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

(11) BR 112016007467-0 B1

(22) Data do Depósito: 03/10/2014

(45) Data de Concessão: 20/09/2022

(54) Título: COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS E USOS DOS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07D 403/12; C07D 401/14; C07D 401/12; C07D 403/14; C07D 417/14; (...).

(30) Prioridade Unionista: 04/10/2013 US 61/887,259; 09/10/2013 US 61/888,958; 10/02/2014 US 61/938,026.

(73) Titular(es): INFINITY PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): ALFREDO C. CASTRO; CATHERINE A. EVANS; SOMARAJANNAIR JANARDANANNAIR; ANDRE LESCARBEAU; TAO LIU; MARTIN R. TREMBLAY.

(86) Pedido PCT: PCT US2014059026 de 03/10/2014

(87) Publicação PCT: WO 2015/051244 de 09/04/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 04/04/2016

(57) Resumo: COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS E USOS DOS MESMOS. Trata-se de compostos e composições farmacêuticas que modulam a atividade de quinase, incluindo a atividade de PI3 quinase, e compostos, composições farmacêuticas e métodos de tratamento de doenças e afecções associa das à atividade de quinase, incluindo a atividade de PI3 quinase.

“COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS E USOS DOS MESMOS”

[0001] Este pedido reivindica a prioridade dos Pedidos Provisórios n^{os} U.S. 61/887.259, depositado em 4 de outubro de 2013, 61/888.958, depositado em 9 de outubro de 2013 e 61/938.026, depositado em 10 de fevereiro de 2014, cuja totalidade está incorporada no presente documento a título de referência.

ANTECEDENTES

[0002] A atividade de células pode ser regulada por sinais externos que estimulam ou inibem eventos intracelulares. O processo por meio do qual os sinais estimuladores ou inibidores são transmitidos em e dentro de uma célula para obter uma resposta intracelular é chamado de transdução de sinal. Nas últimas décadas, cascatas de eventos de transdução de sinal foram elucidadas e consideradas por exercerem uma função central em uma variedade de respostas biológicas. Defeitos em vários componentes de vias de transdução de sinal foram encontrados levando-se em consideração um grande número de doenças, incluindo várias formas de câncer, distúrbios inflamatórios, distúrbios metabólicos, doenças vasculares e neuronais (Gaestel et al. Current Medicinal Chemistry (2007) 14:2.214 a 2.234).

[0003] As quinases representam uma classe de molécula de sinalização importante. As quinases podem ser geralmente classificadas em proteínas quinases e lipídio quinases, e determinadas quinases exibem especificidades duplas. As proteínas quinases são enzimas que fosforilam

outras proteínas e/ou elas mesmas (isto é, autofosforilação). As proteínas quinases podem ser geralmente classificadas em três grupos principais com base em sua utilização de substrato: tirosina quinases que fosforilam predominantemente substratos em resíduos de tirosina (por exemplo, erb2, receptor PDGF, receptor EGF, receptor VEGF, src, abl), serina/treonina quinases que fosforilam predominantemente substratos em resíduos de serina e/ou treonina (por exemplo, mTorC1, mTorC2, ATM, ATR, DNA-PK, Akt) e quinases de especificidade dupla que fosforilam substratos em resíduos de tirosina, serina e/ou treonina.

[0004] As lipídio quinases são enzimas que catalisam a fosforilação de lipídios. Essas enzimas e os lipídios fosforilados resultantes e as moléculas orgânicas biologicamente ativas derivadas de lipídios exercem uma função em muitos processos fisiológicos diferentes, incluindo proliferação, migração, adesão e diferenciação celular. Certas lipídio quinases são associadas a membranas e as mesmas catalisam a fosforilação de lipídios contidos ou associados a membranas celulares. Exemplos de tais enzimas incluem fosfoinositídeo(s) quinases (por exemplo, PI3-quinases, PI4-quinases), diacilglicerol quinases e esfingosina quinases.

[0005] A via de sinalização de fosfoinositídeo 3-quinases (PI3Ks) é um dos sistemas mais altamente modificados em cânceres humanos. A sinalização de PI3K também é um fator importante em muitas outras doenças em

humanos. A sinalização de PI3K está envolvida em muitos estados de doença incluindo dermatite de contato alérgica, artrite reumatoide, osteoartrite, doenças inflamatórias intestinais, distúrbio pulmonar obstrutivo crônico, psoríase, esclerose múltipla, asma, distúrbios relacionados a complicações diabéticas e complicações inflamatórias do sistema cardiovascular como síndrome coronariana aguda.

[0006] PI3Ks são membros de uma família exclusiva e conservada de lipídio quinases intracelulares que fosforilam o grupo 3'-OH em fosfatidilinositois ou fosfoinositídeos. A família de PI3K compreende 15 quinases com especificidades de substrato, padrões de expressão e modos de regulação distintos. As PI3Ks de classe I (p110α, p110β, p110δ e p110γ) são tipicamente ativadas por tirosina quinases ou receptores acoplados à proteína G para gerar PIP3, que envolve efetores a jusante como aqueles na via Akt/PDK1, mTOR, as quinases da família Tec, e as GTPases da família Rho. As PI3Ks classe II e III exercem uma função importante no tráfego intracelular através da síntese de PI(3)P e PI(3,4)P2. As PI3Ks são proteínas quinases que controlam o crescimento celular (mTORC1) ou monitoram a integridade genômica (ATM, ATR, DNA-PK e hSmg-1).

[0007] A isoforma delta (δ) de PI3K classe I foi implicada, em particular, em várias doenças e processos biológicos. PI3K-δ é expressa principalmente em células hematopoiéticas que incluem leucócitos como células T, células dendríticas, neutrófilos, mastócitos, células B e macrófagos. PI3K-δ está integralmente envolvida no sistema

imunológico de mamíferos como função de células T, ativação de células B, ativação de mastócitos, função de células dendríticas e atividade de neutrófilos. Devido à sua função integral em função de sistema imunológico, PI3K-δ também está envolvida em várias doenças relacionadas à resposta imune indesejada como reações alérgicas, doenças inflamatórias, angiogênese mediada por inflamação, artrite reumatoide e doenças autoimunes como lúpus, asma, enfisema e outras doenças respiratórias. Outra PI3K de classe I envolvida na função de sistema imunológico inclui PI3K-γ, que exerce uma função na sinalização de leucócitos e foi implicada em inflamação, artrite reumatoide e doenças autoimunes como lúpus. Por exemplo, PI3K-γ e PI3K-δ são altamente expressas em leucócitos e foram associadas à imunidade adaptativa e inata; desse modo, essas isoformas de PI3K podem ser mediadores importantes em distúrbios inflamatórios e malignidades hematológicas.

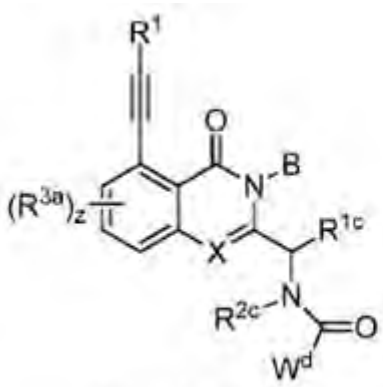
[0008] A isoforma gama (γ) de PI3K classe I consiste em uma subunidade catalítica p110γ, que está associada a uma subunidade reguladora p101. PI3K-γ é regulada por receptores acoplados à proteína G (GPCRs) através de associação às subunidades β/γ de proteínas G heterotriméricas. PI3K-γ é expressa principalmente em células hematopoiéticas e cardiomiócitos e está envolvida em inflamação e função de mastócitos. Os inibidores de PI3K-γ são úteis para tratar uma variedade de doenças inflamatórias, alergias e doenças cardiovasculares, entre outras.

[0009] Diferente de PI3K-δ, a isoforma beta (β) de PI3K classe I parecer ser ubiquamente expressa. PI3K-β foi implicada principalmente em vários tipos de câncer incluindo câncer negativo para PTEN (Edgar *et al. Cancer Research* (2010) 70(3): 1.164 a 1.172 e câncer de superexpressão de HER^2 como câncer de mama e câncer de ovário.

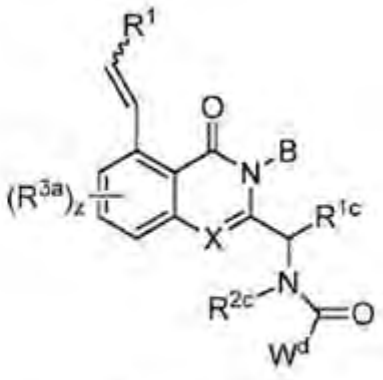
SUMÁRIO

[0010] São descritos no presente documento compostos com a capacidade de inibir seletivamente uma ou mais isoforma(s) de PI3K classe I sem afetar substancialmente a atividade das isoformas restantes da mesma classe. Por exemplo, em algumas modalidades, exemplos não limitadores de inibidores com a capacidade de inibir seletivamente PI3K-δ e/ou PI3K-γ, porém sem afetar substancialmente a atividade de PI3K-α e/ou PI3K-β são revelados. Em uma modalidade, os inibidores fornecidos no presente documento podem ser eficazes para melhorar condições de doença associadas à atividade de PI3K-δ e/ou PI3K-γ. Em uma modalidade, os compostos têm a capacidade de inibir seletivamente PI3K-γ sobre PI3K-δ.

[0011] Em um aspecto, são fornecidos no presente documento compostos de Fórmula (I") ou (A"):



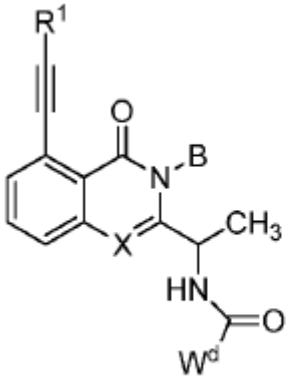
Fórmula (I") iou



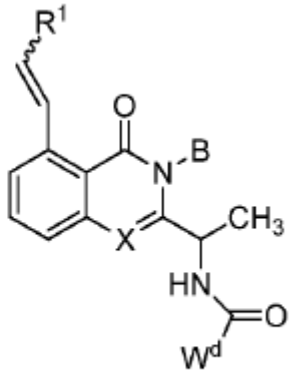
Fórmula (A"),

[0012] ou um enantiômero, uma mistura de enantiômeros, ou uma mistura de dois ou mais diastereômeros dos mesmos, ou uma forma farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que R^{3a}, z, R^{1c}, R^{2c}, R^1, X, B e W^d são definidos no presente documento.

[0013] Em um aspecto, são fornecidos no presente documento compostos de Fórmula (I) ou (A):



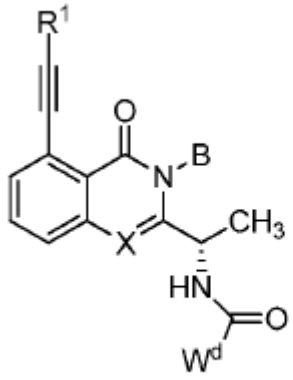
Fórmula (I') ou



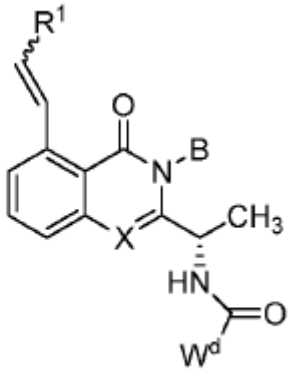
Fórmula (A'),

[0014] ou um enantiômero, uma mistura de enantiômeros, ou uma mistura de dois ou mais diastereômeros dos mesmos, ou uma forma farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que R^1, X, B, e W^d são definidos no presente documento.

[0015] Em um aspecto, são fornecidos no presente documento compostos de Fórmula (I) ou (A):



Fórmula (I) ou



Fórmula (A),

[0016] ou um enantiômero, uma mistura de enantiômeros, ou uma mistura de dois ou mais diastereômeros dos mesmos, ou uma forma farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que R^1, X, B, e W^d são definidos no presente documento.

[0017] Em uma modalidade, o composto de Fórmula (I"), (I’), (I), (A"), (A') ou (A) está predominantemente em uma configuração estereoquímica (S). Em uma modalidade, o composto de Fórmula (I"), (I’), (I), (A"), (A') ou (A) é o enantiômero S que tem um excesso enantiomérico selecionado a partir de mais que cerca de 25%, mais que cerca de 55%, mais que cerca de 80%, mais que cerca de 90% e mais que cerca de 95%. Em uma modalidade, o composto está presente em uma composição farmacêutica que compreende o composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[0018] Em certas modalidades, um composto revelado no presente documento modula seletivamente a isoforma gama de PI3K. Em certas modalidades, o composto inibe seletivamente a isoforma gama sobre a isoforma alfa ou beta. A título de exemplo não limitador, a razão de

seletividade pode ser maior que um fator de cerca de 10, maior que um fator de cerca de 50, maior que um fator de cerca de 100, maior que um fator de cerca de 200, maior que um fator de cerca de 400, maior que um fator de cerca de 600, maior que um fator de cerca de 800, maior que um fator de cerca de 1000, maior que um fator de cerca de 1500, maior que um fator de cerca de 2000, maior que um fator de cerca de 5000, maior que um fator de cerca de 10.000, ou maior que um fator de cerca de 20.000, em que a seletividade pode ser medida pela razão de valores de IC_{50}, entre outros meios. Em uma modalidade, a seletividade de isoforma gama de PI3K sobre a isoforma alfa ou beta de PI3K é medida pela razão do valor de IC_{50} contra a isoforma alfa ou beta de PI3K para o valor de IC_{50} contra a isoforma gama de PI3K.

[0019] Em certas modalidades, um composto revelado no presente documento modula seletivamente a isoforma gama de PI3K sobre a isoforma delta. A título de exemplo não limitador, a razão de seletividade pode ser maior que um fator de cerca de 10, maior que um fator de cerca de 50, maior que um fator de cerca de 100, maior que um fator de cerca de 200, maior que um fator de cerca de 400, maior que um fator de cerca de 600, maior que um fator de cerca de 800, maior que um fator de cerca de 1000, maior que um fator de cerca de 1500, maior que um fator de cerca de 2000, maior que um fator de cerca de 5000, maior que um fator de cerca de 10.000, ou maior que um fator de cerca de 20.000, em que a seletividade pode ser medida pela razão de valores de IC_{50}, entre outros meios. Em uma modalidade, a

seletividade de isoforma de PI3K sobre a isoforma delta de PI3K é medida pela razão do valor de IC_{50} contra a isoforma delta de PI3K para o valor de IC_{50} contra a isoforma gama de PI3K.

[0020] Em certas modalidades, um composto conforme revelado no presente documento modula seletivamente a isoforma delta de PI3K. Em certas modalidades, o composto inibe seletivamente a isoforma delta gama sobre a isoforma alfa ou beta. A título de exemplo não limitador, a razão de seletividade pode ser maior que um fator de cerca de 10, maior que um fator de cerca de 50, maior que um fator de cerca de 100, maior que um fator de cerca de 200, maior que um fator de cerca de 400, maior que um fator de cerca de 600, maior que um fator de cerca de 800, maior que um fator de cerca de 1000, maior que um fator de cerca de 1500, maior que um fator de cerca de 2000, maior que um fator de cerca de 5000, maior que um fator de cerca de 10.000, ou maior que um fator de cerca de 20.000, em que a seletividade pode ser medida pela razão de valores de IC_{50}, entre outros meios. Em uma modalidade, a seletividade de isoforma delta de PI3K sobre a isoforma alfa ou beta de PI3K é medida pela razão do valor de IC_{50} contra a isoforma alfa ou beta de PI3K para o valor de IC_{50} contra a isoforma delta de PI3K.

[0021] Em certas modalidades, é fornecida no presente documento uma composição (por exemplo, uma composição farmacêutica) que compreende um composto descrito no presente documento e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, é fornecido no presente

documento um método para inibir uma PI3 quinase, que compreende contatar a PI3 quinase com uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica descrita no presente documento. Em certas modalidades, um método é fornecido para inibir uma PI3 quinase em que a dita PI3 quinase está presente em uma célula. A inibição pode ocorrer em um indivíduo que sofre de um distúrbio selecionado a partir de câncer, distúrbio ósseo, doença inflamatória, doença imune, doença do sistema nervoso (por exemplo, um distúrbio neuropsiquiátrico), doença metabólica, doença respiratória, trombose e doença cardíaca, entre outras. Em certas modalidades, um segundo agente terapêutico é administrado ao indivíduo.

[0022] Em certas modalidades, um método é fornecido para inibir seletivamente uma isoforma gama de PI3 quinase sobre a isoforma alfa ou beta de PI3 quinase em que a inibição ocorre em uma célula. Exemplos não limitadores dos métodos revelados no presente documento podem compreender contatar a isoforma gama de PI3 quinase com uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica revelada no presente documento. Em uma modalidade, tal contato pode ocorrer em uma célula.

[0023] Em certas modalidades, um método é fornecido para inibir seletivamente uma isoforma gama de PI3 quinase sobre a isoforma alfa ou beta de PI3 quinase em que a inibição ocorre em um indivíduo que sofre de um distúrbio selecionado a partir de câncer, distúrbio ósseo, doença inflamatória, doença imune, doença do sistema nervoso (por

exemplo, um distúrbio neuropsiquiátrico), doença metabólica, doença respiratória, trombose, e doença cardíaca, sendo que o dito método compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica fornecido no presente documento ao dito indivíduo. Em certas modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar um indivíduo que sofre de um distúrbio associado à PI3 quinase, sendo que o dito método compreende modular seletivamente a isoforma gama de PI3 quinase sobre a isoforma alfa ou beta de PI3 quinase administrando-se uma quantidade de um composto ou uma composição farmacêutica fornecido no presente documento ao dito indivíduo, em que a dita quantidade é suficiente para a modulação seletiva de isoforma gama de PI3 quinase sobre a isoforma alfa ou beta de PI3 quinase.

[0024] Em certas modalidades, um método é fornecido para inibir seletivamente uma isoforma delta de PI3 quinase sobre a isoforma alfa ou beta de PI3 quinase em que a inibição ocorre em uma célula. Exemplos não limitadores dos métodos revelados no presente documento podem compreender contatar a isoforma delta de PI3 quinase com uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica revelada no presente documento. Em uma modalidade, tal contato pode ocorrer em uma célula.

[0025] Em certas modalidades, um método é fornecido para inibir seletivamente uma isoforma delta de PI3 quinase sobre a isoforma alfa ou beta de PI3 quinase em que a inibição ocorre em um indivíduo que sofre de um

distúrbio selecionado a partir de câncer, distúrbio ósseo, doença inflamatória, doença imune, doença do sistema nervoso (por exemplo, um distúrbio neuropsiquiátrico), doença metabólica, doença respiratória, trombose, e doença cardíaca, sendo que o dito método compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica forn*ecido* no presente documento ao dito indivíduo. Em certas modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar um indivíduo que sofre de um distúrbio associado à PI3 quinase, sendo que o dito método compreende modular seletivamente a isoforma delta de PI3 quinase sobre a isoforma alfa ou beta de PI3 quinase administrando-se uma quantidade de um composto ou uma composição farmacêutica fornecido no presente documento ao dito indivíduo, em que a dita quantidade é suficiente para a modulação seletiva de isoforma gama de PI3 quinase sobre a isoforma alfa ou beta de PI3 quinase.

[0026] Em certas modalidades, um método é fornecido para inibir seletivamente uma isoforma gama de PI3 quinase sobre a isoforma delta de PI3 quinase em que a inibição ocorre em uma célula. Exemplos não limitadores dos métodos revelados no presente documento podem compreender contatar a isoforma gama de PI3 quinase com uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica revelada no presente documento. Em uma modalidade, tal contato pode ocorrer em uma célula.

[0027] Em certas modalidades, um método é fornecido para inibir seletivamente uma isoforma gama de PI3

quinase sobre a isoforma delta de PI3 quinase em que a inibição ocorre em um indivíduo que sofre de um distúrbio selecionado a partir de câncer, distúrbio ósseo, doença inflamatória, doença imune, doença do sistema nervoso (por exemplo, um distúrbio neuropsiquiátrico), doença metabólica, doença respiratória, trombose, e doença cardíaca, sendo que o dito método compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica fornecido no presente documento ao dito indivíduo. Em certas modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar um indivíduo que sofre de um distúrbio associado à PI3 quinase, sendo que o dito método compreende modular seletivamente a isoforma gama de PI3 quinase sobre a isoforma delta de PI3 quinase administrando-se uma quantidade de um composto ou uma composição farmacêutica fornecido no presente documento ao dito indivíduo, em que a dita quantidade é suficiente para a modulação seletiva de isoforma gama de PI3 quinase sobre a isoforma alfa ou beta de PI3 quinase.

[0028] Em certas modalidades, é fornecido no presente documento um método para inibir uma PI3 quinase em um indivíduo que sofre de uma doença inflamatória, uma doença imune, ou uma doença respiratória, que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, um composto de Fórmula I). Em uma modalidade, o indivíduo é um mamífero. Em uma modalidade, o mamífero é um ser humano. Em uma modalidade, o indivíduo é um ser humano.

[0029] Em algumas modalidades, o distúrbio do

qual o indivíduo sofre é um câncer. Em uma modalidade, o câncer é um câncer hematológico. Em uma modalidade, o câncer é leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crônica (CML), síndrome mielodisplásica (MDS), distúrbios mieloproliferativos, câncer de mastócitos, doença de Hodgkin, linformas não Hodgkin, linfoma difuso de grandes células B, leucemia/linfoma de vírus linfotrófico humano tipo 1 (HTLV-1), linfoma relacionado à AIDS, linfoma de células T em adultos, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica aguda de células T, leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfocítica crônica, ou mieloma múltiplo (MM). Em uma modalidade, o câncer é leucemia ou linfoma. Em uma modalidade, a leucemia é leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crônica, leucemia de células pilosas, mielodisplasia, distúrbios mieloproliferativos, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crônica (CML), leucemia linfocítica crônica (CLL), mieloma múltiplo (MM), síndrome mielodisplásoca (MDS), ou câncer de mastócitos. Em uma modalidade, o linfoma é linfoma difuso de grandes células B, linfoma imunoblástico de células B, linfoma de pequenas células não clivadas, leucemia/linfoma de vírus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1), linfoma de célula T em adultos, doença de Hodgkin, ou linfomas não Hodgkin.

[0030] Em uma modalidade, o câncer é um tumor sólido. Em uma modalidade, o câncer é câncer de pulmão, por exemplo, câncer pulmonar de células não pequenas, câncer

pulmonar de pequenas células; melanoma; câncer de próstata; glioblastoma; câncer endometrial; câncer pancreático; carcinoma de células renais; câncer colorretal; câncer de mama; câncer de tiroide; ou câncer de ovário. Em uma modalidade, o tumor sólido é câncer de próstata, câncer de mama, ou glioblastomas.

[0031] Em algumas modalidades, o distúrbio do qual o indivíduo sofre é uma doença inflamatória ou uma doença imune. Em uma modalidade, a doença inflamatória ou a doença imune é asma, enfisema, alergia, dermatite, artrite reumatoide, psoríase, lúpus eritematoso, doença de enxerto-contra-hospedeiro, doença inflamatória intestinal, eczema, esclerodermа, doença de Crohn, ou esclerose múltipla. Em uma modalidade, o distúrbio é artrite reumatoide. Em uma modalidade, o distúrbio é artrite reumatoide, e a quantidade do composto é eficaz para melhorar um ou mais sintomas associados à artrite reumatoide, em que o sintoma associado à artrite reumatoide é independentemente uma redução no inchaço das articulações, uma redução nos níveis anticolágeno no soro, uma redução na reabsorção óssea, uma redução nos danos à cartilagem, uma redução no pannus, ou uma redução em inflamação.

[0032] Em algumas modalidades, o distúrbio do qual o indivíduo sofre é uma doença respiratória. Em uma modalidade, a doença respiratória é asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquite crônica, enfisema ou bronquiectasia. Em uma modalidade, o distúrbio é asma.

[0033] Em uma modalidade, os métodos fornecidos

no presente documento compreendem adicionalmente a administração de um ou mais agentes terapêuticos selecionados a partir de agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos e radiação. Em uma modalidade, o composto é administrado em combinação com um inibidor de mTOR. Em uma modalidade, o composto é administrado em combinação com um ou mais dentre: um agente que inibe a produção ou atividade de IgE, ácido 2-(4-(6-cicloexilóxi-2-naftolóxi)fenilacetamida)benzoico, um inibidor de mTOR, rapamicina, um inibidor de $TORC_1$, um inibidor de $TORC_2$, um anticorpo anti-IgE, prednisona, corticosteroide, um inibidor de leucotrieno, XOLAIR, ADVAIR, SINGULAIR ou SPIRIVA. Em uma modalidade, o composto é administrado em combinação com um ou mais dentre: um inibidor mitótico, um agente alquilante, um antimetabólito, um antibiótico intercalante, um inibidor de fator de crescimento, um inibidor de ciclo celular, uma enzima, um inibidor de topoisomerase, um anti-hormônio, um inibidor de angiogênese, um antiandrógeno, ou um anticorpo antirreceptor de quinase. Em uma modalidade, o composto é administrado em combinação com um ou mais dentre. Mesilato de Imatinib, bortezomib, bicalutamida, gefitinib, ADRIAMYCIN, agentes alquilantes, alquil sulfonatos, etileniminas, altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosfaoramida, trimetilolomelamina, mostardas de nitrogênio, clorambucil, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, cloridrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembichina, fenesterina, prednimustina,

trofosfamida, mostarda de uracila, nitrosureias, antibióticos, anti-metabólitos, denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato, 5-fluorouracil (5-FU), fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos, antiadrenais, repositor de ácido fólico, arabinosídeo, ciclofosfamida, tiotepa, taxanos, agentes anti-hormonais, antiestrógenos, tamoxifeno, raloxifeno, 4(5)-imidazóis inibidores de aromatase, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, ceoxifeno, onapristona, toremifeno, anti-andrógenos, clorambucil, gemcitabina, 6-tioguanina; mercaptopurina; cisplatina, carboplatina, vincristina; vinorelbina, vinblastina, ifosfamida, mitomicina C, daunorrubicina, doxorrubicina, mitoxantrona, HERCEPTIN, AVASTIN, ERBITUX, RITUXAN, TAXOL, ARIMIDEX, TAXOTERE, ou um anticorpo anti-receptor de tirosina quinase selecionado a partir de cetuximab, panitumumab, trastuzumab, anticorpo anti-CD20, rituximab, tositumomab, alemtuzumab, bevacizumab e gemtuzumab. Em uma modalidade, o composto é administrado em combinação com um ou mais dentre: bortezomib, ADRIAMYCIN, agentes alquilantes, anti-metabólitos, denopterina, pteropterina, trimetrexato, uma mostarda de nitrogênio, clorambucil, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, cloridrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostarda de uracila, metotrexato, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina,

tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos, ciclofosfamida, taxanos, agentes anti-hormonais, gencitabina; cisplatina, carboplatina, vincristina, vinorelbina, vinblastina, ifosfamida, mitomicina C, daunorrubicina, doxorrubicina, mitoxantrona, HERCEPTIN, AVASTIN, ERBITUX, RITUXAN, TAXOL, ARIMIDEX, ou TAXOTERE. Em uma modalidade, o composto é administrado em combinação com um ou mais dentre: fármacos anti-inflamatórios não esteroides (NSAIDs), corticosteroides, prednisona, cloroquina, hidróxicloroquina, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, ciclosporina, anticorpos anti-CD20, ENBREL, REMICADE, HUMIRA, AVONEX ou REBIF.

[0034] Em uma modalidade, é fornecido no presente documento um método para inibir uma PI3 quinase em um indivíduo que sofre de um câncer, que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, um composto de Fórmula I). Em uma modalidade, o câncer é leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crônica (CML), síndrome mielodisplásica (MDS), distúrbios mieloproliferativos, câncer de mastócitos, doença de Hodgkin, linformas não Hodgkin, linfoma difuso de grandes células B, leucemia/linfoma de vírus linfotrófico humano tipo 1 (HTLV-1), linfoma relacionado à AIDS, linfoma de células T em adultos, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfocítica

crônica, ou mieloma múltiplo (MM). Em uma modalidade, o câncer é leucemia ou linfoma. Em uma modalidade, a leucemia é selecionada a partir de leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL), leucemia linfocítica aguda, leucemia de células pilosas, mielodisplasia, distúrbios mieloproliferativos, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crônica (CML), leucemia linfocítica crônica (CLL), mieloma múltiplo (MM), síndrome mielodisplásoca (MDS), ou câncer de mastócitos. Em uma modalidade, o linfoma é linfoma difuso de grandes células B, linfoma imunoblástico de células B, linfoma de pequenas células não clivadas, leucemia/linfoma de vírus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1), linfoma relacionado à AIDS, linfoma de células T em adultos, doença de Hodgkin, ou linfomas não Hodgkin. Em uma modalidade, o composto é administrado em combinação com um ou mais agentes terapêuticos fornecidos no presente documento.

[0035] Em uma modalidade, é fornecido no presente documento um método para inibir uma PI3 quinase em um indivíduo que sofre de uma doença inflamatória ou uma doença imune, que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, um composto de Fórmula I). Em uma modalidade, a doença inflamatória ou doença imune é asma, enfisema, alergia, dermatite, artrite reumatoide, psoríase, lúpus eritematoso, doença de enxerto-contra-hospedeiro, doença inflamatória intestinal, eczema, escleroderma, doença de Crohn, ou esclerose múltipla. Em uma modalidade, a doença

inflamatória ou doença imune é artrite reumatoide. Em uma modalidade, o composto é administrado em combinação com um ou mais agentes terapêuticos fornecidos no presente documento.

[0036] Em uma modalidade, é fornecido no presente documento um método para inibir uma PI3 quinase em um indivíduo que sofre de uma doença respiratória, que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, um composto de Fórmula I). Em uma modalidade, a doença respiratória é asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquite crônica, enfisema, ou bronquiectasia. Em uma modalidade, a doença respiratória é asma. Em uma modalidade, o composto é administrado em combinação com um ou mais agentes terapêuticos fornecidos no presente documento.

[0037] Em certas modalidades, é fornecido no presente documento um método para inibir PI3K-γ em um indivíduo, que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, um composto de Fórmula I).

[0038] Em uma modalidade, é fornecido no presente documento um método para inibir PI3K-γ em um indivíduo, que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, um composto de Fórmula I).

[0039] Em certas modalidades, é fornecido no presente documento um método para fabricação de um composto

descrito no presente documento.

[0040] Em certas modalidades, é fornecida no presente documento uma mistura de reação que compreende um composto descrito no presente documento.

[0041] Em certas modalidades, é fornecido no presente documento um kit que compreende um composto descrito no presente documento.

[0042] Em algumas modalidades, é fornecido um método para tratar uma doença ou distúrbio descrito no presente documento, sendo que o método compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica descrito no presente documento a um indivíduo.

[0043] Em algumas modalidades, é fornecido um método para tratar um distúrbio mediado por PI3K em um indivíduo, sendo que o método compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica descrito no presente documento a um indivíduo.

[0044] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um uso de um composto ou uma composição farmacêutica descrito no presente documento para o tratamento de uma doença ou distúrbio descrito no presente documento em um indivíduo.

[0045] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um uso de um composto ou uma composição farmacêutica descrito no presente documento para o tratamento de um distúrbio mediado por PI3K em um indivíduo.

[0046] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um uso de um composto ou uma composição farmacêutica descrito no presente documento na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio descrito no presente documento em um indivíduo.

[0047] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um uso de um composto ou uma composição farmacêutica descrito no presente documento na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado por PI3K em um indivíduo.

INCORPORAÇÃO A TÍTULO DE REFERÊNCIA

[0048] Todas as publicações, patentes e pedidos de patente mencionados neste relatório descritivo estão incorporados no presente documento a título de referência com a mesma abrangência como se cada publicação, patente ou pedido de patente individual fosse indicado de forma específica e individual para ser incorporado a título de referência. Em caso de conflito, o presente pedido, incluindo as definições no presente documento, irá controlar.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0049] Em uma modalidade, são fornecidos compostos heterociclila e formas farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, incluindo, mas não se limitando a, sais, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente identificados dos mesmos.

[0050] Em uma outra modalidade, são fornecidos métodos para tratar e/ou gerenciar várias doenças e

distúrbios, que compreendem administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente identificados) dos mesmos. Exemplos de doenças e distúrbios são descritos no presente documento.

[0051] Em uma outra modalidade, são fornecidos métodos para prevenir várias doenças e distúrbios que compreendem administrar a um paciente precisando de tal prevenção uma quantidade profilaticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente identificados) dos mesmos. Exemplos de doenças e distúrbios são descritos no presente documento.

[0052] Em outras modalidades, um composto fornecido no presente documento, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente identificados) dos mesmos, é administrado em combinação com outro fármaco ("segundo agente ativo") ou tratamento. Os segundos agentes ativos incluem moléculas pequenas e moléculas grandes (por exemplo, proteínas e anticorpos), cujos exemplos são fornecidos no presente documento, bem como células-tronco. Outros métodos ou terapias que podem ser usados em combinação com a administração de compostos fornecidos no presente documento incluem, mas não se limitam

a, cirurgia, transfusões de sangue, imunoterapia, terapia biológica, radioterapia, e outras terapias baseadas em não fármaco atualmente usadas para tratar, prevenir ou gerenciar vários distúrbios descritos no presente documento.

[0053] Também são fornecidas composições farmacêuticas (por exemplo, formas de dosagem unitária) que podem ser usadas nos métodos fornecidos no presente documento. Em uma modalidade, as composições farmacêuticas compreendem um composto fornecido no presente documento, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente identificados) do mesmo, e opcionalmente um ou mais segundos agentes ativos.

[0054] Embora modalidades específicas sejam discutidas, o relatório descritivo é apenas ilustrativo e não restritivo. Muitas variações dessa revelação se tornarão evidente aos versados na técnica mediante a análise deste relatório descritivo.

[0055] Exceto onde definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos usados no presente documento têm o mesmo significado que geralmente entendido por um versado na técnica à qual este relatório descritivo pertence.

[0056] Conforme usado no relatório descritivo e reivindicações, a forma no singular "um", "uma" e "o" inclui referências no plural exceto onde o contexto ditar claramente em contrário.

[0057] Conforme usado no presente documento, e

exceto onde indicado em contrário, o termo "cerca de" ou "aproximadamente" significa um erro aceitável para um valor particular como determinado por um versado na técnica, que depende em parte de como o valor é medido ou determinado. Em certas modalidades, o termo "cerca de" ou "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3, ou 4 desvios padrão. Em certas modalidades, o termo "cerca de" ou "aproximadamente" significa dentro de 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, ou 0,05% de um dado valor ou faixa.

[0058] Conforme usado no presente documento, "agente" ou "agente biologicamente ativo" ou "segundo agente ativo" se refere a um composto farmacêutico biológico, farmacêutico, ou químico ou outra porção. Exemplos não limitadores incluem moléculas orgânicas ou inorgânicas simples ou complexas, um peptídeo, uma proteína, um oligonucleotídeo, um anticorpo, um derivado de anticorpo, um fragmento de anticorpo, uma vitamina, um derivado de vitamina, um carboidrato, uma toxina, ou um composto quimioterápico, e metabólitos dos mesmos. Vários compostos podem ser sintetizados, por exemplo, moléculas pequenas e oligômeros (por exemplo, oligopeptídeos e oligonucleotídeos), e compostos orgânicos sintéticos com base em várias estruturas de núcleo. Além disso, várias fontes naturais podem fornecer compostos para triagem, como extratos vegetais ou animais, e similares. Um versado na técnica pode reconhecer prontamente que não há limite para a natureza estrutural dos agentes desta revelação.

[0059] O termo "agonista" como usado no

presente documento se refere a um composto ou agente tendo a capacidade de iniciar ou aperfeiçoar uma função biológica de uma proteína ou polipeptídeo-alvo, como aumentando-se a atividade ou expressão da proteína ou polipeptídeo-alvo. Consequentemente, o termo "agonista" é definido no contexto da função biológica da proteína-alvo ou polipeptídeo. Embora alguns agonistas no presente documento interajam especificamente com (por exemplo, se liguem a) o alvo, os compostos e/ou agentes que iniciam ou aperfeiçoam uma atividade biológica da proteína ou polipeptídeo-alvo interagindo-se com outros membros da via de transdução de sinal cujo polipeptídeo-alvo é um membro também são especificamente incluídos dentro dessa definição.

[0060] Os termos "antagonista" e “inibidor” são usados de forma intercambiável e os mesmos se referem a um composto ou agente tendo a capacidade de inibir uma função biológica de uma proteína ou polipeptídeo-alvo, como inibindo-se a atividade ou expressão da proteína ou polipeptídeo-alvo. Consequentemente, os termos "antagonista" e “inibidor” são definidos no contexto da função biológica da proteína-alvo ou polipeptídeo. Embora alguns antagonistas no presente documento interajam especificamente com (por exemplo, se liguem a) o alvo, os compostos que inibem uma atividade biológica da proteína ou polipeptídeo-alvo interagindo-se com outros membros da via de transdução de sinal cuja proteína ou polipeptídeo-alvo é um membro também são especificamente incluídos dentro dessa definição. Exemplos não limitadores de atividade biológica inibida por

um antagonista incluem aqueles associados ao desenvolvimento, crescimento ou espalhamento de um tumor, ou uma resposta imunológica indesejada como manifestado em doença autoimune.

[0061] Um “agente anticâncer", "agente antitumoral" ou "agente quimioterápico" se refere a qualquer agente útil no tratamento de uma condição neoplásica. Uma classe de agentes anticâncer compreende agentes quimioterápicos. "Quimioterapia" significa a administração de um ou mais fármacos quimioterápicos e/ou outros agentes a um paciente com câncer por vários métodos, incluindo administração intravenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutânea, transdérmica, ou bucal, ou inalação, ou sob a forma de um supositório.

[0062] O termo "proliferação celular" se refere a um fenômeno por meio do qual o número de células foi alterado como resultado de divisão. Esse termo também abrange crescimento celular por meio do qual a morfologia celular foi alterada (por exemplo, aumentou em tamanho) compatível com um sinal proliferativo.

[0063] O termo "coadministração”, "administrado em combinação com”, e seus equivalentes gramáticos, conforme usado no presente documento, abrangem a administração de dois ou mais agentes ao indivíduo de modo que os agentes e/ou seus metabólitos estejam presentes no indivíduo ao mesmo tempo. A coadministração inclui administração simultânea em composições separadas, administração em momentos diferentes em composições separadas, ou

administração em uma composição em que ambos os agentes estão presentes.

[0064] O termo "quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere àquela quantidade de um composto ou composição farmacêutica descrito no presente documento que é suficiente para realizar a aplicação pretendida, mas não se limitando a, tratamento de doença, como ilustrado abaixo. A quantidade terapeuticamente eficaz pode variar dependendo da aplicação pretendida (*in vitro* ou in vivo), ou do indivíduo e condição de doença que é tratada, por exemplo, do peso e idade do indivíduo, da gravidade da condição de doença, da forma de administração e similares, essa pode ser prontamente determinada por um versado na técnica. O termo também se aplica a uma dose que irá induzir uma resposta particular em células-alvo, por exemplo, redução de adesão plaquetária e/ou migração celular. A dose específica irá variar dependendo, por exemplo, dos compostos particulares selecionados, do regime de dosagem a ser seguido, se a mesma for administrada em combinação com outros agentes, tempo de administração, do tecido ao qual a mesma é administrada, e do sistema de liberação física no qual a mesma é realizada.

[0065] Conforme usado no presente documento, os termos "tratamento", "tratar", "paliar" e "melhorar" são usados de forma intercambiável no presente documento. Esses termos se referem a uma abordagem para obter resultados benéficos ou desejados incluindo, mas não se limitando a, benefício terapêutico. Por benefício terapêutico entende-se

a erradicação ou melhora do distúrbio subjacente que está sendo tratado. Também, um benefício terapêutico é obtido com a erradicação ou melhora de um ou mais sintomas fisiológicos associados ao distúrbio subjacente de modo que uma melhora seja observada no paciente, mesmo que o paciente ainda possa ser afligido pelo distúrbio subjacente.

[0066] Conforme usado no presente documento, os termos "prevenção" e "prevenir" são usados no presente documento para se referir a uma abordagem para obter resultados benéficos ou desejados incluindo, mas não se limitando a, benefício profilático. Para benefício profilático, as composições farmacêuticas podem ser administradas a um paciente em risco de desenvolver uma doença particular, ou a um paciente que relata um ou mais sintomas fisiológicos de uma doença, mesmo que um diagnóstico dessa doença não possa ser feito.

[0067] Um "efeito terapêutico”, como aquele termo é usado no presente documento, abrange um benefício terapêutico e/ou um benefício profilático como descrito acima. Um efeito profilático inclui retardar ou eliminar o aparecimento de uma doença ou condição, retardar ou eliminar o início de sintomas de uma doença ou condição, reduzir, parar, ou reverter a progressão de uma doença ou condição, ou qualquer combinação dos mesmos.

[0068] “Transdução de sinal” é um processo durante o qual sinais estimuladores ou inibidores são transmitidos em e dentro de uma célula para obter uma resposta intracelular. Um "modulador" de uma transdução de

sinal se refere a um composto que modula a atividade de uma ou mais proteínas celulares mapeadas para a mesma via de transdução de sinal específica. Um modulador pode aumentar (agonista) ou suprimir (antagonista) a atividade de uma molécula de sinalização.

[0069] O termo "inibição seletiva" ou "inibir seletivamente" como aplicado a um agente biologicamente ativo se refere à capacidade do agente para reduzir seletivamente a atividade de sinalização de alvo em comparação com a atividade de sinalização fora de alvo, através de interação direta ou indireta com o alvo. Por exemplo, um composto que inibe seletivamente uma isoforma de PI3K sobre outra isoforma de PI3K tem uma atividade de pelo menos mais que cerca de IX contra uma primeira isoforma em relação à atividade do composto contra a segunda isoforma (por exemplo, pelo menos cerca de 2X, 3X, 5X, 10X, 20X, 50X, 100X, 200X, 500X ou 1000X). Em certas modalidades, esses termos se referem a (1) um composto descrito no presente documento que inibe seletivamente a isoforma gama sobre a isoforma alfa, beta, ou delta; ou (2) um composto descrito no presente documento que inibe seletivamente a isoforma delta sobre a isoforma alfa ou beta. A título de exemplo não limitador, a razão de seletividade pode ser maior que um fator de cerca de 1, maior que um fator de cerca de 2, maior que um fator de cerca de 3, maior que um fator de cerca de 5, maior que um fator de cerca de 10, maior que um fator de cerca de 50, maior que um fator de cerca de 100, maior que um fator de cerca de 200, maior que um fator de cerca de

400, maior que um fator de cerca de 600, maior que um fator de cerca de 800, maior que um fator de cerca de 1000, maior que um fator de cerca de 1500, maior que um fator de cerca de 2000, maior que um fator de cerca de 5000, maior que um fator de cerca de 10.000 ou maior que um fator de cerca de 20.000, em que a seletividade pode ser medida pela razão de valores de IC_{50}, que, por sua vez, pode ser medida, por exemplo, por análise *in vitro* ou in vivo como aqueles descritos no presente documento. Em uma modalidade, a seletividade de uma primeira isoforma de PI3K sobre uma segunda PI3K é medida pela razão do valor de IC_{50} contra a segunda isoforma de PI3K para o valor de IC_{50} contra a primeira isoforma gama de PI3K. Por exemplo, uma razão de seletividade delta/gama de um composto pode ser medida pela razão da atividade inibitória do composto contra a isoforma delta em termos de IC_{50} ou similares para a atividade inibitória do composto contra a isoforma gama em termos de IC_{50} ou similares. Se a razão de seletividade delta/gama for maior que 1, a seletividade de composto inibe a isoforma gama sobre a isoforma delta. Em certas modalidades, a atividade de IC_{50} de isoforma gama de PI3K de um composto fornecido no presente documento pode ser menor que cerca de 1000 nM, menor que cerca de 500 nM, menor que cerca de 400 nM, menor que cerca de 300 nM, menor que cerca de 200 nM, menor que cerca de 100 nM, menor que cerca de 75 nM, menor que cerca de 50 nM, menor que cerca de 25 nM, menor que cerca de 20 nM, menor que cerca de 15 nM, menor que cerca de 10 nM, menor que cerca de 5 nM, ou menor que cerca de 1 nM.

Em certas modalidades, a atividade de IC_{50} de isoforma delta de PI3K de um composto fornecido no presente documento pode ser menor que cerca de 1000 nM, menor que cerca de 500 nM, menor que cerca de 400 nM, menor que cerca de 300 nM, menor que cerca de 200 nM, menor que cerca de 100 nM, menor que cerca de 75 nM, menor que cerca de 50 nM, menor que cerca de 25 nM, menor que cerca de 20 nM, menor que cerca de 15 nM, menor que cerca de 10 nM, menor que cerca de 5 nM, ou menor que cerca de 1 nM.

[0070] "Radioterapia" significa expor um paciente, usando-se métodos rotineiros e composições conhecidas pelo profissional, a emissores de radiação como, mas não se limitando a, radionuclídeos emissores de partículas alfa (por exemplo, radionuclídeos de actínio e tório), emissores de radiação de baixa transferência linear de energia (LET) (por exemplo, emissores de beta), emissores de elétrons de conversão (por exemplo, estrôncio-89 e samário-153-EDTMP), ou radiação de alta energia, incluindo sem limitação, rios x, raios gama e nêutrons.

[0071] "Indivíduo" ao qual a administração é contemplada inclui, mas não se limita a, humanos (por exemplo, um homem ou mulher de qualquer grupo de idade, por exemplo, um indivíduo pediátrico (por exemplo, bebê, criança, adolescente) ou adulto (por exemplo, jovem adulto, adulto de meia-idade ou adulto idoso)) e/ou outros primatas (por exemplo, macacos cinomolgos, macacos rhesus); mamíferos, incluindo mamíferos comercialmente relevantes como gado, porcos, cavalos, ovelha, cabras, cães e/ou

cachorros; e/ou pássaros, incluindo pássaros comercialmente relevantes como galinhas, patos, gansos, codornas e/ou perus.

[0072] O termo "*in vivo*" se refere a um evento que ocorre no corpo de um indivíduo.

[0073] O termo "*in vitro*" se refere a um evento que ocorre fora do corpo de um indivíduo. Por exemplo, um ensaio *in vitro* abrange qualquer ensaio conduzido fora de um indivíduo. Os ensaios *in vitro* abrangem ensaios baseados em célula em que células, vivas ou mortas, são empregadas. Oe ensaios *in vitro* também abrangem um ensaio isento de células em que nenhuma célula intacta é empregada.

[0074] Conforme usado no presente documento, "ésteres farmaceuticamente aceitáveis" incluem, mas não se limitam a, ésteres de alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila e cicloalquila de grupos ácidos, incluindo, mas não se limitando a, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfônicos, ácidos sulfúricos e ácidos borônicos.

[0075] Conforme usado no presente documento, "enol éteres farmaceuticamente aceitáveis" incluem, mas não se limitam a, derivados de fórmula -C=C(OR) em que R pode ser selecionado a partir de alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila e cicloalquila. Enol ésteres farmaceuticamente aceitáveis" incluem, mas não se limitam a, derivados de fórmula -C=C(OC(O)R) em que R pode ser selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila e cicloalquila.

[0076] Conforme usado no presente documento, uma "forma farmaceuticamente aceitável" de um composto revelado inclui, mas não se limita a, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente identificados de compostos revelados. Em uma modalidade, uma "forma farmaceuticamente aceitável" inclui, mas não se limita a, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente identificados de compostos revelados.

[0077] Em certas modalidades, a forma farmaceuticamente aceitável é um sal farmaceuticamente aceitável. Conforme usado no presente documento, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" se refere àqueles sais que são, no escopo do bom julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos de indivíduos sem toxicidade, irritação, resposta alérgica indevidas e similares, e estão proporcionalmente a uma relação risco/benefício razoável. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, Berge et al. Descrevem sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhes em J Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 1 a 19. Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos fornecidos no presente documento incluem aqueles derivados de ácidos e bases inorgânicos e orgânicos adequados. Exemplos de sais de adição ácidos não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis são sais de um grupo amino formado com ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido

perclórico ou com ácidos orgânicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico ou utilizando-se outros métodos usados na técnica como troca iônica. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, besilato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formato, fumarato, glucoeptonato, glicerofosfato, gluconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hidroiodeto, 2-hidróxi-etano sulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, naftaleno-***m,n***-bissulfonatos, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenossulfonato, undecanoato, valerato, e similares. Em algumas modalidades, ácidos orgânicos a partir dos quais sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, ácidos naftaleno-***m,n***-bissulfônicos e similares.

[0078] Os sais farmaceuticamente aceitáveis

derivados de bases adequadas incluem sais de metal alcalino, metal alcalino-terroso, amônio e N_+(alquila $C_{1-4})_4$. Os sais de metal alcalino ou alcalino-terroso representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio, e similares. Sais farmaceuticamente aceitáveis adicionais incluem, quando apropriado, cátions de amônio não tóxico, amônio quaternário e amina formados utilizando contraíons como haleto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquila inferior e sulfonato de arila. As bases orgânicas a partir das quais sais podem ser derivados incluem, por exemplo, aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas que incluem aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas, resinas de troca iônica básicas, e similares, como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina e etanolamina. Em algumas modalidades, o sal de adição de base farmaceuticamente aceitável é selecionado a partir de sais de amônio, potássio, sódio, cálcio e magnésio.

[0079] Em certas modalidades, a forma farmaceuticamente aceitável é um solvato (por exemplo, um hidrato). Conforme usado no presente documento, o termo "solvato" se refere a compostos que incluem, ainda, uma quantidade estequiométrica ou não estequiométrica de solvente ligado por forças intermoleculares não covalentes. O solvato pode ser um composto revelado ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Quando o solvente é água, o solvato é um "hidrato". Solvatos e hidratos

farmaceuticamente aceitáveis são complexos que, por exemplo, podem incluir 1 a cerca de 100, ou 1 a cerca de 10, ou um a cerca de 2, cerca de 3 ou cerca de 4, moléculas de solvente ou água. Será entendido que o termo "composto" conforme usado no presente documento abrange o composto e solvatos do composto, bem como misturas dos mesmos.

[0080] Em certas modalidades, a forma farmaceuticamente aceitável é um pró-fármaco. Conforme usado no presente documento, o termo "pró-fármaco" se refere a compostos que são transformados in vivo para produzir um composto revelado ou uma forma farmaceuticamente aceitável do composto. Um pró-fármaco pode ser inativo quando administrado a um indivíduo, porém é convertido in vivo em um composto ativo, por exemplo, por hidrólise (por exemplo, hidrólise no sangue). Em certos casos, um pró-fármaco tem propriedades físicas e/ou de liberação aprimoradas sobre o composto original. Os pró-fármacos são tipicamente desenhados para aperfeiçoar as propriedades de base farmacêutica e/ou farmacocinética associadas ao composto original. O composto de pró-fármaco geralmente oferece vantagens de solubilidade, compatibilidade de tecido ou liberação retardada em um organismo de mamífero (consulte, por exemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), páginas 7 a 9, 21 a 24 (Elsevier, Amsterdam). Uma discussão de pró-fármacos é fornecida em Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A. C.S. Symposium Series, Vol. 14, e em Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and

Pergamon Press, 1987, ambas estão incorporadas no presente documento a título de referência em sua totalidade. Vantagens exemplificadoras de um pró-fármaco podem incluir, mas não se limitam a, suas propriedades físicas, como solubilidade em água aumentada para administração parenteral em pH fisiológico em comparação com o composto original, ou sua absorção aumentada a partir do trato digestivo, ou sua estabilidade de fármaco aumentada para armazenamento em longo prazo.

[0081] O termo "pró-fármaco" também se destina a incluir quaisquer veículos covalentemente ligados, que liberam o composto ativo in vivo quando tal pró-fármaco é administrado a um indivíduo. Os pró-fármacos de um composto ativo, conforme descrito no presente documento, podem ser preparados modificando-se grupos funcionais presentes no composto ativo de modo que as modificações sejam clivadas, tanto em manipulação rotineira como in vivo, ao composto ativo original. Os pró-fármacos incluem compostos em que um grupo hidróxi, amino ou mercapto é ligado a qualquer grupo que, quando o pró-fármaco do composto ativo é administrado a um indivíduo, se cliva para formar um grupo hidróxi livre, amino livre ou mercapto livre, respectivamente. Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não se limitam a, derivados de acetato, formato e benzoato de um álcool ou derivados de acetamida, formamida e benzamida de um grupo amino-funcional no composto ativo e similares. Outros exemplos de pró-fármacos incluem compostos que compreendem porções -NO, -NO_2, -ONO, ou -ONO_2. Os pró-fármacos podem ser tipicamente

preparados utilizando-se métodos bem conhecidos, como aqueles descritos em Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172 a 178, 949 a 982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed., 1995), e Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, Nova Iorque, 1985).

[0082] Por exemplo, se um composto revelado ou uma forma farmaceuticamente aceitável do composto contiver um grupo funcional ácido carboxílico, um pró-fármaco pode compreender um éster farmaceuticamente aceitável formado pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo ácido por um grupo como alquila(C_1-C_8), alcanoiloximetila (C_2-C_{12}), 1-(alcanoiloxi)etila tendo a partir de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etila tendo a partir de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetil tendo a partir de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etila tendo a partir de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etil tendo a partir de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometil tendo a partir de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etila tendo a partir de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidila, 4-crotonolactonila, gama-butirolacton-4-ila, di-N,N-alquilamino(C_1-C_2)alquila(C_2-C_3) (como β-dimetilaminoetil), carbamoil-alquila(C_1-C_2), N,N-di-alquil carbamoíla(C_1-C_2)-alquila(C_1-C_2) e piperidino-, pirrolidino- ou morfolino alquila(C_2-C_3).

[0083] Similarmente, se um composto revelado ou uma forma farmaceuticamente aceitável do composto contiver um grupo funcional álcool, um pró-fármaco pode ser formado

pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo álcool por um grupo como alcanoiloximetila(C_1-C_6), 1-(alcanoilóxi((C_1-C_6))etila, 1-metil-1-(alcanoilóxi(C_1-C_6))etil alcóxi carbonil óxi metila(C_1-C_6), alcóxi carbonil amino metila N-(C_1-C_6), succinoíla, alcanoíla(C_1-C_6), α-amino alcanoíla (C_1-C_4), arilacila e α-aminoacila, ou α-aminoacila-α-aminoacila, em que cada grupo V-aminoaciila é selecionado independentemente de L-aminoácidos de ocorrência natural, $P(O)(OH)_2$, -P(O)(O alquila(C_1-C_6))$_2$ e glicosila (o radical resultante da remoção de um grupo hidroxila da forma hemiacetal de um carboidrato).

[0084] Se um composto revelado ou uma forma farmaceuticamente aceitável do composto incorporar um grupo amino-funcional, um pró-fármaco pode ser formado pela substituição de um átomo de hidrogênio no grupo amina por um grupo como R-carbonila, RO-carbonila, NRR'-carbonila em que R e R’ são cada um independentemente alquila(C_1-C_{10}), cicloalquila(C_3-C_7), benzila, uma α-aminoacila natural ou uma α-aminoacila natural-α-aminoacila natural, -C(OH)C(O)OY^1 em que Y^1 é H, alquila(C C_6) ou benzila, -C(OY^2)Y^3 em que Y^2 é alquila(C_1- C_4) e Y^3 é alquila(C C_6), carbóxi alquila(C C_6), amino alquila(C_1-C_4) ou mono-N- ou di-N,N-alquilaminoalquila(C_1-C_6), -C(Y^4)Y^5 em que Y^4 é H ou metila e Y^5 é mono-N- ou di-N,N-alquilamino(C_1-C_6), morfolino, piperidin-1-ila ou pirrolidin-1-ila.

[0085] Em certas modalidades, a forma farmaceuticamente aceitável é um isômero. "Isômeros" são compostos diferentes que têm a mesma fórmula molecular.

"Atropisômeros" são estereoisômeros de rotação impedida em torno de ligações simples e podem ser resolvidos ou isolados por métodos conhecidos pelos versados na técnica. Por exemplo, determinados substituintes B de um composto de Fórmula (I) fornecidos no presente documento com fenila orto ou meta substituída podem formar atropisômeros, em que os mesmos podem ser separados e isolados.

[0086] "Estereoisômeros" são isômeros que se diferem apenas na forma na qual os átomos são dispostos no espaço. Conforme usado no presente documento, o termo "isômero" inclui todo e qualquer isômero e estereoisômero geométrico. Por exemplo, "isômeros" incluem isômeros cis e trans de ligação dupla geométricos, também denominados isômeros E Z; enantiômeros R e S; diastereômeros, isômeros-(d) e isômeros-(I), misturas racêmicas dos mesmos; e outras misturas dos mesmos, como incluído dentro do escopo dessa revelação.

[0087] Em certas modalidades, o símbolo ═══ denota uma ligação que pode ser uma ligação simples ou dupla conforme descrito no presente documento.

[0088] Em certas modalidades, são fornecidos no presente documento vários isômeros geométricos e misturas dos mesmos resultantes da disposição de substituintes em torno de uma ligação dupla de carbono-carbono ou disposição de substituintes em torno de um anel carbocíclico. Os substituintes em torno de uma ligação dupla de carbono-carbono são designados como estando na configuração "Z" ou "E" em que os termos "Z" e são usados de acordo com os

padrões IUPAC. Exceto onde especificado em contrário, as estruturas que mostram ligações duplas abrangem tanto os isômeros "E" como "Z".

[0089] Os substituintes em torno de uma ligação dupla de carbono-carbono podem ser alternativamente chamados de "cis" ou "trans", em que "cis" representa substituintes no mesmo lado e "trans" representa substituintes em lados opostos da ligação dupla. A disposição de substituintes em torno de um anel carbocíclico também pode ser designada como "cis" ou "trans". O termo "cis" representa substituintes no mesmo lado do plano do anel e o termo "trans" representa substituintes em lados opostos do plano do anel. Misturas de compostos em que os substituintes são dispostos sobre o mesmo lado e em lados opostos do plano do anel são designadas "cis/trans."

[0090] "Enantiômeros" são um par de estereoisômeros que são imagens em espelho sobreponíveis um do outro. Uma mistura de um par de enantiômeros em qualquer proporção pode ser conhecida como uma mistura "racêmica". O termo "(±)" é usado para designar uma mistura racêmica quando apropriado. "Diastereoisômeros" são estereoisômeros que têm pelo menos dois átomos assimétricos, porém que não são imagens em espelho um do outro. A estereoquímica absoluta pode ser especificada de acordo com o sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Quando um composto é um enantiômero, a estereoquímica em cada carbono quiral pode ser especificada tanto por R como S. Os compostos resolvidos cuja configuração absoluta é desconhecida podem ser designados

(+) ou (-) dependendo da direção (dextro- ou levorrotatório) que os mesmos giram o plano de luz polarizada no comprimento de onda da linha D de sódio. Certos compostos descritos no presente documento contêm um ou mais centros assimétricos e, dessa forma, podem originar enantiômeros, diastereômeros e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta em cada átomo assimétrico, como (R)- ou (S)-. As presentes entidades químicas, composições farmacêuticas e métodos pretendem incluir todos os isômeros possíveis, incluindo misturas racêmicas, formas substancial e opticamente puras e misturas intermediárias. Os isômeros opticamente ativos (R)- e (S)- podem ser preparados, por exemplo, usando-se síntons quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos usando-se técnicas convencionais.

[0091] O "excesso enantiomérico" ou "% de excesso enantiomérico" de uma composição pode ser calculado utilizando-se a equação mostrada abaixo. No exemplo mostrado abaixo, uma composição contém 90% de um enantiômero, por exemplo, um enantiômero S, e 10% do outro enantiômero, por exemplo, um enantiômero R.

ee = (90-10)/100 = 80%.

[0092] Assim, diz-se que uma composição contendo 90% de um enantiômero e 10% do outro enantiômero tem um excesso enantiomérico de 80%. Algumas composições descritas no presente documento contêm um excesso enantiomérico de pelo menos cerca de 1%, cerca de 5%, cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de

50%, cerca de 75%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 99% do enantiômero S. Em outras palavras, as composições contêm um excesso enantiomérico do enantiômero S sobre o enantiômero R. Em outras modalidades, algumas composições descritas no presente documento contêm um excesso enantiomérico de pelo menos cerca de 1%, cerca de 5%, cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 75%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 99% do enantiômero R. Em outras palavras, as composições contêm um excesso enantiomérico do enantiômero R sobre o enantiômero S.

[0093] Por exemplo, um isômero/enantiômero pode, em algumas modalidades, ser fornecido substancialmente isento do enantiômero correspondente, e também pode ser chamado de "opticamente enriquecido", "enantiomericamente enriquecido", "enantiomericamente puro" e "não racêmico", conforme usado de forma intercambiável no presente documento. Esses termos se referem a composições em que a quantidade de um enantiômero é maior que aquela quantidade de um enantiômero em uma mistura de controle da composição racêmica (por exemplo, maior que 1:1, em peso). Por exemplo, uma preparação enantiomericamente enriquecida do enantiômero S, significa uma preparação do composto tendo mais que cerca de 50%, em peso, do enantiômero em relação ao peso total da preparação (por exemplo, peso total de isômeros S e R), como pelo menos cerca de 75%, em peso, adicionalmente como pelo menos cerca de 80%, em peso. Em algumas modalidades, o enriquecimento pode ser muito maior que cerca de 80%, em

peso, fornecendo uma preparação "substancialmente enantiomericamente enriquecida", "substancialmente enantiomericamente pura" ou "substancialmente não racêmica", que se refere a preparações de composições que têm pelo menos cerca de 85 %, em peso, do enantiômero em relação ao peso total da preparação, como pelo menos cerca de 90%, em peso, e adicionalmente como pelo menos cerca de 95%, em peso. Em certas modalidades, o composto fornecido no presente documento é constituído de pelo menos cerca de 90%, em peso, de um enantiômero. Em outras modalidades, o composto é constituído de pelo menos cerca de 95%, cerca de 98% ou cerca de 99%, em peso, de um enantiômero.

[0094] Em algumas modalidades, o composto é uma mistura racêmica de isômeros (S)- e (R)-. Em outras modalidades, é fornecida no presente documento uma mistura de compostos em que há predominantemente compostos individuais da mistura em uma configuração isomérica (S)- ou (R)-. Por exemplo, em algumas modalidades, a mistura de composto tem um excesso enantiomérico (S) maior que cerca de 10%, maior que cerca de 20%, maior que cerca de 30%, maior que cerca de 40%, maior que cerca de 50%, maior que cerca de 55%, maior que cerca de 60%, maior que cerca de 65%, maior que cerca de 70%, maior que cerca de 75%, maior que cerca de 80%, maior que cerca de 85%, maior que cerca de 90%, maior que cerca de 95%, maior que cerca de 96%, maior que cerca de 97%, maior que cerca de 98% ou maior que cerca de 99%. Em algumas modalidades, a mistura de composto tem um excesso enantiomérico (S) de cerca de 55%, cerca de 60%, cerca de

65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99% ou cerca de 99,5%, ou mais. Em algumas modalidades, a mistura de composto tem um excesso enantiomérico (S) de cerca de 55% a cerca de 99,5%, cerca de 60% a cerca de 99,5%, cerca de 65% a cerca de 99,5%, cerca de 70% a cerca de 99,5%, cerca de 75% a cerca de 99,5%, cerca de 80% a cerca de 99,5%, cerca de 85% a cerca de 99,5%, cerca de 90% a cerca de 99,5%, cerca de 95% a cerca de 99,5%, cerca de 96% a cerca de 99,5%, cerca de 97% a cerca de 99,5%, cerca de 98% a cerca de 99,5% ou cerca de 99% a cerca de 99,5%, ou mais que cerca de 99,5%.

[0095] Em outras modalidades, a mistura de composto tem um excesso enantiomérico (ft) maior que cerca de 10%, maior que cerca de 20%, maior que cerca de 30%, maior que cerca de 40%, maior que cerca de 50%, maior que cerca de 55%, maior que cerca de 60%, maior que cerca de 65%, maior que cerca de 70%, maior que cerca de 75%, maior que cerca de 80%, maior que cerca de 85%, maior que cerca de 90%, maior que cerca de 95%, maior que cerca de 96%, maior que cerca de 97%, maior que cerca de 98% ou maior que cerca de 99%. Em algumas modalidades, a mistura de composto tem um excesso enantiomérico (S) de cerca de 55%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99% ou cerca de 99,5%, ou mais. Em algumas modalidades, a mistura de composto tem um excesso enantiomérico (ft) de cerca de 55% a cerca de

99,5%, cerca de 60% a cerca de 99,5%, cerca de 65% a cerca de 99,5%, cerca de 70% a cerca de 99,5%, cerca de 75% a cerca de 99,5%, cerca de 80% a cerca de 99,5%, cerca de 85% a cerca de 99,5%, cerca de 90% a cerca de 99,5%, cerca de 95% a cerca de 99,5%, cerca de 96% a cerca de 99,5%, cerca de 97% a cerca de 99,5%, cerca de 98% a cerca de 99,5% ou cerca de 99% a cerca de 99,5%, ou mais que cerca de 99,5%.

[0096] Em outras modalidades, a mistura de composto contém entidades químicas idênticas exceto por suas orientações estereoquímicas, isto é, isômeros (S) ou (ft). Por exemplo, se um composto revelado no presente documento tiver uma unidade -CH(R), e R não for hidrogênio, então, o -CH(R)- está em uma orientação estereoquímica (S) ou (R) para cada uma das entidades químicas idênticas (isto é, estereoisômeros (S) ou (S)). Em algumas modalidades, a mistura de entidades químicas idênticas (isto é, mistura de estereoisômeros) é uma mistura racêmica de isômeros (S) e (R). Em uma outra modalidade, a mistura das entidades químicas idênticas (isto é, mistura de estereoisômeros) contém predominantemente isômero (S) ou predominantemente isômero (ft). Por exemplo, em algumas modalidades, o isômero (S) na mistura de entidades químicas idênticas (isto é mistura de estereoisômeros) está presente em cerca de 55%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99% ou cerca de 99,5%, em peso, ou mais, em relação ao peso total da mistura de isômeros (S) e (ft). Em algumas modalidades, o

isômero (S) na mistura de entidades químicas idênticas (isto é, mistura de estereoisômeros) está presente em um excesso de estereoisômeros (S)) de cerca de 10% a cerca de 99,5%, cerca de 20% a cerca de 99,5%, cerca de 30% a cerca de 99,5%, cerca de 40% a cerca de 99,5%, cerca de 50% a cerca de 99,5%, cerca de 55% a cerca de 99,5%, cerca de 60% a cerca de 99,5%, cerca de 65% a cerca de 99,5%, cerca de 70% a cerca de 99,5%, cerca de 75% a cerca de 99,5%, cerca de 80% a cerca de 99,5%, cerca de 85% a cerca de 99,5%, cerca de 90% a cerca de 99,5%, cerca de 95% a cerca de 99,5%, cerca de 96% a cerca de 99,5%, cerca de 97% a cerca de 99,5%, cerca de 98% a cerca de 99,5% ou cerca de 99% a cerca de 99,5%, ou mais que cerca de 99,5%.

[0097] Em outras modalidades, o isômero (ft) na mistura de entidades químicas idênticas (isto é mistura de estereoisômeros) está presente em cerca de 55%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99% ou cerca de 99,5%, em peso, ou mais, em relação ao peso total da mistura de isômeros (S) e (ft). Em algumas modalidades, os isômeros (ft) na mistura de entidades químicas idênticas (isto é, mistura de estereoisômeros) estão presentes em um excesso enantiomérico (ft) de cerca de 10% a cerca de 99,5%, cerca de 20% a cerca de 99,5%, cerca de 30% a cerca de 99,5%, cerca de 40% a cerca de 99,5%, cerca de 50% a cerca de 99,5%, cerca de 55% a cerca de 99,5%, cerca de 60% a cerca de 99,5%, cerca de 65% a cerca de 99,5%, cerca de 70% a

cerca de 99,5%, cerca de 75% a cerca de 99,5%, cerca de 80% a cerca de 99,5%, cerca de 85% a cerca de 99,5%, cerca de 90% a cerca de 99,5%, cerca de 95% a cerca de 99,5%, cerca de 96% a cerca de 99,5%, cerca de 97% a cerca de 99,5%, cerca de 98% a cerca de 99,5% ou cerca de 99% a cerca de 99,5%, ou mais que cerca de 99,5%.

[0098] Os enantiômeros podem ser isolados de misturas racêmicas por qualquer método conhecido pelos versados na técnica, incluindo cromatografia líquida de alta pressão quiral (HPLC), a formação e cristalização de sais quirais, ou preparados por síntese assimétrica. Consulte, por exemplo, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Jacques, Ed., Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Stereochemistry of Carbon Compounds (E.L. Eliel, Ed., McGraw-Hill, NY, 1962); e Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

[0099] Em certas modalidades, a forma farmaceuticamente aceitável é um tautômero. Conforme usado no presente documento, o termo "tautômero” é um tipo de isômero que inclui dois ou mais compostos interconversíveis que resultam de pelo menos uma migração formal de um átomo de hidrogênio e pelo menos uma mudança em valência (por exemplo, uma ligação simples a uma ligação dupla, uma ligação tripla a uma ligação dupla, ou uma ligação tripla a uma ligação simples, ou vice-versa). "Tautomerização" inclui tautomerização prototrópica ou por deslocamento de prótons, que é considerada um subconjunto de química de ácido-base.

"Tautomerização prototrópica" ou "tautomerização por deslocamento de prótons" envolve a migração de um próton acompanhada por mudanças na ordem de ligação. A razão exata dos tautômeros depende de vários fatores, incluindo temperatura, solvente e pH. Quando a tautomerização é possível (por exemplo, em solução), um equilíbrio químico de tautômeros pode ser obtido. As tautomerizações (isto é, a reação que fornece um par tautomérico) podem ser catalisadas por ácido ou base, ou podem ocorrer sem a ação ou presença de um agente externo. As tautomerizações exemplificadoras incluem, mas não se limitam a, tautomerizações de ceto-enol; amida-imida; lactam-lactim; enamina-imina; e enamina-(diferente) enamina. Um exemplo específico de tautomerização ceto-enol é a interconversão de tautômeros pentano-2,4-diona e 4-hidróxipent-3-en-2-ona. Outro exemplo de tautomerização é a tautomerização fenol-ceto. Um exemplo específico de tautomerização fenol-ceto é a interconversão de tautômeros piridin-4-ol e piridin-4(1H)-ona.

[0100] Exceto onde especificado em contrário, as estruturas mostradas no presente documento também se destinam a incluir compostos que se diferem apenas na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, compostos tendo as presentes estruturas para a substituição ou enriquecimento de um hidrogênio por deutérico ou trítio em um ou mais átomos na molécula, ou a substituição ou enriquecimento de um carbono por ^{13}C ou ^{14}C em um ou mais átomos na molécula, estão dentro do escopo dessa revelação. Em uma modalidade, são fornecidos no

presente documento compostos isotopicamente identificados tendo um ou mais átomos de hidrogênio substituídos ou enriquecidos por deutério. Em uma modalidade, são fornecidos no presente documento compostos isotopicamente identificados tendo um ou mais átomos de hidrogênio substituídos ou enriquecidos por trítio. Em uma modalidade, são fornecidos no presente documento compostos isotopicamente identificados tendo um ou mais átomos de carbono substituídos ou enriquecidos por ^{13}C. Em uma modalidade, são fornecidos no presente documento compostos isotopicamente identificados tendo um ou mais átomos de carbono substituídos ou enriquecidos por ^{14}C.

[0101] A revelação também abrange compostos isotopicamente identificados que são idênticos àqueles citados no presente documento, exceto que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa geralmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos revelados incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor e cloro, como, por exemplo, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F e ^{36}Cl, respectivamente. Certos compostos isotopicamente identificados revelados (por exemplo, aqueles identificados com ^{3}H e/ou ^{14}C) são úteis em ensaios de distribuição de composto e/ou tecido de substrato. Isótopos tritiados (isto é, ^{3}H) e de 14 carbonos (isto é, ^{14}C) podem permitir uma facilidade de preparação e capacidade de detecção. Ademais,

a substituição por isótopos mais pesados como deutério (isto é, ^{2}H) pode proporcionar certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica (por exemplo, meia-vida in vivo aumentada ou exigências de dosagem reduzidas). Os compostos isotopicamente identificados revelados podem ser geralmente preparados substituindo-se um reagente isotopicamente identificado por um reagente não isotopicamente identificado. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento compostos que também podem conter proporções não-naturais de isótopos atômicos em um ou mais átomos que constituem tais compostos. Todas as variações isotrópicas dos compostos conforme revelado no presente documento, sejam radioativos ou não, são abrangidas dentro do escopo da presente revelação.

[0102] “Veículo farmaceuticamente aceitável" ou "excipiente farmaceuticamente aceitável" inclui todo e qualquer solvente, meio de dispersão, revestimento, agente antibacteriano e antifúngico, agente isotônico e retardante de absorção e similares. O uso de tais meios e agentes para substâncias farmaceuticamente ativas é bem conhecido na técnica. Exceto na medida em que qualquer meio ou agente convencional é incompatível com o ingrediente ativo, seu uso nas composições terapêuticas conforme revelado no presente documento é contemplado. Ingredientes ativos suplementares também podem ser incorporados nas composições farmacêuticas.

[0103] As definições de grupos funcionais e termos químicos específicos são descritas em mais detalhes abaixo.

[0104] Os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica dos Elementos, versão CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª edição, interior da capa, e grupos funcionais específicos são geralmente definidos como descrito neste. Adicionalmente, os princípios gerais de química orgânica, bem como porções funcionais específicas e reatividade, são descritos em Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March 's Advanced Organic Chemistry, 5ª edição, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; e Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3ª edição, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

[0105] Quando uma faixa de valores é listada, pretende-se abranger cada valor e subfaixa dentro da faixa. Por exemplo, "alquila C_{1-6}" pretende abranger alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-6}, C_{2-5}, C_{2-4}, C_{2-3}, C_{3-6}, C_{3-5}, C_{3-4}, C_{4-6}, C_{4-5} e C_{-6}.

[0106] "Alquila" se refere a um radical de cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada que consiste somente em átomos de carbono e hidrogênio, não contendo instauração, tendo, em algumas modalidades, a partir de um a dez átomos de carbono (por exemplo, alquila C_1-C_{10}). Alquila de cadeia linear ou normal se refere a uma alquila sem ramificação, por exemplo, metila, etila, n-propila. Sempre que aparece no presente documento, uma faixa numérica como "1 a 10" se refere a cada número inteiro na dada faixa; por

exemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que o grupo alquila pode consistir em 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, etc., até e incluindo 10 átomos de carbono, embora a presente definição também abranja a ocorrência do termo "alquila" em que nenhuma faixa numérica é designada. Em algumas modalidades, uma alquila é um grupo alquila C_1-C_6. Em algumas modalidades, os grupos alquila têm 1 a 10, 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono. As alquilas de cadeia linear saturadas representativas incluem, mas não se limitam a, -metila, -etila, -n-propila, -n-butila, -n-pentila e -n-hexila; embora alquilas ramificadas saturadas incluam, mas não se limitem a, -isopropila, -sec-butila, -isobutila, -terc-butila, -isopentila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, 4-metilpentila, 2-metilexila, 3-metilexila, 4-metilexila, 5-metilexila, 2,3-dimetilbutila, e similares. A alquila é ligada à molécula original por uma ligação simples. Exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, um grupo alquila é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes que incluem independentemente: acila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquilarila, cicloalquila, aralquila, arila, arilóxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, hidróxi, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonila, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, silila, sulfinila, sulfonila,

sulfonamidila, sulfoxila, sulfonato, ureia, -$Si(R^a)_3$, -OR^a, -SRa, -$OC(O)$-R^a, -$N(R^a)_2$, -$C(O)R^a$, -$C(O)OR^a$, -$OC(O)N(R^a)_2$, -$C(O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)C(O)OR^a$, -$N(R^a)C(O)R^a$, -$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$, -$N(R^a)S(O)_{tR}{}^a$ (em que t é 1 ou 2), -$S(O)tOR^a$ (em que t é 1 ou 2), -$S(O)_tN(R^a)_2$ (em que t é 1 ou 2), ou -O-$P(=O)(OR^a)_2$, em que cada R^a é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, e cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída conforme definido no presente documento.

[0107] "Peraloalquila" se refere a um grupo alquila em que todos os átomos de hidrogênio foram substituídos por um halogênio selecionado a partir de fluoro, cloro, bromo e iodo. Em algumas modalidades, todos os átomos de hidrogênio são substituídos por fluoro. Em algumas modalidades, todos os átomos de hidrogênio são substituídos por cloro. Exemplos de grupos peraloalquila incluem -CF_3, -CF_2CF_3, -$CF_2CF_2CF_3$, -CCl_3, -CFC_{12}, -CF_2Cl e similares. "Haloalquila" se refere a um grupo alquila em que um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos por um halogênio independentemente selecionado a partir de fluoro, cloro, bromo e iodo.

[0108] "Alquil-cicloalquila" se refere a um radical -(alquil)cicloalquila em que alquila e cicloalquila são conforme revelado no presente documento e que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes descritos como substituintes adequados para alquila e

cicloalquila, respectivamente. A "alquil-cicloalquila" é ligada à estrutura molecular original através do grupo alquila. Os termos "alquenil-cicloalquila" e "alquinil-cicloalquila" refletem a descrição acima de "alquil-cicloalquila" em que o termo "alquila" é substituído por "alquenila" ou "alquinila" respectivamente, e "alquenila" ou "alquinila" são conforme descrito no presente documento.

[0109] "Alquilarila" se refere a um radical -(alquil)arila em que arila e alquila são conforme revelado no presente documento e são opcionalmente substituídas por um ou mais dos substituintes descritos como substituintes adequados para arila e alquila, respectivamente. A "alquilarila" é ligada à estrutura molecular original através do grupo alquila. Os termos "-(alquenil)arila" e "-(alquinil)arila" refletem a descrição acima de "-(alquil)arila" em que o termo "alquila" é substituído por "alquenila" ou "alquinila" respectivamente, e "alquenila" ou "alquinila" são conforme descrito no presente documento.

[0110] "Alquil-heteroarila" se refere a um radical -(alquil)heteroarila em que heteroarila e alquila are conforme revelado no presente documento e são opcionalmente substituídas por um ou mais dos substituintes descritos como substituintes adequados para heteroarila e alquila, respectivamente. A "alquil-heteroarila" é ligada à estrutura molecular original através do grupo alquila. Os termos "-(alquenil)heteroarila" e "-(alquinil)heteroarila" refletem a descrição acima de "-(alquil)heteroarila" em que o termo "alquila" é substituído por "alquenila" ou

"alquinila" respectivamente, e "alquenila" ou "alquinila" são conforme descrito no presente documento.

[0111] "Alquil-heterociclila" se refere a um radical -(alquil)heterociclila em que alquila e heterociclila são conforme revelado no presente documento e são opcionalmente substituídas por um ou mais dos substituintes descritos como substituintes adequados para heterociclila e alquila, respectivamente. A "alquil-heterociclila" é ligada à estrutura molecular original através do grupo alquila. Os termos "-(alquenil)heterociclila" e "-(alquinil)heterociclila" refletem a descrição acima de "-(alquil)heterociclila" em que o termo "alquila" é substituído por "alquenila" ou "alquinila", respectivamente, e "alquenila" ou "alquinila" são conforme descrito no presente documento.

[0112] "Alquenila" se refere a um grupo radical de cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificado que consiste somente em átomos de carbono e hidrogênio, contendo pelo menos uma ligação dupla e, em algumas modalidades, tendo a partir de dois a dez átomos de carbono (isto é, alquenila C_2-C_{10}). Sempre que aparece no presente documento, uma faixa numérica como "2 a 10" se refere a cada número inteiro na dada faixa; por exemplo, "2 a 10 átomos de carbono" significa que o grupo alquenila pode consistir em 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, etc., até e incluindo 10 átomos de carbono. Em certas modalidades, uma alquenila compreende dois a oito átomos de carbono. Em outras modalidades, uma alquenila compreende

dois a cinco átomos de carbono (por exemplo, alquenila C_2-C_5). A alquenila é ligada à estrutura molecular original por uma ligação simples, por exemplo, etenila (isto é, vinila), prop-1-enila (isto é, alila), but-1-enila, pent-1-enila, penta-1,4-dienila, e similares. A uma ou mais ligações duplas carbono-carbono podem ser internas (como em 2-butenila) ou terminais (como em 1-butenila). Exemplos de grupos alquenila C_{2-4} incluem etenila (C_2), 1-propenila (C_3), 2-propenila (C_3), 1-butenila (C_4), 2-butenila (C_4), butadienila (C_4) e similares. Exemplos de grupos alquenila C_{2-6} incluem os grupos alquenila C_{2-4} anteriormente mencionados bem como pentenila (C_5), pentadienila (C_5), hexenila (C_6), e similares. Exemplos adicionais de alquenila incluem heptenila (C_7), octenila (C_8), octatrienila (C_8), e similares. Exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, um grupo alquenila é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes que independentemente incluem: acila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquilarila, cicloalquila, aralquila, arila, arilóxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, hidróxi, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonila, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, silila, sulfinila, sulfonila, sulfonamidila, sulfoxila, sulfonato, ureia, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, -SRa, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, -

$N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_{tR}{}^a$ (em que t é 1 ou 2), -S(O)tOR^a (em que t é 1 ou 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (em que t é 1 ou 2), ou $-O-P(=O)(OR^a)_2$, em que cada Ra é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, e cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída conforme definido no presente documento.

[0113] "Alquinila" se refere a um radical de cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada que consiste somente em átomos de carbono e hidrogênio, contendo pelo menos uma ligação tripla, tendo, em algumas modalidades, a partir de dois a dez átomos de carbono (isto é, alquinila C_2-C_{10}). Sempre que aparece no presente documento, uma faixa numérica como "2 a 10" se refere a cada número inteiro na dada faixa; por exemplo, "2 a 10 átomos de carbono" significa que o grupo alquinila pode consistir em 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, etc., até e incluindo 10 átomos de carbono. Em certas modalidades, uma alquinila compreende dois a oito átomos de carbono. Em outras modalidades, uma alquinila tem dois a cinco átomos de carbono (por exemplo, alquinila C_2-C_5). A alquinila é ligada à estrutura molecular original por uma ligação simples, por exemplo, etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila, e similares. Exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, um grupo alquinila é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes que independentemente incluem: acila, alquila, alquenila,

alquinila, alcóxi, alquilarila, cicloalquila, aralquila, arila, arilóxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, hidróxi, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonila, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, silila, sulfinila, sulfonila, sulfonamidila, sulfoxila, sulfonato, ureia, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, -SRa, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_{tR}{}^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)tOR^a$(em que t é 1 ou 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (em que t é 1 ou 2), ou $-O-P(=O)(OR^a)_2$, em que cada R^a é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, e cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída conforme definido no presente documento.

[0114] O termo "alcóxi" se refere ao grupo -O-alquila (em algumas modalidades, incluindo a partir de 1 a 10 átomos de carbono), de uma configuração linear, ramificada, cíclica e combinações das mesmas, ligado à estrutura molecular original através de um oxigênio. Exemplos incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, ciclopropilóxi, cicloexilóxi e similares. "Alcóxi inferior" se refere a grupos alcóxi contendo um a seis carbonos. Em algumas modalidades, alcóxi C_{1-4} é um grupo alcóxi que abrange tanto alquilas de cadeia linear como ramificada a

partir de 1 a 4 átomos de carbono. Exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, um grupo alcóxi é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes que independentemente incluem: acila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquilarila, cicloalquila, aralquila, arila, arilóxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, hidróxi, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonila, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, silila, sulfinila, sulfonila, sulfonamidila, sulfoxila, sulfonato, ureia, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, -SRa, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_{tR}{}^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)tOR^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (em que t é 1 ou 2), ou $-O-P(=O)(OR^a)_2$, em que cada R^a é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, e cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída conforme definido no presente documento. Os termos "alquenóxi" e "alquinóxi" refletem a descrição acima de "alcóxi" em que o prefixo "alc" é substituído por "alquen" ou "alquin" respectivamente, e os termos "alquenila" ou "alquinila" originais são conforme descrito no presente documento.

[0115] O termo "alcóxi carbonila" se refere a

um grupo da fórmula (alcóxi)(C=O)- ligado à estrutura molecular original através do carbono carbonila (em algumas modalidades, tendo a partir de 1 a 10 átomos de carbono). Assim, um grupo alcóxicarbonila C_1-C_6 compreende um grupo alcóxi tendo a partir de 1 a 6 átomos de carbono ligados através de seu oxigênio a um ligante carbonila. A designação C_1-C_6 não inclui o carbono carbonila na contagem de átomos. "Alcóxicarbonila inferior" se refere a um grupo alcóxi carbonila em que a porção alquila do grupo alcóxi é um grupo alquila inferior. Em algumas modalidades, alcóxicarbonila C_1-C_4 compreende um grupo alcóxi que abrange grupos alcóxi tanto de cadeia linear como ramificada a partir de 1 a 4 átomos de carbono. Exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, um grupo alcóxicarbonila é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes que independentemente incluem: acila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquilarila, cicloalquila, aralquila, arila, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, hidróxi, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonila, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, silila, sulfinila, sulfonila, sulfonamidila, sulfoxila, sulfonato, ureia, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, -SRa, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_{tR}{}^a$(em que t é 1 ou 2), $-S(O)tOR^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (em que t é 1 ou 2), ou -O-

$P(=O)(OR^a)_2$, em que cada R^a é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila, e cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída conforme definido no presente documento. Os termos "alquenóxicarbonila" e "alquinóxicarbonila" refletem a descrição acima de "alcóxicarbonila" em que o prefixo "alc" é substituído por "alquen" ou "alquin" respectivamente, e os termos "alquenila" ou "alquinila" originais são conforme descrito no presente documento.

[0116] "Acila" se refere a grupos R-C(O)- como, mas não se limitam a, H, (alquila)-C(O)-, (alquenila)-C(O)-, (alquinila)-C(O)-, (arila)-C(O)-, (cicloalquila)-C(O)-, (heteroarila)-C(O)-, (heteroalquila)-C(O)-, e (heterocicloalquila)-C(O)-, em que o grupo é ligado à estrutura molecular original através da funcionalidade de carbonila. Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um radical cila C_1-C_{10} que se refere ao número total de átomos na cadeia ou anel, por exemplo, da porção alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloexila, heteroarila ou heterocicloalquila além do carbono carbonila de acila. Por exemplo, uma acila C_4 tem três outros átomos no anel ou cadeia além de carbonila. Se o radical R é heteroarila ou heterocicloalquila, os átomos hetero no anel ou cadeia contribuem para o número total de átomos na cadeia ou anel. Exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, o "R" de um grupo acilóxi pode ser opcionalmente

substituído por um ou mais substituintes que independentemente incluem: acila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquilarila, cicloalquila, aralquila, arila, arilóxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, hidróxi, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonila, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, silila, sulfinila, sulfonila, sulfonamidila, sulfoxila, sulfonato, ureia, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, -SRa, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)tR^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)tOR^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (em que t é 1 ou 2), ou $-O-P(=O)(OR^a)_2$, em que cada R^a é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila, e cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída conforme definido no presente documento.

[0117] "Aciloxi" se refere a um radical R(C=O)O- em que "R" pode ser H, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, arila, cicloexila, heteroarila, ou heterocicloalquila, que são conforme descrito no presente documento. O grupo aciloxi é ligado à estrutura molecular original através da funcionalidade de oxigênio. Em algumas modalidades, um grupo aciloxi é um radical aciloxi C_1-C_4 que se refere ao número

total de átomos na cadeia ou anel da porção alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloexila, heteroarila ou heterocicloalquila do grupo acilóxi além do carbono carbonila de acila, por exemplo, a acilóxi C_4 tem três outros átomos no anel ou cadeia além de carbonila. Se o radical R for heteroarila ou heterocicloalquila, os átomos hetero no anel ou cadeia contribuem para o número total de átomos na cadeia ou anel.

[0118] Exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, o "R" de um grupo acilóxi é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes que independentemente incluem: acila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquilarila, cicloalquila, aralquila, arila, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, hidroxi, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonila, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, silila, sulfinila, sulfonila, sulfonamidila, sulfoxila, sulfonato, ureia, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, -SRa, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_{tR}{}^a$(em que t é 1 ou 2), $-S(O)tOR^a$(em que t é 1 ou 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (em que t é 1 ou 2), ou $-O-P(=O)(OR^a)_2$, em que cada R^a é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquil e

cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída conforme definido no presente documento.

[0119] "Amino" ou "amina" se refere a um grupo radical $-N(R^b)_2$, $-N(R^b)Rb-$, ou $-R^bN(R^b)R^b-$, em que cada R^b é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila (ligados através de um carbono em cadeia), cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila (ligadas através de um carbono no anel), heterocicloalquilalquila, heteroarila (ligadas através de um carbono no anel), e heteroarilalquila, exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, cada uma das porções pode ser, por si só, opcionalmente substituída conforme descrito no presente documento. Quando um grupo $-N(R^b)_2$ tem dois R^b em vez hidrogênio, o mesmo pode ser combinado com átomo de nitrogênio para formar um anel de 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 membros. Por exemplo, $-N(R^b)_2$ destina-se a incluir, mas não se limita a, 1-pirrolidinila e 4-morfolinila. Exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, um grupo amino é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes que independentemente incluem: acila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquilarila, cicloalquila, aralquila, arila, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, hidróxi, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonila, nitro, oxo, fosfato,

fosfonato, fosfinato, silila, sulfinila, sulfonila, sulfonamidila, sulfoxila, sulfonato, ureia, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SRa$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_{tR}{}^a$(em que t é 1 ou 2), $-S(O)tOR^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (em que t é 1 ou 2), ou $-O-P(=O)(OR^a)_2$, em que cada R^a é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila, e cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída conforme definido no presente documento.

Os termos "amina" e "amino" também podem se referir a N-óxidos dos grupos $-N^+(H)(R^a)O^-$, e $-N^+(R^a)(R^a)O^-$, em que R^a é conforme descrito acima, em que o N-óxido é ligado à estrutura molecular original através do átomo de N. Os N-óxidos podem ser preparados por meio do tratamento do grupo amino correspondente com, por exemplo, hidrogênio peróxido ou ácido m-cloroperoxibenzoico. O versado na técnica conhece as condições de reação para realizar a N-oxidação.

"Amida" ou "amido" se refere a uma porção química com a fórmula $-C(O)N(R^b)_2$ ou $-NR^bC(O)R^b$, em que R^b é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila (ligados através de um carbono em cadeia), cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila (ligadas através de um carbono em cadeia),

heterocicloalquilalquila, heteroarila (ligadas através de um carbono em cadeia), e heteroarilalquila, exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, cada uma das porções, por si só, pode ser opcionalmente substituída conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, um radical amido ou amida é um radical Q-C_4 amido ou amida C_1-C_4, que inclui a amido-carbonila no número total de carbonos no radical. Quando um -C(O)N(R^b)$_2$ tem dois R^b em vez de hidrogênio, os mesmos podem ser combinados com o átomo de nitrogênio para formar um anel de 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 membros. Por exemplo, uma porção N(R^b)$_2$ de um radical -C(O)N(R^b)$_2$ destina-se a incluir, mas não se limita a, 1-pirrolidinila e 4-morfolinila. Exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, um grupo amido R^b é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes que = independentemente incluem: acila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquilarila, cicloalquila, aralquila, arila, arilóxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, hidróxi, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonila, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, silila, sulfinila, sulfonila, sulfonamidila, sulfoxila, sulfonato, ureia, -Si(R^a)$_3$, -OR^a, -SRa, -OC(O)-R^a, -N(R^a)$_2$, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)$_2$, -C(O)N(R^a)$_2$, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)$_2$, -N(R^a)C(NRa)N(R^a)$_2$, -N(R^a)S(O)$_{tR}{}^a$ (em que t é 1 ou 2), -S(O)tOR^a (em que t é 1 ou 2), -S(O)$_t$N(R^a)$_2$ (em que t é 1 ou

2), ou -O-P(=O)(OR^a)$_2$, em que cada R^a é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila, e cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída conforme definido no presente documento.

[0120] O termo "amida" ou "amido" é inclusivo de um aminoácido ou uma molécula de peptídeo. Qualquer cadeia lateral de amina, hidróxi, ou carboxila nos compostos descritos no presente documento pode ser transformada em um grupo amida. Os procedimentos e grupos específicos para produzir tais amidas são conhecidos para os versados na técnica e podem ser prontamente encontrados em fontes de referência como Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edição, John Wiley & Sons, New York, NY, 2006, que está incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade.

[0121] "Amidino" se refere aos radicais -C(=NRb)N(R^b)$_2$, -N(R^b)-C(=NR^b-R^b, e -N(R^b)-C(=NR^b)-, em que cada R^b é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila (ligados através de um carbono em cadeia), cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila (ligadas através de um carbono em cadeia), heterocicloalquilalquila, heteroarila (ligadas através de um carbono em cadeia), e heteroarilalquila, exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, cada uma das porções, por si só, pode ser

opcionalmente substituída conforme descrito no presente documento.

[0122] "Arila" se refere a um radical com seis a quatorze átomos no anel (por exemplo, arila C_6-C_{14} ou C_6-C_{10}) que tem pelo menos um anel carbocíclico tendo um sistema de elétrons pi conjugados que é aromático (por exemplo, tendo 6, 10, ou 14 % de elétrons compartilhados em uma matriz cíclica) (por exemplo, fenila, fluorenila e naftila). Em uma modalidade, radicais bivalentes formados a partir de derivados de benzeno substituídos e tendo as valências livres em átomos no anel são denominados como radicais fenileno substituídos. Em outras modalidades, os radicais bivalentes derivados de radicais hidrocarboneto monocíclicos ou policíclicos univalentes cujos nomes terminam em "-ila" mediante a remoção de um átomo de hidrogênio do átomo de carbono com a valência livre são denominados adicionando-se "-ideno" ao nome do radical univalente correspondente, por exemplo, um grupo naftila com dois pontos de ligação é denominado naftilideno. Sempre que aparece no presente documento, uma faixa numérica como "arila 6 a 10 " se refere a cada número inteiro na dada faixa; por exemplo, "6 a 10 átomos no anel" significa que o grupo arila pode consistir em 6 átomos no anel, 7 átomos no anel, etc., até e incluindo 10 átomos no anel. O termo inclui grupos monocíclicos ou policíclicos com fusão de anel (isto é, anéis que compartilham pares adjacentes de átomos no anel). Exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, uma porção arila pode ser opcionalmente

substituída por um ou mais substituintes que independentemente incluem: acila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquilarila, cicloalquila, aralquila, arila, arilóxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, hidróxi, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonila, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, silila, sulfinila, sulfonila, sulfonamidila, sulfoxila, sulfonato, ureia, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, -SRa, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_{tR}{}^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)tOR^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (em que t é 1 ou 2), ou $-O-P(=O)(OR^a)_2$, em que cada R^a é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila, e cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída conforme definido no presente documento. Em uma modalidade, exceto onde estabelecido em contrário, "arila" também inclui sistemas de anel em que o anel arila, conforme definido acima, é fundido com um ou mais grupos cicloalquila ou heterociclila em que o ponto de ligação à estrutura molecular original é sobre o anel arila.

