210B, SENP8, ITGB3BP, NUDT2, HNRNPCL1, C20orf43, FRMD8 e STX16, em que o primeiro número é pelo menos cinco. Os detalhes aplicáveis das mudanças de dobra de expressão do gene, incluindo a identidade dos genes, o primeiro número, a célula de referência, a pluralidade de genes e o nível de significância podem ser conforme descrito acima em relação às modalidades do câncer de tumor sólido.

[0056] Em certas modalidades, o câncer é um câncer hematopoiético que exibe um número de cópia do gene para HLA-B e/ou HLA-C que não é superior a 0,10 (por exemplo, não mais que 0,07).

[0057] Em certas modalidades, o câncer é um câncer hematopoiético que exibe um número de cópia do gene para KIAA0125 que é pelo menos 2 (por exemplo, pelo menos 4).

[0058] Os dados descritos na Tabela 1 abaixo demonstram cânceres específicos para os quais os métodos descritos no presente documento podem ser especialmente úteis. Consequentemente, em certas modalidades, conforme descrito no presente documento, o

câncer é leucemia linfoblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, carcinoma do córtex adrenal, leucemia monocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda B, melanoma amelanótico, linfoma anaplásico de células grandes, astrocitoma, leucemia prolinfocítica de células B, sarcoma sinovial bifásico, carcinoma da bexiga, leucemia mieloide crônica, adenocarcinoma da mama, carcinoma da mama, linfoma de Burkitt, adenocarcinoma ceco, carcinoma cervical, carcinoma de células escamosas cervicais, leucemia linfoblástica aguda T, leucemia eosinofílica crônica, leucemia mieloide crônica, adenocarcinoma de cólon, carcinoma de cólon, melanoma cutâneo, adenocarcinoma gástrico difuso, linfoma de células grandes B difuso, linfoma difuso de células grandes B ativado tipo de células B, linfoma difuso de células grandes B tipo de célula B de centro germinativo, carcinoma ductal de mama, adenocarcinoma duodenal, rabdomiossarcoma embrionário, adenocarcinoma endometrial, carcinoma adenoescamoso endometrial, linfoma de Burkitt relacionado ao vírus Epstein-Barr, eritroleucemia, carcinoma de células escamosas do esôfago, sarcoma de Ewing, fibrossarcoma, linfoma folicular, carcinoma da vesícula biliar, adenocarcinoma gástrico, carcinoma adenoescamoso gástrico, carcinoma gástrico, carcinoma epidermoide gástrico, adenocarcinoma tubular gástrico, coriocarcinoma gestacional, gliobastoma, carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço, hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma medular da glândula tireoide, adenocarcinoma seroso do ovário, carcinoma de células escamosas cervicais relacionado ao papilomavírus humano, adenocarcinoma endocervical relacionado ao papilomavírus humano, carcinoma de células escamosas da hipofaringe, carcinoma indiferenciado (anaplásico) da glândula tireoide, carcinoma inflamatório da mama, colangiocarcinoma intra-hepático, carcinoma ductal invasivo, linfoma de células grandes B, carcinoma de células grandes do pulmão,

adenocarcinoma de pulmão, linfoma de células do manto, melanoma, adenocarcinoma de pulmão minimamente invasivo, carcinoma nasofaríngeo, leucemia/linfoma linfoblástico de células natural killer, neuroblastoma, carcinoma de células não pequenas do pulmão, osteossarcoma, adenocarcinoma de células claras do ovário, adenocarcinoma endometrioide de ovário, cistadenocarcinoma seroso de ovário, adenocarcinoma pancreático, carcinoma pancreático, adenocarcinoma ductal pancreático, adenocarcinoma papilar de pulmão, carcinoma papilar de células renais, mieloma de células plasmáticas, plasmocitoma, carcinoma pleomórfico de mama, mesotelioma bifásico pleural, mesotelioma epitelioide pleural, carcinoma de próstata, adenocarcinoma retal, adenocarcinoma retossigmoide, carcinoma de células renais, Síndrome de Sezary, adenocarcinoma gástrico de células de anel de sinete, carcinoma de pulmão de células pequenas, carcinoma de células escamosas de pulmão, carcinoma folicular de glândula tireoide, carcinoma papilar de glândula tireoide, carcinoma de célula escamosa de glândula tireoide, carcinoma indiferenciado (anaplásico) da glândula tireoide, carcinoma de células escamosas da língua, sarcoma do corpo uterino ou carcinoma de células escamosas vulvar. Em certas modalidades, conforme descrito de outra forma no presente documento, o câncer é leucemia promielocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda B, linfoma anaplásico de células grandes, leucemia prolinfocítica de células B, leucemia mieloide crônica, linfoma de Burkitt, leucemia eosinofílica crônica, Leucemia mieloide crônica, linfoma difuso de células grandes B, linfoma difuso de células grandes B ativado tipo de células B, linfoma difuso de células grandes B do centro germinativo tipo de células B, linfoma de Burkitt relacionado ao vírus Epstein-Barr, eritroleucemia, linfoma folicular, linfoma de células B grandes, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de

células do manto, leucemia linfoblástica de células natural killer/mieloma de células plasmáticas de linfoma, plasmocitoma ou síndrome de Sezary.

[0059] Em outro aspecto, a revelação fornece métodos para diagnosticar e tratar cânceres de tumor sólido em um indivíduo humano. Os presentes inventores determinaram que os cânceres de tumor sólido exibindo expressão diminuída de FAM210B são especialmente suscetíveis ao tratamento pelos compostos terapêuticos descritos no presente documento.

[0060] Por exemplo, em um aspecto, um método para tratar um câncer de tumor sólido inclui determinar o nível de expressão de FAM210B do câncer; e determinar uma mudança de expressão de FAM210B em comparação com o nível de expressão de FAM210B em uma célula de referência. Notavelmente, se a alteração da dobra da expressão do gene FAM210B for significativa, e se a expressão de FAM210B na célula cancerosa for inferior à expressão de FAM210B na célula de referência, o câncer é identificado como sendo provavelmente responsivo a um composto terapêutico da revelação, e um quantidade eficaz do composto terapêutico é administrada ao indivíduo humano. A significância da alteração da dobra de expressão de FAM210B pode ser determinada conforme descrito em relação a outros aspectos da revelação.

[0061] Em outro aspecto, é fornecido um método para tratar um câncer de tumor sólido em um indivíduo humano. O câncer de tumor sólido exibe uma alteração significativa da dobra de expressão de FAM210B (por exemplo, conforme descrito de outra forma no presente documento) em comparação com o nível de expressão de FAM210B em uma célula de referência. O método inclui a administração ao indivíduo humano de uma quantidade eficaz de um composto terapêutico como descrito no presente documento.

[0062] O versado na técnica determinará as quantidades e dosagens eficazes dos compostos descritos no presente documento com base nesta revelação, bem como as revelações da Publicação de Pedido Internacional nº WO 2016/196644 e da Publicação de Pedido nº US 2018/0100457, cujas revelações estão aqui incorporadas a título de referência.

[0063] A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados no presente documento têm o mesmo significado que é comumente entendido por um versado na técnica. As referências a seguir fornecem aos versados na técnica uma definição geral de muitos dos termos usados nesta revelação: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2a ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5a Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); e Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Estas referências destinam-se a ser exemplificativas e ilustrativas e não limitativas quanto à fonte de informações conhecidas pelo trabalhador de habilidade comum na técnica. Conforme usado no presente documento, os termos a seguir têm os significados atribuídos a eles abaixo, a menos que especificado de outra forma.

[0064] Nota-se no presente documento que, conforme usado neste relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares “um”, “uma” e “o/a” também incluem referência no plural, a menos que a clareza do contexto dite o contrário.

[0065] Conforme usado no presente documento, os termos “ou” e “e/o” são utilizados para descrever vários componentes em combinação ou exclusivos um do outro. Por exemplo, “x, y e/ou z” pode se referir a “x” sozinho, “y” sozinho, “z” sozinho, “x, y e z”, “(x e y) ou z” “x ou (y e z)” ou “x ou y ou z”.

[0066] Note-se que termos como “preferencialmente”, “comumente”

e “tipicamente” não são utilizados no presente documento para limitar o escopo da invenção reivindicada ou para implicar que certas características são críticas, essenciais ou mesmo importantes para a estrutura ou função da invenção reivindicada. Em vez disso, esses termos destinam-se meramente a destacar características alternativas ou adicionais que podem ou não podem ser utilizadas em uma modalidade particular da presente invenção.

[0067] Alteração ou mudança diagnóstica ou informativa em um biomarcador significa um aumento ou diminuição nos níveis de expressão ou atividade de um gene ou produto gênico, conforme detectado por métodos convencionais conhecidos na técnica, como aqueles descritos no presente documento.

[0068] Como usado no presente documento, o termo “célula” se refere a uma célula que é *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*. Em algumas modalidades, uma célula *ex vivo* pode ser parte de uma amostra de tecido excisada de um organismo, como um mamífero. Em algumas modalidades, uma célula *ex vivo* pode ser parte de uma amostra de tecido excisada de um organismo, como um mamífero. Em algumas modalidades, uma célula *in vivo* é uma célula que vive em um organismo, como um mamífero.

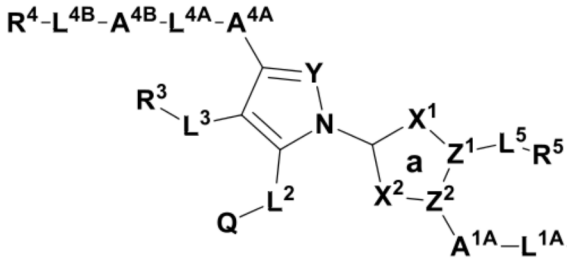
[0069] Como usado no presente documento, o termo “gene housekeeping” é usado para se referir a um gene usado como um controle interno em um experimento de PCR. Um gene housekeeping demonstra variabilidade mínima na expressão gênica entre uma amostra de sangue de um indivíduo humano com câncer hematopoiético e a expressão gênica em uma amostra de sangue de um indivíduo saudável ou uma linha de células. Um gene housekeeping também demonstra variabilidade mínima na expressão gênica no tecido de um indivíduo humano com um câncer de tumor sólido e uma amostra de tecido não canceroso de um indivíduo saudável ou linha celular.

Assim, a expressão do gene housekeeping é minimamente afetada pelo câncer.

[0070] Uma variedade de compostos terapêuticos pode ser usada na prática dos métodos da revelação, geralmente selecionados a partir de qualquer modalidade ou gênero da Publicação de Pedido de Patente Internacional nº 2015/196644 ou da Publicação de Pedido de Patente Internacional nº 2018/102453, em que cada está aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

[0071] Por exemplo, em certas modalidades, o composto terapêutico é um composto como geralmente descrito em qualquer gênero, subgênero ou modalidade da Publicação de Pedido de Patente Internacional nº 2015/196644.