[0123] "Aralquila" ou "arilalquila" se refere a um radical (aril)alquila em que arila e alquila são conforme revelado no presente documento e são opcionalmente

substituídas por um ou mais dos substituintes descritos como substituintes adequados para arila e alquila, respectivamente. A "aralquila" ou "arilalquila" é ligada à estrutura molecular original através do grupo alquila. Os termos "aralquenila/arilalquenila" e "aralquinila/arilalquinila" refletem a descrição acima de "aralquila/arilalquila" em que a "alquila" é substituída por "alquenila" ou "alquinila" respectivamente, e os termos "alquenila" ou "alquinila" são conforme descrito no presente documento.

[0124] "Azide" se refere a um radical -N3.

[0125] "Carbamato" se refere a qualquer um dos seguintes radicais: $-O-(C=O)-N(R^b)-$, $-O-(C=O)-N(R^b)_2$, $-N(R^b)-(C=O)-O-$, e $-N(R^b)-(C=O)-OR^b$, em que cada R^b é independentemente selecionado a partir de H, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila (ligados através de um carbono em cadeia), cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila (ligadas através de um carbono em cadeia), heterocicloalquilalquila, heteroarila (ligadas através de um carbono em cadeia), e heteroarilalquila, exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, cada uma das porções, por si só, pode ser opcionalmente substituída conforme descrito no presente documento.

[0126] "Carbonato" se refere a um radical -O-(C=O)-O- ou -O-(C=O)-OR, em que R pode ser hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, arila, cicloexila,

heteroarila, ou heterocicloalquila, que são conforme descrito no presente documento.

[0127] "Carbonila" se refere a um radical -(C=O)-.

[0128] "Carboxaldeído" se refere a um radical -(C=O)H.

[0129] "Carboxila" se refere a um radical -(C=O)OH.

[0130] "Ciano" se refere a um radical -CN.

[0131] "Cicloalquila," ou alternativamente, "carbociclila", se refere a um radical monocíclico ou policíclico que contém apenas carbono e hidrogênio, e pode ser saturado ou parcialmente insaturado. Os grupos cicloalquila parcialmente insaturados podem ser denominados "cicloalquenila" se o carbociclo contiver pelo menos uma ligação dupla, ou "cicloalquinila" se o carbociclo contiver pelo menos uma ligação tripla. Grupos cicloalquila incluem grupos que têm a partir de 3 a 10 átomos no anel (por exemplo, cicloalquila C_3-C_{10}). Sempre que aparece no presente documento, uma faixa numérica como "3 a 10" se refere a cada número inteiro na dada faixa; por exemplo, "3 a 10 átomos de carbono" significa que o grupo cicloalquila pode consistir em 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, etc., até e incluindo 10 átomos de carbono. O termo "cicloalquila" também inclui estruturas cíclicas de ponte e espiro-fundidas não contendo heteroátomos. O termo também inclui grupos monocíclicos ou policíclicos com fusão de anel (isto é, anéis que compartilham pares adjacentes de átomos

no anel) grupos. Em algumas modalidades, o mesmo é um radical cicloalquila C_3-C_8. Em algumas modalidades, o mesmo é um radical cicloalquila C_3-C_5. Exemplos ilustrativos de grupos cicloalquila incluem, mas não se limitam às seguintes porções: grupos carbociclila C_{3-6} incluem, sem limitação, ciclopropila (C_3), ciclobutila (C_4), ciclopentila (C_5), ciclopentenila (C_5), cicloexila (C_6), cicloexenila (C_6), cicloexadienila (C_6), e similares. Exemplos de grupos carbociclila C_{3-8} incluem os grupos carbociclila C_{3-6} anteriormente mencionados bem como cicloeptila (C_7), cicloeptadienila (C_7), cicloeptatrienila (C_7), ciclo-octila (C_8), biciclo[2.2.1]heptanila, biciclo[2.2.2]octanila, e similares. Exemplos de grupos carbociclila C_{3-10} incluem os grupos carbociclila C_{3-8} anteriormente mencionados bem como octaidro-1-indenila, decaidronaftalenila, espiro[4.5]decanila, e similares. Exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, um grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes que independentemente incluem: acila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquilarila, cicloalquila, aralquila, arila, arilóxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, hidróxi, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonila, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, silila, sulfinila, sulfonila, sulfonamidila, sulfoxila, sulfonato, ureia, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, -SRa, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, -

$C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_{tR}{}^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)tOR^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (em que t é 1 ou 2), ou $-O-P(=O)(OR^a)_2$, em que cada R^a é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila, e cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída conforme definido no presente documento. Em uma modalidade, exceto onde estabelecido em contrário, "cicloalquila" ou "carbociclila" também inclui sistemas de anel em que o anel cicloalquila ou carbociclila, conforme definido acima, é fundido com um ou mais grupos arila ou heteroarila em que o ponto de ligação à estrutura molecular original está no anel cicloalquila ou carbociclila.

[0132] "Cicloalquil-alquila" se refere a um radical -(cicloalquil)alquila em que cicloalquila e alquila são conforme revelado no presente documento e são are opcionalmente substituídas por um ou mais dos substituintes descritos como substituintes adequados para cicloalquila e alquila, respectivamente. A "cicloalquil-alquila" é ligada à estrutura molecular original através do grupo cicloalquila. Os termos "cicloalquil-alquenila" e "cicloalquil-alquinila" refletem a descrição acima de "cicloalquil-alquila" em que o termo "alquila" é substituído por "alquenila" ou "alquinila", respectivamente, e "alquenila" ou "alquinila" são conforme descrito no presente documento.

[0133] "Cicloalquil-heterocicloalquila" se

refere a um radical -(cicloalquil)heterociclilalquila em que cicloalquila e heterocicloalquila são conforme revelado no presente documento e são opcionalmente substituídas por um ou mais dos substituintes descritos como substituintes adequados para heterocicloalquila e cicloalquila, respectivamente. A "cicloalquil-heterocicloalquila" é ligada à estrutura molecular original através do grupo cicloalquila.

[0134] "Cicloalquil-heteroarila" se refere a um radical -(cicloalquil)heteroarila em que cicloalquila e heteroarila são conforme revelado no presente documento e são opcionalmente substituídas por um ou mais dos substituintes descritos como substituintes adequados para heteroarila e cicloalquila, respectivamente. A "cicloalquil-heteroarila" é ligada à estrutura molecular original através do grupo cicloalquila.

[0135] Conforme usado no presente documento, uma "ligação covalente" ou "ligação direta " se refere a uma ligação simples que une dois grupos.

[0136] "Éster" se refere a um radical de fórmula -COOR, em que R é selecionado a partir de alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila (ligados através de um carbono em cadeia), cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila (ligadas através de um carbono em cadeia), heterocicloalquilalquila, heteroarila (ligadas através de um carbono em cadeia), e heteroarilalquila. Qualquer cadeia lateral amina, hidróxi, ou carboxila nos compostos descritos

no presente documento pode ser esterificada. Os procedimentos e grupos específicos para produzir tais ésteres são conhecidos pelos versados na técnica e podem ser prontamente encontrados em fontes de referência como Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 2006, que está incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade. Exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, um grupo éster pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes que independentemente incluem: acila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquilarila, cicloalquila, aralquila, arila, arilóxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, hidróxi, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonila, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, silila, sulfinila, sulfonila, sulfonamidila, sulfoxila, sulfonato, ureia, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, -SRa, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_{tR}{}^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)tOR^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (em que t é 1 ou 2), ou $-O-P(=O)(OR^a)_2$, em que cada R^a é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila, e cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída

conforme definido no presente documento.

[0137] "Éter" se refere a um radical -R^b-O-R^b em que cada R^b é independentemente selecionado a partir de alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila (ligados através de um carbono em cadeia), cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila (ligadas através de um carbono em cadeia), heterocicloalquilalquila, heteroarila (ligadas através de um carbono em cadeia), e heteroarilalquila, exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, cada uma das porções, por si só, pode ser opcionalmente substituída conforme descrito no presente documento.

[0138] "Halo", "haleto", ou, alternativamente, "halogênio" significa fluoro, cloro, bromo ou iodo. Os termos "haloalquila," "haloalquenila," "haloalquinila" e "haloalcóxi" incluem estruturas alquila, alquenila, alquinila e alcóxi que são substituídas por um ou mais grupos halo ou por combinações dos mesmos. Por exemplo, os termos "fluoroalquila" e "fluoroalcóxi" incluem grupos haloalquila e haloalcóxi, respectivamente, em que o halo é flúor, como, mas não se limita a, trifluorometila, difluorometila. 2,2,2-trifluoroetila. 1-fluorometil-2-fluoroetila. e similares. Cada um dos grupos alquila, alquenila, alquinila e alcóxi é conforme definido no presente documento e pode ser, ainda, opcionalmente substituído conforme definido no presente documento.

[0139] "Heteroalquila", "heteroalquenila" e "heteroalquinila" incluem radicais alquila, alquenila e

alquinila, respectivamente, que têm um ou mais átomos na cadeia estrutural selecionados a partir de um átomo exceto carbono, por exemplo, oxigênio, nitrogênio, enxofre e fósforo, ou combinações dos mesmos. Uma faixa numérica pode ser fornecida, por exemplo, heteroalquila C_1-C_4 que se refere ao comprimento de cadeia no total, que nesse exemplo pode ser até 4 átomos de comprimento. Por exemplo, um radical -$CH_2OCH_2CH_3$ é chamado de uma heteroalquila "C_4", que inclui o centro de heteroátomo na descrição de comprimento de cadeia de átomo. Uma conexão à estrutura molecular original pode ocorrer tanto através de um heteroátomo como um carbono na cadeia de heteroalquila. Por exemplo, uma porção heteroalquil contendo A se refere a um grupo no qual pelo menos um dos átomos estruturais é um átomo de nitrogênio. Um ou mais heteroátomo(s) no radical heteroalquila podem ser opcionalmente oxidados. Um ou mais átomos de nitrogênio, se presentes, também podem ser opcionalmente quaternizados. Por exemplo, heteroalquila também inclui cadeias estruturais substituídas por um ou mais substituintes de óxido de nitrogênio (-O-). Os grupos heteroalquila exemplificadores incluem, sem limitação, éteres como metoxietanila(-$CH_2CH_2OCH_3$), etóximetanila(-$CH_2OCH_2CH_3$), (metoximetóxi)etanila(-CH_2CH_2-OCH_2OCH_3), (metoximetóxi)metanila(-$CH_2OCH_2OCH_3$) e (metoxietóxi)metanila(-$CH_2OCH_2CH_2OCH_3$), e similares; aminas como -$CH_2CH_2NHCH_3$, -$CH_2CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2NHCH_2CH_3$, -$CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$, e similares. Grupos heteroalquila, heteroalquenila e heteroalquinila podem ser opcionalmente

substituídos por um ou mais substituintes que independentemente incluem: acila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquilarila, cicloalquila, aralquila, arila, arilóxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, hidróxi, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonila, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, silila, sulfmila, sulfonila, sulfonamidila, sulfoxila, sulfonato, ureia, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, -SRa, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_{tR}{}^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)tOR^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (em que t é 1 ou 2), ou $-O-P(=O)(OR^a)_2$, em que cada R^a é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila, e cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída conforme definido no presente documento.

[0140] "Heteroalquil-arila" se refere a um radical -(heteroalquil)arila em que heteroalquila e arila são conforme revelado no presente documento e são opcionalmente substituídas por um ou mais dos substituintes descritos como substituintes adequados para heteroalquila e arila, respectivamente. A "heteroalquil-arila" é ligada à estrutura molecular original através de um átomo do grupo heteroalquila.

[0141] "Heteroalquil-heteroarila" se refere a um radical -(heteroalquil)heteroarila em que heteroalquila e heteroarila são conforme revelado no presente documento e são opcionalmente substituídas por um ou mais dos substituintes descritos como substituintes adequados para heteroalquila e heteroarila, respectivamente. A "heteroalquil-heteroarila" é ligada à estrutura molecular original através de um átomo do grupo heteroalquila.

[0142] "Heteroalquil-heterocicloalquila" se refere a um radical -(heteroalquil)heterocicloalquila em que heteroalquila e heterocicloalquila são conforme revelado no presente documento e são opcionalmente substituídas por um ou mais dos substituintes descritos como substituintes adequados para heteroalquila e heterocicloalquila, respectivamente. A "heteroalquil-heterocicloalquila" é ligada à estrutura molecular original através de um átomo do grupo heteroalquila.

[0143] "Heteroalquil-cicloalquila" se refere a um radical -(heteroalquil)cicloalquila em que heteroalquila e cicloalquila são conforme revelado no presente documento e são opcionalmente substituídas por um ou mais dos substituintes descritos como substituintes adequados para heteroalquila e cicloalquila, respectivamente. A "heteroalquil-cicloalquila" é ligada à estrutura molecular original através de um átomo do grupo heteroalquila.

[0144] "Heteroarila", ou alternativamente, "heteroaromático", se refere a um radical de um sistema de anel aromático monocíclico ou policíclico de 5 a 18 membros

(por exemplo, bicíclico ou tricíclico) system (por exemplo, tendo 6, 10 ou 14 π elétrons compartilhados em uma matriz cíclica) tendo átomos de carbono no anel e 1 a 6 heteroátomos no anel fornecidos no sistema de anel aromático, em que cada heteroátomo é independentemente selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre ("heteroarila de 5 a 18 membros"). Os sistemas de anel policíclicos heteroarila podem incluir um ou mais heteroátomos em um ou mais anéis. Sempre que aparece no presente documento, uma faixa numérica como "5 a 18" se refere a cada número inteiro na dada faixa; por exemplo, " 5 a 18 átomos no anel" significa que o grupo heteroarila pode consistir em 5 átomos no anel, 6 átomos no anel, 7 átomos no anel, 8 átomos no anel, 9 átomos no anel, 10 átomos no anel, etc., até e incluindo 18 átomos no anel. Em uma modalidade, radicais bivalentes derivados de radicais heteroarila univalentes cujos nomes terminam em "-ila" mediante a remoção de um átomo de hidrogênio do átomo com a valência livre são denominados adicionando-se "-ideno" ao nome do radical univalente correspondente, por exemplo, um grupo piridila com dois pontos de ligação é uma piridilideno.

[0145] Por exemplo, uma porção "heteroaromática" ou "heteroarila" contendo N se refere a um grupo aromático em que pelo menos um dos átomos estruturais do anel é um átomo de nitrogênio. Um ou mais heteroátomo(s) no radical heteroarila podem ser opcionalmente oxidados. Um ou mais átomos de nitrogênio, se presentes, também podem ser opcionalmente quaternizados. Heteroarila também inclui

sistemas de anel substituídos por um ou mais substituintes de óxido de nitrogênio (-O-), como N-óxidos de piridinila. A heteroarila é ligada à estrutura molecular original através de qualquer/quaisquer anel/anéis.

[0146] "Heteroarila" também inclui sistemas de anel em que o anel heteroarila, conforme definido acima, é fundido com u m ou mais grupos arila em que o ponto de ligação à estrutura molecular original está tanto no anel arila como heteroarila, ou em que o anel heteroarila, conforme definido acima, é fundido com um ou mais grupos cicloalquila ou heterociclila em que o ponto de ligação à estrutura molecular original está no anel heteroarila. Para grupos heteroarila policíclicos em que um anel não contém um heteroátomo (por exemplo, indolila, quinolinila, carbazolila e similares), o ponto de fixação à estrutura molecular original pode estar tanto no anel contendo um heteroátomo (por exemplo, 2-indolila) como no anel que não contém um heteroátomo (por exemplo, 5-indolila). Em algumas modalidades, um grupo heteroarila é um sistema de anel aromático de 5 a 10 membros tendo átomos de carbono no anel e 1 a 4 heteroátomos no anel fornecidos no sistema de anel aromático, em que cada heteroátomo é independentemente selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre ("heteroarila de 5 a 10 membros"). Em algumas modalidades, um grupo heteroarila é um sistema de anel aromático de 5 a 8 membros tendo átomos de carbono no anel e 1 a 4 heteroátomos no anel fornecidos no sistema de anel aromático, em que cada heteroátomo é independentemente

selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre ("heteroarila de 5 a 8 membros"). Em algumas modalidades, um grupo heteroarila é um sistema de anel aromático de 5 a 6 membros tendo átomos de carbono no anel e 1 a 4 heteroátomos no anel fornecidos no sistema de anel aromático, em que cada heteroátomo é independentemente selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre ("heteroarila de 5 a 6 membros"). Em algumas modalidades, a heteroarila de 5 a 6 membros tem 1 a 3 heteroátomos no anel independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre. Em algumas modalidades, a heteroarila de 5 a 6 membros tem 1 a 2 heteroátomos no anel independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre. Em algumas modalidades, a heteroarila de 5 a 6 membros tem 1 heteroátomo no anel selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre.

[0147] Exemplos de heteroarilas incluem, mas não se limitam a, azepinila, acridinila, benzimidazolila, benzindolila, 1,3-benzodioxolila, benzofuranila, benzooxazolila, benzo[*d*]tiazolila, benzotiadiazolila, benzo[*b*][1,4]dioxepinila, benzo[b][1,4]oxazinila, 1,4-benzodioxanila, benzonaftofuranila, benzoxazolila, benzodioxolila, benzodioxinila, benzoxazolila, benzopiranila, benzopiranonila, benzofuranila, benzofuranonila, benzofurazanila, benzotiazolila, benzotienila (benzotiofenila), benzotieno[3,2-d]pirimidinila, benzotriazolila, benzo[4,6]imidazo[1,2-

a]piridinila, carbazolila, cinolinila, ciclopenta[d]pirimidinila, 6,7-diidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinila, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinila, 5,6-diíidrobenzo[h]cinolinila, 6,7-diidro-5H-benzo[6,7]cicloepta[1,2-c]piridazinila, dibenzofuranila, dibenzotiofenila, furanila, furazanila, furanonila, furo[3,2-c]piridinila, 5,6,7,8,9, 10-hexaidrociclooctа[d]pirimidinila, 5,6,7,8,9, 10-hexaidrociclooctа[d]piridazinila, 5,6,7,8,9,10-hexaidrociclooctа[d]piridinila, isotiazolila, imidazolila, indazolila, indolila, indazolila, isoindolila, indolinila, isoindolinila, isoquinolila, indolizinila, isoxazolila, 5,8-metano-5,6,7,8-tetraidroquinazolinila, naftiridinila, 1,6-naftiridinonila, oxadiazolila, 2-oxoazepinila, oxazolila, oxiranila, 5,6,6a,7,8,9,10,10-a-octaidrobenzo[h] quinazolinila, 1-fenil-1H-pirrolila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, piranila, pirrolila, pirazolila, pirazolo[3,4-d]pirimidinila, piridinila, pirido[3,2-d]pirimidinila, pirido[3,4-d]pirimidinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, pirrolila, quinazolinila, quinoxalinila, quinolinila, isoquinolinila, tetrahidroquinolinila, 5,6,7,8-tetraidroquinazolinila, 5,6,7,8-tetraidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinila, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d] pirimidinila, 5,6,7,8-tetraidropirido[4,5-c]piridazinila, tiazolila, tiadiazolila, tiapiranila, triazolila, tetrazolila, triazinila, tieno[2,3-d]pirimidinila, tieno[3,2-

d]pirimidinila, tieno[2,3-c]pridinila, e tiofenila (isto é, tienila).

[0148] Exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, uma porção heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes que independentemente incluem: acila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquilarila, cicloalquila, aralquila, arila, arilóxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, hidróxi, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonila, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, silila, sulfinila, sulfonila, sulfonamidila, sulfoxila, sulfonato, ureia, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, -SRa, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_{tR}{}^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)tOR^a$(em que t é 1 ou 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (em que t é 1 ou 2), ou $-O-P(=O)(OR^a)_2$, em que cada R^a é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila, e cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída conforme definido no presente documento.

[0149] "Heteroaril-alquila" se refere a um radical -(heteroaril)alquila em que heteroarila e alquila são conforme revelado no presente documento e são opcionalmente substituídas por um ou mais dos substituintes

descritos como substituintes adequados para heteroarila e ,alquila respectivamente. A "heteroaril-alquila" é ligada à estrutura molecular original através de qualquer átomo do grupo heteroarila.

[0150] "Heteroaril-heterocicloalquila" se refere a um radical -(heteroaril)heterocicloalquila em que heteroarila e heterocicloalquila são conforme revelado no presente documento e são opcionalmente substituídas por um ou mais dos substituintes descritos como substituintes adequados para heteroarila e heterocicloalquila, respectivamente. A "heteroaril-heterocicloalquila" é ligada à estrutura molecular original através de um átomo do grupo heteroarila.

[0151] "Heteroaril-cicloalquila" se refere a um radical -(heteroaril)cicloalquila em que heteroarila e cicloalquila são conforme revelado no presente documento e são opcionalmente substituídas por um ou mais dos substituintes descritos como substituintes adequados para heteroarila e cicloalquila, respectivamente. A "heteroaril-cicloalquila" é ligada à estrutura molecular original através de um átomo de carbono do grupo heteroarila.

[0152] "Heterociclila", "heterocicloalquila" ou "heterocarbociclila" se refere a qualquer porção monocíclica ou policíclica de radical não aromático de 3 a 18 membros que compreende pelo menos um heteroátomo no anel selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre. Um grupo heterociclila pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, em que os sistemas de

anel policíclicos podem consistir em um sistema de anel de ponte ou espiro-fundido. Sistemas de anel policíclicos heterociclila podem incluir um ou mais heteroátomos em um ou mais anéis. Um grupo heterociclila pode ser saturado ou parcialmente insaturado. Grupos heterocicloalquila parcialmente insaturados podem ser denominados "heterocicloalquenila" se a heterociclila contiver pelo menos uma ligação dupla, ou "heterocicloalquinila" se a heterociclila contiver pelo menos uma ligação tripla. Sempre que aparece no presente documento, uma faixa numérica como "5 a 18" se refere a cada número inteiro na dada faixa; por exemplo, "5 a 18 átomos no anel" significa que o grupo heterociclila pode consistir em 5 átomos no anel, 6 átomos no anel, 7 átomos no anel, 8 átomos no anel, 9 átomos no anel, 10 átomos no anel, etc., até e incluindo 18 átomos no anel. Em uma modalidade, radicais bivalentes derivados de radicais heterociclila univalentes cujos nomes terminam em "-ila" mediante a remoção de um átomo de hidrogênio do átomo com a valência livre são denominados adicionando-se "-ideno" ao nome do radical univalente correspondente, por exemplo, um grupo piperidila com dois pontos de ligação é um piperidilideno.

[0153] Uma porção heterociclila contendo N se refere a um grupo não aromático em que pelo menos um dos átomos de anel é um átomo de nitrogênio. O(s) heteroátomo(s) no radical heterociclila pode(m) ser opcionalmente oxidado(s). Um ou mais átomos de nitrogênio, se presentes, podem ser opcionalmente quaternizados. Heterociclila também

inclui sistemas de anel substituídos por um ou mais substituintes de óxido de nitrogênio (-O-), como N-óxidos de piperidinila. A heterociclila é ligada à estrutura molecular original através de qualquer átomo de qualquer/quaisquer anel/anéis.

[0154] "Heterociclila" também inclui sistemas de anel em que o anel heterociclila, conforme definido acima, é fundido com um ou mais grupos carbociclila em que o ponto de ligação está tanto no anel carbociclila como heterociclila, ou sistemas de anel em que o anel heterociclila, conforme definido acima, é fundido com um ou mais grupos arila ou heteroarila, em que o ponto de ligação à estrutura molecular original está no anel heterociclila. Em algumas modalidades, um grupo heterociclila é um sistema de anel não aromático de 3 a 10 membros tendo átomos de carbono no anel e 1 a 4 heteroátomos no anel, em que cada heteroátomo é independentemente selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre ("heterociclila de 3 a 10 membros"). Em algumas modalidades, um grupo heterociclila é um sistema de anel não aromático de 5 a 8 membros tendo átomos de carbono no anel e 1 a 4 heteroátomos no anel, em que cada heteroátomo é independentemente selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre ("heterociclila de 5 a 8 membros"). Em algumas modalidades, um grupo heterociclila é um sistema de anel não aromático de 5 a 6 membros tendo átomos de carbono no anel e 1 a 4 heteroátomos no anel, em que cada heteroátomo é independentemente selecionado a partir de nitrogênio,

oxigênio, fósforo e enxofre ("heterociclila de 5 a 6 membros "). Em algumas modalidades, a heterociclila de 5 a 6 membros tem 1 a 3 heteroátomos de anel independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre. Em algumas modalidades, a heterociclila de 5 a 6 membros tem 1 a 2 heteroátomos no anel independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre. Em algumas modalidades, a heterociclila de 5 a 6 membros tem 1 heteroátomo no anel selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre.

[0155] Heterociclilas de 3 membros exemplificadoras contendo 1 heteroátomo incluem, sem limitação, azirdinila, oxiranila, tiorenila. Heterociclilas de 4 membros exemplificadoras contendo 1 heteroátomo incluem, sem limitação, azetidinila, oxetanila e tietanila. Heterociclilas de 5 membros exemplificadoras contendo 1 heteroátomo incluem, sem limitação, tetraidrofuranila, diidrofuranila, tetraidrotiofenila, diidrotiofenila, pirrolidinila, diidropirrolila e pirrolil-2,5-diona. Heterociclilas de 5 membros exemplificadoras contendo 2 heteroátomos incluem, sem limitação, dioxolanila, oxatiolanila e ditiolanila. Heterociclilas de 5 membros exemplificadoras contendo 3 heteroátomos incluem, sem limitação, triazolinila, oxadiazolinila e tiadiazolinila. Grupos heterociclila de 6 membros exemplificadores contendo 1 heteroátomo incluem, sem limitação, piperidinila, tetraidropiranila, diidropiridinila e tianila. Grupos heterociclila de 6 membros exemplificadores contendo 2

heteroátomos incluem, sem limitação, piperazinila, morfolinila, ditianila, dioxanila e triazinanila. Grupos heterociclila de 7 membros exemplificadores contendo 1 heteroátomo incluem, sem limitação, azepanila, oxepanila e tiepanila. Grupos heterociclila de 8 membros exemplificadores contendo 1 heteroátomo incluem, sem limitação, azocanila, oxecanila e tiocanila. Grupos heterociclila bicíclicos exemplificadores incluem, sem limitação, indolinila, isoindolinila, diidrobenzofuranila, diidrobenzotienila, tetraidrobenzotienila, tetraidrobenzofuranila, tetraidroindolila, tetraidroquinolinila, tetraidroisoquinolinila, decaidroquinolinila, decaidroisoquinolinila, octaidrocromenila, octaidroisocromenila, decaidronaftiridinila, decaidro-1,8-naftiridinila, octaidropirrolo[3,2-b]pirrol, indolinila, ftalimidila, naftalimidila, cromanila, cromenila, 1H-benzo[e][1,4]diazepinila, 1,4,5,7-tetraidropirano[3,4-b]pirrolila, 5,6-diidro-H-furo[3,2-b]pirrolila, 6,7-diidro-5H-furo[3,2-b]piranila, 5,7-diidro-4H-tieno[2,3-c]piranila, 2,3-diidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinila, 2,3-diidrofuro[2,3-b]piridinila, 4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinila, 4,5,6,7-tetraidrofuro[3,2-c]piridinila, 4,5,6,7-tetraidrotieno[3,2-b]piridinila, 1,2,3,4-tetraidro-1,6-naftiridinila, e similares.

[0156] Exceto onde estabelecido em contrário, as porções heterociclila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes que independentemente incluem:

acila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquilarila, cicloalquila, aralquila, arila, arilóxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, hidróxi, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonila, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, silila, sulfinila, sulfonila, sulfonamidila, sulfoxila, sulfonato, ureia, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, -SRa, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_{tR}{}^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)tOR^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (em que t é 1 ou 2), ou $-O-P(=O)(OR^a)_2$, em que cada R^a é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, e cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída conforme definido no presente documento.

[0157] "Heterociclil-alquila" se refere a um radical -(heterociclil)alquila em que heterociclila e alquila são conforme revelado no presente documento e são opcionalmente substituídos por um ou mais dos substituintes descritos como substituintes adequados para heterociclila e alquila, respectivamente. A "heterociclil-alquila" é ligada à estrutura molecular original através de qualquer átomo do grupo heterociclila. Os termos "heterociclil-alquenila" e "heterociclil-alquinila" refletem a descrição acima de

"heterociclil-alquila" em que o termo "alquila" é substituído por "alquenila" ou "alquinila", respectivamente, e "alquenila" ou "alquinila" são conforme descrito no presente documento.

[0158] "Imino" se refere ao radical "-C(=N-R^b-R^b" em que cada R^b é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila (ligados através de um carbono em cadeia), cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila (ligadas através de um carbono em cadeia), heterocicloalquilalquila, heteroarila (ligadas através de um carbono em cadeia), e heteroarilalquila, exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, cada uma das porções, por si só, pode ser opcionalmente substituída conforme descrito no presente documento.

[0159] "Porção" se refere a um segmento ou grupo funcional específico de uma molécula. As porções químicas são geralmente entidades químicas reconhecidas incorporadas ou anexadas a uma molécula.

[0160] "Nitro" se refere ao radical -NO_2.

[0161] "Oxa" se refere ao radical -O-.

[0162] "Oxo" se refere ao radical =O.

[0163] "Fosfato" se refere a um radical -O-P(=O)(OR^b)$_2$, em que cada R^b é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila (ligados através de um carbono em cadeia), cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila,

heterocicloalquila (ligadas através de um carbono em cadeia), heterocicloalquilalquila, heteroarila (ligadas através de um carbono em cadeia), e heteroarilalquila, exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, cada uma das porções, por si só, pode ser opcionalmente substituída conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, quando R^a é hidrogênio e dependendo do pH, o hidrogênio pode ser substituído por um contraíon apropriadamente carregado.

[0164] "Fosfonato" se refere a um radical -O-P(=O)(R^b)(OR^b), em que cada R^b é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila (ligados através de um carbono em cadeia), cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila (ligadas através de um carbono em cadeia), heterocicloalquilalquila, heteroarila (ligadas através de um carbono em cadeia) e heteroarilalquila, exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, cada uma das porções, por si só, pode ser opcionalmente substituída conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, quando R^a é hidrogênio e dependendo do pH, o hidrogênio pode ser substituído por um contraíon apropriadamente carregado.

[0165] "Fosfinato" se refere a um radical -P(=O)(R^b)(OR^b), em que cada R^b é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila (ligados através de um carbono em cadeia), cicloalquila, cicloalquilalquila, arila,

aralquila, heterocicloalquila (ligadas através de um carbono em cadeia), heterocicloalquilalquila, heteroarila (ligadas através de um carbono em cadeia), e heteroarilalquila, exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, cada uma das porções, por si só, pode ser opcionalmente substituída conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, quando R^a é hidrogênio e dependendo do pH, o hidrogênio pode ser substituído por um contraíon apropriadamente carregado.

[0166] Um "grupo de saída ou átomo" é qualquer grupo ou átomo que, sob as condições de reação, irão se clivar a partir do material de partida, desse modo, promovendo a reação em um local especificado. Exemplos não limitadores adequados de tais grupos, exceto onde especificado em contrário, incluem átomos de halogênio, grupos mesilóxi, p-nitrobenzosnsulfonilóxi, trifluorometilóxi e tosilóxi.

[0167] "Grupo de proteção" tem o significado convencionalmente associado ao mesmo em síntese orgânica, por exemplo, um grupo que bloqueia seletivamente um ou mais sítios reativos em um composto multifuncional de modo que uma reação química possa ser realizada seletivamente em outro local reativo desprotegido e de modo que o grupo possa ser prontamente removido após a reação seletiva ser concluída. Uma variedade de grupos de proteção é revelada, por exemplo, em T.H. Greene e P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Quarta edição, John Wiley & Sons, New York (2006), incorporado no presente documento a

título de referência em sua totalidade. Por exemplo, uma forma protegida de hidróxi é onde pelo menos um dos grupos hidróxi presentes em um composto é protegido com um grupo de proteção hidróxi. Também, aminas e outros grupos reativos podem ser similarmente protegidos.

[0168] Conforme usado no presente documento, os termos "substituído" ou "substituição" significam que pelo menos um hidrogênio presente em um átomo de grupo (por exemplo, um átomo de carbono ou nitrogênio) é substituído por um substituinte permissível, por exemplo, um substituinte que mediante a substituição pelo hidrogênio resulta em um composto estável, por exemplo, um composto que não é submetido espontaneamente à transformação como por rearranjo, ciclização, eliminação, ou outra reação. Exceto onde indicado em contrário, um grupo "substituído" pode ter um substituinte em uma ou mais posições substituíveis do grupo e quando mais de uma posição em qualquer dada estrutura é substituída, o substituinte é tanto igual como diferente em cada posição. Os substituintes podem incluir um ou mais grupo(s) individual e independentemente selecionado(s) a partir de acila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquilarila, cicloalquila, aralquila, arila, arilóxi, amino, amido, azida, carbonato, carbonila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, hidróxi, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, éster, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonila, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, silila, sulfinila, sulfonila, sulfonamidila, sulfoxila,

sulfonato, ureia, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, -SRa, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_{tR}{}^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)tOR^a$ (em que t é 1 ou 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (em que t é 1 ou 2), e $O-P(=O)(OR^a)_2$, em que cada R^a é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, e cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída conforme definido no presente documento. Por exemplo, um substituinte cicloalquila pode ter um haleto substituído em um ou mais carbonos no anel, e similares. Os grupos de proteção que podem formar os derivados protetores dos substituintes acima são conhecidos pelos versados na técnica e podem ser encontrados em referências como Greene e Wuts, acima.

[0169] "Silila" se refere a um radical $-Si(R^b)_3$ em que cada R^b é independentemente selecionado a partir de alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila (ligados através de um carbono em cadeia), cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila (ligadas através de um carbono em cadeia), heterocicloalquilalquila, heteroarila (ligadas através de um carbono em cadeia), e heteroarilalquila, exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, cada uma das porções, por si só, pode ser opcionalmente substituída conforme descrito no presente documento.

[0170] "Sulfanila", "sulfeto" e "tio" se

referem ao radical -S-R^b, em que R^b é selecionado a partir de alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila (ligados através de um carbono em cadeia), cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila (ligadas através de um carbono em cadeia), heterocicloalquilalquila, heteroarila (ligadas através de um carbono em cadeia), e heteroarilalquila, exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, cada uma das porções, por si só, pode ser opcionalmente substituída conforme descrito no presente documento. Por exemplo, um "alquiltio" se refere ao radical "alquila-S-" e "ariltio" se refere ao radical "arila-S-", cada um desses é ligado ao grupo molecular original através do átomo de S. Os termos "sulfeto", "tiol", "mercapto" e "mercaptano" também podem se referir ao grupo -R^bSH.

[0171] "Sulfinila" ou "sulfóxido" se refere ao radical -S(O-R^b, em que para "sulfinila", Rb é H, e para "sulfóxido", R^b é selecionado a partir de alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila (ligados através de um carbono em cadeia), cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila (ligadas através de um carbono em cadeia), heterocicloalquilalquila, heteroarila (ligadas através de um carbono em cadeia) e heteroarilalquila, exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, cada uma das porções, por si só, pode ser opcionalmente substituída conforme descrito no presente documento.

[0172] "Sulfonila" ou "sulfona" se refere ao

radical -S(O_2-R^b, em que R^b é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila (ligados através de um carbono em cadeia), cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila (ligadas através de um carbono em cadeia), heterocicloalquilalquila, heteroarila (ligadas através de um carbono em cadeia) e heteroarilalquila, exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, cada uma das porções, por si só, pode ser opcionalmente substituída conforme descrito no presente documento.

[0173] "Sulfonamidila" ou "sulfonamido" se refere aos seguintes radicais: -S(=O)$_2$-N(R^b)$_2$, -N(R^b)-S(=O)$_2$-R^b, -S(=O)$_2$-N(R^b)-, ou -N(R^b)-S(=O)$_2$-, em que cada R^b é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila (ligados através de um carbono em cadeia), cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila (ligadas através de um carbono em cadeia), heterocicloalquilalquila, heteroarila (ligadas através de um carbono em cadeia) e heteroarilalquila, exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, cada uma das porções, por si só, pode ser opcionalmente substituída conforme descrito no presente documento. Os grupos R^b em -S(=O)$_2$-N(R^b)$_2$ ou -N(R^b)-S(=O)$_2$-R^b podem ser empregados juntamente com o nitrogênio ao qual os mesmos são ligados para formar um anel heterociclila de 4, 5, 6, 7 ou 8 membros. Em algumas modalidades, o termo designa um sulfonamido C_1-C_4, em que cada R^b no sulfonamido contém 1

carbono, 2 carbonos, 3 carbonos ou 4 carbonos no total.

[0174] "Sulfoxila" se refere a um radical -$S(=O)_2OH$.

[0175] "Sulfonato" se refere a um radical -$S(=O)_2$-OR^b, em que R^b é selecionado a partir de alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila (ligados através de um carbono em cadeia), cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila (ligadas através de um carbono em cadeia), heterocicloalquilalquila, heteroarila (ligadas através de um carbono em cadeia) e heteroarilalquila, exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, cada uma das porções, por si só, pode ser opcionalmente substituída conforme descrito no presente documento.

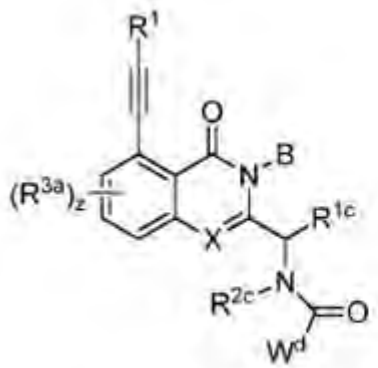
[0176] "Tiocarbonila" se refere a um radical -(C=S)-.

[0177] "Ureia" se refere a um radical -$N(R^b)$-(C=O)-$N(R^b)_2$ ou -$N(R^b)$-(C=O)-$N(R^b)$-, em que cada R^b é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila (ligados através de um carbono em cadeia), cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila (ligadas através de um carbono em cadeia), heterocicloalquilalquila, heteroarila (ligadas através de um carbono em cadeia) e heteroarilalquila, exceto onde estabelecido em contrário no relatório descritivo, cada uma das porções, por si só, pode ser opcionalmente substituída conforme descrito no presente documento.

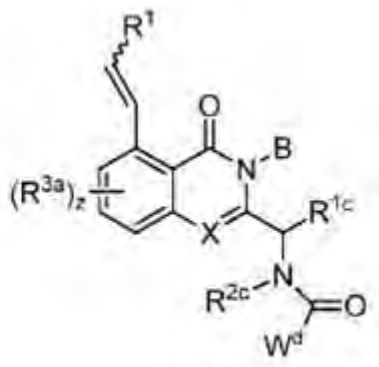
[0178] Quando grupos substituintes são especificados por suas fórmulas químicas convencionais, escritas da esquerda para a direita, os mesmos abrangem igualmente os substituintes quimicamente idênticos que poderiam resultar de escrever a estrutura da direita para a esquerda, por exemplo, $-CH_2O-$ é equivalente a $-OCH_2-$.

COMPOSTOS

[0179] Em certas modalidades, são fornecidos no presente documento compostos de Fórmula (I") ou Fórmula (A"):



Fórmula (I") ou



Fórmula (A"),

[0180] em que:

[0181] R^1 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$, ou $-CONR^4R^5$;

[0182] z é 0, 1, 2 ou 3;

[0183] cada caso de R^{3a} é independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, halogênio, ciano, amino, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0184] B é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila,

heteroarila, -COR^2, -$COOR^3$, -$CONR^4R^5$ ou -$Si(R^6)_3$;

[0185] em que R^2, R^3, R^4, R^5, e R^6 são, independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0186] R^{1c} é hidrogênio, alquila, alquenila ou alquinila;

[0187] R^{2c} é hidrogênio, alquila, alquenila ou alquinila;

[0188] W^d é heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila ou arila; e

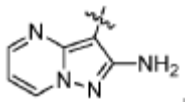
[0189] X é CR^{1a} ou N;

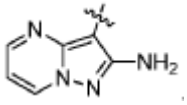
[0190] em que R^{1a} é hidrogênio, halo, alquila, alquenila, alquinila, ou CN;

[0191] em que cada alquila, alquenila, ou alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2$(alquila), cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0192] em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquil)_2$, S(O)(alquila), ou $S(O)_2$(alquila);

[0193] em que na Fórmula (I"), quando X é CH, B

é fenila não substituída e W^d é  ; então, R^1 não é hidrogênio, $Si(CH_3)_3$, $CH_2Si(CH_3)_3$, metila, $(CH_2)NH_2$, $(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)NHSO_2CH_3$, ou $(CH_2)_nNHC(O)R^{1x}$; n é 1 ou 2; R^{1x} é metila, alceno C_2, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila em que o alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de oxo e ciano;

[0194] em que na Fórmula (A''), quando X é CH, B é fenila não substituída e W^d é  ; então

[0195] R^1 não é fenila;

[0196] ou uma forma farmaceuticamente aceitável da mesma.

[0197] Em uma modalidade, B é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, - COR^2, -$COOR^3$, ou -$CONR^4R^5$. Em uma modalidade, B é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -COR^2, -$COOR^3$, ou -$CONR^4R^5$, em que o ponto de ligação da heterocicloalquila e heteroarila é um átomo de carbono.

[0198] Em uma modalidade, R^{1c} é alquila, alquenila ou alquinil. Em uma modalidade, R^{1c} é hidrogênio. Em uma modalidade, R^{1c} é alquila. Em uma modalidade, R^{1c} é metila ou etila. Em uma modalidade, R^{1c} é metila. Em uma modalidade, R^{1c} é etila.

[0199] Em uma modalidade, R^{2c} é hidrogênio.

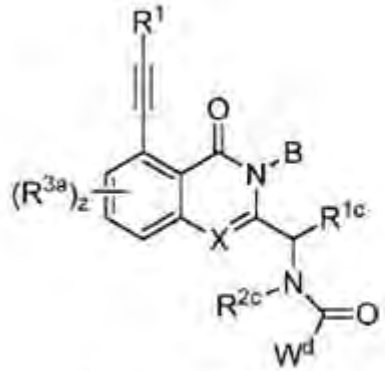
[0200] Em uma modalidade, na Fórmula (I’’), X é

N e R^{2c} é hidrogênio.

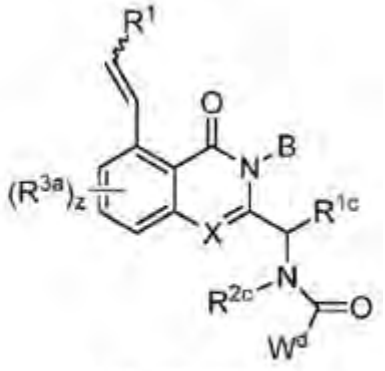
[0201] Em uma modalidade, z é 0. Em uma outra modalidade, z é 1. Em uma outra modalidade, z é 2. Em uma outra modalidade, z é 3.

[0202] Em uma modalidade, cada caso de R^{3a} é independentemente hidrogênio, alquila ou halogênio. Em uma modalidade, cada caso de R^{3a} é independentemente hidrogênio, metila, fluoro, cloro ou bromo.

[0203] Em certas modalidades, são fornecidos no presente documento compostos de Fórmula (I") ou Fórmula (A"):



Fórmula (I") ou



Fórmula (A")

[0204] em que:

[0205] R^1 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$ ou $-CONR^4R^5$;

[0206] z é 0, 1, 2 ou 3;

[0207] cada caso de R^{3a} é independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, halogênio, ciano, amino, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0208] B é alquila, alquenila, alquinila,

cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -COR^2, -$COOR^3$, ou -$CONR^4R^5$, em que o ponto de ligação para a heterocicloalquila e heteroarila é um átomo de carbono;

[0209] em que R^2, R^3, R^4 e R^5 são, independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0210] R^{1c} é alquila, alquenila ou alquinila;

[0211] R^{2c} é hidrogênio;

[0212] W^d é heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila ou arila; e

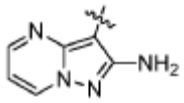
[0213] X é CR^{1a} ou N;

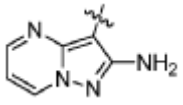
[0214] em que R^{1a} é hidrogênio, halo, alquila, alquenila, alquinila ou CN;

[0215] em que cada alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2$(alquila), cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0216] em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquil), $N(alquil)_2$, COH, CO(alquil), COOH, COO(alquil), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila) ou $S(O)_2$(alquila);

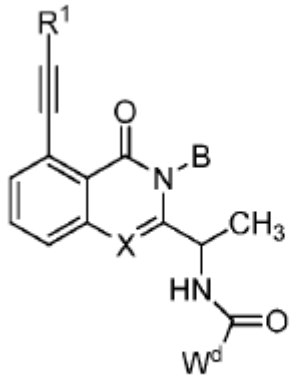
[0217] em que na Fórmula (I"), quando X é CH, B

é fenila não substituída, e W^d é  , então R^1 não é hidrogênio, $Si(CH_3)_3$, $CH_2Si(CH_3)_3$, metila, $(CH_2)NH_2$, $(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)NHSO_2CH_3$, ou $(CH_2)_nNHC(O)R^{1x}$; n é 1 ou 2; R^{1x} é metila, C_2 alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila, em que o alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de oxo e ciano;

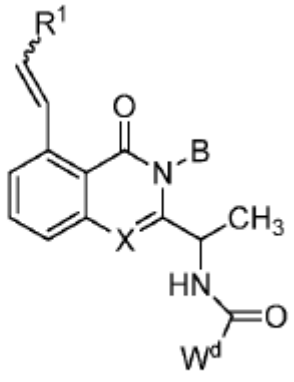
[0218] em que na Fórmula (A''), quando X é CH, B é fenila não substituída e W é  , então R^1 não é fenila;

[0219] ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0220] Em certas modalidades, são fornecidos no presente documento compostos de Fórmula (I') ou Fórmula (A'):



Fórmula (I') ou



Fórmula (A'),

[0221] em que:

[0222] R^1 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila,

heteroarila, -COR^2, -$COOR^3$, ou -$CONR^4R^5$;

[0223] B é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -COR^2, -$COOR^3$, -$CONR^4R^5$, ou -$Si(R^6)_3$;

[0224] em que R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 são, independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroaril;

[0225] W^d é heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila ou arila; e

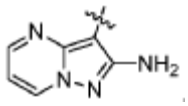
[0226] X é CR^{1a} ou N;

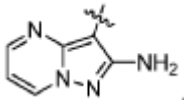
[0227] em que ^{R1a} é hidrogênio, halo, alquila, alquenila, alquinila ou CN;

[0228] em que cada alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, haloalquila, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2$(alquila), cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0229] em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, haloalquila, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila) ou $S(O)_2$(alquila);

[0230] em que na Fórmula (I"), quando X é CH, B

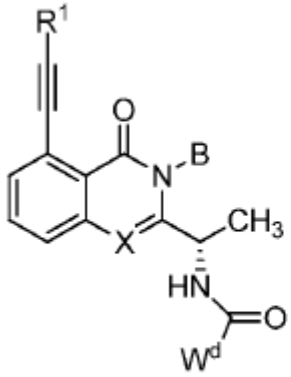
é fenila não substituída e W^d é  ; então R^1 não é hidrogênio, $Si(CH_3)_3$, $CH_2Si(CH_3)_3$, metila, $(CH_2)NH_2$, $(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)NHSO_2CH_3$, ou $(CH_2)_nNHC(O)R^{lx}$; n é 1 ou 2; R^{lx} é metila, C_2 alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila, em que o alceno, cicloexila, ciclopentila, tetrahidrofuranila, furanila ou pirrolidinila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de oxo e ciano;

[0231] em que na Fórmula (A''), quando X é CH, B é fenila não substituída e W^d é  ; então

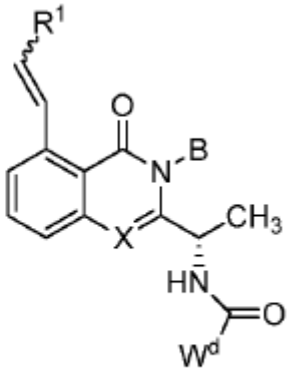
[0232] R^1 não é fenila;

[0233] ou uma forma farmaceuticamente aceitável da mesma.

[0234] Em certas modalidades, são fornecidos no presente documento compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (A):



Fórmula (I) ou



Fórmula (A),

[0235] em que:

[0236] R^1 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$, ou $-CONR^4R^5$;

[0237] B é hidrogênio, alquila, alquenila,

alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -COR^2, -$COOR^3$, -$CONR^4R^5$ ou -$Si(R^6)_3$;

[0238] em que R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 são, independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

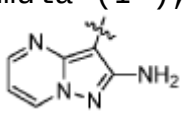
[0239] W^d é heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila ou arila; e

[0240] X é CR^{1a} ou N;

[0241] em que R^{1a} é hidrogênio, halo, alquila, alquenila, alquinila ou CN;

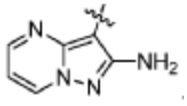
[0242] em que cada alquila, alquenila ou alquinil é opcionalmente substituída por um ou mais halo, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2$(alquila), cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0243] em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), ou $S(O)_2$(alquila);

[0244] em que na Fórmula (I"), quando X é CH, B é fenila não substituída e W^d é 

; então R^1 não é hidrogênio, $Si(CH_3)_3$, $CH_2Si(CH_3)_3$, metila, $(CH_2)NH_2$, $(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)NHSO_2CH_3$, ou $(CH_2)_nNHC(O)R^{lx}$; n é 1 ou 2; R^{1x} é metila, C_2

alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila, em que o alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados a partir oxo e ciano;

[0245] em que na Fórmula (A''), quando X é CH, B é fenila não substituída, e W^d é  ; então

[0246] R^1 não é fenila;

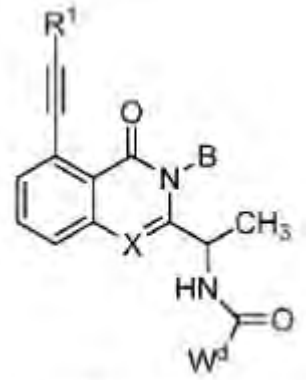
[0247] ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0248] Em certas modalidades, é fornecida no presente documento uma mistura de compostos de Fórmula (I"), (I’), (I), (A"), (A'), ou (A) em que há compostos individuais da mistura predominantemente em uma configuração isomérica (S) ou (R). Por exemplo, a mistura de composto tem uma pureza enantiomérica (S) maior que cerca de 55%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99%, cerca de 99,5% ou mais. Em outras modalidades, a mistura de composto tem uma pureza enantiomérica (S) maior que cerca de 55% a cerca de 99,5%, maior que cerca de cerca de 60% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 65% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 70% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 75% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 80% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 85% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 90% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 95% a cerca de 99,5%,

maior que cerca de 96% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 97% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 98% a maior que cerca de 99,5%, maior que cerca de 99% a cerca de 99,5% ou mais.

[0249] Em outras modalidades, a mistura de composto tem uma pureza enantiomérica (R) maior que cerca de 55%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99%, cerca de 99,5% ou mais. Em algumas outras modalidades, a mistura de composto tem uma pureza enantiomérica (R) maior que cerca de 55% a cerca de 99,5%, maior que cerca de cerca de 60% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 65% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 70% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 75% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 80% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 85% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 90% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 95% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 96% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 97% a cerca de 99,5%, maior que cerca de 98% a maior que cerca de 99,5%, maior que cerca de 99% a cerca de 99,5%, ou mais.

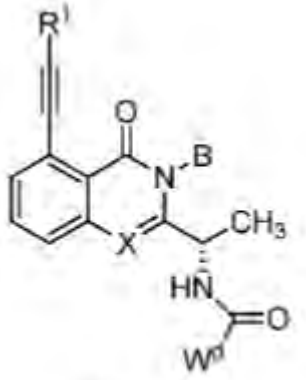
[0250] Em certas modalidades, são fornecidos no presente documento compostos de Fórmula (I’):



Fórmula (I'),

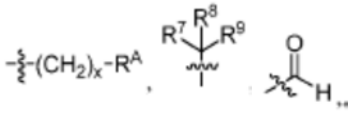
[0251] ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^1, B, W^d e X são conforme definido no presente documento.

[0252] Em certas modalidades, são fornecidos no presente documento são compostos de Fórmula (I):



Fórmula (I),

[0253] ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^1, B, W^d e X são conforme definido no presente documento.

[0254] Em certas modalidades, R^1 é alquila ramificada, arila de 5 ou 6 membros, heteroarila de 5 ou 6 membros, cicloalquila de 5 ou 6 membros, ou heterocicloalquila de 5 ou 6 membros  , ciclopropila ou metila,

[0255] em que R^A é OH, alcóxi, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

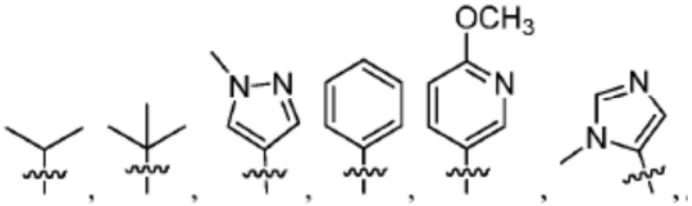
[0256] x é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6;

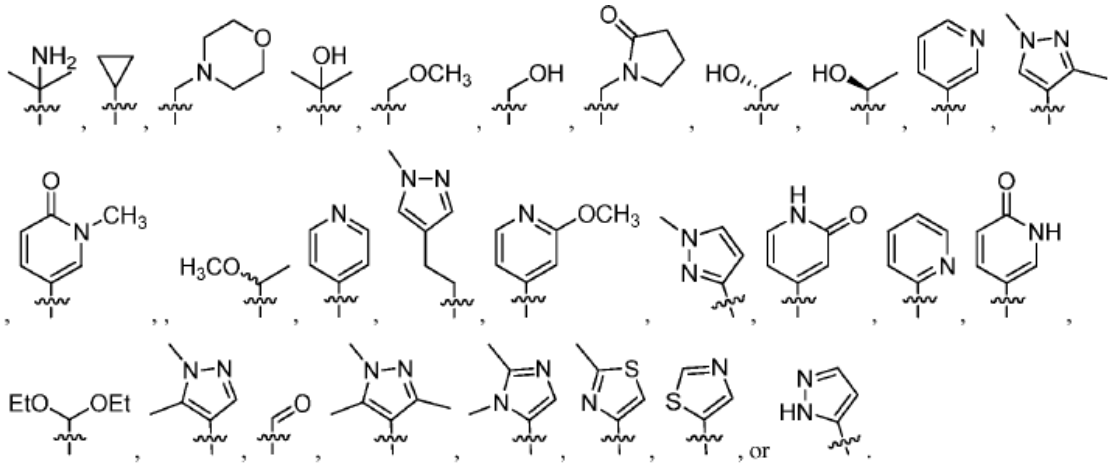
[0257] R^7, R^8, e R^9 são, independentemente, hidrogênio, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila.

[0258] Em algumas modalidades, R^A é hidroxila, alcóxi ou heterocicloalquila. Em algumas modalidades, R^7, R^8, e R^9 são, independentemente, alquila de 1 a 4 carbonos, amino, hidroxila ou alcóxi de 1 a 4 carbonos.

[0259] Em certas modalidades, R^1 é uma heteroarila de 5 a 10 membros. Em certas modalidades, R^1 é uma heteroarila de 5 ou 6 membros. Em certas modalidades, R^1 é uma heteroarila de 6 membros. Em certas modalidades, R^1 é uma piridinila. Em certas modalidades, R^1 é uma pirimidinila. Em certas modalidades, R^1 é uma heteroarila de 5 membros. Em certas modalidades, R^1 é uma tiazolila. Em certas modalidades, R^1 é uma pirazolila. Em certas modalidades, R^1 é uma imidazolila. Em certas modalidades, a heteroarila é substituída por uma ou mais alquila.

[0260] Em algumas modalidades, R^1 é metila,

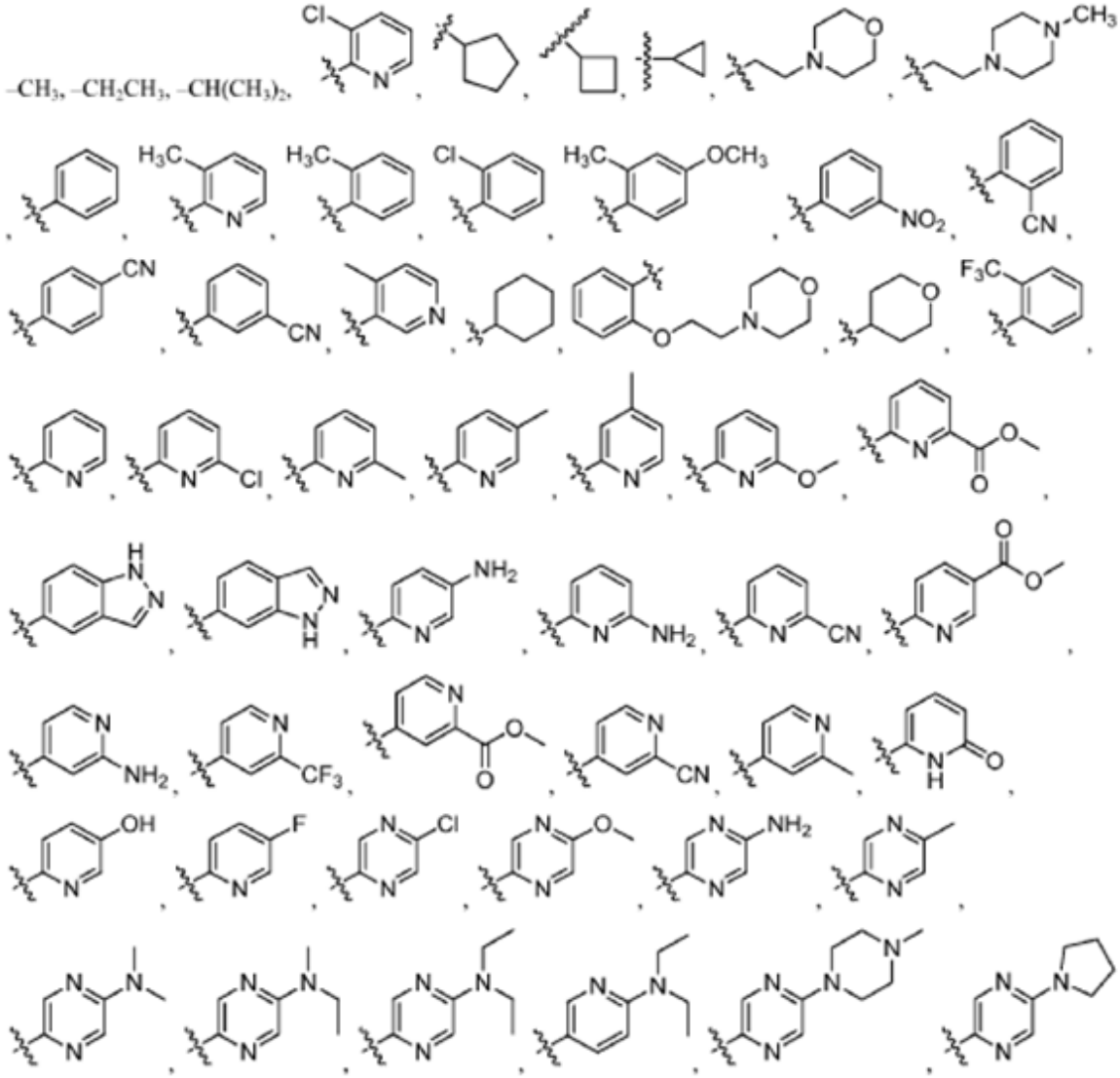


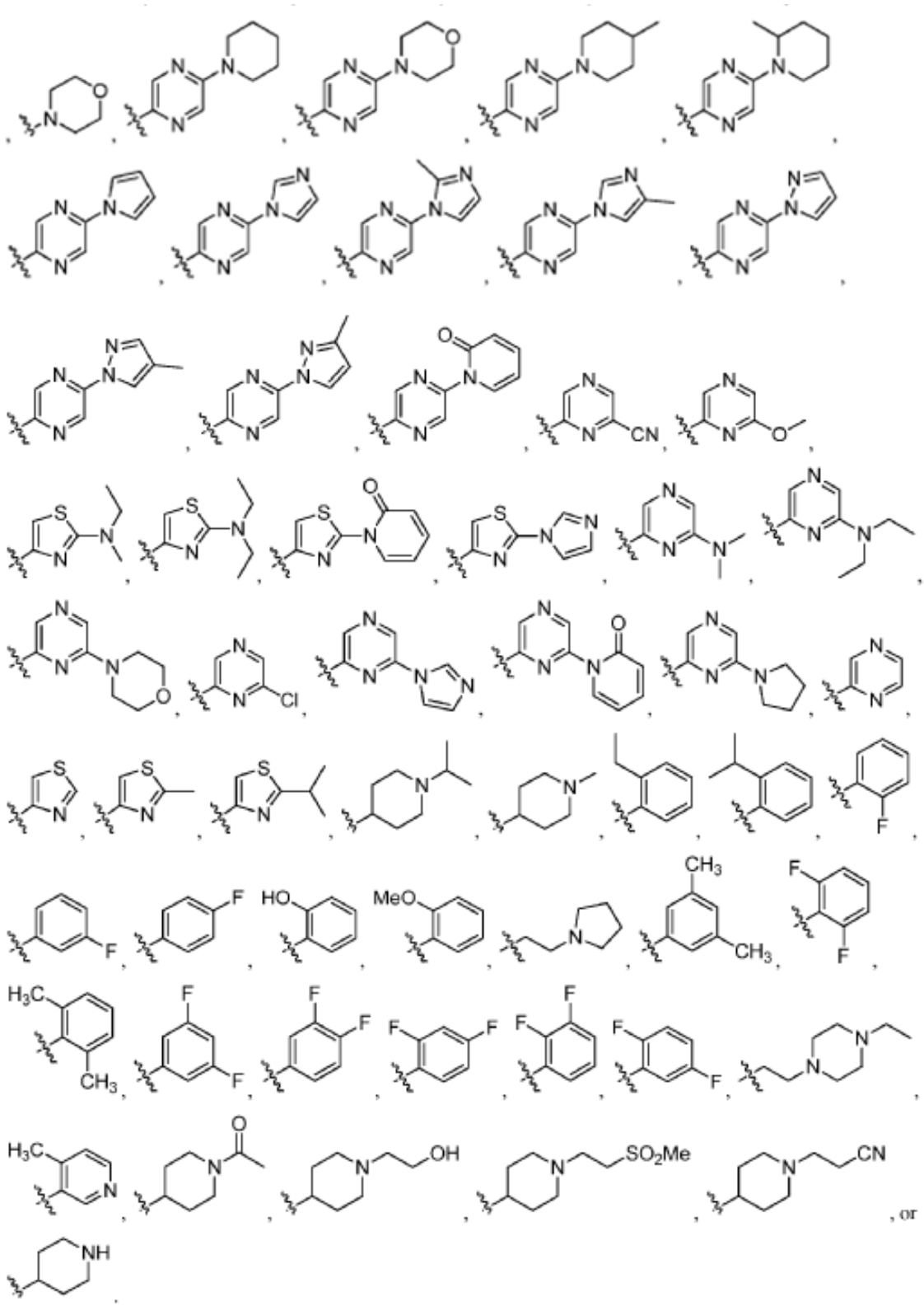


[0261] Em algumas modalidades, B é fenila substituída por 0, 1, 2, ou 3 ocorrência(s) de R. Em algumas modalidades, B é fenila não substituída. Em algumas modalidades, B é fenila substituída por 1 ou 2 ocorrência(s) de R^z. Em algumas modalidades, B é fenila opcionalmente substituída na posição para por R^{zz}. Em algumas modalidades, B é fenila opcionalmente monossubstituída na posição meta por R^z. Em algumas modalidades, B é fenila opcionalmente monossubstituída na posição orto por R^z. Em algumas modalidades, B é fenila opcionalmente dissubstituída nas posições meta por R^z. Em algumas modalidades, B é fenila opcionalmente dissubstituída nas posições orto por R^z. Em algumas modalidades, B é fenila opcionalmente dissubstituída nas posições meta e orto por R^z. Em algumas modalidades, B é fenila opcionalmente dissubstituída nas posições meta e para por R^z. Em algumas modalidades, B é fenila opcionalmente dissubstituída nas posições orto e para por R^z. Em algumas modalidades, B é fenila não substituída nas posições orto. Em algumas modalidades, R^z é halo ou alquila. Em algumas modalidades, B é metila, isopropila ou ciclopropila. Em

algumas modalidades, B é cicloexila ou alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, B é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em algumas modalidades, B é arila de 5 ou 6 membros ou cicloalquil de 3 a 6 membros. Em algumas modalidades, B é ou .

[0262] Em algumas modalidades, B é uma das seguintes porções:

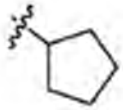
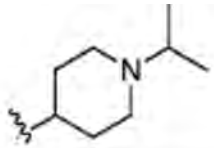
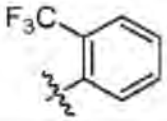
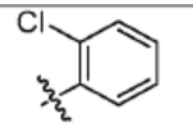
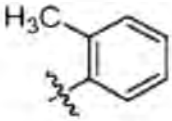
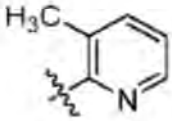
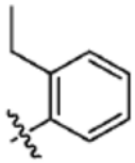
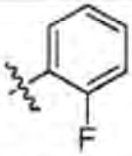
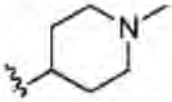
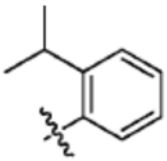
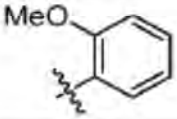
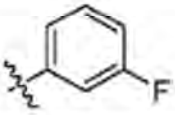
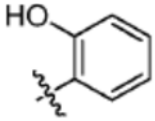
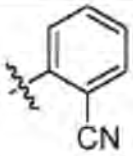
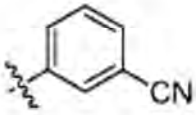
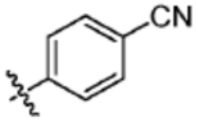
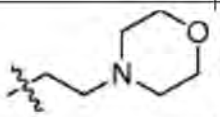
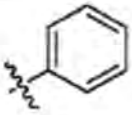
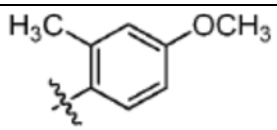
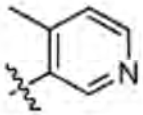
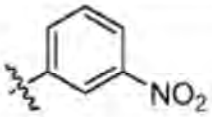
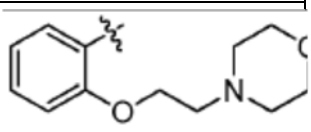
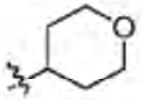
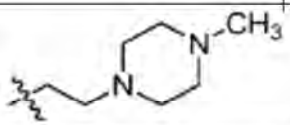
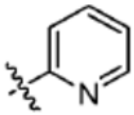
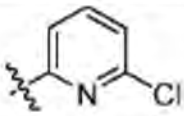
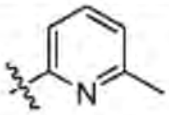
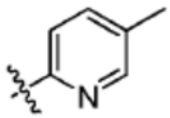


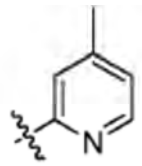
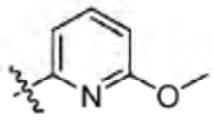
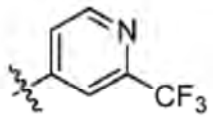
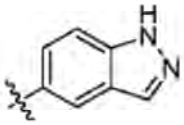
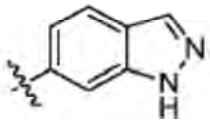
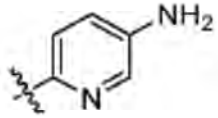
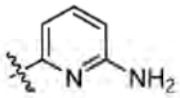
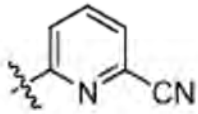
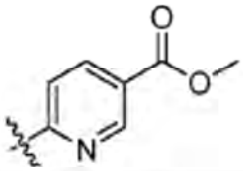
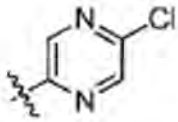
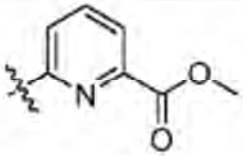
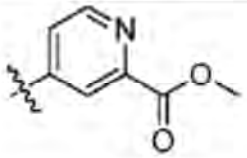
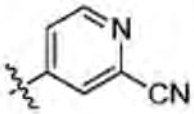
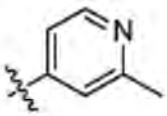
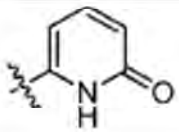
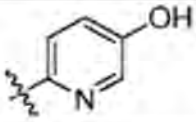
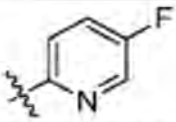
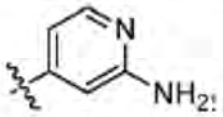
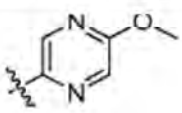
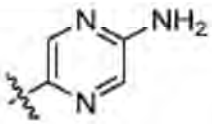
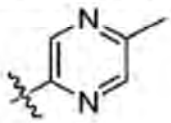
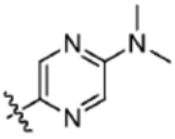
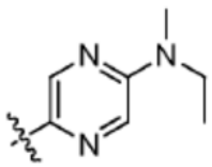
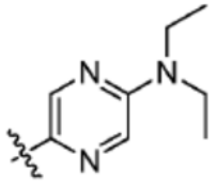
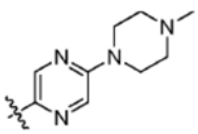
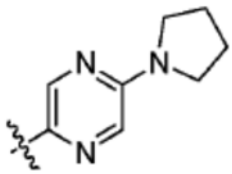
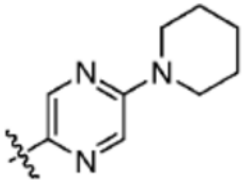
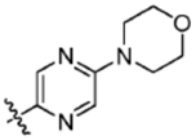
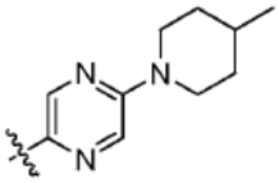
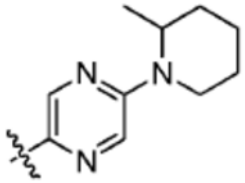


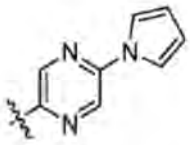
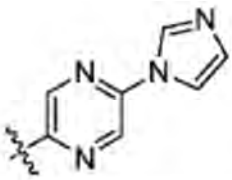
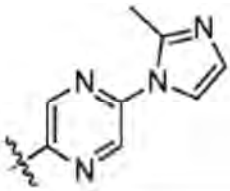
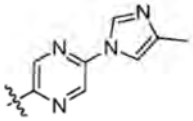
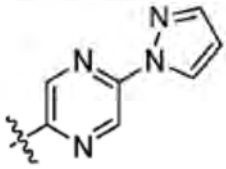
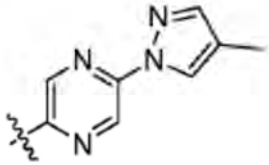
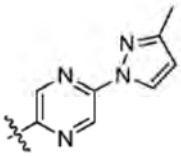
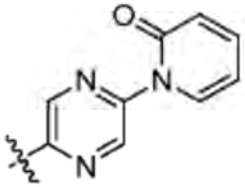
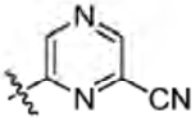
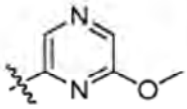
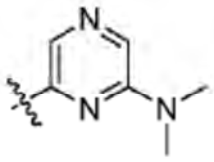
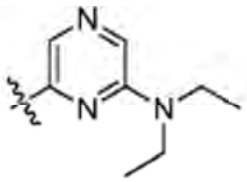
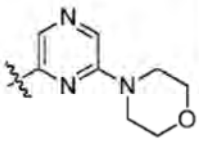
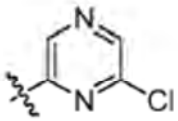
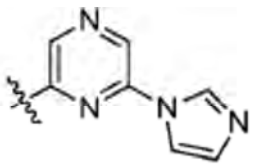
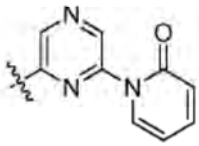
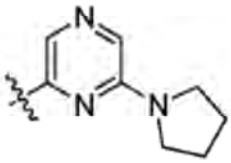
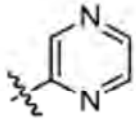
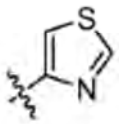
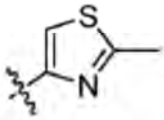
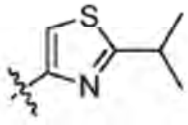
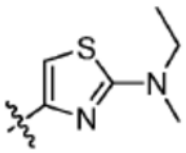
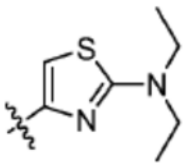
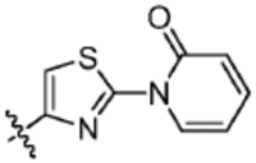
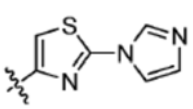
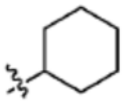
[0263] Em algumas modalidades, B é selecionado a partir das porções apresentadas na Tabela 1.

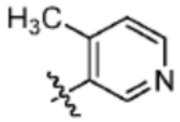
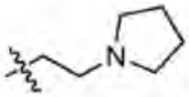
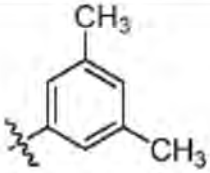
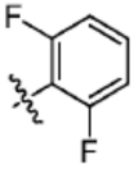
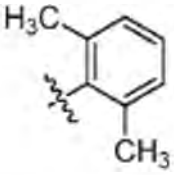
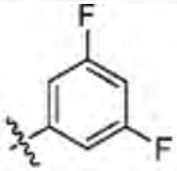
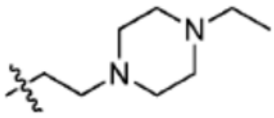
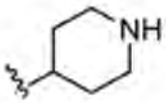
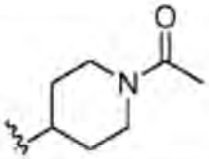
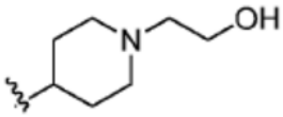
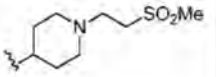
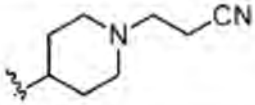
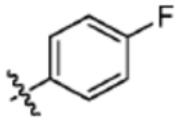
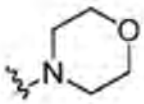
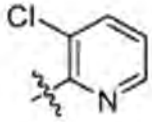
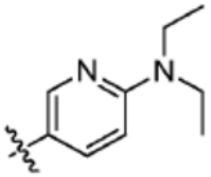
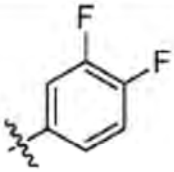
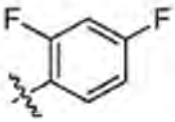
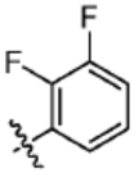
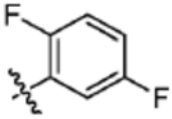
TABELA 1: PORÇÕES B ILUSTRATIVAS DOS COMPOSTOS

DESCRITOS NO PRESENTE DOCUMENTO.

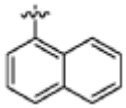
Sub-classe #	B	Sub-classe #	B	Sub-classe #	B
B-1		B-2		B-3	$CH(CH_3)_2$
B-4		B-5		B-6	
B-7		B-8		B-9	
B-10		B-11		B-12	
B-13		B-14		B-15	
B-16		B-17		B-18	
B-19		B-20		B-21	
B-22		B-23		B-24	
B-25		B-26		B-27	
B-28		B-29		B-30	

Sub-classe #	B	Sub-classe #	B	Sub-classe #	B
B-31		B-32		B-33	
B-34		B-35		B-36	
B-37		B-38		B-39	
B-40		B-41		B-42	
B-43		B-44		B-45	
B-46		B-47		B-48	
B-49		B-50		B-51	
B-52		B-53		B-54	
B-55		B-56		B-57	
B-58		B-59		B-60	

Sub-classe #	B	Sub-classe #	B	Sub-classe #	B
B-61		B-62		B-63	
B-64		B-65		B-66	
B-67		B-68		B-69	
B-70		B-71		B-72	
B-73		B-74		B-75	
B-76		B-77		B-78	
B-79		B-80		B-81	
B-82		B-83		B-84	
B-85		B-86		B-87	$-CH_3$

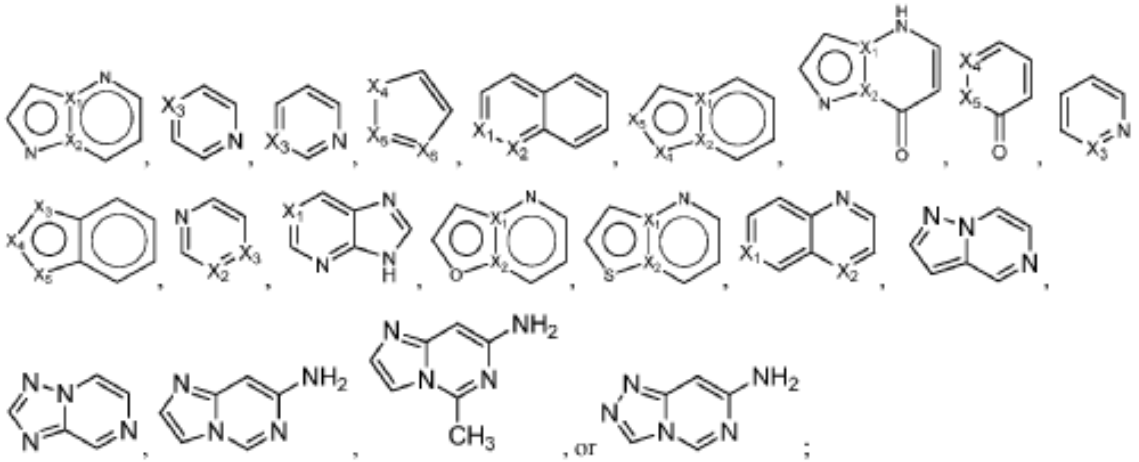
Sub-classe #	B	Sub-classe #	B	Sub-classe #	B
B-88	$-CH_2CH_3$	B-89		B-90	
B-91		B-92		B-93	
B-94		B-95		B-96	
B-97		B-98		B-99	
B-100		B-101		B-102	
B-103		B-104		B-105	
B-106		B-107		B-108	
B-109					

[0264] Em algumas modalidades, W^d é arila (por exemplo, uma arila monocíclica ou uma arila bicíclica). Em algumas modalidades, W^d é fenila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, W^d é arila bicíclica

(por exemplo, naftila substituída ou não substituída). Em algumas modalidades, W^d é  .

[0265] Em certas modalidades, W^d é heteroarila (por exemplo, heteroarila monocíclica, por exemplo, uma heteroarila monocíclica de 5 ou 6 membros; ou heteroarila bicíclica, por exemplo, uma heteroarila bicíclica 5/6 ou uma heteroarila bicíclica 6/6).

[0266] Em algumas modalidades, W^d é



[0267] em que

[0268] X_1, X_2 e X_3 são independentemente C, CR ou N;

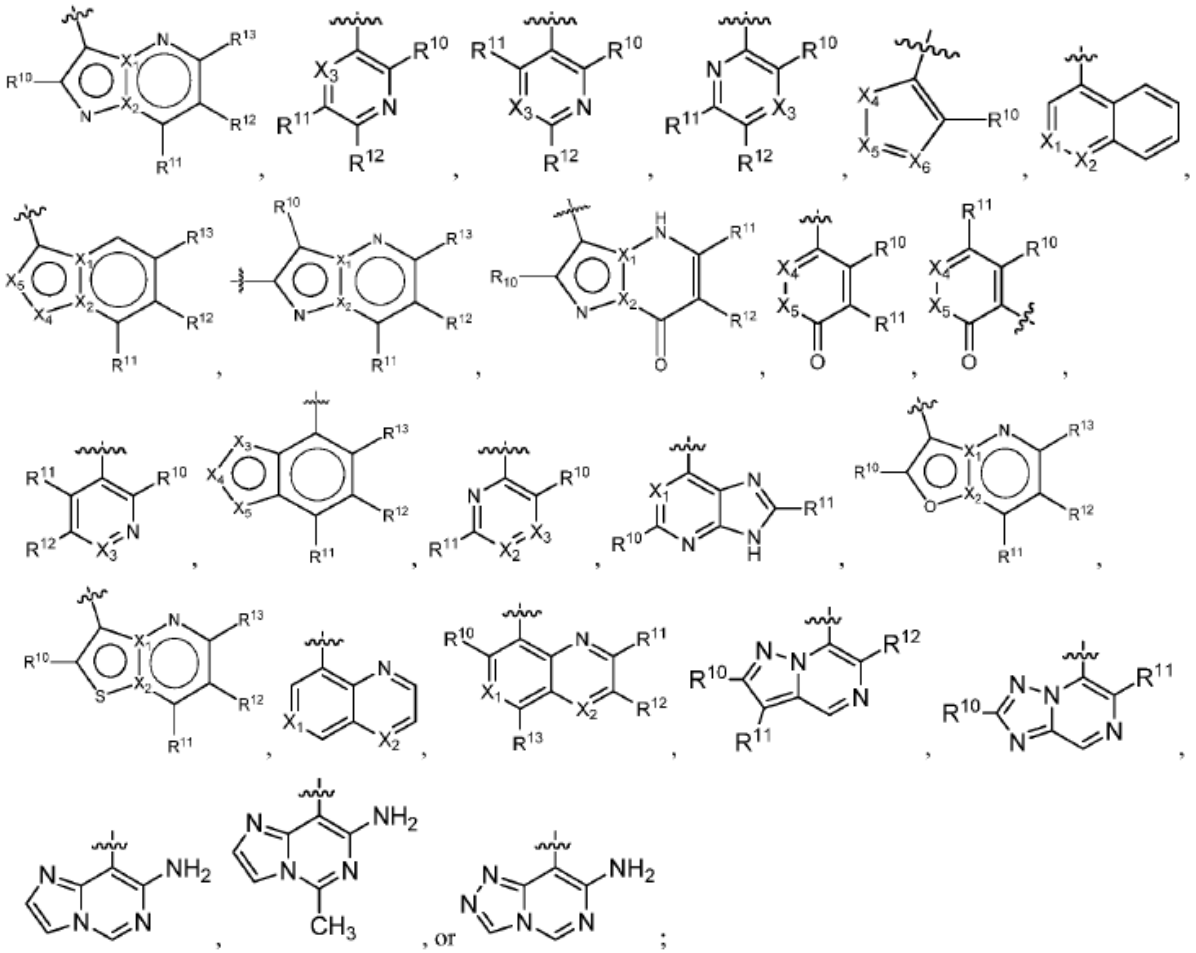
[0269] X_4, X_5 e X_6 são independentemente N, NR^{12}, CR^{13}, S ou O; e

[0270] em que cada grupo W^d é opcionalmente substituído por um ou mais dentre R^{10}, R^{11}, R^{12} e R^{13}, em que R^{10}, R^{11}, R^{12} e R^{13} são independentemente hidrogênio, alquila, heteroalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, alcóxi, heterociclilóxi, amido, amino, acila, acilóxi, alcóxicarbonila, sulfonamido, halo, ciano,

hidroxila, nitro, fosfato, ureia, carbonato, ou NR'R" em que R' e R" juntamente com o nitrogênio ao qual os mesmos são ligados formam uma porção cíclica; e

[0271] o ponto de ligação está em qualquer posição aberta no grupo W^d.

[0272] Em algumas modalidades W^d é



[0273] em que

[0274] X_1, X_2 e X_3 são independentemente C, CR^{13} ou N;

[0275] X_4, X_5 e X_6 são independentemente N, NR^{12}, CR^{13}, S ou O; e

[0276] R^{10}, R^{11}, R^{12}, e R^{13} são independentemente hidrogênio, alquila, heteroalquila, alquenila, alquinila,

cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, alcóxi, heterociclilóxi, amido, amino, acila, acilóxi, alcóxicarbonila, sulfonamido, halo, ciano, hidroxila, nitro, fosfato, ureia, carbonato, ou NR'R" em que R' e R" juntamente com o nitrogênio ao qual os mesmos são ligados formam uma porção cíclica.

[0277] Em certas modalidades, X_1 é N. Em algumas modalidades, X_1 é CR^{13}. Em algumas modalidades, X_1 é C.

[0278] Em certas modalidades, X_2 é N. Em algumas modalidades, X_2 é CR^{13}. Em algumas modalidades, X_2 é C.

[0279] Em certas modalidades, X_3 é N. Em algumas modalidades, X_3 é CR^{13}.

[0280] Em certas modalidades, X_4 é N. Em algumas modalidades, X_4 é CR^{13}. Em algumas modalidades, X_4 é S.

[0281] Em certas modalidades, X_5 é NR^{12}. Em algumas modalidades, X_5 é CR^{13}. Em algumas modalidades, X_5 é O. Em algumas modalidades, X_5 é S.

[0282] Em certas modalidades, X_6 é N. Em algumas modalidades, X_6 é NH. Em algumas modalidades, X_6 é CR^{13}. Em algumas modalidades, X_6 é NH. Em algumas modalidades, X_6 é O.

[0283] Em algumas modalidades, cada R^{10} é independentemente hidrogênio, halo (por exemplo, fluoro, cloro, ou bromo), ciano, hidroxila, alquila (por exemplo, metila ou CF_3), alcoxila, amino (por exemplo,

cicloalquilamino (por exemplo, ciclopropilamino), alquilamino (por exemplo, metilamino ou dimetilamino), ou NH_2), arila (por exemplo, fenila substituída ou não substituída), heteroarila (por exemplo, uma heteroarila de 5 ou 6 membros, por exemplo, pirazolila, piridinila, entre outras), heterociclila (por exemplo, N-morfolinila), ou amido. Em algumas modalidades, cada R^{10} é independentemente hidrogênio, alquila (por exemplo, metila), amino (por exemplo, ciclopropilamino, metilamino ou NH_2), heterociclila (por exemplo, N-morfolinila), heteroarila (por exemplo, 4-pirazolila), amido ou halo (por exemplo, cloro). Em uma modalidade, R^{10} é NH_2. Em uma modalidade, R^{10} é H.

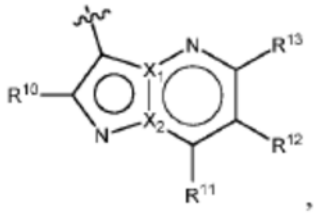
[0284] Em certas modalidades, cada R^{11} é independentemente hidrogênio, halo (por exemplo, fluoro, cloro, ou bromo), ciano, hidroxila, alquila (por exemplo, metila ou CF_3), alcoxila, amino (por exemplo, cicloalquilamino (por exemplo, ciclopropilamino), alquilamino (por exemplo, metilamino ou dimetilamino), ou NH_2), arila (por exemplo, fenila substituída ou não substituída), heteroarila (por exemplo, um heteroarila de 5 ou 6 membros, por exemplo, pirazolila, piridinila, entre outras), heterociclila (por exemplo, N-morfolinila), ou amido. Em algumas modalidades, cada R^{11} é independentemente hidrogênio, amino, halo (por exemplo, bromo), arila (por exemplo, fenila) ou alquila (por exemplo, metila). Em uma modalidade, R^{11} é H.

[0285] Em certas modalidades, cada R^{12} é independentemente hidrogênio, halo (por exemplo, fluoro,

cloro, ou bromo), ciano, hidroxila, alquila (por exemplo, metila ou CF_3), alcoxila, amino (por exemplo, cicloalquilamino (por exemplo, ciclopropilamino), alquilamino (por exemplo, metilamino ou dimetilamino), ou NH_2), arila (por exemplo, fenila substituída ou não substituída), heteroarila (por exemplo, uma heteroarila de 5 ou 6 membros, por exemplo, pirazolila, piridinila, entre outras), heterociclila (por exemplo, N-morfolinila), ou amido. Em algumas modalidades, cada R^{12} é independentemente hidrogênio, amino ou alquila (por exemplo, metila). Em uma modalidade, R^{12} é H.

[0286] Em certas modalidades, cada R^{13} é independentemente hidrogênio, halo (por exemplo, fluoro, cloro, ou bromo), ciano, hidroxila, alquila (por exemplo, metila ou CF_3), alcoxila, amino (por exemplo, cicloalquilamino (por exemplo, ciclopropilamino), alquilamino (por exemplo, metilamino ou dimetilamino), ou NH_2), arila (por exemplo, fenila substituída ou não substituída), heteroarila (por exemplo, uma heteroarila de 5 ou 6 membros, por exemplo, pirazolila, piridinila, entre outras), heterociclila (por exemplo, N-morfolinila), ou amido. Em algumas modalidades, cada R^{13} é independentemente hidrogênio, amino (por exemplo, NH_2), amido (por exemplo, NH-C(=O)Me), ou alquila (por exemplo, metila). Em uma modalidade, R^{13} é H.

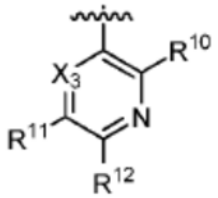
[0287] Em algumas modalidades, W^d é:



[0288] em que um dentre X_1 e X_2 é C e o outro é N; e R^{10}, R^{11}, R^{12} e R^{13} são conforme definido no presente documento. Em algumas modalidades, R^{10} é hidrogênio, halo (por exemplo, fluoro, cloro, ou bromo), ciano, hidroxila, alquila (por exemplo, metila ou CF_3), alcoxila, amino (por exemplo, cicloalquilamino (por exemplo, ciclopropilamino), alquilamino (por exemplo, metilamino ou dimetilamino), ou NH_2), arila (por exemplo, fenila substituída ou não substituída), heteroarila (por exemplo, uma heteroarila de 5 ou 6 membros, por exemplo, pirazolila, piridinila, entre outras), heterociclila (por exemplo, N-morfolinila), ou amido. Em algumas modalidades, R^{10} é hidrogênio, alquila (por exemplo, metila), amino (por exemplo, ciclopropilamino, metilamino ou NH_2), heterociclila (por exemplo, N-morfolinila), heteroarila (por exemplo, 4-pirazolila), amido ou halo (por exemplo, cloro). Em uma modalidade, R^{10} é NH_2. Em uma modalidade, R^{10} é H. Em uma modalidade específica, um dentre X_1 e X_2 é C e o outro é N; R^{10} é H ou NH_2; e R^{11}, R^{12} e R^{13} são conforme definido no presente documento. Em modalidades específicas todos dentre R^{11}, R^{12} e R^{13} são H. Em modalidades específicas, dois dentre $R^{11,}$ R^{12} e R^{13} são H, e um dentre R^{11}, R^{12} e R^{13} é alquila (por exemplo, metila ou CF_3), halo, ciano, arila (por exemplo, fenila), ou heteroarila (por exemplo, uma heteroarila de 5 ou 6 membros, como, piridinila, pirimidinila, pirazolila, tiazolila,

imidazolila, entre outras); e em algumas modalidades, a arila e heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes, como, por exemplo, halo (por exemplo, F ou Cl), ciano, hidroxila, alquila (por exemplo, metila ou CF_3), alcoxila (por exemplo, metóxi, OCF_3, etóxi, ou isopropilóxi), sulfonila (por exemplo, $S(O)_2Me$), sulfonamidila (por exemplo, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHMe$, $S(O)_2N(Me)_2$, $S(O)_2NH$-z-Pr, $S(O)_2NF$ -Bu, $S(O)_2$ H-c-Pr, $S(O)_2NHF$, $S(O)_2$-N-pirrolidinila, $S(O)_2$-N-morfolinila, $S(O)_2$-N-piperazinila, $S(O)_2$- -metil-N-piperazinila, $NHS(O)_2Me$, $NHS(O)_2Et$, $NHS(O)_2$-c-Pr), ou sulfonilureia (por exemplo, $NHS(O)_2N(Me)_2$).

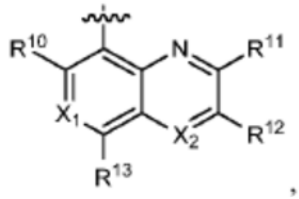
[0289] Em algumas modalidades, W^d é:



[0290] em que X_3 é N ou CR^{13}; e R^{10}, R^{11}, R^{12}, e R^{13} são conforme definido no presente documento. Em modalidades específicas, X_3 é N ou CR; R^{10} é H ou NH_2; e R^{11}, R^{12} e R^{13} são conforme definido no presente documento. Em modalidades específicas, R^{10} é NH_2. Em modalidades específicas, X_3 é N. Em modalidades específicas, um dentre R^{11} e R^{12} é H, e o outro é alquila (por exemplo, metila ou CF_3), halo, ciano, arila (por exemplo, fenila), ou heteroarila (por exemplo, uma heteroarila de 5 ou 6 membros, como, piridinila, pirimidinila, pirazolila, tiazolila, imidazolila, entre outras); e em algumas modalidades, a arila e heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou

mais substituintes, como, por exemplo, halo (por exemplo, F ou Cl), ciano, hidroxila, alquila (por exemplo, metila ou CF_3), alcoxila (por exemplo, metóxi, OCF_3, etóxi, ou isopropilóxi), sulfonila (por exemplo, $S(O)_2Me$), sulfonamidila (por exemplo, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHMe$, $S(O)_2N(Me)_2$, $S(O)_2NH$-z-Pr, $S(O)_2$ H-i-Bu, $S(O)_2NH$-c-Pr, $S(O)_2NHPh$, $S(O)_2$-N-pirrolidinila, $S(O)_2$-N-morfolinila, $S(O)_2$-N-piperazinila, $S(O)_2$-4-metil-N-piperazinila, $NHS(O)_2Me$, $NHS(O)_2$-c-Pr), ou sulfonilureia (por exemplo, $NHS(O)_2N(Me)_2$).