[0072] Em certas modalidades, o composto terapêutico é de Fórmula (I),



(I)

[0073] em que a Fórmula (I) o sistema de anel denotado por “a” é definido como sendo heteroaromático, opcionalmente na forma de um sal ou N-óxido farmaceuticamente aceitável, ou um solvato ou hidrato, em que

[0074] A^{1A} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, -NR^6-, -C(O)NR^6-, -NR^6C(O)-, -C(S) NR^6-, -NR^6C(S)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(S)O-, -OC(S) -, -C(S)S-, -SC(S)-, -$S(O)_{1-2}$O-, -$OS(O)_{1-2}$-, -$S(O)_{1-2}NR^6$- e --$NR^6S(O)_{1-2}$-;

[0075] L^{1A} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, C_1-C_4 alquileno não substituído, C_1-C_4 alquenileno não substituído e C_1-C_4 alquinileno não substituído;

[0076] A^{1B} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, -NR^6-, -C(O)NR^6-,-NR^6C(O)-, -C(S)NR^6-, -NR^6C(S)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -$S(O)_{1-2}$O-, -$OS(O)_{1-2}$-, -$S(O)_{1-2}NR^6$- e -$NR^6S(O)_{1-2}$-;

[0077] L^{1B} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, C_1-C_4 alquileno não substituído, C_1-C_4 alquenileno não substituído e C_1-C_4 alquinileno não substituído;

[0078] R^1 é selecionado do grupo que consiste em

[0079] hidrogênio,

C_1-C_8 alquila opcionalmente substituída, C_1-C_8 alquenila opcionalmente-substituída e C_1-C_8 alquinila opcionalmente substituída,

[0080] cicloalquila e heterocicloalquila, em que cada uma é opcionalmente substituída por 1-5 R^{1E}, e

[0081] arila e heteroarila, em que cada uma é opcionalmente substituída por 1-5 R^{1E},

[0082] em que

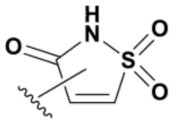
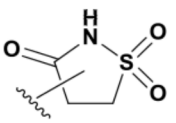
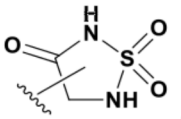
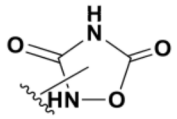
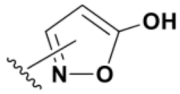
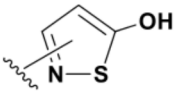
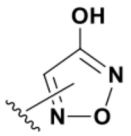
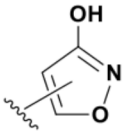
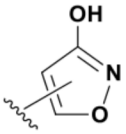
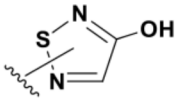
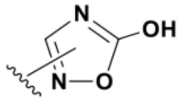
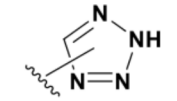
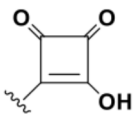
[0083] cada R^{1E} é independentemente selecionado dentre oxo, C_1-C_4 alquila opcionalmente-substituída, C_1-C_4 fluoroalquila, halogênio, -CN, SF_5, -N_3, -C(O)R^{1F}, -SR^{1F}, -$S(O)_{1-2}R^{1F}$, -OR^{1F}, -$NR^{1G}R^{1F}$, -C(O)R^{1F}, -C(O)$NR^{1G}R^{1F}$, -NR^{1G}C(O)R^{1F}, -C(S)$NR^{1G}R^{1F}$,-NR^{1G}C(S)R^{1F}, -C(O)OR^{1F}, -OC(O)R^{1F}, -C(O)SR^{1F}, -SC(O)R^{1F}, -C(S)OR^{1F}, -OC(S)R^{1F}, -C(S)SR^{1F}, -SC(S)R^{1F}, -$S(O)_{1-2}OR^{1F}$, -$OS(O)_{1-2}R^{1F}$, -$S(O)_{1-2}NR^{1G}R^{1F}$, -$NR^{1G}S(O)_{1-2}R^{1F}$;

[0084] cada R^{1F} é independentemente selecionado dentre H, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, C_1-C_3 hidroxialquila e (C_1-C_3 alcóxi)C_1-C_3 alquila, (C_1-C_3 alcoxi(C_1-C_3 alcóxi))C_1-C_3 alquila, (C_1-C_3 alcoxi(C_1-C_3 alcoxi(C_1-C_3 alcóxi)))C_1-C_3 alquila, e

[0085] cada R^{1G} é independentemente selecionado dentre H, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, C_1-C_3 hidroxialquila, (C_1-C_3 alcóxi)C_1-C_3

alquila, -S(O)$_{1-2}$(C_1-C_3 alquila), -C(O)(C_1-C_3 alquila) e -C(O)O(C_1-C_3 alquila);

[0086] L^2 é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -CH_2-, -$CH(CH_3)$- ou -CH_2CH_2-;

[0087] Q é selecionado do grupo que consiste em H, -CH_2OH, -C(O)OH, -C(O)OR^{2A}, -C(O)$NR^{2B}R^{2A}$, -C(O)$NR^{2B}S(O)_2R^{2A}$, -C(O)$NR^{2B}S(O)_2NR^{2B}R^{2A}$, -C(O)$R^{2A}$, -$S(O)_2OH$, -$P(O)(OH)_2$, -$C(OH)(CF_3)_2$, $S(O)_2R^{2A}$, -$N(R^{2B})S(O)_2R^{2A}$, -$S(O)_2NR^{2B}R^{2A}$, -C(O)NHOH, -C(O)NH-O(C_1-C_3 alquila), -CO(NH)CN, , , , , , , , , , , , , e 

[0088] em que

[0089] cada R^{2A} é independentemente selecionado dentre H, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, C_1-C_3 hidroxialquila C_1-C_3 aminoalquila, C_1-C_3 tioalquila, (C_1-C_3 alcóxi)C_1-C_3 alquila, -$(CH_2CH_2O)_{2-5}$-(C_1-C_3 alquila opcionalmente substituída)- e heteroarila opcionalmente substituída por 1 a 2 grupos selecionados de substituintes selecionados dentre C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, hidroxila, amino, tio, C_1-C_3 hidroxialquila, C_1-C_3 aminoalquila, C_1-C_3 tioalquila e -C(O)C_1-C_3 alquila, e

[0090] cada R^{2B} é independentemente selecionado dentre H, C_1-C_3

alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, C_1-C_3 hidroxialquila, C_1-C_3 aminoalquila, C_1-C_3 tioalquila, (C_1-C_3 alcóxi)C_1-C_3 alquila, -S(O)$_{1-2}$(C_1-C_3 alquila), -C(O)(C_1-C_3 alquila) e -C(O)O(C_1-C_3 alquila),

[0091] ou R^{2A} e R^{2B} em conjunto com um nitrogênio ao qual os mesmos estão diretamente ligados para formar uma heterocicloalquila opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes selecionados dentre C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, hidroxila, amino, tio, C_1-C_3 hidroxialquila, C_1-C_3 aminoalquila, C_1-C_3 tioalquila e -C(O)C_1-C_3 alquila;

[0092] L^3 é uma ligação, -C(O)-, -S-, -S(O)$_{1-2}$-, -O-, -NR^6-, -CH_2-, -$CH(CH_3)$(OH)-, -CH(OH)-, -CH_2CH_2-, -C(O)NR^6-, -NR^6C(O)-, -C(S)NR^6-, -NR^6C(S)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)$_{1-2}$O-, -OS(O)$_{1-2}$-, -S(O)$_{1-2}NR^6$- ou -NR^6S(O)$_{1-2}$-;

[0093] R^3 é selecionado do grupo que consiste em

[0094] cicloalquila e heterocicloalquila, em que cada uma é (i) opcionalmente substituída por um único substituinte selecionado dentre -L^{3C}-(arila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3D}), -L^{3C}-(heteroarila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3D}), -L^{3C}-(cicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}), -L^{3C}-(heterocicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}) e (ii) opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}, e

[0095] arila e heteroarila, em que cada uma é (i) opcionalmente substituída por um único substituinte selecionado dentre -L^{3C}-(arila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3D}), -L^{3C}-(heteroarila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3D}), -L^{3C}-(cicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}), -L^{3C}-(heterocicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}) e (ii) opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E},

[0096] em que

[0097] cada L^{3C} é uma ligação, metileno, etileno, -C(O)-, -S-, -S(O)$_{1-2}$-, -O- ou -NR^{3G}-;

[0098] cada R^{3D} é independentemente selecionado dentre C_1-C_4

alquila opcionalmente-substituída, C_1-C_4 fluoroalquila, halogênio, -CN, SF_5, -N_3, -$C(O)R^{3F}$, -SR^{3F}, -$S(O)_{1-2}R^{3F}$, -OR^{3F}, -$NR^{3G}R^{3F}$, -$C(O)R^{3F}$, -$C(O)NR^{3G}R^{3F}$, -$NR^{3G}C(O)R^{3F}$, -$C(S)NR^{3G}R^{3F}$, -$NR^{3G}C(S)R^{3F}$, -$C(O)OR^{3F}$, -$OC(O)R^{3F}$, -$C(O)SR^{3F}$, -$SC(O)R^{3F}$, -$C(S)OR^{3F}$, -$OC(S)R^{3F}$, -$C(S)SR^{3F}$, -$SC(S)R^{3F}$, -$S(O)_{1-2}OR^{3F}$, -$OS(O)_{1-2}R^{3F}$, -$S(O)_{1-2}NR^{3G}R^{3F}$, -$NR^{3G}S(O)_{1-2}R^{3F}$, -$OC(O)OR^{3F}$, -$OC(O)NR^{3G}R^{3F}$, -$NR^{3G}C(O)OR^{3F}$, -$NR^{3G}C(O)NR^{3G}R^{3F}$, -$SC(O)OR^{3F}$, -$OC(O)SR^{3F}$, -$SC(O)SR^{3F}$, -$SC(O)NR^{3G}R^{3F}$, -$NR^{3G}C(O)SR^{3F}$, -$OC(S)OR^{3F}$, -$OC(S)NR^{3G}R^{3F}$, -$NR^{3G}C(S)OR^{3F}$, -$NR^{3G}C(S)NR^{3G}R^{3F}$, -$SC(S)OR^{3F}$, -$OC(S)SR^{3F}$, -$SC(S)SR^{3F}$, -$SC(S)NR^{3G}R^{3F}$, -$NR^{3G}C(S)SR^{3F}$, -$NR^{3G}C(NR^{3G})NR^{3G}R^{3F}$ e -$NR^{3G}S(O)_{1-2}NR^{3G}R^{3F}$;

[0099] cada R^{3E} é independentemente selecionado dentre oxo, C_1-C_4 alquila opcionalmente-substituída, C_1-C_4 fluoroalquila, halogênio, -CN, SF_5, -N_3, -$C(O)R^{3F}$, -SR^{3F}, -$S(O)_{1-2}R^{3F}$, -OR^{3F}, -$NR^{3G}R^{3F}$, -$C(O)R^{3F}$, -$C(O)NR^{3G}R^{3F}$, -$NR^{3G}C(O)R^{3F}$, -$C(S)NR^{3G}R^{3F}$, -$NR^{3G}C(S)R^{3F}$, -$C(O)OR^{3F}$, -$OC(O)R^{3F}$, -$C(O)SR^{3F}$, -$SC(O)R^{3F}$, -$C(S)OR^{3F}$, -$OC(S)R^{3F}$, -$C(S)SR^{3F}$, -$SC(S)R^{3F}$, -$S(O)_{1-2}OR^{3F}$, -$OS(O)_{1-2}R^{3F}$, -$S(O)_{1-2}NR^{3G}R^{3F}$, -$NR^{3G}S(O)_{1-2}R^{3F}$, -$OC(O)OR^{3F}$, -$OC(O)NR^{3G}R^{3F}$, -$NR^{3G}C(O)OR^{3F}$, -$NR^{3G}C(O)NR^{3G}R^{3F}$, -$SC(O)OR^{3F}$, -$OC(O)SR^{3F}$, -$SC(O)SR^{3F}$, -$SC(O)NR^{3G}R^{3F}$, -$NR^{3G}C(O)SR^{3F}$, -$OC(S)OR^{3F}$, -$OC(S)NR^{3G}R^{3F}$, -$NR^{3G}C(S)OR^{3F}$, -$NR^{3G}C(S)NR^{3G}R^{3F}$, -$SC(S)OR^{3F}$, -$OC(S)SR^{3F}$, -$SC(S)SR^{3F}$, -$SC(S)NR^{3G}R^{3F}$, -$NR^{3G}C(S)SR^{3F}$, -$NR^{3G}C(NR^{3G})NR^{3G}R^{3F}$ e -$NR^{3G}S(O)_{1-2}NR^{3G}R^{3F}$;

[0100] cada R^{3F} é independentemente selecionado dentre H, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 fluoroalquila e C_1-C_3 hidroxialquila e

[0101] cada R^{3G} é independentemente selecionado dentre H, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, C_1-C_3 hidroxialquila, -$S(O)_{1-2}$(C_1-C_3 alquila), -$C(O)$(C_1-C_3 alquila) e -$C(O)O$(C_1-C_3 alquila);

[0102] A^{4A} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, -NR^6-, -$C(O)NR^6$-, -$NR^6C(O)$-, -$C(S)NR^6$-, -$NR^6C(S)$-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(S)O-, -OC(S)

-, -C(S)S-, -SC(S)-, -$S(O)_{1-2}O$-, -$OS(O)_{1-2}$-, -$S(O)_{1-2}NR^6$- e -$NR^6S(O)_{1-2}$-;

[0103] L^{4A} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, C_1-C_4 alquileno não substituído, C_1-C_4 alquenileno não substituído e C_1-C_4 alquinileno não substituído;

[0104] A^{4B} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, -NR^6-, -$C(O)NR^6$-, -$NR^6C(O)$-, -C(S) NR^6-, -$NR^6C(S)$-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(S)O-, -OC(S) -, -C(S)S-, -SC(S)-, -$S(O)_{1-2}O$-, -$OS(O)_{1-2}$-, -$S(O)_{1-2}NR^6$- e -$NR^6S(O)_{1-2}$-;

[0105] L^{4B} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, C_1-C_4 alquileno não substituído, C_1-C_4 alquenileno não substituído e C_1-C_4 alquinileno não substituído;

[0106] R^4 é selecionado do grupo que consiste em

[0107] hidrogênio,

[0108] C_1-C_8 alquila opcionalmente substituída, C_1-C_8 alquenila opcionalmente-substituída e C_1-C_8 alquinila opcionalmente substituída,

[0109] cicloalquila e heterocicloalquila, em que cada uma é opcionalmente substituída por 1-5 R^{4E}, e

[0110] em que

[0111] cada R^{4E} é independentemente selecionado dentre oxo, C_1-C_4 alquila opcionalmente-substituída, C_1-C_4 fluoroalquila, halogênio, -CN, -SF_5, -N_3, -$C(O)R^{4F}$, -SR^{4F}, -$S(O)_{1-2}R^{4F}$, -OR^{4F}, -$NR^{4G}R^{4F}$, -$C(O)R^{4F}$, -$C(O)NR^{4G}R^{4F}$, -$NR^{4G}C(O)R^{4F}$, -$C(S)NR^{4G}R^{4F}$, -$NR^{1G}C(S)R^{4F}$, -$C(O)OR^{4F}$, -$OC(O)R^{4F}$, B-$C(O)SR^{4F}$, -$SC(O)R^{4F}$, -$C(S)OR^{4F}$, -$OC(S)R^{4F}$, -$C(S)SR^{4F}$, -$SC(S)R^{4F}$, -$S(O)_{1-2}OR^{4F}$, -$OS(O)_{1-2}R^{4F}$, -$S(O)_{1-2}NR^{4G}R^{4F}$, -$NR^{4G}S(O)_{1-2}R^{4F}$, -$OC(O)OR^{4F}$, -$OC(O)NR^{4G}R^{4F}$, -$NR^{4G}C(O)OR^{4F}$, -$NR^{4G}C(O)NR^{4G}R^{4F}$, -$SC(O)OR^{4F}$, -$OC(O)SR^{4F}$, -$SC(O)SR^{4F}$, -$SC(O)NR^{4G}R^{4F}$, -$NR^{4G}C(O)SR^{4F}$, -$OC(S)OR^{4F}$, -$OC(S)NR^{4G}R^{4F}$, -$NR^{4G}C(S)OR^{4F}$, -$NR^{4G}C(S)NR^{4G}R^{4F}$, -$SC(S)OR^{4F}$, -$OC(S)SR^{4F}$, -$SC(S)SR^{4F}$, -$SC(S)NR^{4G}R^{4F}$, -$NR^{4G}C(S)SR^{4F}$, -$NR^{4G}C(NR^{4G})NR^{4G}R^{4F}$

e -$NR^{4G}S(O)_{1-2}NR^{4G}R^{4F}$;

[0112] cada R^{4F} é independentemente selecionado dentre H, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, C_1-C_3 hidroxialquila e (C_1-C_3 alcóxi)C_1-C_3 alquila, e

[0113] cada R^{4G} é independentemente selecionado dentre H, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, C_1-C_3 hidroxialquila, e (C_1-C_3 alcóxi)C_1-C_3 alquila, -$S(O)_{1-2}$(C_1-C_3 alquila), -C(O)(C_1-C_3 alquila) e -C(O)O(C_1-C_3 alquila);

[0114] L^5 é -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, -NR^6-, -CH_2-, -$CH(CH_3)$(OH)-, -CH(OH)-, -CH_2CH_2-, -C(O)NR^6-, -NR^6C(O)-, -C(S)NR^6-, -NR^6C(S)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -$S(O)_{1-2}$O-, -$OS(O)_{1-2}$-, -$S(O)_{1-2}NR^6$- ou -$NR^6S(O)_{1-2}$-;

[0115] R^5 é selecionado do grupo que consiste em

[0116] cicloalquila e heterocicloalquila, em que cada uma é opcionalmente substituída por 1-5 R^{5E}, e

[0117] arila e heteroarila, em que cada uma é opcionalmente substituída por 1-5 R^{5E},

[0118] em que

[0119] cada R^{5E} é independentemente selecionado dentre oxo, C_1-C_4 alquila opcionalmente-substituída, C_1-C_4 fluoroalquila, halogênio, -CN, -SF_5, -N_3, -C(O)R^{5F}, -SR^{5F}, -$S(O)_{1-2}R^{5F}$, -OR^{5F}, -$NR^{5G}R^{5F}$, -C(O)R^{5F}, -C(O)$NR^{5G}R^{5F}$, -NR^{5G}C(O)R^{5F}, -C(S)$NR^{5G}R^{5F}$, -NR^{1G}C(S)R^{5F}, -C(O)OR^{5F}, -OC(O)R^{5F}, -C(O)SR^{5F}, -SC(O)R^{5F}, -C(S)OR^{5F}, -OC(S)R^{5F}, -C(S)SR^{5F}, -SC(S)R^{5F}, -$S(O)_{1-2}OR^{5F}$, -$OS(O)_{1-2}R^{5F}$, -$S(O)_{1-2}NR^{5G}R^{5F}$, -$NR^{5G}S(O)_{1-2}R^{5F}$, -OC(O)OR^{5F}, -OC(O)$NR^{5G}R^{5F}$, -NR^{5G}C(O)OR^{5F}, -NR^{5G}C(O)$NR^{5G}R^{5F}$, -SC(O)OR^{5F}, -OC(O)SR^{5F}, -SC(O)SR^{5F}, -SC(O)$NR^{5G}R^{5F}$, -NR^{5G}C(O)SR^{5F}, -OC(S)OR^{5F}, -OC(S)$NR^{5G}R^{5F}$, -NR^{5G}C(S)OR^{5F}, -NR^{5G}C(S)$NR^{5G}R^{5F}$, -SC(S)OR^{5F}, -OC(S)SR^{5F}, -SC(S)SR^{5F}, -SC(S)$NR^{5G}R^{5F}$, -NR^{5G}C(S)SR^{5F}, -NR^{5G}C(NR^{5G})$NR^{5G}R^{5F}$ e -$NR^{5G}S(O)_{1-2}NR^{5G}R^{5F}$;

[0120] cada R^{5F} é independentemente selecionado dentre H, C_1-C_3

alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, C_1-C_3 hidroxialquila e (C_1-C_3 alcóxi)C_1-C_3 alquila, e

[0121] cada R^{5G} é independentemente selecionado dentre H, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, C_1-C_3 hidroxialquila, e (C_1-C_3 alcóxi)C_1-C_3 alquila, -S(O)$_{1-2}$(C_1-C_3 alquila), -C(O)(C_1-C_3 alquila) e -C(O)O(C_1-C_3 alquila);

[0122] X^1 é selecionado do grupo que consiste em CR^{XA}, S, O, NRX^B e N e

[0123] X^2 é selecionado do grupo que consiste em CR^{XA}, S, O, NRX^B e N, em que

[0124] cada R^{XA} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 fluoroalquila, C_1-C_3 hidroxialquila, (C_1-C_3 alcóxi)C_1-C_3 alquila, halo, -CN, oxo, -SF_5, -N_3, -C(O)R^{XC}, -SR^{XC}, -S(O)$_{1-2}R^{XC}$, -OR^{XC}, -$NR^{XD}R^{XC}$, em que cada R^{XC} é independentemente selecionado dentre H, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, C_1-C_3 hidroxialquila e (C_1-C_3 alcóxi)C_1-C_3 alquila e cada R^{XD} é independentemente selecionado dentre H, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, C_1-C_3 hidroxialquila, e (C_1-C_3 alcóxi)C_1-C_3 alquila, -C(O)(C_1-C_3 alquila) e -C(O)O(C_1-C_3 alquila);

[0125] cada R^{XB} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em H, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, C_1-C_3 hidroxialquila, (C_1-C_3 alcóxi)C_1-C_3 alquila, -C(O)(C_1-C_3 alquila) e -C(O)O(C_1-C_3 alquila e C_1-C_4 alquil-S(O)$_{1-2}$-;