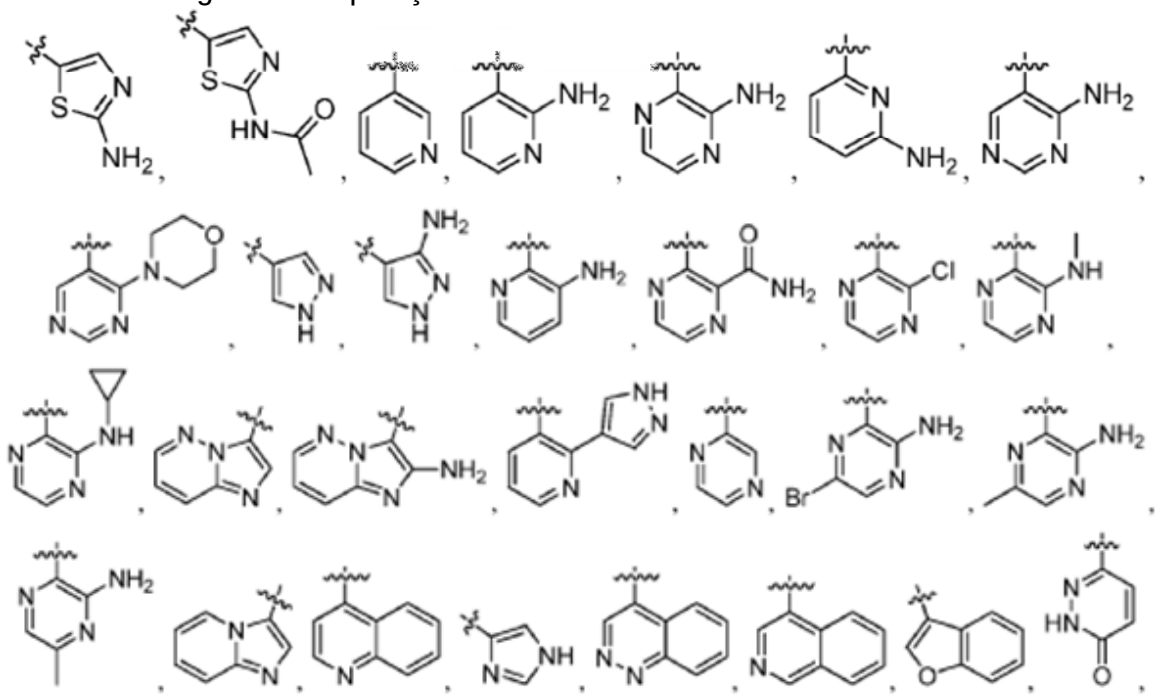
[0291] Em algumas modalidades, W^d é:

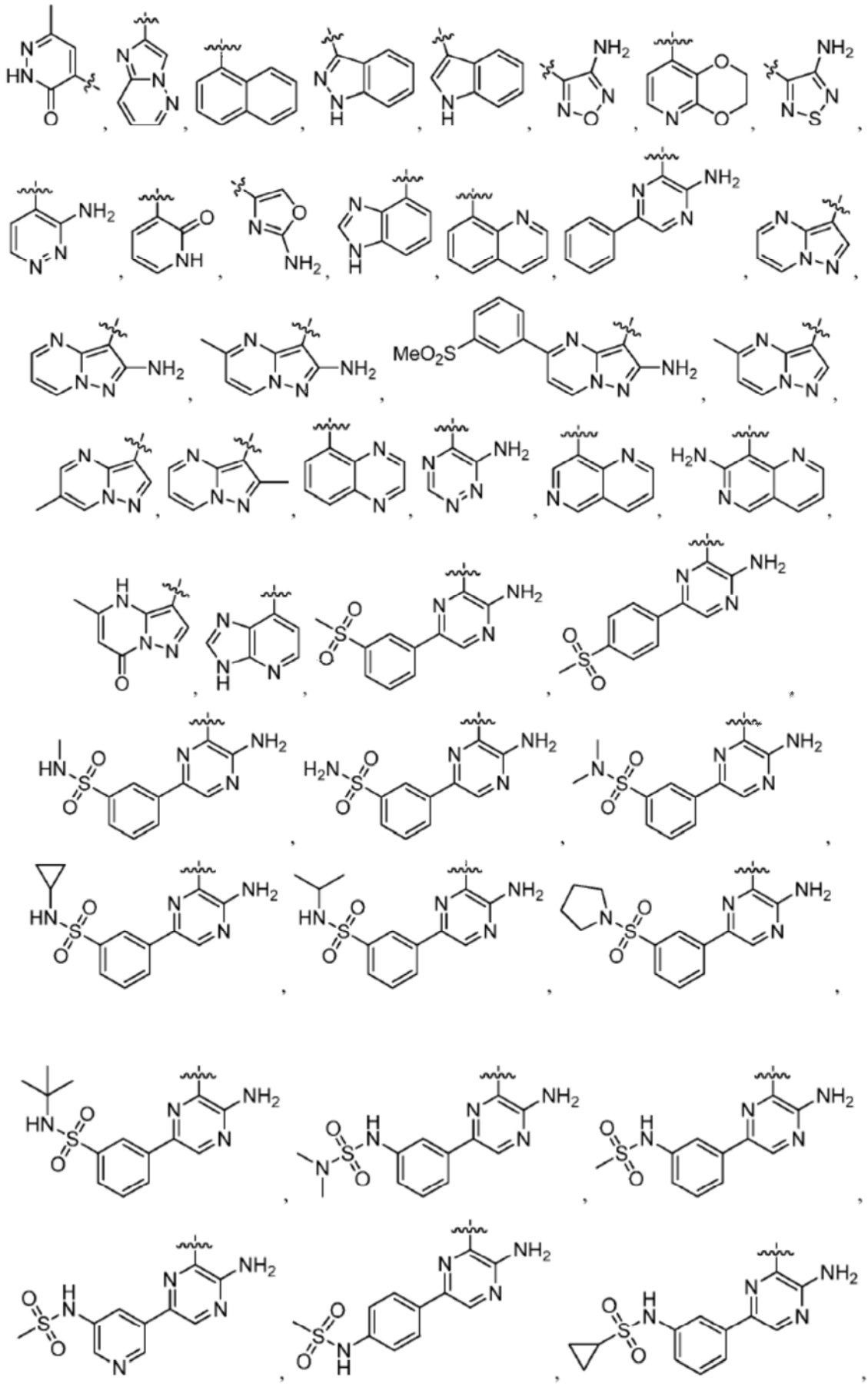


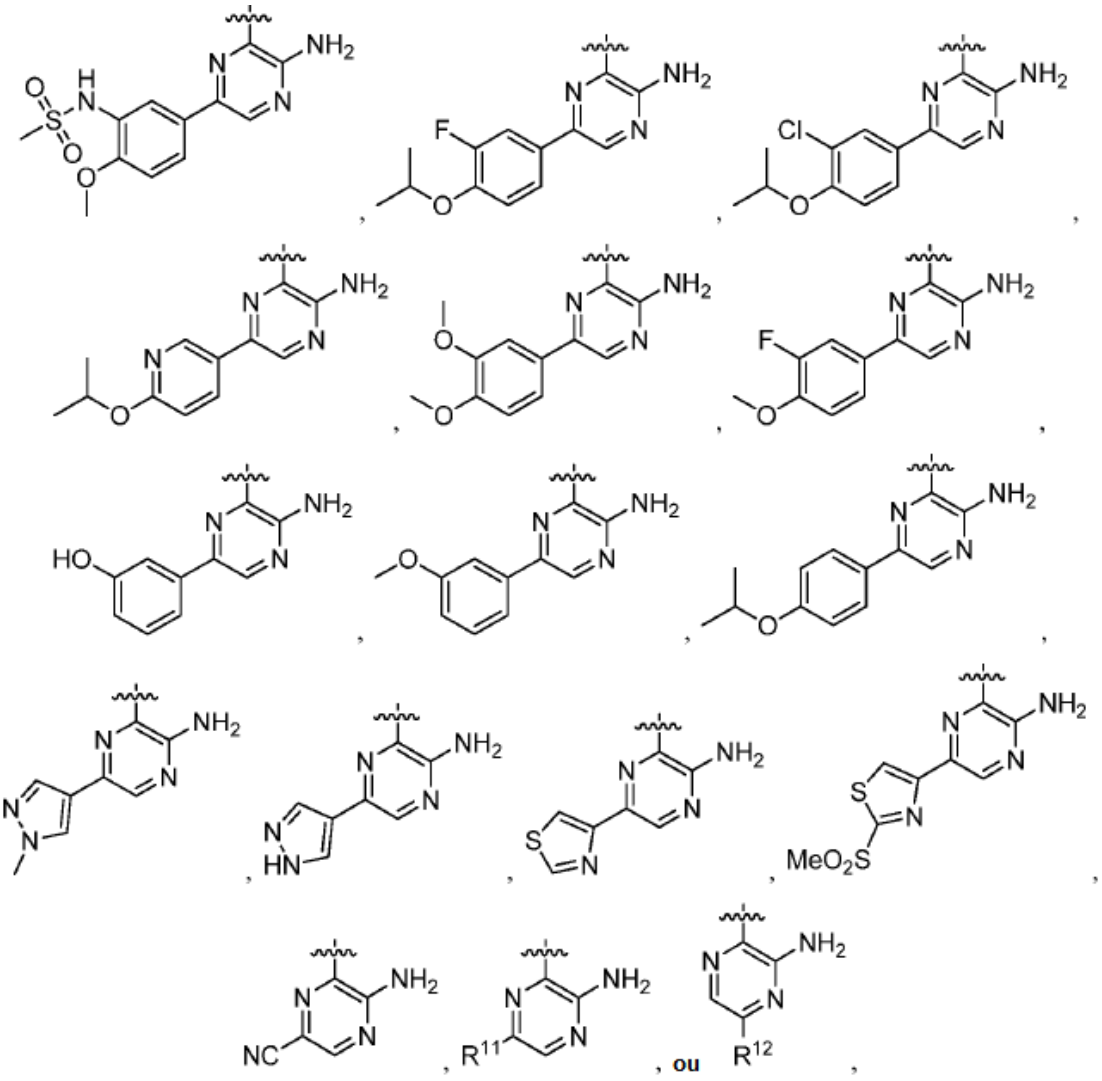
[0292] em que um dentre X_1 e X_2 é N e o outro é CR^{13}; e R^{10}, R^{11}, R^{12} e R^{13} são conforme definido no presente documento. Em uma modalidade específica, um dentre X_1 e X_2 é N e o outro é CR^{13}; R^{10} é H ou NH_2; e R^{11}, R^{12} e R^{13} são conforme definido no presente documento. Em modalidades específicas, X_1 é N e X_2 é CR^{13}. Em modalidades específicas, X_1 é N e X_2 é CH. Em modalidades específicas, R^{10} é NH_2. Em modalidades específicas, R^{11}, R^{12} e R^{13} são H. Em modalidades específicas, pelo menos um dentre R^{11}, R^{12} e R^{13} não é H. Em modalidades específicas, uma ocorrência de R^{11}, R^{12} e R^{13} não é H e as outras ocorrências de R^{11}, R^{12} e R^{13} são H, e a uma ocorrência de R^{11}, R^{12} e R^{13} (que não é hidrogênio) é alquila (por exemplo, metila ou CF_3), halo, ciano, arila (por exemplo, fenila), ou heteroarila (por exemplo, uma heteroarila de 5 ou 6 membros, como, piridinila,

pirimidinila, pirazolila, tiazolila, imidazolila, entre outras); e em algumas modalidades, a arila e heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes, como, por exemplo, halo (por exemplo, F ou CI), ciano, hidroxila, alquila (por exemplo, metila ou CF_3), alcoxila (por exemplo, metóxi, OCF_3, etóxi, ou isopropilóxi), sulfonila (por exemplo, $S(O)_2Me$), sulfonamidila (por exemplo, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHMe$, $S(O)_2N(Me)_2$, $S(O)_2NH$-z-Pr, $S(O)_2NF$ -Bu, $S(O)_2$ H-c-Pr, $S(O)_2NHPh$, $S(O)_2$-N-pirrolidinila, $S(O)_2$-N-morfolinila, $S(O)_2$-N-piperazinila, $S(O)_2$-4-metil-N-piperazinila, $NHS(O)_2Me$, $NHS(O)_2$-c-Pr), ou sulfonilureia (por exemplo, $NHS(O)_2N(Me)_2$).

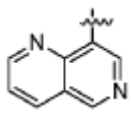
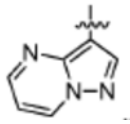
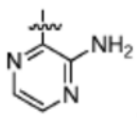
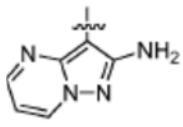
[0293] Em modalidades exemplificadoras, W^d é uma das seguintes porções:



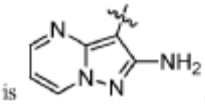


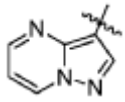


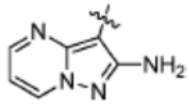
[0294] em que R^{11} e R^{12} são conforme definido no presente documento.

[0295] Em algumas modalidades, W^d é  . Em algumas modalidades, W^d é  . Em algumas modalidades, W^d é  . Em algumas modalidades, W^d é 

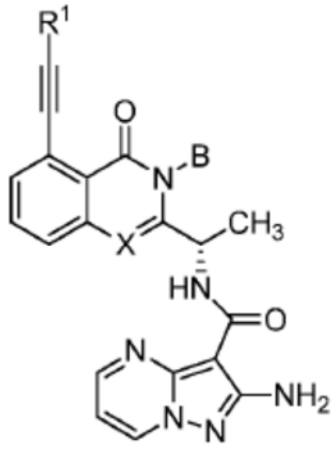
[0296] Em algumas modalidades, X é CH. Em algumas modalidades, X é N.

[0297] Em algumas modalidades, na Fórmula (I"), (I'), ou (I), quando X é CH, B é fenila não substituída, e W^d is  , então R^1 não é hidrogênio, $Si(CH_3)_3$, $CH_2Si(CH_3)_3$, metila, $(CH_2)NH_2$, $(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)NHSO_2CH_3$, ou $(CH_2)_nNHC(O)R^{lx}$; n é 1 ou 2; R^{1x} é metila, C_2 alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila, ou pirrolidinila, em que o alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de oxo e ciano.

[0298] Em algumas modalidades, na Fórmula (I"), (I'), ou (I), quando X é CH, B é fenila não substituída, e W^a é  , então R^1 não é $(CH_2)_nNHC(O)R^{1x}$; n é 1 ; R^{lx} é tetraidrofuranila ou pirrolidinila, em que tetraidrofuranila ou pirrolidinila é opcionalmente substituída por oxo.

[0299] Em algumas modalidades, na Fórmula (A"), (A'), ou (A), quando X é CH, B é fenila não substituída e W^d é  ,então R^1 não é fenila.

[0300] Em algumas modalidades, o composto é um composto de fórmula II:



II

[0301] em que R^1, B e X são conforme definido no presente documento. Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$, ou $-CONR^4R^5$;

[0302] B é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$, $-CONR^4R^5$, ou $-Si(R^6)_3$;

[0303] em que R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 são, independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[0304] X é CR^{1a} ou N;

[0305] em que R^{1a} é hidrogênio, halo, alquila, alquenila, alquinila, ou CN;

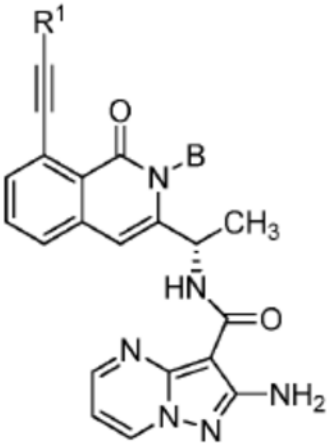
[0306] em que cada alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2$(alquila), cicloalquila,

heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0307] em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), ou $S(O)_2$(alquila); e

[0308] em que quando X é CH, e B é fenila não substituída, então R^1 não é hidrogênio, $Si(CH_3)_3$, $CH_2Si(CH_3)_3$, metila, $(CH_2)NH_2$, $(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)NHSO_2CH_3$, ou $(CH_2)_nNHC(O)R^{1x}$; n é 1 ou 2; R^{1x} é metila, C_2 alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila, em que o alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de oxo e ciano.

[0309] Em algumas modalidades, o composto é um composto de fórmula III:



III

[0310] em que R^1 e B são conforme definido no presente documento. Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio,

alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -COR^2, -$COOR^3$, ou -$CONR^4R^5$;

[0311] B é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -COR^2, -$COOR^3$, -$CONR^4R^5$, ou -$Si(R^6)_3$;

[0312] em que R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 são, independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

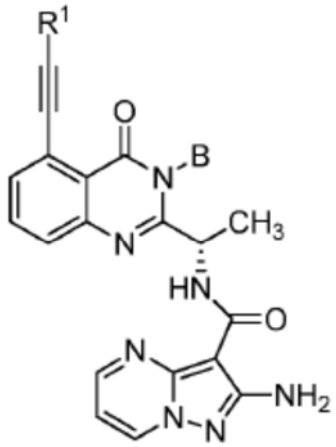
[0313] em que cada alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2$(alquila), cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0314] em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila) ou $S(O)_2$(alquila); e

[0315] em que quando B é fenila não substituída, então R^1 ao é hidrogênio, $Si(CH_3)_3$, $CH_2Si(CH_3)_3$, metila, $(CH_2)NH_2$, $(CH_2)_2NH_2$, (CH_2) HSO_2CH_3, ou $(CH_2)_nNHC(O)R^{1x}$; n é 1 ou 2; R^{1x} é metila, C_2 alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou purrolidinila, em que o alceno, cicloexila, ciclopentila,

tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de oxo e ciano.

[0316] Em algumas modalidades, o composto é um composto de fórmula IV:



IV

[0317] em que R^1 e B são conforme definido no presente documento. Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$, ou $-CONR^4R^5$;

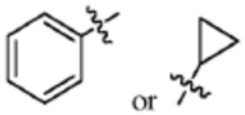
[0318] B é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$, $-CONR^4R^5$, ou $-Si(R^6)_3$;

[0319] em que R^2, R^3, R^4, R^5, e R^6 são, independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

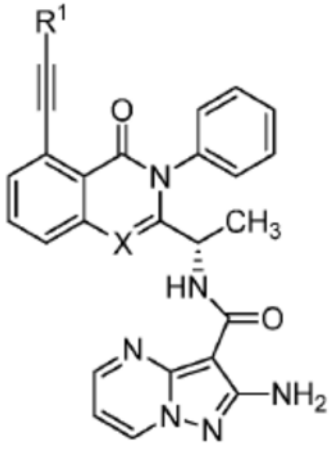
[0320] em que cada alquila, alquenila, ou alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila),

COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2$(alquila), cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila; e

[0321] em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquil), $N(alquil)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), ou $S(O)_2$(alquila).

[0322] Em algumas modalidades de fórmula II, III e IV, B é fenila substituída por 0, 1, 2, ou 3 ocorrência(s) de R^z. Em algumas modalidades, B é fenila não substituída. Em algumas modalidades, B é fenila substituída por 1 ou 2 ocorrência(s) de R^z. Em algumas modalidades, R^z é halo ou alquila. Em algumas modalidades, B é metila, isopropila ou ciclopropila. Em algumas modalidades, B é cicloexila ou opcionalmente alquila substituída. Em algumas modalidades, B é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em algumas modalidades, B é arila de 5 ou 6 membros ou cicloalquila de 3 a 6 membros. Em algumas modalidades, B é  .

[0323] Em algumas modalidades, o composto é um composto de fórmula V:



V

[0324] em que R^1 e X são conforme definido no presente documento. Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$, ou $-CONR^4R^5$;

[0325] em que R^2, R^3, R^4 e R^5 são, independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[0326] X é CR^{1a} ou N;

[0327] em que R^{1a} é hidrogênio, halo, alquila, alquenila, alquinila, ou CN;

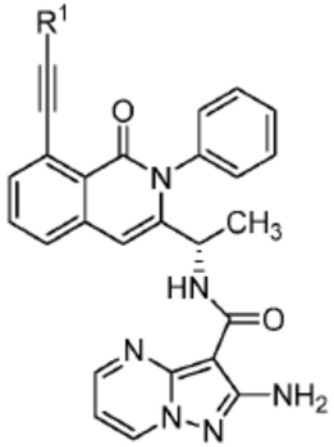
[0328] em que cada alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2$(alquila), cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0329] em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente

substituída por um ou mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), ou $S(O)_2$(alquila); e

[0330] em que quando X é CH, então R^1 não é hidrogênio, $Si(CH_3)_3$, $CH_2Si(CH_3)_3$, metila, $(CH_2)NH_2$, $(CH_2)_2$ H_2, $(CH_2)NHSO_2CH_3$, ou $(CH_2)_nNHC(O)R^{1x}$; n é 1 ou 2; R^{1x} é metila, C_2 alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila, em que o alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de oxo e ciano.

[0331] Em algumas modalidades, o composto é um composto de fórmula VI:



VI

[0332] em que R^1 é conforme definido no presente documento. Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$, ou $-CONR^4R^5$;

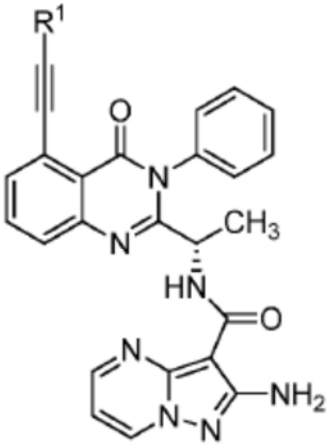
[0333] em que R^2, R^3, R^4 e R^5 são,

independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0334] em que cada alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2$(alquila), cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0335] em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), ou $S(O)_2$(alquila); e

[0336] em que R^1 não é hidrogênio, $Si(CH_3)_3$, $CH_2Si(CH_3)_3$, metila, $(CH_2)NH_2$, $(CH_2)_2$ H2, $(CH_2)NHSO_2CH_3$, ou $(CH_2)_nNHC(O)R^{1x}$; n é 1 ou 2; R^{lx} é metila, alceno C_2, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila, em que o alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de oxo e ciano. Em algumas modalidades, o composto é um composto de fórmula VII:



VII

[0337] em que R^1 é conforme definido no presente documento. Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$ ou $-CONR^4R^5$;

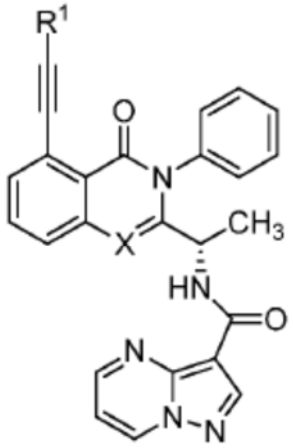
[0338] em que R^2, R^3, R^4 e R^5 são, independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0339] em que cada alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2$(alquila), cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila; e

[0340] em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila),

$CON(alquila)_2$, $S(O)(alquila)$ ou $S(O)_2(alquila)$.

[0341] Em algumas modalidades, o composto é um composto de fórmula VIII:



VIII

[0342] em que X e R^1 são conforme definido no presente documento. Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$, ou $-CONR^4R^5$;

[0343] em que R^2, R^3, R^4 e R^5 são, independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

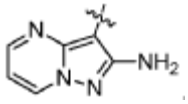
[0344] X é CR^{1a} ou N;

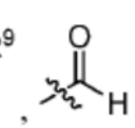
[0345] em que R^{1a} é hidrogênio, halo, alquila, alquenila, alquinila ou CN;

[0346] em que cada alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2(alquila)$, cicloalquila,

heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0347] em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), ou $S(O)_2$(alquila); e

[0348] em que quando X é CH e Wa é  , então R^1 não é hidrogênio, $Si(CH_3)_3$, $CH_2Si(CH_3)_3$, metila, $(CH_2)NH_2$, $(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)NHSO_2CH_3$, ou $(CH_2)_nNHC(O)R^{1x}$; n é 1 ou 2; R^{1x} é metila, C_2 alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila, em que o alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de oxo e ciano.

[0349] Em algumas modalidades de fórmulas II a VIII, R^1 é alquila ramificada, arila de 5 ou 6 membros, heteroarila de 5 ou 6 membros, cicloalquila de 5 ou 6 membros, ou heterocicloalquila de 5 ou 6 membros,  , , ciclopropila ou metila,

[0350] em que R^A é OH, alcóxi, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0351] x é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6;

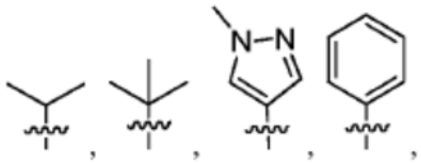
[0352] R^7, R^8 e R^9 são, independentemente,

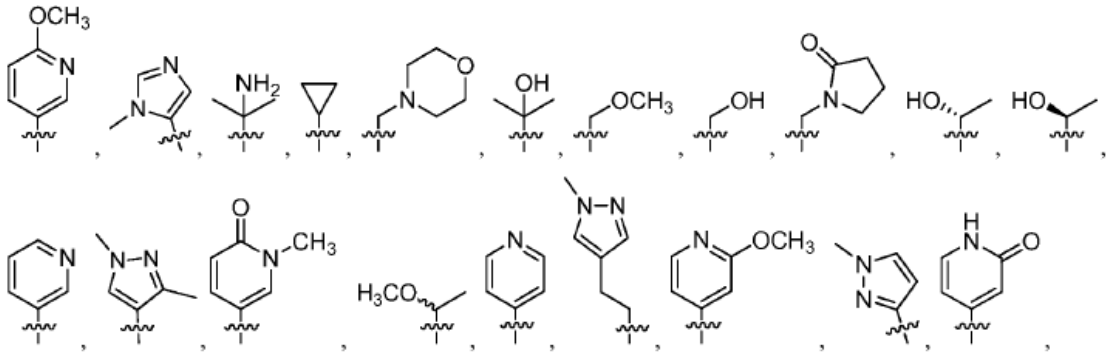
hidrogênio, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila.

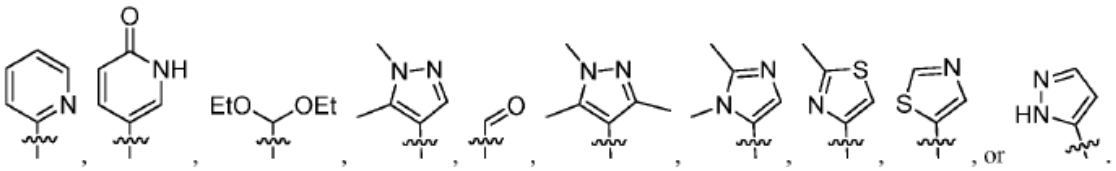
[0353] Em algumas modalidades, R^A é hidroxila, alcóxi ou heterocicloalquila. Em algumas modalidades, R^7, R^8 e R^9 são, independentemente, alquila de 1 a 4 carbonos, amino, hidroxila ou alcóxi de 1 a 4 carbonos.

[0354] Em certas modalidades, R^1 é uma heteroarila de 5 a 10 membros. Em certas modalidades, R^1 é uma heteroarila de 5 a 6 membros. Em certas modalidades, R^1 é uma heteroarila de 6 membros. Em certas modalidades, R^1 é uma piridinila. Em certas modalidades, R^1 é uma pirimidinila. Em certas modalidades, R^1 é uma heteroarila de 5 membros. Em certas modalidades, R^1 é uma tiazolila. Em certas modalidades, R^1 é uma pirazolila. Em certas modalidades, R^1 é uma imidazolila. Em certas modalidades, a heteroarila é substituída por uma ou mais alquilas.

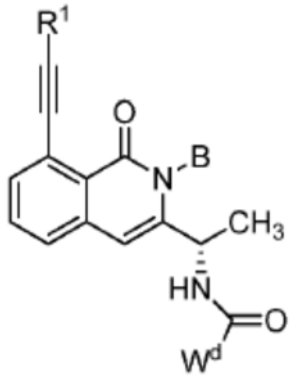
[0355] Em algumas modalidades de fórmulas II a VIII, R^1 é metila,







[0356] Em algumas modalidades, o composto é um composto de fórmula IX:



IX

[0357] em que R^1, B e W^d são conforme definido no presente documento. Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$ ou $-CONR^4R^5$;

[0358] B é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$, $-CONR^4R^5$ ou $-Si(R^6)_3$;

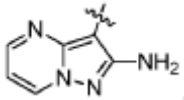
[0359] em que R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 são, independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0360] W^d é heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila ou arila; e

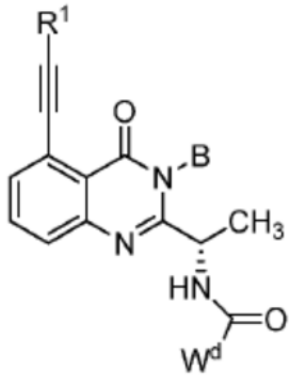
[0361] em que cada alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais halo,

OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2$(alquila), cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0362] em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2$(alquila); e

[0363] em que quando B é fenila não substituída e W^d é  , então R não é hidrogênio, $Si(CH_3)_3$, $CH_2Si(CH_3)_3$, metila, $(CH_2)NH_2$, $(CH_2)_2NH_2$, (CH_2) HSO_2CH_3, ou $(CH_2)_nNHC(O)R^{1x}$; n é 1 ou 2; R^{lx} é metila, alceno C_2, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila, em que o alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de oxo e ciano.

[0364] Em algumas modalidades, o composto é um composto de fórmula X:



X

[0365] em que R^1, B e W^d são conforme definido no presente documento. Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$ ou $-CONR^4R^5$;

[0366] B é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$, $-CONR^4R^5$ ou $-Si(R^6)_3$;

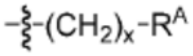
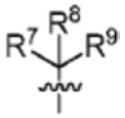
[0367] em que R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 são, independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0368] W^d é heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila ou arila; e

[0369] em que cada alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2$(alquila), cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila; e

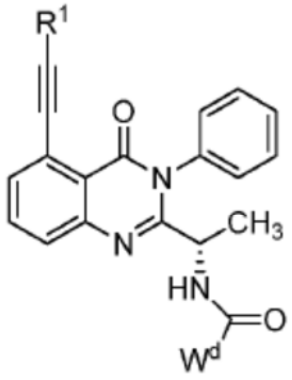
[0370] em que cada cicloalquila,

heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), ou $S(O)_2$(alquila).

[0371] Em algumas modalidades de fórmulas I-X, R^1 é  ou  , em que R^A e R^7 a R^9 são conforme definido no presente documento.

[0372] Em certas modalidades, R^1 é uma heteroarila de 5 a 10 membros. Em certas modalidades, R^1 é uma heteroarila de 5 a 6 membros. Em certas modalidades, R^1 é uma heteroarila de 6 membros. Em certas modalidades, R^1 é a piridinila. Em certas modalidades, R^1 é a pirimidinila. Em certas modalidades, R^1 é uma heteroarila de 5 membros. Em certas modalidades, R^1 é uma tiazolila. Em certas modalidades, R^1 é uma pirazolila. Em certas modalidades, R^1 é uma imidazolila. Em certas modalidades, a heteroarila é substituída por uma ou mais alquilas.

[0373] Em algumas modalidades, o composto é um composto de fórmula XI:



XI

[0374] em que R^1 e W^d são conforme definido no presente documento. Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$ ou $-CONR^4R^5$;

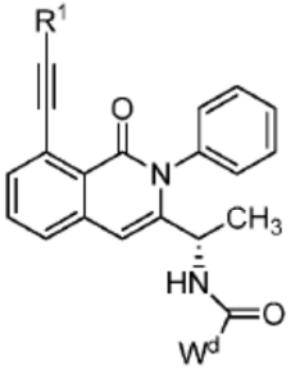
[0375] em que R^2, R^3, R^4 e R^5 são, independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0376] W^d é heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila ou arila; e

[0377] em que cada alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2$(alquila), cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila; e

[0378] em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), ou $S(O)_2$(alquila).

[0379] Em algumas modalidades, o composto é um composto de fórmula XII:



XII

[0380] em que R^1 e W^d são conforme definido no presente documento. Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$ ou $-CONR^4R^5$;

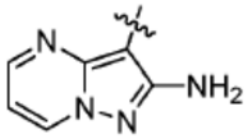
[0381] em que R^2, R^3, R^4 e R^5 são, independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0382] W^d é heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila ou arila; e

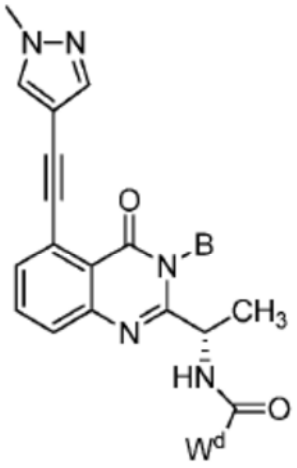
[0383] em que cada alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2$(alquila), cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0384] em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$,

COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O) (alquila) ou $S(O)_2$(alquila); e

[0385] em que quando W^d é  , então R^1 não é hidrogênio, $Si(CH_3)_3$, $CH_2Si(CH_3)_3$, metila, $(CH_2)NH_2$, $(CH_2)_2NH_2$, (CH_2) HSO_2CH_3 ou $(CH_2)_nNHC(O)R^{1x}$; n é 1 ou 2; R^{1x} é metila, C_2 alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila, em que o alceno, cicloexila, ciclopentila, tetraidrofuranila, furanila ou pirrolidinila é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de oxo e ciano

[0386] Em algumas modalidades, o composto é um composto de fórmula XIII,



XIII.

[0387] em que B e W^d são conforme definido no presente documento. Em algumas modalidades, B é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$, $-CONR^4R^5$ ou $-Si(R^6)_3$;

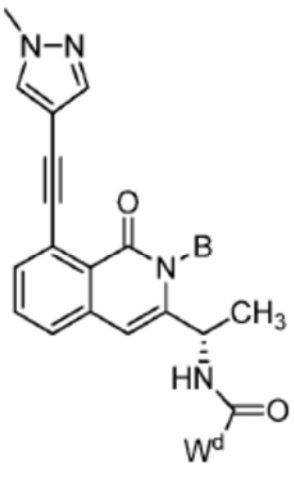
[0388] em que R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 são, independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0389] W^d é heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila ou arila; e

[0390] em que cada alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2$(alquila), cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroaril; e

[0391] em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquil), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), ou $S(O)_2$(alquila).

[0392] Em algumas modalidades, o composto é um composto de fórmula XIV:



XIV

[0393] em que B e W^d são conforme definido no presente documento. Em algumas modalidades, B é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$, $-CONR^4R^5$ ou $-Si(R^6)_3$;

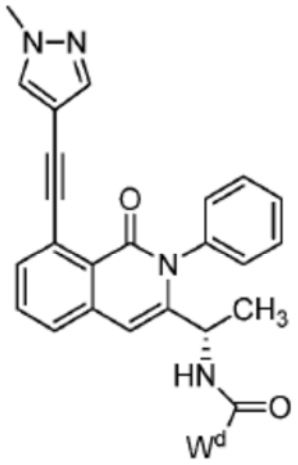
[0394] em que R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 são, independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

[0395] W^d é heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila ou arila; e

[0396] em que cada alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2$(alquila), cicloalquila, heterocicloalquila, aril ou heteroarila; e

[0397] em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), ou $S(O)_2$(alquila).

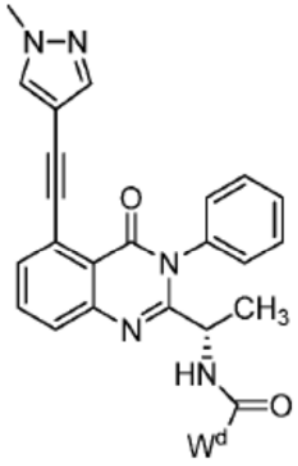
[0398] Em algumas modalidades, o composto é um composto de fórmula XV:



XV

[0399] em que W^d é conforme definido no presente documento. Em algumas modalidades, W^d é cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila; e em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila) ou $CON(alquila)_2$.

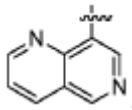
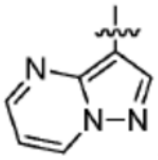
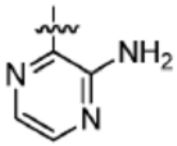
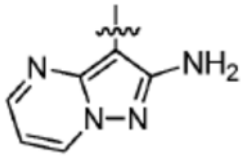
[0400] Em algumas modalidades, o composto é um composto de fórmula XVI:



XVI

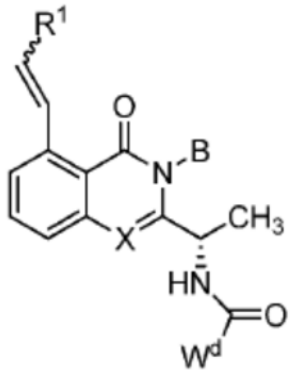
[0401] em que W^d é definido no presente documento. Em algumas modalidades, W^d é cicloalquila,

heterocicloalquila, arila ou heteroarila; e em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), ou $CON(alquila)_2$.

[0402] Em algumas modalidades de fórmulas IX a XVI, W^d é  . Em algumas modalidades de fórmulas IX a XVI, W^d é  . Em algumas modalidades de fórmulas IX a XVI, W^d é  . Em algumas modalidades de fórmulas IX a VXI, W^d é  .

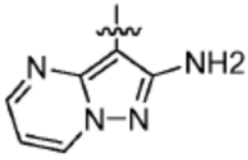
[0403] Em algumas modalidades de fórmulas I a XII, R^1 não é hidrogênio. Em algumas modalidades de fórmulas I a XII, R^1 não é alquila linear ou hidrogênio. Em algumas modalidades de fórmulas I a XII, R^1 não é alquila C_1-C_3 linear ou hidrogênio. Em algumas modalidades de fórmulas I a XII, R^1 não é metila ou hidrogênio.

[0404] Em certas modalidades, são fornecidos no presente documento compostos de Fórmula (A):



Formula (A),

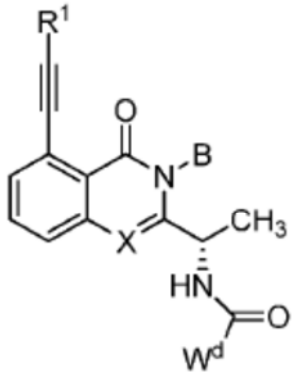
[0405] ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^1, B, W^d e X são conforme definido no presente documento. Em certas modalidades, R^1 é alquila ou heteroarila. Em certas modalidades, R^1 é heteroarila. Em certas modalidades, R^1 é alquila. Em certas modalidades, B é fenila. Em certas modalidades, X é CH ou N. Em certas modalidades, X é CH.

[0406] Em certas modalidades, X é N. Em certas modalidades, W^d é  .

[0407] Em certas modalidades, o composto de fórmula (A"), (A'), ou (A) é uma mistura de trans e cis (por exemplo, em que R^1 é trans ou cis). Em certas modalidades, R^1 é trans. Em certas modalidades, R^1 é cis. Em certas modalidades, a porcentagem de trans para cis é cerca de 50%, maior que cerca de 50%, maior que cerca de 55%, maior que cerca de 60%, maior que cerca de 65%, maior que cerca de 70%, maior que cerca de 75%, maior que cerca de 80%, maior que cerca de 85%, maior que cerca de 90%, maior que cerca de 95%, maior que cerca de 96%, maior que cerca de 97%, maior

que cerca de 98%, ou maior que cerca de 99%.

[0408] Em uma modalidade, é fornecido no presente documento um composto de Fórmula XVII:



Formula XVII,

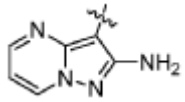
[0409] em que:

[0410] R^1 e B são, independentemente, alquila linear ou ramificada, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$, $-CONR^4R^5$, ou $-Si(R^6)_3$;

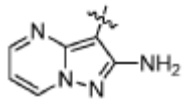
[0411] em que R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 são, independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

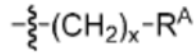
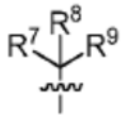
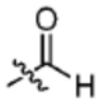
[0412] W^d é heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila ou arila; e

[0413] X é CH ou N;

[0414] em que quando X é CH, B é fenila não substituída, W^d é  , e R^1 é uma alquila linear, então a alquila linear contém pelo menos três carbonos consecutivamente ligados;

[0415] em que quando X é CH, B é fenila não

substituída e W^d é  , então R^1 não é $Si(CH_3)_3$; ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0416] Em algumas modalidades de Fórmula XVII, R^1 é alquila ramificada, arila de 5 ou 6 membros, heteroarila de 5 ou 6 membros, cicloalquila de 5 ou 6 membros, ou heterocicloalquila de 5 a 6 membros,    , ciclopropila ou metila,

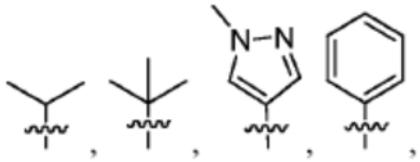
[0417] em que R^A é hidroxila, alcóxi, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

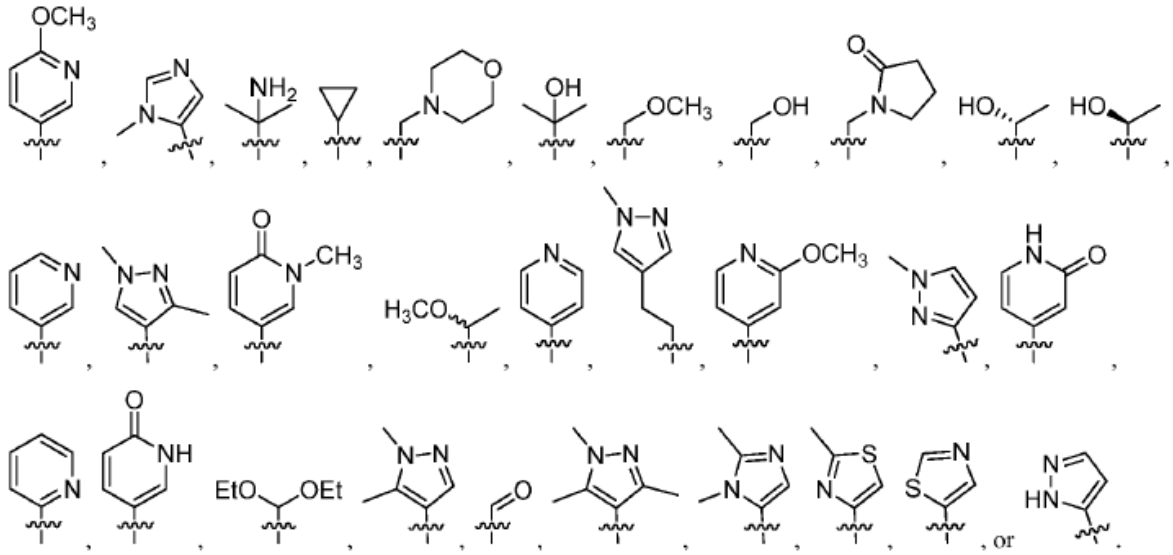
[0418] x é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

[0419] R^7, R^8 e R^9 são, independentemente, hidrogênio, hidroxila, alcóxi, amino, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que pelo menos dois dentre R^7, R^8 e R^9 não são hidrogênio.

[0420] Em algumas modalidades de Fórmula XVII, R^A é hidroxila, alcóxi ou heterocicloalquila.

[0421] Em algumas modalidades de Fórmula XVII, R^7, R^8 e R^9 são, independentemente, alquila de 1 a 4 carbonos, amino, hidroxila ou alcóxi de 1 a 4 carbonos.

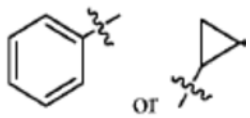
[0422] Em algumas modalidades de Fórmula XVII, R^1 é: metila, 



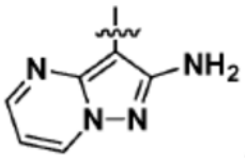
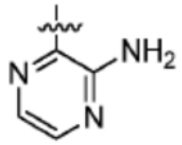
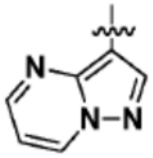
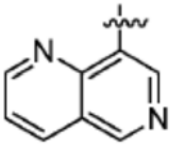
[0423] Em algumas modalidades de Fórmula XVII, B é fenila substituída por 0, 1, 2, ou 3 ocorrência(s) de R^z. Em algumas modalidades, B é fenila não substituída. Em algumas modalidades, B é fenila substituída por 1 ou 2 ocorrência(s) de R^z. Em algumas modalidades, R^z é halo ou alquila. Em algumas modalidades, B é metila, isopropila ou ciclopropila. Em algumas modalidades, B é cicloexila ou opcionalmente alquila substituída.

[0424] Em algumas modalidades de Fórmula XVII, B é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila.

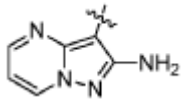
[0425] Em algumas modalidades de Fórmula XVII, B é arila de 5 ou 6 membros ou cicloalquila de 3 a 6 membros.

[0426] Em algumas modalidades de Fórmula XVII, B é  .

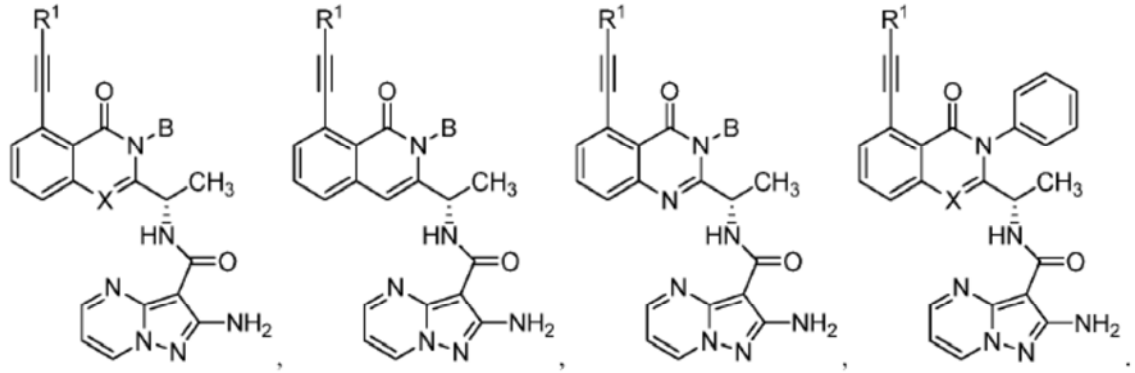
[0427] Em algumas modalidades de Fórmula XVII,

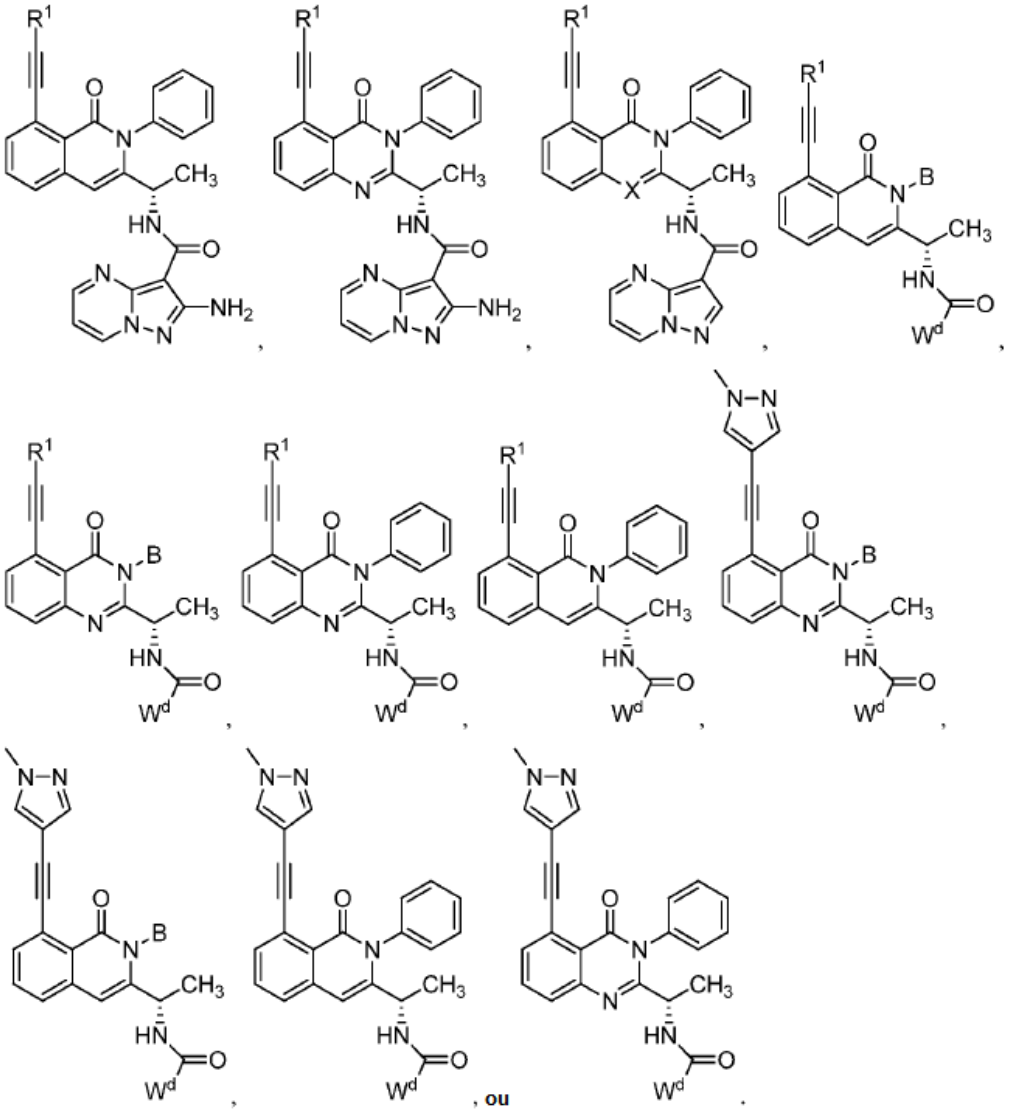
Wd é  . Em algumas modalidades de Fórmula XVII, W^d é  . Em algumas modalidades de Fórmula XVII, W^d é  . Em algumas modalidades de Fórmula XVII, W^d é  .

[0428] Em algumas modalidades de Fórmula XVII, X é CH. Em algumas modalidades, X é N.

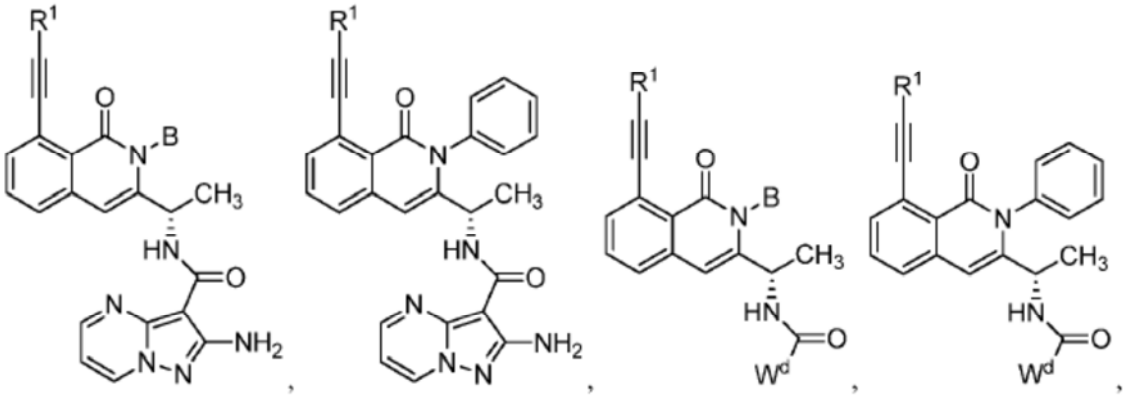
[0429] Em algumas modalidades de Fórmula XVII, quando X é CH, B é fenila não substituída; W^d é  , e R^1 é uma alquila linear, a alquila linear contém pelo menos quatro carbonos consecutivamente ligados.

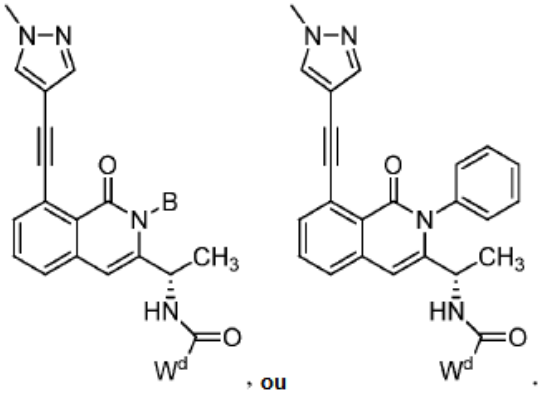
[0430] Em algumas modalidades de Fórmula XVII, os compostos têm a seguinte fórmula:





[0431] Em algumas modalidades de fórmula XVII, o composto tem a seguinte fórmula:



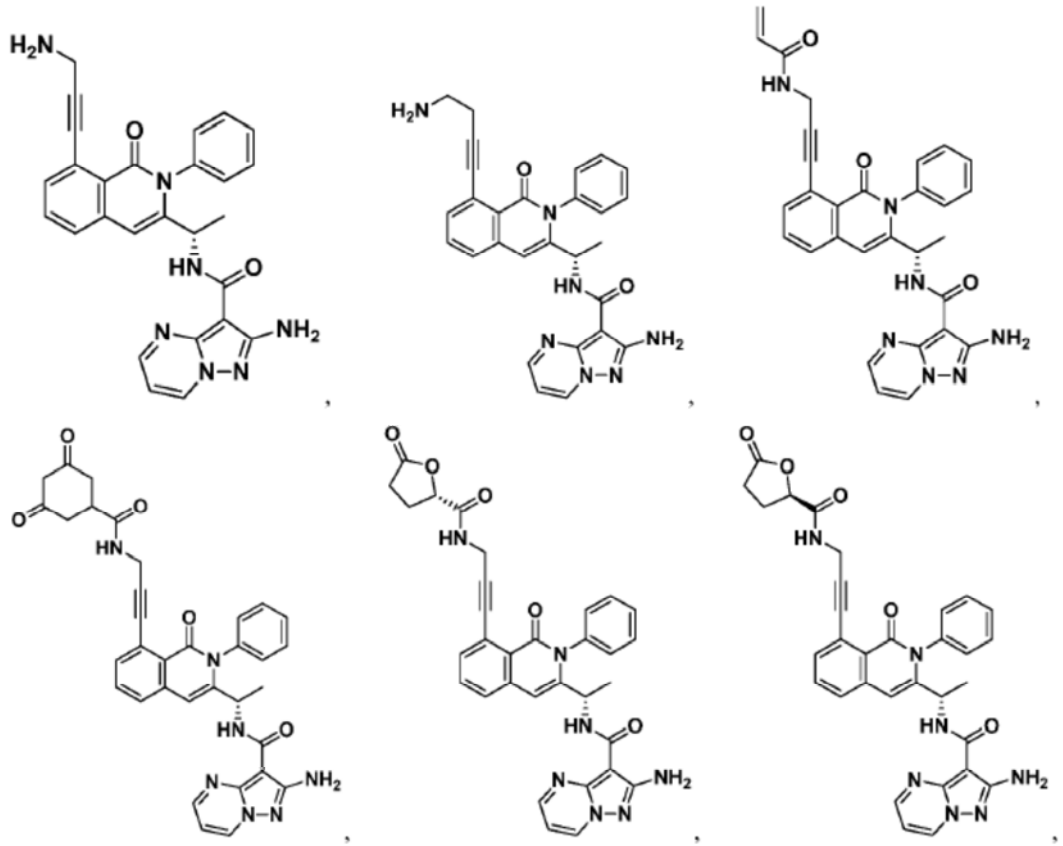


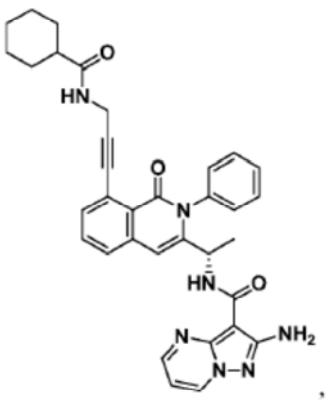
[0432] Em certas modalidades, alquila é alquila C_1-C_8. Em certas modalidades, alquila é alquila C_1-C_6. Em uma outra modalidade, alquila é alquila C_1-C_3. Em certas modalidades, alquenila é alquenila C_2-C_8. Em certas modalidades, alquenila é alquenila C_2-C_6. Em uma outra modalidade, alquenila é alquenila C_2-C_3. Em certas modalidades, alquinila é alquinila C_2-C_8. Em certas modalidades, alquinila é alquinila C_2-C_6. Em uma outra modalidade, alquinila é alquinila C_2-C_3.

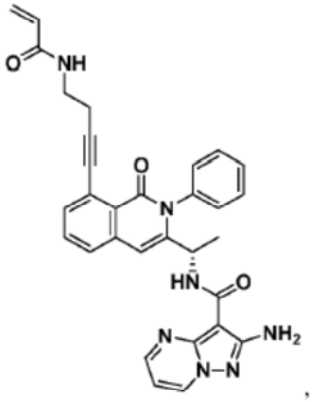
[0433] Em certas modalidades, cicloalquila é cicloalquila C_3-C_8. Em certas modalidades, cicloalquila é cicloalquila C_3-C_6. Em certas modalidades, cicloalquila é cicloalquila C_3-C_4. Em certas modalidades, heterocicloalquila é um ciclo saturado ou parcialmente saturado de 3 a 14 membros contendo um ou mais heteroátomos selecionados a partir de um grupo que consiste em N, O e S. Em certas modalidades, heterocicloalquila tem 3 a 10 membros. Em uma outra modalidade, heterocicloalquila tem 3 a 6 membros. Em uma outra modalidade, heterocicloalquila tem 6 membros. Em certas modalidades, arila é um ciclo aromático C_6-C_{14}. Em certas modalidades, arila é C_6-C_{10}. Em uma outra modalidade, arila é C_6. Em certas modalidades, heteroarila é

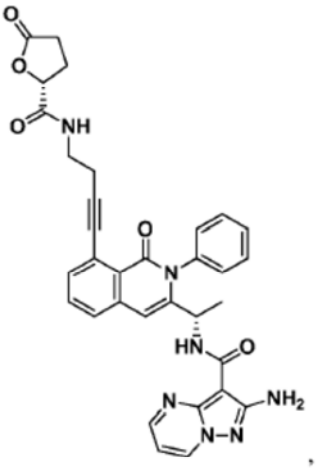
um ciclo aromático de 5 a 14 membros contendo um ou mais heteroátomos selecionados a partir de um grupo que consiste em N, O e S. Em certas modalidades, heteroarila tem 5 a 10 membros. Em uma outra modalidade, heteroarila tem 5 a 6 membros. Em uma outra modalidade, heteroarila tem 6 membros.

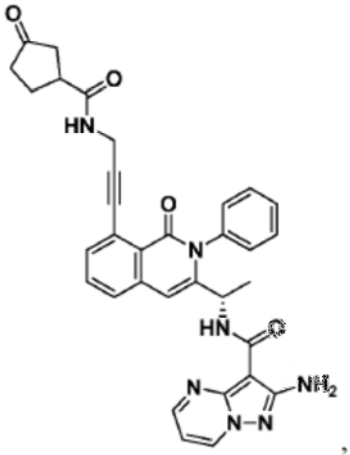
[0434] Em certas modalidades, o composto fornecido no presente documento não é um composto selecionado a partir de:

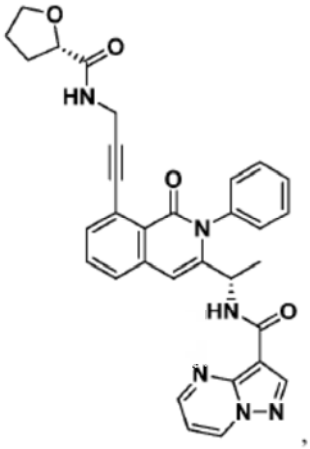


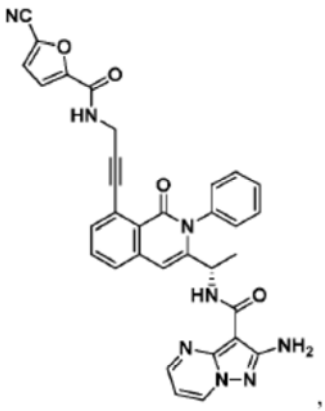


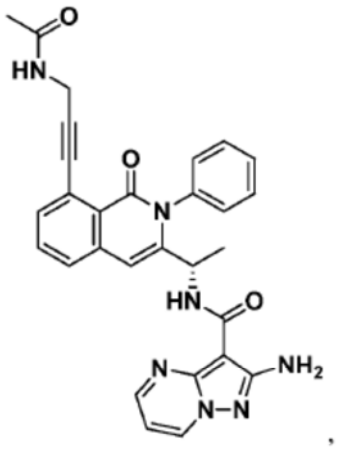


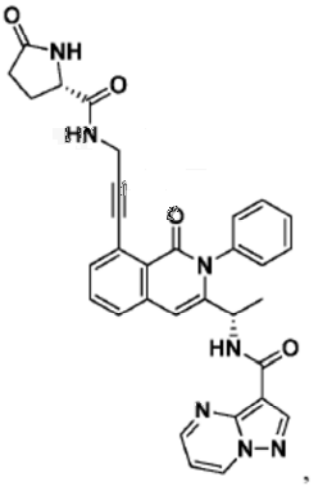


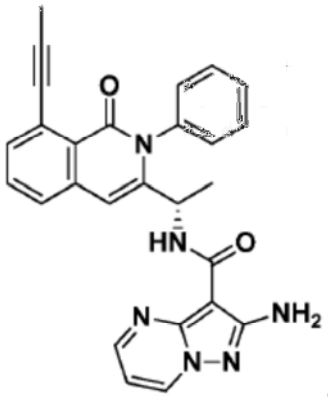


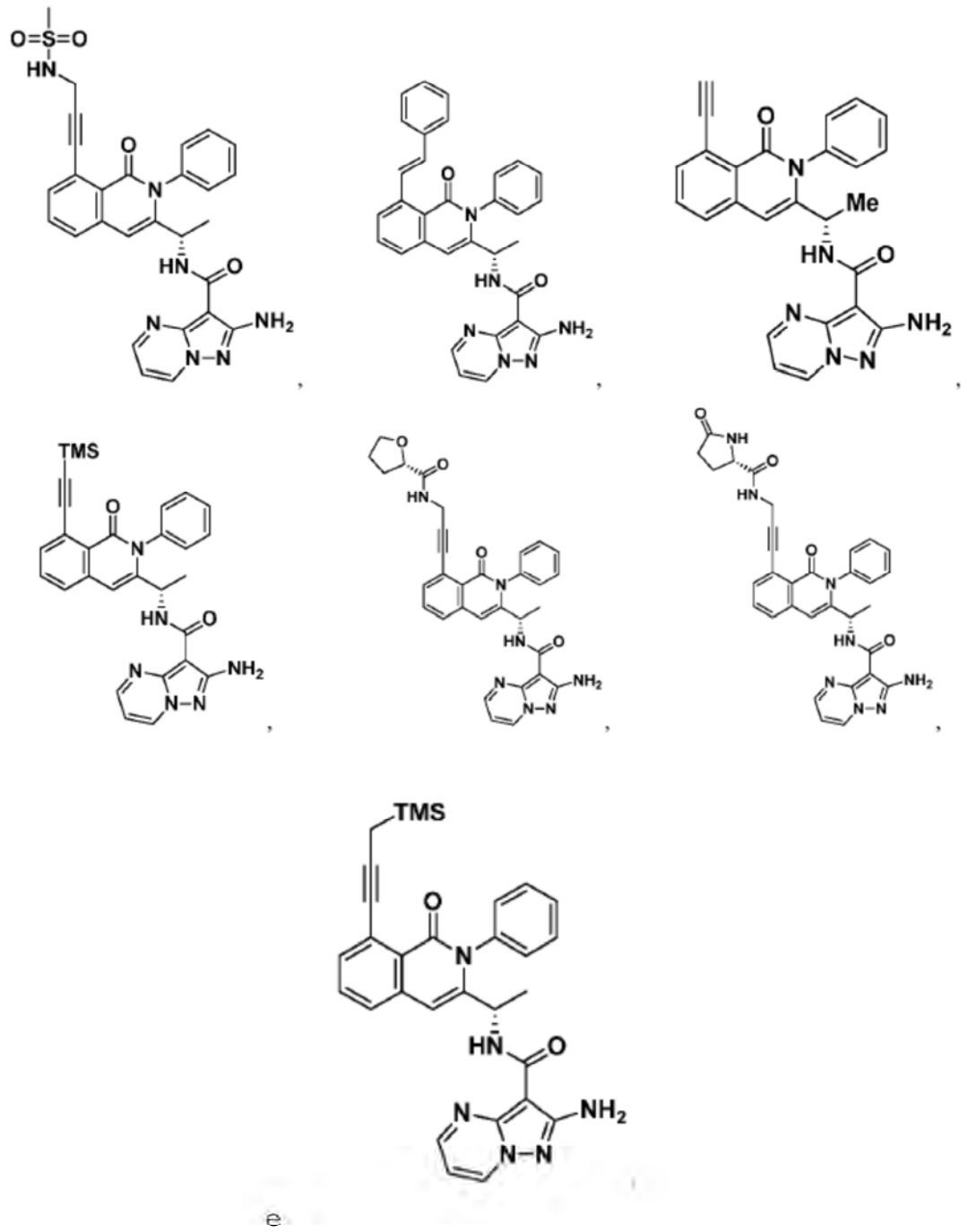












[0435] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I"), (I’), (I), (A"), (A'), ou (A) é está em uma configuração estereoquímica (S).

[0436] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I"), (I’), (I), (A"), (A'), ou (A) é o enantiômero S tendo uma pureza enantiomérica maior que 75%.

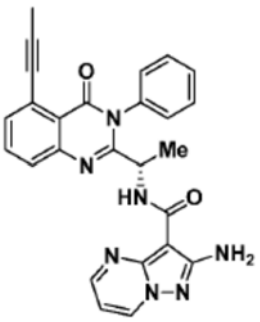
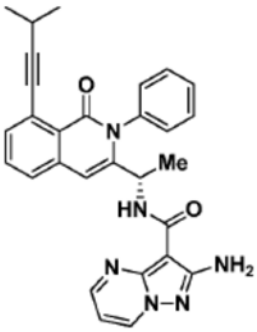
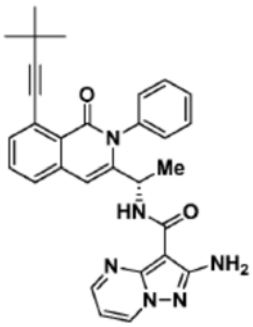
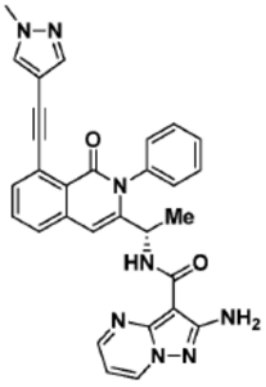
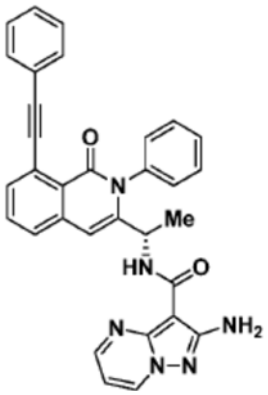
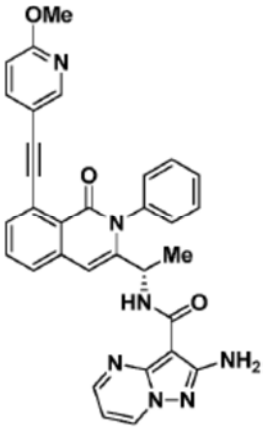
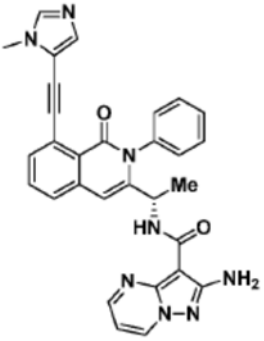
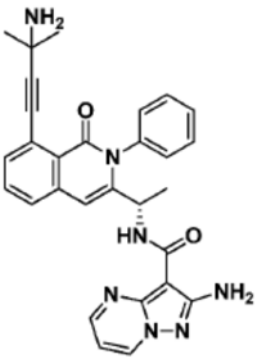
[0437] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I’) ou (A') é um composto na Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9, Tabela 10, Tabela 11, Tabela 12, Tabela 13, ou Tabela 14, ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo.

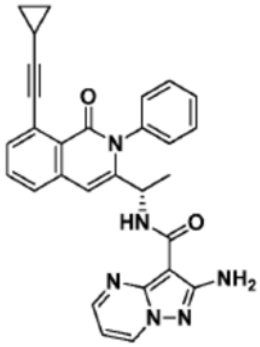
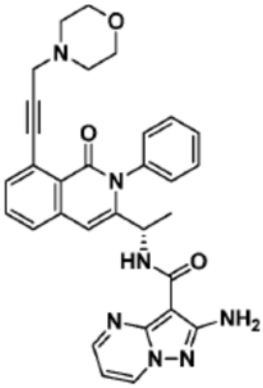
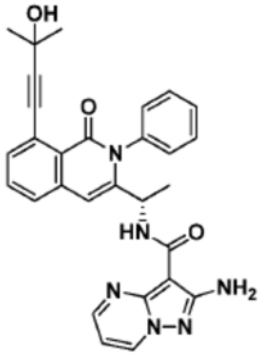
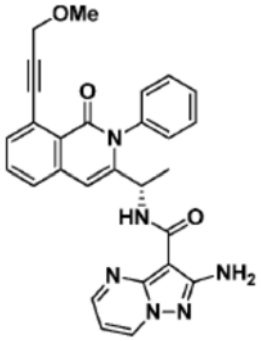
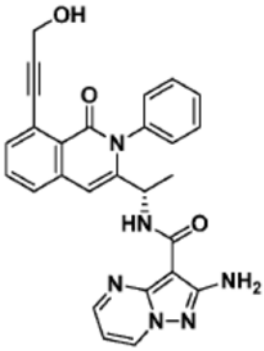
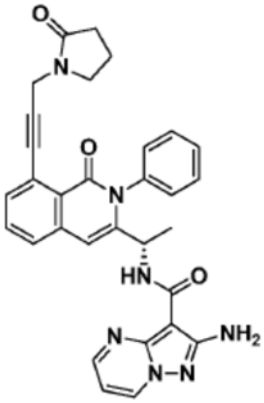
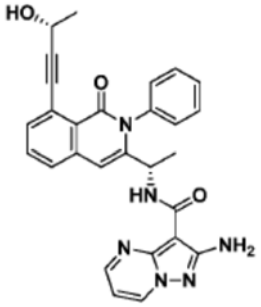
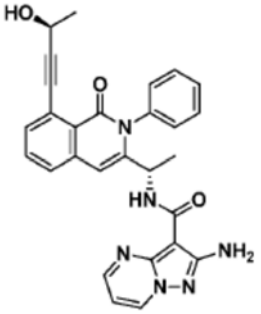
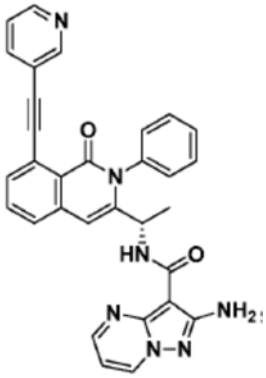
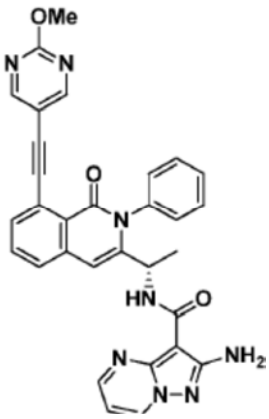
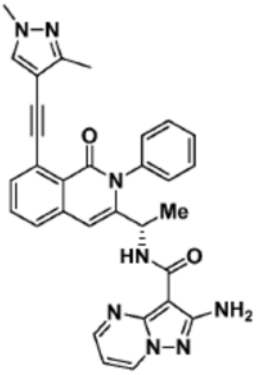
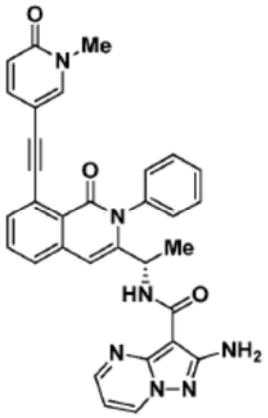
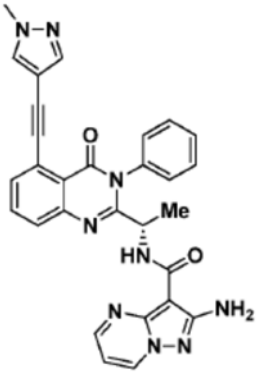
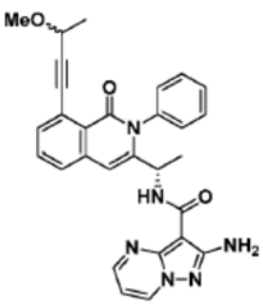
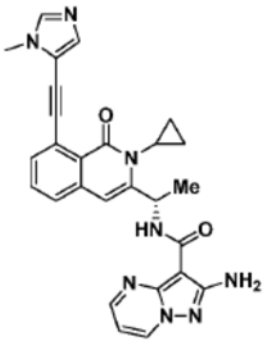
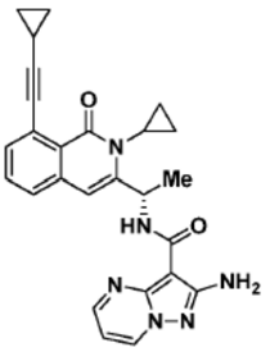
[0438] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I’) ou (A') é um composto na Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5, ou Tabela 6 ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo.

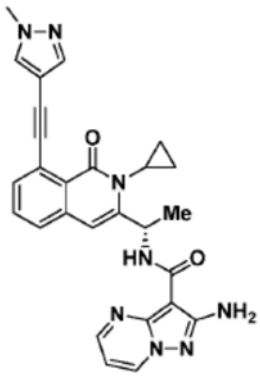
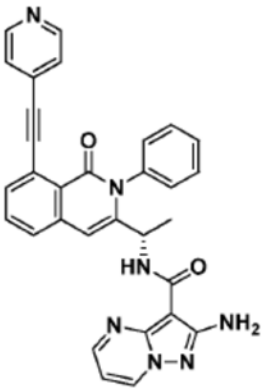
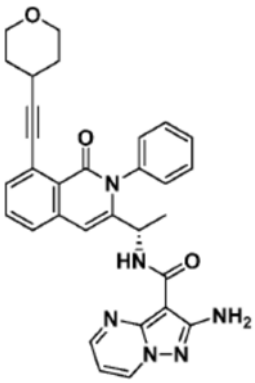
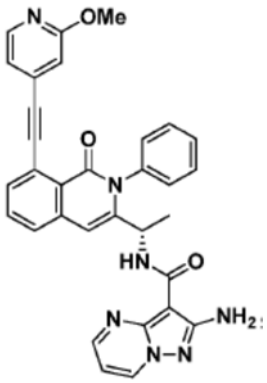
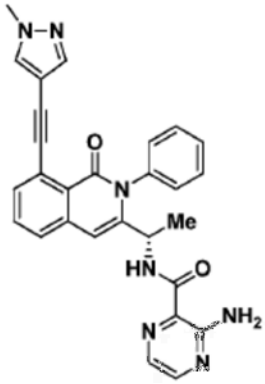
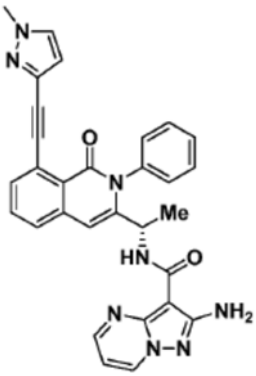
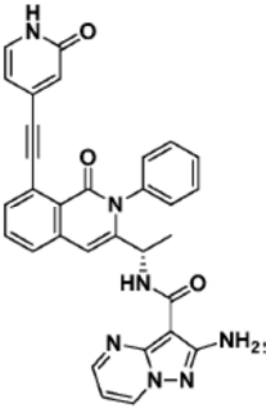
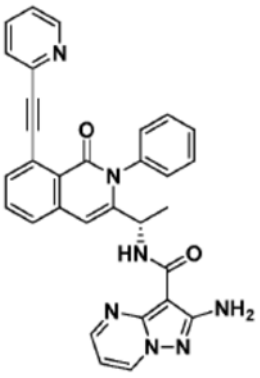
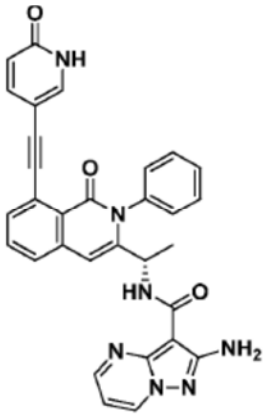
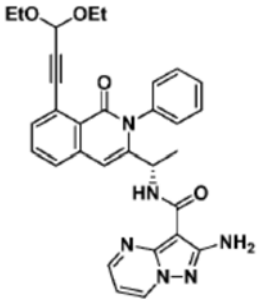
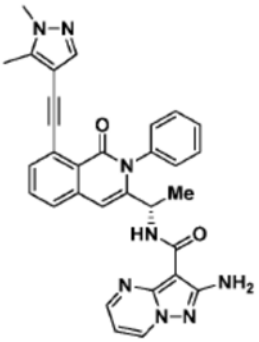
[0439] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I’) ou (A') é um composto na Tabela 3 ou Tabela 4 ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I’) ou (A') é um composto na Tabela 3 ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I’) ou (A') é um composto na Tabela 5 ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I’) ou (A') é um composto na Tabela 7 ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I’) ou (A') é um composto na Tabela 9 ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I’) ou (A') é um composto na Tabela 11 ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I’) ou (A') é um composto na Tabela 13 ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I’) ou (A') é um composto na Tabela 4 ou uma forma farmaceuticamente

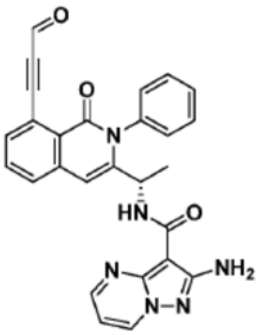
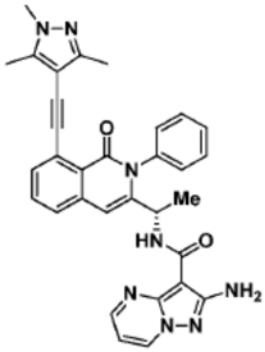
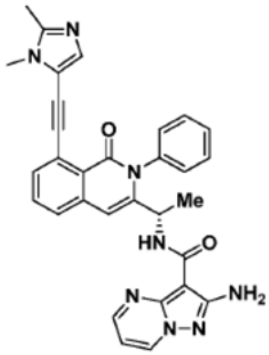
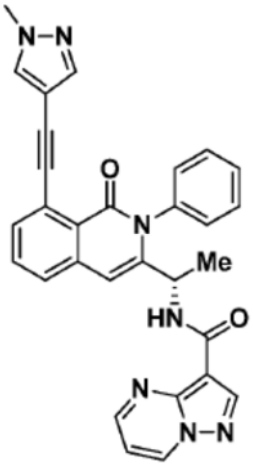
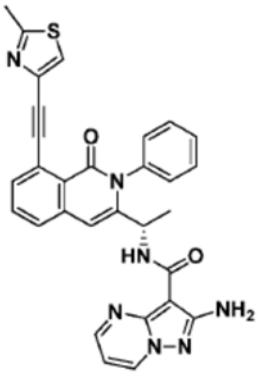
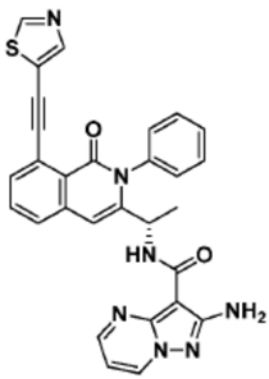
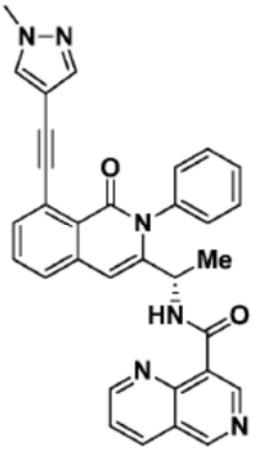
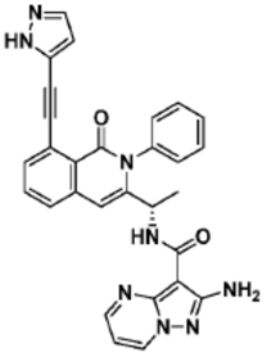
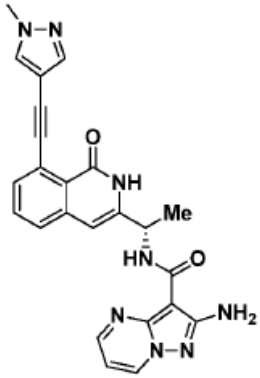
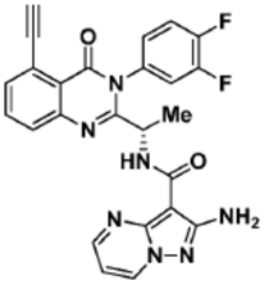
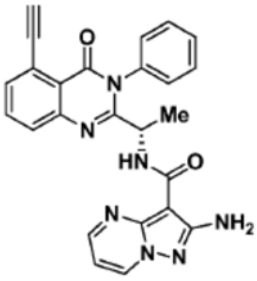
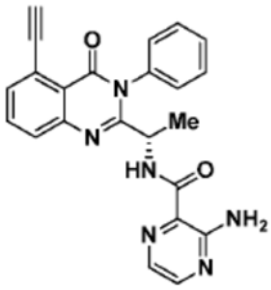
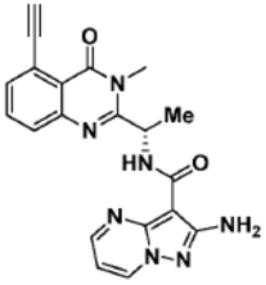
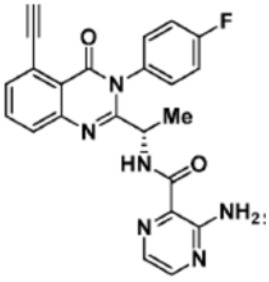
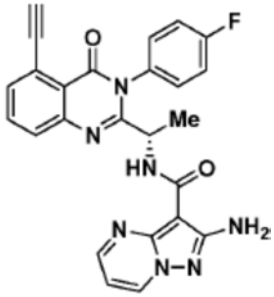
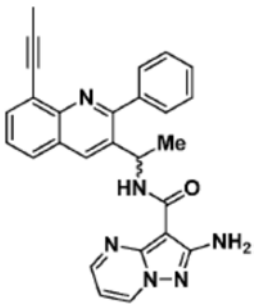
aceitável do mesmo. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I') ou (A') é um composto na Tabela 6 ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I') ou (A') é um composto na Tabela 8 ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I') ou (A') é um composto na Tabela 10 ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I') ou (A') é um composto na Tabela 12 ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I') ou (A') é um composto na Tabela 14 ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo.