[0126] Z^1 e Z^2 são independentemente selecionados dentre C e N; e

[0127] Y é CR^Y ou N, em que R^Y é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, C_1-C_3 hidroxialquila, C_1-C_3 aminoalquila, C_1-C_3 tioalquila, (C_1-C_3 alcóxi)C_1-C_3 alquila, -S(O)$_{1-2}$(C_1-C_3 alquila), halogênio, -CN, -SF_5, -N_3, -C(O)R^{YC}, -SR^{YC}, -S(O)$_{1-2}R^{YC}$, -OR^{YC}

e -$NR^{YD}R^{YC}$, em que cada R^{YC} é independentemente selecionado dentre H, C_1-C_3 alquil e C_1-C_3 fluoroalquila, e cada R^{YD} é independentemente selecionado dentre H, C_1-C_3 alquila e C_1-C_3 fluoroalquila;

[0128] em que

[0129] cada R^6 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, C_1-C_3 hidroxialquila, C_1-C_3 aminoalquila, C_1-C_3 tioalquila, (C_1-C_3 alcóxi)C_1-C_3 alquila, -$S(O)_{1-2}$(C_1-C_3 alquila), -C(O)(C_1-C_3 alquila) e -C(O)O(C_1-C_3 alquila);

[0130] cada alquila, alquileno, alquenila, alquenileno, alquinila e alquinileno é cadeia linear -ou ramificada;

[0131] cada alquila, alquenila, alquinila, alquileno, alquenileno e alquinileno opcionalmente substituído é não substituído ou substituído por 1-5 substituintes independentemente selecionados dentre oxo, halogênio, -CN, -SF_5, -N_3, -C(O)R^8, -SR^8, -$S(O)_{1-2}R^8$, -OR^8, -NR^9R^8, -C(O)NR^9R^8, -NR^9C(O)R^8, -C(S)NR^9R^8, -NR^9C(S)R^8, -C(O)OR^8, -OC(O)R^8, -C(O)SR^8, -SC(O)R^8, -C(S)OR^8, -OC(S)R^8, -C(S)SR^8, -SC(S)R^8, -$S(O)_{1-2}OR^8$, -$OS(O)_{1-2}R^8$, -$S(O)_{1-2}NR^9R^8$, -$NR^9S(O)_{1-2}R^8$, -OC(O)OR^8, -OC(O)NR^9R^8, -NR^9C(O)OR^8, -NR^9C(O)NR^9R^8, -SC(O)OR^8, -OC(O)SR^8,SC(O)SR^8, -SC(O)NR^9R^8, -NR^9C(O)SR^8, -OC(S)OR^8, -OC(S)NR^9R^8, -NR^9C(S)OR^8, -NR^9C(S)NR^9R^8, -SC(S)OR^8, -OC(S)SR^8, -SC(S)SR^8, -SC(S)NR^9R^8, -NR^9C(S)SR^8, -NR^9C(NR^9)NR^9R^8 e -$NR^9S(O)_{1-2}NR^9R^8$, em que

[0132] cada R^8 é independentemente selecionado dentre H, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, C_1-C_3 hidroxialquila e (C_1-C_3 alcóxi)C_1-C_3 alquila, e

[0133] cada R^9 é independentemente selecionado dentre H, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, C_1-C_3 hidroxialquila, e (C_1-C_3 alcóxi)C_1-C_3 alquila, -$S(O)_{1-2}$(C_1-C_3 alquila), -C(O)(C_1-C_3 alquila) e -C(O)O(C_1-C_3 alquila);

[0134] cada cicloalquila tem 3-10 carbonos do anel e é insaturada ou parcialmente insaturada, e opcionalmente inclui um ou dois anéis de

cicloalquila fundidos, em que cada anel fundido tem 3-8 membros do anel;

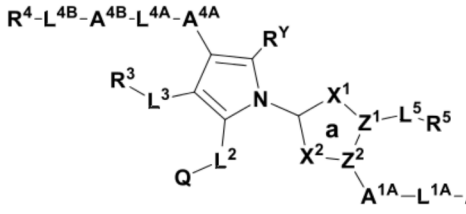
[0135] cada heterocicloalquila tem 3-10 membros do anel e 1-3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre e é insaturada ou parcialmente insaturada, e opcionalmente inclui um ou dois anéis de cicloalquila fundidos, em que cada um tem 3-8 membros do anel;

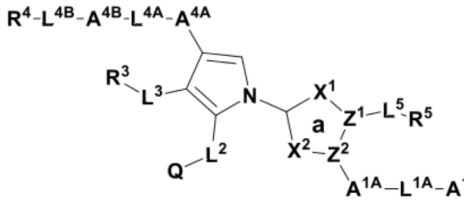
[0136] cada arila é uma fenila ou uma naftila, e opcionalmente inclui um ou dois anéis de cicloalquila ou heterocicloalquila fundidos, em que cada anel de cicloalquila ou heterocicloalquila fundido tem 4-8 membros do anel;

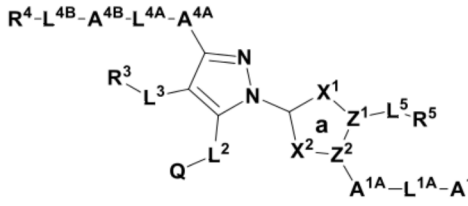
[0137] cada heteroarila é um anel de heteroarila monocíclica com 5-6 membros que tem 1-4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre ou uma heteroarila bicíclica com 8-10 membros que tem 1-5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e opcionalmente inclui um ou dois anéis de cicloalquila ou heterocicloalquila fundidos, em que cada anel de cicloalquila ou heterocicloalquila fundido tem 4-8 membros do anel.

[0138] Em certas modalidades, em que cada e toda alquila, alquileno, alquenila, alquenileno, alquinila e alquinileno opcionalmente substituído é não substituído ou fluorado. Por exemplo, em certas modalidades, em que cada e toda alquila, alquileno, alquenila, alquenileno, alquinila e alquinileno opcionalmente substituído é não substituído.

Em certas modalidades, a Fórmula estrutural (I) é uma das Fórmulas (Ia) a (Ic):


(Ia);


(Ib);


(Ic).

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, X^1 é selecionado de um dos seguintes grupos (1a) a (1i)

(1a) X^1 é selecionado do grupo que consiste em CR^{XA}, S, O, N e NR^{XB};

(1b) X^1 é selecionado do grupo que consiste em S, O, N e NR^{XB};

(1c) X^1 é O;

(1d) X^1 é S;

(1e) X^1 é N ou NR^{XB};

(1f) X^1 é N ou NR^{XB}, em que NR^{XB} é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída;

(1g) X^1 é N;

(1h) X^1 é CR^{XA};

(1i) X^1 é CR^{XA}, em que R^{XA} é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída;

[0139] Em certas modalidades, cada alquila, alquenila e alquinila opcionalmente substituída de X^1 (incluindo aquelas de R^{XA} e R^{XB}) é não substituída ou fluorada. Por exemplo, em certas modalidades, cada

alquila, alquenila e alquinila opcionalmente substituída de X^1 (incluindo aquelas de R^{XA} e R^{XB}) é não substituída. Em certas modalidades cada RX^A e RX^B é hidrogênio.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, X^2 é selecionado de um dos seguintes grupos (2a) a (2i)

(2a) X^2 é selecionado do grupo que consiste em CR^{XA}, S, O, N e NR^{XB};

(2b) X^2 é selecionado do grupo que consiste em S, O, N e NR^{XB};

(2c) X^2 é O;

(2d) X^2 é S;

(2e) X^2 é selecionado dentre N e NR^{XB};

(2f) X^2 é selecionado dentre N e NR^{XB}, em que NR^{XB} é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída;

(2g) X^2 é N;

(2h) X^2 é CR^{XA};

(2i) X^2 é CR^{XA}, em que R^{XA} é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída.

[0140] Em certas modalidades, cada alquila, alquenila e alquinila opcionalmente substituída de X^2 (incluindo aquelas de R^{XA} e R^{XB}) é não substituída ou fluorada. Por exemplo, em certas modalidades, cada alquila, alquenila e alquinila opcionalmente substituída de X^2 (incluindo aquelas de R^{XA} e R^{XB}) é não substituída. Em certas modalidades cada RX^A e RX^B é hidrogênio.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, Z^1 é selecionado de um dos seguintes grupos (3a) a (3c)

(3a) Z^1 é selecionado dentre C e N;

(3b) Z^1 é C;

(3c) Z^1 é N.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no

presente documento, Z^2 é selecionado de um dos seguintes grupos (4a) a (4c)

(4a) Z^2 é selecionado dentre C e N;

(4b) Z^2 é C;

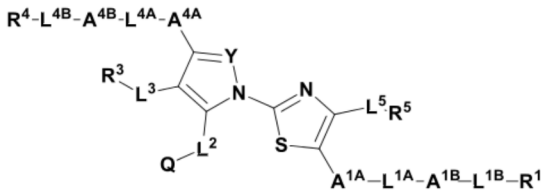
(4c) Z^2 é N.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, o sistema de anel denotado por "a" é um dos seguintes grupos (5a) a (5h):

(5a) o sistema de anel denotado por "a" é heteroaromático (isto é, pelo menos um dentre X^1, X^2, Z^1 e Z^2 não é C ou CR^{XA});

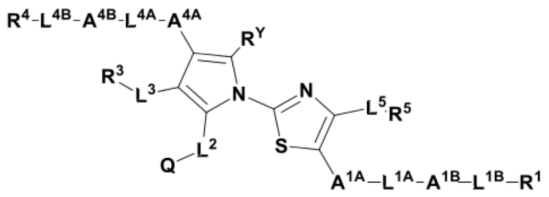
(5b) o sistema de anel denotado por "a" é tiazol;

(5c) o sistema de anel denotado por "a" é tiazol e o composto é de Fórmula (Id):



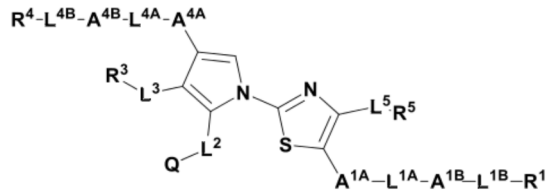
(Id);

(5d) o sistema de anel denotado por "a" é tiazol, e o composto é de Fórmula (Ie):



(Ie);

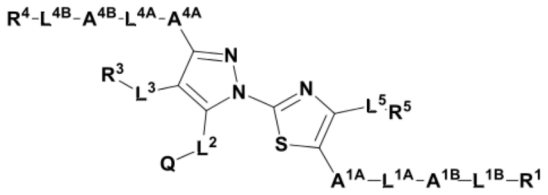
(5e) o sistema de anel denotado por "a" é tiazol, e o composto é de Fórmula (If):



(If);

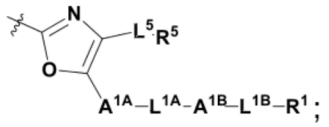
(5f) o sistema de anel denotado por "a" é tiazol, e o composto é de

Fórmula (Ig):

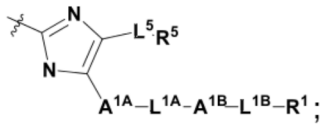


(Ig);

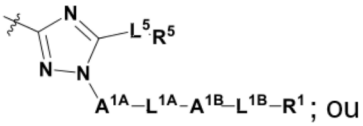
(5g) o sistema de anel denotado por “a” é oxazol, imidazol, pirazol, ou triazol, por exemplo, que tem uma das seguintes Fórmulas estruturais:



;

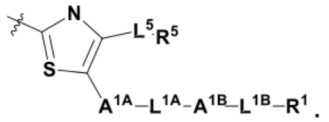


;



; ou

(5h) o composto é de qualquer uma das Fórmulas (Ia) a (Ic), em que o sistema de anel denotado por “a” é tiazol e a parte de tiazol tem a Fórmula estrutural:



.

[0141] Em certas modalidades de acordo com as modalidades (5a) e (5b), em que cada R^{XA} e R^{XB} é hidrogênio.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, o composto é de uma das seguintes Fórmulas estruturais:

(Id) em que as variáveis são conforme definido em qualquer combinação de grupos (6h) *et seq.,* (7e) *et seq.,* (8d) *et seq.,* (9g) *et seq.,* (10k) *et seq.,* (11e) *et seq.,* (12k) *et seq.,* (13j) *et seq.,* (14l) *et seq.,* (15l) *et seq.,* (16e) *et seq.,* (17d) *et seq.,* (18h) *et seq.,* (19k) *et seq.,* (20g) *et seq.,* e (21h) *et seq.* definido abaixo no presente documento;

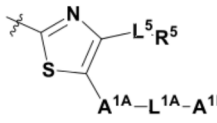
(Ie) em que as variáveis são conforme definido em qualquer combinação de grupos (6h) *et seq.,* (7e) *et seq.,* (8d) *et seq.,* (9g) *et seq.,* (10k) *et seq.,* (11e) *et seq.,* (12k) *et seq.,* (13j) *et seq.,* (14l) *et seq.,* (15l) *et seq.,* (16e) *et seq.,* (17d) *et seq.,* (18h) *et seq.,* (19k) *et seq.,* (20g) *et seq.,* e (21h) *et seq.* definido abaixo no presente documento**;**

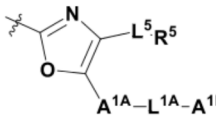
(If) em que as variáveis são conforme definido em qualquer combinação de grupos (6h) *et seq.,* (7e) *et seq.,* (8d) *et seq.,* (9g) *et seq.,* (10k) *et seq.,* (11e) *et seq.,* (12k) *et seq.,* (13j) *et seq.,* (14l) *et seq.,* (15l) *et seq.,* (16e) *et seq.,* (17d) *et seq.,* (18h) *et seq.,* (19k) *et seq.,* (20g) *et seq.,* e (21h) *et seq.* definido abaixo no presente documento**;**

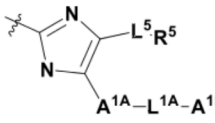
(Ig) em que as variáveis são conforme definido em qualquer combinação de grupos (6h) *et seq.,* (7e) *et seq.,* (8d) *et seq.,* (9g) *et seq.,* (10k) *et seq.,* (11e) *et seq.,* (12k) *et seq.,* (13j) *et seq.,* (14l) *et seq.,* (15l) *et seq.,* (16e) *et seq.,* (17d) *et seq.,* (18h) *et seq.,* (19k) *et seq.,* (20g) *et seq.,* e (21h) *et seq.* definido abaixo no presente documento**;**

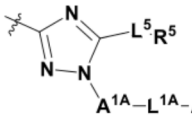
(Ih) em que as variáveis são conforme definido em qualquer combinação de grupos (6h) *et seq.,* (7e) *et seq.,* (8d) *et seq.,* (9g) *et seq.,* (10k) *et seq.,* (11e) *et seq.,* (12k) *et seq.,* (13j) *et seq.,* (14l) *et seq.,* (15l) *et seq.,* (16e) *et seq.,* (17d) *et seq.,* (18h) *et seq.,* (19k) *et seq.,* (20g) *et seq.,* e (21h) *et seq.* definido abaixo no presente documento**;**

(Ii), em que (Ii) é Fórmula (I) com o sistema de anel denotado por “a” sendo oxazol, imidazol, pirazol ou triazol (por exemplo, em uma das seguintes configurações:



;


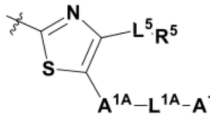
;


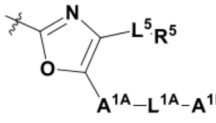
;
e


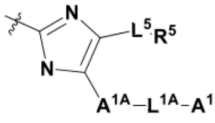
), e em que as variáveis são de outro modo conforme definido em qualquer combinação de grupos (6h) *et seq.,* (7e) *et seq.,* (8d) *et seq.,* (9g) *et seq.,* (10k) *et seq.,* (11e) *et seq.,* (12k) *et*

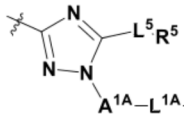
seq., (13j) *et seq.,* (14l) *et seq.,* (15l) *et seq.,* (16e) *et seq.,* (17d) *et seq.,* (18h) *et seq.,* (19k) *et seq.,* (20g) *et seq.,* e (21h) *et seq.* definido abaixo no presente documento;

(Ij), em que (Ij) é Fórmula (Ic) com o sistema de anel denotado por "a" sendo oxazol, imidazol, pirazol ou triazol (por exemplo, em uma das seguintes configurações:



;


;


;
e


), e em que as variáveis são de outro modo conforme definido em qualquer combinação de grupos (6h) *et seq.,* (7e) *et seq.,* (8d) *et seq.,* (9g) *et seq.,* (10k) *et seq.,* (11e) *et seq.,* (12k) *et seq.,* (13j) *et seq.,* (14l) *et seq.,* (15l) *et seq.,* (16e) *et seq.,* (17d) *et seq.,* (18h) *et seq.,* (19k) *et* seq., (20g) *et seq.,* e (21h) *et seq.* definido abaixo no presente documento.

[0142] Em certas modalidades, quando o composto é de uma das Fórmulas (Id), (Ie), (Ih) e (Ii) conforme descrito acima, R^Y é H, -C(O)-C_1-C_3 alquila, -C(O)-C_1-C_3 fluoroalquila, -C_1-C_3 alquila, -C_1-C_3 fluoroalquila, -CN ou halogênio. Em certas modalidades de acordo com as Fórmulas (Id) a (Ij), cada RX^A e RX^B é hidrogênio.

[0143] A revelação também fornece uma variedade de subgêneros de compostos de qualquer uma das Fórmulas (I) ou (Ia) a (Ih), em que R^1, A^{1A}, L^{1B}, A^{1B}, L^{1A}, L^2, Q, L^3, R^3, A^{4A}, L^{4B}, A^{4B}, L^{4A}, R^4, L^5, e R^5 são selecionados de maneira opcionalmente independente dentre os grupos (6h) *et seq.,* (7e) *et seq.,* (8d) *et seq.,* (9g) *et seq.,* (10k) *et seq.,* (11e) *et seq.,* (12k) *et seq.,* (13j) *et seq.,* (14l) *et seq.,* (15l) *et seq.,* (16e) *et seq.,* (17d) *et seq.,* (18h) *et seq.,* (19k) *et seq.,* (20g) *et seq.,* e (21h) *et seq.* definido abaixo no presente documento. Definições das variáveis podem ser realizadas a partir de qualquer combinação de grupos (6h)

et seq., (7e) *et seq.,* (8d) *et seq.,* (9g) *et seq.,* (10k) *et seq.,* (11e) *et seq.,* (12k) *et seq.,* (13j) *et seq.,* (14l) *et seq.,* (15l) *et seq.,* (16e) *et seq.,* (17d) *et seq.,* (18h) *et seq.,* (19k) *et seq.,* (20g) *et seq.,* e (21h) *et seq.* definido abaixo no presente documento que não é lógica ou quimicamente inconsistente.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, R^1 é selecionado de um dos seguintes grupos (6h) a (6p)

(6h) R^1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_8 alquila opcionalmente substituída, C_1-C_8 alquenila opcionalmente substituída, C_1-C_8 alquinila opcionalmente substituída, cicloalquila e heterocicloalquila, em que cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídas por 1-5 R^{1E};

(6i) R^1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_8 alquila opcionalmente substituída, C_1-C_8 alquenila opcionalmente substituída e C_1-C_8 alquinila opcionalmente substituída;

(6j) R^1 é selecionado dentre C_1-C_8 alquila opcionalmente substituída, C_1-C_8 alquenila opcionalmente-substituída e C_1-C_8 alquinila opcionalmente substituída;

(6k) R^1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_8 alquila não substituída, C_1-C_8 alquenila não substituída e C_1-C_8 alquinila não substituída (por exemplo, metila, etila, propila ou butila);

(6l) R^1 é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_8 alquila não substituída, C_1-C_8 alquenila não substituída e C_1-C_8 alquinila não substituída (por exemplo, metila, etila, propila, butenila ou butila);

(6m) R^1 é cicloalquila ou heterocicloalquila (por exemplo, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila ou ciclo-heptila), em que cada uma é opcionalmente substituída por 1 a 5 R^{1E}, por exemplo, 1 a 5 grupos alquila;

(6n) R^1 é cicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{1E};

(6o) R^1 é hidrogênio, C_1-C_8 alquila opcionalmente substituída, ou cicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{1E};

(6p) R^1 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída (por exemplo, etila, propila ou butila).

[0144] Em certas modalidades, cada alquila, alquenila e alquinila opcionalmente substituída de R^1 (incluindo aquelas de R^{1E}) é não substituída ou fluorada. Por exemplo, em certas modalidades, cada alquila, alquenila e alquinila opcionalmente substituída de R^1 (incluindo aquelas de R^{1E}) é não substituída.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, A^{1A} é selecionado de um dos seguintes grupos (7e) a (7h)

(7e) A^{1A} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, -NR^6-, -C(O)NR^6-, -NR^6C(O)-, e -C(O)O-;

(7f) A^{1A} é uma ligação;

(7g) A^{1A} é selecionado do grupo que consiste em -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, e -NR^6-;

(7h) A^{1A} é O.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, L^{1B} é selecionado de um dos seguintes grupos (8d) a (8f)

(8d) L^{1B} é selecionado dentre uma ligação e C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído;

(8e) L^{1B} é uma ligação;

(8f) L^{1B} é C_1-C_4 alquileno não substituído.

[0145] Em certas modalidades, cada alquileno opcionalmente substituído de L^{1B} é não substituído ou fluorado. Por exemplo, em certas modalidades, cada alquileno opcionalmente substituído de L^{1B} é não substituído.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, A^{1B} é selecionado de um dos seguintes grupos (9g) a (9l)

(9g) A^{1B} é selecionado do grupo que consiste em -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, -NR^6-, -C(O)NR^6-, -NR^6C(O)-, -OC(O)- e -C(O)O-;

(9h) A^{1B} é selecionado do grupo que consiste em -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, e -C(O)O-;

(9i) A^{1B} é -S-;

(9j) A^{1B} é selecionado dentre -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -OC(O)- e -C(O)O-;

(9k) A^{1B} é -O-;

(9l) A^{1B} é uma ligação.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, L^{1A} é selecionado de um dos seguintes grupos (10k) a (10m)

(10k) L^{1A} é selecionado dentre uma ligação e C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído;

(10l) L^{1A} é uma ligação;

(10m) L^{1A} é C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído.