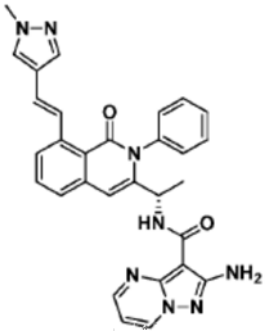
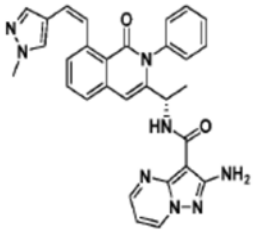
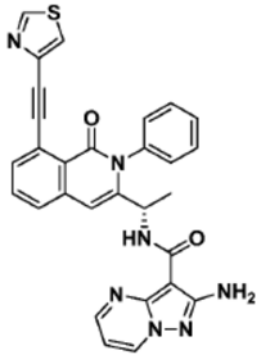
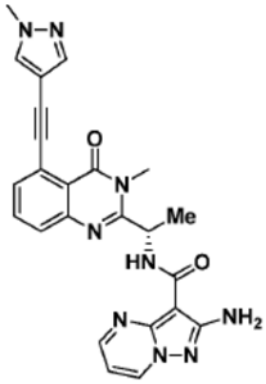
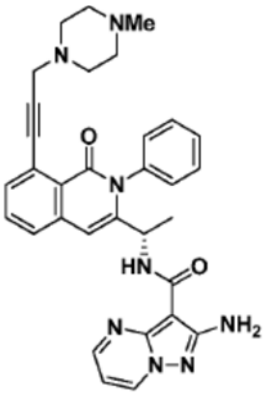
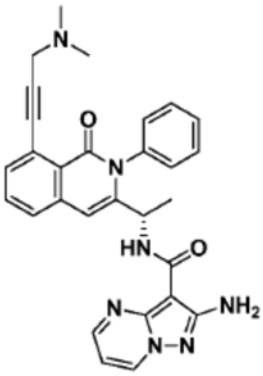
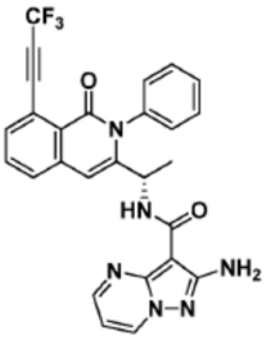
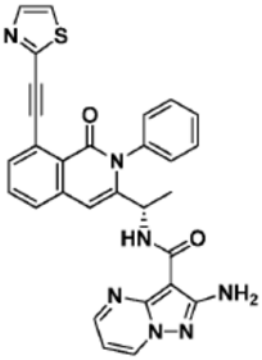
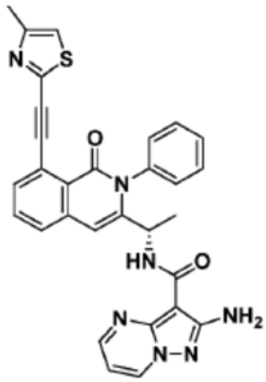
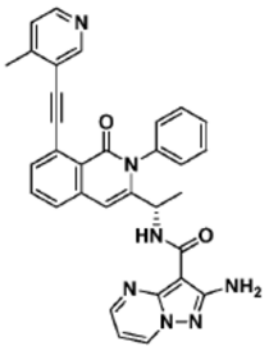
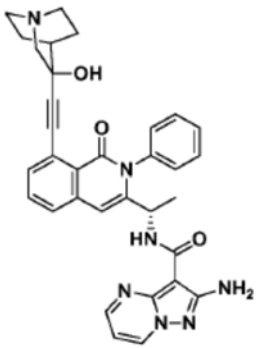
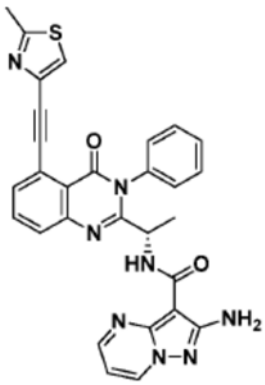
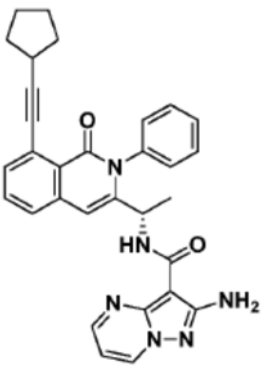
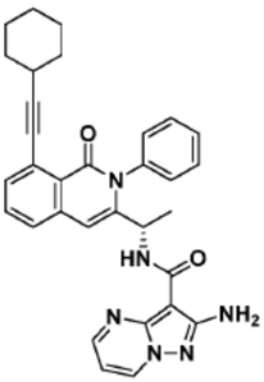
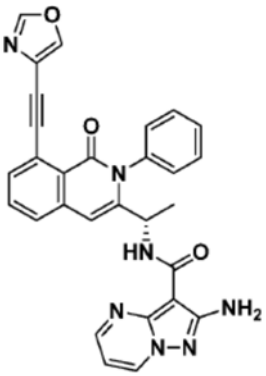
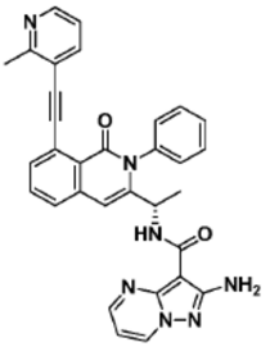
TABELA 3:

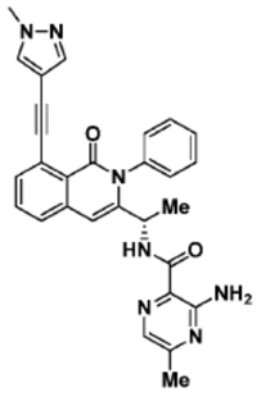
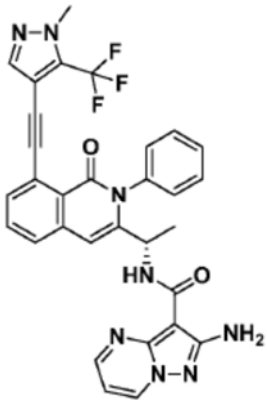
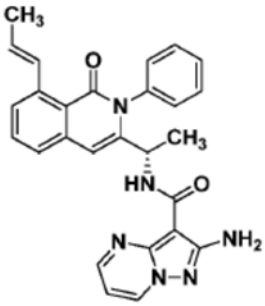
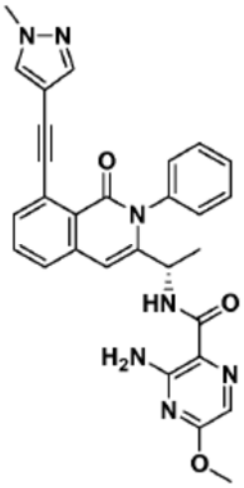
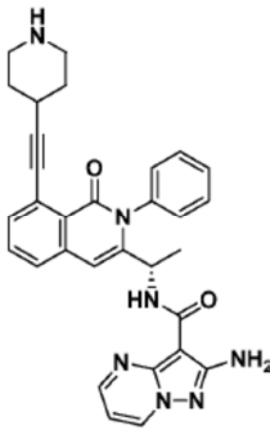
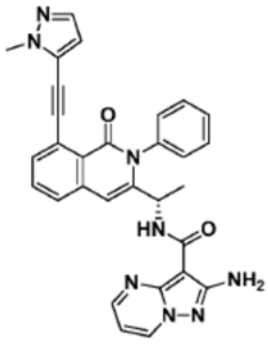
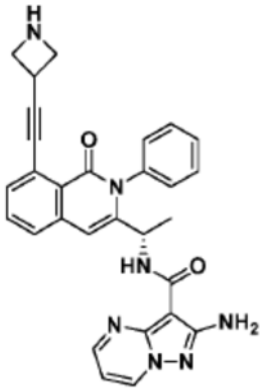
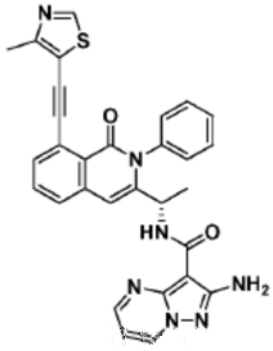
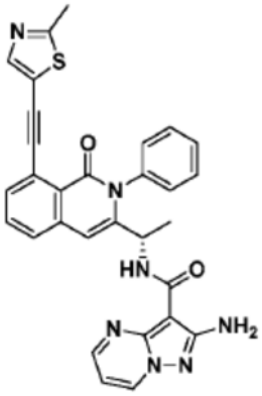
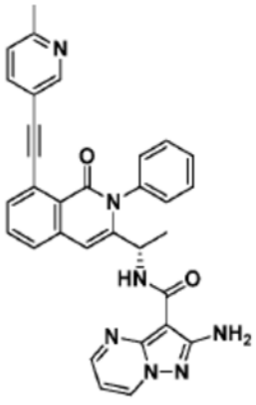
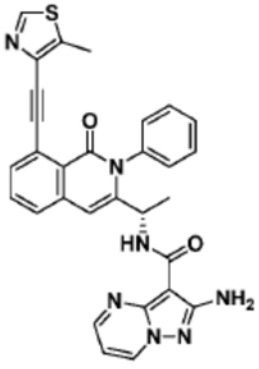
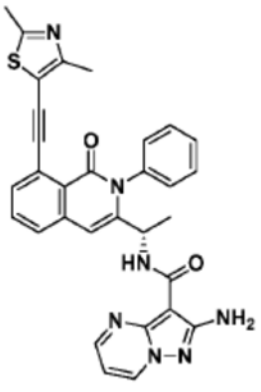
 Composto 1,	 Composto 2,	 Composto 3,	 Composto 4,
 Composto 5,	 Composto 6,	 Composto 7,	 Composto 8,

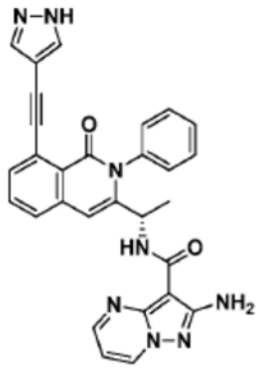
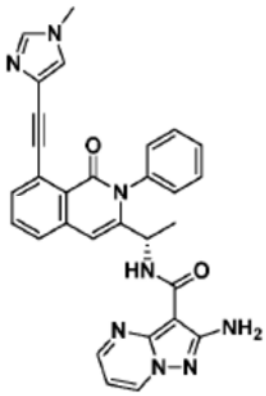
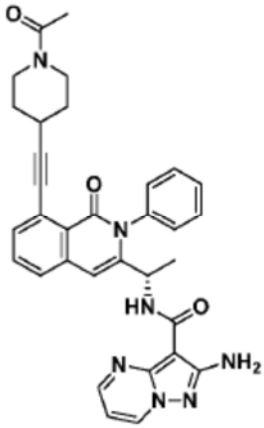
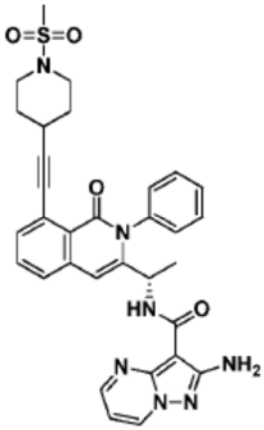
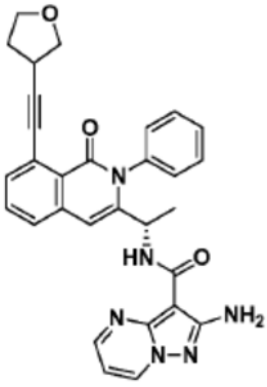
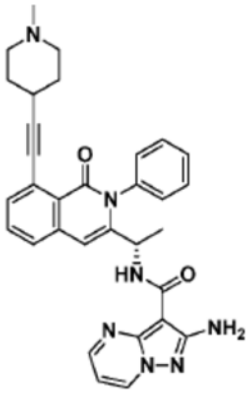
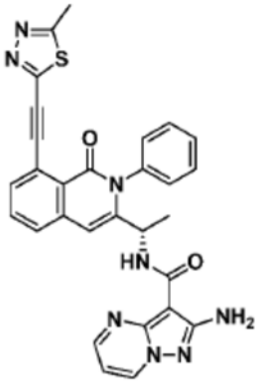
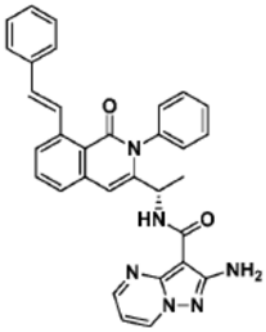
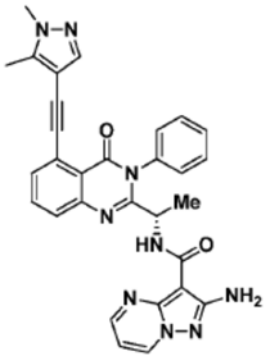
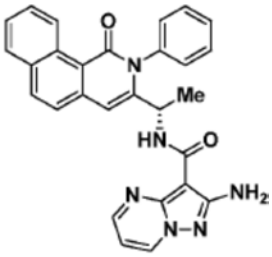
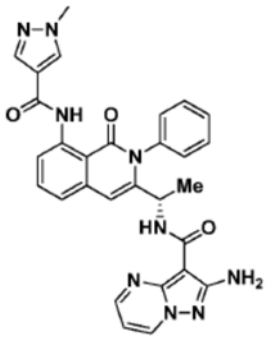
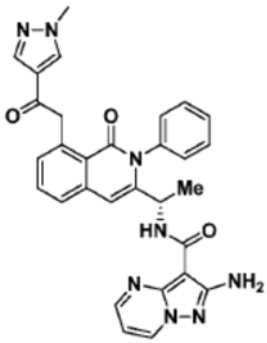
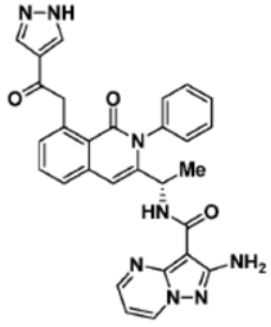
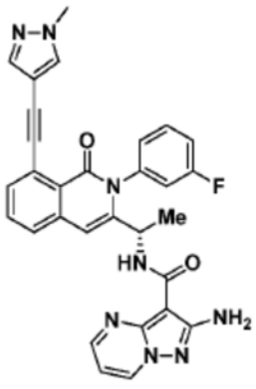
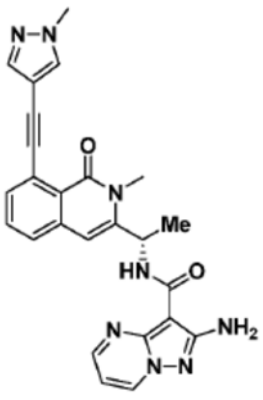
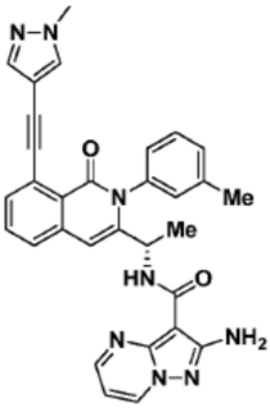
 Composto 9,	 Composto 10,	 Composto 11,	 Composto 12,
 Composto 13,	 Composto 14,	 Composto 15,	 Composto 16,
 Composto 17,	 Composto 18,	 Composto 19,	 Composto 20,
 Composto 21,	 Composto 22,	 Composto 23,	 Composto 24,

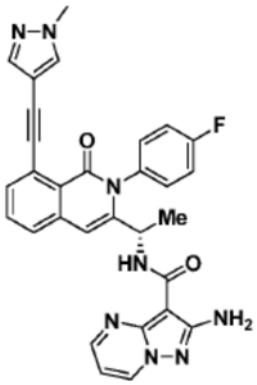
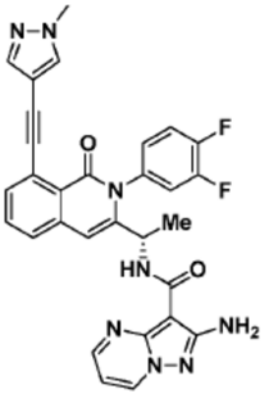
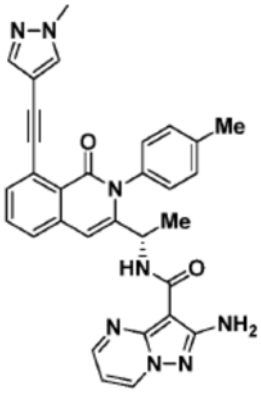
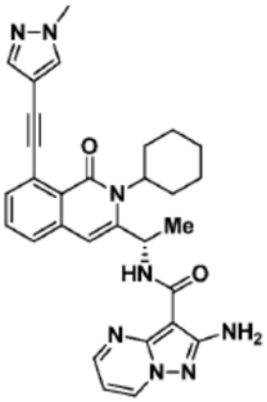
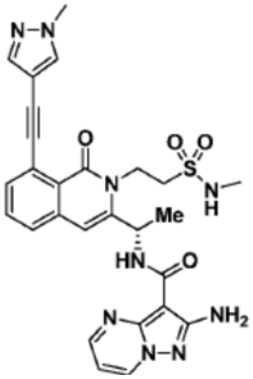
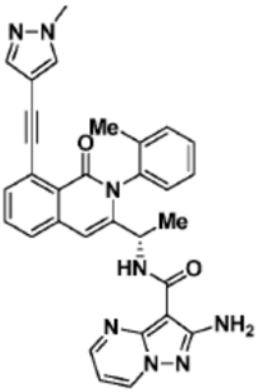
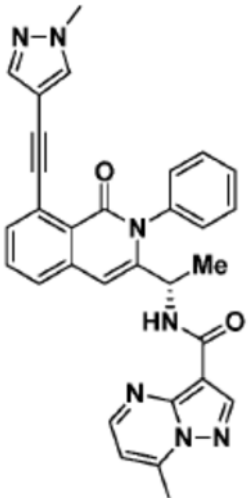
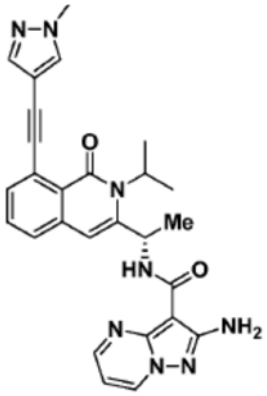
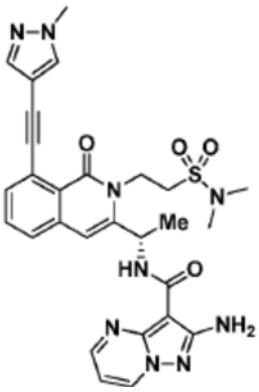
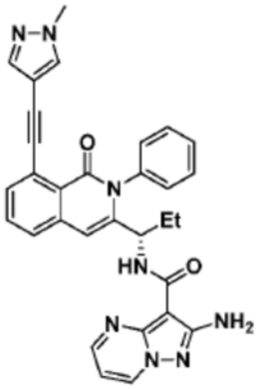
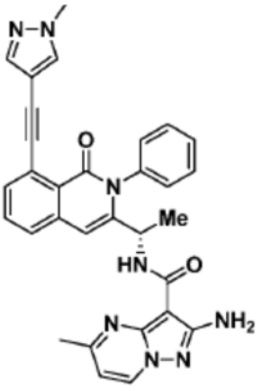
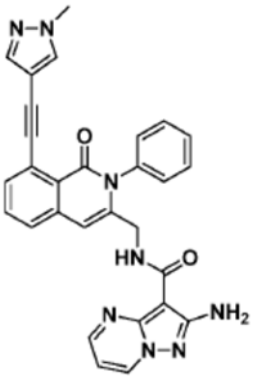
 Composto 25,	 Composto 26,	 Composto 27,	
 Composto 28,	 Composto 29,	 Composto 30,	 Composto 31,
 Composto 32,	 Composto 33,	 Composto 34,	 Composto 35,

 Composto 36,	 Composto 37,	 Composto 38,	 Composto 39,
 Composto 40,	 Composto 41,	 Composto 42,	 Composto 43,
 Composto 44,	 Composto 45,	 Composto 46,	 Composto 47,
 Composto 48,	 Composto 49,	 Composto 50,	 Composto 51,

 Composto 52,	 Composto 53,	 Composto 54,	 Composto 55
 Composto 56,	 Composto 57,	 Composto 58,	 Composto 59,
 Composto 60,	 Composto 61,	 Composto 62,	 Composto 63,
 Composto 64,	 Composto 65,	 Composto 66,	 Composto 67,

 Composto 68,	 Composto 69,	 Composto 70,	 Composto 71,
 Composto 72,	 Composto 73,	 Composto 74,	 Composto 75
 Composto 76,	 Composto 77,	 Composto 78,	 Composto 79,

 Composto 80,	 Composto 81,	 Composto 82,	 Composto 83,
 Composto 84,	 Composto 85,	 Composto 86,	 Composto 87,
 Composto 88,	 Composto 89,	 Composto 90,	 Composto 91,
 Composto 92,	 Composto 93,	 Composto 94,	 Composto 95

 Composto 96,	 Composto 97,	 Composto 98,	 Composto 99,
 Composto 100,	 Composto 101,	 Composto 102,	 Composto 103,
 Composto 104,	 Composto 105,	 Composto 106,	 Composto 107,

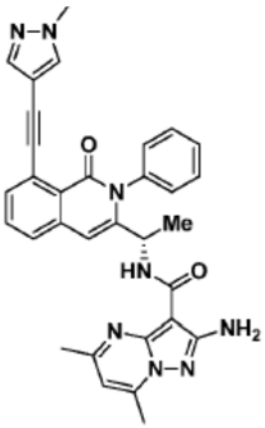
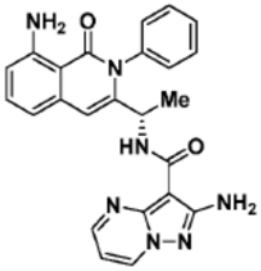
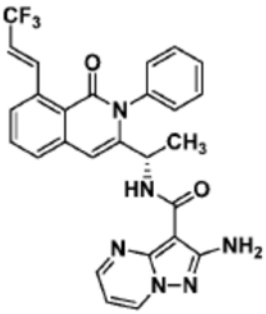
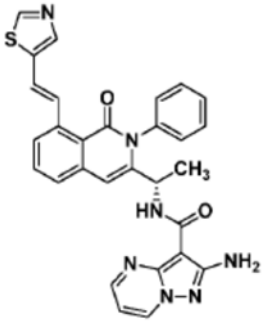
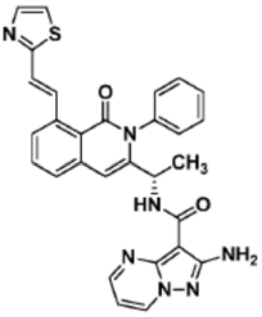
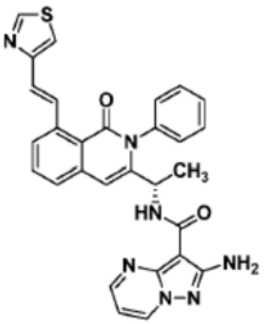
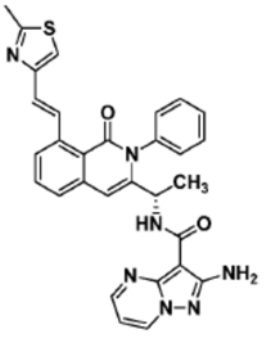
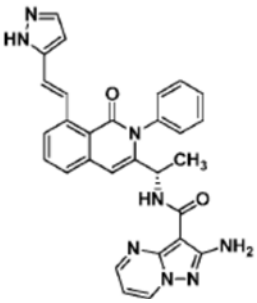
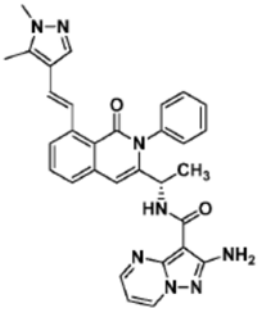
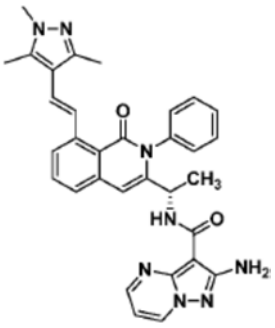
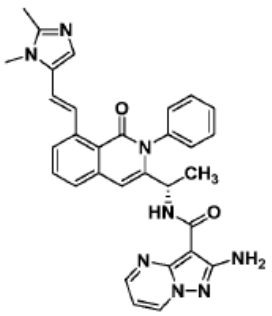
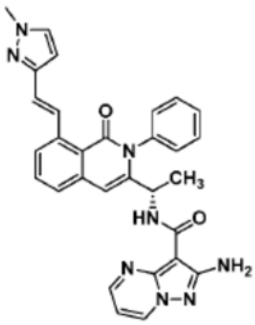
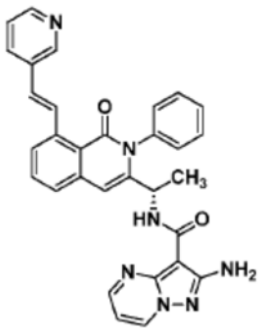
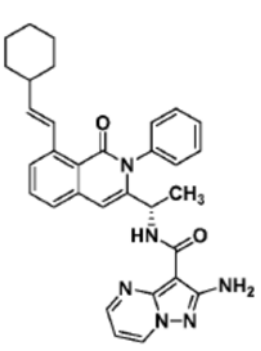
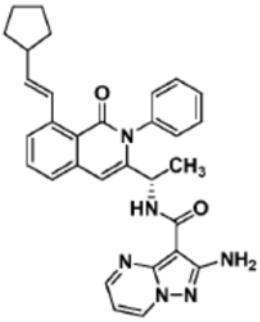
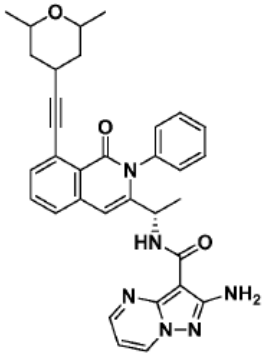
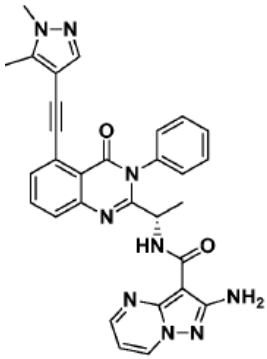
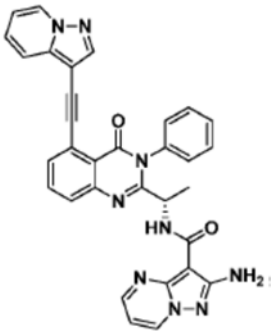
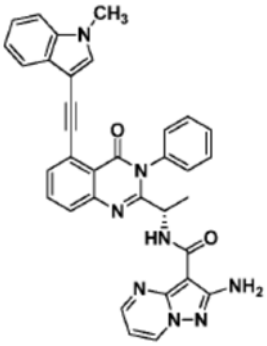
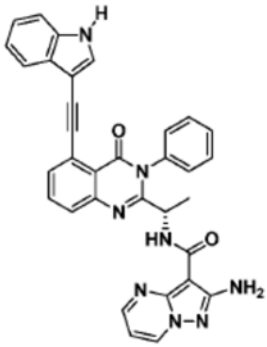
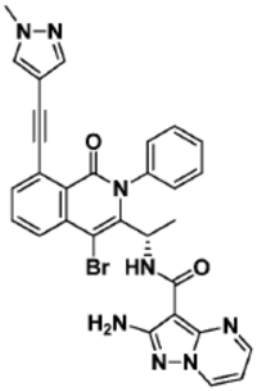
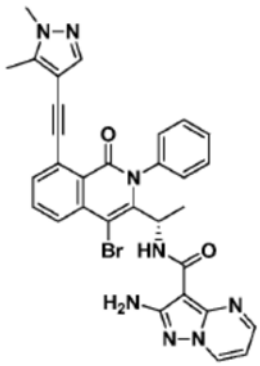
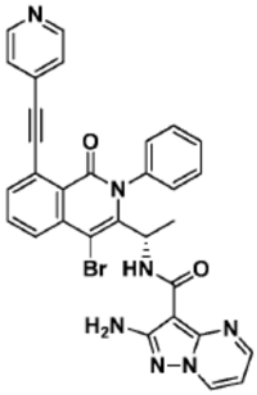
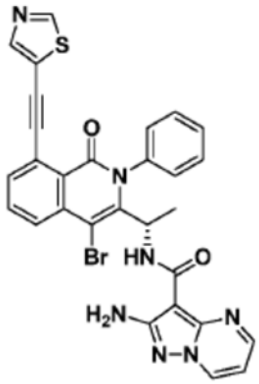
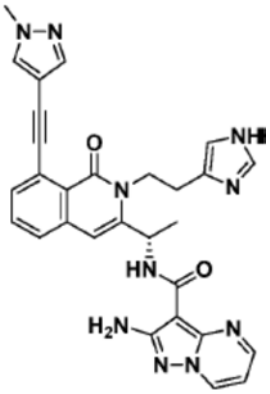
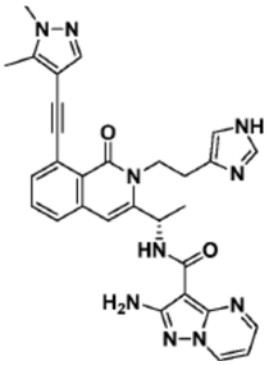
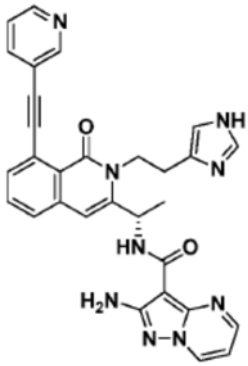
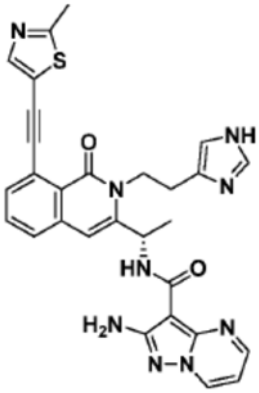
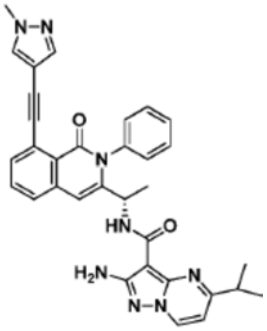
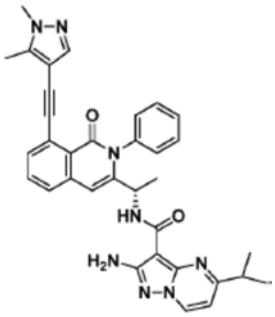
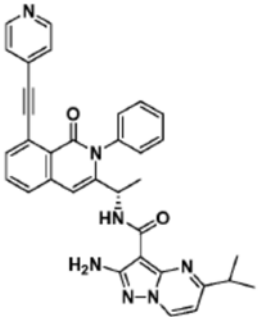
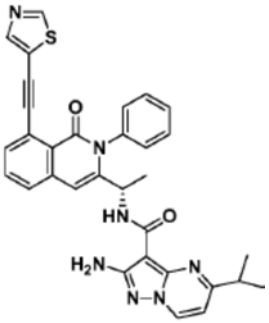
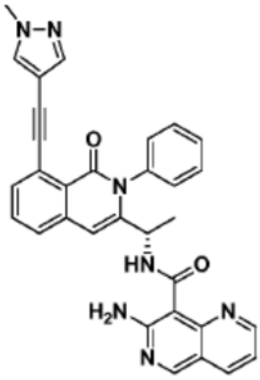
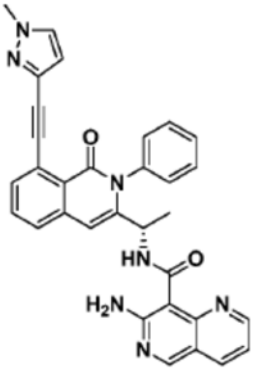
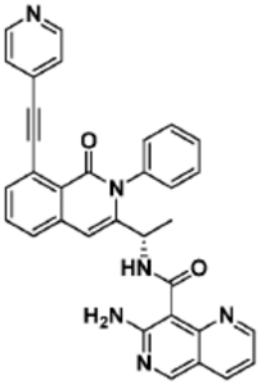
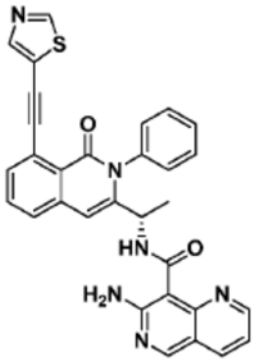
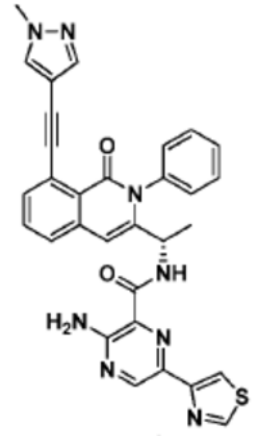
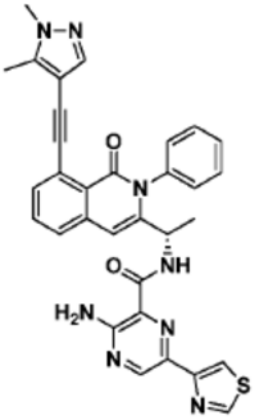
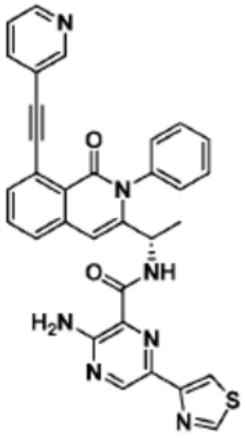
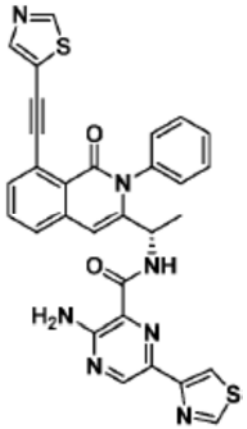
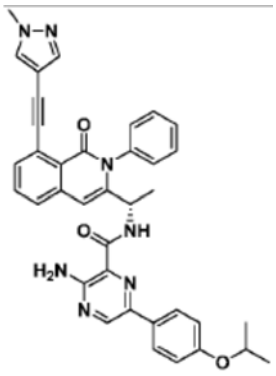
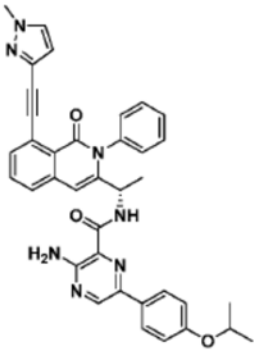
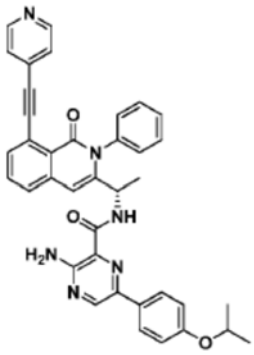
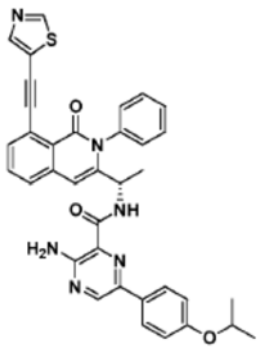
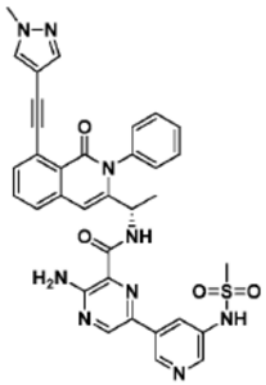
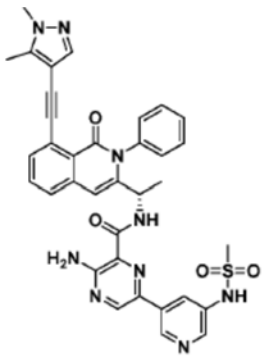
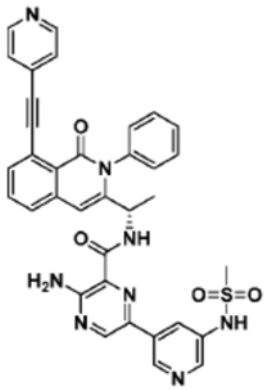
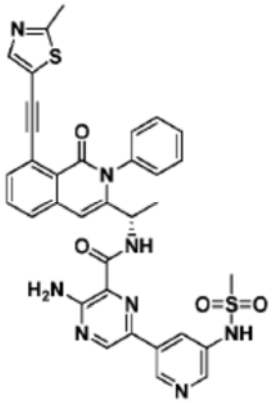
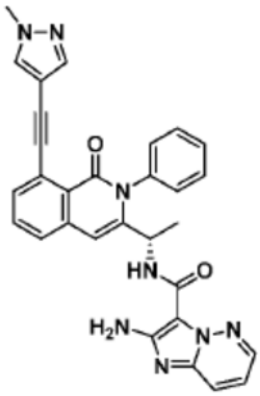
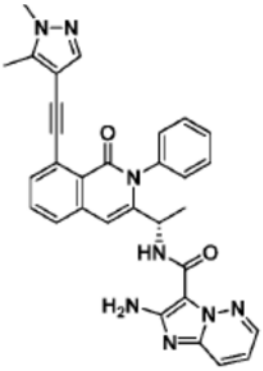
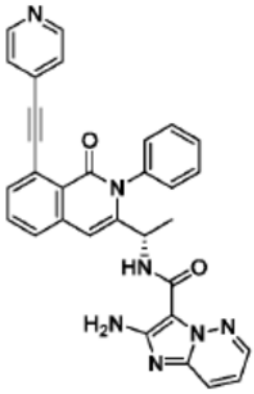
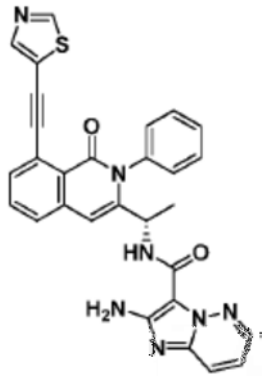
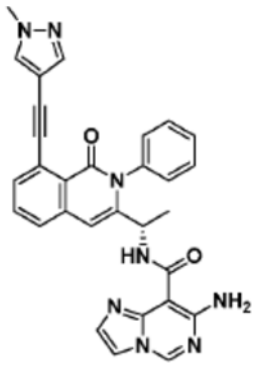
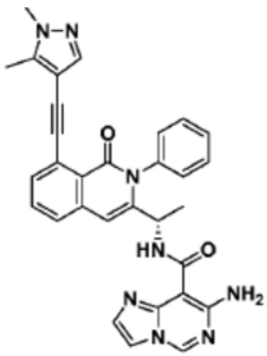
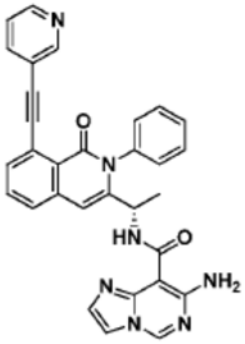
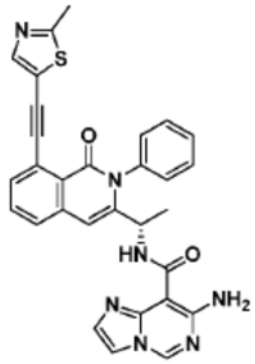
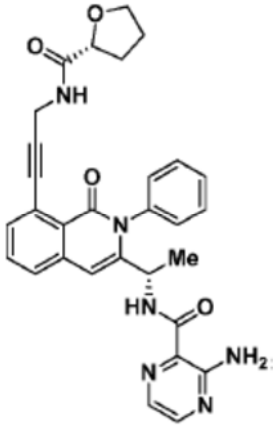
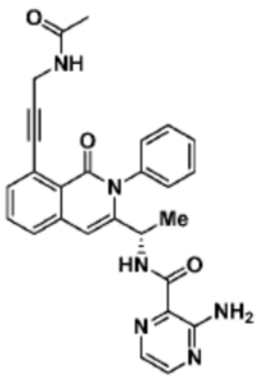
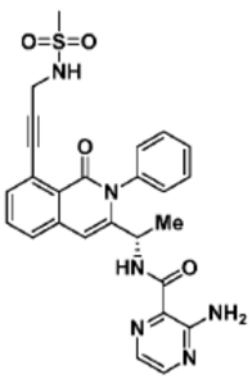
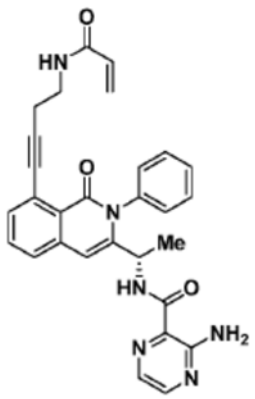
 Composto 108,	 Composto 109,		

TABELA 4:

 Composto 1001,	 Composto 1002,	 Composto 1003,	 Composto 1004,
 Composto 1005,	 Composto 1006,	 Composto 1007,	 Composto 1008,
 Composto 1009,	 Composto 1010,	 Composto 1011,	 Composto 1012,

 Composto 1013,	 Composto 1014,	 Composto 1015,	 Composto 1016,
 Composto 1017,	 Composto 1018,		
 Composto 1041,	 Composto 1042,	 Composto 1043,	 Composto 1044,
 Composto 1045,	 Composto 1046,	 Composto 1047,	 Composto 1048,

 Composto 1049,	 Composto 1050,	 Composto 1051,	 Composto 1052,
 Composto 1053,	 Composto 1054,	 Composto 1055,	 Composto 1056,
 Composto 1057,	 Composto 1058,	 Composto 1059,	 Composto 1060,
 Composto 1061,	 Composto 1062,	 Composto 1063,	 Composto 1064,

 Composto 1065,	 Composto 1066,	 Composto 1067,	 Composto 1068,
 Composto 1069,	 Composto 1070,	 Composto 1071,	 Composto 1072,
 Composto 1073,	 Composto 1074,	 Composto 1075,	 Composto 1076,
 Composto 1077,	 Composto 1078,	 Composto 1079,	 Composto 1080,

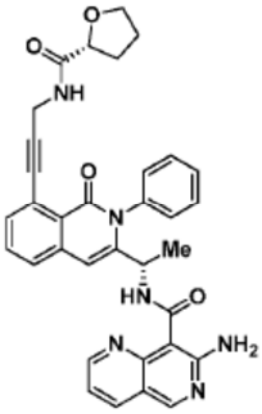
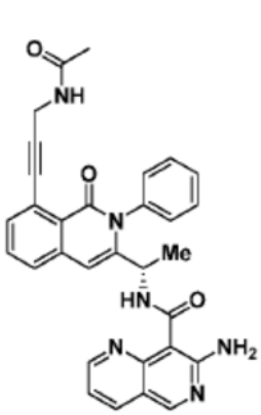
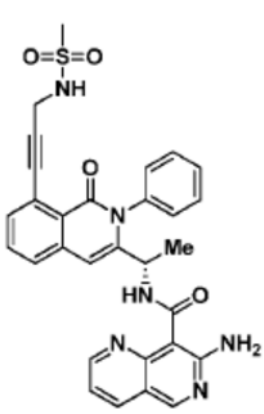
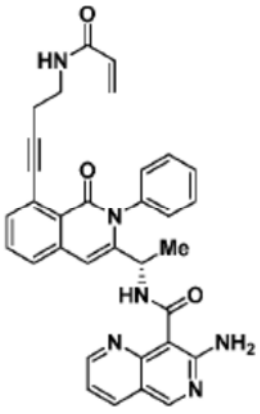
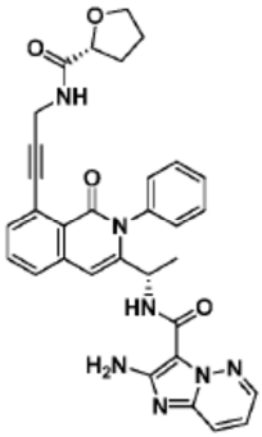
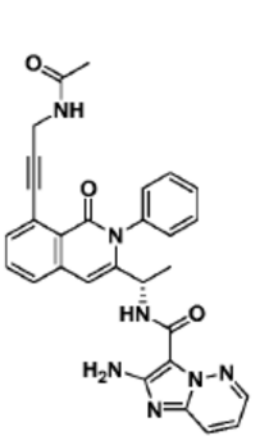
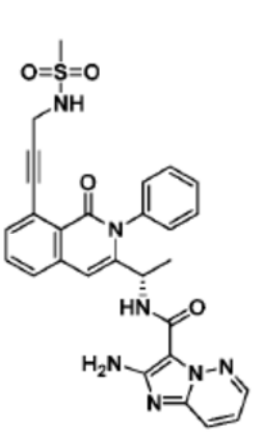
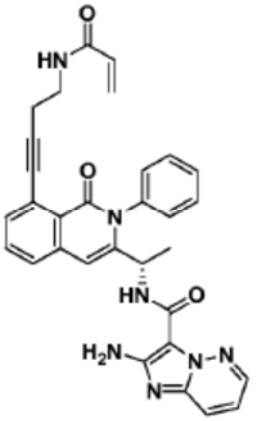
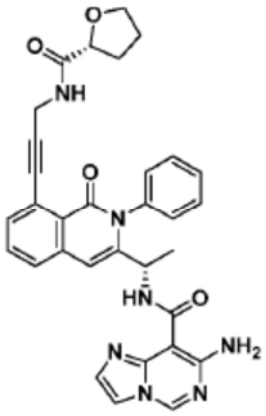
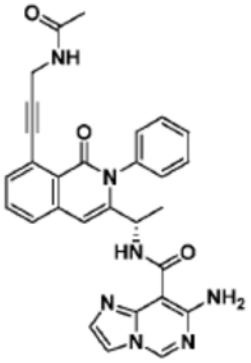
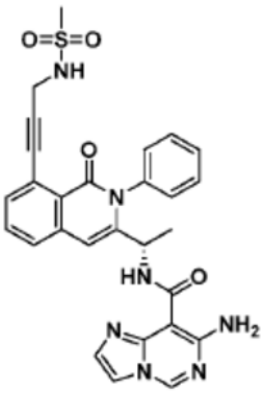
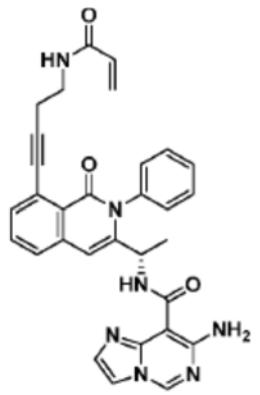
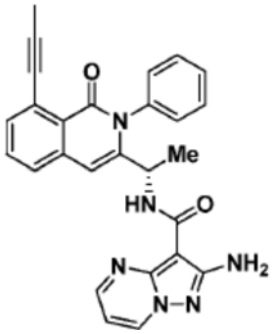
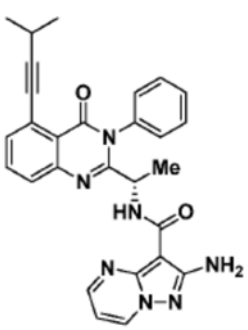
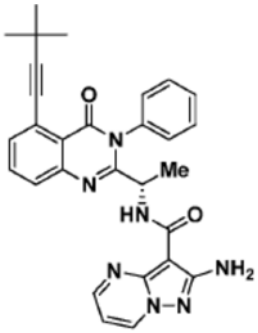
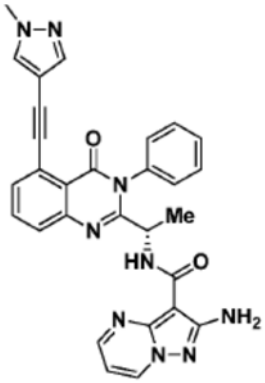
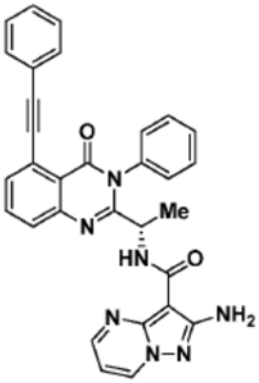
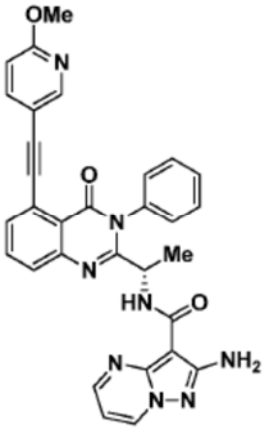
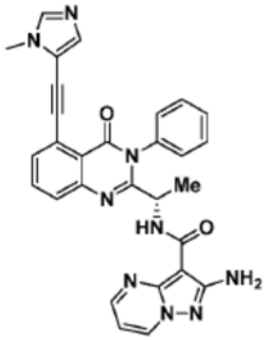
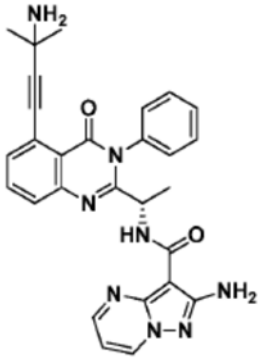
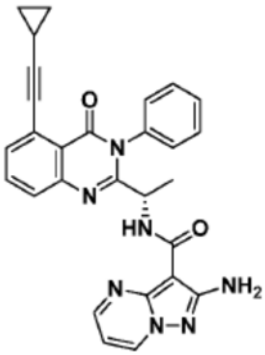
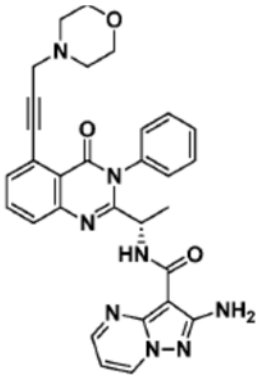
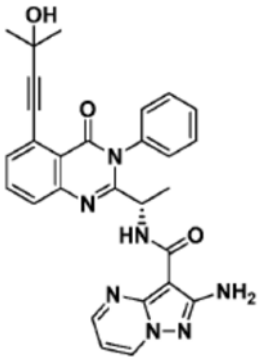
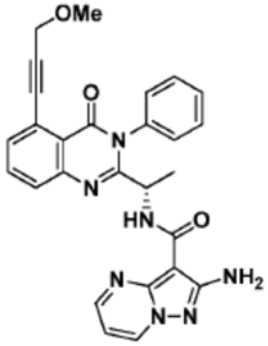
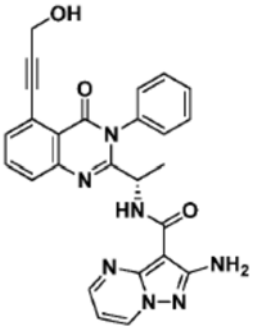
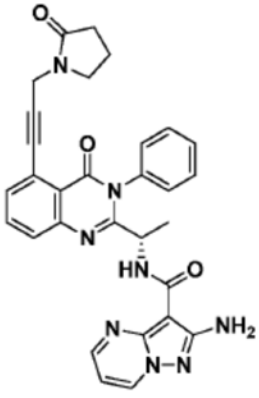
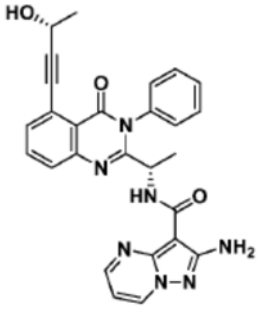
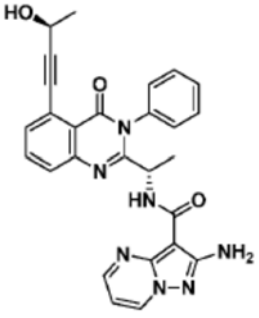
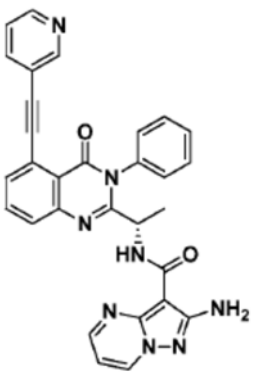
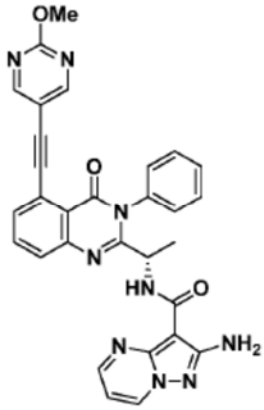
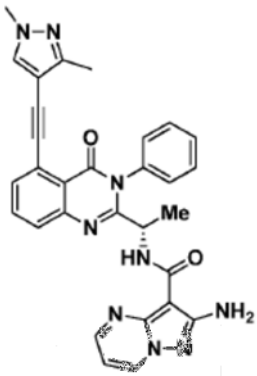
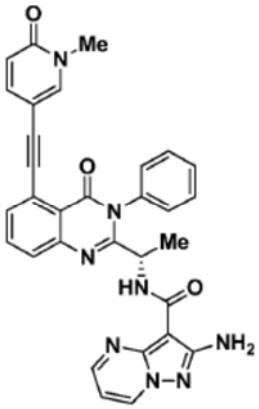
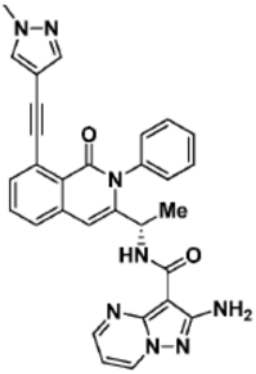
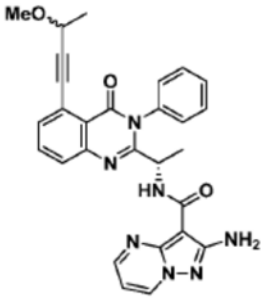
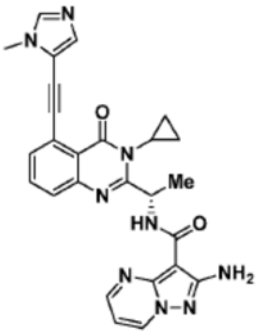
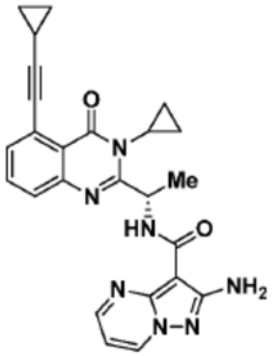
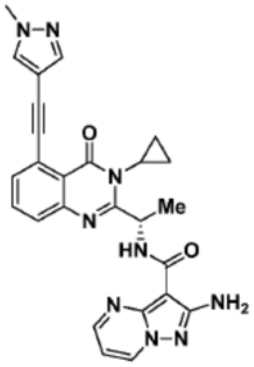
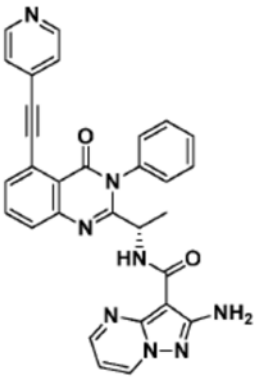
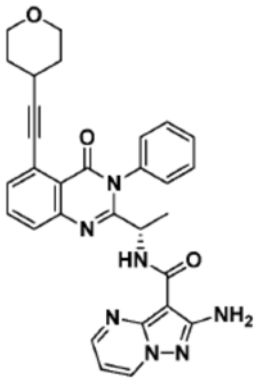
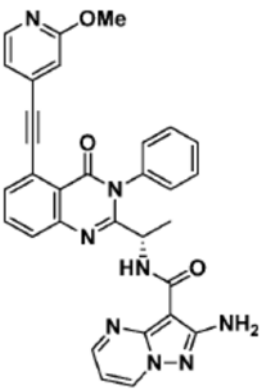
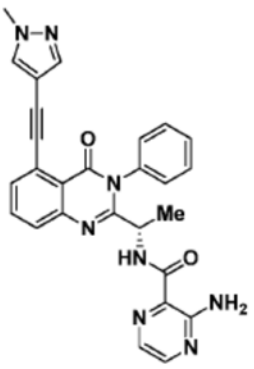
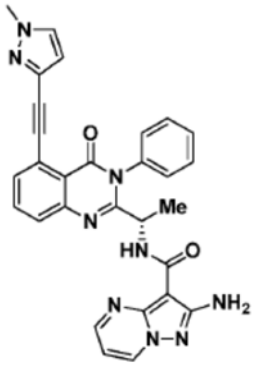
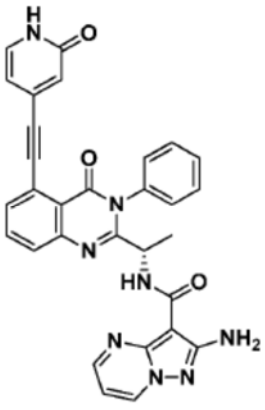
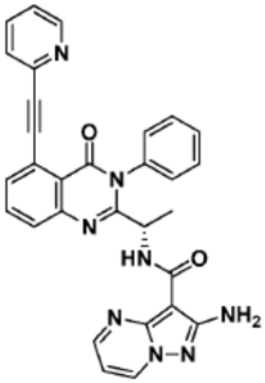
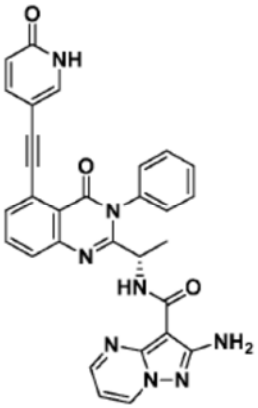
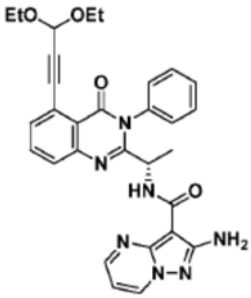
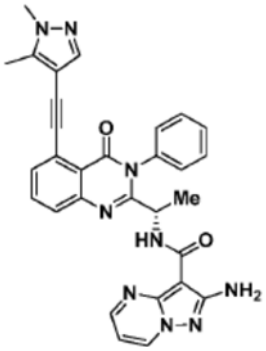
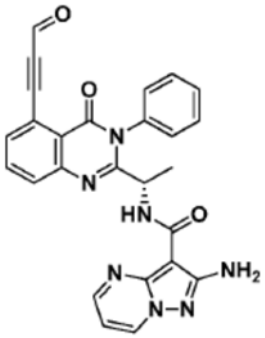
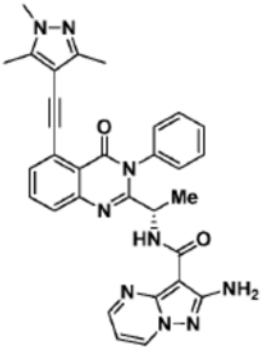
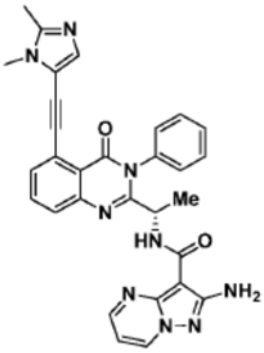
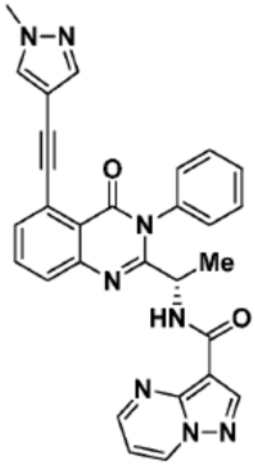
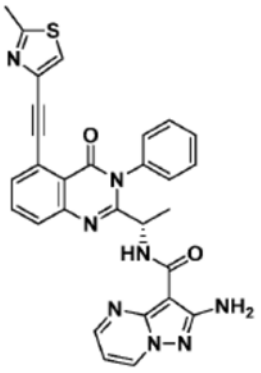
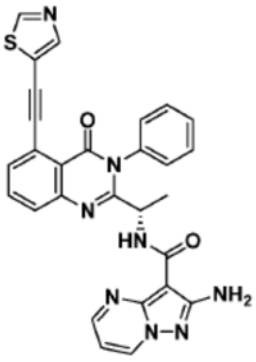
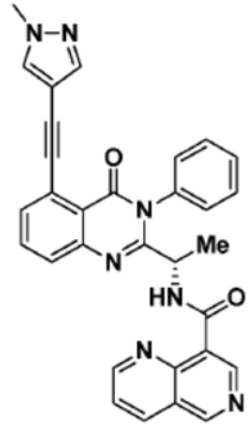
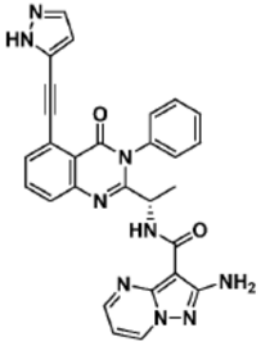
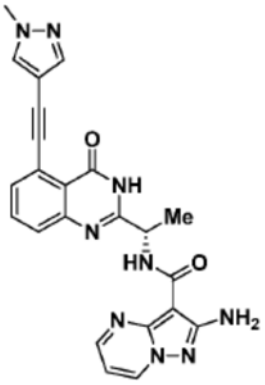
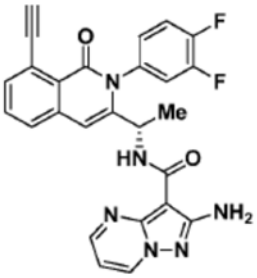
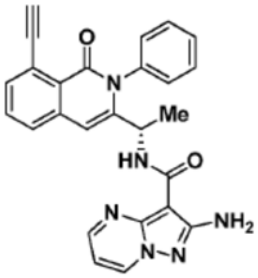
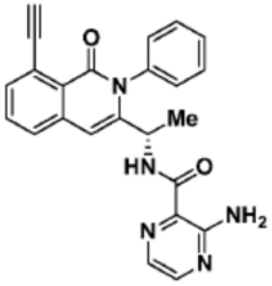
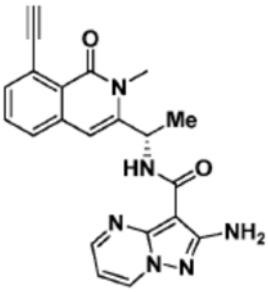
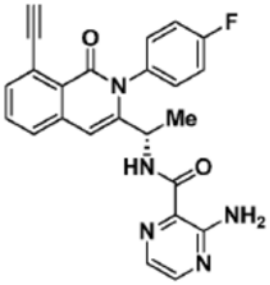
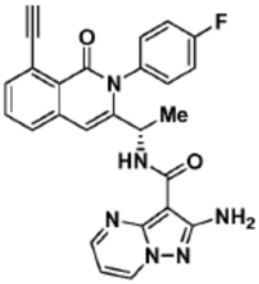
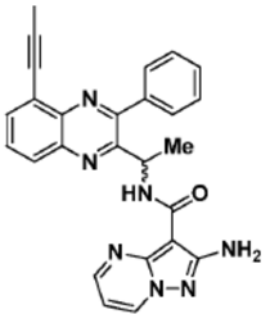
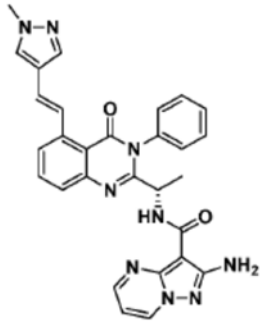
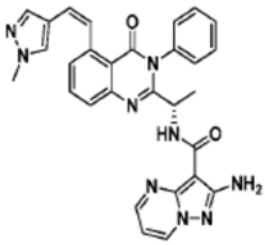
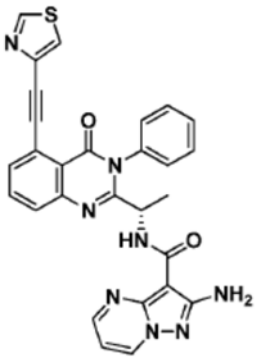
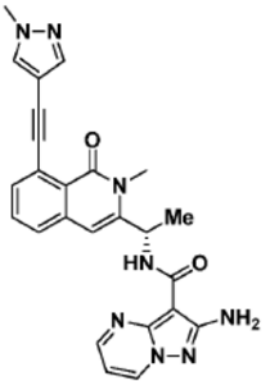
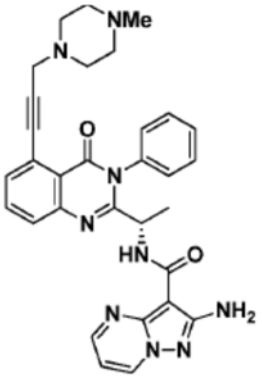
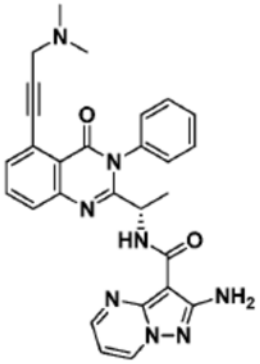
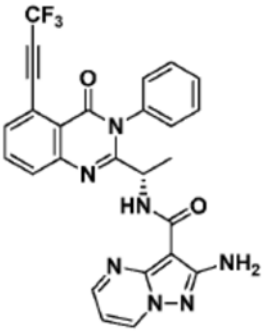
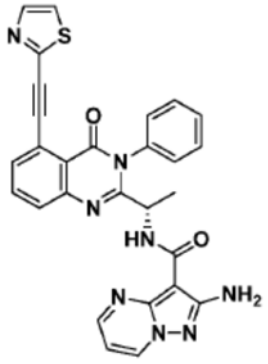
 Composto 1081,	 Composto 1082,	 Composto 1083,	 Composto 1084,
 Composto 1085,	 Composto 1086,	 Composto 1087,	 Composto 1088,
 Composto 1089,	 Composto 1090,	 Composto 1091,	 Composto 1092,

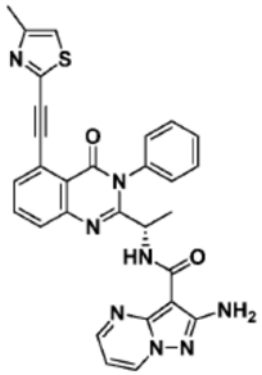
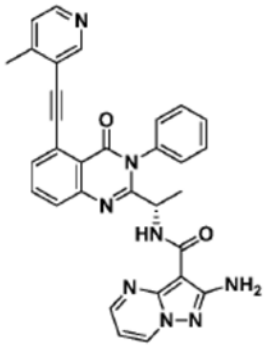
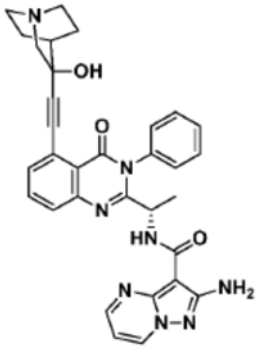
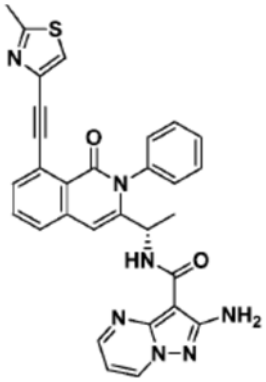
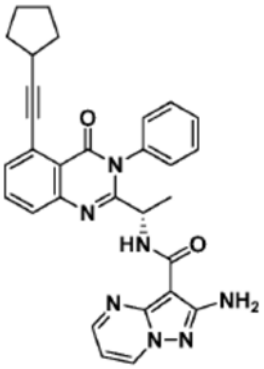
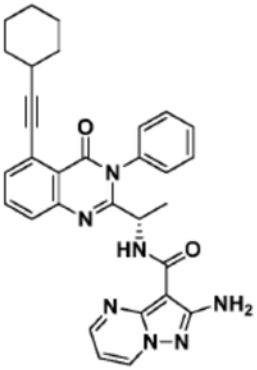
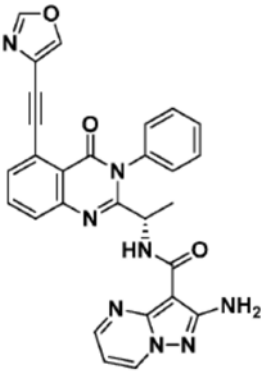
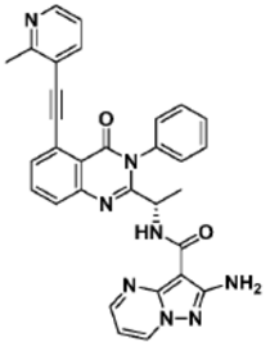
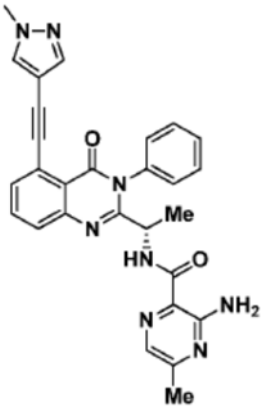
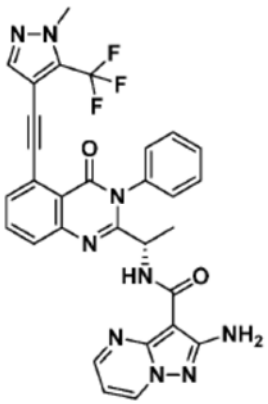
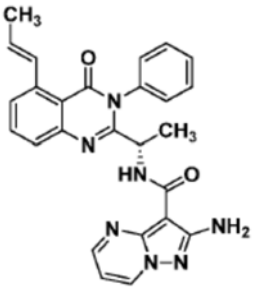
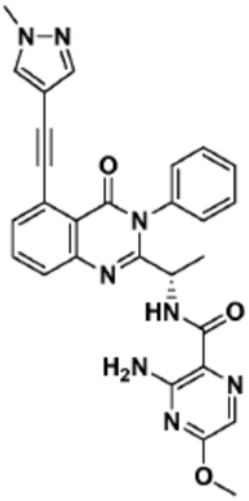
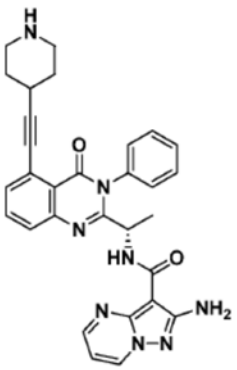
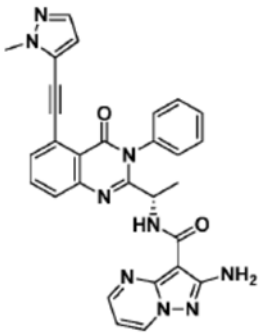
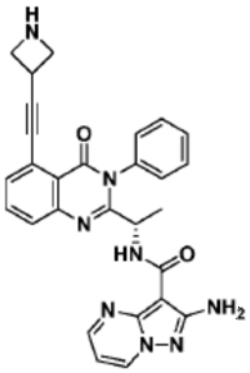
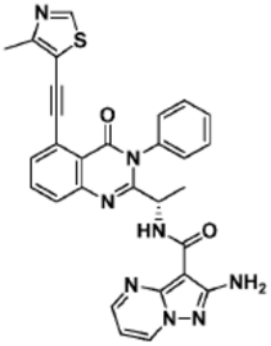
TABELA 5:

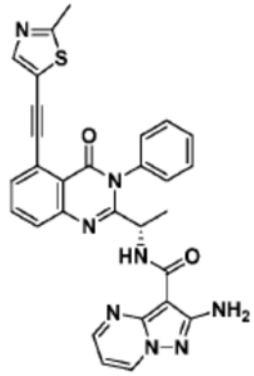
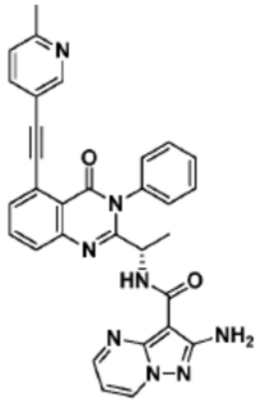
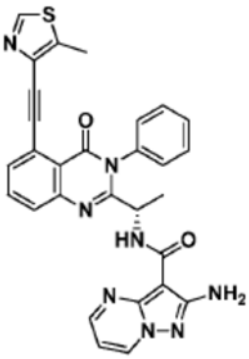
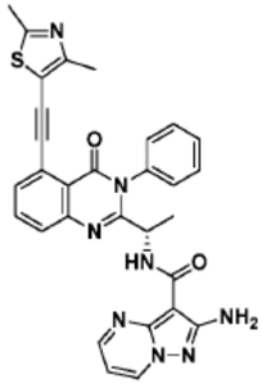
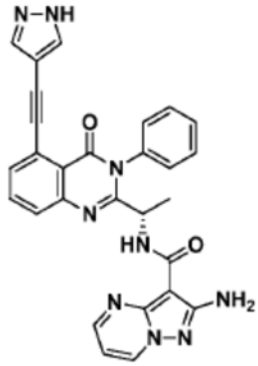
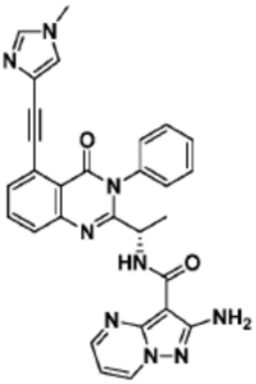
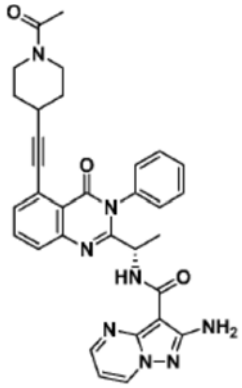
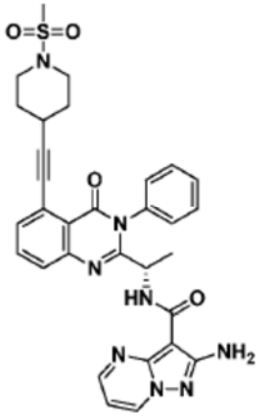
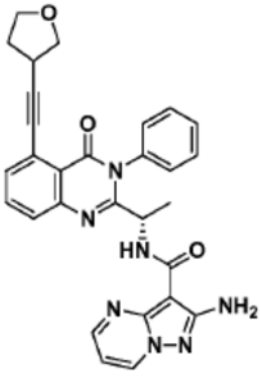
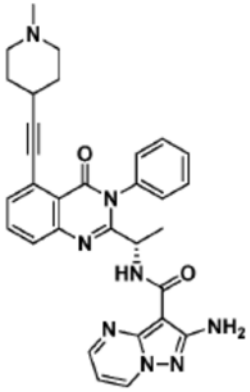
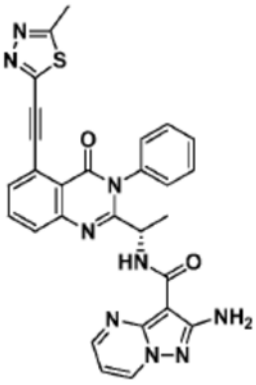
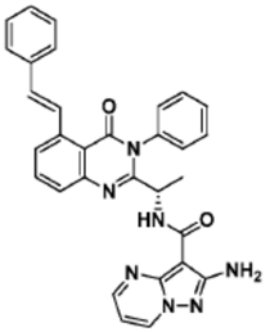
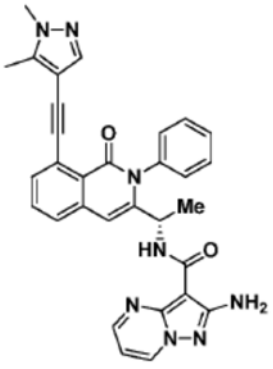
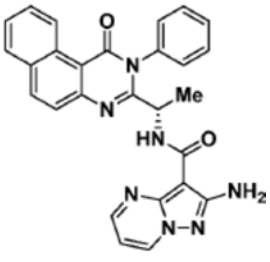
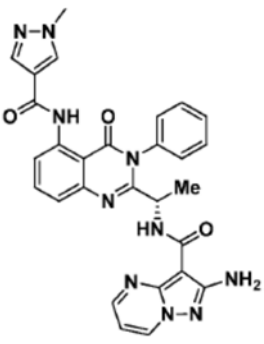
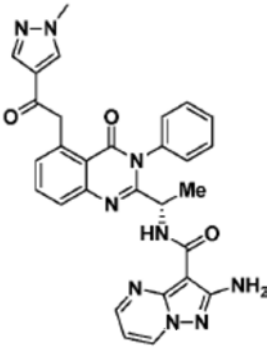
 Composto 2001,	 Composto 2002,	 Composto 2003,	 Composto 2004,
 Composto 2005,	 Composto 2006,	 Composto 2007,	 Composto 2008,
 Composto 2009,	 Composto 2010,	 Composto 2011,	 Composto 2012,
 Composto 2013,	 Composto 2014,	 Composto 2015,	 Composto 2016,

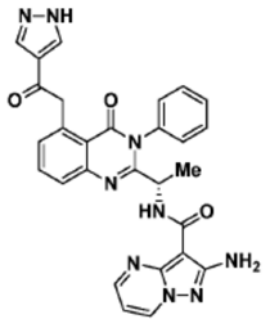
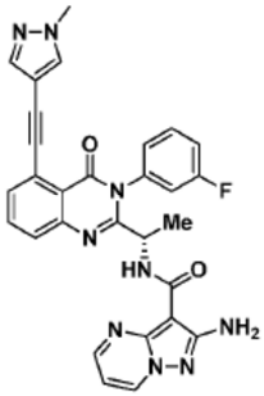
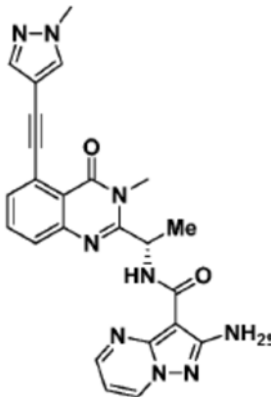
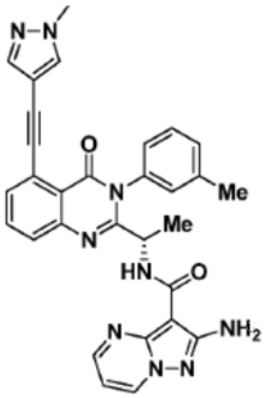
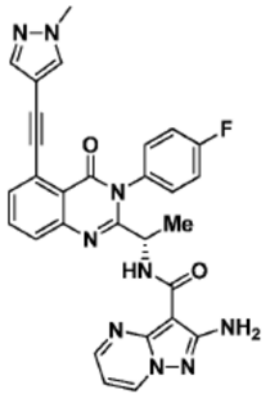
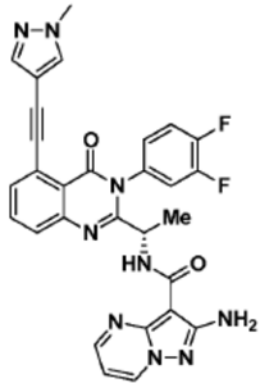
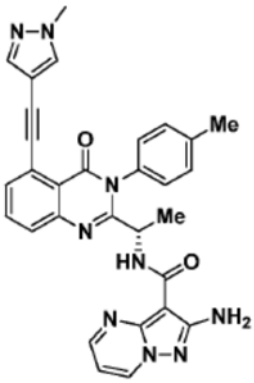
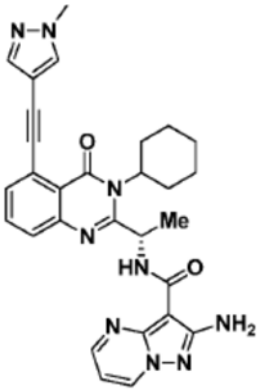
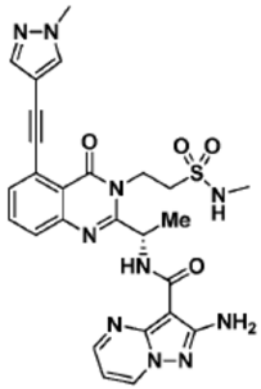
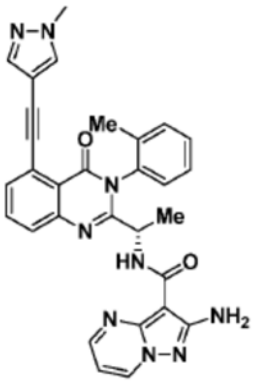
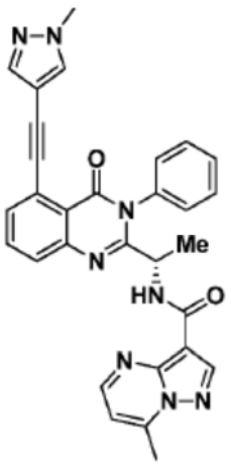
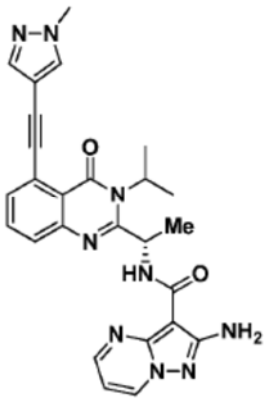
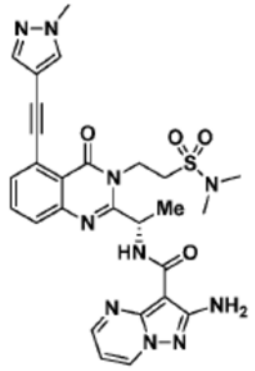
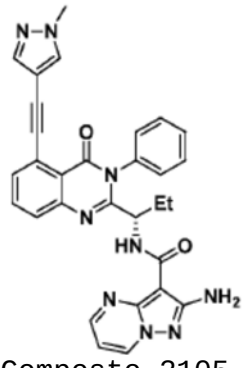
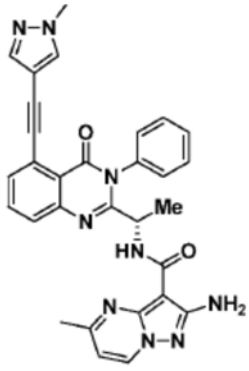
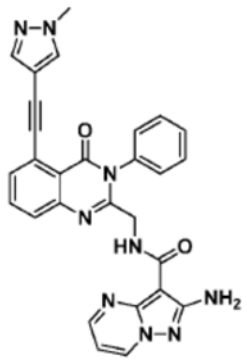
 Composto 2017,	 Composto 2018,	 Composto 2019,	 Composto 2020,
 Composto 2021,	 Composto 2022,	 Composto 2023,	 Composto 2024,
 Composto 2025,	 Composto 2026,	 Composto 2027,	
 Composto 2028,	 Composto 2029,	 Composto 2030,	 Composto 2031,

 Composto 2032,	 Composto 2033,	 Composto 2034,	 Composto 2035,
 Composto 2036,	 Composto 2037,	 Composto 2038,	 Composto 2039,
 Composto 2040,	 Composto 2041,	 Composto 2042,	 Composto 2043,

 Composto 2044,	 Composto 2045,	 Composto 2046,	 Composto 2047,
 Composto 2048,	 Composto 2049,	 Composto 2050,	 Composto 2051,
 Composto 2052,	 Composto 2053,	 Composto 2054,	 Composto 2055
 Composto 2056,	 Composto 2057,	 Composto 2058,	 Composto 2059,

 Composto 2060,	 Composto 2061,	 Composto 2062,	 Composto 2063,
 Composto 2064,	 Composto 2065,	 Composto 2066,	 Composto 2067,
 Composto 2068,	 Composto 2069,	 Composto 2070,	 Composto 2071,
 Composto 2072,	 Composto 2073,	 Composto 2074,	 Composto 2075

 Composto 2076,	 Composto 2077,	 Composto 2078,	 Composto 2079,
 Composto 2080,	 Composto 2081,	 Composto 2082,	 Composto 2083,
 Composto 2084,	 Composto 2085,	 Composto 2086,	 Composto 2087,
 Composto 2088,	 Composto 2089,	 Composto 2090,	 Composto 2091,

 Composto 2092,	 Composto 2093,	 Composto 2094,	 Composto 2095
 Composto 2096,	 Composto 2097,	 Composto 2098,	 Composto 2099,
 Composto 2100,	 Composto 2101,	 Composto 2102,	 Composto 2103,
 Composto 2104,	 Composto 2105,	 Composto 2106,	 Composto 2107,

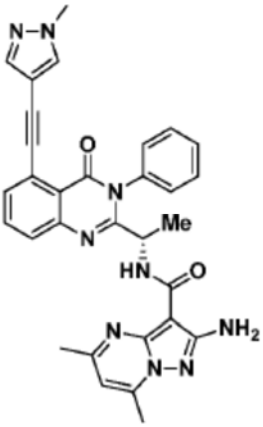
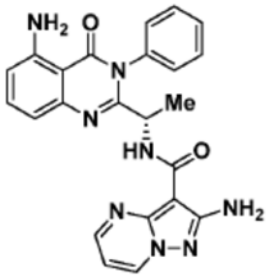
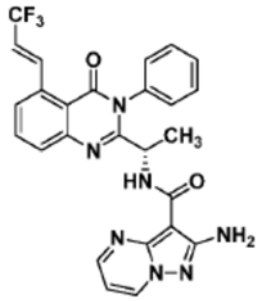
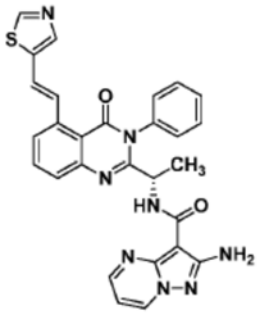
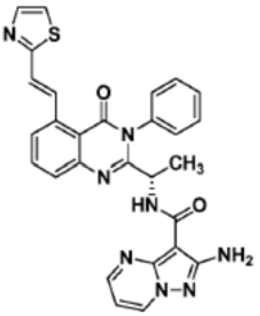
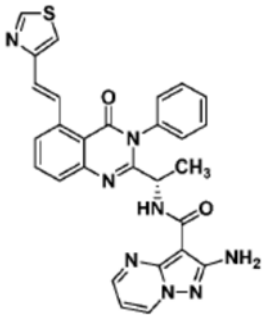
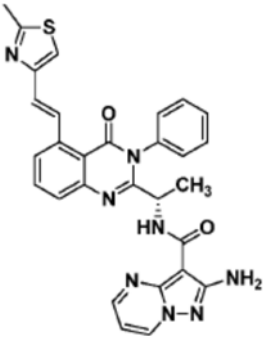
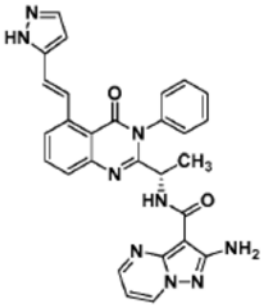
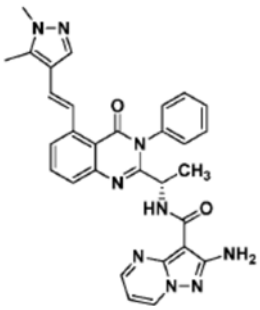
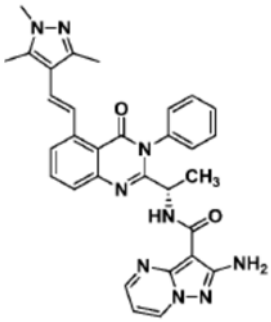
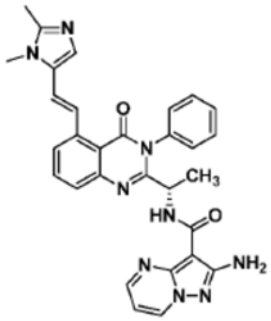
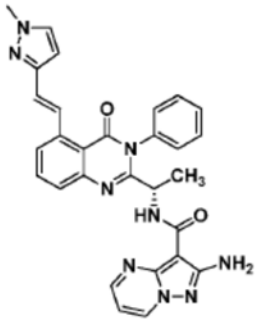
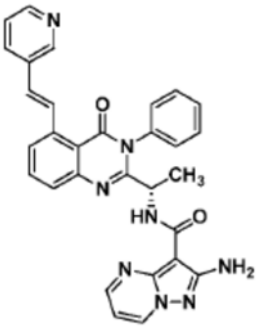
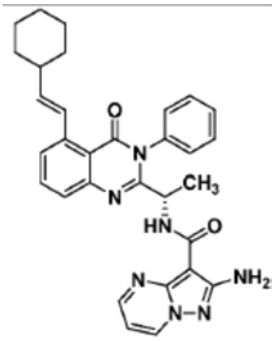
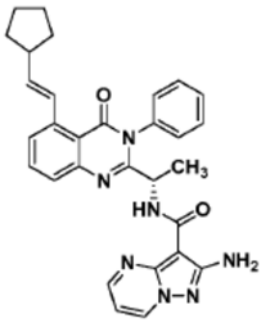
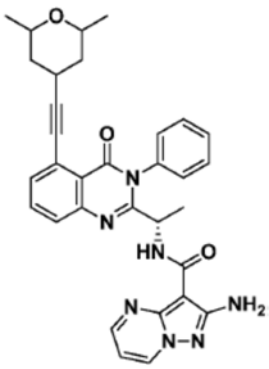
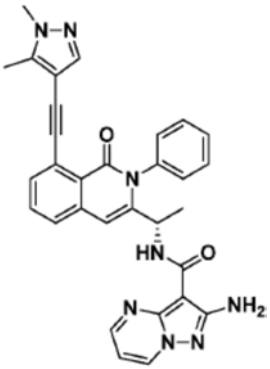
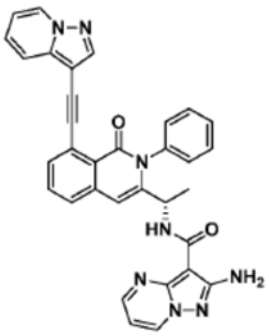
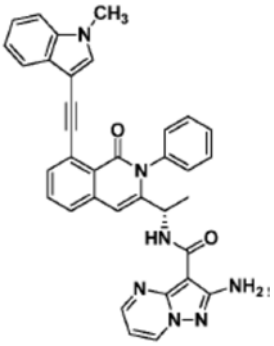
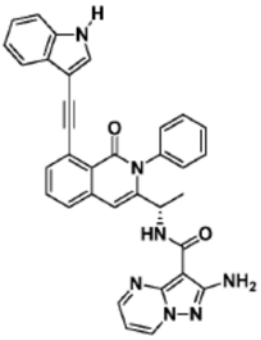
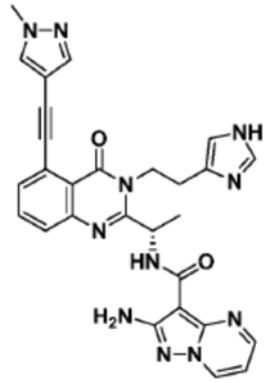
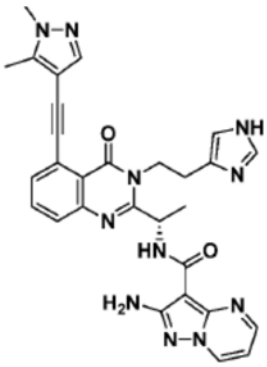
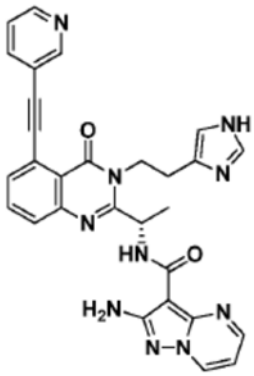
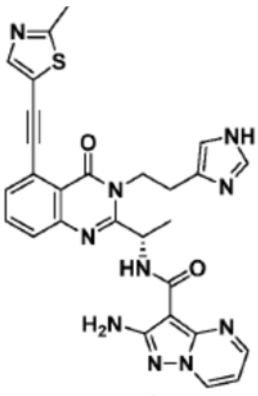
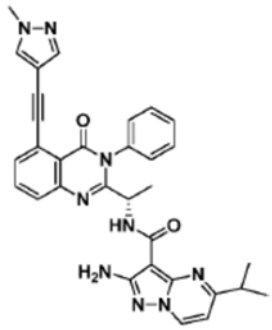
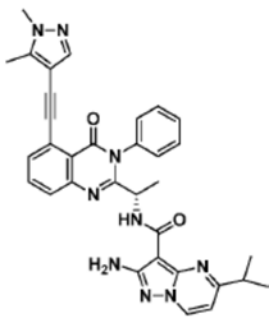
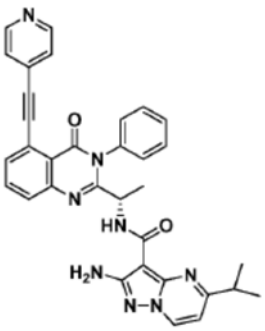
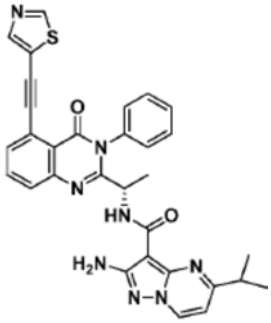
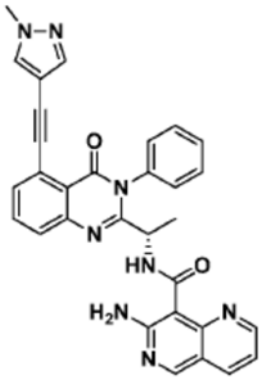
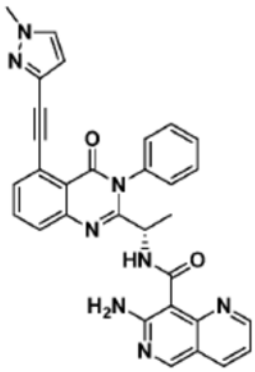
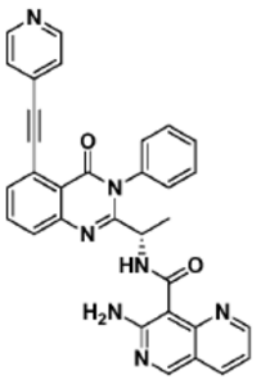
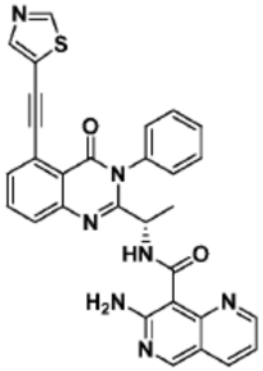
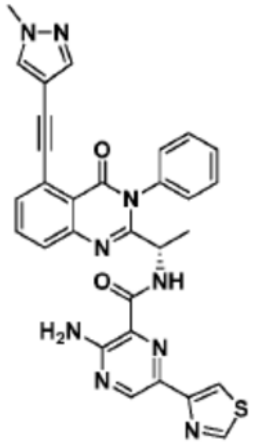
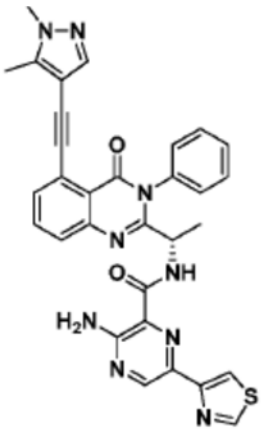
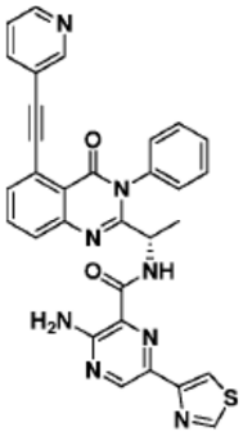
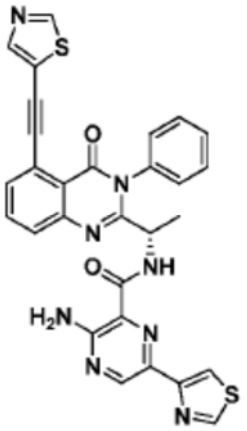
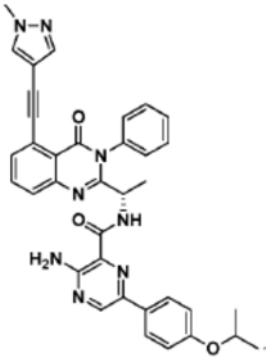
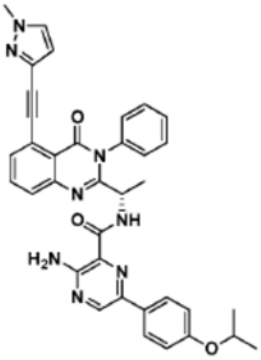
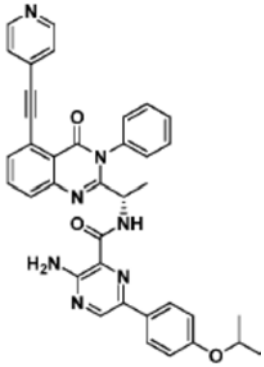
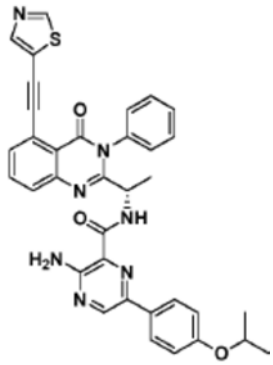
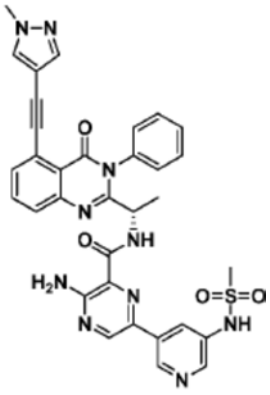
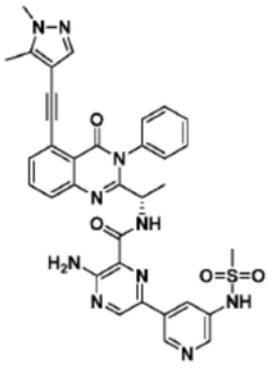
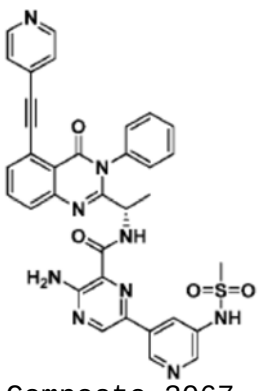
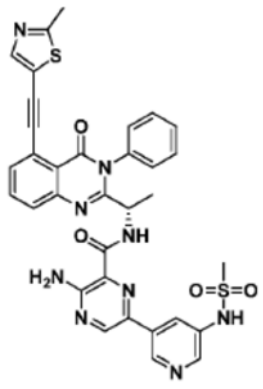
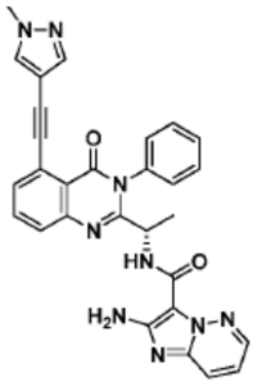
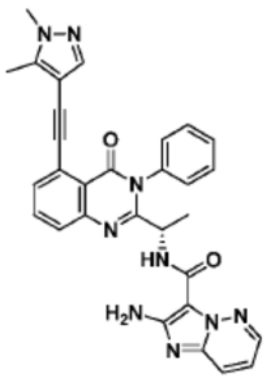
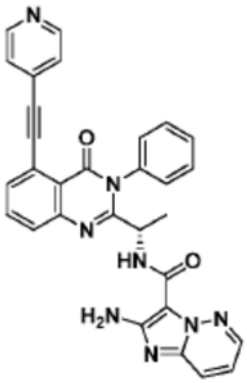
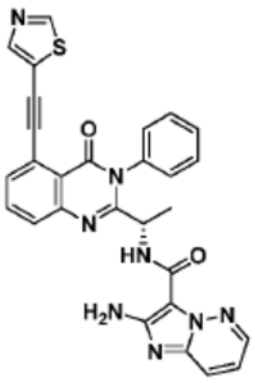
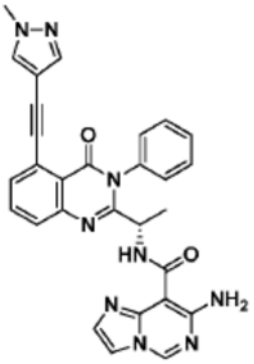
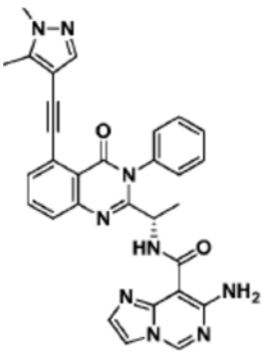
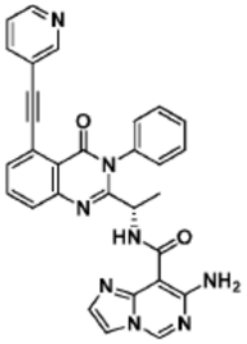
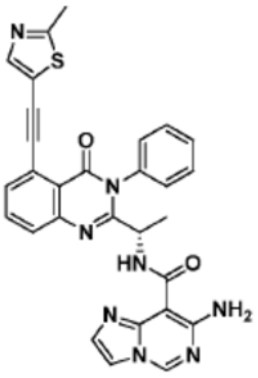
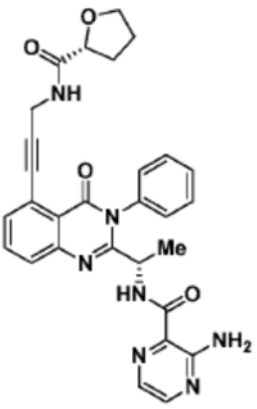
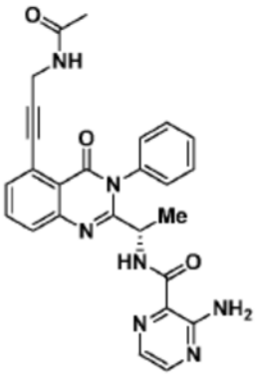
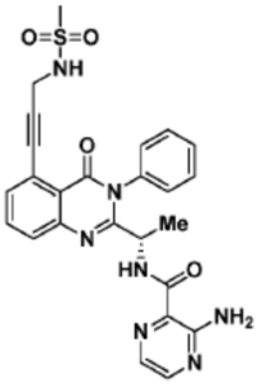
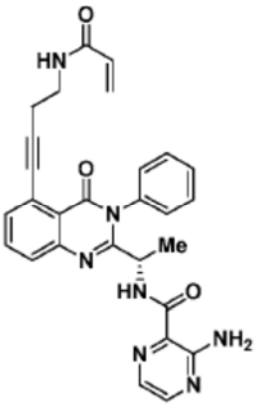
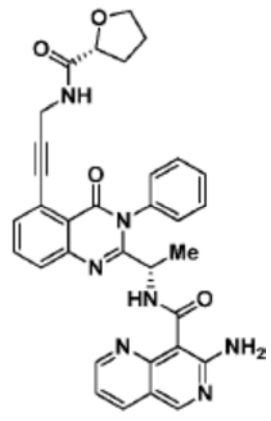
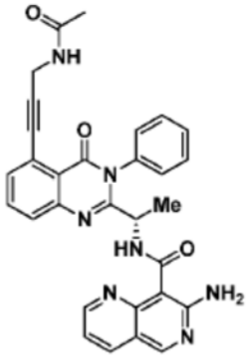
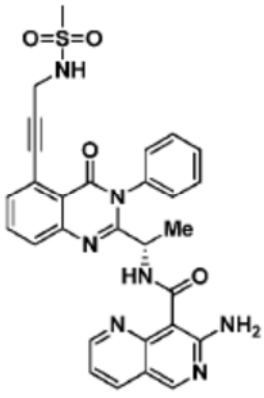
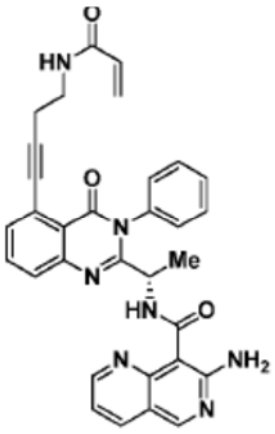
 Composto 2108,	 Composto 2109,		

TABELA 6:

 Composto 3001BB,	 Composto 3002,	 Composto 3003,	 Composto 3004,
 Composto 3005,	 Composto 3006,	 Composto 3007,	 Composto 3008,
 Composto 3009,	 Composto 3010,	 Composto 3011,	 Composto 3012,

 Composto 3013,	 Composto 3014,	 Composto 3015,	 Composto 3016,
 Composto 3017,	 Composto 3018,		
 Composto 3045,	 Composto 3046,	 Composto 3047,	 Composto 3048,
 Composto 3049,	 Composto 3050,	 Composto 3051,	 Composto 3052,

 Composto 3053,	 Composto 3054,	 Composto 3055,	 Composto 3056,
 Composto 3057,	 Composto 3058,	 Composto 3059,	 Composto 3060,
 Composto 3061,	 Composto 3062,	 Composto 3063,	 Composto 3064,
 Composto 3065,	 Composto 3066,	 Composto 3067,	 Composto 3068,

 Composto 3069,	 Composto 3070,	 Composto 3071,	 Composto 3072,
 Composto 3073,	 Composto 3074,	 Composto 3075	 Composto 3076,
 Composto 3077,	 Composto 3078,	 Composto 3079,	 Composto 3080,
 Composto 3081,	 Composto 3082,	 Composto 3083,	 Composto 3084,