[0146] Em certas modalidades, cada alquileno opcionalmente substituído de L^{1A} é não substituído ou fluorado. Por exemplo, em certas modalidades, cada alquileno opcionalmente substituído de L^{1A} é não substituído.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, A^{1A}-L^{1A}-A^{1B}-L^{1B} (isto é, -L^1-) é selecionado de um dos seguintes grupos (10n) a (10v)

(10n) A^{1A}-L^{1A}-A^{1B}-L^{1B}, em que A^{1A} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, -NR^6-, -C(O)NR^6-, -NR^6C(O)-, -C(S)

NR^6-, -NR^6C(S)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -$S(O)_{1-2}$O-, -$OS(O)_{1-2}$-, -$S(O)_{1-2}NR^6$- e-$NR^6S(O)_{1-2}$-; L^{1A} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, C_1-C_4 alquileno não substituído, C_1-C_4 alquenileno não substituído e C_1-C_4 alquinileno não substituído; A^{1B} é selecionado do grupo que consiste em uma

ligação, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, -NR^6-, -C(O)NR^6-, -NR^6C(O)-, -C(S)NR^6-, -NR^6C(S)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -$S(O)_{1-2}$O-, -$OS(O)_{1-2}$-, -$S(O)_{1-2}NR^6$- e -$NR^6S(O)_{1-2}$-; e L^{1B} é uma ligação;

(10o) A^{1A}-L^{1A}-A^{1B}-L^{1B}, em que A^{1A}, L^{1A} e L^{1B} são uma ligação, e A^{1B} conforme definido na Fórmula (I) ou em (10n);

(10p) A^{1A}-L^{1A}-A^{1B}-L^{1B} é selecionado dentre uma ligação, C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, e -NR^6-;

(10q) A^{1A}-L^{1A}-A^{1B}-L^{1B} é selecionado dentre uma ligação, -CH_2-, -$CH(CH_3)$-, -CH_2CH_2-, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, e -NR^6-;

(10r) A^{1A}-L^{1A}-A^{1B}-L^{1B} é -O- ou -S-.

(10s) A^{1A}-L^{1A}-A^{1B}-L^{1B} é C_1-C_4 alquileno não substituído;

(10t) A^{1A}-L^{1A}-A^{1B}-L^{1B} é selecionado dentre -C(O)-, -S(O)- e -$S(O)_2$-;

(10u) A^{1A}-L^{1A}-A^{1B}-L^{1B} é selecionado dentre -CH_2-, -$CH(CH_3)$- e -CH_2CH_2-;

(10v) A^{1A}-L^{1A}-A^{1B}-L^{1B} é uma ligação.

[0147] Em certas modalidades, cada alquila, alquileno, alquenila, alquenileno, alquinila e alquinileno opcionalmente substituído de A^{1A}-L^{1A}-A^{1B}-L^{1B} (incluindo aquelas de R^6) é não substituído ou fluorado. Por exemplo, em certas modalidades, cada alquila, alquileno, alquenila, alquenileno, alquinila e alquinileno opcionalmente substituído de A^{1A}-L^{1A}-A^{1B}-L^{1B} (incluindo aqueles de R^6) é não substituído.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, L^2 é selecionado de um dos seguintes grupos

(11e) a (11h)

(11e) L^2 é selecionado dentre uma ligação e C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído;

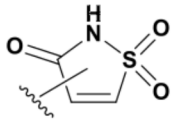
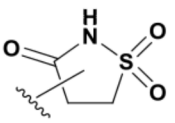
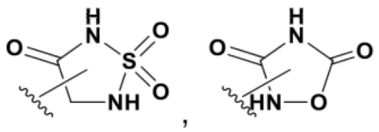
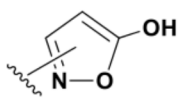
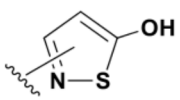
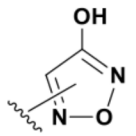
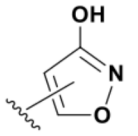
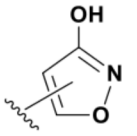
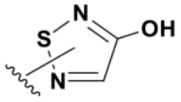
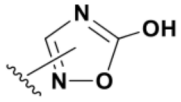
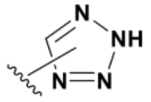
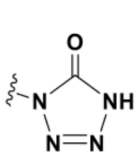
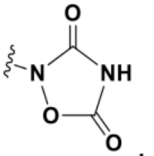
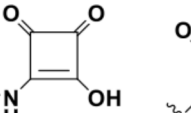
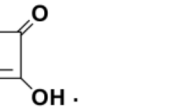
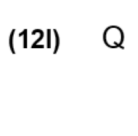
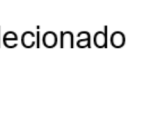
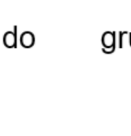
(11f) L^2 é selecionado de um C_1-C_4 alquileno não substituído;

(11g) L^2 é uma ligação, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ ou $-CH_2CH_2-$;

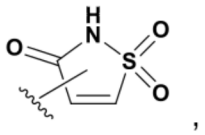
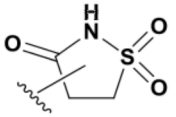
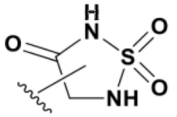
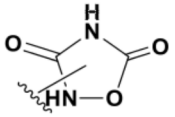
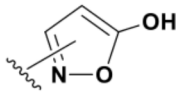
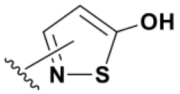
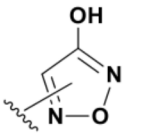
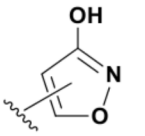
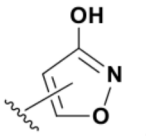
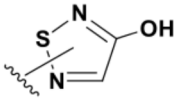
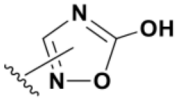
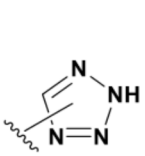
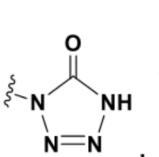
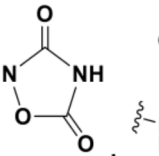
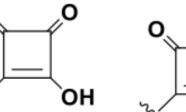
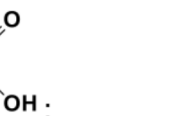
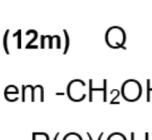
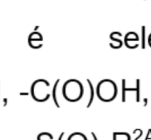
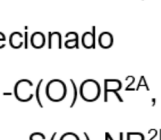
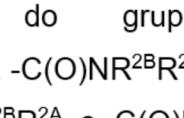
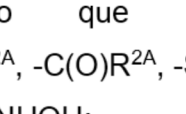
(11h) L^2 é uma ligação.

[0148] Em certas modalidades, cada alquileno opcionalmente substituído de L^2 é não substituído ou fluorado. Por exemplo, em certas modalidades, cada alquileno opcionalmente substituído de L^2 é não substituído.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, Q é selecionado de um dos seguintes grupos (12k) a (12t)

(12k) Q é selecionado do grupo que consiste em $-CH_2OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{2A}$, $-C(O)NR^{2B}R^{2A}$, $-C(O)NR^{2B}S(O)_2R^{2A}$, $-C(O)NR^{2B}S(O)_2NR^{2B}R^{2A}$, $-C(O)R^{2A}$, $-S(O)_2OH$, $-P(O)(OH)_2$, $-C(OH)(CF_3)_2$, $-S(O)_2R^{2A}$, $-N(R^{2B})S(O)_2R^{2A}$, $-S(O)_2NR^{2B}R^{2A}$, $-C(O)NH$-$O(C_1$-C_3 alquila), $-C(O)NHOH$, $-CO(NH)CN$, , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , e ;

(12l) Q é selecionado do grupo que consiste

em -C(O)OH, -C(O)OR^{2A}, -C(O)NR^{2B}R^{2A}, -C(O)NR^{2B}S(O)$_2$R^{2A}, -C(O)NR^{2B}S(O)$_2$NR^{2B}R^{2A}, -C(O)R^{2A}, -S(O)$_2$OH, -P(O)(OH)$_2$, -C(OH)(CF$_3$)$_2$, -S(O)$_2$R^{2A}, -S(O)$_2$NR^{2B}R^{2A}, -C(O)NHOH, -CO(NH)CN, , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , e ;

(12m) Q é selecionado do grupo que consiste em -CH$_2$OH, -C(O)OH, -C(O)OR^{2A}, -C(O)NR^{2B}R^{2A}, -C(O)R^{2A}, -S(O)$_2$OH, -P(O)(OH)$_2$, -S(O)$_2$R^{2A}, -S(O)$_2$NR^{2B}R^{2A}, e -C(O)NHOH;

(12n) Q é selecionado dentre -C(O)OH, -C(O)OR^{2A}, e -C(O)NR^{2B}R^{2A};

(12o) Q é selecionado dentre -C(O)OH e -C(O)O(C$_1$-C$_3$ alquila);

(12p) Q é -C(O)OH;

(12q) Q é -C(O)O(C$_1$-C$_3$ alquila);

(12r) Q é -C(O)NR^{2B}R^{2A}, em que R^{2A} é C$_1$-C$_3$ alquila, C$_1$-C$_3$ hidroxialquila, C$_1$-C$_3$ aminoalquila ou C$_1$-C$_3$ tioalquila e R^{2B} é H ou C$_1$-C$_3$ alquila;

(12s) Q é -C(O)NR^{2B}R^{2A}, em que R^{2A} e R^{2B} em conjunto com um nitrogênio ao qual os mesmos estão diretamente ligados para formar uma heterocicloalquila opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes selecionados dentre C$_1$-C$_3$ alquila, C$_1$-C$_3$ fluoroalquila, hidroxila, amino, tio, C$_1$-C$_3$ hidroxialquila, C$_1$-C$_3$ aminoalquila, C$_1$-C$_3$ tioalquila e -C(O)C$_1$-C$_3$ alquila;

(12t) Q é -C(O)$NR^{2B}R^{2A}$, em que R^{2A} é -$S(O)_{1-2}$(C_1-C_3 alquila), -$S(O)_{1-2}$(C_1-C_3 fluoroalquila), ou heteroarila opcionalmente substituída por 1 a 2 grupos selecionados de substituintes selecionados dentre C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 fluoroalquila, hidroxila, amino, tio, C_1-C_3 hidroxialquila, C_1-C_3 aminoalquila, C_1-C_3 tioalquila e -C(O)C_1-C_3 alquila e R^{2B} é H ou C_1-C_3 alquila.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, L^3 é selecionado de um dos seguintes grupos (13j) a (13r)

(13j) L^3 é selecionado dentre uma ligação (isto é, L^3 é $–L^{3A}$-A^{3A}- em que A^{3A} e L^{3A} são uma ligação, ou L^3 é $–A^{3B}$-L^{3B}- em que A^{3B} e L^{3B} são uma ligação) e C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído (por exemplo, L^3 é $–L^{3A}$-A^{3A}- em que A^{3A} é uma ligação e L^{3A} é e C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído);

(13k) L^3 é uma ligação;

(13l) L^3 é C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído (por exemplo, A^{3A} é uma ligação e L^{3A} é C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído);

(13m) L^3 é $–L^{3A}$-A^{3A}-, em que A^{3A} é uma ligação e L^{3A} é C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído, C_1-C_4 alquenileno opcionalmente substituído ou C_1-C_4 alquinileno opcionalmente substituído;

(13n) L^3 é C_1-C_4 alquileno não substituído;

(13o) L^3 é C_1-C_3 alquileno, opcionalmente substituído por uma hidroxila;

(13p) L^3 é -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, -NR^6-;

(13q) L^3 é -CH_2-, -$CH(CH_3)$-, -CH_2CH_2-, -$CH(CH_3)$(OH)- ou -CH(OH)-;

(13r) L^3 é selecionado dentre -CH_2-, -$CH(CH_3)$-, e -CH_2CH_2-.