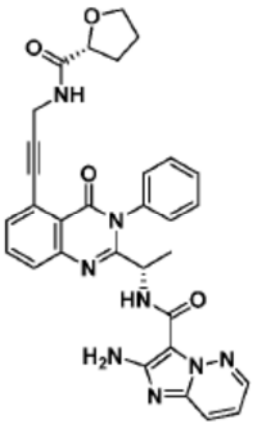
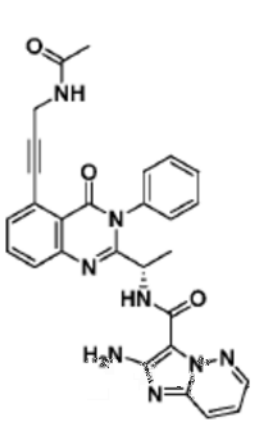
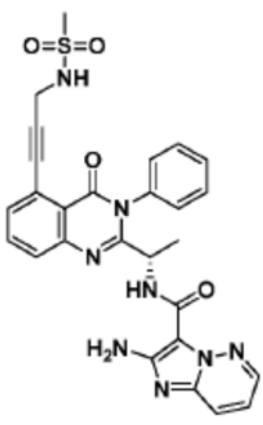
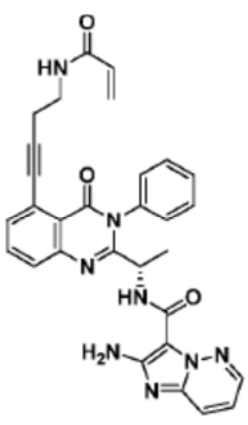
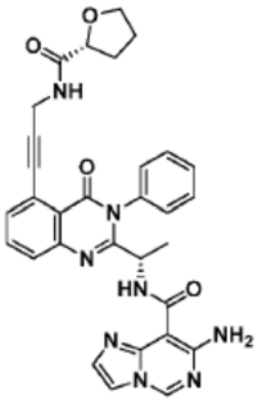
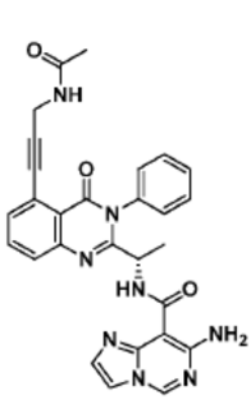
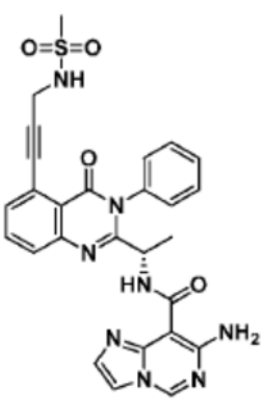
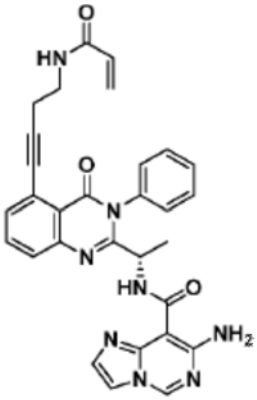
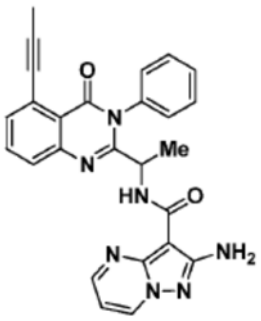
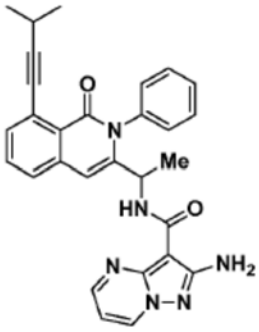
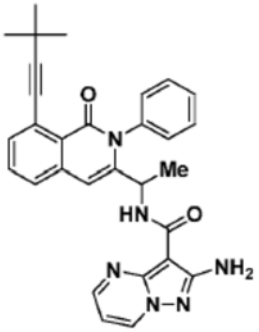
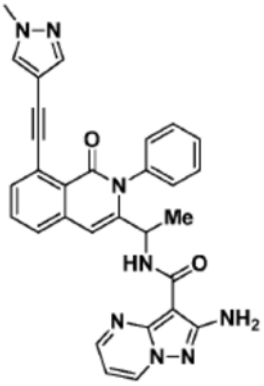
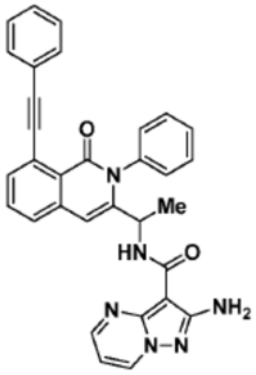
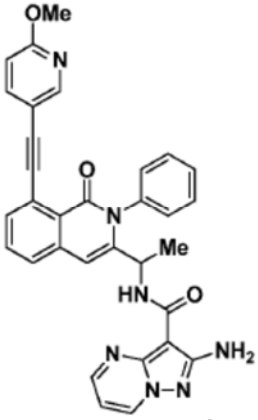
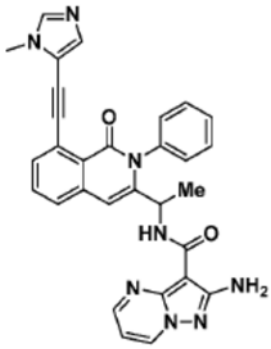
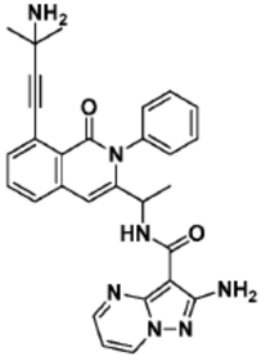
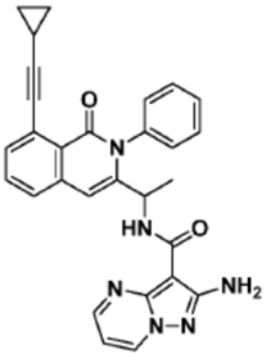
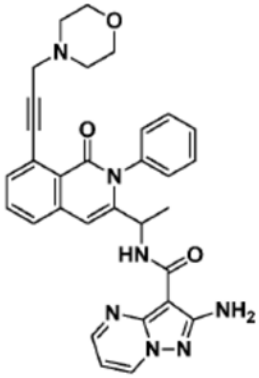
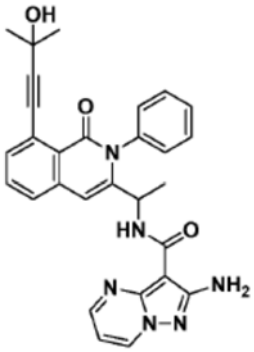
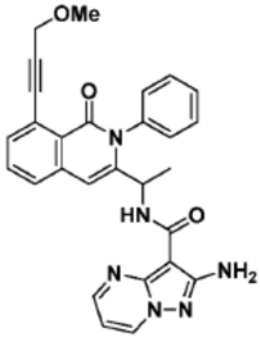
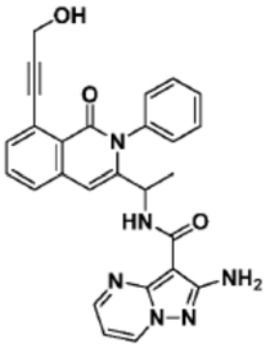
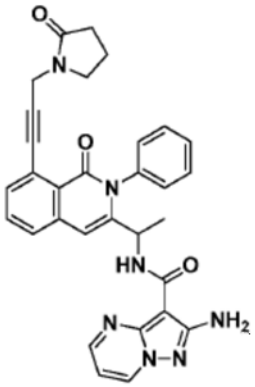
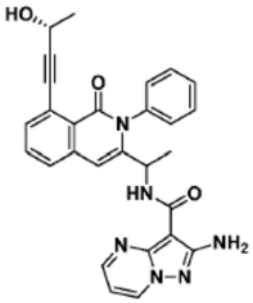
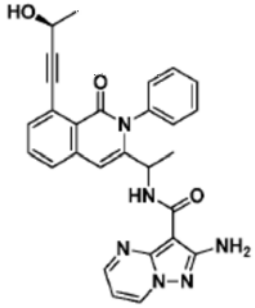
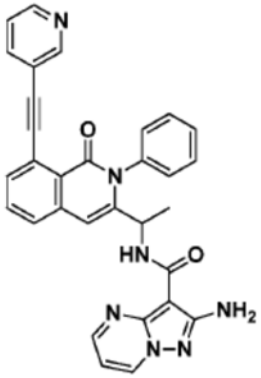
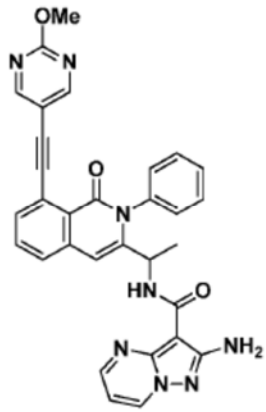
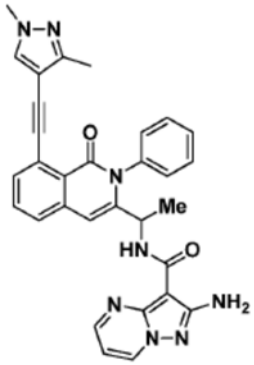
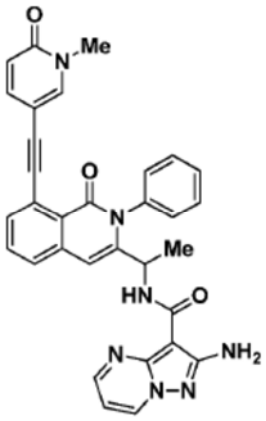
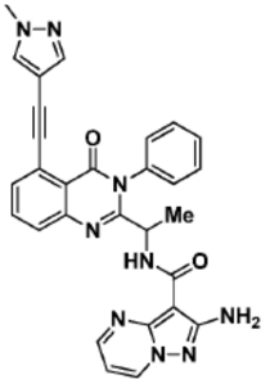
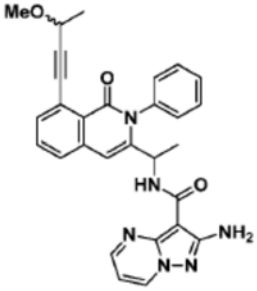
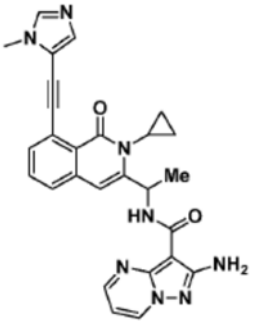
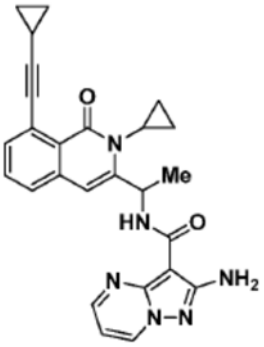
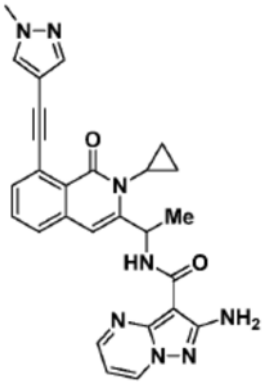
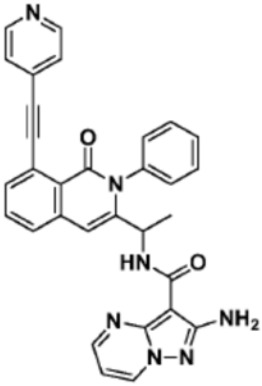
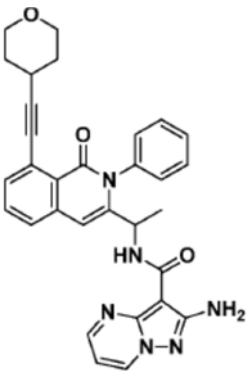
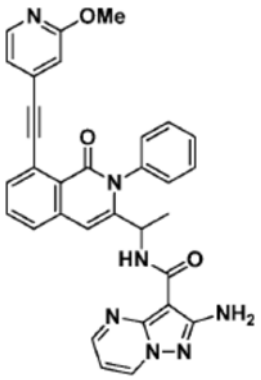
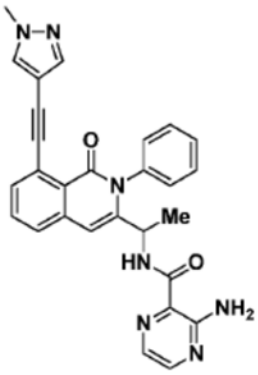
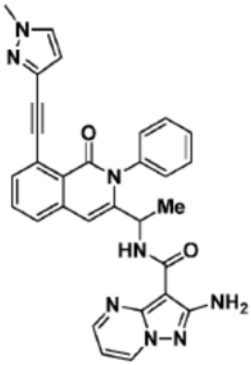
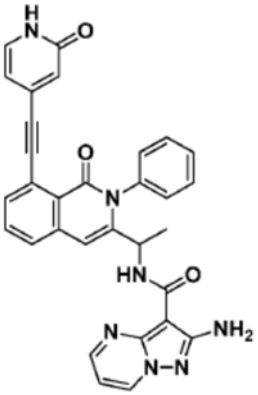
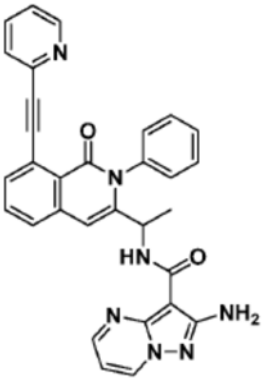
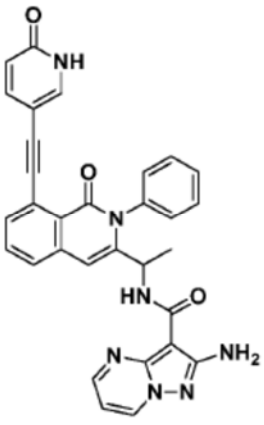
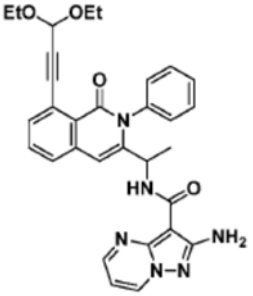
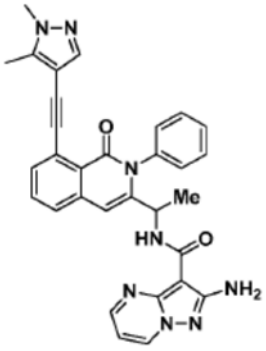
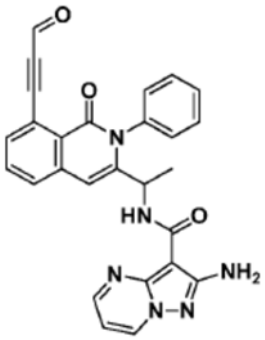
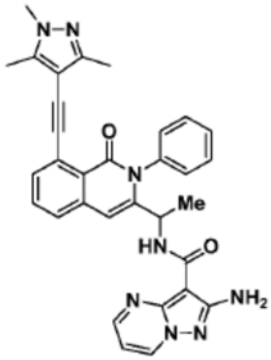
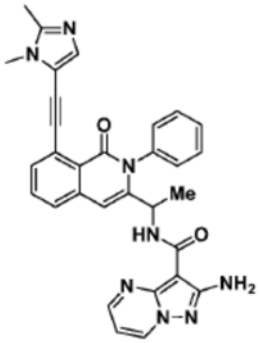
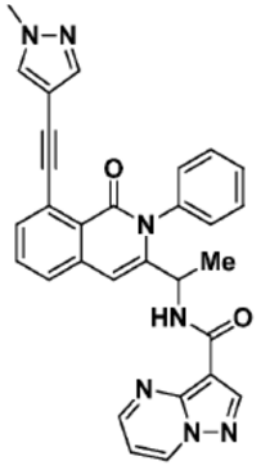
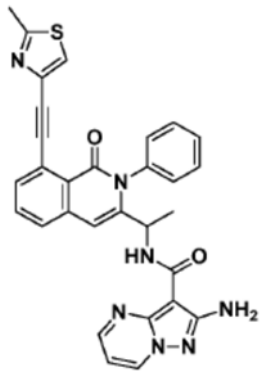
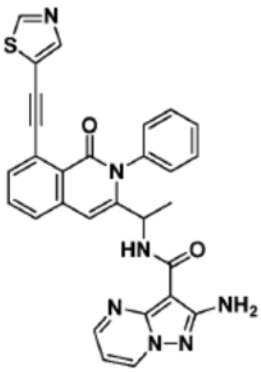
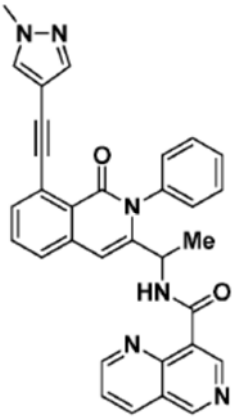
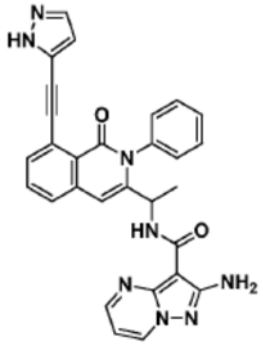
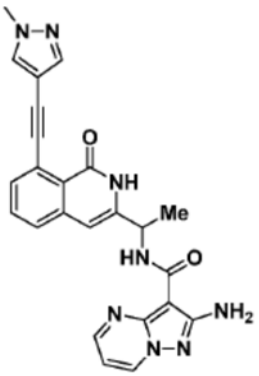
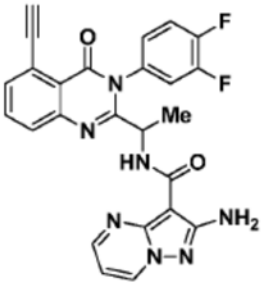
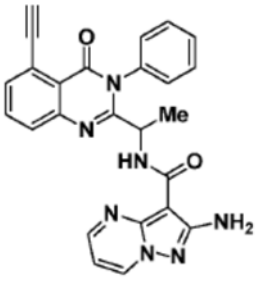
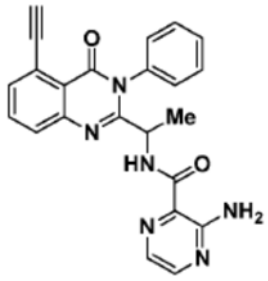
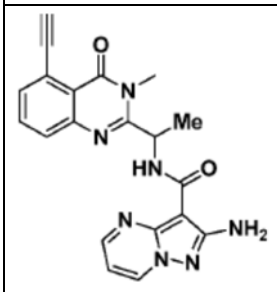
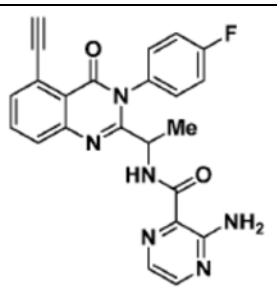
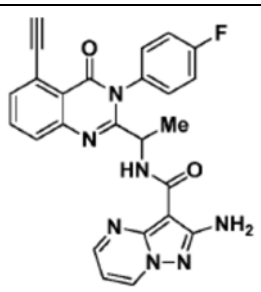
 Composto 3085,	 Composto 3086,	 Composto 3087,	 Composto 3088,
 Composto 3089,	 Composto 3090,	 Composto 3091,	 Composto 3092,

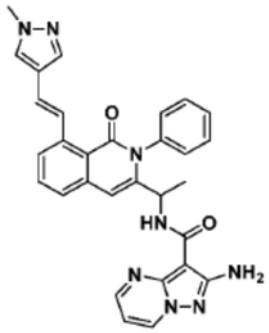
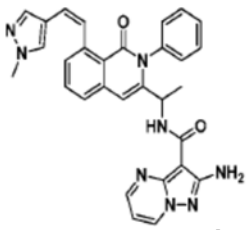
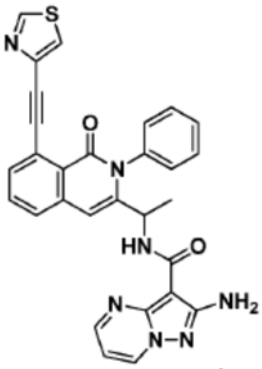
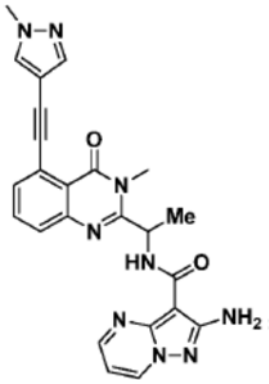
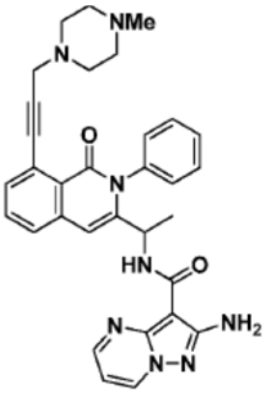
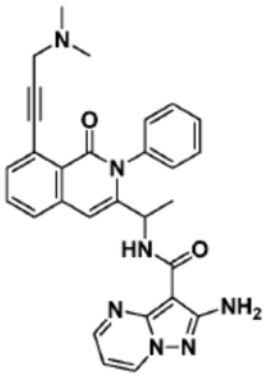
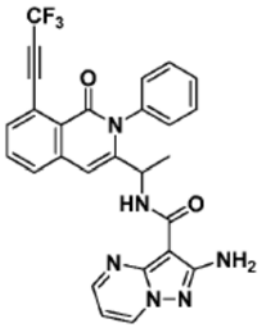
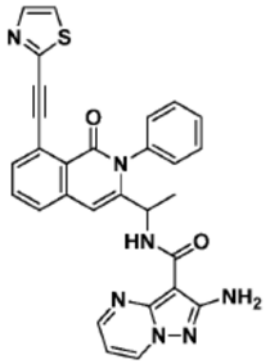
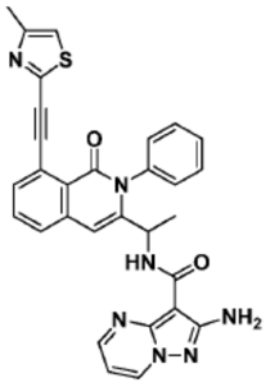
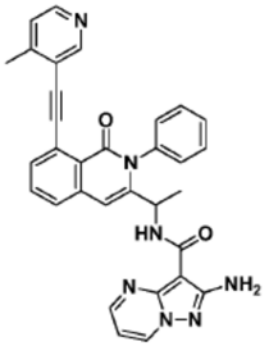
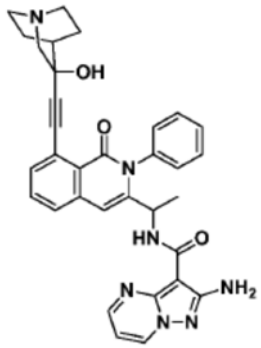
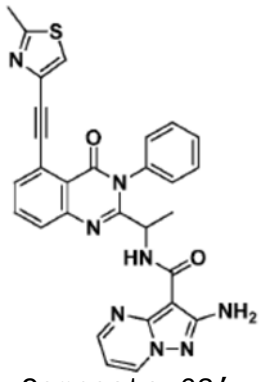
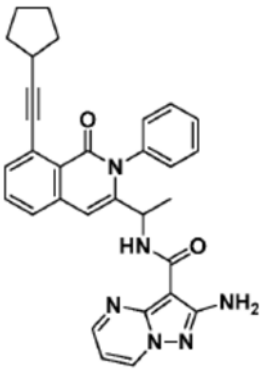
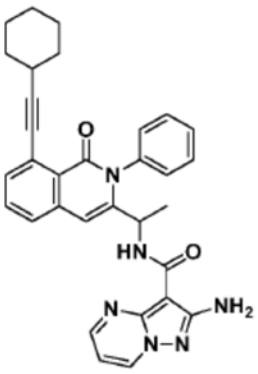
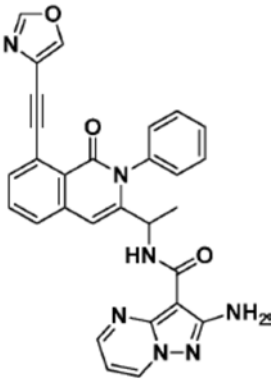
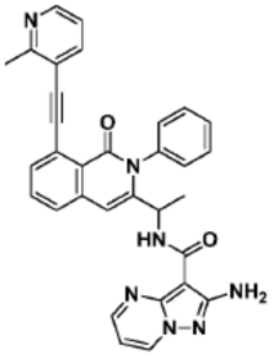
TABELA 7:

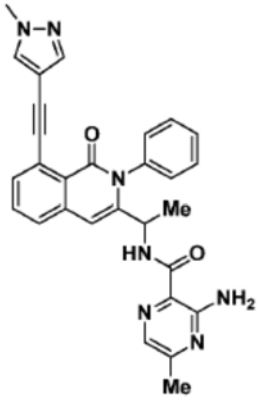
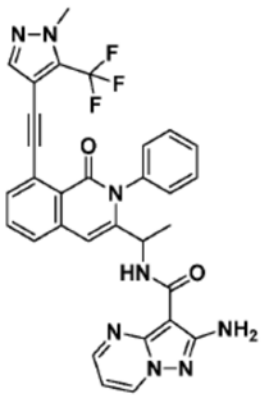
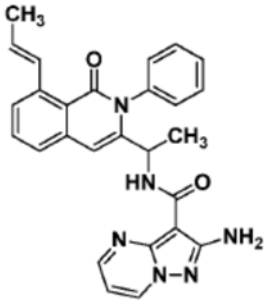
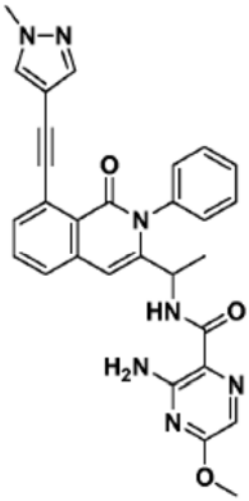
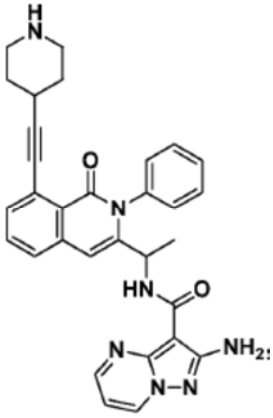
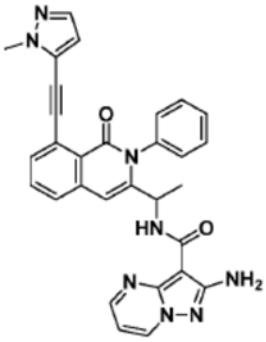
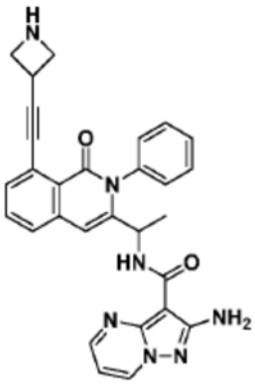
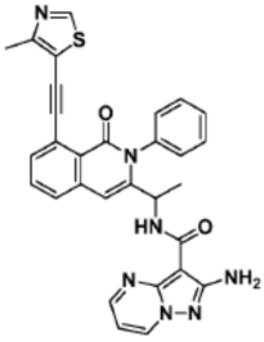
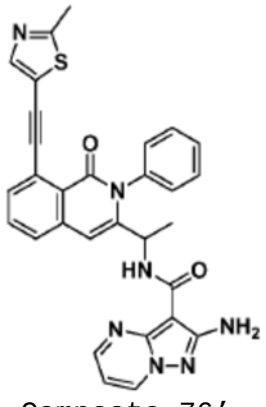
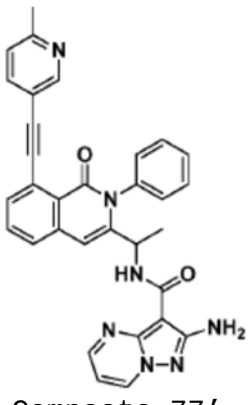
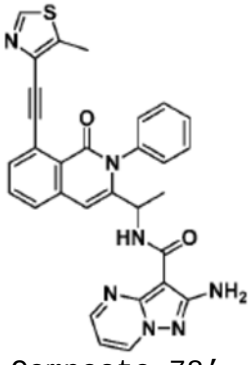
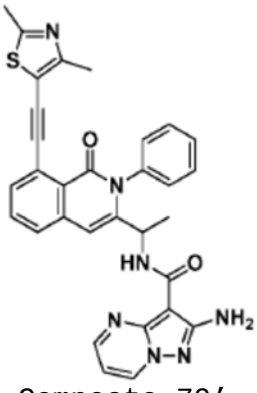
 Composto 1',	 Composto 2',	 Composto 3',	 Composto 4',

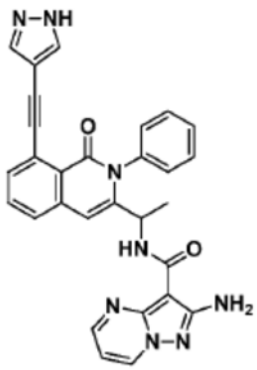
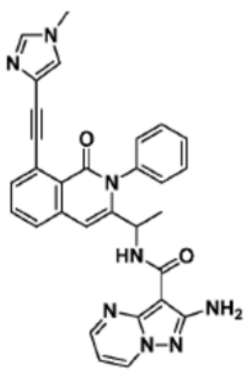
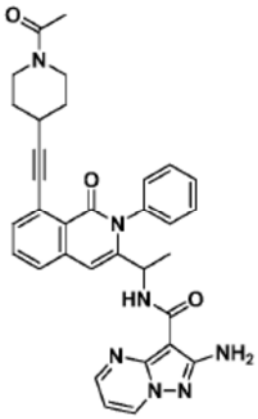
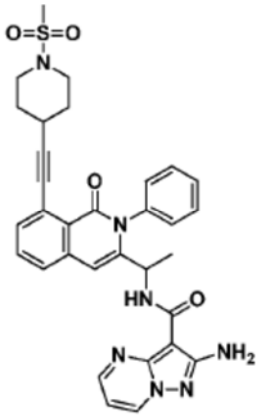
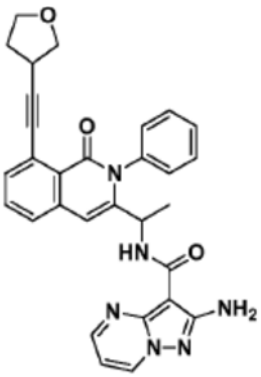
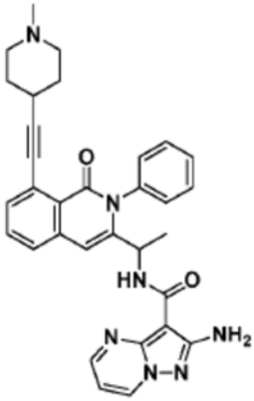
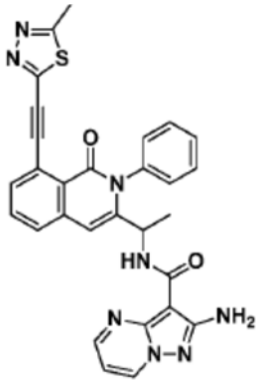
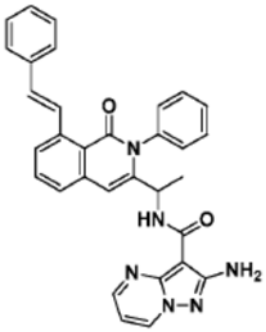
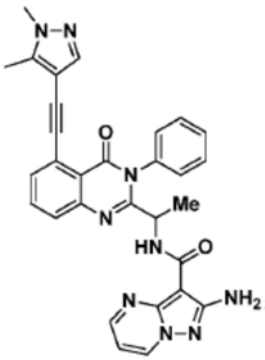
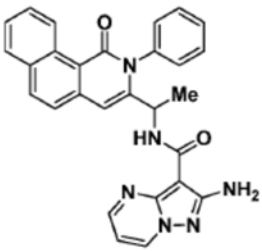
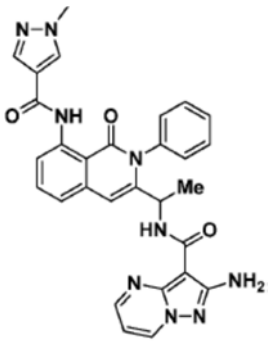
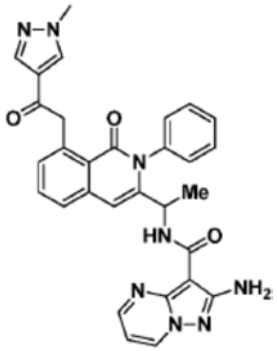
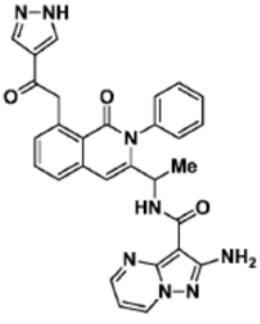
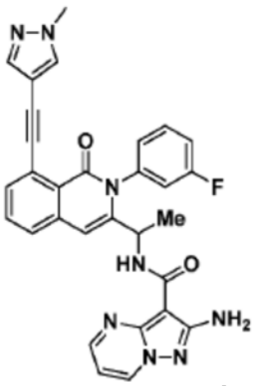
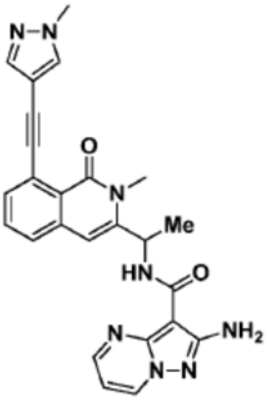
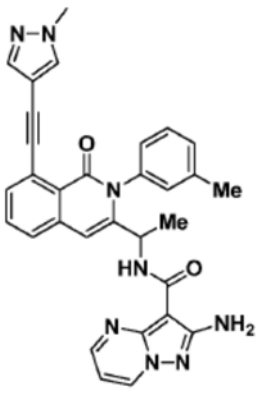
 Composto 5′,	 Composto 6′,	 Composto 7′,	 Composto 8′,
 Composto 9′,	 Composto 10′,	 Composto 11′,	 Composto 12′,
 Composto 13′,	 Composto 14′,	 Composto 15′,	 Composto 16′,
 Composto 17′,	 Composto 18′,	 Composto 19′,	 Composto 20′,

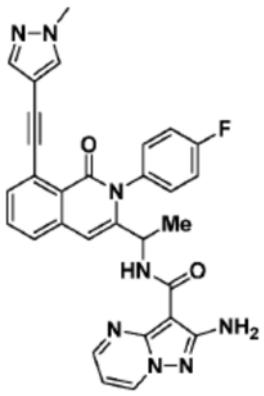
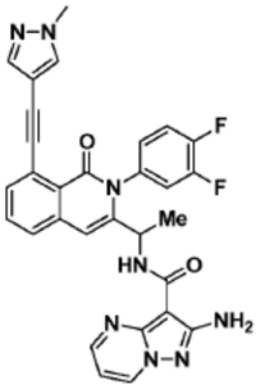
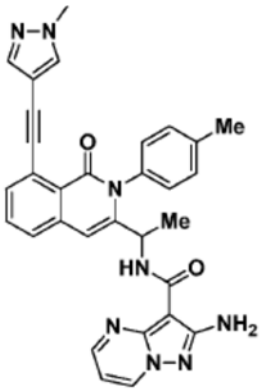
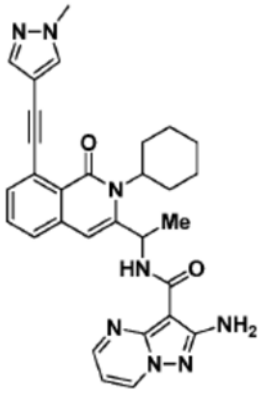
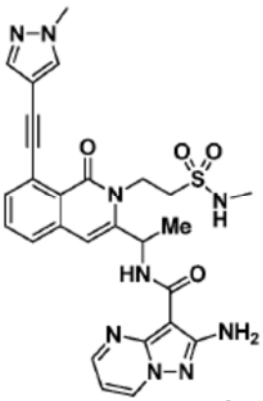
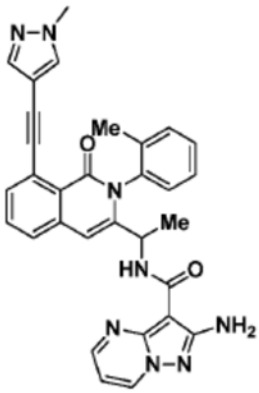
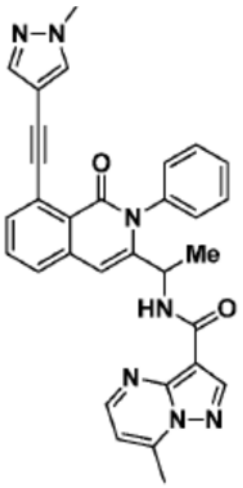
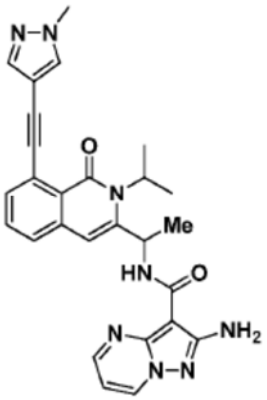
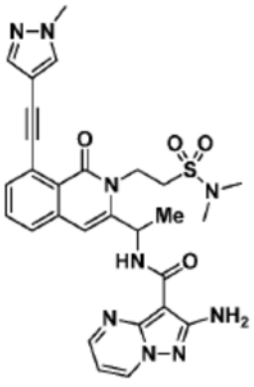
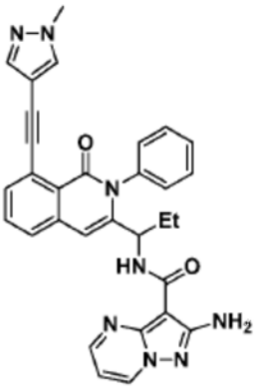
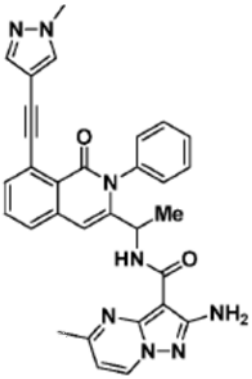
 Composto 21′,	 Composto 22′,	 Composto 23′,	 Composto 24′,
 Composto 25′,	 Composto 26′,	 Composto 27′,	
 Composto 28′,	 Composto 29′,	 Composto 30′,	 Composto 31′,
 Composto 32′,	 Composto 33′,	 Composto 34′,	 Composto 35′,

 Composto 36A′,	 Composto 37′,	 Composto 38′,	 Composto 39′,
 Composto 40′,	 Composto 41′,	 Composto 42′,	 Composto 43′,
 Composto 44′,	 Composto 45′,	 Composto 46′,	 Composto 47′,
 Composto 48′,	 Composto 49′,	 Composto 50′,	

 Composto 52′,	 Composto 53′,	 Composto 54′,	 Composto 55′,
 Composto 56′,	 Composto 57′,	 Composto 58′,	 Composto 59′,
 Composto 60′,	 Composto 61′,	 Composto 62′,	 Composto 63′,
 Composto 64′,	 Composto 65′,	 Composto 66′,	 Composto 67′,

 Composto 68′,	 Composto 69′,	 Composto 70′,	 Composto 71′,
 Composto 72′,	 Composto 73′,	 Composto 74′,	 Composto 75′,
 Composto 76′,	 Composto 77′,	 Composto 78′,	 Composto 79′,

 Composto 80′,	 Composto 81′,	 Composto 82′,	 Composto 83′,
 Composto 84′,	 Composto 85′,	 Composto 86′,	 Composto 87′,
 Composto 88′,	 Composto 89′,	 Composto 90′,	 Composto 91′,
 Composto 92′,	 Composto 93′,	 Composto 94′,	 Composto 95′,

 Composto 96′,	 Composto 97′,	 Composto 98′,	 Composto 99′,
 Composto 100′,	 Composto 101′,	 Composto 102′,	 Composto 103′,
 Composto 104′,	 Composto 105′,	 Composto 106′,	

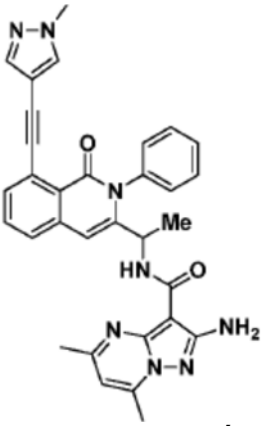
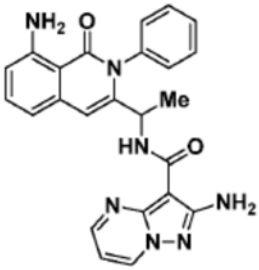
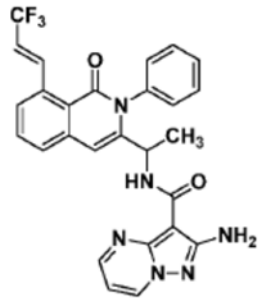
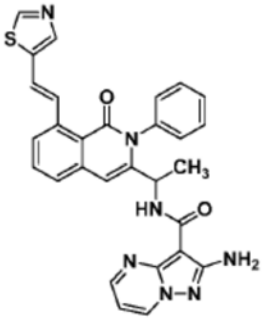
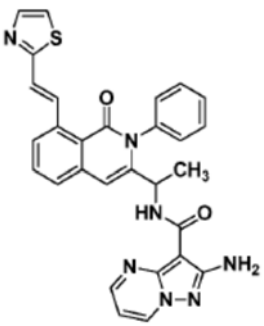
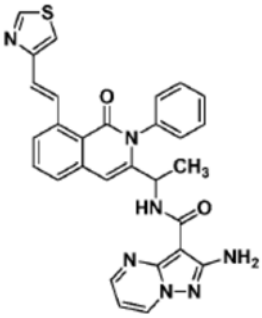
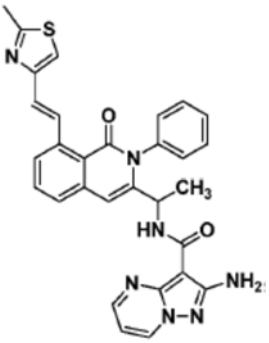
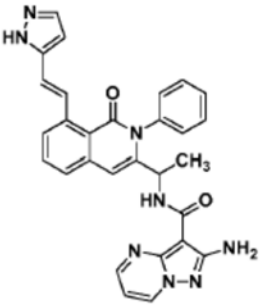
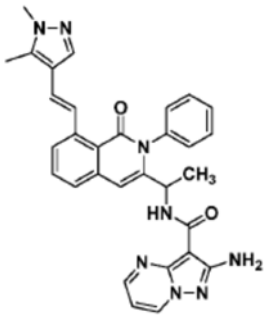
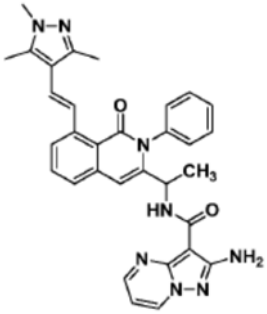
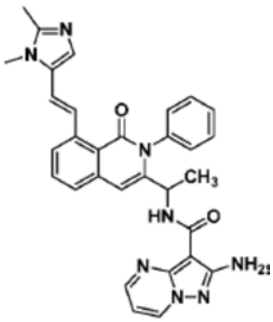
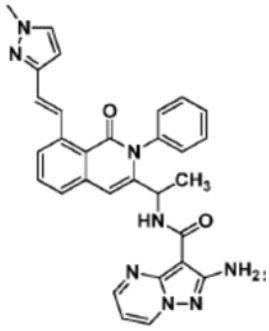
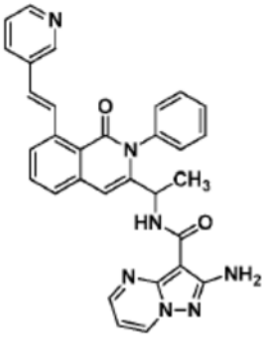
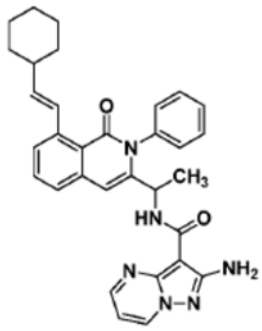
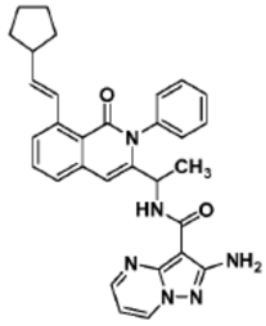
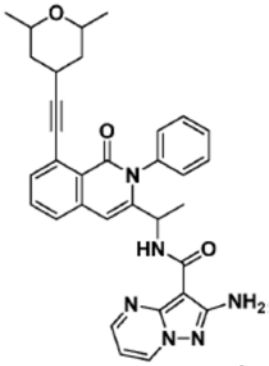
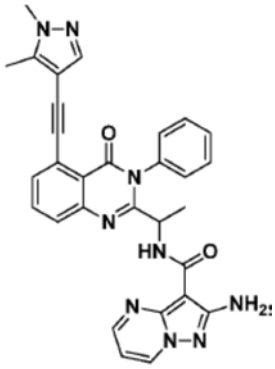
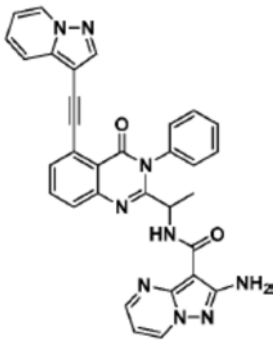
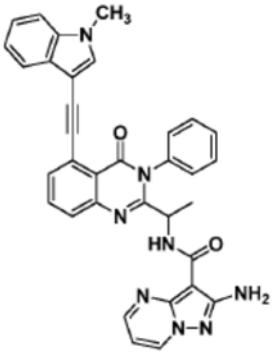
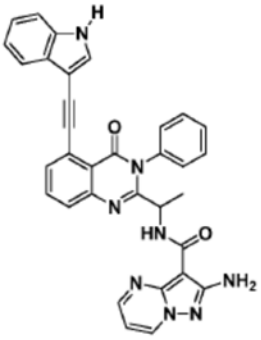
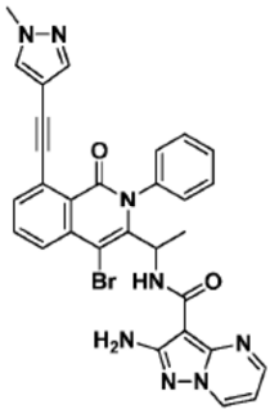
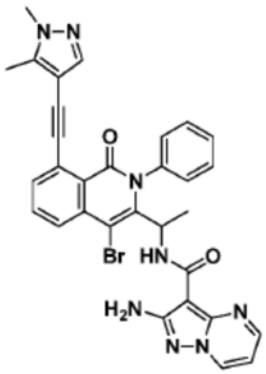
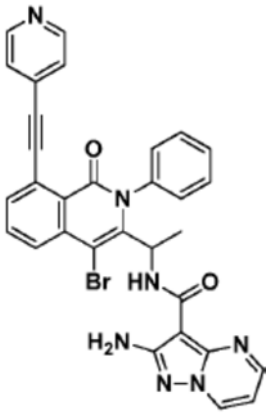
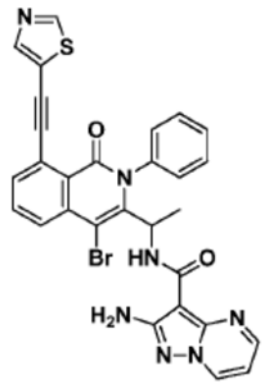
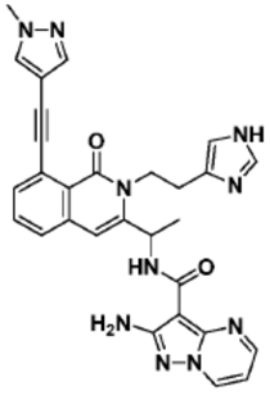
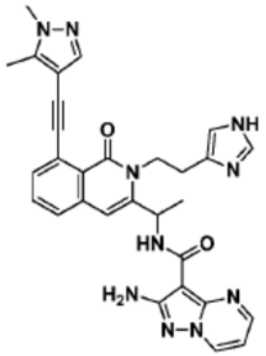
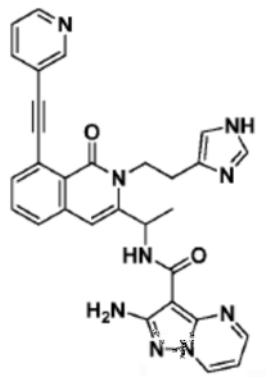
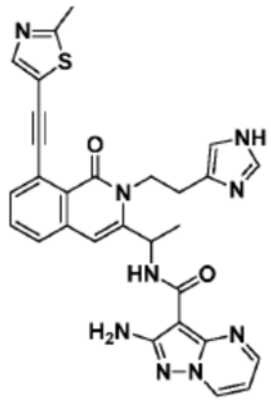
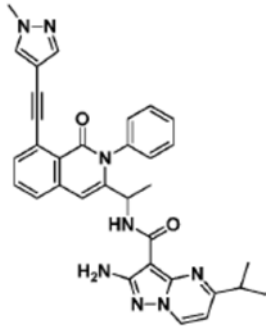
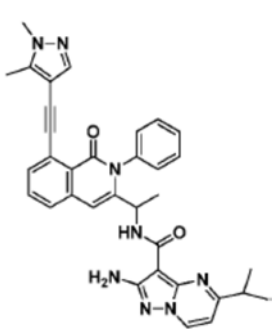
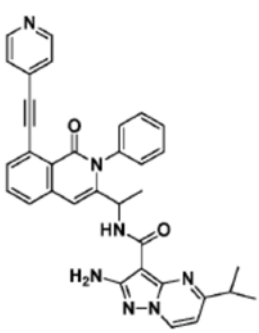
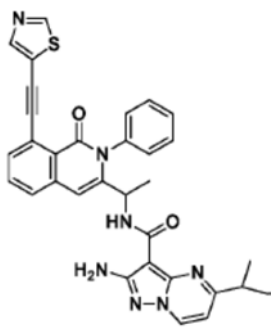
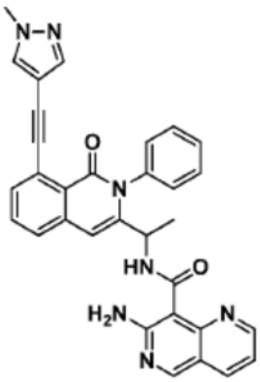
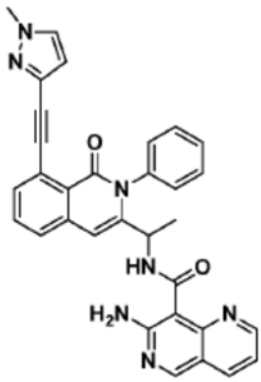
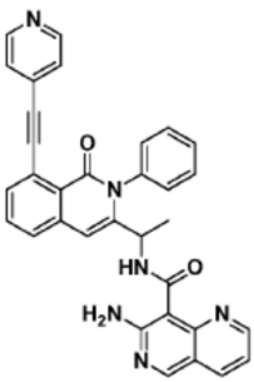
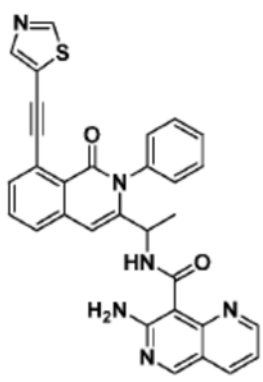
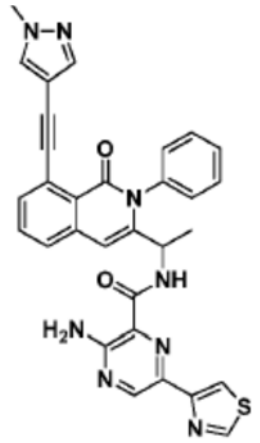
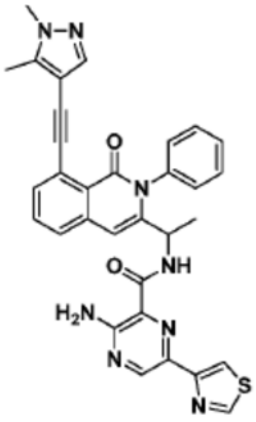
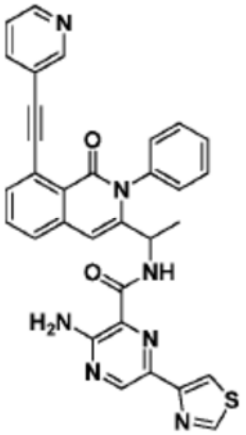
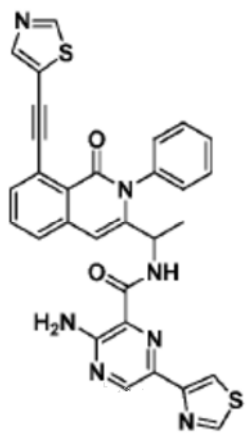
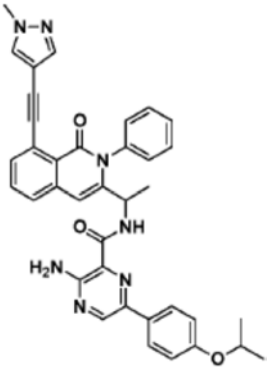
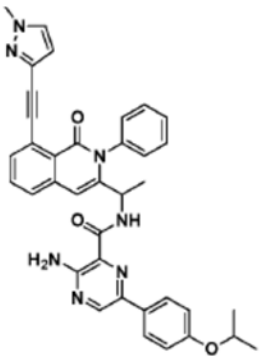
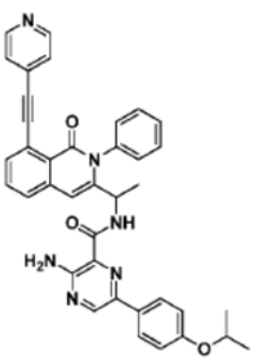
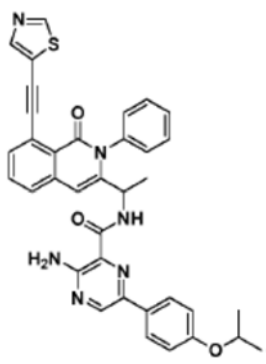
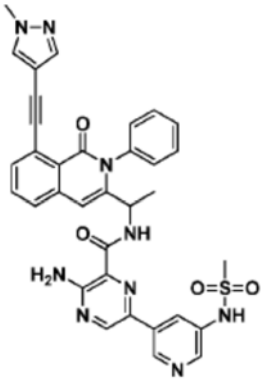
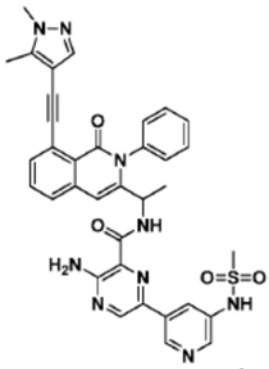
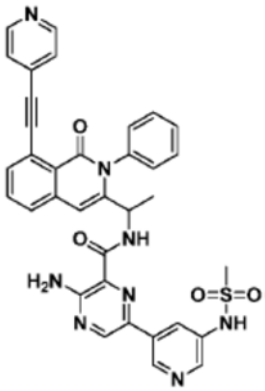
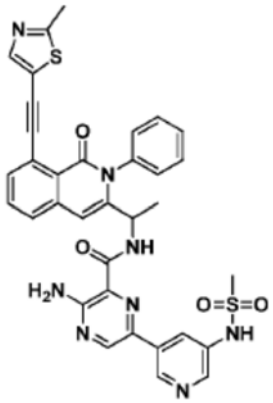
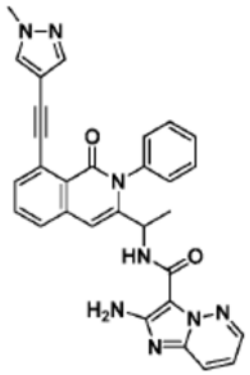
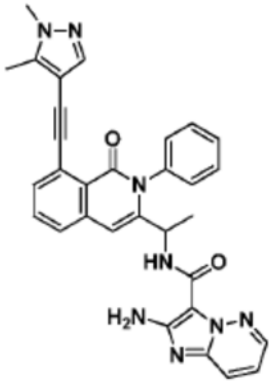
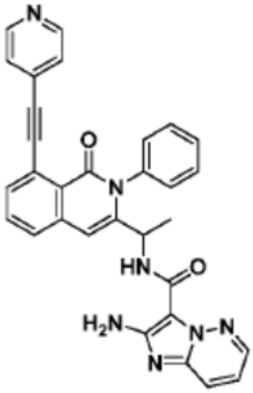
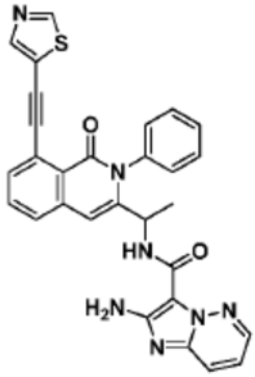
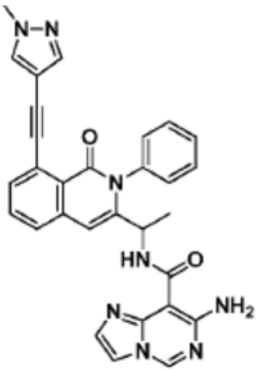
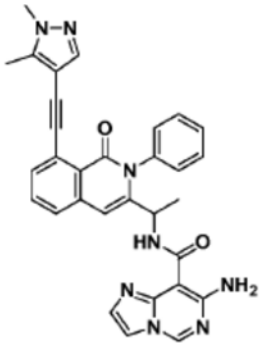
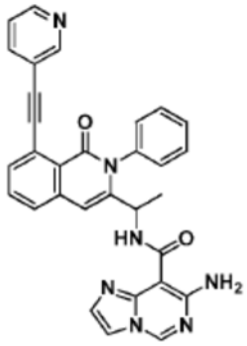
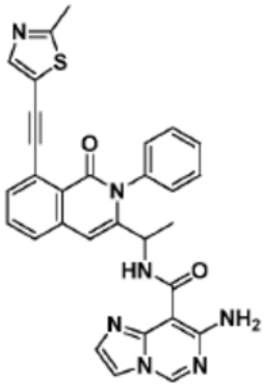
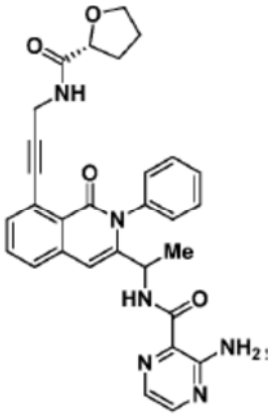
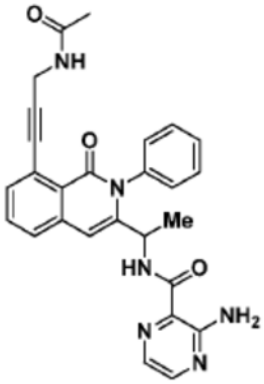
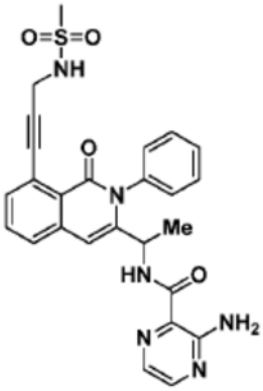
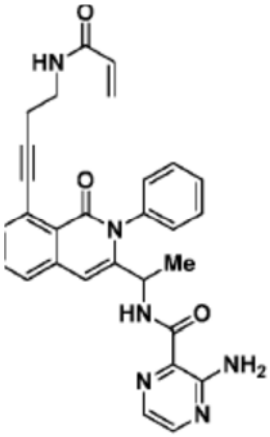
 Composto 108’,	 Composto 109’,		

TABELA 8:

 Composto 1001’,	 Composto 1002’,	 Composto 1003’,	 Composto 1004’,
 Composto 1005’,	 Composto 1006’,	 Composto 1007’,	 Composto 1008’,
 Composto 1009’,	 Composto 1010’,	 Composto 1011’,	 Composto 1012’,

 Composto 1013′,	 Composto 1014′,	 Composto 1015′,	 Composto 1016′,
 Composto 1017′,	 Composto 1018′,		
 Composto 1041′,	 Composto 1042′,	 Composto 1043′,	 Composto 1044′,
 Composto 1045′,	 Composto 1046′,	 Composto 1047′,	 Composto 1048′,

 Composto 1049′,	 Composto 1050′,	 Composto 1051′,	 Composto 1052′,
 Composto 1053′,	 Composto 1054′,	 Composto 1055′,	 Composto 1056′,
 Composto 1057′,	 Composto 1058′,	 Composto 1059′,	 Composto 1060′,
 Composto 1061′,	 Composto 1062′,	 Composto 1063′,	 Composto 1064′,

 Composto 1065’,	 Composto 1066’,	 Composto 1067’,	 Composto 1068’,
 Composto 1069’,	 Composto 1070’,	 Composto 1071’,	 Composto 1072’,
 Composto 1073’,	 Composto 1074’,	 Composto 1075’,	 Composto 1076’,
 Composto 1077’,	 Composto 1078’,	 Composto 1079’,	 Composto 1080’,

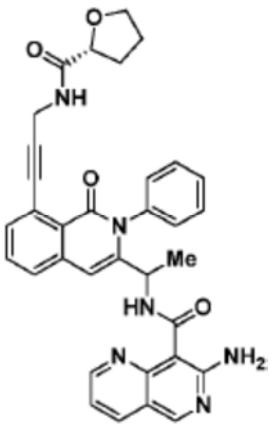
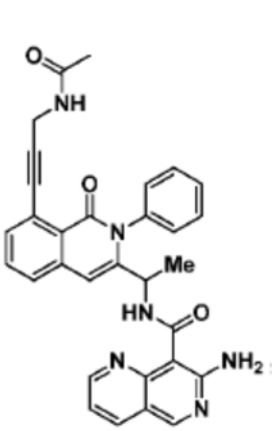
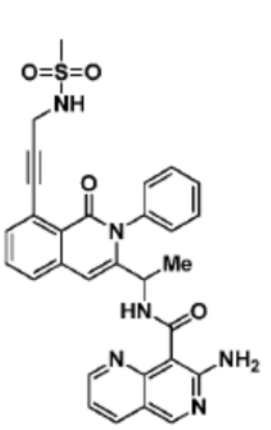
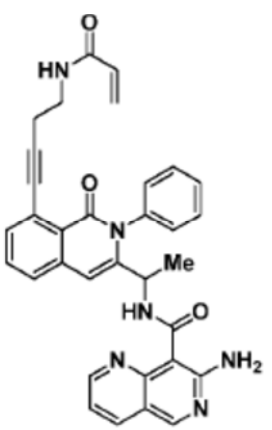
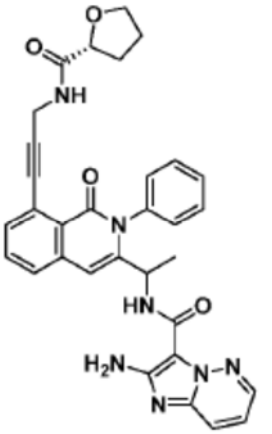
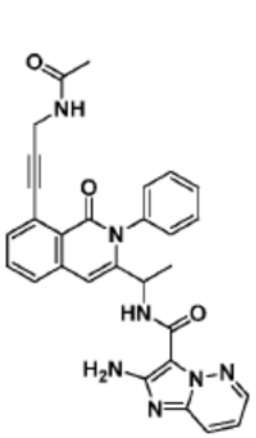
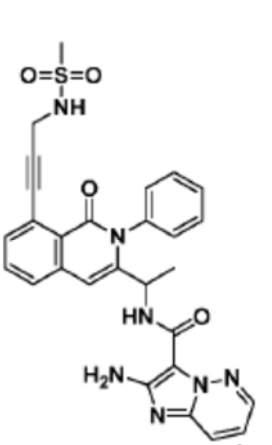
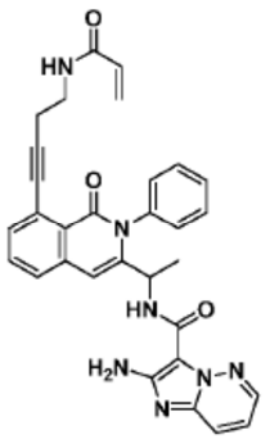
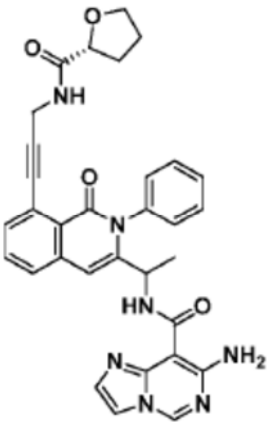
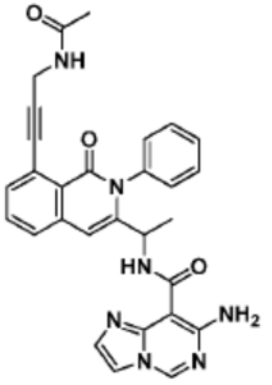
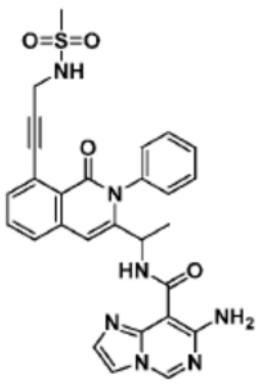
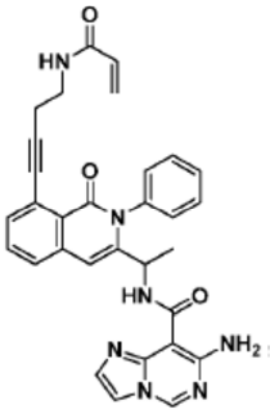
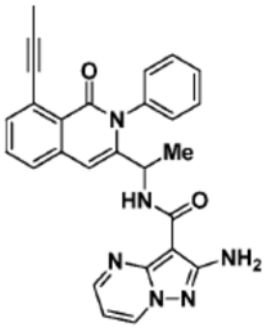
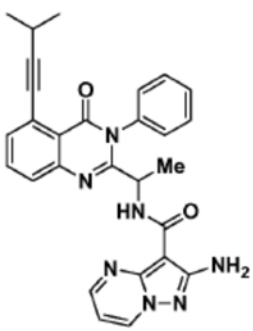
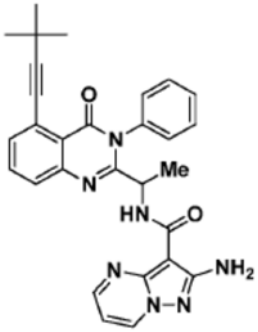
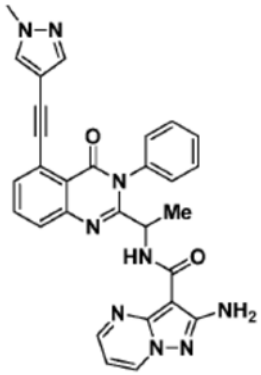
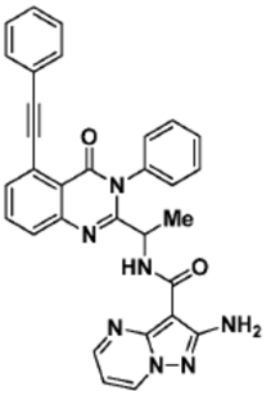
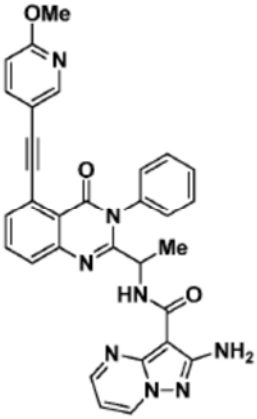
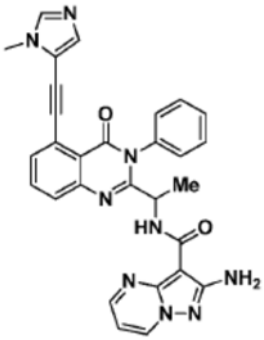
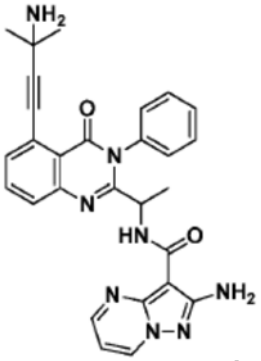
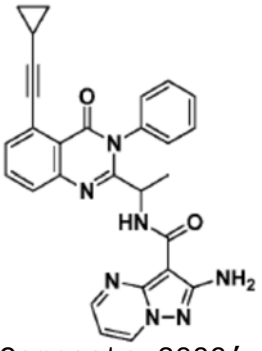
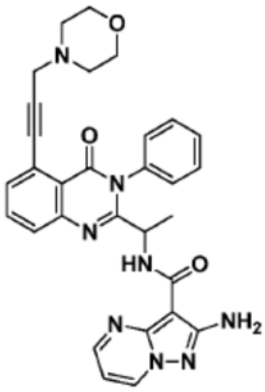
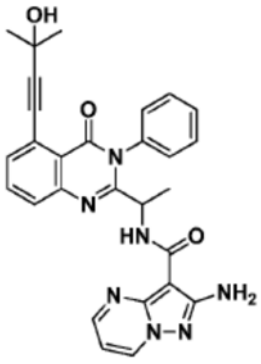
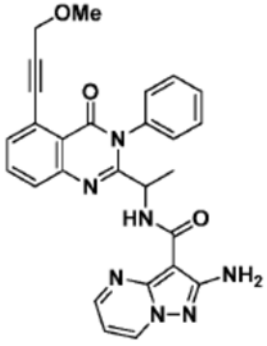
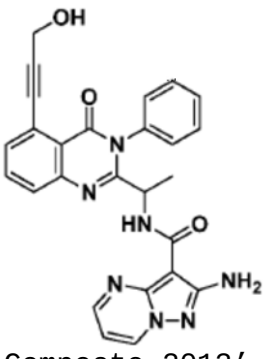
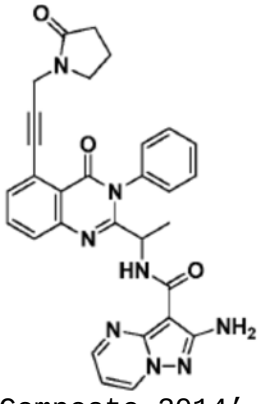
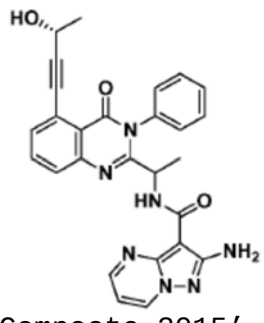
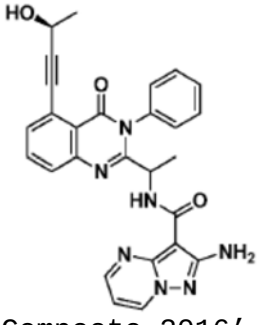
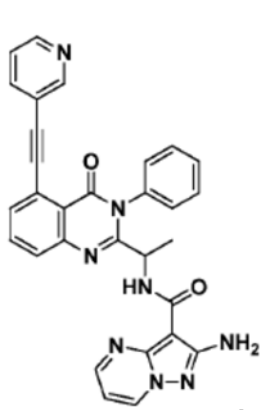
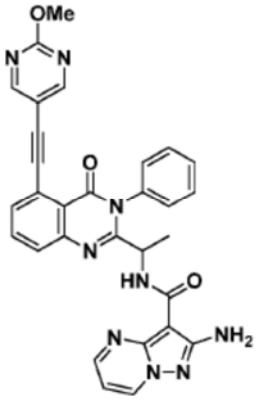
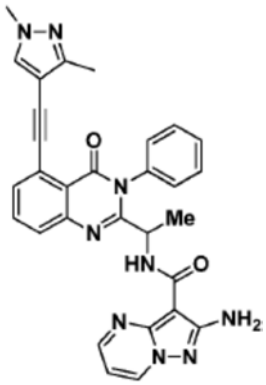
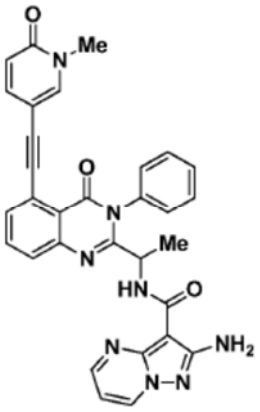
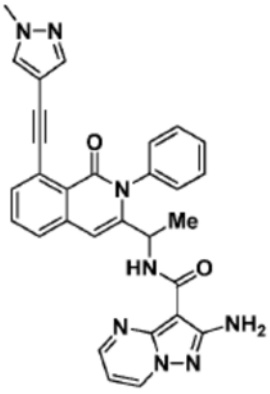
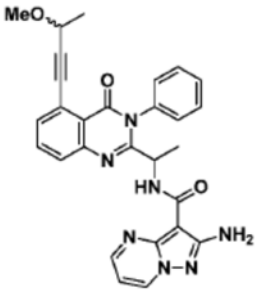
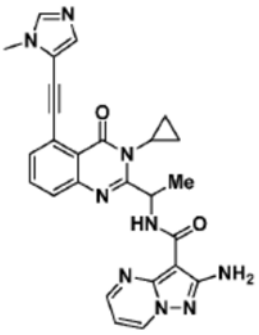
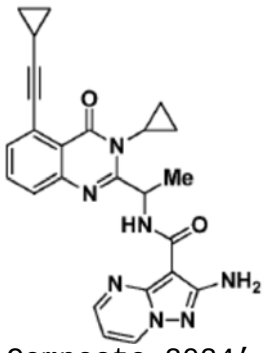
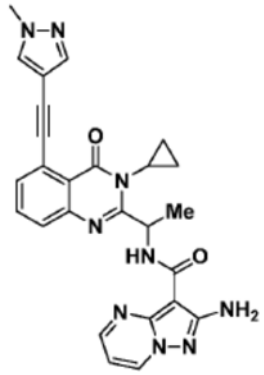
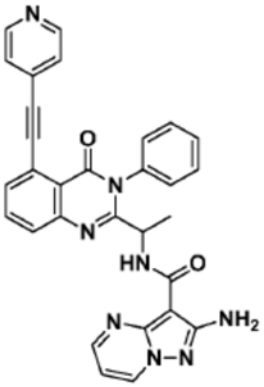
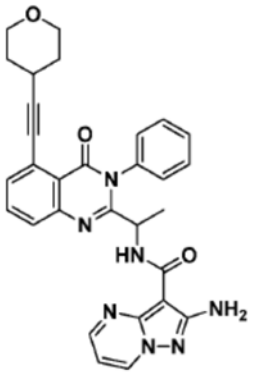
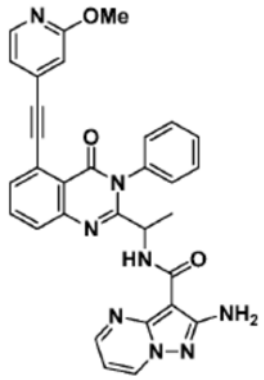
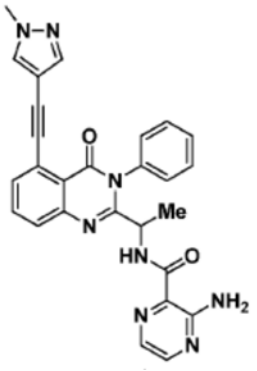
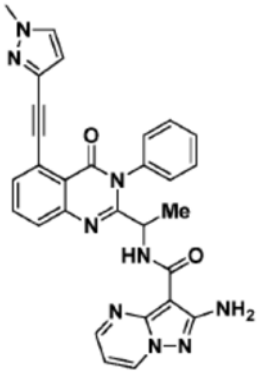
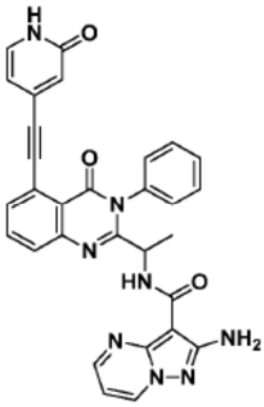
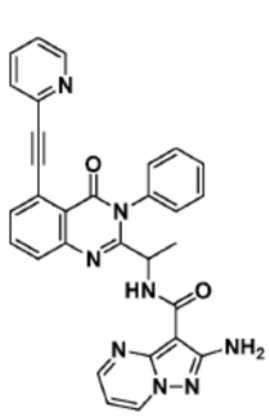
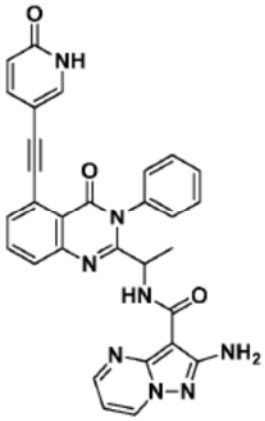
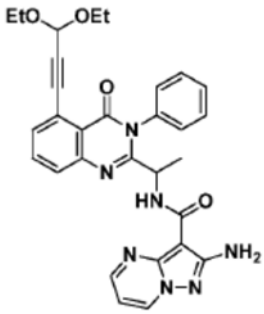
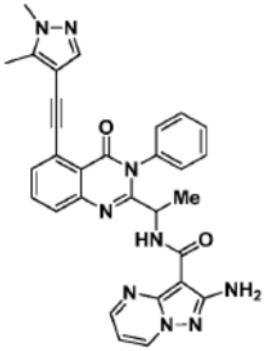
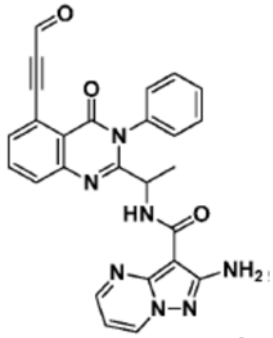
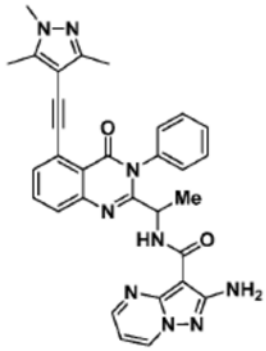
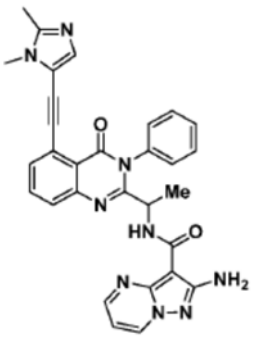
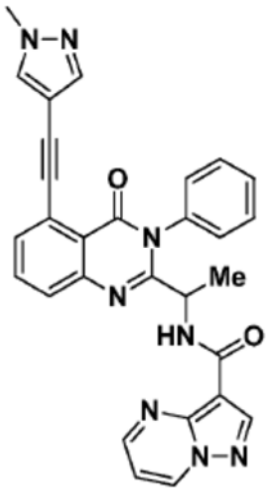
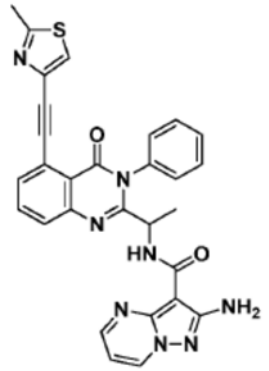
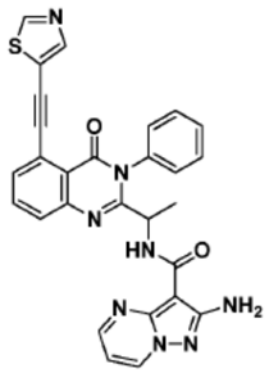
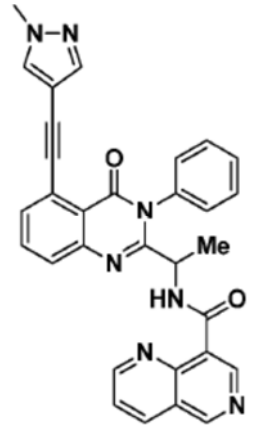
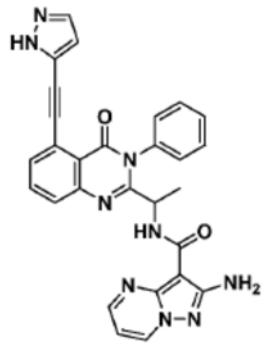
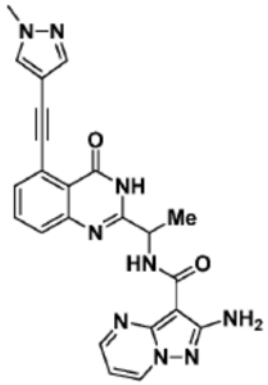
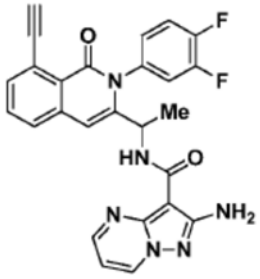
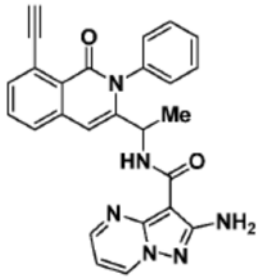
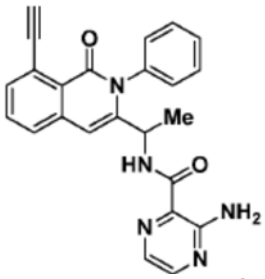
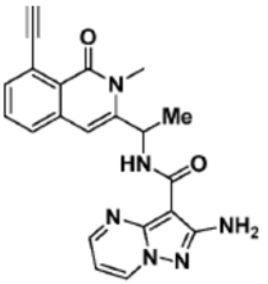
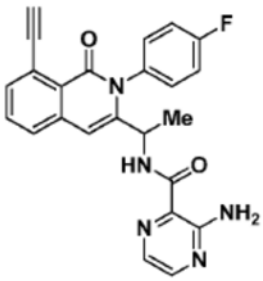
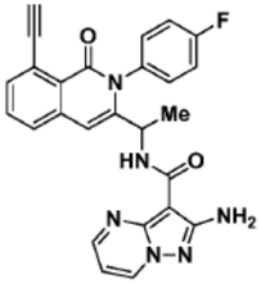
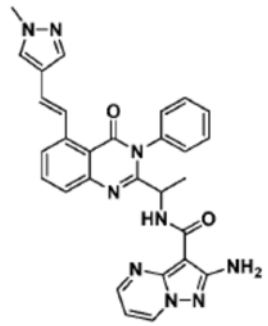
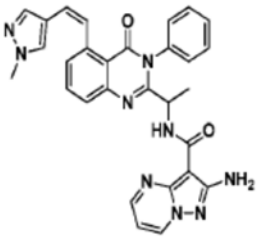
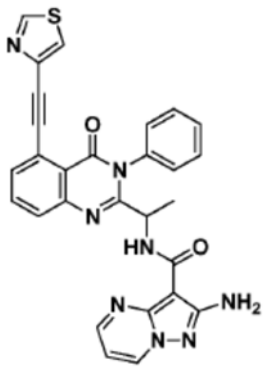
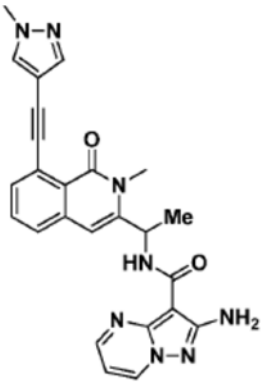
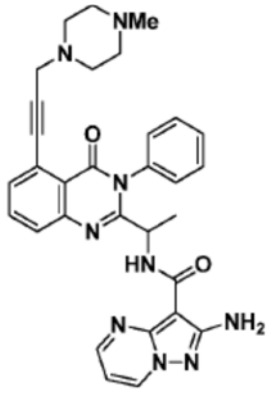
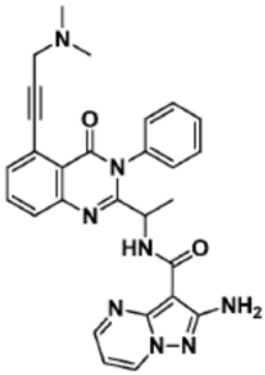
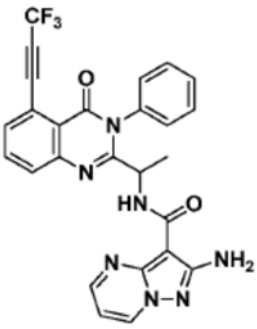
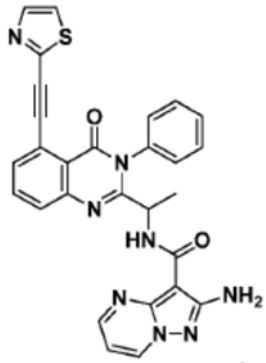
 Composto 1081’,	 Composto 1082’,	 Composto 1083’,	 Composto 1084’,
 Composto 1085’,	 Composto 1086’,	 Composto 1087’,	 Composto 1088’,
 Composto 1089’,	 Composto 1090’,	 Composto 1091’,	 Composto 1092’,

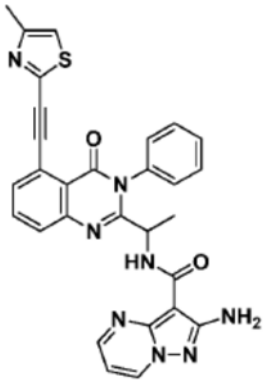
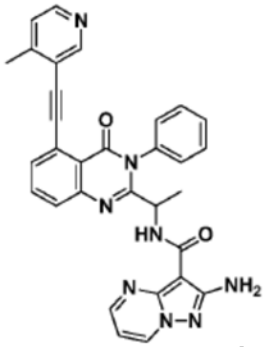
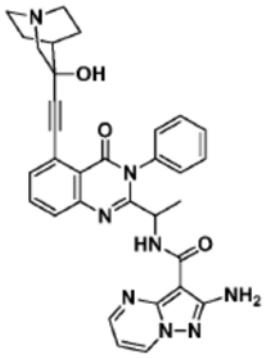
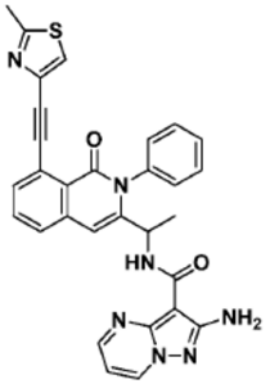
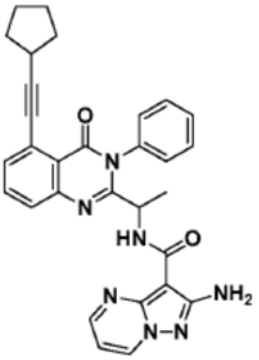
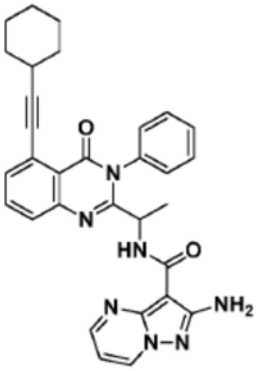
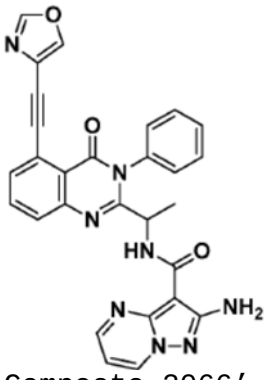
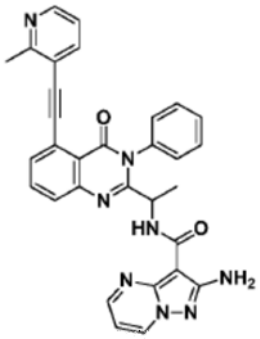
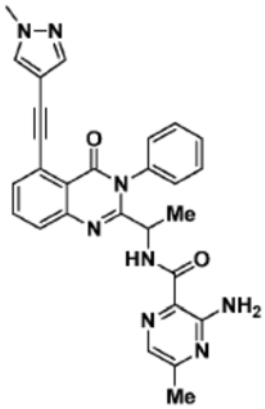
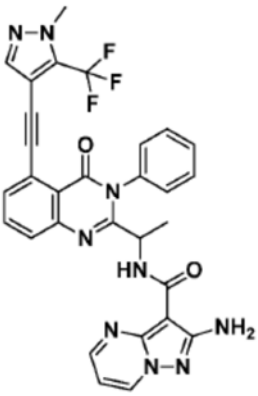
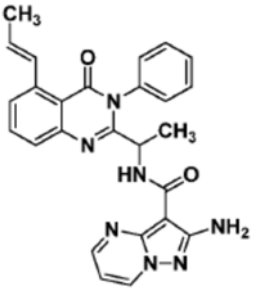
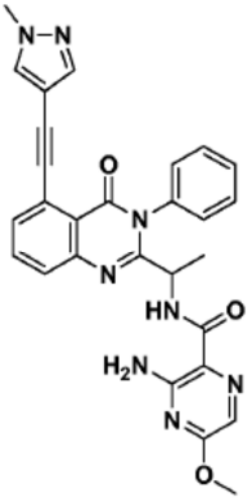
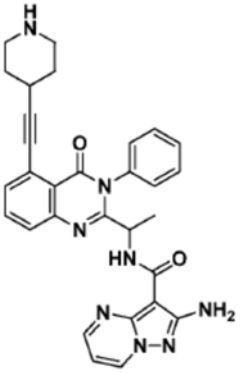
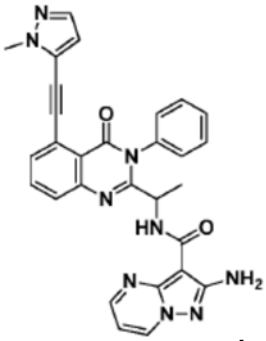
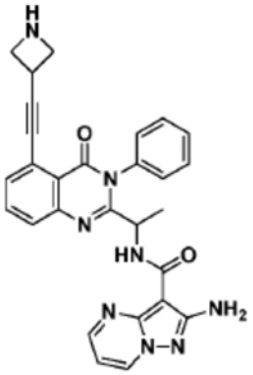
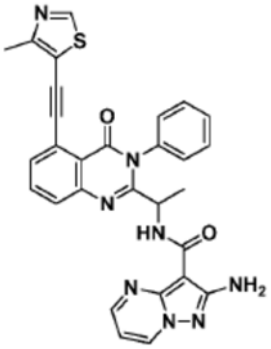
TABELA 9:

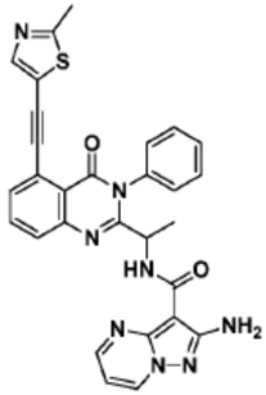
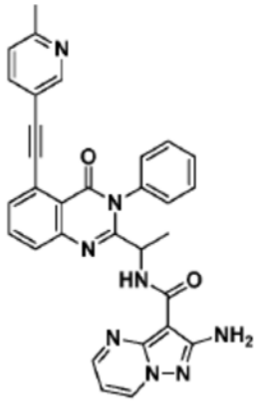
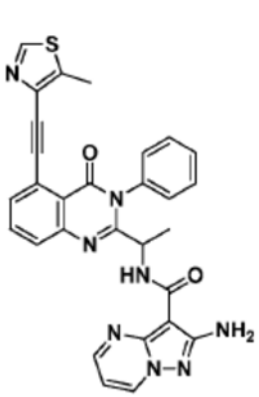
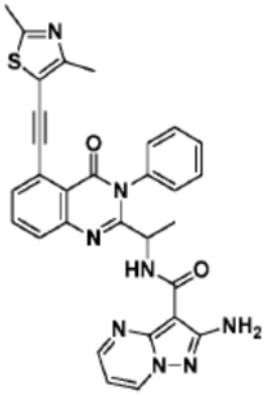
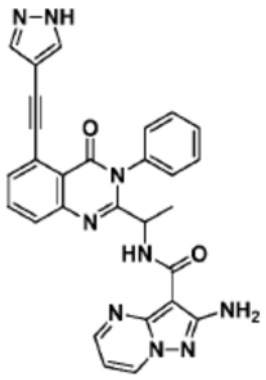
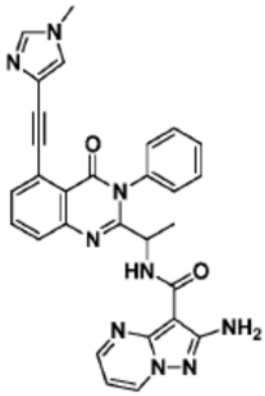
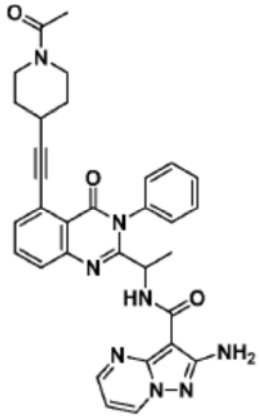
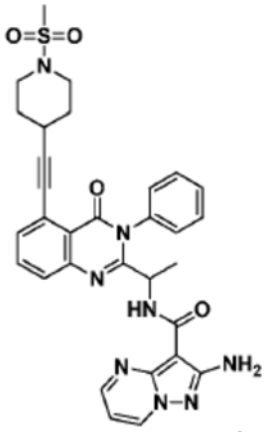
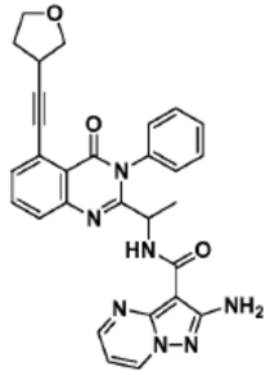
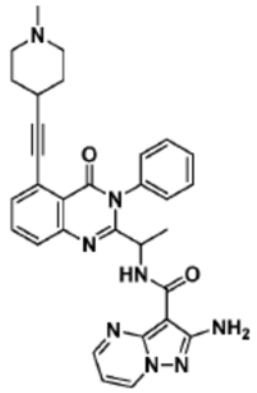
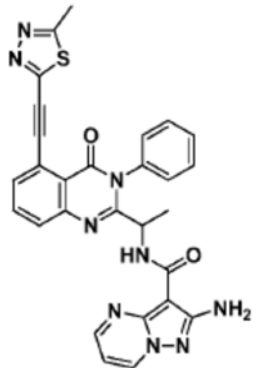
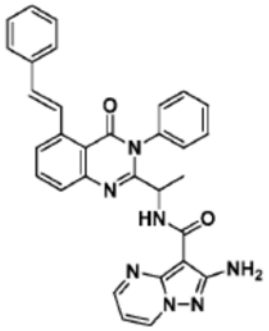
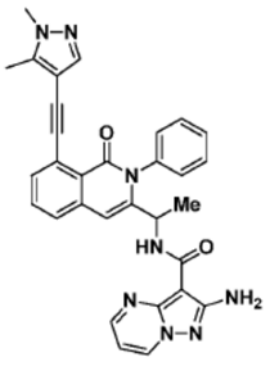
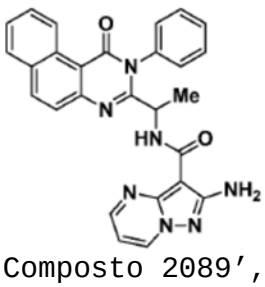
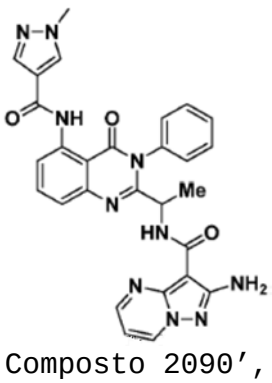
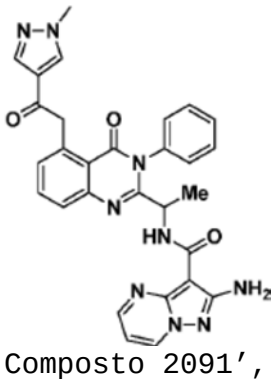
 Composto 2001′,	 Composto 2002′,	 Composto 2003′,	 Composto 2004′,
 Composto 2005′,	 Composto 2006′,	 Composto 2007′,	 Composto 2008′,
 Composto 2009′,	 Composto 2010′,	 Composto 2011′,	 Composto 2012′,
 Composto 2013′,	 Composto 2014′,	 Composto 2015′,	 Composto 2016′,