[0149] Em certas modalidades, cada alquila, alquileno, alquenila, alquenileno, alquinila e alquinileno opcionalmente substituído de L^3 (incluindo aqueles de R^6) é não substituído ou fluorado. Por exemplo, em certas modalidades, cada alquila, alquileno, alquenila, alquenileno,

alquinila e alquinileno opcionalmente substituído de L^3 (incluindo aqueles de R^6) é não substituído.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, R^3 é selecionado de um dos seguintes grupos (14l) a (14v)

(14l) R^3 é arila ou heteroarila, em que cada uma é (i) opcionalmente substituída por um único substituinte selecionado dentre -L^{3C}-(arila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3D}), -L^{3C}-(heteroarila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3D}), -L^{3C}-(cicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}), -L^{3C}-(heterocicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}) e (ii) opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E};

(14m) R^3 é arila (por exemplo, uma fenila, um benzodioxol ou uma di-hidro-1H-isoquinolina) opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E};

(14n) R^3 é arila (por exemplo, uma fenila, um benzodioxol ou uma di-hidro-1H-isoquinolina) (i) substituída por um único substituinte selecionado dentre -L^{3C}-(arila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3D}), -L^{3C}-(heteroarila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3D}), -L^{3C}-(cicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}), -L^{3C}-(heterocicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}) e (ii) opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E};

(14o) R^3 é arila (por exemplo, uma fenila, um benzodioxol ou uma di-hidro-1H-isoquinolina) (i) substituída por um único substituinte selecionado dentre -L^{3C}-(fenila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3D}), -L^{3C}-(heteroarila monocíclica opcionalmente substituída por 1-5 R^{3D}), -L^{3C}-(cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}), -L^{3C}-(heterocicloalquila monocíclica opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}) e (ii) opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E};

(14p) R^3 é conforme definido em (14k)-(14n), em que a arila não é substituída por nenhum R^{3E};

(14q) R^3 é heteroarila (por exemplo, um isotiazol, uma piridona, um

tiadiazol, uma pirazina, uma pirazolopirimidina, uma pirazolopiridina, um imidazol, um benzofurano, um indol, uma imidazopiridina, uma piridina, um pirazol, um isoxazol, uma triazolopiridina, um benzimidazol, um tiofeno, um benzotiofeno, um furano ou uma pirimidina) opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E};

(14r) R^3 é heteroarila (por exemplo, um isotiazol, uma piridona, um tiadiazol, uma pirazina, uma pirazolopirimidina, uma pirazolopiridina, um imidazol, um benzofurano, um indol, uma imidazopiridina, uma piridina, um pirazol, um isoxazol, uma triazolopiridina, um benzimidazol, um tiofeno, um benzotiofeno, um furano ou uma pirimidina) (i) substituída por um único substituinte selecionado dentre -L^{3C}-(arila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3D}), -L^{3C}-(heteroarila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3D}), -L^{3C}-(cicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}), -L^{3C}-(heterocicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}) e (ii) opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E};

(14s) R^3 é heteroarila (por exemplo, um isotiazol, uma piridona, um tiadiazol, uma pirazina, uma pirazolopirimidina, uma pirazolopiridina, um imidazol, um benzofurano, um indol, uma imidazopiridina, uma piridina, um pirazol, um isoxazol, uma triazolopiridina, um benzimidazol, um tiofeno, um benzotiofeno, um furano ou uma pirimidina) (i) substituída por um único substituinte selecionado dentre -L^{3C}-(fenila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3D}), -L^{3C}-(heteroarila monocíclica opcionalmente substituída por 1-5 R^{3D}), -L^{3C}-(cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}), -L^{3C}-(heterocicloalquila monocíclica opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}) e (ii) opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E};

(14t) R^3 é conforme definido em (14p) a (14r), em que a heteroarila não é substituída por nenhum R^{3E};

(14u) R^3 é selecionado do grupo que consiste em: fenila, benzodioxolila, di-hidro-1H-isoquinolinila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, isotiazolila,

tiazolila, piridinila, e pirazinila, piridonila, tiadiazolila, pirazolopirimidinila, pirazolopiridinila, benzofuranila, indolila, imidazopiridinila, pirazolila, triazolopiridinila, benzimidazolila, uma benzimidazolila, uma tienila, uma benzotienila, uma furanila e pirimidinila, em que cada uma é (i) opcionalmente substituída por um único substituinte selecionado dentre -L^{3C}-(arila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3D}), -L^{3C}-(heteroarila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3D}), -L^{3C}-(cicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}), -L^{3C}-(heterocicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}) e (ii) opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E};

(14v) R^3 é selecionado do grupo que consiste em fenila e heteroarila monocíclica (por exemplo, piridila, pirazolila), opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}.

[0150] Em certas modalidades, cada alquila, alquenila e alquinila opcionalmente substituída de R^3 (incluindo aquelas de R^{3D} e R^{3E}) é não substituída ou fluorada. Por exemplo, em certas modalidades, cada alquila, alquenila e alquinila opcionalmente substituída de R^3 (incluindo aquelas de R^{3D} e R^{3E}) é não substituída.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, R^4 é selecionado de um dos seguintes grupos (15l) a (15y)

(15l) R^4 é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_8 alquila opcionalmente substituída, C_1-C_8 alquenila opcionalmente substituída e C_1-C_8 alquinila opcionalmente substituída;

(15m) R^4 é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_8 alquila não substituída, C_1-C_8 alquenila não substituída e C_1-C_8 alquinila não substituída;

(15n) R^4 é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_1-C_6 alquenila opcionalmente substituída e C_1-C_6 alquinila opcionalmente substituída;

(15o) R^4 é C_1-C_8 alquila opcionalmente substituída, C_1-C_8 alquenila opcionalmente-substituída ou C_1-C_8 alquinila opcionalmente substituída;

(15p) R^4 é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_6 alquila não substituída, C_1-C_8 alquenila opcionalmente-substituída e C_1-C_8 alquinila opcionalmente-substituída.

(15q) R^4 é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_6 alquila não substituída, C_1-C_6 alquenila não substituída e C_1-C_6 alquinila não substituída (por exemplo, metila, etila, propila, butila ou pentila);

(15r) R^4 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída;

(15s) R^4 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila não substituída;

(15t) R^4 é hidrogênio ou C_1-C_3 alquila opcionalmente substituída;

(15u) R^4 é hidrogênio ou C_1-C_3 alquila não substituída;

(15v) R^4 é C_1-C_3 alquila opcionalmente substituída;

(15w) R^4 é C_1-C_3 alquila não substituída;

(15x) R^4 é metila;

(15y) R^4 é hidrogênio.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, A^{4A} é selecionado de um dos seguintes grupos (16e) a (16h)

(16e) A^{4A} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, -NR^6-,-C(O)NR^6-, -NR^6C(O)-, e -C(O)O-;

(16f) A^{4A} é uma ligação;

(16g) A^{4A} é selecionado do grupo que consiste em -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O- e -NR^6-;

(16h) A^{4A} é -O-.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, L^{4B} é selecionado de um dos seguintes grupos (17d) a (17f)

(17d) L^{4B} é selecionado dentre uma ligação e C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído;

(17e) L^{4B} é uma ligação;

(17f) L^{4B} é C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído.

[0151] Em certas modalidades, cada alquileno opcionalmente substituído de L^{4B} é não substituído ou fluorado. Por exemplo, em certas modalidades, cada alquileno opcionalmente substituído de L^{4B} é não substituído.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, A^{4B} é selecionado de um dos seguintes grupos (18h) a (18n)

(18h) A^{4A} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, -NR^6-, -$C(O)NR^6$-, -$NR^6C(O)$-, -OC(O)- e -C(O)O-;

(18i) A^{4A} é selecionado do grupo que consiste em -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, -NR^6-, -$C(O)NR^6$-, -$NR^6C(O)$-, -OC(O)- e -C(O)O-;

(18j) A^{4A} é selecionado do grupo que consiste em -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, e -C(O)O-;

(18k) A^{4A} é selecionado dentre -NR^6-, -$C(O)NR^6$- e -$NR^6C(O)$-;

(18l) A^{4A} é selecionado dentre -C(O)-, -OC(O)-, e -C(O)O-;

(18m) A^{4A} é uma ligação;

(18n) A^{4A} é -O-.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, L^{4A} é selecionado de um dos seguintes grupos (19k) a (19m)

(19k) L^{4A} é selecionado dentre uma ligação e C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído;

(19l) L^{4A} é uma ligação;

(19m) L^{4A} é C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído.

[0152] Em certas modalidades, cada alquileno opcionalmente substituído de L^{4A} é não substituído ou fluorado. Por exemplo, em certas modalidades, cada alquileno opcionalmente substituído de L^{4A} é não substituído.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, L^{4B}-A^{4B}-L^{4A}-A^{4A} é selecionado de um dos seguintes grupos (19n) a (19v)

(19n) L^{4B}-A^{4B}-L^{4A}-A^{4A}, em que A^{4A} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, -NR^6-, -C(O)NR^6-, -NR^6C(O)-, -C(S)NR^6-, -NR^6C(S)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -$S(O)_{1-2}$O-, -$OS(O)_{1-2}$-, -$S(O)_{1-2}NR^6$- e-$NR^6S(O)_{1-2}$-; L^{4A} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, C_1-C_4 alquileno não substituído, C_1-C_4 alquenileno não substituído e C_1-C_4 alquinileno não substituído; A^{4B} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, -NR^6-, -C(O)NR^6-, -NR^6C(O)-, -C(S)NR^6-, -NR^6C(S)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -$S(O)_{1-2}$O-, -$OS(O)_{1-2}$-, -$S(O)_{1-2}NR^6$- e -$NR^6S(O)_{1-2}$-; e L^{4B} é uma ligação;

(19o) L^{4B}-A^{4B}-L^{4A}-A^{4A}, em que, em que A^{4A}, L^{4A} e L^{4B} são uma ligação, e em que A^{4B} são conforme definido na Fórmula (I) ou em (19n);

(19p) L^{4B}-A^{4B}-L^{4A}-A^{4A} é selecionado dentre uma ligação, C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O- e -NR^6-;

(19q) L^{4B}-A^{4B}-L^{4A}-A^{4A} é selecionado dentre uma ligação, -CH_2-, -$CH(CH_3)$-, -CH_2CH_2-, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, e -NR^6- (por exemplo, uma ligação);

(19r) L^{4B}-A^{4B}-L^{4A}-A^{4A} é -O- ou -S-;

(19s) L^{4B}-A^{4B}-L^{4A}-A^{4A} é C_1-C_4 alquileno não substituído;

(19t) L^{4B}-A^{4B}-L^{4A}-A^{4A} é selecionado dentre -C(O)-, -S(O)- e -$S(O)_2$-;

(19u) L^{4B}-A^{4B}-L^{4A}-A^{4A} é selecionado dentre -CH_2-, -$CH(CH_3)$- e -CH_2CH_2-;

(19v) L^{4B}-A^{4B}-L^{4A}-A^{4A} é uma ligação.