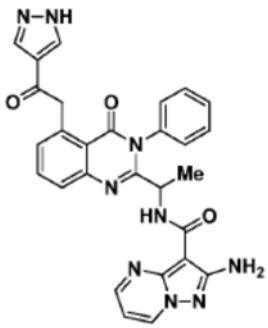
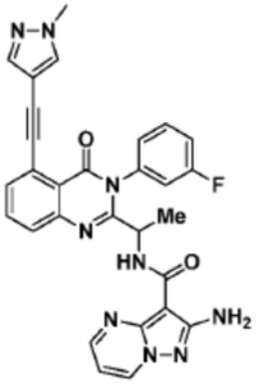
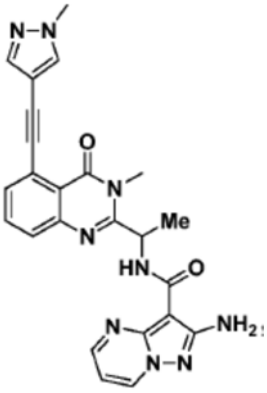
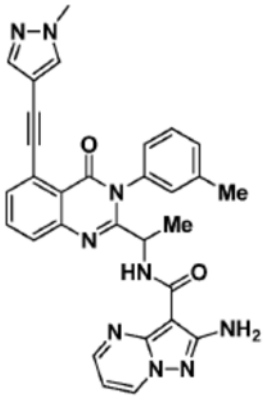
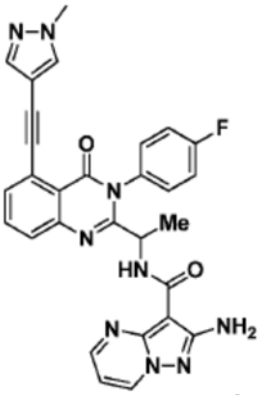
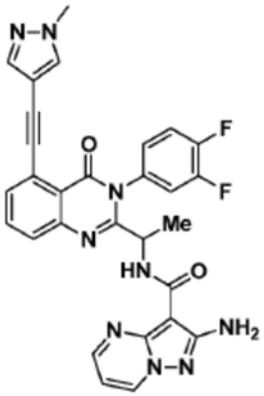
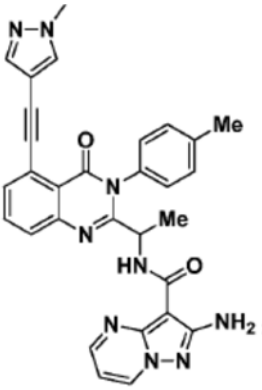
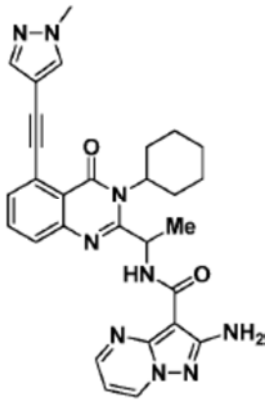
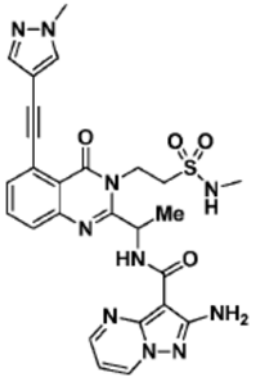
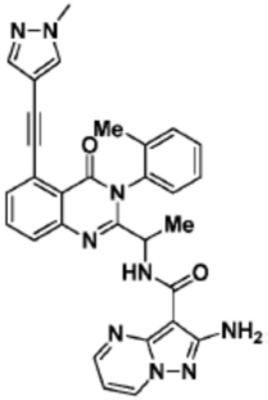
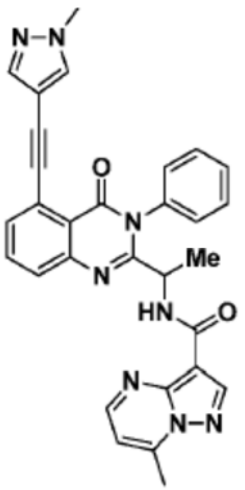
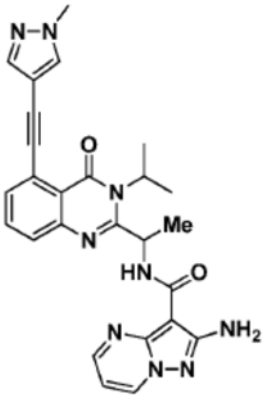
 Composto 2017′,	 Composto 2018′,	 Composto 2019′,	 Composto 2020′,
 Composto 2021′,	 Composto 2022′,	 Composto 2023′,	 Composto 2024′,
 Composto 2025′,	 Composto 2026′,	 Composto 2027′,	
 Composto 2028′,	 Composto 2029′,	 Composto 2030′,	 Composto 2031′,

 Composto 2032’,	 Composto 2033’,	 Composto 2034’,	 Composto 2035’,
 Composto 2036’,	 Composto 2037’,	 Composto 2038’,	 Composto 2039’,
 Composto 2040’,	 Composto 2041’,	 Composto 2042’,	 Composto 2043’,

 Composto 2044′,	 Composto 2045′,	 Composto 2046′,	 Composto 2047′,
 Composto 2048′,	 Composto 2049′,	 Composto 2050′,	
 Composto 2052′,	 Composto 2053′,	 Composto 2054′,	 Composto 2055
 Composto 2056′,	 Composto 2057′,	 Composto 2058′,	 Composto 2059′,

 Composto 2060′,	 Composto 2061′,	 Composto 2062′,	 Composto 2063′,
 Composto 2064′,	 Composto 2065′,	 Composto 2066′,	 Composto 2067′,
 Composto 2068′,	 Composto 2069′,	 Composto 2070′,	 Composto 2071′,
 Composto 2072′,	 Composto 2073′,	 Composto 2074′,	 Composto 2075

 Composto 2076′,	 Composto 2077′,	 Composto 2078′,	 Composto 2079′,
 Composto 2080′,	 Composto 2081′,	 Composto 2082′,	 Composto 2083′,
 Composto 2084′,	 Composto 2085′,	 Composto 2086′,	 Composto 2087′,
 Composto 2088′,	 Composto 2089′,	 Composto 2090′,	 Composto 2091′,

 Composto 2092’,	 Composto 2093’,	 Composto 2094’,	 Composto 2095
 Composto 2096’,	 Composto 2097’,	 Composto 2098’,	 Composto 2099’,
 Composto 2100’,	 Composto 2101’,	 Composto 2102’,	 Composto 2103’,

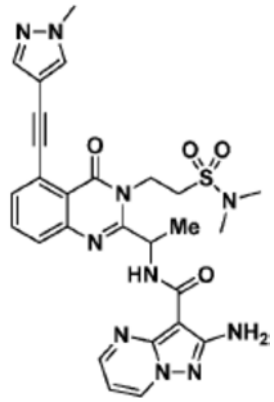
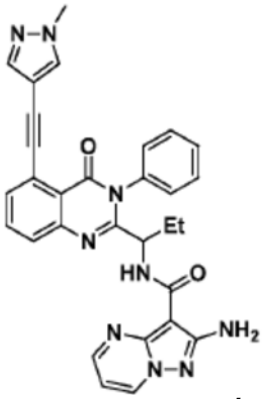
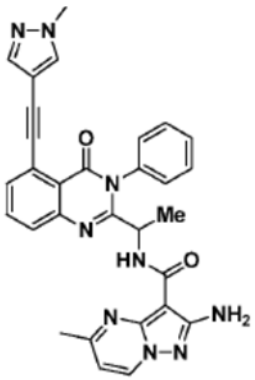
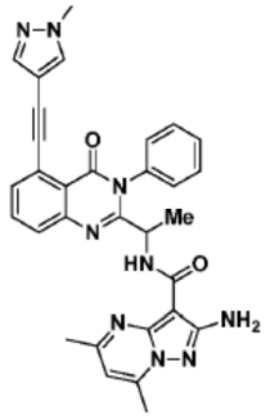
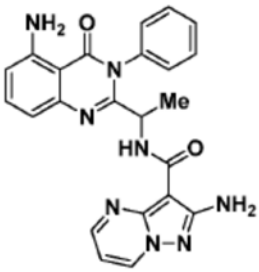
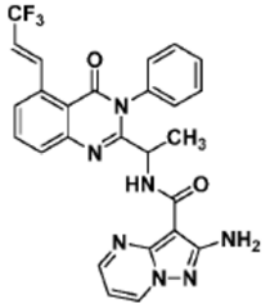
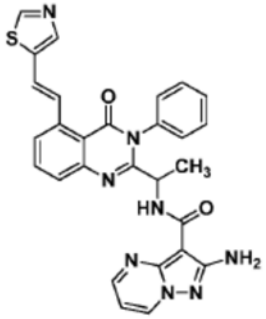
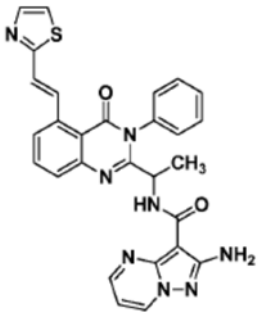
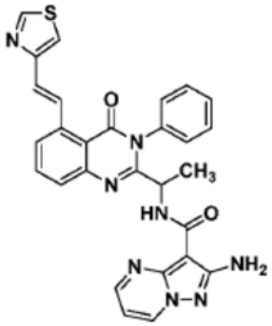
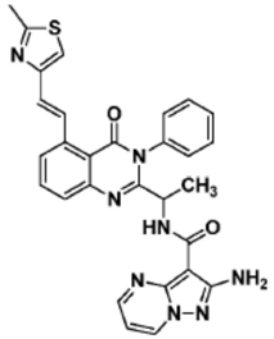
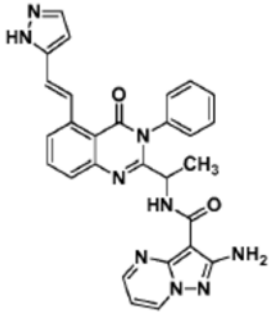
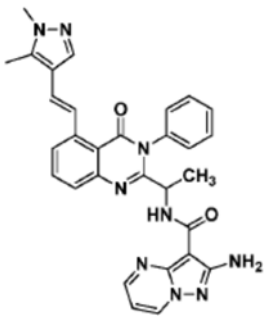
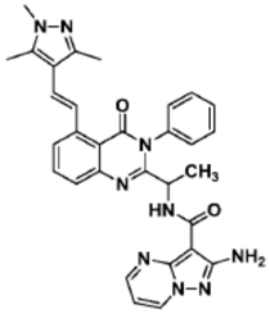
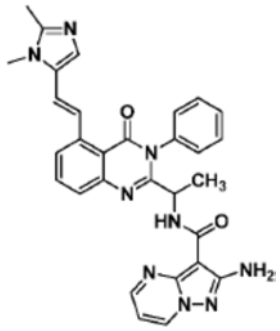
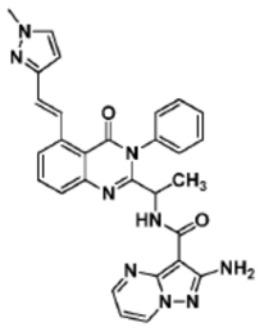
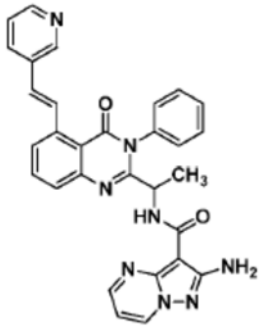
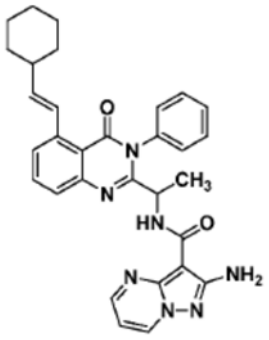
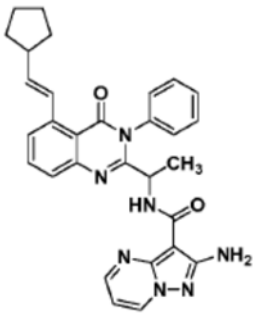
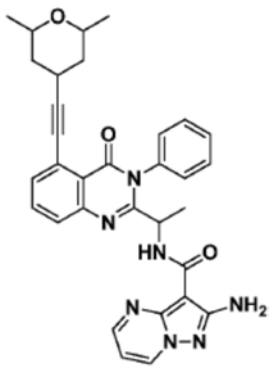
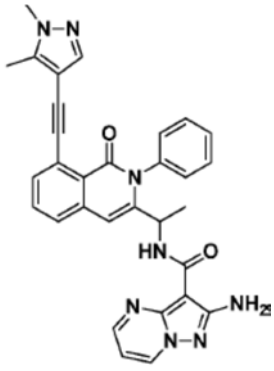
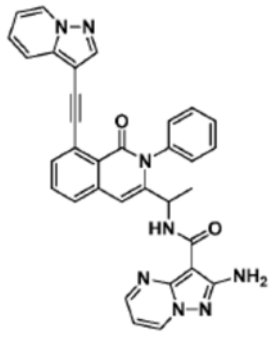
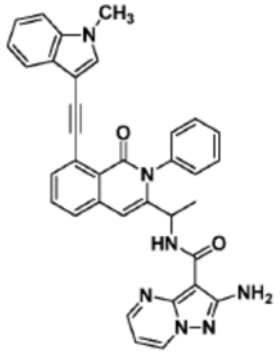
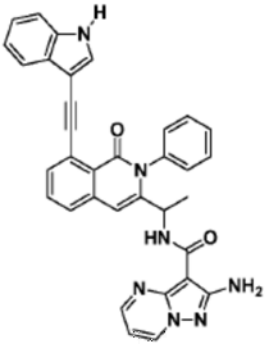
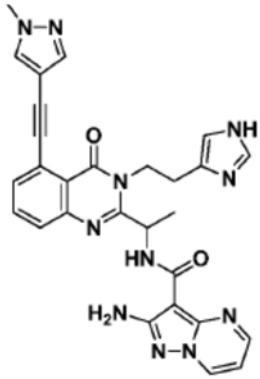
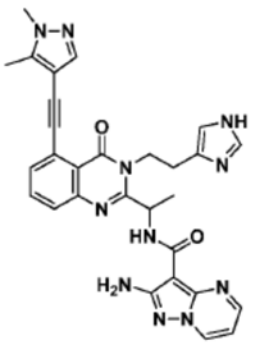
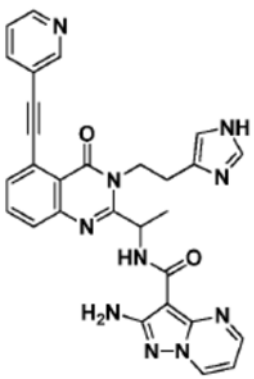
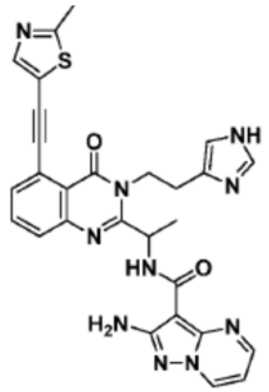
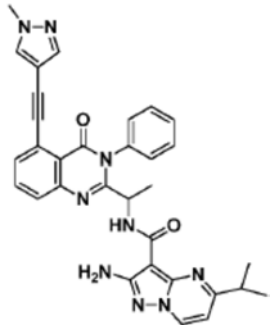
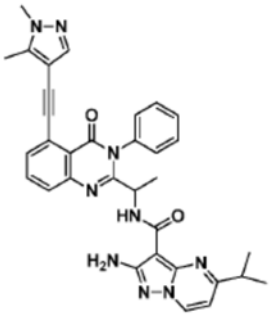
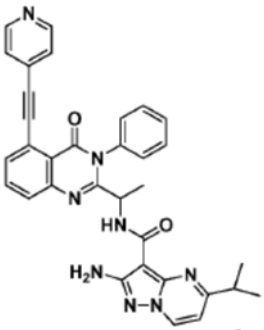
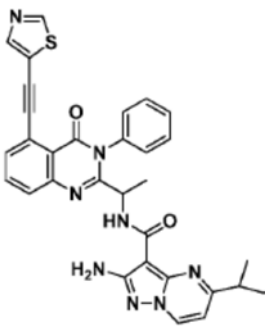
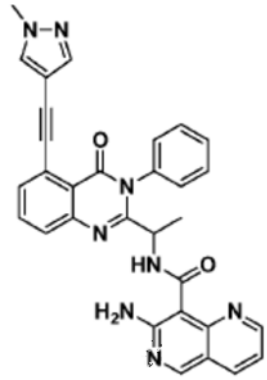
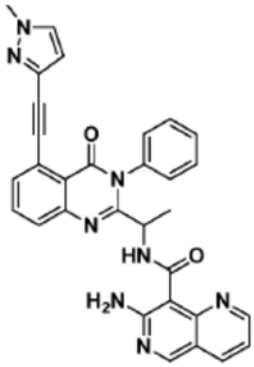
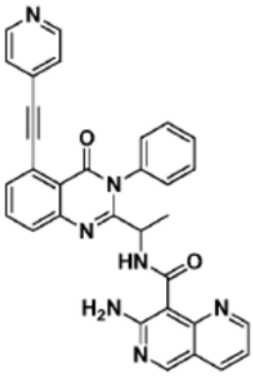
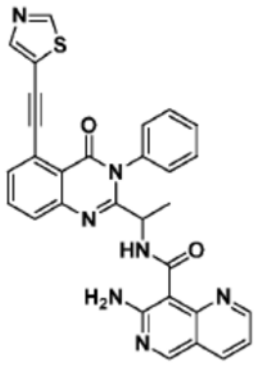
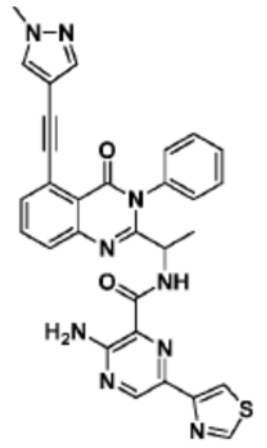
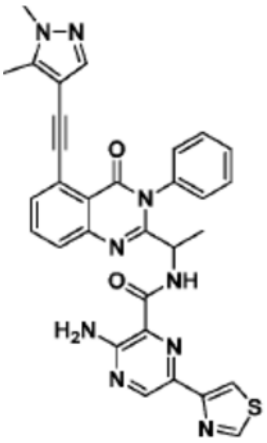
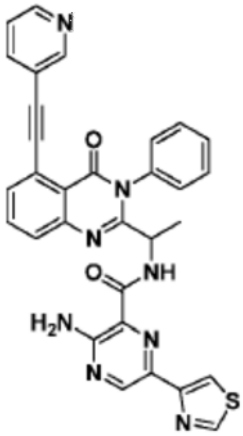
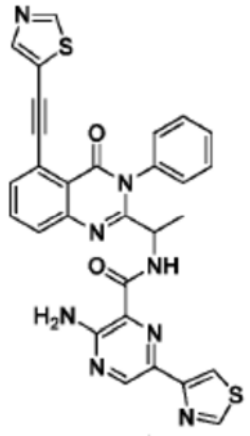
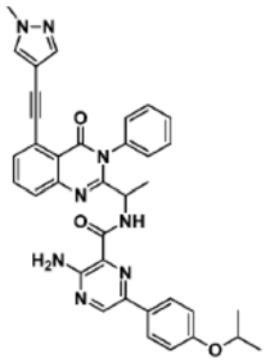
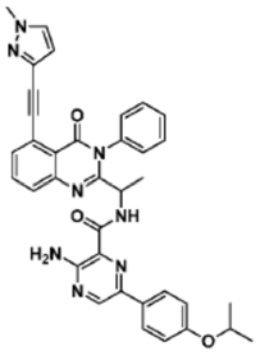
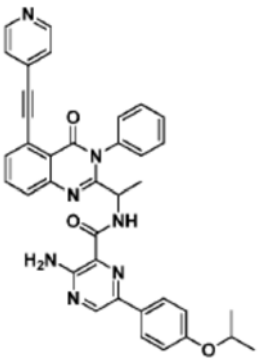
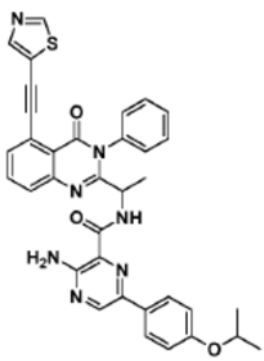
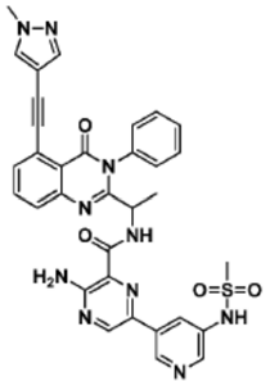
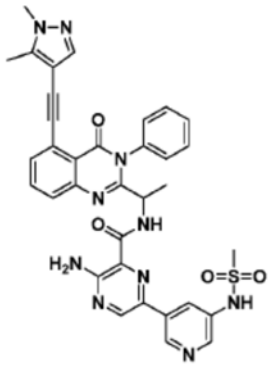
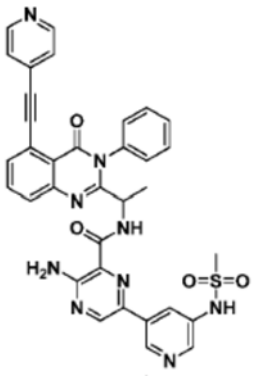
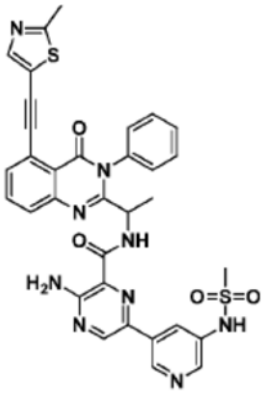
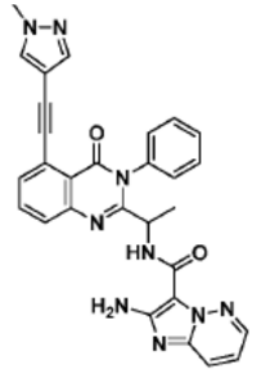
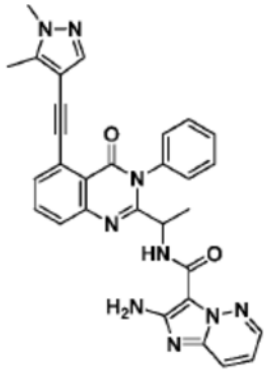
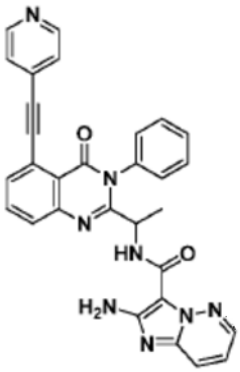
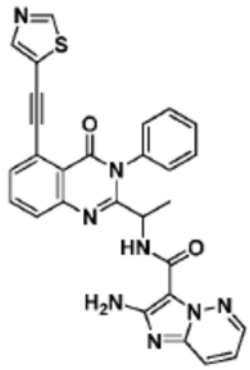
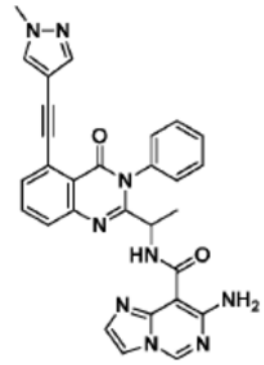
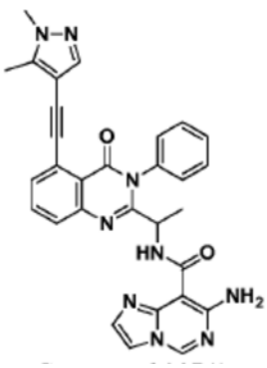
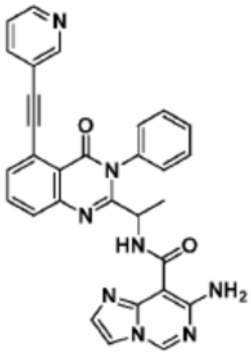
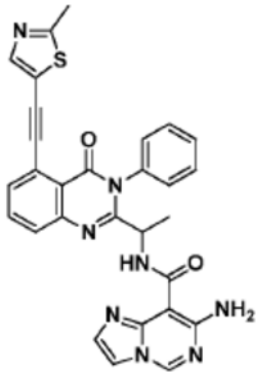
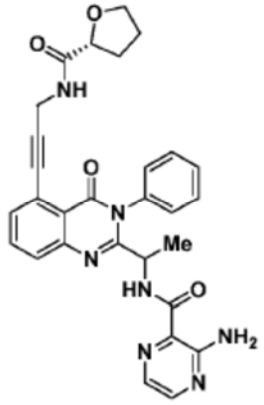
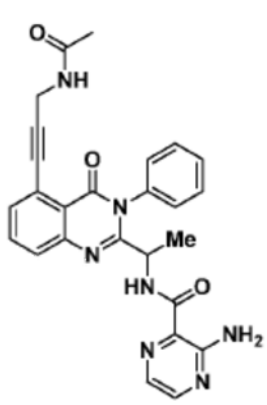
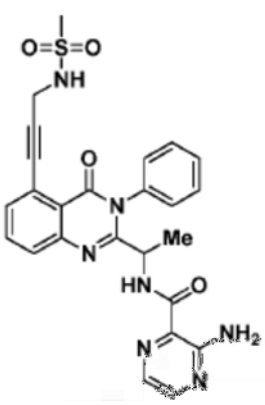
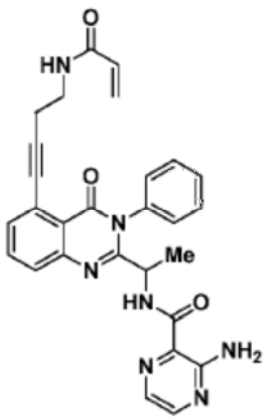
 Composto 2104’,	 Composto 2105’,	 Composto 2106’,	
 Composto 2108’,	 Composto 2109’,		

TABELA 10:

 Composto 3001’,	 Composto 3002’,	 Composto 3003’,	 Composto 3004’,
 Composto 3005’,	 Composto 3006’,	 Composto 3007’,	 Composto 3008’,

 Composto 3009′,	 Composto 3010′,	 Composto 3011′,	 Composto 3012′,
 Composto 3013′,	 Composto 3014′,	 Composto 3015′,	 Composto 3016′,
 Composto 3017′,	 Composto 3018′,		
 Composto 3045′,	 Composto 3046′,	 Composto 3047′,	 Composto 3048′,

 Composto 3049′,	 Composto 3050′,	 Composto 3051′,	 Composto 3052′,
 Composto 3053′,	 Composto 3054′,	 Composto 3055′,	 Composto 3056′,
 Composto 3057′,	 Composto 3058′,	 Composto 3059′,	 Composto 3060′,
 Composto 3061′,	 Composto 3062′,	 Composto 3063′,	 Composto 3064′,

 Composto 3065′,	 Composto 3066′,	 Composto 3067′,	 Composto 3068′,
 Composto 3069′,	 Composto 3070′,	 Composto 3071′,	 Composto 3072′,
 Composto 3073′,	 Composto 3074′,	 Composto 3075	 Composto 3076′,
 Composto 3077′,	 Composto 3078′,	 Composto 3079′,	 Composto 3080′,

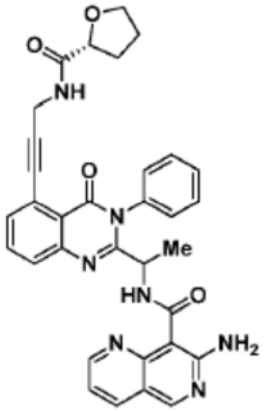
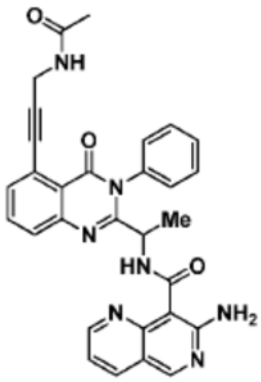
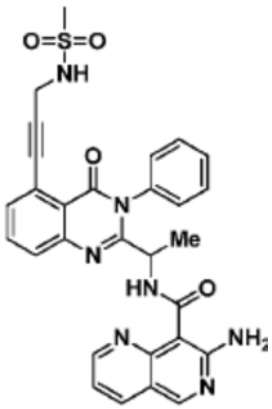
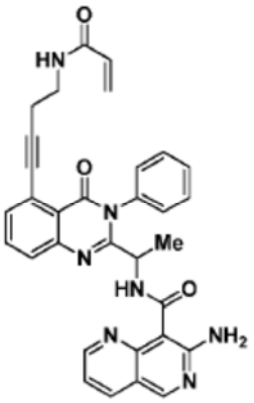
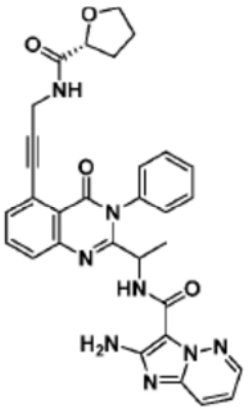
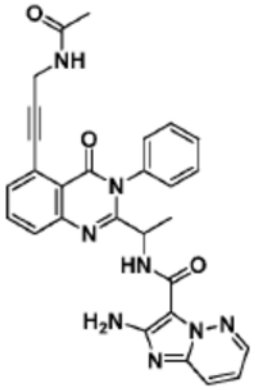
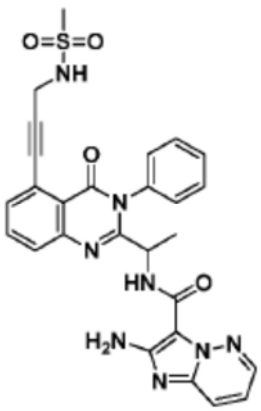
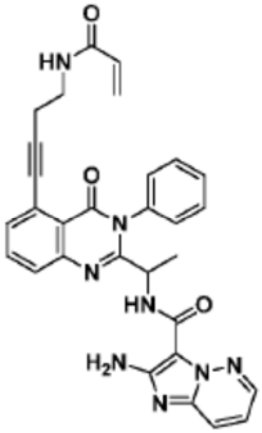
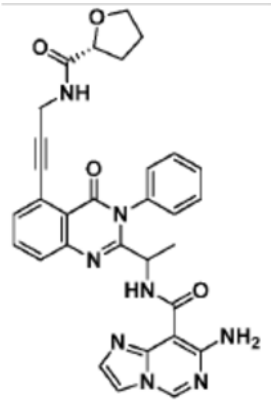
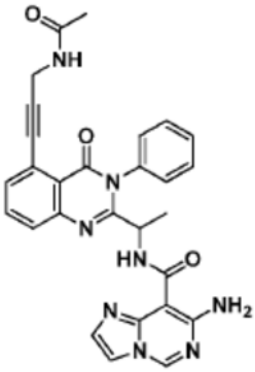
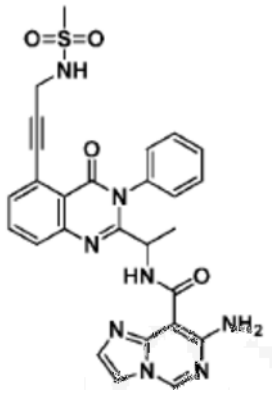
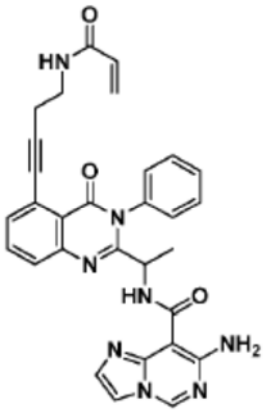
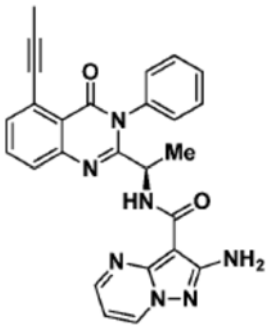
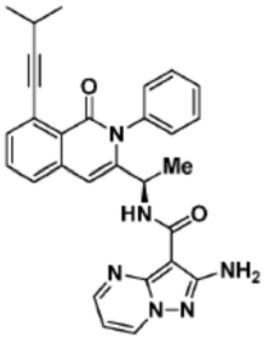
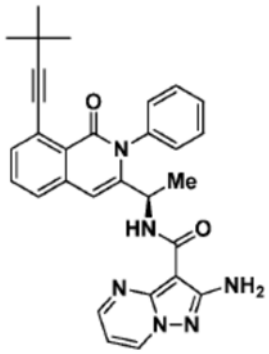
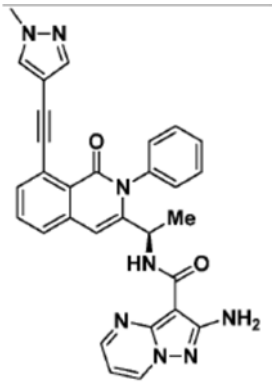
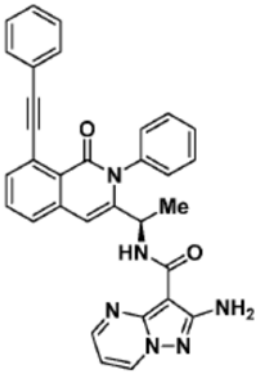
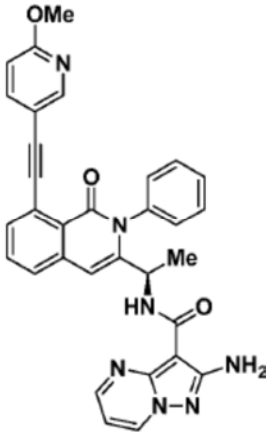
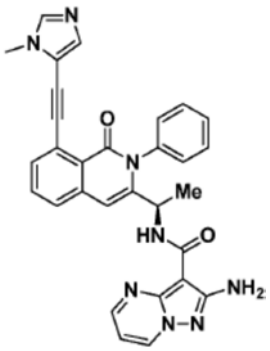
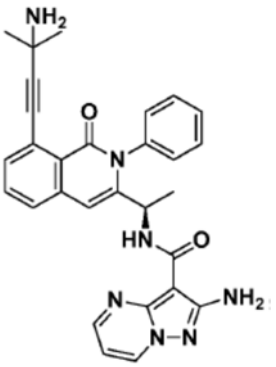
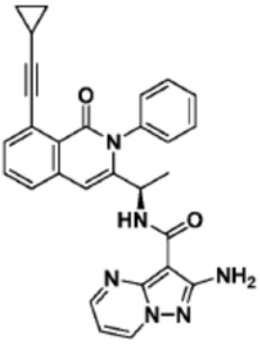
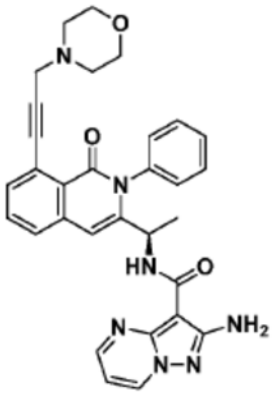
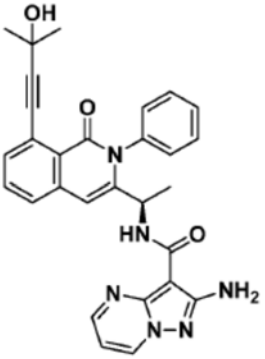
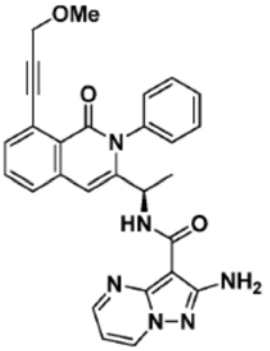
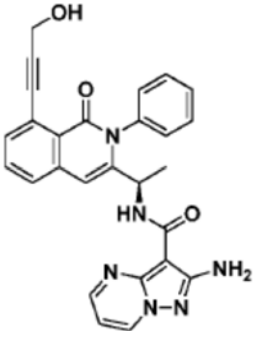
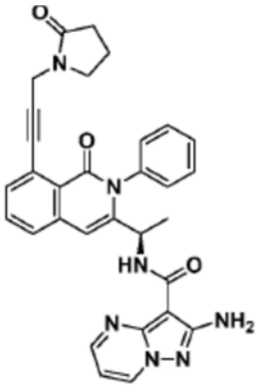
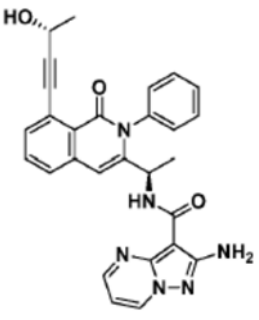
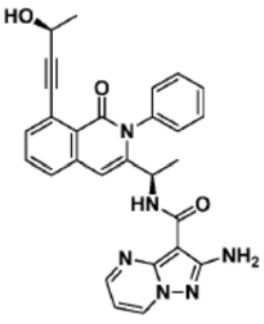
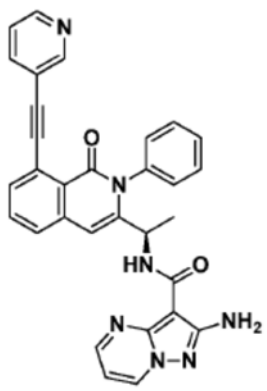
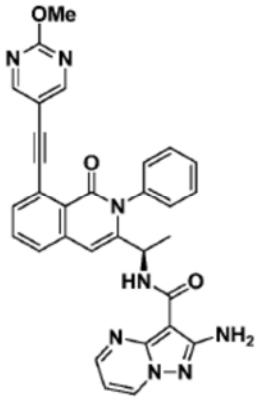
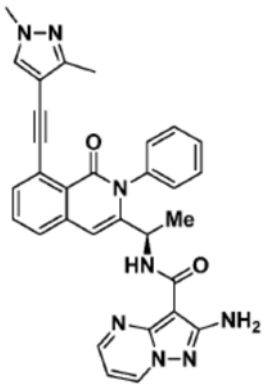
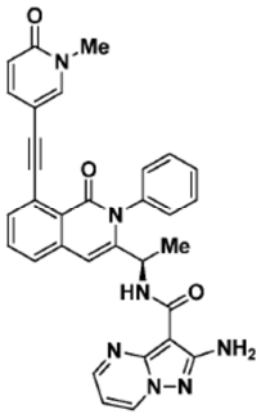
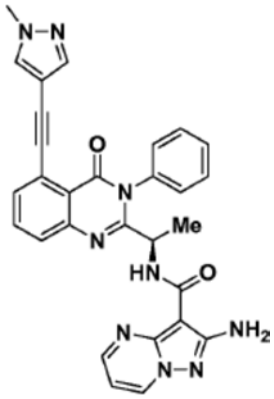
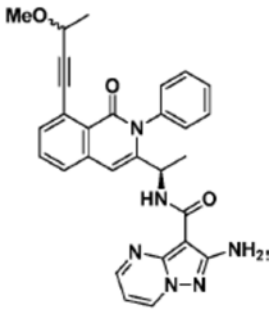
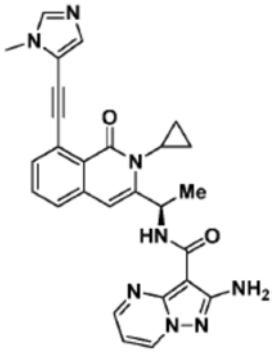
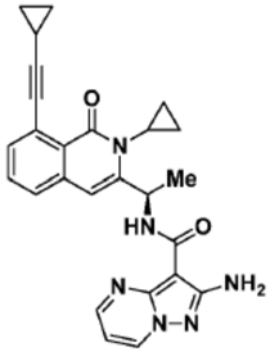
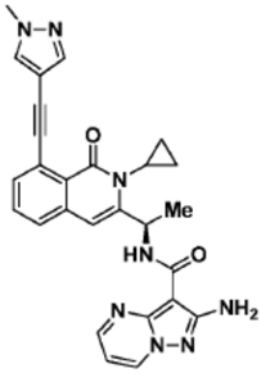
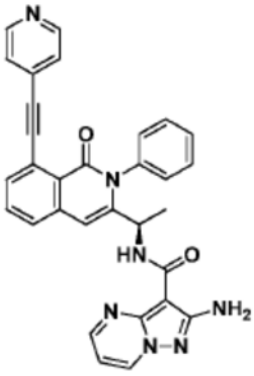
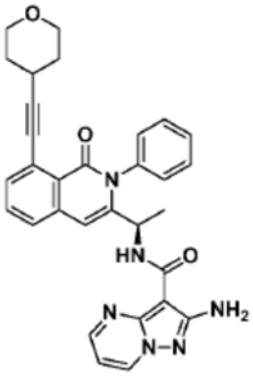
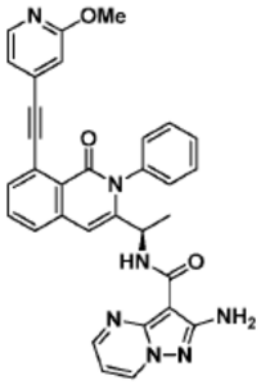
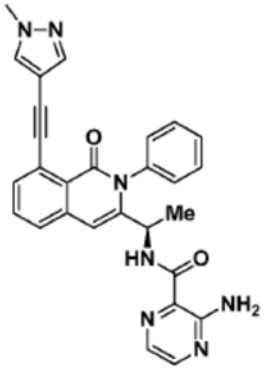
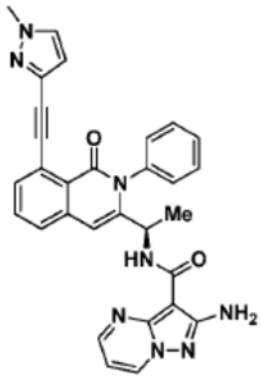
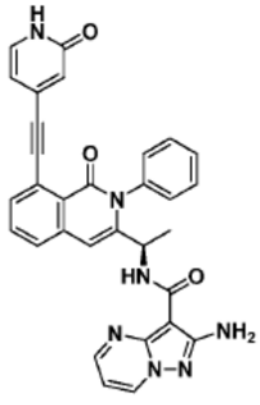
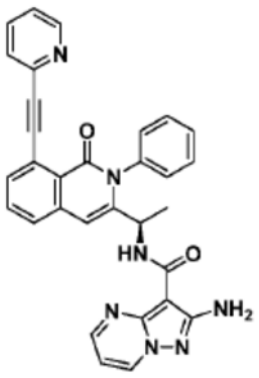
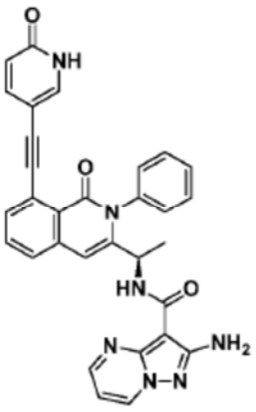
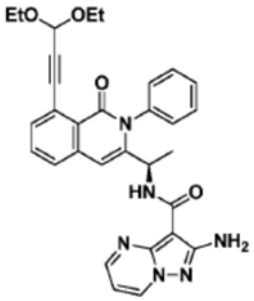
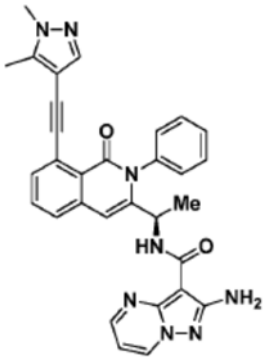
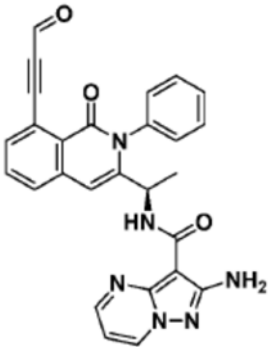
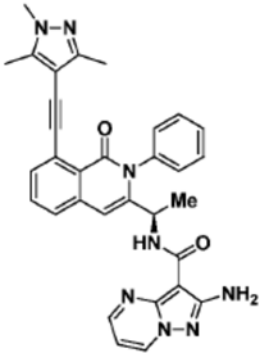
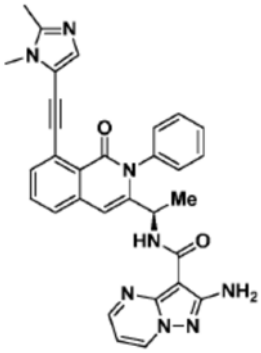
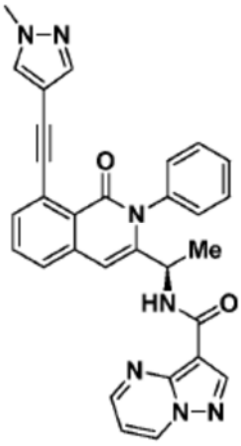
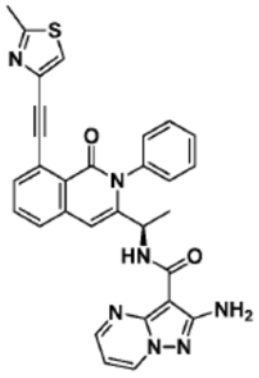
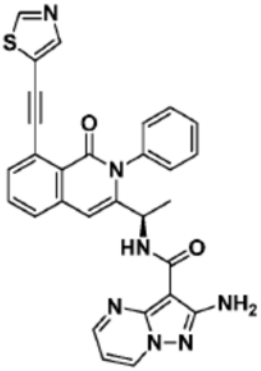
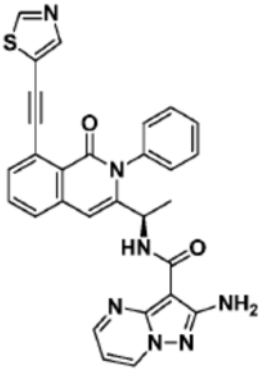
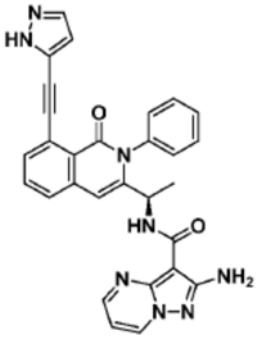
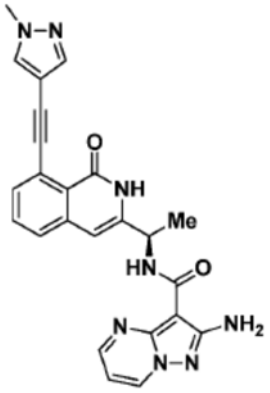
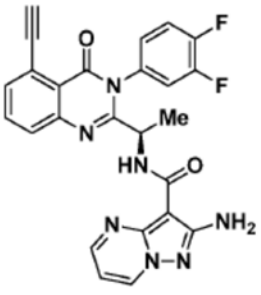
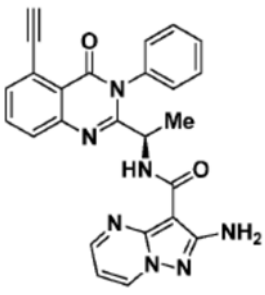
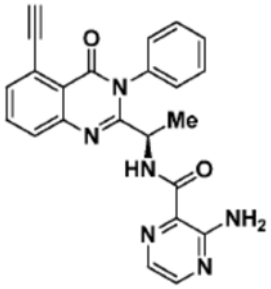
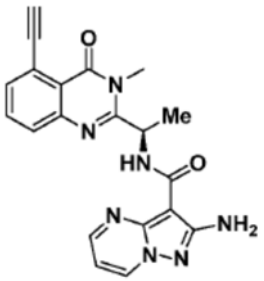
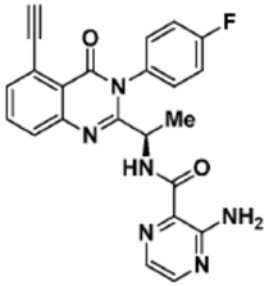
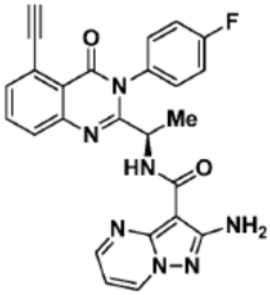
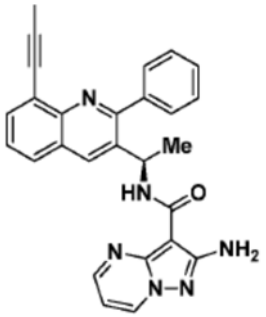
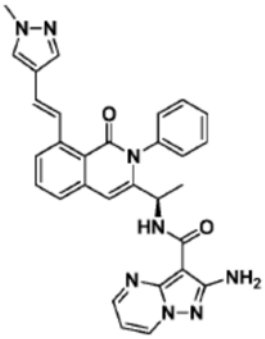
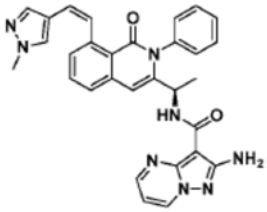
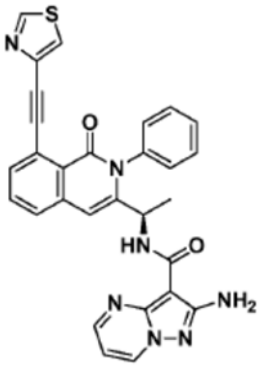
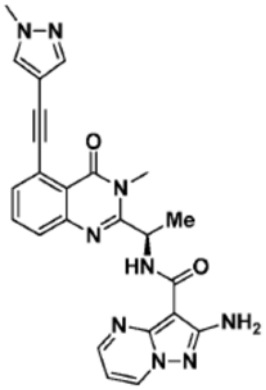
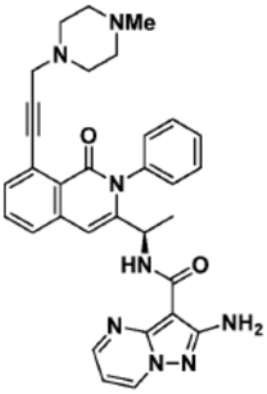
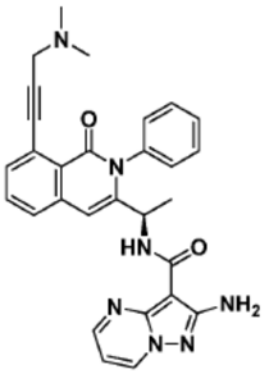
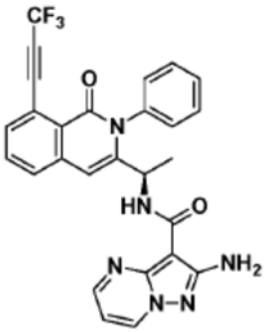
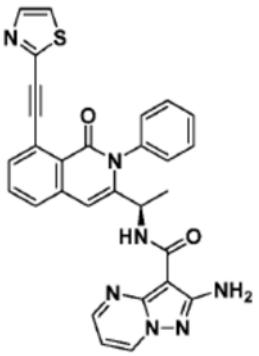
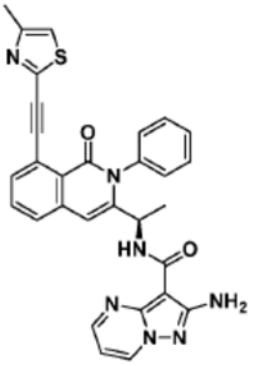
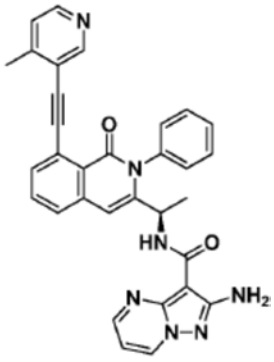
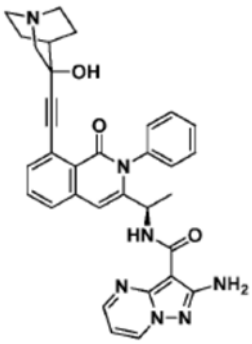
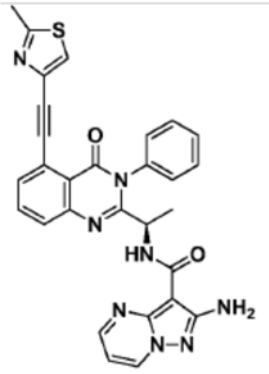
 Composto 3081′,	 Composto 3082′,	 Composto 3083′,	 Composto 3084′,
 Composto 3085′,	 Composto 3086′,	 Composto 3087′,	 Composto 3088′,
 Composto 3089′,	 Composto 3090′,	 Composto 3091′,	 Composto 3092′,

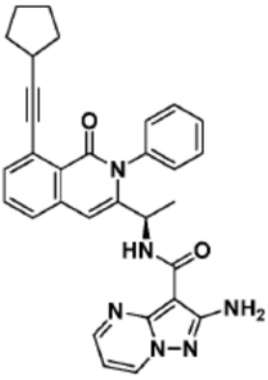
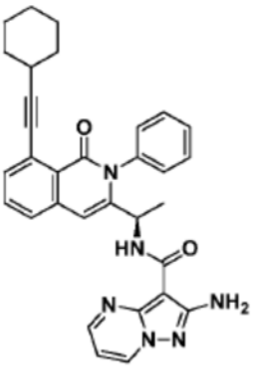
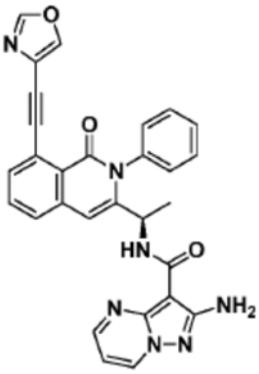
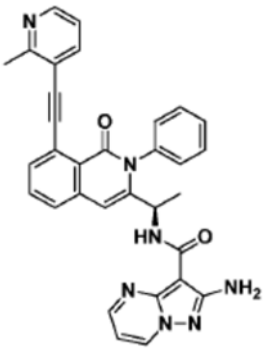
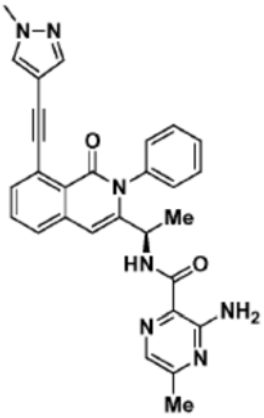
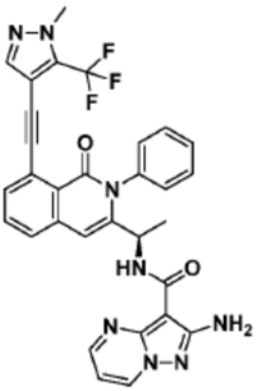
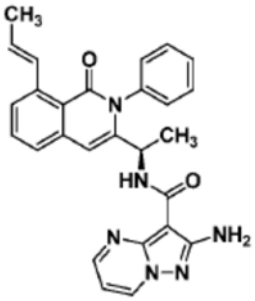
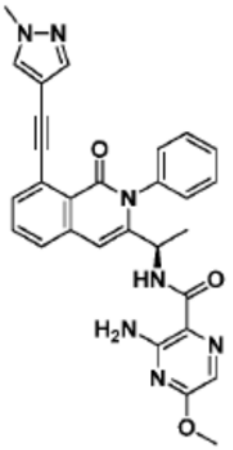
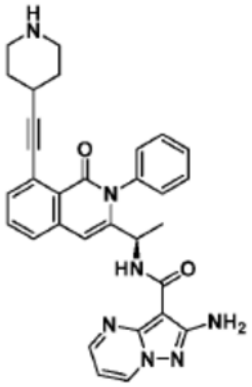
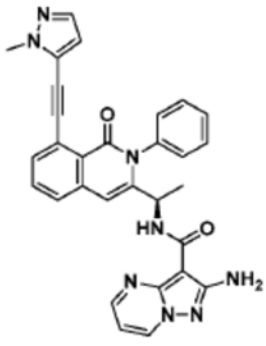
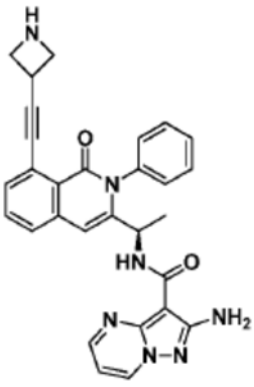
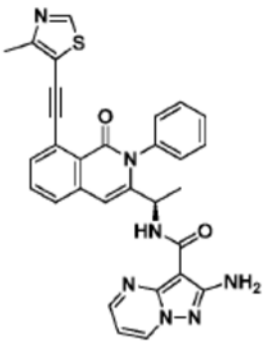
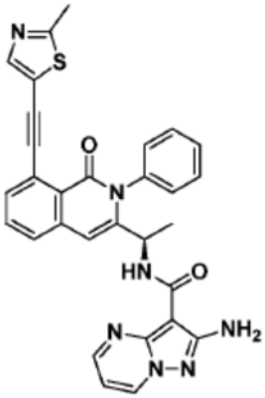
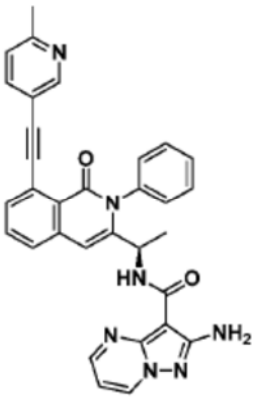
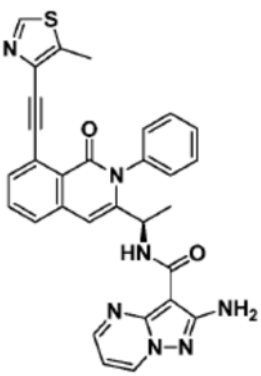
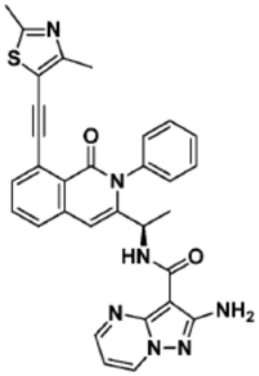
TABELA 11:

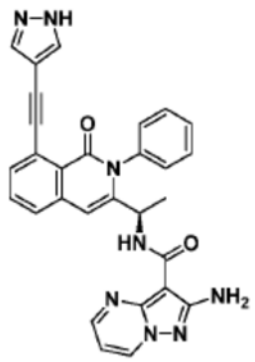
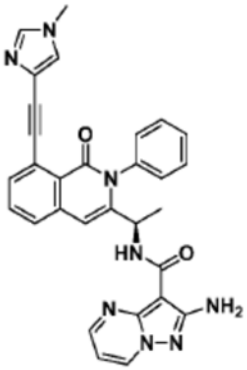
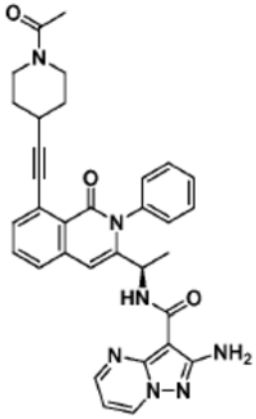
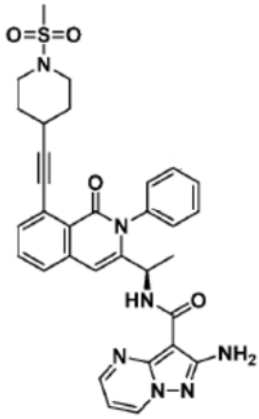
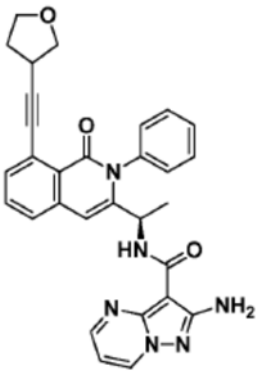
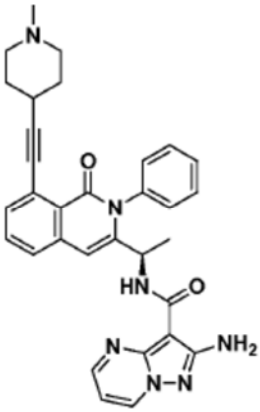
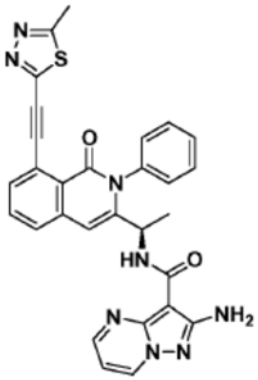
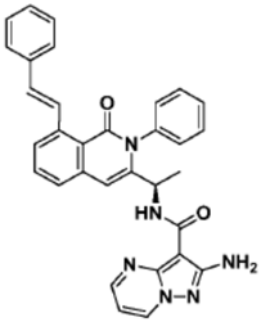
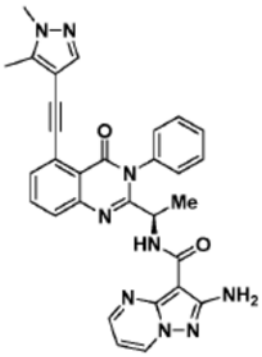
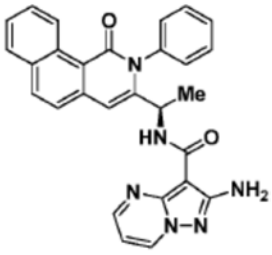
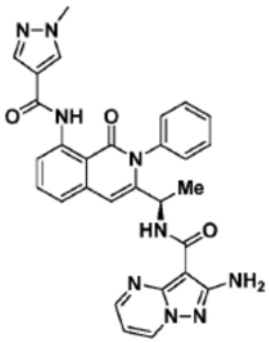
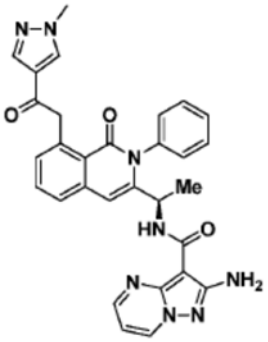
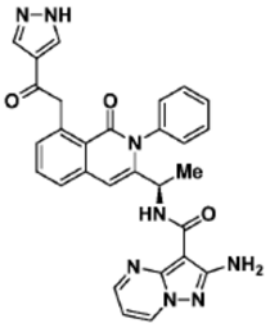
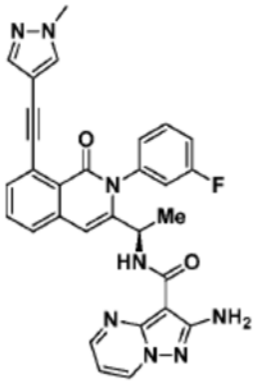
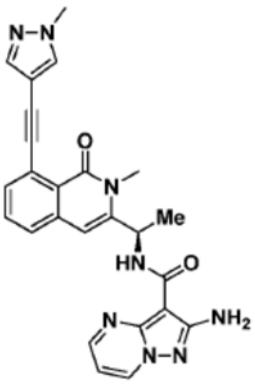
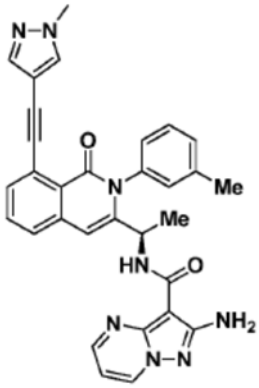
 Composto 1r,	 Composto 2r,	 Composto 3r,	 Composto 4r,
 Composto 5r,	 Composto 6r,	 Composto 7r,	 Composto 8r,
 Composto 9r,	 Composto 10r,	 Composto 11r,	 Composto 12r,
 Composto 13r,	 Composto 14r,	 Composto 15r,	 Composto 16r,

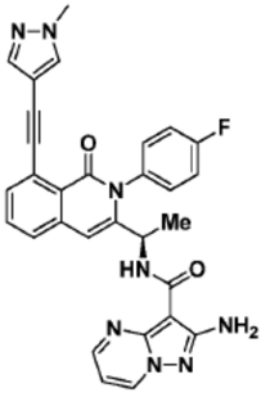
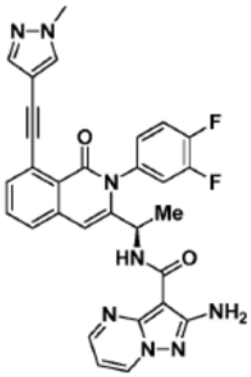
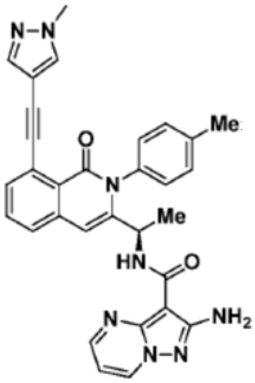
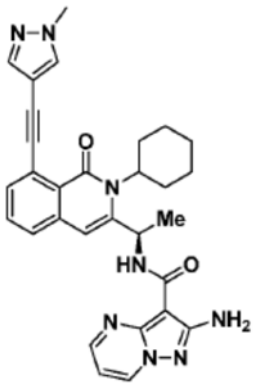
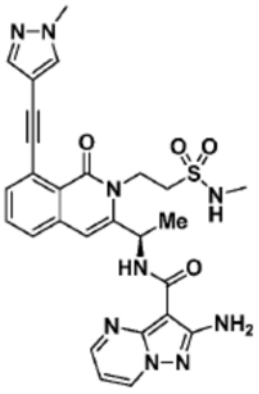
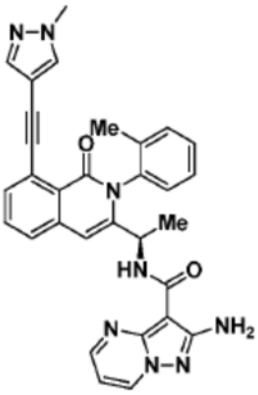
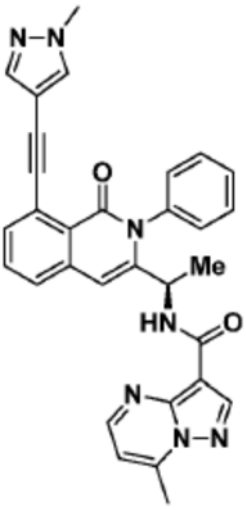
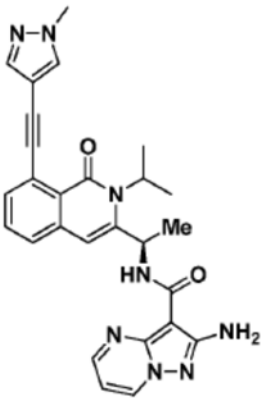
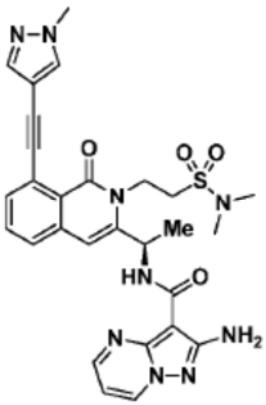
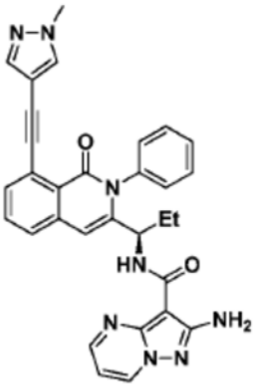
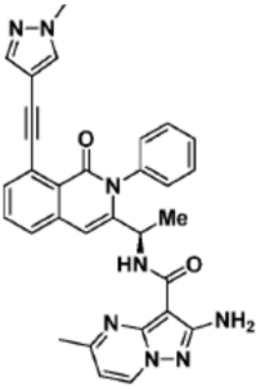
 Composto 17r,	 Composto 18r,	 Composto 19r,	 Composto 20r,
 Composto 21r,	 Composto 22r,	 Composto 23r,	 Composto 24r,
 Composto 25r,	 Composto 26r,	 Composto 27r,	
 Composto 28r,	 Composto 29r,	 Composto 30r,	 Composto 31r,

 Composto 32r,	 Composto 33r,	 Composto 34r,	 Composto 35r,
 Composto 36r,	 Composto 37r,	 Composto 38r,	 Composto 39r,
 Composto 40r,	 Composto 41r,	 Composto 42r,	 Composto 43r,
 Composto 44r,	 Composto 45r,	 Composto 46r,	 Composto 47r,

 Composto 48r,	 Composto 49r,	 Composto 50r,	 Composto 51r,
 Composto 52r,	 Composto 53r,	 Composto 54r,	 Composto 55r,
 Composto 56r,	 Composto 57r,	 Composto 58r,	 Composto 59r,
 Composto 60r,	 Composto 61r,	 Composto 62r,	 Composto 63r,

 Composto 64r,	 Composto 65r,	 Composto 66r,	 Composto 67r,
 Composto 68r,	 Composto 69r,	 Composto 70r,	 Composto 71r,
 Composto 72r,	 Composto 73r,	 Composto 74r,	 Composto 75r,
 Composto 76r,	 Composto 77r,	 Composto 78r,	 Composto 79r,

 Composto 80r,	 Composto 81r,	 Composto 82r,	 Composto 83r,
 Composto 84r,	 Composto 85r,	 Composto 86r,	 Composto 87r,
 Composto 88r,	 Composto 89r,	 Composto 90r,	 Composto 91r,
 Composto 92r,	 Composto 93r,	 Composto 94r,	 Composto 95r,

 Composto 96r,	 Composto 97r,	 Composto 98r,	 Composto 99r,
 Composto 100r,	 Composto 101r,	 Composto 102r,	 Composto 103r,
 Composto 104r,	 Composto 105r,	 Composto 106r,	

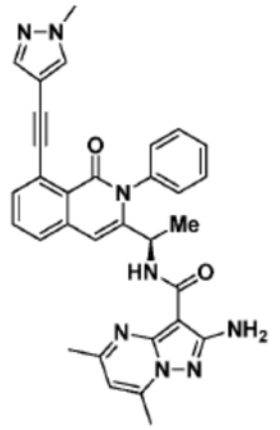
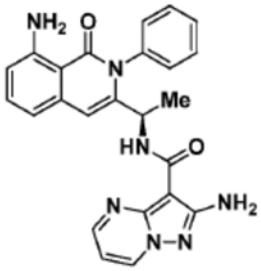
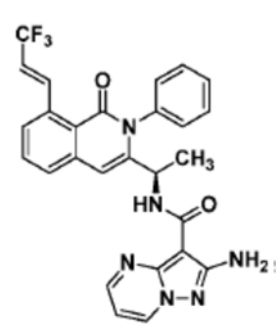
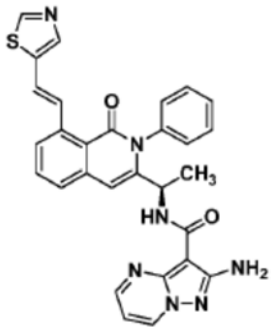
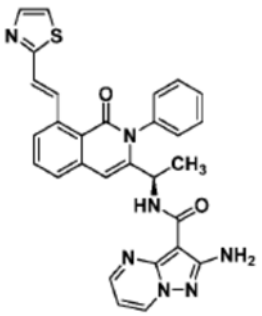
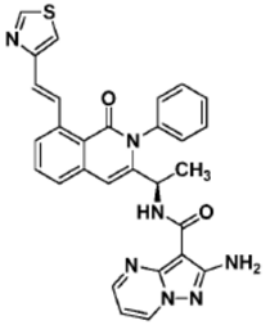
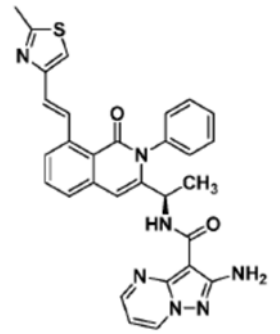
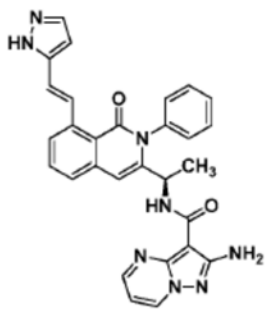
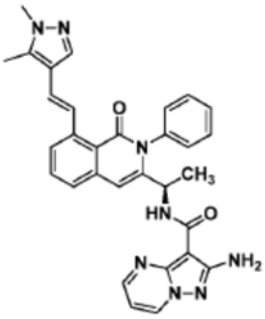
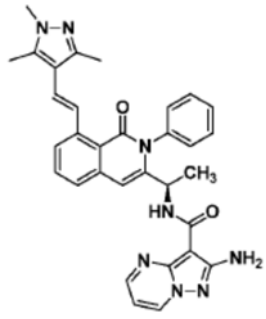
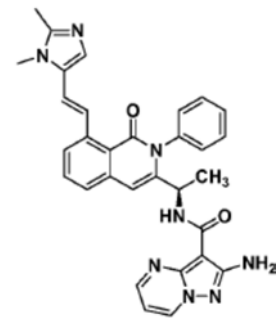
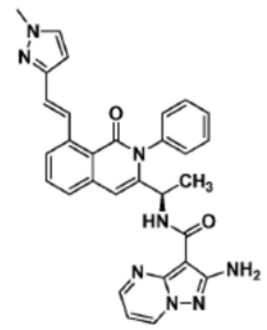
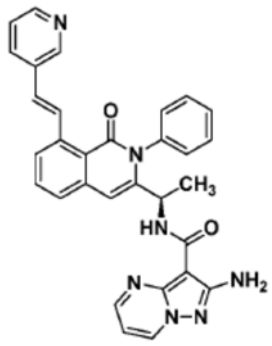
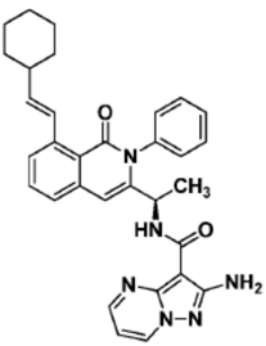
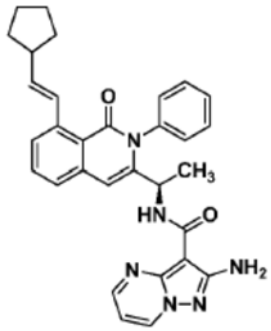
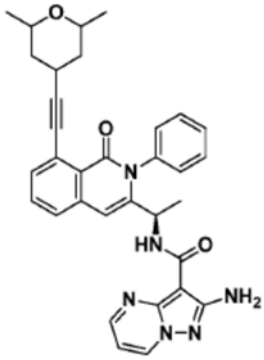
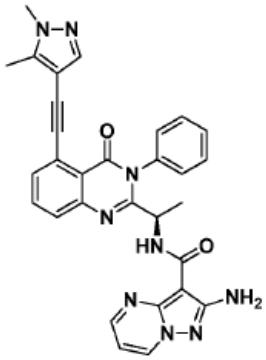
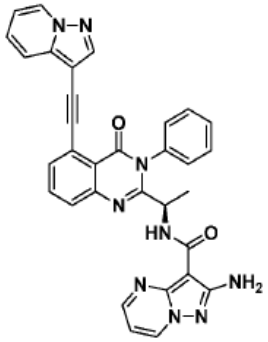
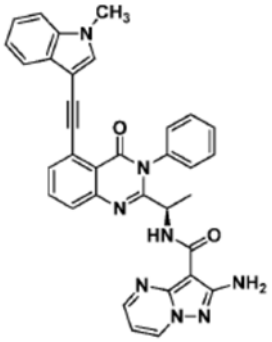
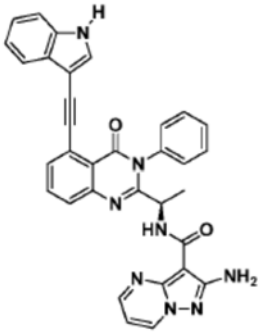
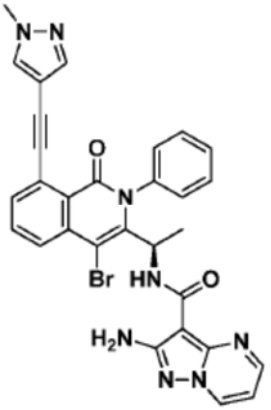
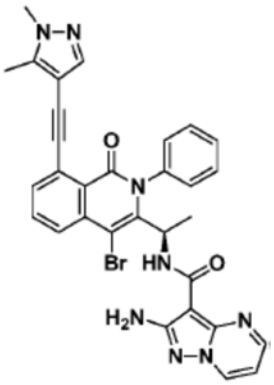
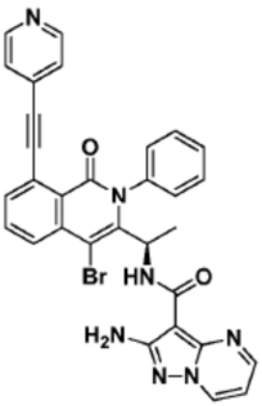
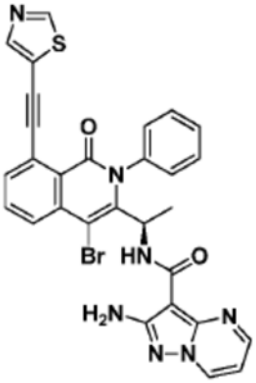
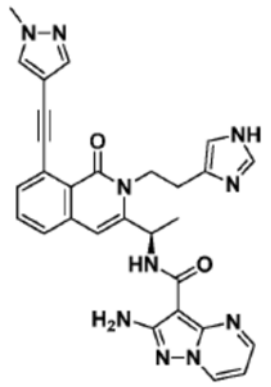
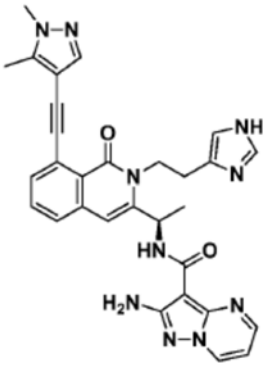
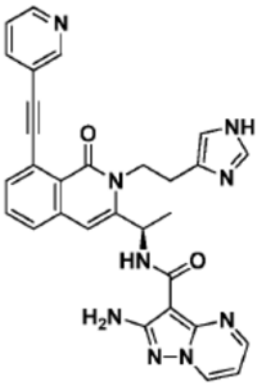
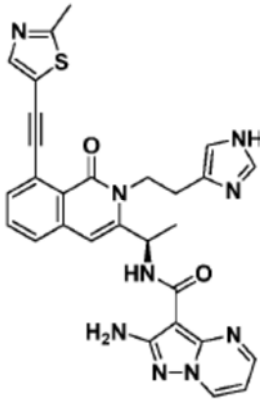
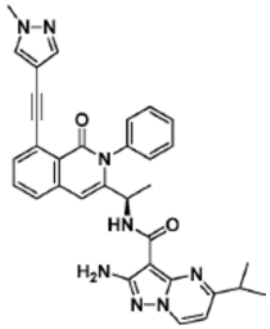
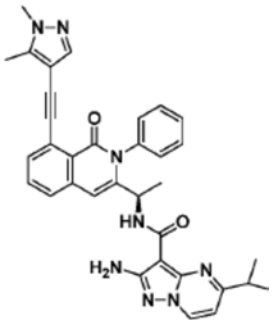
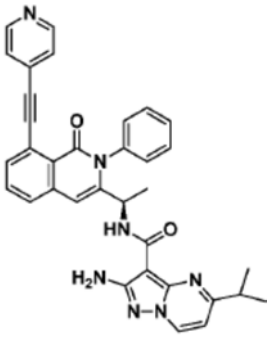
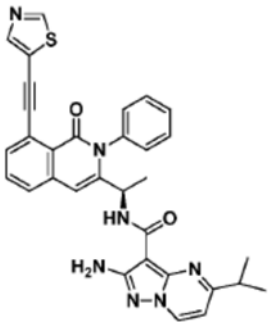
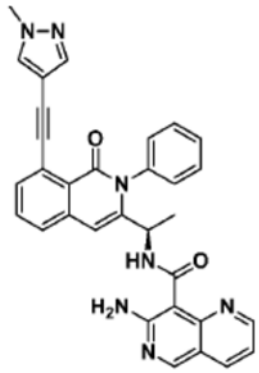
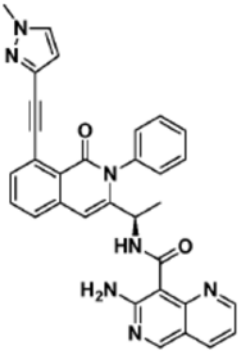
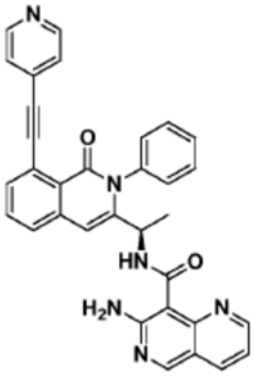
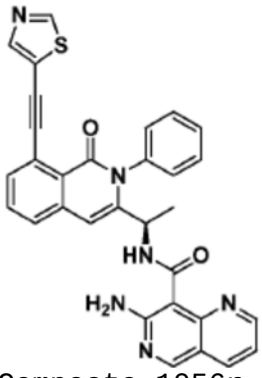
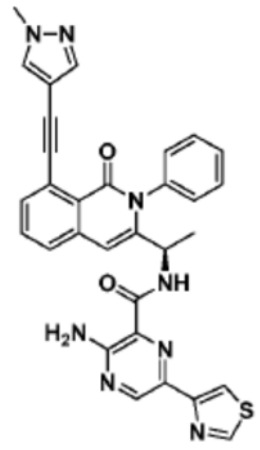
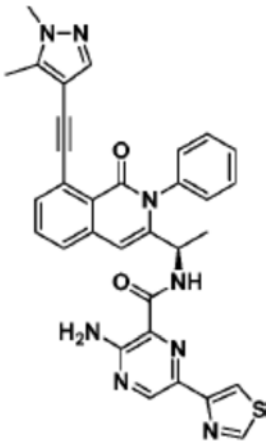
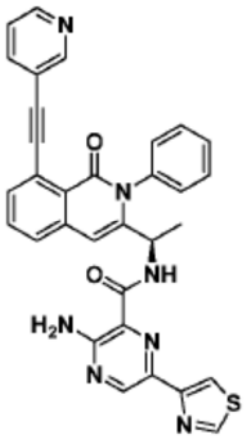
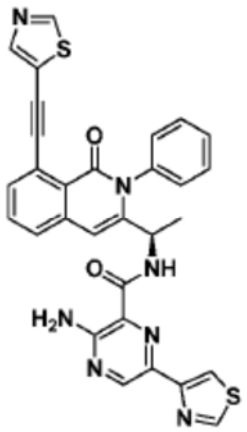
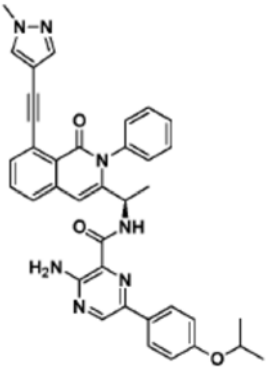
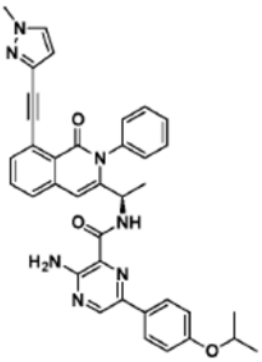
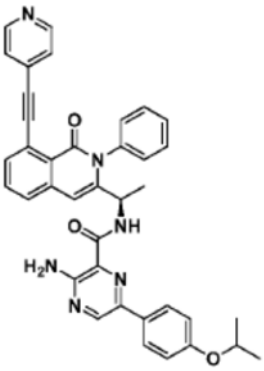
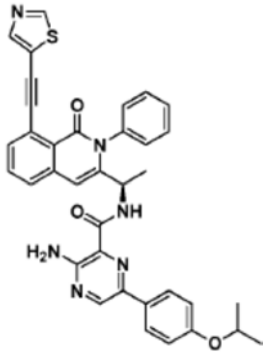
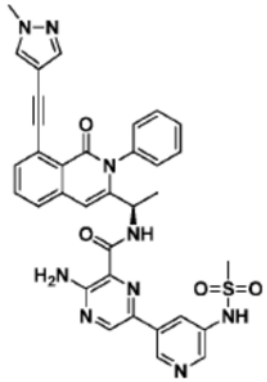
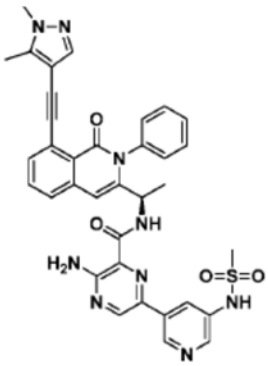
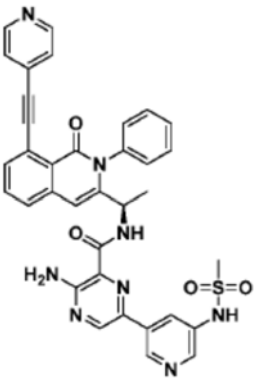
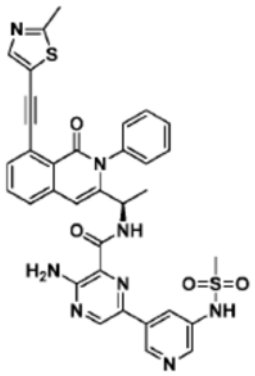
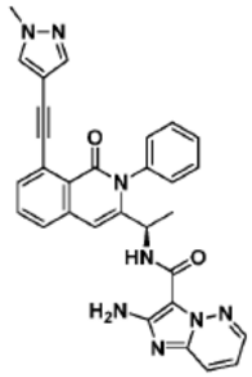
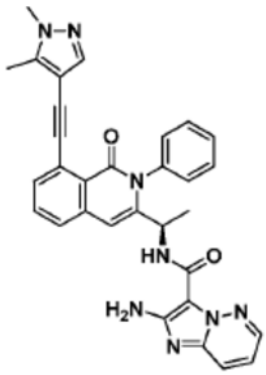
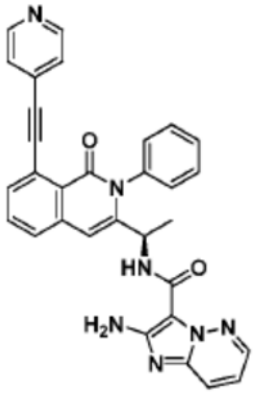
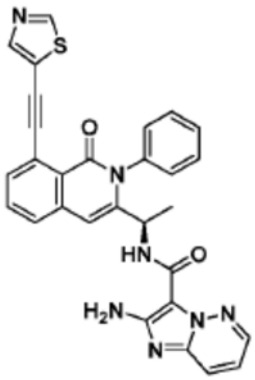
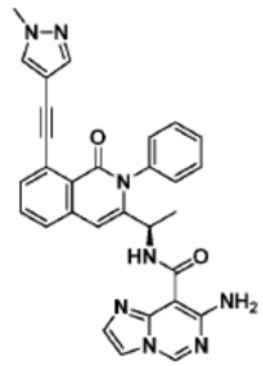
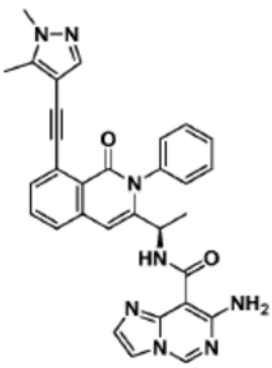
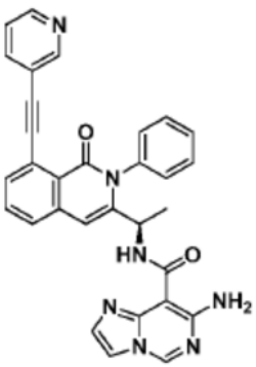
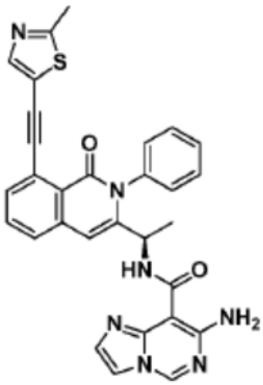
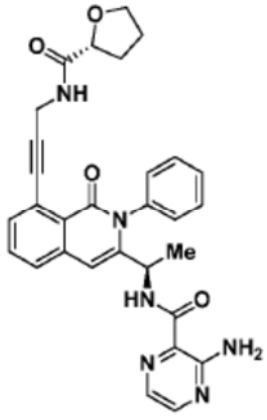
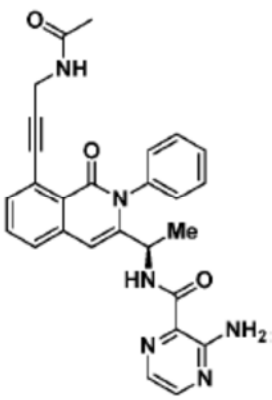
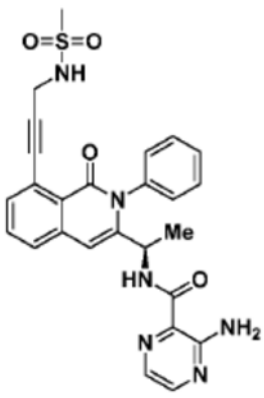
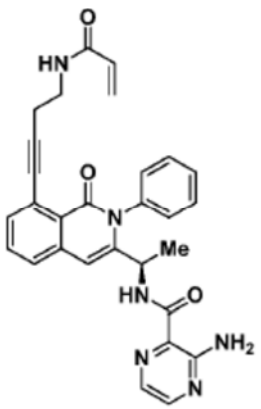
 Composto 108r,	 Composto 109r,		

TABELA 12:

 Composto 1001r,	 Composto 1002r,	 Composto 1003r,	 Composto 1004r,
 Composto 1005r,	 Composto 1006r,	 Composto 1007r,	 Composto 1008r,
 Composto 1009r,	 Composto 1010r,	 Composto 1011r,	 Composto 1012r,

 Composto 1013r,	 Composto 1014r,	 Composto 1015r,	 Composto 1016r,
 Composto 1017r,	 Composto 1018r,		
 Composto 1041r,	 Composto 1042r,	 Composto 1043r,	 Composto 1044r,
 Composto 1045r,	 Composto 1046r,	 Composto 1047r,	 Composto 1048r,

 Composto 1049r,	 Composto 1050r,	 Composto 1051r,	 Composto 1052r,
 Composto 1053r,	 Composto 1054r,	 Composto 1055r,	 Composto 1056r,
 Composto 1057r,	 Composto 1058r,	 Composto 1059r,	 Composto 1060r,
 Composto 1061r,	 Composto 1062r,	 Composto 1063r,	 Composto 1064r,

 Composto 1065r,	 Composto 1066r,	 Composto 1067r,	 Composto 1068r,
 Composto 1069r,	 Composto 1070r,	 Composto 1071r,	 Composto 1072r,
 Composto 1073r,	 Composto 1074r,	 Composto 1075r,	 Composto 1076r,
 Composto 1077r,	 Composto 1078r,	 Composto 1079r,	 Composto 1080r,

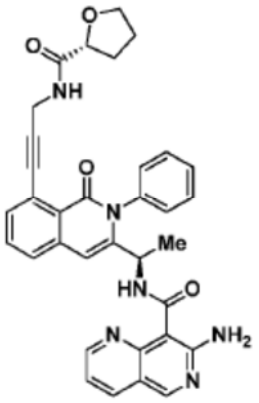
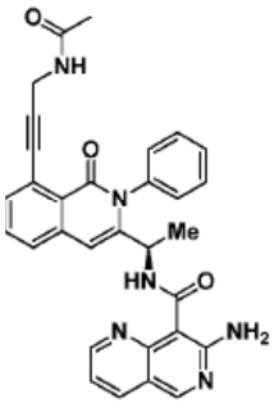
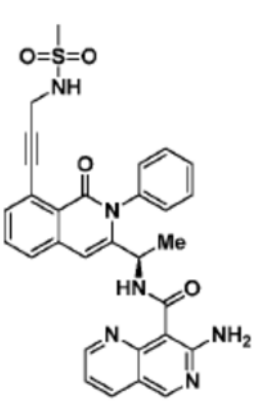
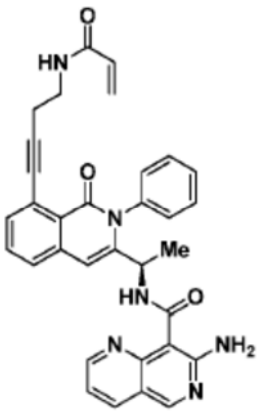
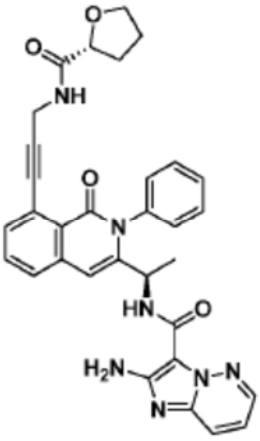
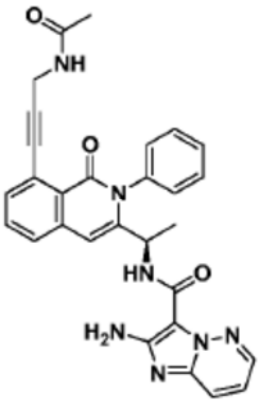
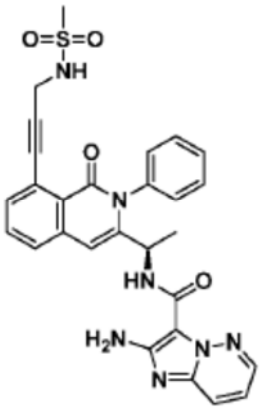
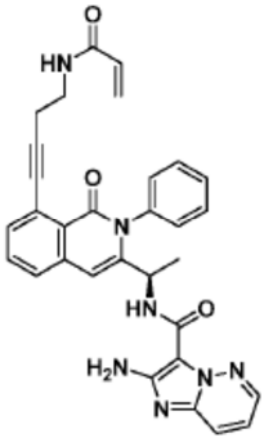
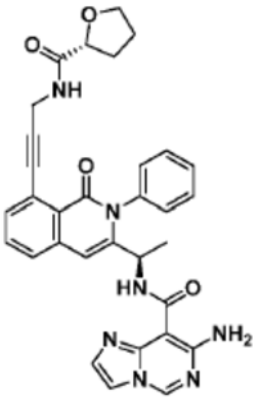
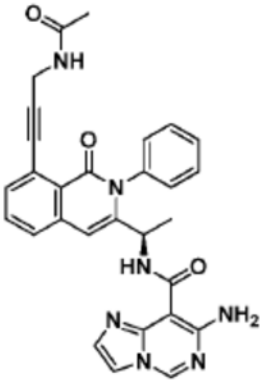
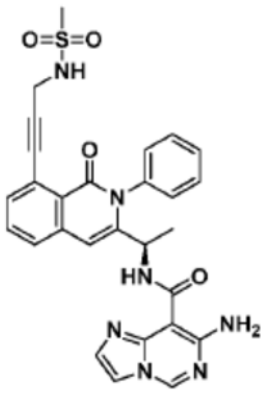
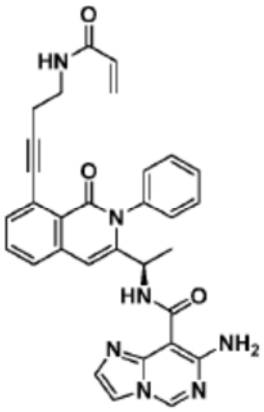
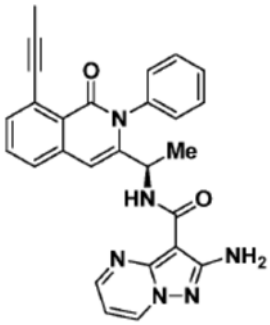
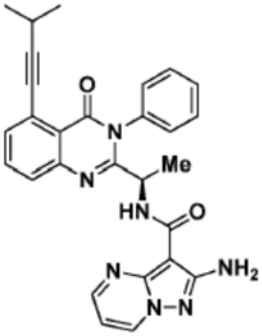
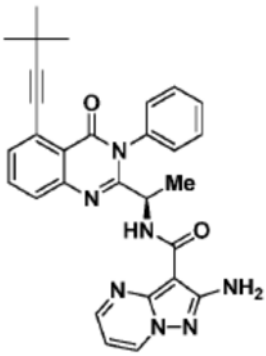
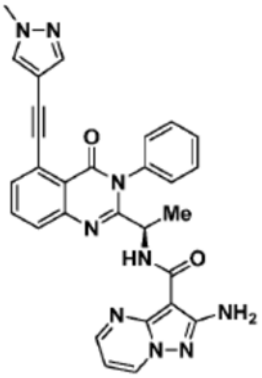
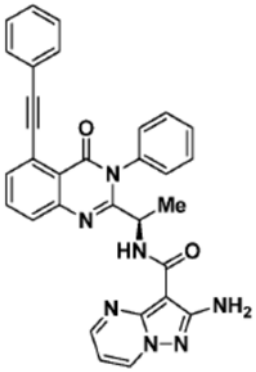
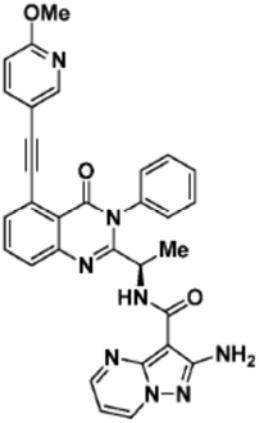
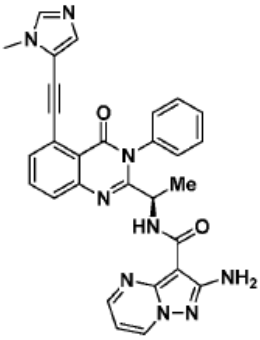
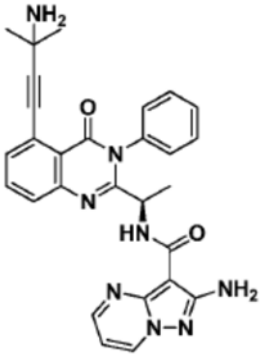
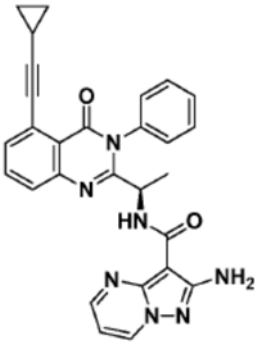
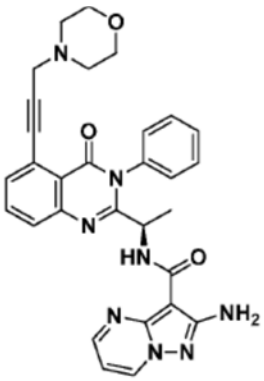
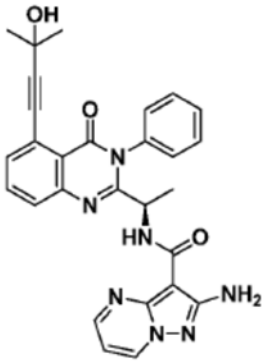
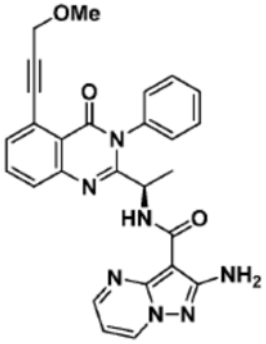
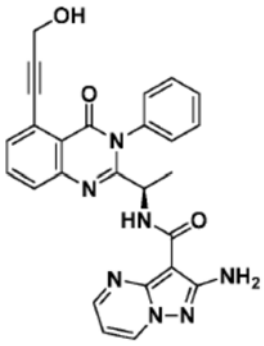
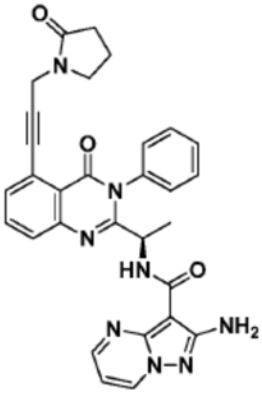
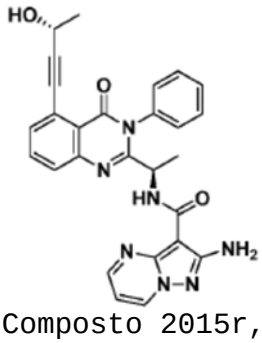
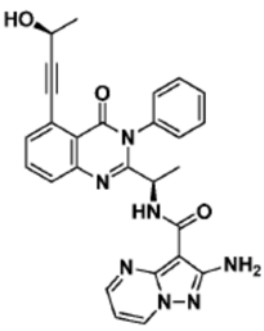
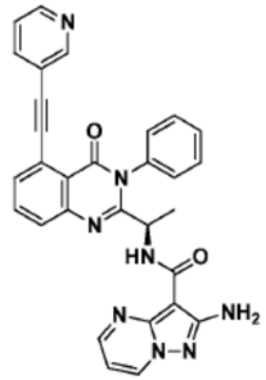
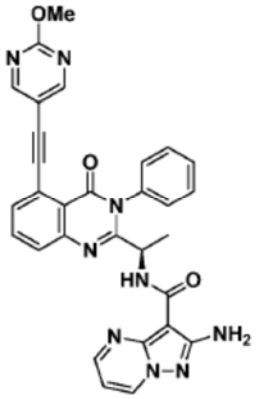
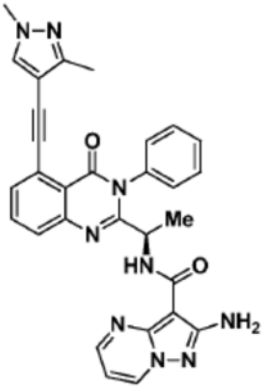
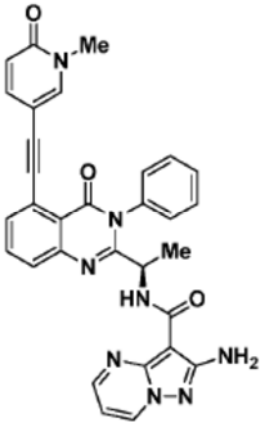
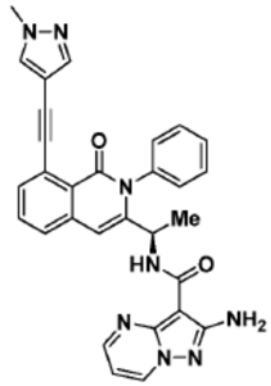
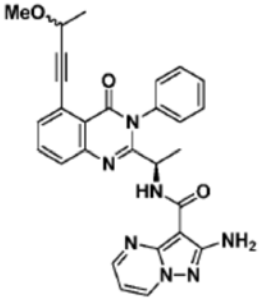
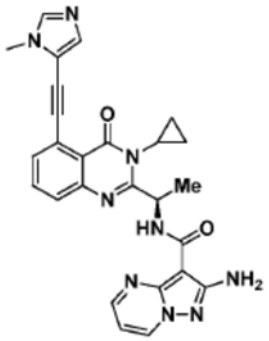
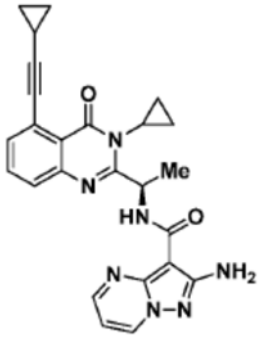
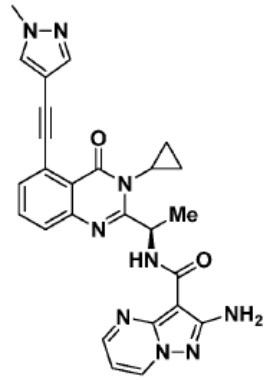
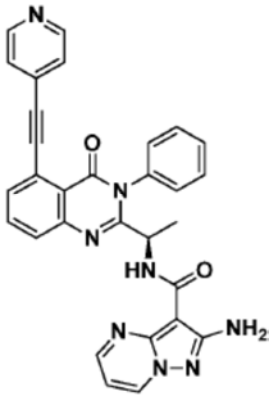
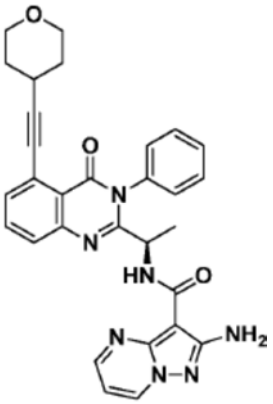
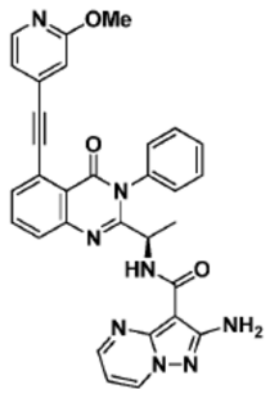
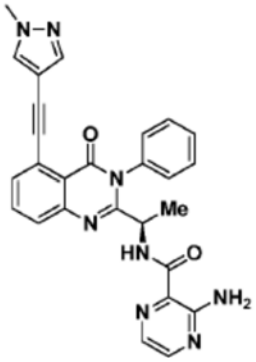
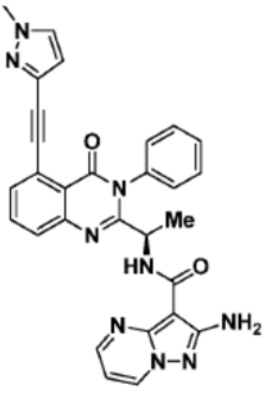
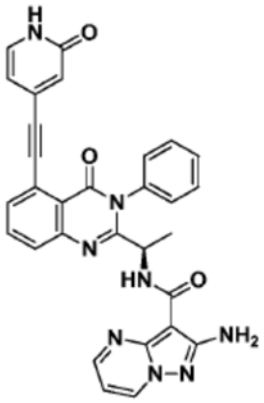
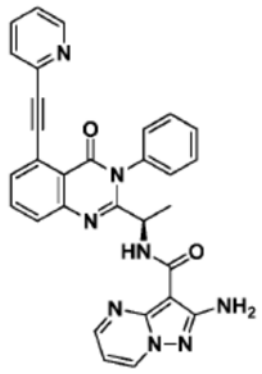
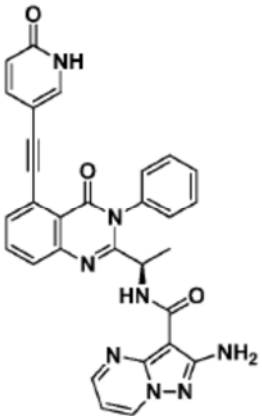
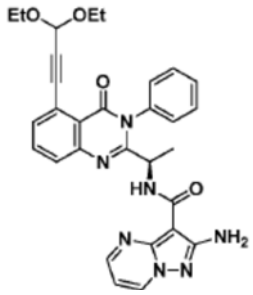
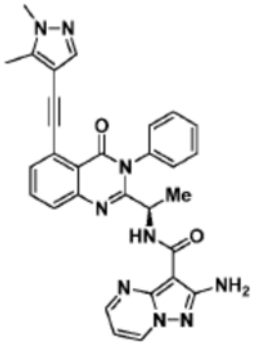
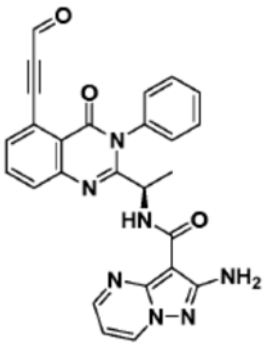
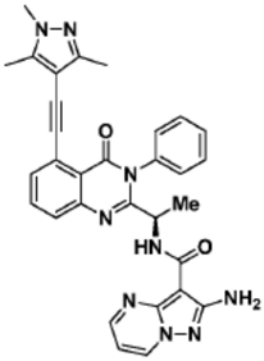
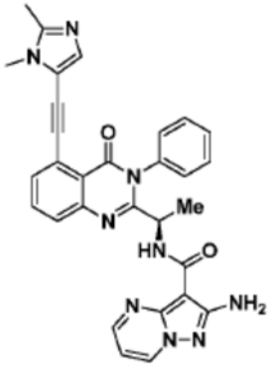
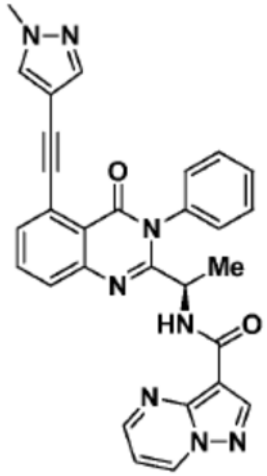
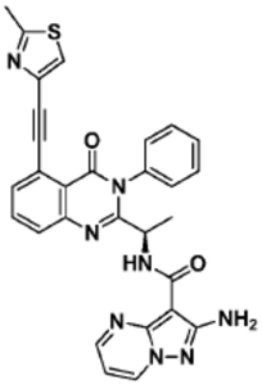
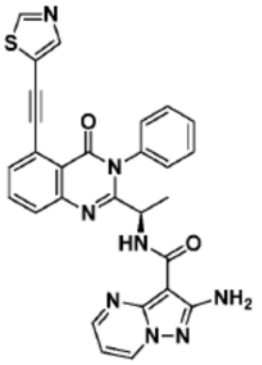
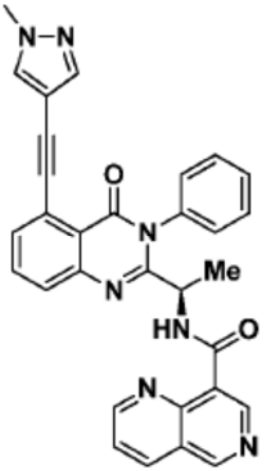
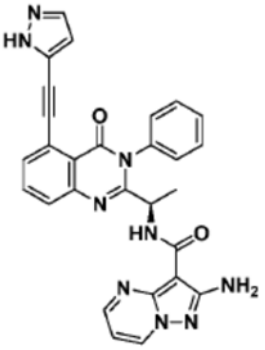
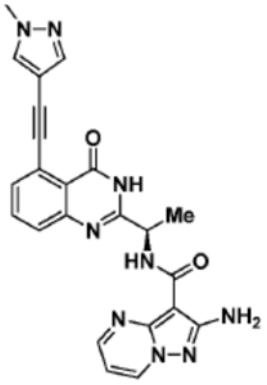
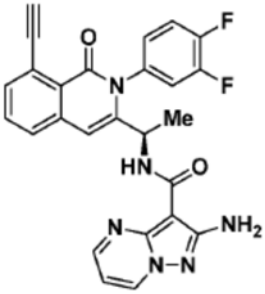
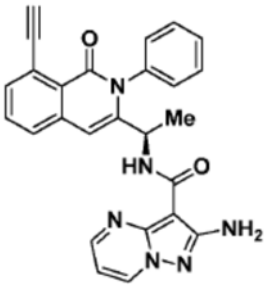
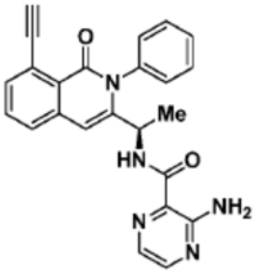
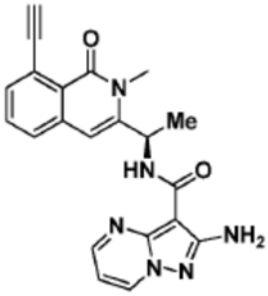
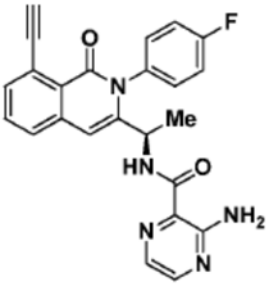
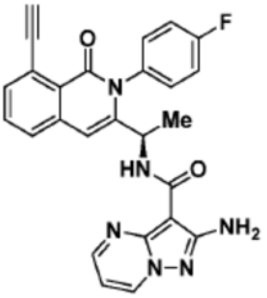
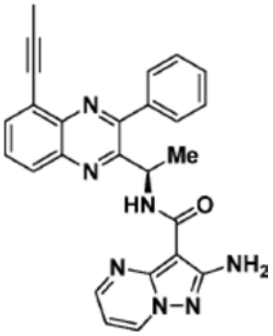
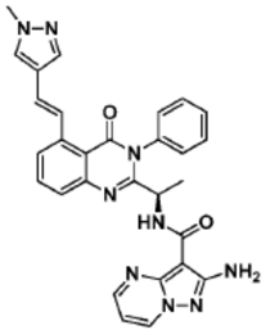
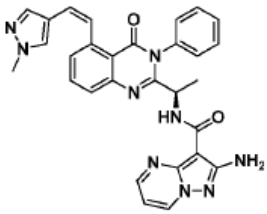
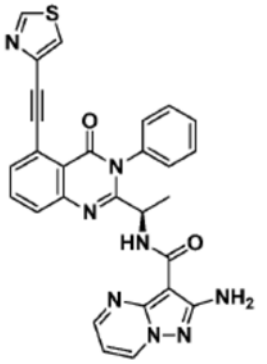
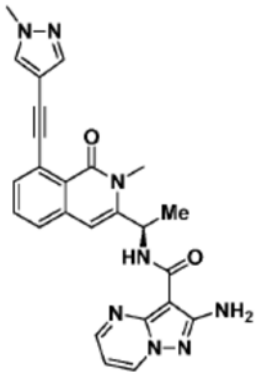
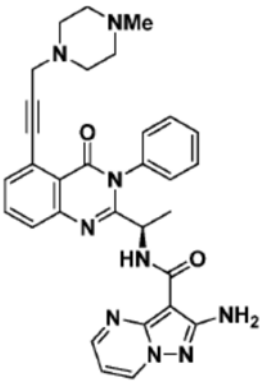
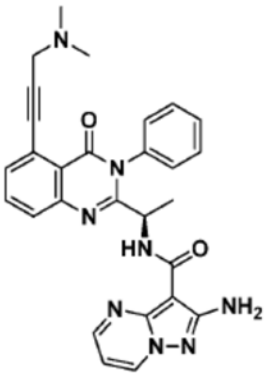
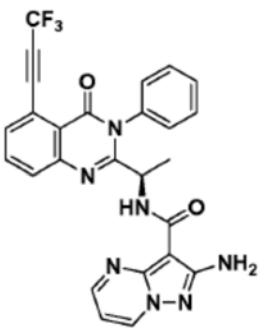
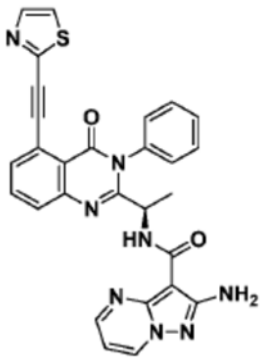
 Composto 1081r,	 Composto 1082r,	 Composto 1083r,	 Composto 1084r,
 Composto 1085r,	 Composto 1086r,	 Composto 1087r,	 Composto 1088r,
 Composto 1089r,	 Composto 1090r,	 Composto 1091r,	 Composto 1092r,

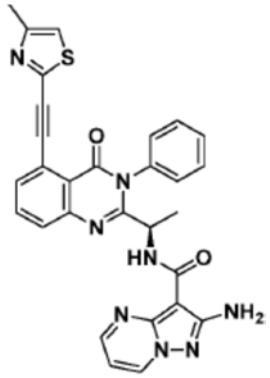
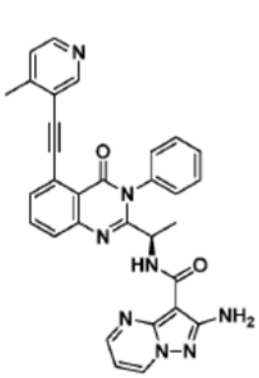
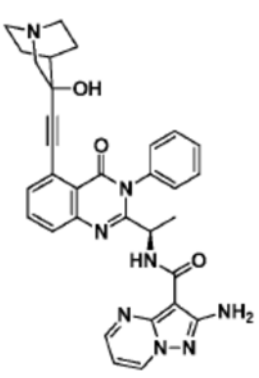
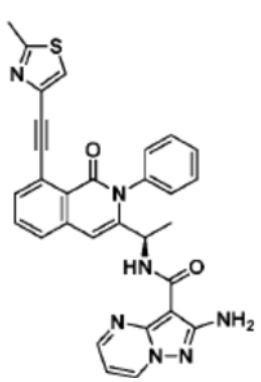
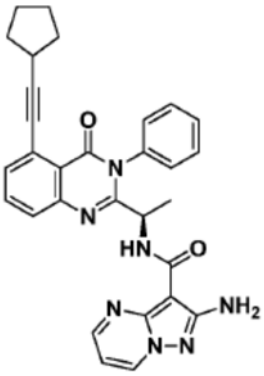
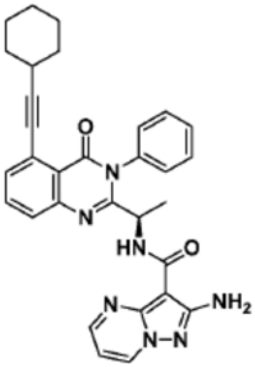
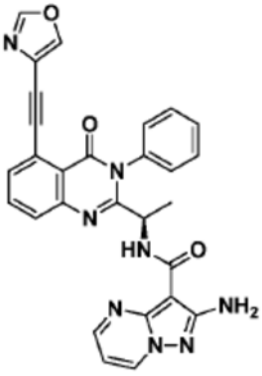
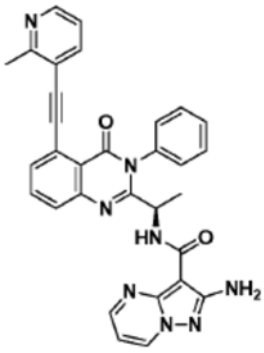
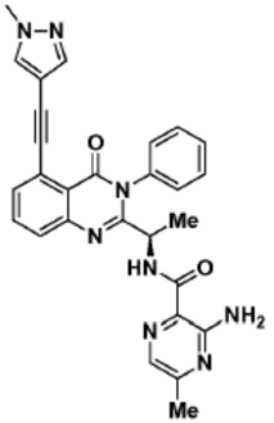
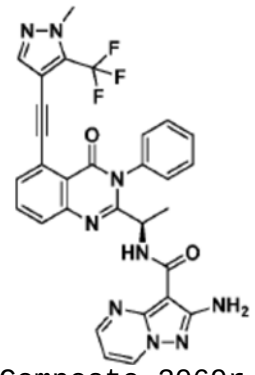
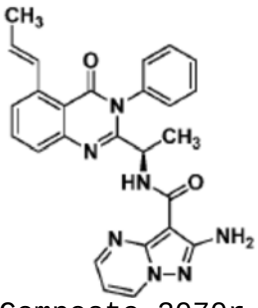
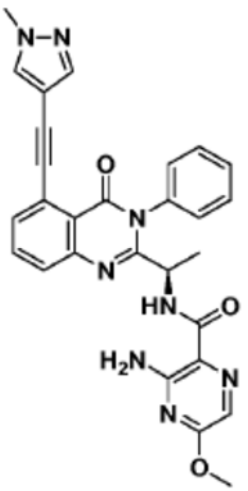
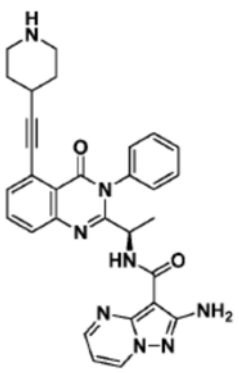
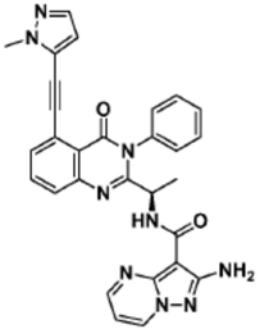
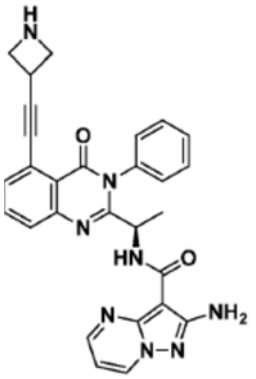
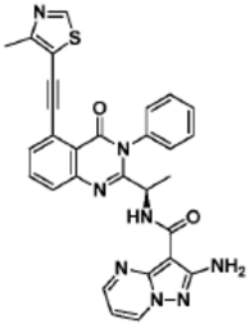
TABELA 13:

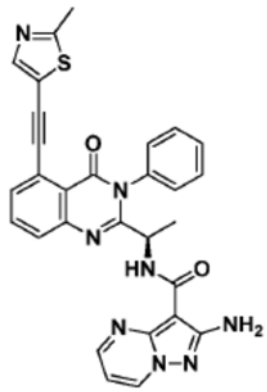
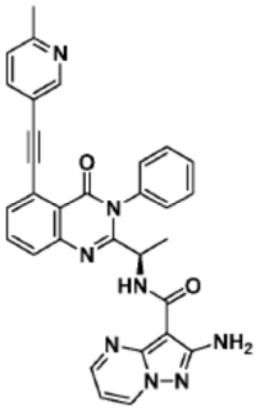
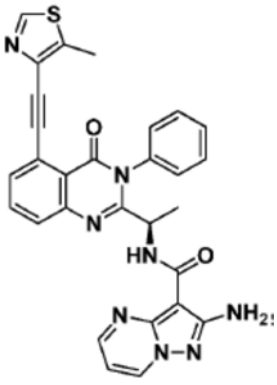
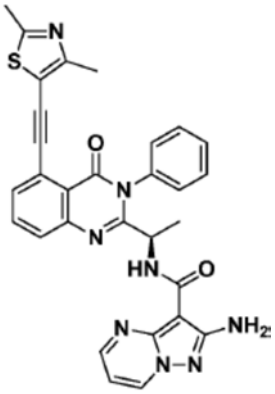
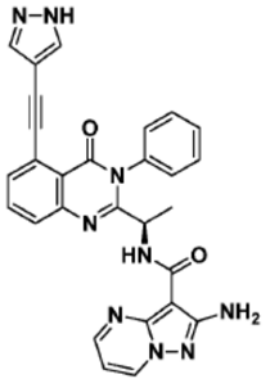
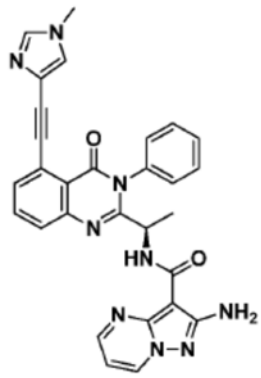
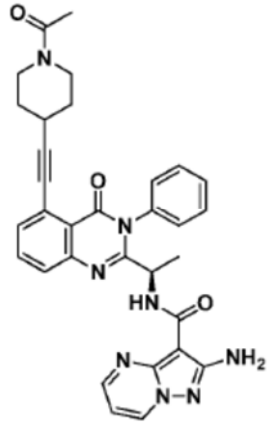
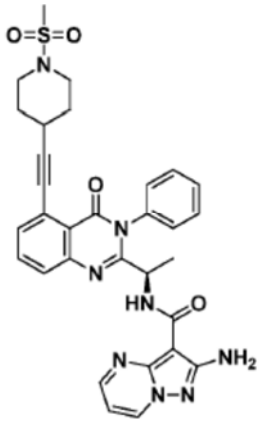
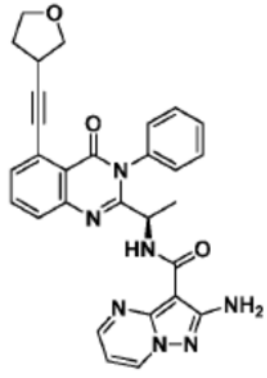
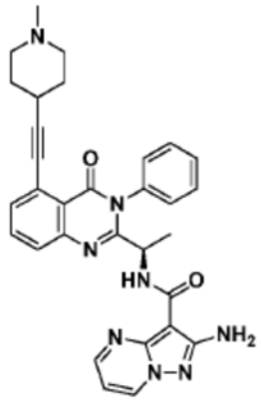
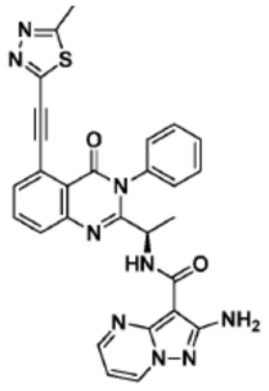
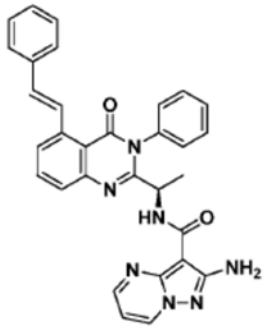
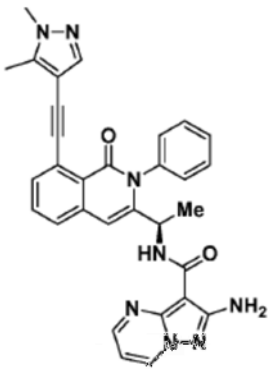
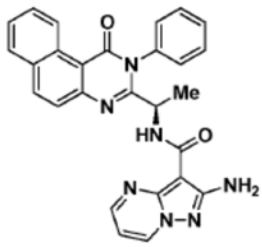
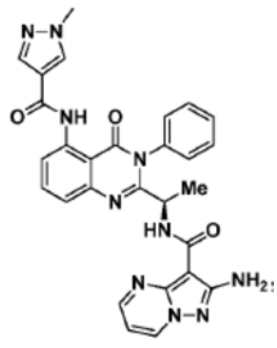
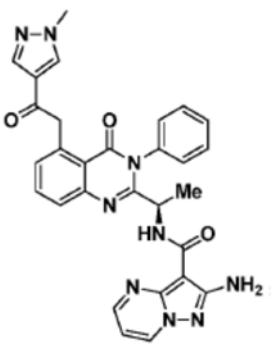
 Composto 2001r,	 Composto 2002r,	 Composto 2003r,	 Composto 2004r,
 Composto 2005r,	 Composto 2006r,	 Composto 2007r,	 Composto 2008r,
 Composto 2009r,	 Composto 2010r,	 Composto 2011r,	 Composto 2012r,
 Composto 2013r,	 Composto 2014r,	 Composto 2015r,	 Composto 2016r,

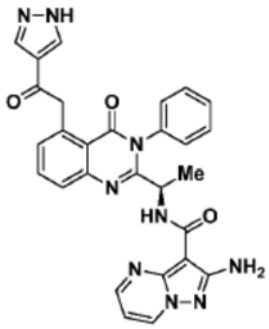
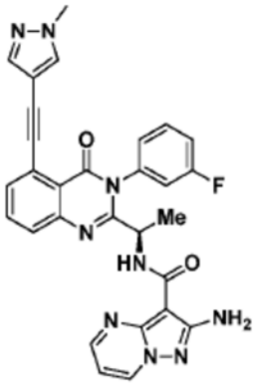
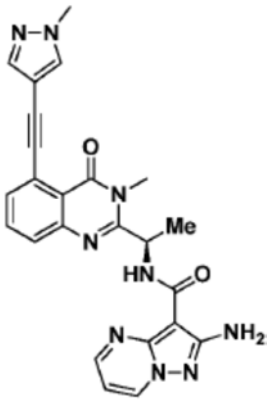
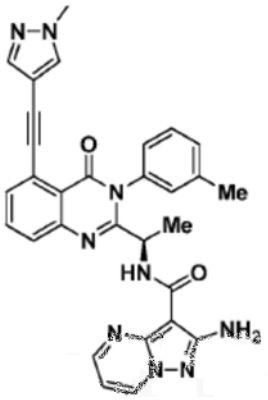
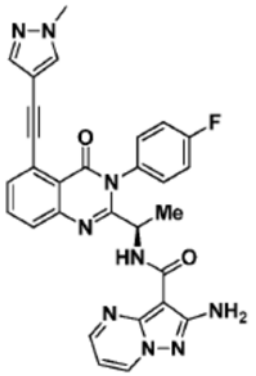
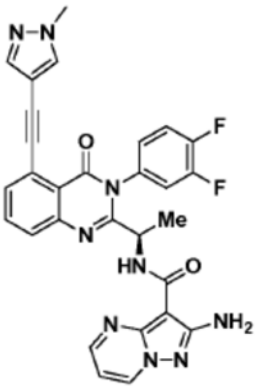
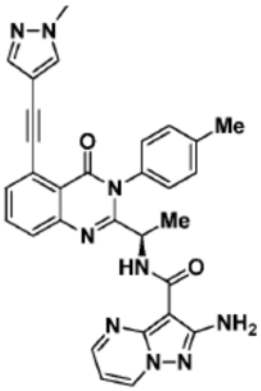
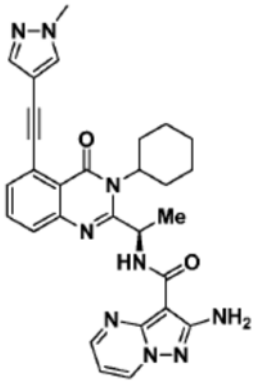
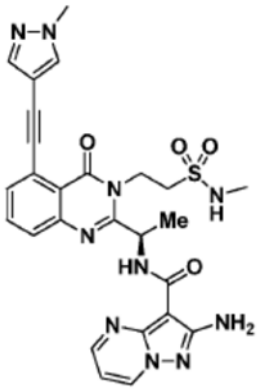
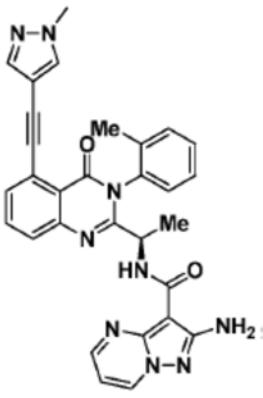
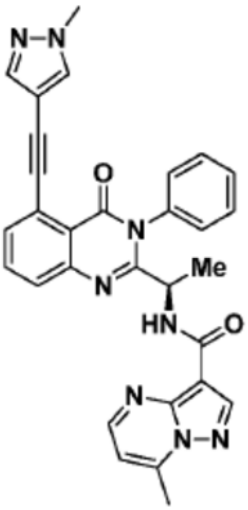
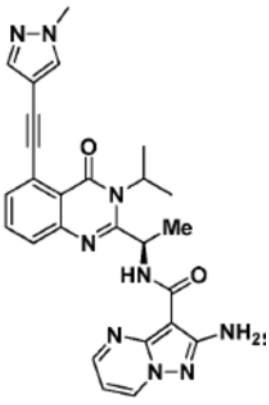
 Composto 2017r,	 Composto 2018r,	 Composto 2019r,	 Composto 2020r,
 Composto 2021r,	 Composto 2022r,	 Composto 2023r,	 Composto 2024r,
 Composto 2025r,	 Composto 2026r,	 Composto 2027r,	
 Composto 2028r,	 Composto 2029r,	 Composto 2030r,	 Composto 2031r,

 Composto 2032r,	 Composto 2033r,	 Composto 2034r,	 Composto 2035r,
 Composto 2036r,	 Composto 2037r,	 Composto 2038r,	 Composto 2039r,
 Composto 2040r,	 Composto 2041r,	 Composto 2042r,	 Composto 2043r,

 Composto 2044r,	 Composto 2045r,	 Composto 2046r,	 Composto 2047r,
 Composto 2048r,	 Composto 2049r,	 Composto 2050r,	 Composto 2051r,
 Composto 2052r,	 Composto 2053r,	 Composto 2054r,	 Composto 2055r,
 Composto 2056r,	 Composto 2057r,	 Composto 2058r,	 Composto 2059r,

 Composto 2060r,	 Composto 2061r,	 Composto 2062r,	 Composto 2063r,
 Composto 2064r,	 Composto 2065r,	 Composto 2066r,	 Composto 2067r,
 Composto 2068r,	 Composto 2069r,	 Composto 2070r,	 Composto 2071r,
 Composto 2072r,	 Composto 2073r,	 Composto 2074r,	 Composto 2075r,

 Composto 2076r,	 Composto 2077r,	 Composto 2078r,	 Composto 2079r,
 Composto 2080r,	 Composto 2081r,	 Composto 2082r,	 Composto 2083r,
 Composto 2084r,	 Composto 2085r,	 Composto 2086r,	 Composto 2087r,
 Composto 2088r,	 Composto 2089r,	 Composto 2090r,	 Composto 2091r,

 Composto 2092r,	 Composto 2093r,	 Composto 2094r,	 Composto 2095r,
 Composto 2096r,	 Composto 2097r,	 Composto 2098r,	 Composto 2099r,
 Composto 2100r,	 Composto 2101r,	 Composto 2102r,	 Composto 2103r,

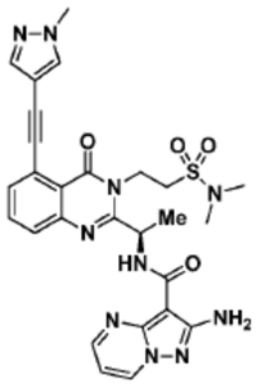
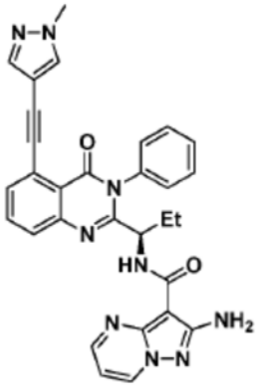
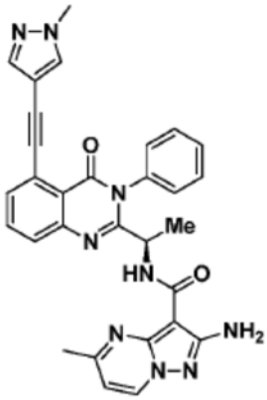
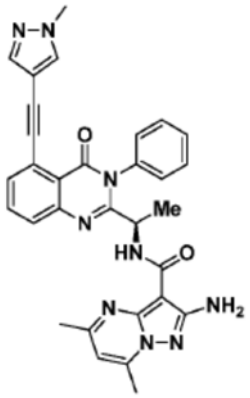
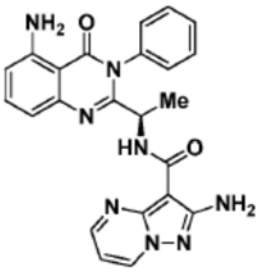
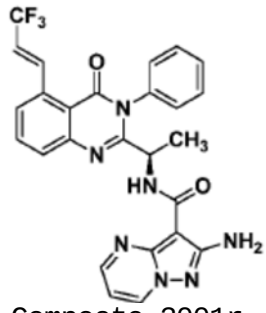
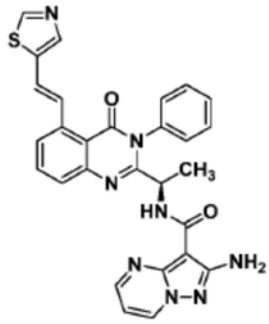
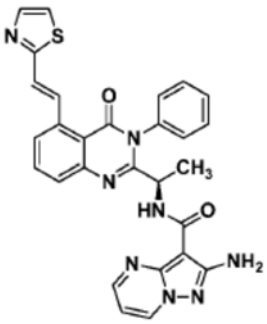
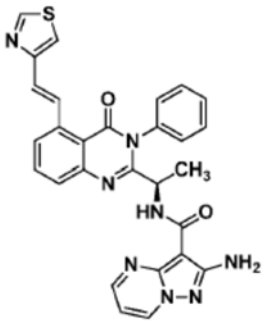
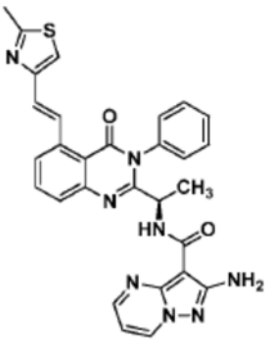
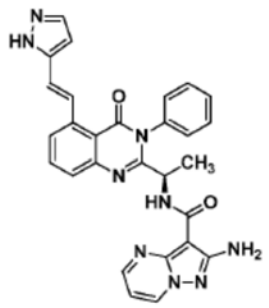
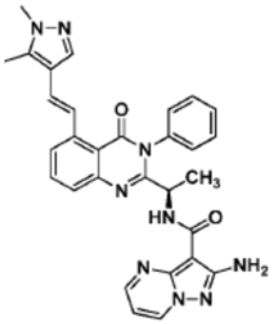
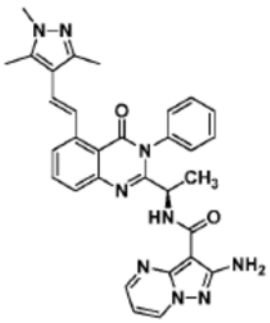
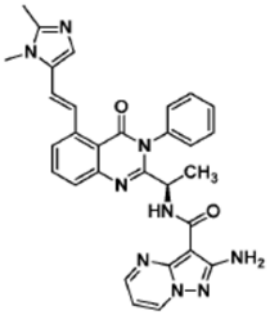
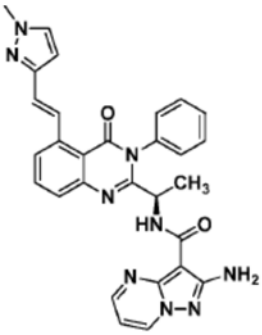
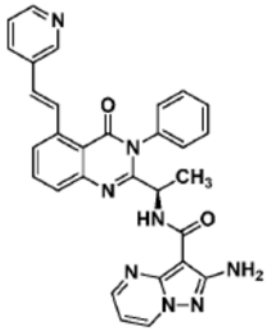
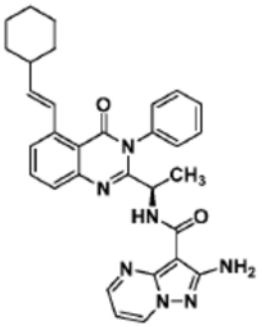
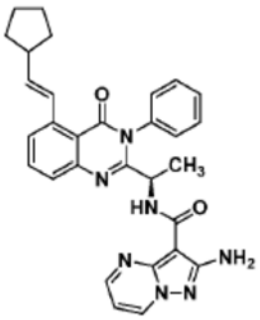
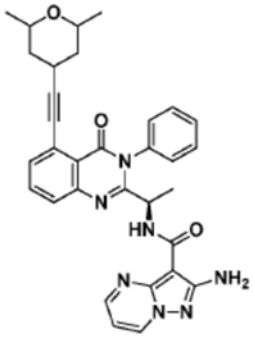
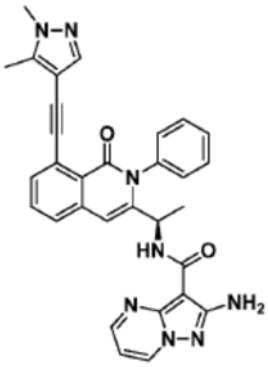
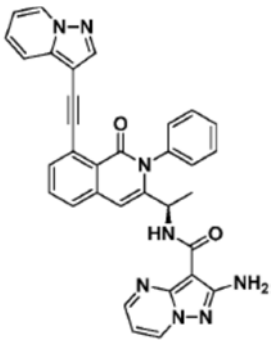
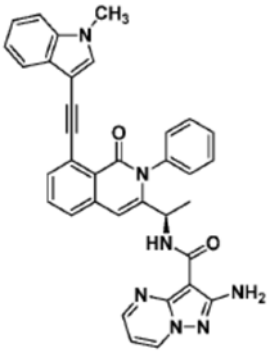
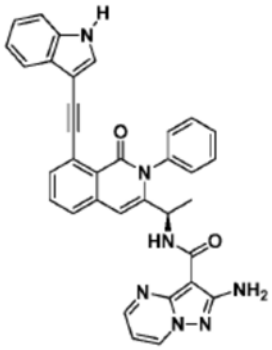
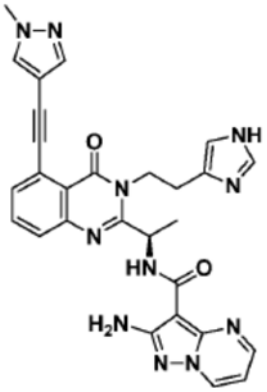
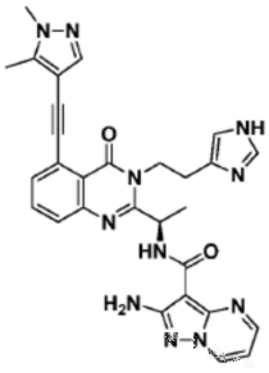
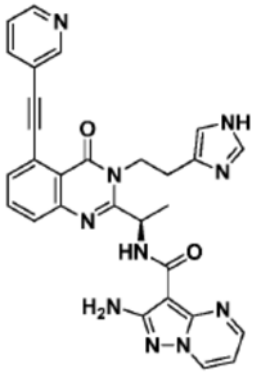
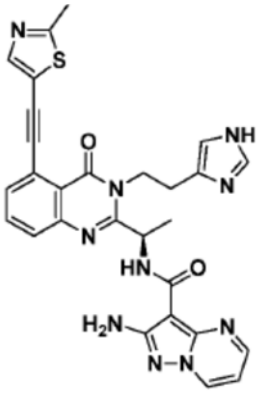
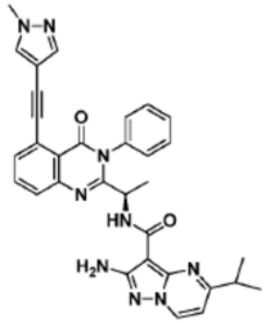
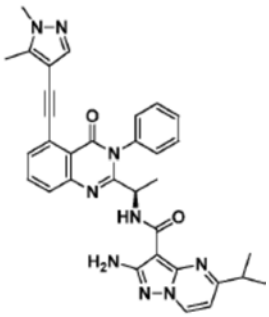
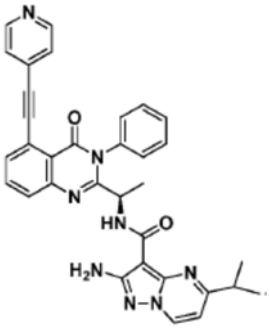
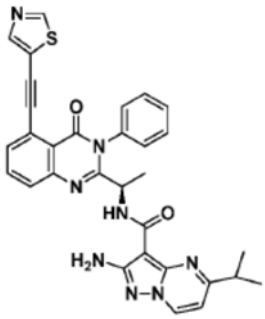
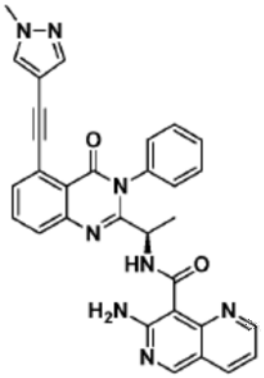
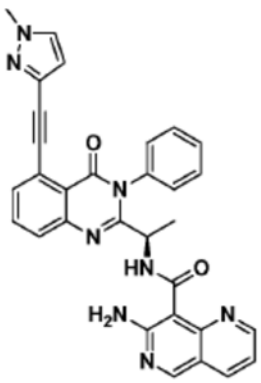
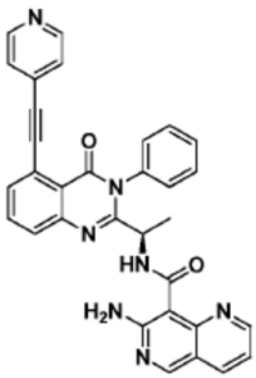
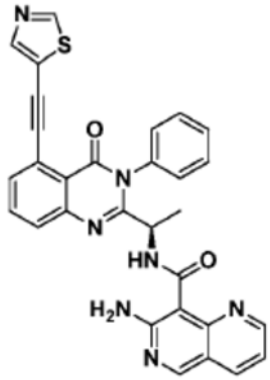
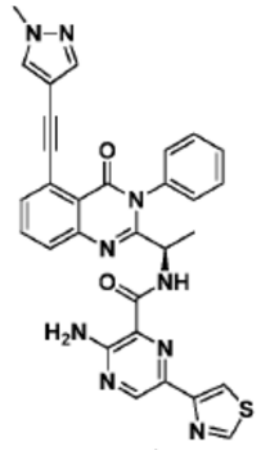
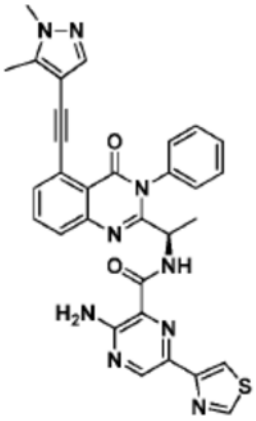
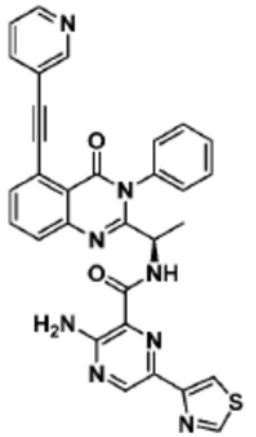
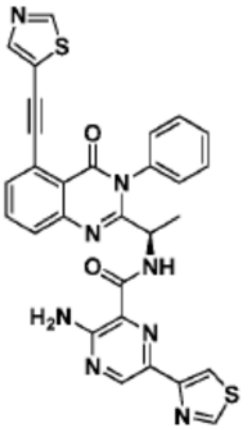
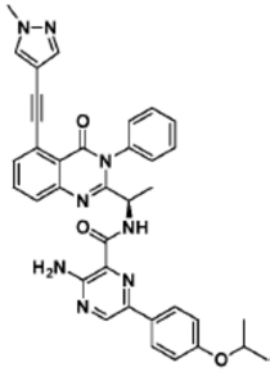
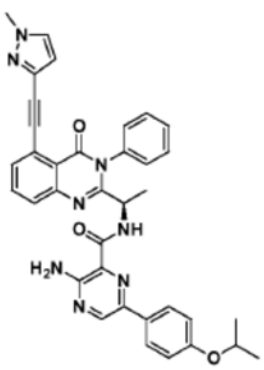
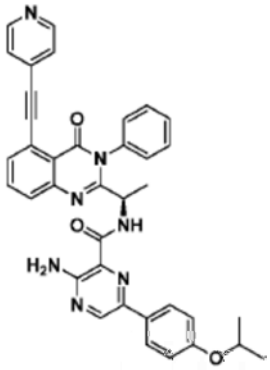
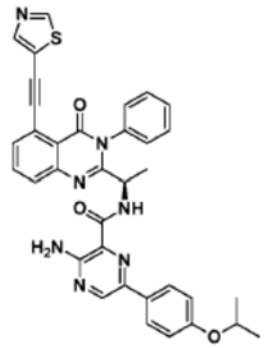
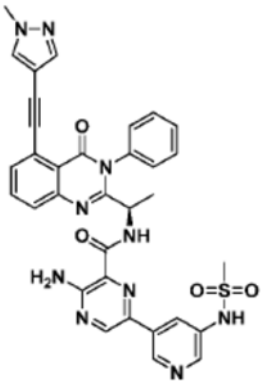
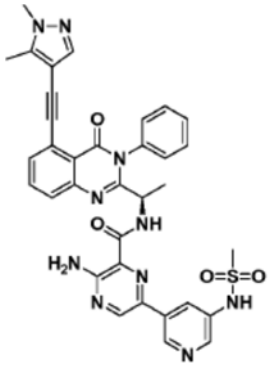
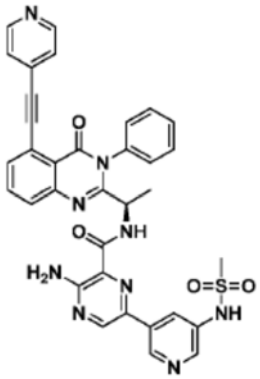
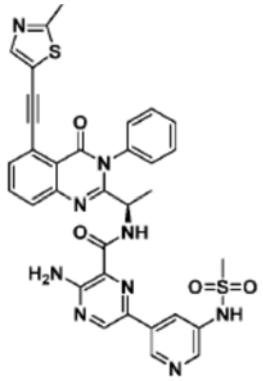
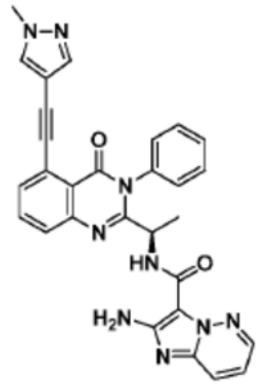
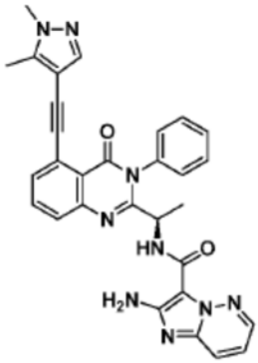
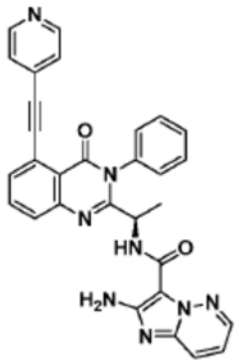
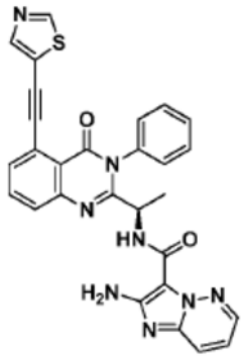
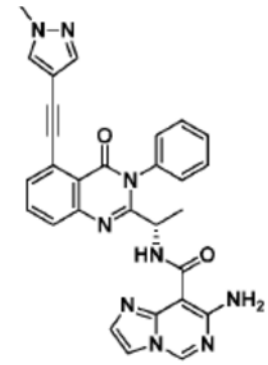
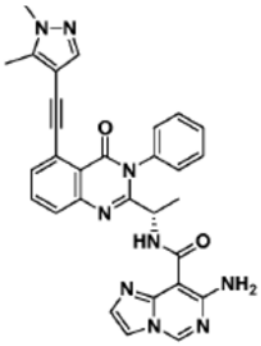
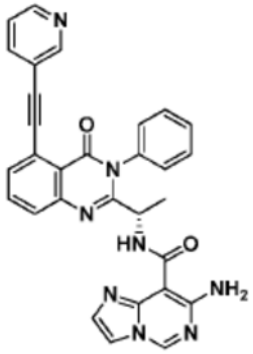
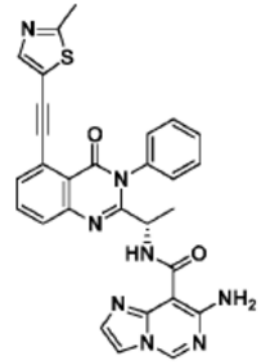
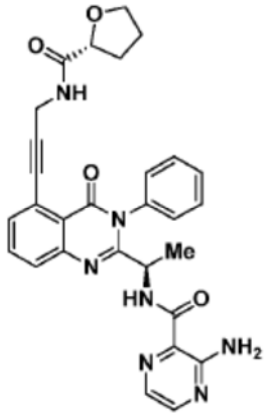
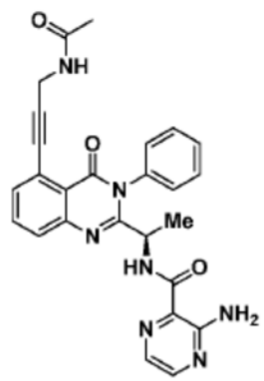
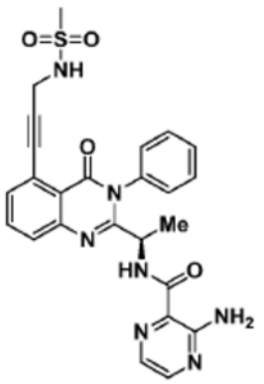
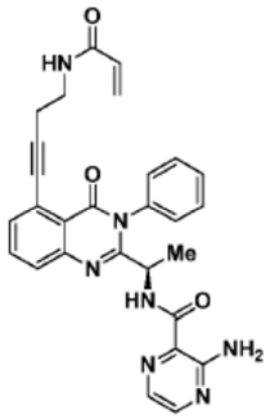
 Composto 2104r,	 Composto 2105r,	 Composto 2106r,	
 Composto 2108r,	 Composto 2109r,		

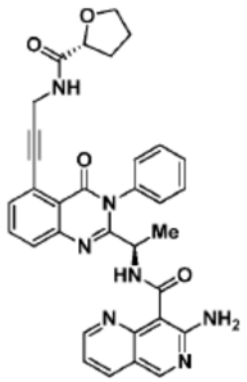
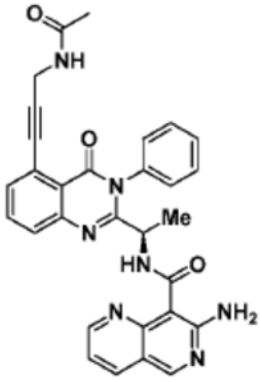
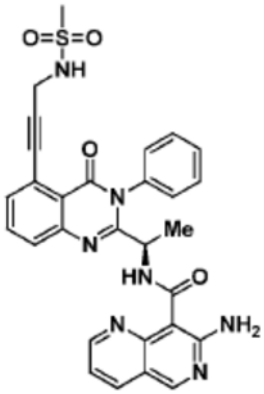
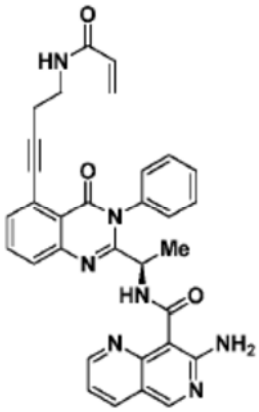
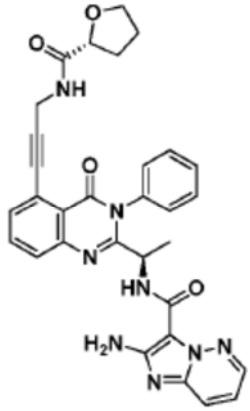
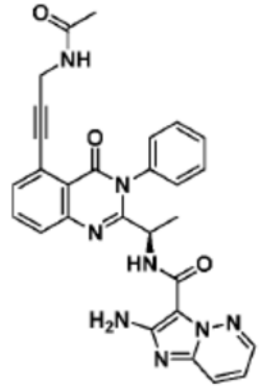
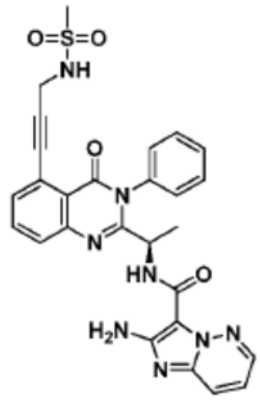
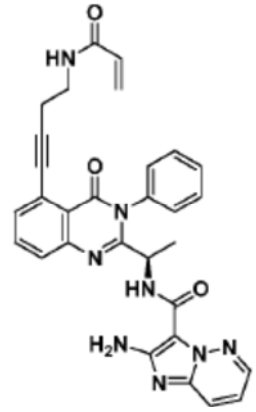
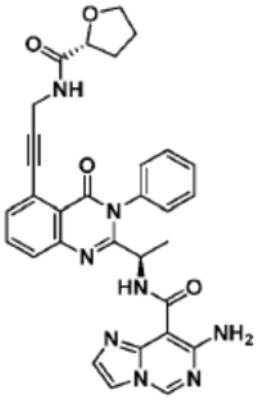
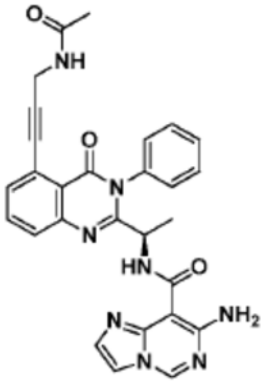
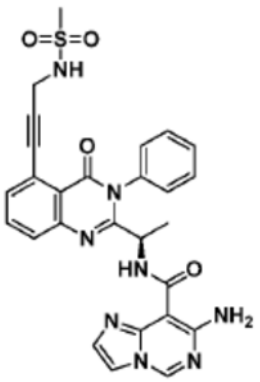
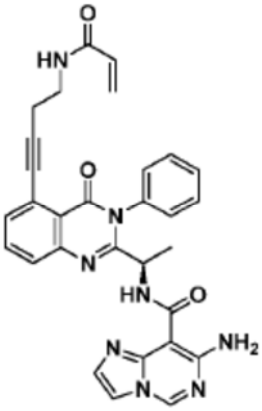
TABELA 14:

 Composto 3001r,	 Composto 3002r,	 Composto 3003r,	 Composto 3004r,
 Composto 3005r,	 Composto 3006r,	 Composto 3007r,	 Composto 3008r,

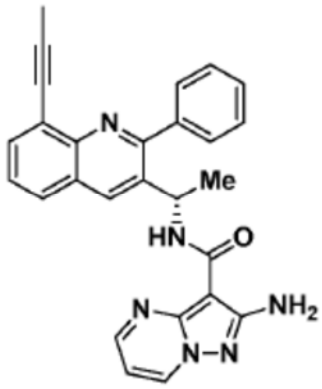
 Composto 3009r,	 Composto 3010r,	 Composto 3011r,	 Composto 3012r,
 Composto 3013r,	 Composto 3014r,	 Composto 3015r,	 Composto 3016r,
 Composto 3017r,	 Composto 3018r,		
 Composto 3045r,	 Composto 3046r,	 Composto 3047r,	 Composto 3048r,

 Composto 3049r,	 Composto 3050r,	 Composto 3051r,	 Composto 3052r,
 Composto 3053r,	 Composto 3054r,	 Composto 3055r,	 Composto 3056r,
 Composto 3057r,	 Composto 3058r,	 Composto 3059r,	 Composto 3060r,
 Composto 3061r,	 Composto 3062r,	 Composto 3063r,	 Composto 3064r,

 Composto 3065r,	 Composto 3066r,	 Composto 3067r,	 Composto 3068r,
 Composto 3069r,	 Composto 3070r,	 Composto 3071r,	 Composto 3072r,
 Composto 3073r,	 Composto 3074r,	 Composto 3075	 Composto 3076r,
 Composto 3077r,	 Composto 3078r,	 Composto 3079r,	 Composto 3080r,

 Composto 3081r,	 Composto 3082r,	 Composto 3083r,	 Composto 3084r,
 Composto 3085r,	 Composto 3086r,	 Composto 3087r,	 Composto 3088r,
 Composto 3089r,	 Composto 3090r,	 Composto 3091r,	 Composto 3092r,

[0440] Em algumas modalidades, o composto fornecido no presente documento é:



[0441] ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0442] Em algumas modalidades, um ou mais compostos descritos no presente documento se ligam a uma PI3 quinase (por exemplo, se ligam seletivamente). Em algumas modalidades, um ou mais compostos descritos no presente documento se ligam seletivamente a um subtipo γ ou δ de uma PI3 quinase. Em algumas modalidades, um ou mais compostos descritos no presente documento se ligam seletivamente a um subtipo γ de uma PI3 quinase. Em algumas modalidades, um ou mais compostos descritos no presente documento se ligam seletivamente a um subtipo δ de uma PI3 quinase. Em uma modalidade, um ou mais compostos descritos no presente documento se ligam seletivamente a δ sobre γ. Em uma modalidade, um ou mais compostos descritos no presente documento se ligam seletivamente a γ sobre δ.

[0443] Em certas modalidades, são fornecidos no presente documento são métodos para tratar ou prevenir um distúrbio mediado por PI3K em um indivíduo, sendo que o método compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento ou composição fornecida no presente documento ao

dito indivíduo. Em certas modalidades, é fornecido no presente documento o uso de um composto fornecido no presente documento na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir um distúrbio mediado por PI3K em um indivíduo. Em certas modalidades, um composto fornecido no presente documento serve para uso no tratamento ou prevenção de um distúrbio mediado por PI3K em um indivíduo. Em certas modalidades, o distúrbio é câncer, uma doença inflamatória ou uma doença autoimune. Em certas modalidades, o distúrbio mediado por PI3K é um distúrbio mediado por PI3K-γ. Em certas modalidades, o distúrbio mediado por PI3K é um distúrbio mediado por PI3K-δ. Em certas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos para inibir seletivamente PI3K gama sobre PI3K delta em uma célula ou indivíduo que compreende contatar a célula ou administrar ao indivíduo um composto fornecido no presente documento. Em certas modalidades, são fornecidos métodos para inibir seletivamente PI3K gama sobre PI3K delta em uma célula ou indivíduo que compreende contatar a célula ou administração ao indivíduo

[0444] (i) um composto selecionado a partir de composto 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81, 88 e 89; ou

[0445] (ii) um composto é selecionado a partir de composto 1, 3, 6, 10, 11, 12, 16, 18, 20, 22, 25, 28, 34, 39, 42, 43, 53, 55, 59, 64, 65, 66, 67, 70, 76, 78, 82, 83, 84, 85, 86 e 90; ou

[0446] (iii) um composto selecionado a partir

de composto 8, 13, 15, 23, 29, 33, 45, 51, 54, 57, e 68; ou

[0447] (iv) um composto selecionado a partir de composto 5, 14, 24, 31, 36, 46, 50, 69, 72, 74 e 91.

[0448] Em certas modalidades, o composto é selecionado a partir de composto 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81, 88 e 89. Em certas modalidades, o composto é selecionado a partir de composto 1, 3, 6, 10, 11, 12, 16, 18, 20, 22, 25, 28, 34, 39, 42, 43, 53, 55, 59, 64, 65, 66, 67, 70, 76, 78, 82, 83, 84, 85, 86 e 90. Em certas modalidades, o composto é selecionado a partir de composto 8, 13, 15, 23, 29, 33, 45, 51, 54, 57 e 68. Em certas modalidades, o composto é selecionado a partir de composto 5, 14, 24, 31, 36, 46, 50, 69, 72, 74 e 91.

[0449] Em certas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos para sintetizar os compostos fornecidos no presente documento. São fornecidos no presente documento métodos para produzir um composto seletivo de PI3K-γ que compreende sintetizar um composto contendo tanto (a) um grupo heterocíclico bicíclico substituído por alcino não terminal e (b) um grupo amido. Em algumas modalidades, o composto se liga seletivamente a PI3K-γ sobre PI3K-δ.

[0450] Em algumas modalidades, a IC_{50} de um composto fornecido no presente documento para p110α, p110β, p110γ, ou p110δ é menor que cerca de 1 μM, menor que cerca de 100 nM, menor que cerca de 50 nM, menor que cerca de 10 nM, menor que 1 nM, ou ainda menor que cerca de 0,5 nM.

[0451] Em algumas modalidades, compostos

exemplificadores não limitadores exibem uma ou mais características funcionais reveladas no presente documento. Por exemplo, um ou mais compostos fornecidos no presente documento se ligam especificamente a uma PI3 quinase. Em algumas modalidades, a IC_{50} de um composto fornecido no presente documento para p110α, p110β, p110γ ou p1105 é menor que cerca de 1 μM, menor que cerca de 100 nM, menor que cerca de 50 nM, menor que cerca de 10 nM, menor que cerca de 1 nM, menor que cerca de 0,5 nM, menor que cerca de 100 pM, ou menor que cerca de 50 pM.

[0452] Em algumas modalidades, um ou mais dos compostos fornecidos no presente documento podem inibir seletivamente um ou mais membros de fosfatidilinositol 3-quinases tipo I ou classe I (PI3 quinase) com um valor de IC_{50} de cerca de 100 nM, cerca de 50 nM, cerca de 10 nM, cerca de 5 nM, cerca de 100 pM, cerca de 10 pM ou cerca de 1 pM, ou menos, como medido em um ensaio de quinase *in vitro*.

[0453] Em algumas modalidades, um ou mais dos compostos fornecidos no presente documento podem inibir seletivamente um ou dois membros de fosfatidilinositol 3-quinases tipo I ou classe I (PI3-α quinase), como, α PI3 quinase, PI3-β quinase, PI3-γ quinase e PI3-δ quinase. Em alguns aspectos, alguns dos compostos fornecidos no presente documento inibem seletivamente PI3-δ quinase em comparação com todas as outras PI3 quinases tipo I. Em outros aspectos, alguns dos compostos fornecidos no presente documento inibem seletivamente PI3-δ quinase e PI3-γ quinase em comparação com o restante das PI3 quinases tipo I. Em outros aspectos,

alguns dos compostos fornecidos no presente documento inibem seletivamente a PI3-γ quinase em comparação com todas as outras PI3 quinases tipo I.

[0454] Ainda em outro aspecto, um inibidor que inibe seletivamente um ou mais membros de PI3 quinases tipo I ou um inibidor que inibe seletivamente uma ou mais vias de sinalização mediadas por PI3 quinase tipo I, alternativamente pode ser entendido como se referindo a um composto que exibe uma concentração inibitória de 50% (IC_{50}) em relação a uma dada PI3 quinase tipo I, que é pelo menos cerca de 10 vezes, pelo menos cerca de 20 vezes, pelo menos cerca de 50 vezes, pelo menos cerca de 100 vezes, pelo menos cerca de 200 vezes, pelo menos cerca de 500 vezes, pelo menos cerca de 1000 vezes, pelo menos cerca de 2000 vezes, pelo menos cerca de 5000 vezes, ou pelo menos cerca de 10.000 vezes, menor que a IC_{50} do inibidor em relação ao restante das outras PI3 quinases tipo I. Em uma modalidade, um inibidor inibe seletivamente PI3-δ quinase em comparação com PI3-β quinase com IC_{50} pelo menos cerca de 10 vezes menor para PI3-δ quinase. Em certas modalidades, a IC_{50} para PI3-δ quinase é abaixo cerca de 100 nM, enquanto a IC_{50} para PI3-β quinase é acima de cerca de 1000 nM. Em certas modalidades, a IC_{50} para PI3-δ quinase é abaixo de cerca de 50 nM, enquanto a IC_{50} para PI3-β quinase é acima de cerca de 5000 nM. Em certas modalidades, a IC_{50} para PI3-δ quinase é abaixo de cerca de 10 nM, enquanto a IC_{50} para PI3-β quinase é acima de cerca de 1000 nM, acima de cerca de 5.000 nM, ou acima de cerca de 10.000 nM. Em uma modalidade, um

inibidor inibe seletivamente PI3-γ quinase em comparação com PI3-β quinase com IC_{50} pelo menos cerca de 10 vezes menor para PI3-γ quinase. Em certas modalidades, a IC_{50} para PI3-γ quinase é abaixo de cerca de 100 nM, enquanto a IC_{50} para PI3-β quinase é acima de cerca de 1000 nM. Em certas modalidades, a IC_{50} para PI3-γ quinase é abaixo de cerca de 50 nM, enquanto a IC_{50} para PI3-β quinase é acima de cerca de 5000 nM. Em certas modalidades, a IC_{50} para PI3-γ quinase é abaixo de cerca de 10 nM, enquanto a IC_{50} para PI3-β quinase é acima de cerca de 1000 nM, acima de cerca de 5.000 nM, ou acima de cerca de 10.000 nM.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[0455] Em algumas modalidades, são fornecidas no presente documento composições farmacêuticas que compreendem um composto conforme revelado no presente documento, ou um enantiômero, uma mistura de enantiômeros ou uma mistura de dois ou mais diastereômeros dos mesmos, ou uma forma farmaceuticamente aceitável dos mesmos (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente identificados e um excipiente, diluente, ou veículo farmaceuticamente aceitável, incluindo diluentes e cargas sólidos inertes, solução aquosa estéril e vários solventes orgânicos, intensificadores de permeação, solubilizantes e adjuvantes. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica fornecida no presente documento inclui um segundo agente ativo como um agente terapêutico adicional, (por exemplo, um quimioterápico).

1. FORMULAÇÕES

[0456] As composições farmacêuticas podem ser especialmente formuladas para a administração em forma sólida ou líquida, incluindo aquelas adaptadas para os seguintes: administração oral, por exemplo, sachês (soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas), tabletes (por exemplo, aqueles alvejados para absorção bucal, sublingual e sistêmica), cápsulas, bolus, pós, grânulos, pastas para aplicação à língua, e vias intraduodenais; administração parenteral, incluindo intravenosa, intra-arterial, subcutânea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal ou infusão como, por exemplo, uma solução ou suspensão estéril ou formulação de liberação sustentada; aplicação tópica, por exemplo, como um creme, pomada ou um emplastro de liberação controlada ou aspersão aplicada à pele; de forma intravaginal ou intrarretal, por exemplo, como um pessário, creme, stent ou espuma; de forma sublingual; ocular; pulmonar; liberação local por cateter ou stent; de forma intratecal ou nasal.

[0457] Exemplos de veículos aquosos e não aquosos adequados que podem ser empregados em composições farmacêuticas incluem água, etanol, polióis (como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, e similares), e misturas adequadas dos mesmos, óleos vegetais, como óleo de oliva e ésteres orgânicos injetáveis, como oleato de etila. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento, como lecitina, através da manutenção do tamanho de partícula exigido no caso de

dispersões e através do uso de tensoativos.

[0458] Essas composições também podem conter adjuvantes como conservantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes, agentes dispersantes, lubrificantes e/ou antioxidantes. A prevenção da ação de microrganismos através dos compostos descritos no presente documento pode ser garantida pela inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico e similares. Também pode ser desejado incluir agentes isotônicos, como açúcares, cloreto de sódio, e similares nas composições. Ademais, a absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser ocasionada pela inclusão de agentes que retardam a absorção como monoestearato de alumínio e gelatina.

[0459] Métodos para a preparação dessas formulações ou composições incluem a etapa de colocar em associação um composto descrito no presente documento e/ou o agente quimioterápico com o veículo e, opcionalmente, um ou mais ingredientes auxiliares Em geral, as formulações são preparadas colocando-se um composto em associação de forma uniforme e íntima conforme revelado no presente documento com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos, ou ambos e, então, se necessário, moldando-se o produto.

[0460] Preparações para tais composições farmacêuticas são bem conhecidas na técnica. Consulte, por exemplo, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Décima

Edição, McGraw-Hill, 2002; Pratt e Tailor, eds., Principles of Drug Action, Terceira Edição, Churchill Livingston, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Décima Segunda Edição, McGraw Hill, 2011 ; Goodman and Oilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Décima Edição, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, Vigésima Edição, Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Trigésima Segunda Edição (The Pharmaceutical Press, Londres, 1999); todos os quais estão incorporados em sua totalidade no presente documento a título de referência. Exceto na medida em que qualquer meio excipiente convencional é incompatível com os compostos fornecidos no presente documento, como produzindo-se qualquer efeito biológico indesejado ou, de outro modo, interagindo-se de maneira prejudicial com qualquer/quaisquer outro(s) componente(s) da composição farmaceuticamente aceitável, o uso do excipiente é contemplado para estar dentro do escopo dessa revelação.

[0461] Em algumas modalidades, uma concentração de um ou mais dos compostos fornecidos nas composições farmacêuticas reveladas é menor que cerca de 100%, cerca de 90%, cerca de 80%, cerca de 70%, cerca de 60%, cerca de 50%, cerca de 40%, cerca de 30%, cerca de 20%, cerca de 19%, cerca de 18%, cerca de 17%, cerca de 16%, cerca de 15%, cerca de 14%, cerca de 13%, cerca de 12%, cerca de 11%, cerca de 10%, cerca de 9%, cerca de 8%, cerca de 7%, cerca de 6%, cerca de 5%, cerca de 4%, cerca de 3%, cerca de 2%, cerca de 1%, cerca de 0,5%, cerca de 0,4%, cerca de 0,3%,

cerca de 0,2%, cerca de 0,1%, cerca de 0,09%, cerca de 0,08%, cerca de 0,07%, cerca de 0,06%, cerca de 0,05%, cerca de 0,04%, cerca de 0,03%, cerca de 0,02%, cerca de 0,01%, cerca de 0,009%, cerca de 0,008%, cerca de 0,007%, cerca de 0,006%, cerca de 0,005%, cerca de 0,004%, cerca de 0,003%, cerca de 0,002%, cerca de 0,001%, cerca de 0,0009%, cerca de 0,0008%, cerca de 0,0007%, cerca de 0,0006%, cerca de 0,0005%, cerca de 0,0004%, cerca de 0,0003%, cerca de 0,0002% ou cerca de 0,0001% em p/p, p/v ou v/v.

[0462] Em algumas modalidades, a concentração de um ou mais dos compostos, conforme revelado no presente documento, é maior que cerca de 90%, cerca de 80%, cerca de 70%, cerca de 60%, cerca de 50%, cerca de 40%, cerca de 30%, cerca de 20%, cerca de 19,75%, cerca de 19,50%, cerca de 19,25%, cerca de 19%, cerca de 18,75%, cerca de 18,50%, cerca de 18,25%, cerca de 18%, cerca de 17,75%, cerca de 17,50%, cerca de 17,25%, cerca de 17%, cerca de 16,75%, cerca de 16,50%, cerca de 16,25%, cerca de 16%, cerca de 15,75%, cerca de 15,50%, cerca de 15,25%, cerca de 15%, cerca de 14,75%, cerca de 14,50%, cerca de 14,25%, cerca de 14%, cerca de 13,75%, cerca de 13,50%, cerca de 13,25%, cerca de 13%, cerca de 12,75%, cerca de 12,50%, cerca de 12,25%, cerca de 12%, cerca de 11,75%, cerca de 11,50%, cerca de 11,25%, cerca de 11%, cerca de 10,75%, cerca de 10,50%, cerca de 10,25%, cerca de 10%, cerca de 9,75%, cerca de 9,50%, cerca de 9,25%, cerca de 9%, cerca de 8,75%, cerca de 8,50%, cerca de 8,25%, cerca de 8%, cerca de 7,75%, cerca de 7,50%, cerca de 7,25%, cerca de 7%, cerca de 6,75%, cerca

de 6,50%, cerca de 6,25%, cerca de 6%, cerca de 5,75%, cerca de 5,50%, cerca de 5,25%, cerca de 5%, cerca de 4,75%, cerca de 4,50%, cerca de 4,25%, cerca de 4%, cerca de 3,75%, cerca de 3,50%, cerca de 3,25%, cerca de 3%, cerca de 2,75%, cerca de 2,50%, cerca de 2,25%, cerca de 2%, cerca de 1,75%, cerca de 1,50%, cerca de 1,25%, cerca de 1%, cerca de 0,5%, cerca de 0,4%, cerca de 0,3%, cerca de 0,2%, cerca de 0,1%, cerca de 0,09%, cerca de 0,08%, cerca de 0,07%, cerca de 0,06%, cerca de 0,05%, cerca de 0,04%, cerca de 0,03%, cerca de 0,02%, cerca de 0,01%, cerca de 0,009%, cerca de 0,008%, cerca de 0,007%, cerca de 0,006%, cerca de 0,005%, cerca de 0,004%, cerca de 0,003%, cerca de 0,002%, cerca de 0,001%, cerca de 0,0009%, cerca de 0,0008%, cerca de 0,0007%, cerca de 0,0006%, cerca de 0,0005%, cerca de 0,0004%, cerca de 0,0003%, cerca de 0,0002% ou cerca de 0,0001% em p/p, p/v ou v/v.

[0463] Em algumas modalidades, a concentração de um ou mais dos compostos, conforme revelado no presente documento, está na faixa de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 50%, aproximadamente 0,001% a aproximadamente 40%, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 30%, aproximadamente 0,02% a aproximadamente 29%, aproximadamente 0,03% a aproximadamente 28%, aproximadamente 0,04% a aproximadamente 27%, aproximadamente 0,05% a aproximadamente 26%, aproximadamente 0,06% a aproximadamente 25%, aproximadamente 0,07% a aproximadamente 24%, aproximadamente 0,08% a aproximadamente 23%, aproximadamente 0,09% a aproximadamente 22%, aproximadamente 0,1% a

aproximadamente 21%, aproximadamente 0,2% a aproximadamente 20%, aproximadamente 0,3% a aproximadamente 19%, aproximadamente 0,4% a aproximadamente 18%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 17%, aproximadamente 0,6% a aproximadamente 16%, aproximadamente 0,7% a aproximadamente 15%, aproximadamente 0,8% a aproximadamente 14%, aproximadamente 0,9% a aproximadamente 12% ou aproximadamente 1% a aproximadamente 10% em p/p, p/v ou v/v.

[0464] Em algumas modalidades, a concentração de um ou mais dos compostos, conforme revelado no presente documento, está na faixa de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0,02% a aproximadamente 4.5%, aproximadamente 0,03% a aproximadamente 4%, aproximadamente 0,04% a aproximadamente 3.5%, aproximadamente 0,05% a aproximadamente 3%, aproximadamente 0,06% a aproximadamente 2.5%, aproximadamente 0,07% a aproximadamente 2%, aproximadamente 0,08% a aproximadamente 1.5%, aproximadamente 0,09% a aproximadamente 1% ou aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,9% em p/p, p/v ou v/v.

[0465] Em algumas modalidades, a quantidade de um ou mais dos compostos, conforme revelado no presente documento, é igual a ou menos que cerca de 10 g, cerca de 9,5 g, cerca de 9,0 g, cerca de 8,5 g, cerca de 8,0 g, cerca de 7,5 g, cerca de 7,0 g, cerca de 6,5 g, cerca de 6,0 g, cerca de 5,5 g, cerca de 5,0 g, cerca de 4,5 g, cerca de 4,0 g, cerca de 3,5 g, cerca de 3,0 g, cerca de 2,5 g, cerca de

2,0 g, cerca de 1,5 g, cerca de 1,0 g, cerca de 0,95 g, cerca de 0,9 g, cerca de 0,85 g, cerca de 0,8 g, cerca de 0,75 g, cerca de 0,7 g, cerca de 0,65 g, cerca de 0,6 g, cerca de 0,55 g, cerca de 0,5 g, cerca de 0,45 g, cerca de 0,4 g, cerca de 0,35 g, cerca de 0,3 g, cerca de 0,25 g, cerca de 0,2 g, cerca de 0,15 g, cerca de 0,1 g, cerca de 0,09 g, cerca de 0,08 g, cerca de 0,07 g, cerca de 0,06 g, cerca de 0,05 g, cerca de 0,04 g, cerca de 0,03 g, cerca de 0,02 g, cerca de 0,01 g, cerca de 0,009 g, cerca de 0,008 g, cerca de 0,007 g, cerca de 0,006 g, cerca de 0,005 g, cerca de 0,004 g, cerca de 0,003 g, cerca de 0,002 g, cerca de 0,001 g, cerca de 0,0009 g, cerca de 0,0008 g, cerca de 0,0007 g, cerca de 0,0006 g, cerca de 0,0005 g, cerca de 0,0004 g, cerca de 0,0003 g, cerca de 0,0002 g ou cerca de 0,0001 g.

[0466] Em algumas modalidades, a quantidade de um ou mais dos compostos, conforme revelado no presente documento, é maior que cerca de 0,0001 g, cerca de 0,0002 g, cerca de 0,0003 g, cerca de 0,0004 g, cerca de 0,0005 g, cerca de 0,0006 g, cerca de 0,0007 g, cerca de 0,0008 g, cerca de 0,0009 g, cerca de 0,001 g, cerca de 0,0015 g, cerca de 0,002 g, cerca de 0,0025 g, cerca de 0,003 g, cerca de 0,0035 g, cerca de 0,004 g, cerca de 0,0045 g, cerca de 0,005 g, cerca de 0,0055 g, cerca de 0,006 g, cerca de 0,0065 g, cerca de 0,007 g, cerca de 0,0075 g, cerca de 0,008 g, cerca de 0,0085 g, cerca de 0,009 g, cerca de 0,0095 g, cerca de 0,01 g, cerca de 0,015 g, cerca de 0,02 g, cerca de 0,025 g, cerca de 0,03 g, cerca de 0,035 g,

cerca de 0,04 g, cerca de 0,045 g, cerca de 0,05 g, cerca de 0,055 g, cerca de 0,06 g, cerca de 0,065 g, cerca de 0,07 g, cerca de 0,075 g, cerca de 0,08 g, cerca de 0,085 g, cerca de 0,09 g, cerca de 0,095 g, cerca de 0,1 g, cerca de 0,15 g, cerca de 0,2 g, cerca de 0,25 g, cerca de 0,3 g, cerca de 0,35 g, cerca de 0,4 g, cerca de 0,45 g, cerca de 0,5 g, cerca de 0,55 g, cerca de 0,6 g, cerca de 0,65 g, cerca de 0,7 g, cerca de 0,75 g, cerca de 0,8 g, cerca de 0,85 g, cerca de 0,9 g, cerca de 0,95 g, cerca de 1 g, cerca de 1,5 g, cerca de 2 g, cerca de 2,5 g, cerca de 3 g, cerca de 3,5 g, cerca de 4 g, cerca de 4,5 g, cerca de 5 g, cerca de 5,5 g, cerca de 6 g, cerca de 6,5 g, cerca de 7 g, cerca de 7,5 g, cerca de 8 g, cerca de 8,5 g, cerca de 9 g, cerca de 9,5 g ou cerca de 10 g.

[0467] Em algumas modalidades, a quantidade de um ou mais dos compostos, conforme revelado no presente documento, está na faixa de cerca de 0,0001 a cerca de 10 g, cerca de 0,0005 a cerca de 9 g, cerca de 0,001 a cerca de 8 g, cerca de 0,005 a cerca de 7 g, cerca de 0,01 a cerca de 6 g, cerca de 0,05 a cerca de 5 g, cerca de 0,1 a cerca de 4 g, cerca de 0,5 a cerca de 4 g ou cerca de 1 a cerca de 3 g.

1A. FORMULAÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL

[0468] Em algumas modalidades, são fornecidas no presente documento composições farmacêuticas para administração oral contendo um composto conforme revelado no presente documento, e um excipiente farmacêutico adequado para administração oral. Em algumas modalidades, são fornecidas no presente documento composições farmacêuticas

para administração oral contendo: (i) uma quantidade eficaz de um composto revelado; opcionalmente (ii) uma quantidade eficaz de um ou mais segundos agentes; e (iii) um ou mais excipientes farmacêuticos adequados para administração oral. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica contém adicionalmente: (iv) uma quantidade eficaz de um terceiro agente.

[0469] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica pode ser uma composição farmacêutica líquida adequada para consumo oral. Composições farmacêuticas adequadas para administração oral podem ser apresentadas como formas de dosagem distintas, tais como cápsulas, pílulas, tabletes, líquidos ou aspersões em aerossol, cada uma, contendo uma quantidade predeterminada de um ingrediente ativo como um pó ou em grânulos, uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso, uma emulsão de óleo em água ou uma emulsão liquida de água em óleo. Tais formas de dosagem podem ser preparadas por qualquer um dos métodos de farmácia, porém, todos os métodos incluem a etapa de colocar o ingrediente ativo em associação com o carreador, que constitui um ou mais ingredientes. Em geral, as composições farmacêuticas são preparadas misturando-se de maneira uniforme e íntima o ingrediente ativo com carreadores líquidos ou carreadores sólidos finamente divididos ou ambos e, então, caso necessário, conformar o produto na apresentação desejada. Por exemplo, um tablete pode ser preparado por compressão ou moldagem, opcionalmente, com um ou mais ingredientes acessórios. Os

tabletes comprimidos podem ser preparados comprimindo-se em uma máquina adequada o ingrediente ativo em uma forma de fluxo livre, tal como pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um excipiente, tal como, porém, sem limitação, um ligante, um lubrificante, um diluente inerte e/ou um agente ativo de superfície ou dispersante. Os tabletes moldados podem ser produzidos por moldagem em uma máquina adequada de uma mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte.

[0470] A presente revelação abrange adicionalmente composições farmacêuticas e formas de dosagem anidras que compreendem um ingrediente ativo, já que a água pode facilitar a degradação de alguns compostos. Por exemplo, água pode ser adicionada (por exemplo, cerca de 5%) na técnica farmacêutica como um meio para simular armazenamento em longo prazo a fim de determinar características, tais como vida de prateleira ou a estabilidade de formulações ao longo do tempo. As composições farmacêuticas e formas de dosagem anidras podem ser preparadas com o uso de ingredientes anidros ou contendo baixa hidratação e condições de baixa hidratação ou baixa umidade. Por exemplo, composições farmacêuticas e formas de dosagem que contêm lactose podem se tornar anidras se contato substancial com hidratação e/ou umidade durante a fabricação, embalagem e/ou armazenamento for esperado. Uma composição farmacêutica anidra pode ser preparada e armazenada de modo que sua natureza anidra seja mantida. Consequentemente, as composições farmacêuticas anidras podem

ser embaladas com o uso de materiais conhecidos por impedir a exposição à água de modo que os mesmos possam ser incluídos em kits de fórmulas adequados. Os exemplos de embalagem adequada incluem, porém, sem limitação, folhas hermeticamente vedadas, plástico ou similar, recipientes de dose unitária, embalagens blister e embalagem em tiras.

[0471] Um ingrediente ativo pode ser combinado em uma mistura íntima com um carreador farmacêutico de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencionais. O carreador pode adotar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Na preparação das composições farmacêuticas para uma forma de dosagem oral, qualquer um dos meios farmacêuticos usuais pode ser empregado como carreadores, tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois, agentes flavorizantes, conservantes, agentes de cor e similares, no caso de preparações líquidas orais (tais como suspensões, soluções e elixires) ou aerossóis; ou carreadores, tais como amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, ligantes e agentes desintegradores podem ser usados no caso de preparações sólidas orais, em algumas modalidades, sem empregar o uso de lactose. Por exemplo, os carreadores adequados incluem pós, cápsulas e tabletes, nas preparações orais sólidas. Em algumas modalidades, tabletes podem ser revestidos por técnicas aquosas ou não aquosas adequadas.

[0472] Os ligantes adequados para uso em

composições farmacêuticas e formas de dosagem incluem, porém, sem limitação, amido de milho, amido de batata ou outros amidos, gelatina, gomas naturais e sintéticas, tais como acácia, alginato de sódio, ácido algínico outros alginatos, tragacanto em pó, goma guar, celulose e seus derivados (por exemplo, etil celulose, acetato de celulose, carboximetil celulose de cálcio, carboximetil celulose de sódio), polivinil pirrolidona, metil celulose, amido pré-gelatinizado, hidroxipropil metil celulose, celulose microcristalina e misturas dos mesmos.

[0473] Os exemplos de cargas adequadas para uso nas composições farmacêuticas e formas de dosagem reveladas no presente documento incluem, porém, sem limitação, talco, carbonato de cálcio (por exemplo, grânulos ou pó), celulose microcristalina, celulose em pó, dextratos, caulim, manitol, ácido silícico, sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos.

[0474] Os desintegradores podem ser usados nas composições farmacêuticas, conforme fornecido no presente documento, para fornecer tabletes que se desintegram quando expostos a um ambiente aquoso. Desintegrador demais pode produzir tabletes que podem se desintegrar na garrafa. Muito pouco, pode ser insuficiente para a desintegração ocorrer e, desse modo, pode alterar a taxa e grau de liberação do(s) ingrediente(s) ativo(s) proveniente(s) da forma de dosagem. Desse modo, uma quantidade suficiente de desintegrador que não é nem muito pouca nem demais para alterar prejudicialmente a liberação do(s) ingrediente(s) ativo(s)

pode ser usada para formar as formas de dosagem dos compostos revelados no presente documento. A quantidade de desintegrador usado pode variar com base no tipo de formulação e no modo de administração, e pode ser prontamente discernível para aqueles de habilidade comum na técnica. Cerca de 0,5 a cerca de 15 por cento em peso de desintegrador ou cerca de 1 a cerca de 5 por cento em peso de desintegrador, podem ser usados na composição farmacêutica. Os desintegradores que podem ser usados para formar composições farmacêuticas e formas de dosagem incluem, porém, sem limitação, ágar, ácido algínico, carbonato de cálcio, celulose microcristalina, croscarmelose de sódio, crospovidona, polacrilina de potássio, amido glicolato de sódio, amido de batata ou tapioca, outros amidos, amido pré-gelatinizado, outros amidos, argilas, outras alginas, outras celuloses, gomas ou misturas dos mesmos.

[0475] Lubrificantes que podem ser usados para formar composições farmacêuticas e formas de dosagem incluem, porém, sem limitação, estearato de cálcio, estearato de magnésio, óleo mineral, óleo mineral leve, glicerina, sorbitol, manitol, polietileno glicol, outros glicóis, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, óleo vegetal hidrogenado (por exemplo, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de girassol, óleo de gergelim, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja), estearato de zinco, oleato de etila, etilaurato, ágar ou misturas dos mesmos. Lubrificantes adicionais incluem, por

exemplo, um sílica-gel siloide, um aerossol coagulado de sílica sintética ou misturas dos mesmos. Um lubrificante pode ser opcionalmente adicionado, em uma quantidade menor que cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica.

[0476] Quando suspensões aquosas e/ou elixires são desejados para administração oral, o ingrediente ativo nos mesmos pode ser combinado com vários agentes adoçantes ou flavorizantes, matéria corante ou corantes e, por exemplo, agentes emulsificantes e/ou de suspensão, em conjunto com tais diluentes como água, etanol, propileno glicol, glicerina e várias combinações dos mesmos.

[0477] Os tabletes podem ser não revestidos ou revestidos por técnicas conhecidas por retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e, desse modo, fornecer uma ação prolongada por um período mais longo. Por exemplo, um material de retardamento, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser empregado. As formulações para uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura, em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina macia, em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

[0478] Os tensoativos que podem ser usados para formar composições farmacêuticas e formas de dosagem incluem, porém, sem limitação, tensoativos hidrofílicos,

tensoativos lipofílicos e misturas dos mesmos. Ou seja, uma mistura de tensoativos hidrofílicos pode ser empregada, uma mistura de tensoativos lipofílicos pode ser empregada ou uma mistura de pelo menos um tensoativo hidrofílico e pelo menos um tensoativo lipofílico pode ser empregada.

[0479] Um tensoativo hidrofílico adequado pode ter geralmente valor de EHL de pelo menos cerca de 10, enquanto tensoativos lipofílicos adequados podem ter geralmente um valor de EHL menor que cerca de 10. Um parâmetro empírico usado para caracterizar a hidrofilicidade e hidrofobicidade relativas de compostos anfifílicos não iônicos é o equilíbrio hidrofílico-lipofílico (valor de "EHL"). Tensoativos com valores de EHL mais baixos são mais lipofílicos ou hidrofóbicos, e têm maior solubilidade em óleos, enquanto os tensoativos com valores de EHL mais altos são mais hidrofílicos, e têm maior solubilidade em soluções aquosas. Tensoativos hidrofílicos geralmente são considerados como aqueles compostos que têm um valor de EHL maior que cerca de 10, assim como compostos aniônicos, catiônicos ou zwitteriônicos para os quais a escala de EHL geralmente não é aplicável. De maneira similar, os tensoativos lipofílicos (isto é, hidrofóbicos) são compostos que têm um valor de EHL igual a ou menor que cerca de 10. Entretanto, o valor de EHL de um tensoativo é meramente um guia aproximado geralmente usado para permitir a formulação de emulsões industriais, farmacêuticas e cosméticas.

[0480] Os tensoativos hidrofílicos podem ser tanto iônicos como não iônicos. Os tensoativos iônicos

adequados incluem, porém, sem limitação, sais de alquilamônio; sais de ácido fusídico; derivados de ácido graxo de aminoácidos, oligopeptídeos e polipeptídeos; derivados de glicerídeo de aminoácidos, oligopeptídeos e polipeptídeos; lecitinas e lecitinas hidrogenadas; lisolecitinas e lisolecitinas hidrogenadas; fosfolipídeos e derivados dos mesmos; lisofosfolipídeos e derivados dos mesmos; sais de éster de ácido graxo de carnitina; sais de alquilsulfatos; sais de ácido graxo; docusato de sódio; acilactilatos; ésteres de ácido tartárico mono e diacetilados de mono e diglicerídeos; mono e diglicerídeos succinilados; ésteres de ácido cítrico de mono e diglicerídeos; e misturas dos mesmos.

[0481] Dentro do grupo mencionado acima, os tensoativos iônicos incluem, a título de exemplo: lecitinas, lisolecitina, fosfolipídeos, lisofosfolipídeos e derivados dos mesmos; sais de éster de ácido graxo de carnitina; sais de alquilsulfatos; sais de ácido graxo; docusato de sódio; acilactilatos; ésteres de ácido tartárico mono e diacetilados de mono e diglicerídeos; mono e diglicerídeos succinilados; ésteres de ácido cítrico de mono e diglicerídeos; e misturas dos mesmos.

[0482] Os tensoativos iônicos podem ser as formas ionizadas de lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-

fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, ésteres lactílicos de ácidos graxos, estearoil-2-lactilato, estearoil lactilato, monoglicerídeos succinilados, ésteres de ácido tartárico mono/diacetilados de mono/diglicerídeos, ésteres de ácido cítrico de mono/diglicerídeos, colilsarcosina, caproato, caprilato, caprato, laurato, miristato, palmitato, oleato, ricinoleato, linoleato, linolenato, estearato, lauril sulfato, teracecil sulfato, docusato, lauroil carnitinas, palmitoil carnitinas, miristoil carnitinas e sais e misturas dos mesmos.