[0153] Em certas modalidades, cada alquila, alquileno, alquenila, alquenileno, alquinila e alquinileno opcionalmente substituído de L^{4B}-A^{4B}-L^{4A}-A^{4A} (incluindo aquelas de R^6) é não substituído ou fluorado. Por exemplo, em certas modalidades, cada alquila, alquileno, alquenila, alquenileno, alquinila e alquinileno opcionalmente substituído de L^{4B}-A^{4B}-L^{4A}-A^{4A} (incluindo aquelas de R^6) é não substituído.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, L^5 é selecionado de um dos seguintes grupos (20g) a (20l)

(20g) L^5 é selecionado dentre uma ligação (isto é, L^5 é –L^{5A}-A^{5A}- em que A^{5A} e L^{5A} são uma ligação, ou L^5 é –A^{5B}-L^{5B}- em que A^{5B} e L^{5B} são uma ligação) e C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído (por exemplo, L^5 é –L^{5A}-A^{5A}- em que A^{5A} é uma ligação e L^{5A} é e C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído);

(20h) L^5 é uma ligação (por exemplo, A^{5A} e L^{5A} são uma ligação);

(20i) L^5 é selecionado do grupo que consiste em -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O- e -NR^6-;

(20j) L^5 é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -CH_2-, -$CH(CH_3)$-, -CH_2CH_2-, -CH=CH-, -C≡C-, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, e -C(O)O- (por exemplo, uma ligação);

(20k) L^5 é selecionado dentre -S- e -O-;

(20l) L^5 é selecionado dentre -C(O)-, -$S(O)_{1-2}$-, e -C(O)O-.

[0154] Em certas modalidades, cada alquila, alquileno, alquenila, alquenileno, alquinila e alquinileno opcionalmente substituído de L^5 (incluindo aqueles de R^6) é não substituído ou fluorado. Por exemplo, em certas modalidades, cada alquila, alquileno, alquenila, alquenileno, alquinila e alquinileno opcionalmente substituído de L^5 (incluindo

aqueles de R^6) é não substituído.

Em certas modalidades, como descrito de outra maneira no presente documento, R^5 é selecionado de um dos seguintes grupos (21h) a (21n)

(21h) R^5 é arila (por exemplo, fenila) (i) opcionalmente substituída por um único substituinte selecionado dentre -L^{5C}-(arila opcionalmente substituída por 1-5 R^{5D}), -L^{5C}-(heteroarila opcionalmente substituída por 1-5 R^{5D}), -L^{5C}-(cicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{5E}), -L^{5C}-(heterocicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{5E}) e (ii) opcionalmente substituída por 1-5 R^{5E};

(21i) R^5 é arila (por exemplo, fenila) opcionalmente substituída por 1-5 R^{5E};

(21j) R^5 é fenila, opcionalmente substituída por 1-5 R^{5E}, em que cada R^{5E} é independentemente selecionado dentre C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, C_1-C_4 fluoroalquila, halogênio, -OR^{5F}, e -$NR^{5G}R^{5F}$;

(21k) R^5 é heteroarila (por exemplo, uma isoxazolila, uma piridila, uma imidazopiridila, uma pirazolila, um benzoxazol, uma indolila, uma pirimidinila) (i) opcionalmente substituída por um único substituinte selecionado dentre -L^{5C}-(arila opcionalmente substituída por 1-5 R^{5D}), -L^{5C}-(heteroarila opcionalmente substituída por 1-5 R^{5D}), -L^{5C}-(cicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{5E}), -L^{5C}-(heterocicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{5E}) e (ii) opcionalmente substituída por 1-5 R^{5E};

(21l) R^5 é heteroarila (por exemplo, uma isoxazolila, uma piridila, uma imidazopiridila, uma pirazolila) opcionalmente substituída por 1-5 R^{5E};

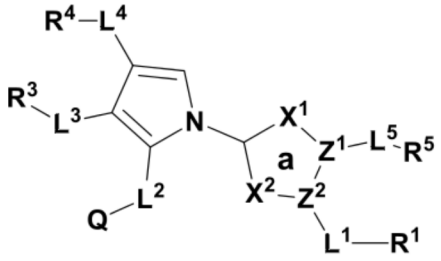
(21m) R^5 é selecionado do grupo que consiste em fenila, isoxazolila, piridila, imidazopiridila e pirazolila, em que cada uma é (i) opcionalmente substituída por um único substituinte selecionado dentre -L^{5C}-(arila opcionalmente substituída por 1-5 R^{5D}), -L^{5C}-(heteroarila opcionalmente

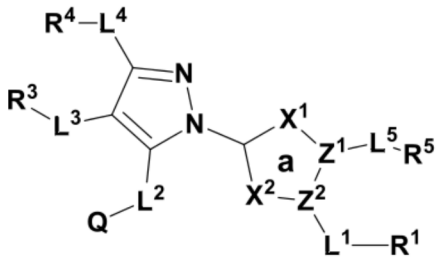
substituída por 1-5 R^{5D}), -L^{5C}-(cicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{5E}), -L^{5C}-(heterocicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{5E}) e (ii) opcionalmente substituída por 1-5 R^{5E};

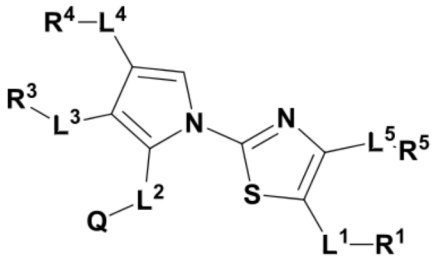
(21n) R^5 é selecionado do grupo que consiste em fenila, isoxazolila, piridila, imidazopiridila e pirazolila, em que cada uma é opcionalmente substituída por 1-5 R^{5E}.

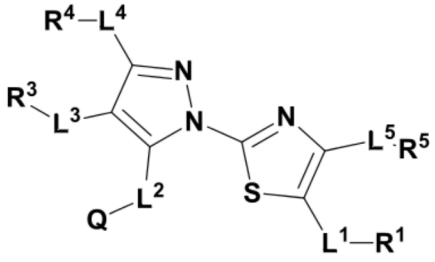
[0155] Em certas modalidades, cada alquila, alquenila e alquinila opcionalmente substituída de R^5 (incluindo aquelas de R^{5D} e R^{5E}) é não substituída ou fluorada. Por exemplo, em certas modalidades, cada alquila, alquenila e alquinila opcionalmente substituída de R^5 (incluindo aquelas de R^{5D} e R^{5E}) é não substituída.

[0156] Em certas modalidades, o composto terapêutico é de qualquer uma das Fórmulas (Ik), (Im), (In) ou (Io) abaixo:

[0157]  (Ik), em que a Fórmula (Ik) o sistema de anel denotado por “a” é heteroaromático,

[0158]  (Im), em que a Fórmula (Im) o sistema de anel denotado por “a” é heteroaromático,


(In),


(Io),

[0159] opcionalmente sob a forma de um sal farmaceuticamente aceitável ou N-óxido, ou um solvato ou hidrato, em que

[0160] L^1 é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, -NR^6-, -$C(O)NR^6$-, -$NR^6C(O)$-, -C(S) NR^6-, -$NR^6C(S)$-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(S)O-, -OC(S) -, -C(S)S-, -SC(S)-, -$S(O)_{1-2}O$-, -$OS(O)_{1-2}$-, -$S(O)_{1-2}NR^6$- e-$NR^6S(O)_{1-2}$-;

[0161] R^1 é selecionado do grupo que consiste em

[0162] hidrogênio,

[0163] C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alquenila e C_1-C_8 alquinila, em que cada uma é não substituída ou fluorada,

[0164] cicloalquila e heterocicloalquila, em que cada uma é opcionalmente substituída por 1-2 R^{1E}, e

[0165] arila e heteroarila, em que cada uma é opcionalmente substituída por 1-5 R^{1E},

[0166] em que

[0167] cada R^{1E} é independentemente selecionado dentre oxo, C_1-C_4 alquila opcionalmente-substituída, C_1-C_4 fluoroalquila, halogênio, -CN, SF_5, -N_3, -$C(O)R^{1F}$, -SR^{1F}, -$S(O)_{1-2}R^{1F}$, -OR^{1F}, -$NR^{1G}R^{1F}$ e -$C(O)R^{1F}$;

[0168] cada R^{1F} é independentemente selecionado dentre H, C_1-C_3

alquila e C_1-C_3 fluoroalquila, e

[0169] cada R^{1G} é independentemente selecionado dentre H e C_1-C_3 alquila, ou

[0170] ou A^{1A}, L^{1A}, A^{1B}, A^{1B}, e R^1 estão ausentes;

[0171] L^2 é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -CH_2-, -$CH(CH_3)$- ou -CH_2CH_2-;

[0172] Q é selecionado do grupo que consiste em H, -CH_2OH, -C(O)OH, -$C(O)OR^{2A}$, -$C(O)NR^{2B}R^{2A}$, -$C(O)NR^{2B}S(O)_2R^{2A}$, -$C(O)NR^{2B}S(O)_2NR^{2B}R^{2A}$, -$C(O)R^{2A}$, -$S(O)_2OH$, -$P(O)(OH)_2$, -$C(OH)(CF_3)_2$, $S(O)_2R^{2A}$, -$N(R^{2B})S(O)_2R^{2A}$, -$S(O)_2NR^{2B}R^{2A}$, -C(O)NHOH, -C(O)NH-O(C_1-C_3 alquila), e -CO(NH)CN, em que

[0173] cada R^{2A} é independentemente selecionado dentre H e C_1-C_3 alquila, e

[0174] cada R^{2B} é independentemente selecionado dentre H e C_1-C_3 alquila;

[0175] L^3 é uma ligação, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O-, -NR^6-, -CH_2-, -$CH(CH_3)(OH)$- ou -CH(OH)-;

[0176] R^3 é arila ou heteroarila, em que cada uma é (i) opcionalmente substituída por um único substituinte selecionado dentre -L^{3C}-(arila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3D}), -L^{3C}-(heteroarila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3D}), -L^{3C}-(cicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}), -L^{3C}-(heterocicloalquila opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E}) e (ii) opcionalmente substituída por 1-5 R^{3E},

[0177] em que

[0178] cada L^{3C} é uma ligação, metileno, etileno, -C(O)-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -O- ou -NR^{3G}-;

[0179] cada R^{3D} é independentemente selecionado dentre C_1-C_4 alquila opcionalmente-substituída, C_1-C_4 fluoroalquila, halogênio, -CN, SF_5, -N_3, -$C(O)R^{3F}$, -SR^{3F}, -$S(O)_{1-2}R^{3F}$, -OR^{3F}, -$NR^{3G}R^{3F}$, -$C(O)R^{3F}$, -C(