[0483] Os tensoativos não iônicos hidrofílicos podem incluir, porém, sem limitação, alquilglicosídeos; alquilmaltosídeos; alquiltioglicosídeos; lauril macrogolglicerídeos; éteres alquílicos de polioxialquileno, tais como éteres alquílicos de polietileno glicol; alquil fenóis de polioxialquileno, tais como alquil fenóis de polietileno glicol; ésteres de ácido graxo de alquil fenol polioxialquileno, tais como monoésteres de ácidos graxos de polietileno glicol e diésteres de ácidos graxos de polietileno glicol; ésteres de ácido graxo de glicerol de polietileno glicol; ésteres de ácido graxo de poliglicerol; ésteres de ácido graxo de polioxialquileno sorbitano, tais como ésteres de ácido graxo de polietileno glicol sorbitano; produtos de transesterificação hidrofílicos de um poliol com pelo menos um membro de glicerídeos, óleos vegetais, óleos vegetais hidrogenados, ácidos graxos e esteróis; esteróis de polioxietileno, derivados e análogos dos mesmos; vitaminas polioxietiladas e derivados das mesmas; copolímeros em bloco

de polioxietileno-polioxipropileno; e misturas dos mesmos; ésteres de ácido graxo de polietileno glicol sorbitano e produtos de transesterificação hidrofílicos de poliol com pelo menos um membro de triglicerídeos, óleos vegetais e óleos vegetais hidrogenados. O poliol pode ser glicerol, etileno glicol, polietileno glicol, sorbitol, propileno glicol, pentaeritritol ou um sacarídeo.

[0484] Outros tensoativos não iônicos hidrofílicos incluem, sem limitação, PEG-10 laurato, PEG-12 laurato, PEG-20 laurato, PEG-32 laurato, PEG-32 dilaurato, PEG-12 oleato, PEG-15 oleato, PEG-20 oleato, PEG-20 dioleato, PEG-32 oleato, PEG-200 oleato, PEG-400 oleato, PEG-15 estearato, PEG-32 diestearato, PEG-40 estearato, PEG-100 estearato, PEG-20 dilaurato, PEG-25 trioleato de glicerila, PEG-32 dioleato, PEG-20 laurato de glicerila, PEG-30 laurato de glicerila, PEG-20 estearato de glicerila, PEG-20 oleato de glicerila, PEG-30 oleato de glicerila, PEG-30 laurato de glicerila, PEG-40 laurato de glicerila, PEG-40 óleo de caroço de palma, PEG-50 óleo de rícino hidrogenado, PEG-40 óleo de rícino, PEG-35 óleo de rícino, PEG-60 óleo de rícino, PEG-40 óleo de rícino hidrogenado, PEG-60 óleo de rícino hidrogenado, PEG-60 óleo de milho, PEG-6 glicerídeos de caprato/caprilato, PEG-8 glicerídeos de caprato/caprilato, laurato de poliglicerila-10, PEG-30 colesterol, PEG-25 fitoesterol, PEG-30 esterol de soja, PEG-20 trioleato, PEG-40 oleato de sorbitano, PEG-80 laurato de sorbitano, polissorbato 20, polissorbato 80, POE-9 éter laurílico, POE-23 éter laurílico, POE-10 éter oleílico, POE-

20 éter oleílico, POE-20 éter estearílico, PEG-100 succinato de tocoferila, PEG-24 colesterol, oleato de poliglicerila-10, Tween 40, Tween 60, monoestearato de sacarose, monolaurato de sacarose, monopalmitato de sacarose, séries de PEG 10-100 nonilfenol, séries de PEG 15-100 octilfenol e poloxâmeros.

[0485] Os tensoativos lipofílicos adequados incluem, somente a título de exemplo: álcoois graxos; ésteres de ácido graxo de glicerol; ésteres de ácido graxo de glicerol acetilado; ésteres de ácidos graxos de álcool inferior; ésteres de ácido graxo de propileno glicol; ésteres de ácido graxo de sorbitano; ésteres de ácido graxo de polietileno glicol sorbitano; esteróis e derivados de esterol; esteróis polioxietilados e derivados de esterol; éteres alquílicos de polietileno glicol; ésteres de açúcar; éteres de açúcar; ácido láctico derivados de mono e diglicerídeos; produtos de transesterificação hidrofóbicos de um poliol com pelo menos um membro de glicerídeos, óleos vegetais, óleos vegetais hidrogenados, ácidos graxos e esteróis; vitaminas solúveis em óleo/derivados de vitamina; e misturas dos mesmos. Dentro desse grupo, exemplos não limitadores de tensoativos lipofílicos incluem ésteres de ácido graxo de glicerol, ésteres de ácido graxo de propileno glicol e misturas dos mesmos, ou são produtos de transesterificação hidrofóbicos de um poliol com pelo menos um membro de óleos vegetais, óleos vegetais hidrogenados e triglicerídeos.

[0486] Em uma modalidade, a composição

farmacêutica pode incluir um solubilizante para assegurar a boa solubilização e/ou dissolução de um composto, conforme fornecido no presente documento, e para minimizar a precipitação do composto. Isso pode ser especialmente importante para composições farmacêuticas para uso não oral, por exemplo, composições farmacêuticas para injeção. Um solubilizante também pode ser adicionado para aumentar a solubilidade do fármaco hidrofílico e/ou outros componentes, tais como tensoativos, ou para manter a composição farmacêutica como uma solução ou dispersão estável ou homogênea.

[0487] Os exemplos de solubilizantes adequados incluem, porém, sem limitação, o seguinte: álcoois e polióis, tais como etanol, isopropanol, butanol, álcool benzílico, etileno glicol, propileno glicol, butanodióis e isômeros dos mesmos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, transcutol, isossorbida de dimetila, polietileno glicol, polipropileno glicol, álcool polivinílico, hidroxipropil metilcelulose e outros derivados de celulose, ciclodextrinas e derivados de ciclodextrina; éteres de polietileno glicóis que têm um peso molecular médio de cerca de 200 a cerca de 6.000, tal como éter PEG de álcool tetraidrofurfurílico (glicofurol) ou PEG metóxi; amidas e outros compostos contendo nitrogênio, tais como 2-pirrolidona, 2-piperidona, ε-caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroxialquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida e polivinilpirrolidona; ésteres, tais como propionato de

etila, tributilcitrato, trietilcitrato de acetila, tributil citrato de acetila, trietilcitrato, oleato de etila, caprilato de etila, butirato de etil, triacetina, monoacetato de propileno glicol, diacetato de propileno glicol, ε-caprolactona e isômeros dos mesmos, δ-valerolactona e isômeros dos mesmos, β-butirolactona e isômeros dos mesmos; e outros solubilizantes conhecidos na técnica, tais como acetamida de dimetila, isossorbida de dimetila, N-metil pirrolidonas, monooctanoína, éter monoetílico de dietileno glicol e água.

[0488] Misturas de solubilizantes também podem ser usadas. Os exemplos incluem, porém, sem limitação, triacetina, trietilcitrato, oleato de etila, caprilato de etila, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil ciclodextrinas, etanol, polietileno glicol 200-100, glicofurol, transcutol, propileno glicol e isossorbida de dimetila. Em algumas modalidades, os solubilizantes incluem sorbitol, glicerol, triacetina, álcool etílico, PEG-400, glicofurol e propileno glicol.

[0489] A quantidade de solubilizante que pode ser incluída não é particularmente limitada. A quantidade de um dado solubilizante pode ser limitada a uma quantidade bioaceitável, que pode ser prontamente determinada por alguém versado na técnica. Em algumas circunstâncias, pode ser vantajoso incluir quantidades de solubilizantes muito superiores de quantidades bioaceitáveis, por exemplo, para

maximizar a concentração do fármaco, com o solubilizante em excesso removido antes de fornecer a composição farmacêutica para um indivíduo com o uso de técnicas convencionais, tal como destilação ou evaporação. Desse modo, se presente, o solubilizante pode ter uma razão de peso de cerca de 10%, 25%, 50%, 100% ou até cerca de 200% em peso, com base no peso combinado do fármaco e outros excipientes. Se desejado, quantidades muito pequenas de solubilizante também podem ser usadas, tal como cerca de 5%, 2%, 1% ou ainda menos. De maneira típica, o solubilizante pode estar presente em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 100%o, de maneira mais típica, cerca de 5% a cerca de 25% em peso.

[0490] A composição farmacêutica pode incluir adicionalmente um ou mais aditivos e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Tais aditivos e excipientes incluem, sem limitação, removedores de pegajosidade, agentes antiespumantes, agentes de tamponamento, polímeros, antioxidantes, conservantes, agentes quelantes, viscomoduladores, tonificantes, flavorizantes, corantes, óleos, odorizantes, opacificantes, agentes de suspensão, ligantes, cargas, plastificantes, lubrificantes e misturas dos mesmos.

[0491] Os conservantes exemplificativos podem incluir antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes de álcool, conservantes ácidos e outros conservantes. Os antioxidantes exemplificativos incluem, porém, sem limitação, alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de

ascorbila, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabissulfito de potássio, ácido propiônico, galato de propila, ascorbato de sódio, bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio e sulfito de sódio. Os agentes quelantes exemplificativos incluem ácido etilenodiamina tetra-acético (EDTA), monoidrato de ácido cítrico, edetato disódico, edetato dipotássico, ácido edético, ácido fumárico, ácido málico, ácido fosfórico, edetato de sódio, ácido tartárico e edetato trissódico. Os conservantes antimicrobianos exemplificativos incluem, porém, sem limitação, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, álcool benzílico, bronopol, cetrimida, cloreto de cetilpiridínio, clorexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, álcool etílico, glicerina, hexetidina, imidureia, fenol, fenoxietanol, álcool feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propileno glicol, e timerosal. Os conservantes antifúgicos exemplificativos incluem, porém, sem limitação, butil parabeno, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potássio, sorbato de potássio, benzoato de sódio, propionato de sódio e ácido sórbico. Os conservantes de álcool exemplificativos incluem, porém, sem limitação, etanol, polietileno glicol, fenol, compostos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato e álcool feniletílico. Os conservantes ácidos exemplificativos incluem, porém, sem limitação, vitamina A, vitamina C, vitamina E, betacaroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido desidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico e ácido

fítico. Outros conservantes incluem, porém, sem limitação, tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilenodiamina, lauril sulfato de sódio (SLS), éter laurílico sulfato de sódio (SLES), bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio, sulfito de potássio, metabissulfito de potássio, Glydant Plus, Phenonip, metilparabeno, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon e Euxyl. Em determinadas modalidades, o conservante é um antioxidante. Em outras modalidades, o conservante é um agente quelante.

[0492] Os óleos exemplificativos incluem, porém, sem limitação, amêndoa, caroço de damasco, abacate, babaçu, bergamota, semente de groselha negra, borragem, oxicedro, camomila, canola, cominho, carnaúba, rícino, canela, manteiga de cacau, coco, fígado de bacalhau, café, milho, semente de algodão, ema, eucalipto, prímula da noite, peixe, semente de linho, gerânio, abóbora, semente de uva, avelã, hissopo, miristato de isopropila, jojoba, noz de kukui, lavandina, lavanda, limão, litsea cubeba, noz de macadâmia, malva, semente de manga, semente de limnato, marta, noz-moscada, oliva, laranja, olho de vidro laranja, palma, caroço de palma, caroço de pêssego, amendoim, semente de papoula, semente de abóbora, semente de colza, farelo de arroz, alecrim, açafrão, sândalo, sasquana, segurelha, espinheiro do mar, gergelim, manteiga de carité, silicone, soja, girassol, árvore do chá, cardo, camélia, vetiver, noz e óleos de germe de trigo. Os óleos exemplificativos

incluem, porém, sem limitação, estearato de butila, triglicerídeo caprílico, triglicerídeo cáprico, ciclometicona, sebacato de dietila, dimeticona 360, miristato de isopropila, óleo mineral, octildodecanol, álcool oleílico, óleo de silicone e combinações dos mesmos.

[0493] Além disso, um ácido ou uma base pode ser incorporado na composição farmacêutica para facilitar o processamento, para melhorar a estabilidade ou por outras razões. Os exemplos de bases farmaceuticamente aceitáveis incluem aminoácidos, ésteres de aminoácido, hidróxido de amônio, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, carbonato sódico de hidrogênio, hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio, hidróxido de magnésio, silicato de magnésio e alumínio, silicato de alumínio sintético, hidrocalcita sintética, hidróxido de magnésio e alumínio, diisopropiletilamina, etanolamina, etilenodiamina, trietanolamina, trietilamina, triisopropanolamina, trimetilamina, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) e similares. As bases que são sais de um ácido farmaceuticamente aceitável também são adequadas, tais como ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácido alcano sulfônico, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbônico, ácido cítrico, ácidos graxos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucônico, ácido hidroquinossulfônico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfônico, ácido propiônico, ácido p-

toluenossulfônico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tânico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido tolueno sulfônico, ácido úrico e similares. Sais de ácidos polipróticos, tais como fosfato de sódio, hidrogenofosfato dissódico e di-hidrogenofosfato de sódio também podem ser usados. Quando a base for um sal, o cátion pode ser qualquer cátion conveniente e farmaceuticamente aceitável, tais como amônio, metais alcalinos, metais alcalinoterrosos e similares. Os exemplos podem incluir, porém, sem limitação, sódio, potássio, lítio, magnésio, cálcio e amônio.

[0494] Os ácidos adequados são ácidos orgânicos ou inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis. Os exemplos de ácidos inorgânicos adequados incluem ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico e similares. Os exemplos de ácidos orgânicos adequados incluem ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácidos alcanossulfônicos, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbônico, ácido cítrico, ácidos graxos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucônico, ácido hidroquinossulfônico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanossulfônico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfônico, ácido propiônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tânico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido tolueno sulfônico, ácido úrico e

similares.

1B. FORMULAÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL

[0495] Em algumas modalidades, são fornecidas no presente documento composições farmacêuticas para administração parenteral que contém um composto conforme revelado no presente documento, e um excipiente farmacêutico adequado para administração parenteral. Em algumas modalidades, são fornecidas no presente documento composições farmacêuticas para administração parenteral que contém: (i) uma quantidade eficaz de um composto revelado; opcionalmente (ii) uma quantidade eficaz de um ou mais segundos agentes; e (iii) um ou mais excipientes farmacêuticos adequados para administração parenteral. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica contém adicionalmente: (iv) uma quantidade eficaz de um terceiro agente.

[0496] As formas nas quais as composições farmacêuticas reveladas podem ser incorporadas para administração por injeção incluem suspensões ou emulsões aquosas ou oleosas com óleo de gergelim, óleo de milho, óleo de semente de algodão ou óleo de amendoim, assim como elixires, manitol, dextrose, ou uma solução aquosa estéril e veículos farmacêuticos similares.

[0497] As soluções aquosas em solução salina também são convencionalmente usadas para injeção. Etanol, glicerol, propileno glicol, polietileno glicol líquido e similares (e misturas adequadas dos mesmos), derivados de ciclodextrina e óleos vegetais também podem ser empregados.

[0498] As soluções aquosas em solução salina também são convencionalmente usadas para injeção. Etanol, glicerol, propileno glicol, polietileno glicol líquido e similares (e misturas adequadas dos mesmos), derivados de ciclodextrina e óleos vegetais também podem ser empregados. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, com o uso de um revestimento, tal como lecitina, para a manutenção do tamanho de partícula necessário no caso dispersão e com o uso de tensoativos. A prevenção da ação de microrganismos pode ser conseguida por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal e similares.

[0499] As soluções injetáveis estéreis são preparadas incorporando-se um composto, conforme revelado no presente documento, na quantidade necessária no solvente adequado com vários outros ingredientes conforme enumerados acima, conforme adequado, seguido de esterilização por filtração. Geralmente, as dispersões são preparadas incorporando-se os vários ingredientes ativos esterilizados em um veículo estéril que contém o meio de dispersão básico e os outros ingredientes adequados a partir daqueles enumerados acima. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, determinados métodos de preparação são técnicas de secagem a vácuo e secagem por congelamento que rendem um pó do ingrediente ativo mais qualquer ingrediente adicional a partir de uma solução estéril previamente filtrada do mesmo.

[0500] As formulações injetáveis podem ser

esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção bacteriana ou incorporando-se agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes do uso. As composições injetáveis podem conter de cerca de 0,1 a cerca de 5% em p/p de um composto, conforme revelado no presente documento.

1C. FORMULAÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO TÓPICA

[0501] Em algumas modalidades, são fornecidas no presente documento composições farmacêuticas para administração tópica (por exemplo, transdérmica) contendo um composto, conforme revelado no presente documento, e um excipiente farmacêutico adequado para administração tópica. Em algumas modalidades, são fornecidas no presente documento composições farmacêuticas para administração tópica que contém: (i) uma quantidade eficaz de um composto revelado; opcionalmente (ii) uma quantidade eficaz de um ou mais segundos agentes; e (iii) um ou mais excipientes farmacêuticos adequados para administração tópica. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica contém adicionalmente: (iv) uma quantidade eficaz de um terceiro agente.

[0502] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser formuladas em preparações em formas sólidas, semissólidas ou líquidas adequadas para administração local ou tópica, tais como géis, geleias solúveis em água, cremes, loções, suspensões, espumas, pós, pastas fluidas, pomadas, soluções, óleos, pastas,

supositórios, aspersões, emulsões, soluções salinas, soluções à base de dimetilsulfóxido (DMSO). Em geral, os carreadores com densidades mais altas têm capacidade para fornecer uma área com uma exposição prolongada aos ingredientes ativos. Em contraste, uma formulação de solução pode fornecer exposição mais imediata do ingrediente ativo à área escolhida.

[0503] As composições farmacêuticas também podem compreender carreadores ou excipientes de fase sólida ou de gel ou, que são compostos que permitem a penetração aumentada de, ou auxiliam na entrega de moléculas terapêuticas através da barreira de permeabilidade de estrato córneo da pele. Existem muitas dessas moléculas de acentuação de penetração conhecidas para aqueles versados na técnica da formulação tópica. Os exemplos de tais carreadores e excipientes incluem, porém, sem limitação, umectantes (por exemplo, ureia), glicóis (por exemplo, propileno glicol), álcoois (por exemplo, etanol), ácidos graxos (por exemplo, ácido oleico), tensoativos (por exemplo, miristato de isopropila e lauril sulfato de sódio), pirrolidonas, glicerol monolaurato, sulfóxidos, terpenos (por exemplo, mentol), aminas, amidas, alcanos, alcanóis, água, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares, amidos, celulose derivados, gelatina e polímeros, tais como polietileno glicóis.

[0504] Outra formulação exemplificativa para uso nos métodos revelados emprega dispositivos de entrega transdérmica ("emplastros"). Tais emplastros transdérmicos

podem ser usados para fornecer infusão contínua ou descontínua de um composto, conforme fornecido no presente documento, em quantidades controladas, tanto com como sem outro agente.

[0505] A construção e o uso de emplastros transdérmicos para a entrega de agentes farmacêuticos são bem conhecidos na técnica. Consultar, por exemplo, as Patentes nºs U.S. 5.023.252, 4.992.445 e 5.001.139. Tais emplastros podem ser construídos para entrega contínua, pulsátil ou sob demanda de agentes farmacêuticos.

[0506] Os dispositivos adequados para uso na entrega de composições intradérmicas farmaceuticamente aceitáveis descritas no presente documento incluem dispositivos de agulha curta, tais como aqueles descritos nas Patentes nºs U.S. 4.886.499; 5.190.521; 5.328.483; 5.527.288; 4.270.537; 5.015.235; 5.141.496; e 5.417.662. As composições intradérmicas podem ser administradas por dispositivos que limitam o comprimento de penetração eficaz de uma agulha na pele, tais como aquelas descritas na publicação PCT nº WO 99/34850 e equivalentes funcionais das mesmas. Os dispositivos de injeção a jato que entregam vacinas líquidas para a derme através de um injetor de jato líquido e/ou através de uma agulha que perfura o estrato córneo e produz um jato que alcança a derme são adequados. Os dispositivos de injeção a jato são descritos, por exemplo, nas Patentes nºs U.S. 5.480.381; 5.599.302; 5.334.144; 5.993.412; 5.649.912; 5.569. 189; 5.704.911; 5.383.851; 5.893.397; 5.466.220; 5.339.163; 5.312.335;

5.503.627; 5.064.413; 5.520.639; 4.596.556; 4.790.824; 4.941.880; 4.940.460; e publicações PCT nºs WO 97/37705 e WO 97/13537. Os dispositivos de entrega de pó/partícula balísticos que usam gás comprido para acelerar a vacina na forma de pó através das camadas externas da pele até a derme são adequados. De maneira alternativa ou adicional, seringas convencionais podem ser usadas no método de Mantoux clássico de administração intradérmica.

[0507] As formulações topicamente administráveis, por exemplo, compreendem de cerca de 1% a cerca de 10% (p/p) de um composto fornecido no presente documento em relação ao peso total da formulação, embora a concentração do composto fornecido no presente documento na formulação possa ser tão alta quanto o limite de solubilidade do composto no solvente. Em algumas modalidades, as formulações topicamente administráveis, por exemplo, compreendem de cerca de 1% a cerca de 9% (p/p) de um composto fornecido no presente documento, tal como de cerca de 1% a cerca de 8% (p/p), adicionalmente, tal como cerca de 1% a cerca de 7% (p/p), adicionalmente, tal como cerca de 1% a cerca de 6% (p/p), adicionalmente, tal como cerca de 1% a cerca de 5% (p/p), adicionalmente, tal como cerca de 1% a cerca de 4% (p/p), adicionalmente, tal como cerca de 1% a cerca de 3% (p/p) e, adicionalmente, tal como cerca de 1% a cerca de 2% (p/p) de um composto fornecido no presente documento. As formulações para administração tópica podem compreender adicionalmente um ou mais dos excipientes farmaceuticamente aceitáveis adicionais descritos no

presente documento.

1D. FORMULAÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO POR INALAÇÃO

[0508] Em algumas modalidades, são fornecidas no presente documento composições farmacêuticas para administração por inalação que contém um composto, conforme revelado no presente documento, e um excipiente farmacêutico adequado para administração tópica. Em algumas modalidades, são fornecidas no presente documento composições farmacêuticas para administração por inalação que contém: (i) uma quantidade eficaz de um composto revelado; opcionalmente, (ii) uma quantidade eficaz de um ou mais segundos agentes; e (iii) um ou mais excipientes farmacêuticos adequados para administração por inalação. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica contém adicionalmente: (iv) uma quantidade eficaz de um terceiro agente.

[0509] As composições farmacêuticas para inalação ou insuflação incluem soluções e suspensões em solventes aquosos ou orgânicos farmaceuticamente aceitáveis, ou misturas dos mesmos, e pós. As composições farmacêuticas líquidas ou sólidas podem conter excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas são administradas pela via respiratória oral ou nasal para efeito local ou sistêmico. As composições farmacêuticas em solventes farmaceuticamente aceitáveis podem ser nebulizadas com o uso de gases inertes. As soluções nebulizadas podem ser inaladas diretamente a partir

do dispositivo de nebulização ou o dispositivo de nebulização pode ser fixados a um suporte de máscara facial ou máquina de respiração de pressão positiva intermitente. As composições farmacêuticas em solução, suspensão ou pó podem ser administradas, por exemplo, oral ou nasalmente, a partir dos dispositivos que entregam a formulação de uma maneira adequada.

1E. FORMULAÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO OCULAR

[0510] Em algumas modalidades, a revelação fornece uma composição farmacêutica para tratar distúrbios oftálmicos. A composição farmacêutica pode conter uma quantidade eficaz de um composto, conforme revelado no presente documento, e um excipiente farmacêutico adequado para administração ocular. As composições farmacêuticas adequadas para administração ocular podem ser apresentadas como formas de dosagem distintas, tais como gotas ou aspersões, cada uma, contendo uma quantidade predeterminada de um ingrediente ativo, uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso, uma emulsão de óleo em água ou uma emulsão líquida de água em óleo. Outras formas de administração incluem injeção intraocular, injeção intravítrea, de maneira tópica, ou através do uso de um dispositivo de eluição de fármaco, microcápsula, implante ou dispositivo microfluídico. Em alguns casos, os compostos, conforme revelado no presente documento, são administrados com um carreador ou excipiente que aumenta a penetração intraocular do composto, tal como uma emulsão de óleo e água com partículas coloidais que têm um núcleo oleoso circundado

por um filme interfacial. Observa-se que todas as vias locais até o olho podem ser usadas, incluindo a administração tópica, subconjuntival, periocular, retrobulbar, subtenoniana, intracameral, intravítrea, intraocular, subretinal, justaescleral e supracoroidal. A administração sistêmica ou parenteral pode ser viável, incluindo, porém, sem limitação a entrega intravenosa, subcutânea e oral. Um método de administração exemplificativo será a injeção intravítrea ou subtenoniana de soluções ou suspensões, ou colocação intravítrea ou subtenoniana de dispositivos bioerodíveis ou não bioerodíveis, ou por administração ocular tópica de soluções ou suspensões, ou administração justaescleral posterior de uma formulação em gel ou creme.

[0511] Colírios podem ser preparados dissolvendo-se o ingrediente ativo em uma solução aquosa estéril, tal como solução salina fisiológica, solução de tamponamento, etc., ou combinando-se composições em pó a serem dissolvidas antes do uso. Outros veículos podem ser escolhidos, conforme conhecido na técnica, incluindo, porém, sem limitação: equilíbrio de solução salina, solução salina, poliéteres solúveis em água, tais como polietileno glicol, polivinilas, tais como álcool polivinílico e povidona, derivados de celulose, tais como metilcelulose e hidroxipropil metilcelulose, derivados de petróleo, tais como óleo mineral e petrolato branco, gorduras animais, tal como lanolina, polímeros de ácido acrílico, tal como gel de carboxipolimetileno, gorduras vegetais, tal como óleo de

amendoim e polissacarídeos, tais como dextranos e glicosaminoglicanos, tal como hialuronato de sódio. Em algumas modalidades, os aditivos geralmente usados nos colírios podem ser adicionados. Tais aditivos incluem agentes isotonizantes (por exemplo, cloreto de sódio, etc.), agente tampão (por exemplo, ácido bórico, mono-hidrogenofosfato de sódio, di-hidrogenofosfato de sódio, etc.), conservantes (por exemplo, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, clorobutanol, etc.), espessantes (por exemplo, sacarídeo, tais como lactose, manitol, maltose, etc.; por exemplo, ácido hialurônico ou seu sal, tais como hialuronato de sódio, hialuronato de potássio, etc.; por exemplo, mucopolissacarídeo, tal como sulfato de condroitina, etc.; por exemplo, poliacrilato de sódio, polímero de carboxivinila, poliacrilato reticulado, álcool polivinílico, polivinil pirrolidona, metil celulose, hidroxipropil metilcelulose, hidroxietil celulose, carboximetil celulose, hidroxipropil celulose ou outros agentes conhecidos para aqueles versados na técnica).

[0512] Em alguns casos, as partículas coloidais incluem pelo menos um agente catiônico e pelo menos um tensoativo não iônico, tal como um poloxâmero, tiloxapol, um polissorbato, um derivado óleo de rícino de polioxietileno, um éster de sorbitano ou um estearato de polioxila. Em alguns casos, o agente catiônico é uma alquilamina, uma alquilamina terciária, um composto de amônio quaternário, um lipídeo catiônico, um aminoálcool, um sal de biguanidina, um composto catiônico ou mistura dos mesmos. Em alguns casos, o

agente catiônico é um sal de biguanidina tais como clorexidina, poliaminopropil biguanidina, fenformina, alquilbiguanidina ou uma mistura dos mesmos. Em alguns casos, o composto de amônio quaternário é um haleto de benzalcônio, haleto de lauralcônio, cetrimida, haleto de hexadeciltrimetilamônio, haleto de tetradeciltrimetilamônio, haleto de dodeciltrimetilamônio, haleto de cetrimônio, haleto de benzetônio, haleto de beenalcônio, haleto de cetalcônio, haleto de cetetildimônio, haleto de cetilpiridínio, haleto de benzododecino, haleto de cloralil metenamina, haleto de miristilalcônio, haleto de estearalcônio ou uma mistura de dois ou mais dos mesmos. Em alguns casos, o agente catiônico é um cloreto de benzalcônio, cloreto de lauralcônio, brometo de benzododecínio, cloreto de benzetênio, brometo de hexadeciltrimetilamônio, brometo de tetradeciltrimetilamônio, brometo de dodeciltrimetilamônio ou uma mistura de dos ou mais dos mesmos. Em alguns casos, a fase de óleo é óleo mineral e o óleo mineral leve, triglicerídeos de cadeia média (MCT), óleo de coco; óleos hidrogenados que compreendem óleo de semente de algodão hidrogenado, óleo de palma hidrogenado, óleo de rícino hidrogenado ou óleo de soja hidrogenado; derivados de óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno que compreende óleo de rícino hidrogenado poluoxil-40, óleo de rícino hidrogenado polioxil-60 ou óleo de rícino hidrogenado polioxil-100.

1F. FORMULAÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO DE LIBERAÇÃO

CONTROLADA

[0513] Em algumas modalidades, são fornecidas no presente documento composições farmacêuticas para administração de liberação controlada que contém um composto conforme revelado no presente documento, e um excipiente farmacêutico adequado para administração de liberação controlada. Em algumas modalidades, são fornecidas no presente documento composições farmacêuticas para administração de liberação controlada que contém: (i) uma quantidade eficaz de um composto revelado; opcionalmente (ii) uma quantidade eficaz de um ou mais segundos agentes; e (iii) um ou mais excipientes farmacêuticos adequados para administração de liberação controlada. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica contém adicionalmente: (iv) uma quantidade eficaz de um terceiro agente.

[0514] Agentes ativos, tais como os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados por meios de liberação controlada ou por dispositivos de entrega que são bem conhecidos para aqueles de habilidade comum na técnica. Os exemplos incluem, porém, sem limitação, aqueles descritos nas Patentes n^{os} U.S.: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598. 123; e 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358; 6.699.500, cada

uma das quais é incorporada ao presente documento a título de referência. Tais formas de dosagem podem ser usadas para fornecer liberação lenta ou controlada de um ou mais agentes ativos com o uso, por exemplo, de hidropropilmetil celulose, outras matrizes de polímero, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos multicamadas, micropartículas, lipossomas, microesferas ou uma combinação dos mesmos para fornecer o perfil de liberação desejado em proporções variadas. As formulações de liberação controlada adequadas conhecidas para aqueles de habilidade comum na técnica, que incluem aquelas descritas no presente documento, podem ser prontamente selecionadas para uso com os agentes ativos fornecidos no presente documento. Desse modo, as composições farmacêuticas fornecidas abrangem formas de dosagem unitárias únicas adequadas para administração oral, tais como, porém, sem limitação, tabletes, cápsulas, capsulas de gel e comprimidos revestidos que são adaptados para liberação controlada.

[0515] Todos os produtos farmacêuticos de liberação controlada têm um objetivo comum de aprimorar a terapia de fármaco mais que aquela obtida por seus homólogos não controlados. Em algumas modalidades, o uso de uma preparação de liberação controlada em tratamento médico é caracterizada por um mínimo de substância de fármaco e é empregada para curar ou controlar a doença, distúrbio ou afecção em uma quantidade de tempo mínima. As vantagens de formulações de liberação controlada incluem atividade prolongada do fármaco, frequência de dosagem reduzida e

adesão do indivíduo ao tratamento aumentada. Além disso, as formulações de liberação controlada podem ser usadas para afetar o tempo de início de ação ou outras características, tais como níveis sanguíneos do fármaco e, desse modo, podem afetar a ocorrência de efeitos colaterais (por exemplo, adversos).

[0516] Em algumas modalidades, as formulações de liberação controlada são projetadas para liberar inicialmente uma quantidade de um composto, conforme revelado no presente documento, que produz prontamente o efeito terapêutico desejado, e libera de maneira gradual e contínua outras quantidades do composto para manter esse nível de efeito terapêutico ou profilático ao longo de um período de tempo prolongado. A fim de manter esse nível constante do composto no corpo, o composto deve ser liberado da forma de dosagem em uma taxa irá substituir a quantidade de fármaco que é metabolizada e excretada do corpo. A liberação controlada de um agente ativo pode ser estimulada por diversas condições que incluem, porém, sem limitação, pH, temperatura, enzimas, água ou outras condições fisiológicas ou compostos.

[0517] Em determinadas modalidades, a composição farmacêutica pode ser administrada com o uso de infusão intravenosa, uma bomba osmótica implantável, um emplastro transdérmico, lipossomas ou outros modos de administração. Em uma modalidade, uma bomba pode ser usada (consultar, Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et

al, N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). Em outra modalidade, materiais poliméricos podem ser usados. Em ainda outra modalidade, um sistema de liberação controlada pode ser colocado em um indivíduo em um sítio apropriado determinado por um técnico versado que, por exemplo, desse modo, necessita apenas de uma fração da dose sistêmica {consultar, por exemplo, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 115 a 138 (vol. 2, 1984). Outros sistemas de liberação controlada são discutidos na análise de Langer, Science 249: 1527 a 1533 (1990). Os um ou mais agentes ativos podem ser dispersos em uma matriz interna sólida, por exemplo, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polivinilcloreto plasticizado ou não plasticizado, náilon plasticizado, polietilenotereftalato plasticizado, borracha natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-vinilacetato, borrachas de silicone, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicone, polímeros hidrofílicos, tais como hidrogéis de ésteres de ácido acrílico e metacrílico, colágeno, álcool polivinílico reticulado e acetato polivinila hidrolisado parcialmente reticulado, que é circundado por uma membrana polimérica externa, por exemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros etileno/acrilato de etila, copolímeros de etileno/vinilacetato, borrachas de silicone, polidimetilsiloxanos, borracha de neopreno, polietileno clorado, polivinilcloreto, copolímeros de vinilcloreto com acetato de vinila, cloreto de vinilideno, etileno e

propileno, tereftalato de polietileno de ionômero, borracha butílica, borrachas de epicloridrina, copolímero de etileno/álcool vinílico, terpolímero etileno/acetato de vinila/álcool vinílico e copolímero de etileno/viniloxietanol, que é insolúvel em fluidos corporais. Os um ou mais agentes ativos, então, se difundem através da membrana polimérica externa em uma etapa de controle de taxa de liberação. A porcentagem de agente ativo em tais composições parenterais é altamente dependente da natureza específica das mesmas, assim como, das necessidades do indivíduo.

2. DOSAGEM

[0518] Um composto descrito no presente documento pode ser entregue na forma de composições farmaceuticamente aceitáveis que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos descritos no presente documento e/ou um ou mais agentes terapêuticos adicionais, tal como um quimioterápico, formulado em conjunto com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em alguns casos, o composto descrito no presente documento e o agente terapêutico adicional são administrados em composições farmacêuticas separadas e pode (por exemplo, devido às diferentes características físicas e/ou químicas) ser administrado por vias diferentes (por exemplo, um agente terapêutico é administrado oralmente, enquanto o outro é administrado intravenosamente). Em outros casos, o composto descrito no presente documento e o agente terapêutico adicional podem ser administrados separadamente, porém,

através da mesma via (por exemplo, ambos de maneira oral ou ambos de maneira intravenosa). Em ainda outros casos, o composto descrito no presente documento e o agente terapêutico adicional podem ser administrados na mesma composição farmacêutica.

[0519] O nível de dosagem selecionado irá depender de uma variedade de fatores que incluem, por exemplo, a atividade do composto particular empregado, a via de administração, o tempo de administração, a taxa de excreção ou metabolismo do composto particular que é empregado, a taxa e grau de absorção, a duração do tratamento, outros fármacos, compostos e/ou materiais usados em combinação com o composto particular empregado, a idade, sexo, peso, condição, saúde geral e histórico médico anterior do paciente que é tratado e fatores similares bem conhecidos na técnica médica.

[0520] Em geral, uma dose diária adequada de um composto descrito no presente documento e/ou um quimioterápico será àquela quantidade do composto que, em algumas modalidades, pode ser a dose eficaz mais baixa para produzir um efeito terapêutico. Tal dose eficaz irá depender geralmente dos fatores descritos no presente documento. Geralmente, as doses dos compostos descritos no presente documento para um paciente, quando usadas para os efeitos indicados, ficarão na faixa de cerca de 0,0001 mg a cerca de 100 mg por dia ou cerca de 0,001 mg a cerca de 100 mg por dia ou cerca de 0,01 mg a cerca de 100 mg por dia ou cerca de 0,1 mg a cerca de 100 mg por dia ou cerca de 0,0001 mg a

cerca de 500 mg por dia ou cerca de 0,001 mg a cerca de 500 mg por dia ou cerca de 0,01 mg a 1.000 mg ou cerca de 0,01 mg a cerca de 500 mg por dia ou cerca de 0,1 mg a cerca de 500 mg por dia ou cerca de 1 mg a 50 mg por dia ou cerca de 5 mg a 40 mg por dia. Uma dosagem exemplificativa é de cerca de 10 a 30 mg por dia. Em algumas modalidades, para um ser humano de 70 kg, uma dose adequada pode ser de cerca de 0,05 a cerca de 7 g/dia, tal como cerca de 0,05 a cerca de 2,5 g/dia. Os níveis de dosagem reais dos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas descritas no presente documento podem ser variados a fim de se obter uma quantidade do ingrediente ativo que é eficaz para alcançar uma resposta terapêutica desejada para um paciente, composição e modo de administração particulares, sem ser tóxico para o paciente. Em alguns casos, os níveis de dosagem abaixo do limite inferior da faixa mencionada acima podem ser mais que adequados, enquanto em outros casos doses ainda maiores podem ser empregadas sem causar nenhum efeito colateral nocivo, por exemplo, dividindo-se tais doses maiores em diversas doses pequenas para administração ao longo do dia.

[0521] Em algumas modalidades, os compostos podem ser administrados diariamente, em dias alternados, três vezes por semana, duas vezes por semana, semanalmente ou quinzenalmente. O cronograma de dosagem pode incluir uma interrupção estruturada de tratamento “drug holiday”, por exemplo, o fármaco pode ser administrado por duas semanas, uma semana de folga, ou por três semanas, uma semana de

folga, ou por quatro semanas, uma semana de folga, etc., ou continuamente, sem uma interrupção estruturada de tratamento. Os compostos podem ser administrados de maneira oral, intravenosa, intraperitoneal, tópica, transdérmica, intramuscular, subcutânea, intranasal, sublingual ou por qualquer outra via.

[0522] Em algumas modalidades, um composto, conforme fornecido no presente documento é administrado em múltiplas doses. A dosagem pode ser de cerca de uma vez, duas vezes, três vezes, quatro vezes, cinco vezes, seis vezes ou mais que seis vezes por dia. A dosagem pode ser de cerca de uma vez por mês, cerca de uma vez a cada duas semanas, cerca de uma vez por semana ou cerca de uma vez em dias alternados. Em outra modalidade, um composto conforme revelado no presente documento e outro agente são administrados juntamente cerca de uma vez por dia a cerca de 6 vezes por dia. Em outra modalidade, a administração de um composto, conforme fornecido no presente documento e um agente continua por menos que cerca de 7 dias. Em ainda outra modalidade, a administração continua por mais que cerca de 6 dias, cerca de 10 dias, cerca de 14 dias, cerca de 28 dias, cerca de dois meses, cerca de seis meses ou cerca de um ano. Em alguns casos, a dosagem contínua é alcançada e mantida enquanto for necessário.

[0523] A administração das composições farmacêuticas conforme revelado no presente documento podem continuar enquanto for necessário. Em algumas modalidades, um agente conforme revelado no presente documento é

administrado por mais que cerca de 1, cerca de 2, cerca de 3, cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6, cerca de 7, cerca de 14 ou cerca de 28 dias. Em algumas modalidades, um agente conforme revelado no presente documento é administrado por menos que cerca de 28, cerca de 14, cerca de 7, cerca de 6, cerca de 5, cerca de 4, cerca de 3, cerca de 2 ou cerca de 1 dia. Em algumas modalidades, um agente conforme revelado no presente documento é administrado de maneira crônica em uma base contínua, por exemplo, para o tratamento de efeitos crônicos.

[0524] Já que os compostos descritos no presente documento podem ser administrados em combinação com outros tratamentos (tais como quimioterápicos adicionais, radiação ou cirurgia), as doses de cada agente ou terapia podem ser mais baixas que a dose correspondente para terapia de agente único. A dose para a terapia de agente único pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 0,0001 a cerca de 200 mg ou cerca de 0,001 a cerca de 100 mg ou cerca de 0,01 a cerca de 100 mg ou cerca de 0,1 a cerca de 100 mg ou cerca de 1 a cerca de 50 mg por quilograma de peso corporal por dia. Em algumas modalidades, a dose é de cerca de 1 mg/kg, cerca de 5 mg kg, cerca de 7.5 mg kg, cerca de 10 mg kg, cerca de 15 mg/kg, cerca de 20 mg/kg, cerca de 25 mg/kg, cerca de 50 mg/kg, cerca de 75 mg/kg ou cerca de 100 mg/kg por dia. Em algumas modalidades, a dose é de cerca de 1 mg/kg, cerca de 7,5 mg/kg, cerca de 20 mg/kg ou cerca de 50 mg/kg por dia.

[0525] Quando um composto fornecido no presente

documento, é administrado em uma composição farmacêutica que compreende um ou mais agentes, e o agente tem uma meia-vida mais curta que o composto fornecido no presente documento, as formas de dose unitária do agente e do composto fornecido no presente documento podem ser consequentemente ajustadas.

3. KITS

[0526] Em algumas modalidades, são fornecidos kits no presente documento. Os kits podem incluir um composto ou composição farmacêutica conforme descrito no presente documento, em embalagem adequada e material escrito que pode incluir instruções para uso, discussão de estudos clínicos, listagem de efeitos colaterais e similares. Tais kits também podem incluir informações, tais como referências de literatura científica, materiais de inserção de embalagem, resultados de testes clínicos e/ou resumos desses e similares, que indicam ou estabelecem as atividades e/ou vantagens da composição farmacêutica e/ou que descrevem a dosagem, administração, efeitos colaterais, interações de fármacos ou outras informações úteis para o provedor de cuidados com a saúde. Tais informações podem se basear nos resultados de diversos estudos, por exemplo, estudos que usam animais experimentais que envolvem modelos *in vivo* e estudos baseados em testes clínicos em humanos.

[0527] Em algumas modalidades, um auxiliar de memória é fornecido com o kit, por exemplo, na forma de números próximos aos tabletes ou cápsulas, de modo que os números correspondam aos dias do regime que os tabletes ou cápsulas, assim especificados devem ser ingeridos. Outro

exemplo de tal auxiliar de memória é um calendário impresso no cartão, por exemplo, da seguinte maneira “Primeira Semana, Segunda-Feira, Terça-Feira,... etc... Segunda Semana, Segunda-Feira, Terça-Feira,...”, etc. Outras variações de auxiliares de memória serão prontamente evidentes. Uma “dose diária” pode ser um único tablete ou cápsula ou diversos tabletes ou cápsulas a serem tomados em um determinado dia.

[0528] O kit pode conter adicionalmente outro agente. Em algumas modalidades, o composto conforme revelado no presente documento e o agente são fornecidos como composições farmacêuticas separadas em recipientes separados dentro do kit. Em algumas modalidades, o composto conforme revelado no presente documento e o agente são fornecidos como uma única composição farmacêutica dentro de um recipiente no kit. A embalagem e artigos adicionais adequados para uso (por exemplo, copo de medição para preparações líquidas, envoltório de folha para minimizar a exposição ao ar e similares) são conhecidos na técnica e podem ser incluídos no kit. Em outras modalidades, os kits podem compreender adicionalmente dispositivos que são usados para administrar os agentes ativos. Os exemplos de tais dispositivos incluem, porém, sem limitação, seringas, bolsas de gotejamento, emplastros e inaladores. Os kits descritos no presente documento podem ser fornecidos, comercializados e/ou promovidos por provedores de saúde, que incluem médicos, enfermeiras, farmacêuticos, funcionários responsáveis pela farmacopeia e similares. Os kits também

podem, em algumas modalidades, ser comercializados diretamente para o consumidor.

[0529] Um exemplo de tal kit é uma assim chamada embalagem blister. As embalagens blister são bem conhecidas na indústria de embalagem e estão sendo amplamente usadas para embalagem de formas de dosagem unitárias farmacêuticas (tabletes, cápsulas e similares). As embalagens blister geralmente consistem em uma folha de material relativamente rígido coberta com uma folha de um material plástico preferencialmente transparente. Durante o processo de embalagem, reentrâncias são formadas na folha de plástico. As reentrâncias têm o tamanho e o formato dos tabletes ou cápsulas a serem embalados. A seguir, os tabletes ou cápsulas são colocados nas reentrâncias e a folha de material relativamente rígido é vedada contra a folha de plástico na face da folha que é oposta à direção na qual as reentrâncias foram formadas. Como resultado, os tabletes ou cápsulas são vedados nas reentrâncias entre a folha de plástico e a folha. A resistência da folha ocorre de modo que os tabletes ou cápsulas possam ser removidos da embalagem blister aplicando-se manualmente pressão sobre as reentrâncias de modo que uma abertura seja formada na folha no local da reentrância. O tablete ou cápsula pode, então, ser removido através da dita abertura.

[0530] Os kits podem compreender adicionalmente veículos farmaceuticamente aceitáveis que podem ser usados para administrar um ou mais agentes ativos. Por exemplo, se um agente ativo for fornecido em uma forma sólida que

precisa ser reconstituída para administração parenteral, o kit pode compreender um recipiente vedado de um veículo adequado em que o agente ativo pode ser dissolvido para formar uma solução estéril livre de particulado que é adequada para administração parenteral. Os exemplos de veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém, sem limitação: Água para Injeção USP; veículos aquosos, tais como, porém, sem limitação, Injeção de Cloreto de Sódio, Injeção de Ringer, Injeção de Dextrose, Injeção de Dextrose e Cloreto de Sódio e Injeção de Ringer com Lactato; veículos miscíveis em água, tais como, porém, sem limitação, álcool etílico, polietileno glicol e polipropileno glicol; e veículos não aquosos, tais como, porém, sem limitação, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de gergelim, oleato de etila, miristato de isopropila e benzoato de benzila.

[0531] A presente revelação abrange adicionalmente as composições farmacêuticas e formas de dosagem anidras que compreendem um ingrediente ativo, uma vez que a água pode facilitar a degradação de alguns compostos. Por exemplo, água pode ser adicionada (por exemplo, cerca de 5%) na técnica farmacêutica como um meio de simular o armazenamento em longo prazo a fim de determinar características, tal como a vida de prateleira ou a estabilidade de formulações ao longo do tempo. As composições farmacêuticas e formas de dosagem anidras podem ser preparadas com o uso de ingredientes anidros ou contendo baixa hidratação e condições de baixa hidratação ou baixa

umidade. Por exemplo, composições farmacêuticas e formas de dosagem que contêm lactose podem se tornar anidras se contato substancial com hidratação e/ou umidade durante a fabricação, embalagem e/ou armazenamento for esperado. Uma composição farmacêutica anidra pode ser preparada e armazenada de modo que sua natureza anidra seja mantida. Consequentemente, as composições farmacêuticas anidras podem ser embaladas com o uso de materiais conhecidos por impedir a exposição à água de modo que as mesmas possam ser incluídas em kits de fórmulas adequados. Os exemplos de embalagem adequada incluem, porém, sem limitação, folhas hermeticamente vedadas, plástico ou similar, recipientes de dose unitária, embalagens blister e embalagem em tiras.

MÉTODOS TERAPÊUTICOS

[0532] Fosfoinositídeo 3-quinases (PI3Ks) são membros de uma família conservada de quinases lipídicas que regulam inúmeras funções celulares, que incluem proliferação, diferenciação, sobrevivência celular e metabolismo. Existem diversas classes de PI3Ks em células de mamífero, incluindo o subgrupo Classe IA (por exemplo, PI3K-α, β, δ), que são geralmente ativadas por tirosina quinases receptoras (RTKs); Classe 1B (por exemplo, PI3K-γ), que é ativada por receptores acoplados à proteína G (GPCRs), entre outros. PI3Ks exercem suas atividades biológicas através de uma “via de sinalização mediada por PI3K” que inclui diversos componentes que transduzem direta e/ou indiretamente um sinal disparado por uma PI3K, que inclui a geração de fosfatidilinositol como segundo mensageiro,

3,4,5-trifosfato (PIP3) na membrana plasmática, ativação de sinalização da proteína G heterotrimérica, e geração de segundos mensageiros adicionais, tais como cAMP, DAG e IP3, todos os quais levam a uma cascata extensiva de ativação de proteína quinase (analisada em Vanhaesebroeck, B. et al. (2001) Annu Rev Biochem. 70:535 a 602). Por exemplo, PI3K-δ é ativada por receptores celulares através da interação entre os domínios SH2 de subunidade reguladora de PI3K (p85) ou através da interação direta com RAS. PIP3 produzido pela PI3K ativa vias efetoras a jusante através da interação com o domínio de homologia de plextrina (PH) contendo enzimas (por exemplo, PI3K-1 e AKT [PKB]). (Fung-Leung WP. (2011) Cell Signal. 23(4):603 a 608). Ao contrário da PI3K-δ, a PI3K-γ não é associada a uma subunidade reguladora da família p85, mas, de preferência, com uma subunidade reguladora na família p101. PI3K-γ é associada aos GPCRs, e é responsável pela indução muito rápida de PIP3. PI3K-γ também pode ser ativada por RAS.

[0533] Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos de modulação de uma atividade de PI3 quinase (por exemplo, modulação de maneira seletiva) colocando-se a quinase em contato com uma quantidade eficaz de um composto, conforme fornecido no presente documento, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente marcados farmaceuticamente aceitáveis) do mesmo ou uma composição farmacêutica, conforme fornecido no presente documento. A modulação pode ser inibição (por

exemplo, redução) ou ativação (por exemplo, acentuação) da atividade de quinase. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos de inibição da atividade de quinase colocando-se a quinase em contato com uma quantidade eficaz de um composto, conforme fornecido no presente documento em solução. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos de inibição da atividade de quinase colocando-se uma célula, tecido, órgão que expressa a quinase de interesse, em contato com um composto fornecido no presente documento. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos de inibição da atividade de quinase em um indivíduo administrando-se no indivíduo uma quantidade eficaz de um composto, conforme fornecido no presente documento ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, a atividade de quinase é inibida (por exemplo, reduzida) em mais que cerca de 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% ou 90%, quando colocada em contato com um composto fornecido no presente documento em comparação à atividade de quinase sem tal contato. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos de inibição da atividade da PI3 quinase em um indivíduo (incluindo mamíferos, tais como seres humanos) colocando-se o dito indivíduo em contato com uma quantidade de um composto, conforme fornecido no presente documento suficiente para inibir ou reduzir a atividade da PI3 quinase no dito indivíduo.

[0534] Em algumas modalidades, a quinase é uma

quinase lipídica ou uma proteína quinase. Em algumas modalidades, a quinase é selecionada a partir de uma PI3 quinase que inclui diferentes isoformas, tais como PI3 quinase α, PI3 quinase β, PI3 quinase γ, PI3 quinase δ; DNA-PK; mTOR; Abl, VEGFR, receptor de Efrina B4 (EphB4); receptor de tirosina quinase TEK (TIE2); tirosina quinase relacionada a FMS 3 (FLT-3); Receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR); RET; ATM; ATR; hSmg-1; Hck; Src; Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR); KIT; Receptor de Inulsina (IR); e IGFR.

[0535] Conforme usado no presente documento, um “distúrbio mediado por PI3K” se refere a uma doença ou afecção que envolve via de sinalização mediada por PI3K aberrante. Em uma modalidade, é fornecido no presente documento um método de tratamento de um distúrbio mediado por PI3K em um indivíduo, em que o método compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, conforme fornecido no presente documento ou a forma farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica, conforme fornecido no presente documento. Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um método de tratamento de um distúrbio mediado por PI3K-δ ou PI3K-γ em um indivíduo, em que o método compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, conforme fornecido no presente documento, ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica, conforme fornecido no presente documento. Em algumas modalidades, é fornecido no

presente documento um método para inibir pelo menos uma dentre PI3K-δ e PI3K-γ, em que o método compreende colocar uma célula que expressa PI3K *in vitro* ou *in vivo* em contato com uma quantidade eficaz de um composto ou composição fornecido no presente documento. PI3Ks foram associadas a uma ampla faixa de afecções, que incluem imunidade, câncer e trombose (analisadas em Vanhaesebroeck, B. et al. (2010) Current Topics in Microbiology e Immunology, DOI 10.1007/82_2010_65). Por exemplo, PI3K de Classe I, particularmente, isoformas de PI3K-γ e PI3K-δ, são altamente expressas em leucócitos e foram associadas à imunidade adaptável e inata; desse modo, acredita-se que essas PI3Ks sejam importantes mediadores em distúrbios inflamatórios e malignidades hematológicas (analisados em Harris, SJ et al. (2009) Curr Opin Investig Drugs 10(11): 1.151 a 1.162); Rommel C. et al. (2007) Nat Rev Immunol 7(3): 191 a 201; Durand CA et al. (2009) J Immunol. 183(9):5.673 a 5.684; Dil N, Marshall AJ. (2009) Mol Immunol. 46(10): 1.970 a 1.978; Al-Alwan MM et al. (2007) J Immunol. 178(4):2.328 a 2.335; Zhang TT, et al. (2008) J Allergy Clin Immunol. 2008; 122(4):81l a 819.e2; Srinivasan L, et al. (2009) Cell 139(3):573 a 586).

[0536] PI3K-γ é uma PI3K de Classe 1B que se associa às proteínas adaptadoras p101 e p84 (p87PIKAP), e sinais canonicamente através de GPCRs. A ativação canônica através dos receptores de tirosina quinase e RAS pode ocorrer. A PI3K-γ ativada leva à produção de PIP3, que serve como um sítio de acoplamento para proteínas efetoras a

jusante que incluem AKT e BTK, trazendo essas enzimas para a membrana célula onde as mesmas podem ser ativadas. Um papel de arcabouço para PI3K-γ foi proposto e pode contribuir para a ativação da via RAS/MEK/ERK. A interação com a via RAS explica as atividades atribuídas à quinase inativa PI3K-γ em células ou em animais. PI3K-γ é essencial para a função de uma variedade de células imunes e vias. As respostas de quimiocina (incluindo IL-8, fMLP e C5a), que levam a migração celular de neutrófilos ou monócitos, são dependentes da PI3K-γ (HIRSCH et al., “Central Role for G Protein-Coupled Phosphoinositide 3-Kinase γ in Inflammation”, Science 287: 1.049 a 1.053 (2000); SASAKI et al., “Function of PI3Kγ in Thymocyte Development, T Cell Activation, and Neutrophil Migration”, Science 287: 1.040 a 1.046 (2000); LI et al., "Roles of PLC- 2 and -β3 and PI3Kγ in Chemoattractant-Mediated Signal Transduction”, Science 287: 1.046 a 1.049 (2000)). O requisito para migração de neutrófilos dependente de PI3K-y é demonstrada por falha no desenvolvimento da artrite no modelo de artrite de transferência de soro K/BXN em camundongos knockout PI3K-γ (Randis et al, Eur. J. Immunol., 2008, 38(5), 1.215 a 1.224). De maneira similar, os camundongos falham para desenvolver inflamação celular e hiperresponsividade das vias aéreas no modelo de asma induzida por ovalbumina (Takeda et al., J. Allergy Clin. Immunol, 2009; 123, 805 a 812). Os camundongos deficientes de PI3K-γ também têm defeitos na função da célula T auxiliar. A produção e proliferação de citocina de células T em resposta à ativação

são reduzidas, e a depuração viral dependente de células T auxiliar é defeituosa (Sasaki et al, Science, 2000, 287, 1.040 a 1.046). Os modelos de doença inflamatória dependentes de células T que incluem EAE também não se desenvolvem em camundongos deficientes de PI3K-γ, e tanto o defeito de ativação de células T como os defeitos de migração celular podem contribuir para a eficácia nesse modelo (Comerfold, PLOS One, 2012, 7, e45095). O modelo de psoríase imiquimode também foi usado para demonstrar a importância de PI3K-γ na resposta inflamatória. Usando-se camundongos deficientes de dPI3K-γ nesse modelo, o acúmulo de células T γδ na pele é bloqueado, assim como a maturação e migração celular dendrítica (ROLLER et al., “Blockade of Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)δ or PI3Kγ Reduces IL-17 and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis”, J. Immunol. 189:4.612 a 4.620 (2012)). O papel de PI3K-γ no tráfego celular também pode ser demonstrado em modelos oncológicos em que a inflamação tumoral é importante para o crescimento e metástase de cânceres. No modelo de Carcinoma Pulmonar de Lewis, a ativação, migração e diferenciação de monócitos em tumores são defeituosas. Esse defeito resulta em uma redução no crescimento tumoral e sobrevivência prolongada em camundongos deficientes de PI3K-γ (Schmid et al, Cancer Cell, 2011, 19, 715 a 727) ou mediante tratamento com inibidores que alvejam PI3K-γ. Em câncer pancreático, PI3K-γ pode ser inadequadamente expressa, e nesse câncer de tumor sólido ou outros em que PI3K-γ desempenha um papel funcional, a inibição de PI3K-γ

pode ser benéfica. A inibição de PI3K-γ mostra-se promissora para o tratamento de malignidades hematológicas. Em um modelo T-ALL que emprega um knockout direcionado à célula T de P-Ten, tanto PI3K-δ como PI3K-γ são essenciais para o desenvolvimento adequado da doença, conforme mostrado com a deleção genética de ambos os genes (Subramaniam et al. Cancer Cell 21, 459 a 472, 2012). Além disso, nesse modelo TALL, o tratamento com um inibidor de molécula pequena de ambas as quinases leva à sobrevivência prolongada desses camundongos. Em CLL, as redes de quimiocina sustentam um microambiente pseudofolicular que inclui células do tipo enfermeira, células estromais e células T auxiliares. Os papéis da PI3K-γ na sinalização de quimiocina normal e biologia de células T sugere o valor de inibição desse alvo em CLL (BURGER, “Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia”, Curr. Mematol. Malig. Rep. 7:26 a 33 (2012)). Consequentemente, os inibidores de PI3K-γ são terapeuticamente interessantes para doenças do sistema imune em que o tráfego celular e a função de célula T ou célula mieloide é importante. Em oncologia, tumores sólidos que são dependentes de inflamação tumoral ou tumores com altos níveis de expressão de PI3K-γ, podem ser alvejados. Para cânceres hematológicos um papel especial para isoformas de PI3K-γ e PI3K-δ em TALL e potencialmente em CLL sugere o alvejamento dessas PI3Ks nessas doenças.

[0537] Sem se limiar a uma teoria particular, a PI3K-γ foi mostrada para desempenhar papéis em inflamação, artrite, asma, alergia, esclerose múltipla (MS) e câncer,

entre outros (por exemplo, Ruckle et al., Nature Rev., Drug Discovery, 2006, 5, 903 a 918; Schmid et al, “Myeloid cells in tumor inflammation”, Vascular Cell, 2012, doi: 10.1186/2045-824X-4-14). Por exemplo, PI3K-γ funciona em múltiplas vias de sinalização envolvidas na ativação e migração de leucócito. PI3K-γ foi mostrada para acionar a preparação e sobrevivência de células T $CD4^+$ autorreativas durante a experimental encefalomielite autoimune (EAE), um modelo para MS. Quando administrado a partir do início da EAE, um inibidor de PI3K-γ foi mostrado para causar a inibição e reversão da doença clínica e redução de desmielinização e patologia celular no CNS (Comerford et al, PLOS One, 2012, 7, e45095). PI3K-γ também regula desenvolvimento de timócitos, ativação de células T, migração de neutrófilos e a explosão oxidativa (Sasaki et al, Science, 2000, 287, 1.040 a 1.046). Além disso, mostra-se que hiperresponsividade, inflamação e remodelagem brônquica alérgica não se desenvolveram em camundongos deficientes de PI3K-γ (Takeda et al, J. Allergy Clin. Immunol, 2009; 123, 805 a 812). PI3K-γ mostrou ser necessária para produção de fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato induzida por quimioatrativo e tem um papel importante na produção e quimiotaxia de superóxido induzidas por quimioatrativo em neutrófilos de camundongo e na produção de anticorpos antígeno específico independentes de célula T compostos pela cadeia leve λ de imunoglobulina (Li et al, Science, 2000, 287, 1.046 a 1.049). PI3K-γ é relatada como uma molécula de sinalização crucial necessária para o

acúmulo de macrófago na inflamação (Hirsch et al, Science, 2000, 287, 1.049 a 1.453). Em cânceres, o bloqueio farmacológico ou genético de p110γ suprime a inflamação, crescimento e metástase de tumores implantados e espontâneos, sugerindo que PI3K-γ pode ser um alvo terapêutico importante na oncologia (Schmid et al, Cancer Cell, 2011, 19, 715 a 727). Por exemplo, mostrou-se que PI3K-γ tem um acúmulo alto específico de tumor em adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) em seres humanos, o que significa um papel de PI3K-γ no câncer pancreático (Edling et al, Human Cancer Biology, 2010, 16(2), 4.928 a 4.937).

[0538] PI3K-δ tem papéis nos problemas de sinalização e desenvolvimento de células B, produção de anticorpos, função de célula T, diferenciação de Th1 e Th2 e desgranulação de mastócito e basófilo. Sem se limitar a uma teoria particular, PI3K-γ tem papéis na função de célula T, recrutamento de neutrófilo e macrófago, ativação de macrófago, explosão oxidativa de neutrófilo e migração de célula dendrítica. A inibição de isoformas de PI3K-δ e/ou PI3K-γ pode resultar na eficácia contra inflamação e câncer, por exemplo, em modelos de artrite, asma, esclerose múltipla (MS) e tumor. Por exemplo, a deficiência em PI3K-δ e/ou PI3K-γ pode resultar na eficácia no modelo de artrite K/BxN (Kyburz et al, Springer Semin. Immunopathology, 2003, 25, 79 a 90) ou modelo de transferência de soro K/BxN de artrite (Randis et al., Eur. J. Immunol., 2008, 38(5), 1.215 a 1.224), em que se mostra que o reconhecimento dos complexos

imunes depende tanto de PI3K-δ quanto de PI3K-γ, considerando que a migração de célula seja dependente de PI3K-γ. A deficiência em PI3K-δ ou PI3K-γ também pode resultar na eficácia em modelo de asma alérgica induzida por ovalbumina (OVA) de murino (Lee et al, FASEB J., 2006, 20, 455 a 465; Takeda et al, J. Allergy Clin. Immunol, 2009; 123, 805 a 812), em que se mostra que a inibição tanto de PI3K-δ como de PI3K-γ inibe a infiltração pulmonar induzida por ovalbumina e aprimora a capacidade de resposta das vias aéreas. A deficiência em PI3K-δ ou PI3K-γ também pode resultar na eficácia em encefalomielite autoimune experimental de murino (modelo para MS), em que se mostra que a deleção de PI3K-γ pode fornecer melhor eficácia em comparação à deleção de PI3K-δ (Haylock-Jacob et al, J. Autoimmunity, 2011, 36, 278 a 287; Comerford et al, PLOS One, 2012, 7, e45095), que inclui a redução na ativação de células T $CD4^+$ induzida por receptor de célula T, infiltração de leucócito e respostas de Th1/Th17 e migração de célula dendrítica (Comerfold, PLOS One, 2012, 7, e45095). Além disso, a inibição de PI3K-γ também pode resultar na inflamação e crescimento tumoral reduzidos (por exemplo, modelo de carcinoma pulmonar de Lewis, Schmid et al, Cancer Cell, 2011, 19(6), 715 a 727). A deleção de PI3K-γ combinada com a deleção de PI3K-δ resulta na sobrevivência aumentada em leucemia linfoblástica aguda de célula T (T-ALL) (Subramaniam et al, Cancer Cell, 2012, 21, 459 a 472). Os inibidores tanto de PI3K-δ quanto de PI3K-γ também mostraram ser eficazes na linhagem celular deletada por PTEN (MOLT-4).

Na ausência da função de supressor tumoral de fosfatase PTEN, PI3K-δ ou PI3K-γ sozinha por sustentar o desenvolvimento de leucemia, considerando que o knockout de ambas as isoformas suprima a formação tumoral. Desse modo, os inibidores de PI3K-δ e/ou PI3K-γ podem ser úteis no tratamento de inflamação, tal como artrite, asma alérgica, e MS; e no tratamento de câncer, por exemplo, devido aos efeitos, tais como reduções em inflamação associada a tumor sólido, angiogênese e progressão tumoral.

[0539] A importância de PI3K-δ no desenvolvimento e função de células B é sustentado a partir de estudos de inibidor e modelos genéticos. PI3K-δ é um mediador importante de sinalização de receptor de célula B (BCR), e se encontra a montante de AKT, fluxo de cálcio, PLCy, MAP quinase, ativação de P70S6k e FOX03a. PI3K-δ também é importante em sinalização de IL4R, SIP e $CXCR^5$, e mostrou modular respostas aos receptores do tipo toll 4 e 9. Os Inibidores de PI3K-δ mostraram a importância de PI3K-δ no desenvolvimento de célula B (zona Marginal e células B1), ativação de célula B, quimiotaxia, migração e homing ao tecido linfoide, e no controle de troca de classe de imunoglobulina que leva à produção de IgE. Clayton E et al. (2002) J Exp Med. 196(6):753 a 763; Bilancio A, et al. (2006) Blood 107(2):642 a 650; Okkenhaug K. et al. (2002) Science 297(5.583): 1.031 a 1.034; Al-Alwan MM et al. (2007) J Immunol. 178(4):2.328 a 2.335; Zhang TT, et al. (2008) J Allergy Clin Immunol. 2008; 122(4):811 a 819.e2; Srinivasan L, et al. (2009) Cell 139(3):573 a 586).

[0540] Em células T, PI3K-δ demonstrou ter um papel na sinalização de receptor de célula T e citocina, e se encontra a montante de AKT, PLCy e GSK3b. Na deleção de PI3K-δ ou camundongos knock-in de quinase inativa ou em estudos de inibidor, defeitos de célula T que incluem proliferação, ativação e diferenciação foram observados, levando à resposta de célula T auxiliar reduzida 2 (TH2), defeitos específicos de célula T de memória (redução DTH), defeitos no tráfego celular dependente de antígeno e defeitos na quimiotaxia/migração para quimiocinas (por exemplo, S1P, CCR7, CD62L). (Garcon F. et al. (2008) Blood 111(3): 1.464 a 1.471; Okkenhaug K et al. (2006). J Immunol. 177(8):5.122 a 5.128; Soond DR, et al. (2010) Blood 115(11):2.203 a 2.213; Reif K, (2004). J Immunol. 2004; 173(4):2.236 a 2.240; Ji H. et al. (2007) Blood 110(8):2.940 a 2.947; Webb LM, et al. (2005) J Immunol. 175(5):2.783 a 2.787; Liu D, et al. (2010) J Immunol. 184(6):3.098 a 3.105; Haylock-Jacobs S, et al. (2011) J Autoimmun. 2011; 36(3 a 4):278 a 287; Jarmin SJ, et al. (2008) J Clin Invest. 118(3): 1.154 a 1.164).

[0541] Inúmeras publicações apoiam papéis de PI3K-δ e PI3K-γ na diferenciação, manutenção e ativação de células imunes e malignas, conforme descrito em mais detalhes no presente documento.

[0542] Isoformas de PI3K-δ e PI3K-γ são preferencialmente expressas em leucócitos em que as mesmas têm papéis distintos e não sobrepostos no desenvolvimento e função de célula imune. Consultar, por exemplo, PURI e GOLD,

“Selective inhibitors of phosphoinositide 3-kinase delta: modulators of B-cell function with potential for treating autoimmune inflammatory disease and B-cell malignancies”, Front. Immunol. 3:256 (2012); BUITENHUIS et al, “The role of the PI3k-PKB signaling module in regulation of hematopoiesis”, Cell Cycle 8(4):560 a 566 (2009); HOELLENRIEGEL e BURGER, “Phosphoinositide 3 '-kinase delta: turning off BCR signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia”, Oncotarget 2(10):737 a 738 (2011); HIRSCH et al, “Central Role for G Protein-Coupled Phosphoinositide 3-Kinase γ in Inflammation”, Science 287: 1.049 a 1.053 (2000); LI et al, “Roles of PLC- 2 and -β3 and PI3Kγ in Chemoattractant-Mediated Signal Transduction”, Science 287: 1.046 a 1.049 (2000); SASAKI et al, “Function of PI3Kγ in Thymocyte Development, T Cell Activation, and Neutrophil Migration”, Science 287: 1.040 a 1.046 (2000); CUSHING et al, "PI3Kδ e PI3Kγ as Targets for Autoimmune e Inflammatory Diseases”, J. Med. Chem. 55:8.559 a 8.581 (2012); MAXWELL et al, “Attenuation of phosphoinositide 3-quinase δ signaling restrains autoimmune disease”, J. Autoimmun. 38:381 a 391 (2012); HAYLOCK- JACOBS et al, “PI3Kδ drives the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting effector T cell apoptosis and promoting Th17 differentiation”, J. Autoimmun. 36:278 a 287 (2011); SOOND et al, "PI3K p110δ regulates T-cell cytokine production during primary and secondary immune responses in mice and humans”, Blood 115(11):2.203 a 2.213 (2010); ROLLER et al, "Blockade of Fosfatidilinositol 3-Kinase (PI3K)δ or PI3Kγ

Reduces IL-17 e Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis”, J. Immunol. 189:4.612 a 4.620 (2012); CAMPS et al., "Blockade of PI3Kγ suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis”, Nat. Med. 11(9):936 a 943 (2005). Como enzimas principais na sinalização e leucócito, PI3K-δ e PI3K-γ facilitam as funções de célula B, célula T e célula mieloide normais que incluem diferenciação, ativação e migração. Consultar, por exemplo, HOELLENRIEGEL e BURGER, “Phosphoinositide 3 '-kinase delta: turning off BCR signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia”, Oncotarget 2(10):737 a 738 (2011); CUSHING et al, "PI3Kδ e PI3Kγ as Targets for Autoimmune e Inflammatory Disease”, J. Med. Chem. 55:8.559 a 8.581 (2012). A atividade de PI3K-δ ou PI3K-γ é crítica para modelos pré-clínicos de doença autoimunes e inflamatórias. Consultar, por exemplo, HIRSCH et al., “Central Role for G Protein-Coupled Phosphoinositide 3-Kinase γ in Inflammation”, Science 287: 1.049 a 1.053 (2000); LI et al, “Roles of PLC- 2 and -β3 and PI3Kγ in Chemoattractant-Mediated Signal Transduction”, Science 287: 1.046 a 1.049 (2000); SASAKI et al, “Function of PI3Kγ in Thymocyte Development, T Cell Activation, and Neutrophil Migration”, Science 287: 1040-1046 (2000); CUSHING et al, “PI3Kδ e PI3Kγ as Targets for Autoimmune e Inflammatory Diseases”, J. Med. Chem. 55:8.559 a 8.581 (2012); MAXWELL et al, “Attenuation of phosphoinositide 3-kinase δ signaling restrains autoimmune disease”, J. Autoimmun. 38:381 a 391 (2012); HAYLOCK-JACOBS et al, “PI3Kδ drives the pathogenesis of

experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting effector T cell apoptosis and promoting Thl7 differentiation", J. Autoimmun. 36:278 a 287 (2011); SOOND et al, "PI3K p110δ regulates T-cell cytokine production during primary and secondary immune responses in mice and humans", Blood 115(11):2.203 a 2.213 (2010); ROLLER et al, "Blockade of Fosfatidilinositol 3-Kinase (PI3K)δ or PI3Kγ Reduces IL-17 e Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis", J. Immunol. 189:4.612 a 4.620 (2012); CAMPS et al, "Blockade of PI3Kγ suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis", Nat. Med. 11(9):936 a 943 (2005). Dado o papel principal para PI3K-δ e PI3K-γ na função imune, os inibidores da PI3K-δ e/ou γ têm potencial terapêutico em doenças inflamatórias ou neoplásticas relacionadas à imunidade.

[0543] PI3K-δ e PI3K-γ são centrais para o crescimento e sobrevivência de malignidades de célula B e T e a inibição dessas isoformas pode limitar eficazmente essas doenças. Consultar, por exemplo, SUBRAMANIAM et al, "Targeting Nonclassical Oncogenes for Therapy in T-ALL", Cancer Cell 21:459 a 472 (2012); LANNUTTI et al, "CAL-101 a p110δ selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability", Blood 117(2):591 a 594 (2011). PI3K-δ e PI3K-γ sustentam o crescimento e sobrevivência de determinadas malignidades de célula Bby mediando-se a sinalização BCR intracelular e interações entre as células tumorais e seu microambiente. Consultar,

por exemplo, PURI e GOLD, “Selective inhibitors of phosphoinositide 3-kinase delta: modulators of B-cell function with potential for treating autoimmune inflammatory disease and B-cell malignancies”, Front. Immunol. 3:256 (2012); HOELLENRJEGEL et al, “The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemiokine networks in chronic lymphocytic leuckemia”, Blood 118(13):3.603 a 3.612 (2011); BURGER, “Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia”, Curr. Mematol. Malig. Rep. 7:26 a 33 (2012). A sinalização BCR aumentada é um mecanismo patológico central de malignidades de célula B e a ativação PI3K é uma consequência direta de ativação de via BCR. Consultar, por exemplo, BURGER, “Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia”, Curr. Mematol. Malig. Rep. 7:26 a 33 (2012); HERISHANU et al, “The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-κB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia”, Blood 117(2):563 a 574 (2011); DAVIS et al, “Chronic active B-cell-receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma”, Nature 463:88 a 92 (2010); PIGHI et al, “Phospho-proteomic analysis of mantle cell lymphoma cells suggests a pro-survival role of B-cell receptor signaling”, Cell Oncol. (Dordr) 34(2): 141 a 153 (2011); RIZZATTI et al, “Gene expression profiling of mantle cell lymphoma cells reveals aberrant expression of genes from the PI3K-AKT, WNT and TGFp signaling pathways”, Brit. J. Haematol. 130:516 a 526 (2005); MARTINEZ et al, “The

Molecular Signature of Mantle Cell Lymphoma Reveals Multiple Signals Favoring Cell Survival”, Cancer Res. 63:8.226 a 8.232 (2003). As interações entre células B malignas e células de suporte (por exemplo, células estromais, células do tipo enfermeira) no microambiente tumoral são importantes para a sobrevivência celular tumoral, proliferação, homing e retenção de tecido. Consultar, por exemplo, BURGER, “Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia”, Curr. Mematol. Malig. Rep. 7:26 a 33 (2012); HERISHANU et al, “The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-κB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia”, Blood 117(2):563 a 574 (2011); KURTOVA et al, “Diverse marrow stromal cells protect CLL cells from spontaneous and drug-induced apoptosis: development of a reliable and reproducible system to assess stromal cell adhesion-mediated drug resistance”, Blood 114(20): 4.441 a 4.450 (2009); BURGER et al, “High-level expression of the T-cell chemokines CCL3 and CCL4 by chronic lymphocytic leukemia B cells in nurselike cell cocultures and after BCR stimulation”, Blood 113(13) 3.050 a 3.058 (2009); QUIROGA et al, “B-cell antigen receptor signaling enhances chronic lymphocytic leukemia cell migration and survival: specific targeting with a novel spleen tyrosine kinase inhibitor, R406”, Blood 114(5): 1.029 a 1.037 (2009). A inibição de PI3K-δ,γ com um inibidor em determinadas células B malignas pode bloquear a sinalização de sobrevivência intracelular mediada por BCR, assim como interações principais com seu

microambiente que são críticas para seu crescimento.

[0544] PI3K-δ e PI3K-γ também desempenham um papel direto na sobrevivência e proliferação de determinadas malignidades de célula T. Consultar, por exemplo, SUBRAMANIAM et al, “Targeting Nonclassical Oncogenes for Therapy in T-ALL”, Cancer Cell 21:459 a 472 (2012). A atividade de PI3K-δ e PI3K-γ aberrante fornece os sinais necessários para o desenvolvimento e crescimento de determinadas malignidades de célula T. Embora a BTK seja expressa em células B, a mesma não é expressa em células T e, portanto, BTK não é um alvo viável para o tratamento de malignidades de célula T. Consultar, por exemplo, NISITANI et al, “Posttranscriptional regulation of Bruton's tyrosine kinase expression in antigen receptor-stimulated splenic B cells”, PNAS 97(6):2. 737 a 2.742 (2000); DE WEERS et al, “The Bruton's tyrosine kinase gene is expressed throughout B cell differentiation, from early precursor B cell stages preceding immunoglobulin gene rearrangement up to mature B cell stages”, Eur. J. Immunol. 23: 3.109 a 3.114 (1993); SMITH et al, “Expression of Bruton's Agammaglobulinemia Tyrosine Kinase Gene, BTK, Is Selectively Down-Regulated in T Lymphocytes and Plasma Cells”, J. Immunol. 152:557 a 565 (1994). Os inibidores de PI3K-δ e/ou γ podem ter potencial terapêutico exclusivo nas malignidades de célula T.

[0545] Em neutrófilos, PI3K-δ, juntamente com PI3K-γ, contribui para as respostas aos complexos imunes, sinalização de FCyRII, incluindo migração e explosão respiratória de neutrófilos. Os neutrófilos humanos sofrem

indução rápida de PIP3 em resposta ao receptor de peptídeo de formila (FMLP) ou componente complementar C5a (C_5a) de uma maneira dependente de PI3K-γ, após um período de produção de PIP3 mais longo que é dependente de PI3K-δ, e é essencial para a explosão respiratória. A resposta aos complexos imunes é contribuída por PI3K-δ, PI3K-γ e PI3K-β, e é um mediador importante de dano de tecido em modelos de doença autoimune (Randis TM et al. (2008) Eur J Immunol. 38(5): 1.215 a 1.224; Pinho V, (2007) J Immunol. 179(11):7.891 a 7.898; Sadhu C. et al. (2003) J Immunol. 170(5):2.647 a 5.654; Condliffe AM et al. (2005) Blood 106(4): 1.432 a 1.440). Relatou-se que em determinadas doenças autoimunes, a ativação preferencial de PI3K-β pode estar envolvida (Kulkarni et al, Immunology (2011) 4(168) ra23: 1 a 11). Relatou-se também que camundongos deficientes de PI3K foram altamente protegidos em um modelo dependente de FcyR de bolhas de pele induzidas por autoanticorpos e parcialmente protegidos em um modelo de artrite inflamatória dependente de FcyR, considerando que a deficiência combinada de PI3K-β e PI3K-δ resultou na proteção completa na artrite inflamatória (Id.).

[0546] Em macrófagos coletados a partir de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), a capacidade de resposta de glucocorticoide pode ser restaurada pelo tratamento das células com inibidores de PI3K-δ. Os macrófagos também dependem de PI3K-δ e PI3K-γ para respostas aos complexos imunes através da reação de arthus (sinalização de FCyR e C5a) (Randis TM, et al. (2008)

Eur J Immunol. 38(5): 1.215 a 1.224; Marwick JA et al. (2009) Am J Respir Crit Care Med. 179(7):542 a 548; Konrad S, et al. (2008) J Biol Chem. 283(48):33.296 a 33.303).

[0547] Em mastócitos, o fator de célula tronco (SCF) e proliferação, diferenciação e função dependentes de IL3 são dependentes de PI3K-δ, como a quimiotaxia. A reticulação de alérgeno/IgE de FCyRl que resulta na liberação pode liberar citocina e a desgranulação dos mastócitos é severamente inibida pelo tratamento com inibidores de PI3K-δ, sugerindo um papel para PI3K-δ na doença alérgica (Ali K et al. (2004) Nature 431(7.011): 1.007 a 1.011; Lee KS, et al. (2006) FASEB J. 20(3):455 a 465; Kim MS, et al. (2008) Trends Immunol. 29(10):493 a 501).

[0548] As células “natural killer” (NK) são dependentes tanto de PI3K-δ como de PI3K-γ para migração eficiente em direção às quimiocinas que incluem CXCL10, CCL3, SIP e CXCL12, ou em resposta a LPS no peritônio (Guo H, et al. (2008) J Exp Med. 205(10):2.419 a 2.435; Tassi I, et al. (2007) Immunity 27(2):214-27; Saudemont A, (2009) Proc Natl Acad Sci USA. 106(14):5.795 a 5.800; Kim N, et al. (2007) Blood 110(9):3.202 a 3.208).

[0549] Os papéis de PI3K-δ e PI3K-γ na diferenciação, manutenção e ativação de células imunes apoiam um papel para essas enzimas nos distúrbios inflamatórios na faixa de doenças autoimunes (por exemplo, artrite reumatoide, esclerose múltipla) a distúrbios inflamatórios alérgicos, tais como asma e doença

respiratória inflamatória, tal como COPD. A evidência extensa está disponível em modelos animais experimentais ou pode ser avaliada usando os modelos animais conhecidos na técnica. Em uma modalidade, é descrito no presente documento um método de tratamento de distúrbios inflamatórios na faixa de doenças autoimunes (por exemplo, artrite reumatoide, esclerose múltipla) a distúrbios inflamatórios alérgicos, tais como asma e COPD usando um composto descrito no presente documento.

[0550] Por exemplo, os inibidores de PI3K-δ e/ou -γ mostraram ter atividade anti-inflamatória em diversos modelos animais autoimunes para artrite reumatoide (Williams, O. et al. (2010) Chem Biol, 17(2): 123 a 134; WO 2009/088986; WO 2009/088880; WO 2011/008302; cada um incorporado ao presente documento a título de referência). PI3K-δ é expressa no tecido sinovial RA (especialmente no revestimento sinovial que contém sinoviócitos do tipo fibroblasto (FLS) e inibidores de PI3K-δ seletivos mostraram ser eficazes na inibição de crescimento sobrevivência de sinoviócito (Bartok et al. (2010) Arthritis Rheum 62 Suppl 10:362). Diversos inibidores de PI3K-δ e -γ mostraram melhorar os sintomas artríticos (por exemplo, inchaço das articulações, redução de níveis de colágeno induzidos por soro, redução de patologia e/ou inflamação das articulações), modelos reconhecidos na técnica para RA, tais como artrite induzida por colágeno e artrite induzida por adjuvante (WO 2009/088986; WO2009/088880; WO 2011/008302; cada um incorporado ao presente documento a título de

referência).

[0551] O papel de PI3K-δ também foi mostrado nos modelos de response dependente de célula T, que inclui o modelo DTH. No modelo de esclerose múltipla de encefalomielite autoimune experimental de murino (EAE), os camundongos mutantes duplos de PI3K-γ/δ são resistentes. Os inibidores de PI3K-δ também mostraram bloquear a indução de doença EAE e o desenvolvimento de células TH-17 tanto *in vitro* quanto *in vivo* (Haylock-Jacobs, S. et al. (2011) J. Autoimmunity 36(3 a 4):278 a 287).

[0552] Lúpus eritematoso sistêmico (SLE) é uma doença complexa que em diferentes estágios requer células T de memória, expansão policlonal de células B e diferenciação em células plasmáticas, e a resposta imune inata ao dano endógeno associado às moléculas de padrão molecular (DAMPS), e às respostas inflamatórias aos complexos imunes através do sistema complementar, assim como os receptores Fc. O papel de PI3K-δ e PI3K-γ em conjunto nessas vias e tipos de célula sugere que o bloqueio com um inibidor pode ser eficaz nessas doenças. Um papel para PI3K em lúpus também é previsto por dois modelos genéticos de lúpus. A deleção de fosfatase e homólogo de tensina (PTEN) leva a um fenótipo semelhante a lúpus, assim como uma ativação transgênica de PI3Ks de Classe 1A, que inclui PI3K-δ. A deleção de PI3K-γ no modelo de lúpus de classe 1A transgenicamente ativado é protetora, e o tratamento com um inibidor seletivo de PI3K-γ no modelo de lúpus de MLR/lpr de murino aprimora os sintomas (Barber, DF et al. (2006) J. Immunol. 176(1): 589 a 593).

[0553] Em doença alérgica, a PI3K-δ mostrou através de modelos genéticos e através de tratamento inibidor ser essencial para uma ativação de mastócito em um teste de anafilaxia cutânea passiva (Ali K et al. (2008) J Immunol. 180(4):2.538 a 2.544; Ali K, (2004) Nature 431(7011): 1.007 a 1.011). Em uma medição de resposta pulmonar a complexos imunes (reação de Arthus) um knockout de PI3K-δ é resistente, mostrando um defeito na ativação de macrófago e produção de C5a. Estudos de knockout e estudos com inibidores tanto para PI3K-δ quanto para PI3K-γ apoiam um papel para ambas dessas enzimas na inflamação alérgica das vias aéreas induzida por ovalbumina e modelo de hiperresponsividade (Lee KS et al. (2006) FASEB J. 20(3):455 a 465). Reduções de infiltração de eosinófilos e neutrófilos e linfócitos, assim como citocinas TH2 (IL4, IL5 e IL13) foram vistas tanto nos inibidores específicos de PI3K-δ quanto PI3K-δ e PI3K-γ duplos no modelo de asma induzido por Ova (Lee KS et al. (2006) J Allergy Clin Immunol 118(2):403 a 409).

[0554] A inibição de PI3K-δ e PI3K-γ pode ser usada no tratamento de COPD. No modelo de camundongo de COPD por fumo, o knockout de PI3K-δ não desenvolve resistência a glucocorticoides induzida por fumo, enquanto os camundongos do tipo selvagem e knockout de PI3K-γ desenvolvem. Uma formulação inalada de inibidor de PI3K-δ e PI3K-γ duplo bloqueou a inflamação em um modelo LPS ou COPD por fumo medidos por neutrofília e resistência de glucocorticoide (Doukas J, et al. (2009) J Pharmacol Exp Ther. 328(3):758 a

765).

[0555] As PI3Ks de Classe I, particularmente, isoformas de PI3K-δ e PI3K-γ, também são associadas a cânceres (analisados, por exemplo, em Vogt, PK et al. (2010) Curr Top Microbiol Immunol. 347:79-104; Fresno Vara, JA et al. (2004) Cancer Treat Rev. 30(2): 193-204; Zhao, L e Vogt, PK. (2008) Oncogene 27(41):5486-96). Os inibidores de PI3K, por exemplo, PI3K-δ e/ou PI3K-γ, mostraram ter atividade anticâncer (por exemplo, Courtney, KD et al. (2010) J Clin Oncol. 28(6): 1.075 a 1.083); Markman, B et al. (2010) Ann Oncol. 21(4):683 a 691; Kong, D e Yamori, T (2009) Curr Med Chem. 16(22):2.839 a 2.854; Jimeno, A et al. (2009) J Clin Oncol. 27: 156s (suppl; resumo 3.542); Flinn, IW et al. (2009) J Clin Oncol. 27:156s (suppl; abstr 3.543); Shapiro, G et al. (2009) J Clin Oncol. 27:146s (suppl; resumo 3.500); Wagner, AJ et al. (2009) J Clin Oncol. 27: 146s (suppl; abstr 3.501); Vogt, PK et al. (2006) Virology 344(1): 131 a 138; Ward, S et al. (2003) Chem Biol. 10(3):207 a 213; WO 2011/041399; US 2010/0029693; US 2010/0305096; US 2010/0305084; cada um incorporado ao presente documento a título de referência).

[0556] Em uma modalidade, é descrito no presente documento um método de tratamento de câncer. Em uma modalidade, é fornecido no presente documento um método de tratamento de um câncer hematológico que compreende administrar uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento a um indivíduo em necessidade do mesmo. Em uma modalidade, é fornecido no

presente documento um método de tratamento de um tumor sólido que compreende administrar uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento a um indivíduo em necessidade do mesmo. Os tipos de câncer que podem ser tratados com um inibidor de PI3K (particularmente, PI3K-δ e/ou PI3K-γ) incluem, por exemplo, leucemia, leucemia linfocítica crônica, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crônica (por exemplo, Salmena, L et al. (2008) Cell 133:403 a 414; Chapuis, N et al. (2010) Clin Cancer Res. 16(22):5.424 a 5.435; Khwaja, A (2010) Curr Top Microbiol Immunol. 347: 169 a 188); linfoma, por exemplo, linfoma não Hodgkin (por exemplo, Salmena, L et al. (2008) Cell 133:403 a 414); câncer de pulmão, por exemplo, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas (por exemplo, Herrera, VA et al. (2011) Anticancer Res. 31(3):849 a 854); melanoma (por exemplo, Haluska, F et al. (2007) Semin Oncol. 34(6):546 a 554); câncer de próstata (por exemplo, Sarker, D et al. (2009) Clin Cancer Res. 15(15):4799-805); glioblastoma (por exemplo, Chen, JS et al. (2008) Mol Cancer Ther. 7:841 a 850); câncer endometrial (por exemplo, Bansal, N et al. (2009) Cancer Control. 16(1):8 a 13); câncer pancreático (por exemplo, Furukawa, T (2008) J Gastroenterol. 43(12):905 a 911); carcinoma de células renais (por exemplo, Porta, C e Figlin, RA (2009) J Urol. 182(6):2.569 a 2.577); câncer colorretal (por exemplo, Saif, MW e Chu, E (2010) Cancer J. 16(3): 196 a 201); câncer de mama (por exemplo, Torbett, NE et al. (2008) Biochem J. 415:97 a 100); câncer de tireoide

(por exemplo, Brzezianska, E Pastuszak-Lewandoska, D (2011) Front Biosci. 16:422 a 439); e câncer ovariano (por exemplo, Mazzoletti, M e Broggini, M (2010) Curr Med Chem. 17(36):4.433 a 4.447).

[0557] Inúmeras publicações apoiam um papel de PI3K-δ e PI3K-γ no tratamento de cânceres hematológicos.

[0558] PI3K-δ e PI3K-γ são altamente expressas no compartimento heme e tumores sólidos, que incluem próstata, mama e glioblastomas (Chen J.S. et al. (2008) Mol Cancer Ther. 7(4):841-50; Ikeda H. et al. (2010) Blood 116(9): 1.460 a 1.468).

[0559] Em cânceres hematológicos que incluem leucemia mieloide aguda (AML), mieloma múltiplo (MM) e leucemia linfocítica crônica (CLL), a superexpressão e ativação constitutiva de PI3K-δ sustentam o modelo que a inibição de PI3K-δ pode ser terapêutica Billottet C, et al. (2006) Oncogene 25(50):6.648 a 6.659; Billottet C, et al. (2009) Cancer Res. 69(3): 1.027 a 1.036; Meadows, SA, 52nd Annual ASH Meeting e Exposition; 4 a 7 de dezembro de 2010; Orlando, FL; Ikeda H, et al. (2010) Blood 116(9): 1460-8; Herman SE et al. (2010) Blood 116(12):2.078 a 2.088; Herman SE et al. (2011). Blood 117(16):4.323 a 4.327.

[0560] Em uma modalidade, é descrito no presente documento um método de tratamento de cânceres hematológicos que incluem, porém, sem limitação leucemia mieloide aguda (AML), mieloma múltiplo (MM) e leucemia linfocítica crônica (CLL).

[0561] Um inibidor de PI3K-δ (CAL-101) foi

avaliado em um teste de fase 1 em pacientes com malignidades hematológicas, e mostrou atividade em CLL em pacientes com características de prognostico insatisfatórias. Em CLL, a inibição de PI3K-δ não apenas afeta as células tumorais diretamente, mas também afeta a capacidade de as células tumorais interagirem com seu microambiente. Esse microambiente inclui contato com e fatores das células estromais, células T, células do tipo enfermeira, assim como outras células tumorais. CAL-101 suprime a expressão de fatores derivados de estroma e célula T que incluem CCL3, CCL4, e CXCL13, assim como a capacidade das células tumorais CLL responderem a esses fatores. O tratamento de CAL-101 em pacientes CLL induz à redução linfonodo rápida e redistribuição de linfócitos na circulação, e afeta os sinais de sobrevivência tônicos através do BCR, que leva à viabilidade celular reduzida e a um aumento em apoptose. O tratamento CAL-101 de único agente também era ativo em linfoma de células de manto e linfoma não Hodgkin refratário (Furman, RR, et al. 52nd Annual ASH Meeting e Exposition; 4 a 7 de dezembro de 2010; Orlando, FL; Hoellenriegel, J, et al. 52nd Annual ASH Meeting e Exposition; 4 a 7 de dezembro de 2010; Orlando, FL; Webb, HK, et al. 52nd Annual ASH Meeting e Exposition; 4 a 7 de dezembro de 2010; Orlando, FL; Meadows, et al. 52nd Annual ASH Meeting e Exposition; 4 a 7 de dezembro de 2010; Orlando, FL; Kahl, B, et al. 52nd Annual ASH Meeting e Exposition; 4 a 7 de dezembro de 2010; Orlando, FL; Lannutti BJ, et al. (2011) Blood 117(2):591 a 594).

[0562] Os inibidores de PI3K-δ mostraram atividade contra gliomas positivos de PI3K-δ *in vitro* (Kashishian A, et al. Poster presented at: The American Association of Cancer Research 102nd Annual Meeting; 2011 2 a 6 de abril; Orlando, FL). PI3K-δ é a isoforma de PI3K que é mais comumente ativada nos tumores em que o PTEN supressor tumoral é mutante (Ward S, et al. (2003) Chem Biol. 10(3):207 a 213). Nesse subconjunto de tumores, o tratamento com o inibidor de PI3K-δ tanto sozinho como em combinação com um agente citotóxico pode ser eficaz.

[0563] Outro mecanismo para os inibidores de PI3K-δ terem um efeito em tumores sólidos envolve a interação das células tumorais com seu microambiente. PI3K-δ, PI3K-γ, e PI3K-β são expressas nas células imunes que infiltram tumores, incluindo linfócitos, macrófagos e neutrófilos infiltrantes tumorais. Os inibidores de PI3K-δ podem modificar a função dessas células imunes associadas a tumor e como as mesmas respondem aos sinais a partir do estroma, do tumor e uns dos outros e, desse modo, afetar as células tumorais e metástases (Hoellenriegel, J, et al. 52nd Annual ASH Meeting e Exposition; 4 a 7 de dezembro de 2010; Orlando, FL).

[0564] PI3K-δ também é expressa em células endoteliais. Mostrou-se que tumores em camundongos tratados com inibidores de PI3K-δ seletivos são exterminados mais prontamente por terapia de radiação. Nesse mesmo estudo, a formação de rede capilar é prejudicada pelo inibidor de PI3K, e é avaliado que esse defeito contribui para o maior

extermínio com radiação. Os inibidores de PI3K-δ podem afetar o modo no qual os tumores interagem com seu microambiente, incluindo células estromais, células imunes e célula endoteliais e são terapêuticos tanto por si próprios como em conjunto com outra terapia (Meadows, SA, et al. Paper presented at: 52nd Annual ASH Meeting e Exposition; 4 a 7 de dezembro de 2010; Orlando, FL; Geng L, et al. (2004) Cancer Res. 64(14):4.893 a 4.899).

[0565] Em uma modalidade, é fornecido no presente documento um método de tratamento ou prevenção de um câncer ou doença, tal como malignidade hematológica, ou um tipo ou subtipo específico de câncer ou doença, tal como um tipo ou subtipo específico de malignidade hematológica, com um inibidor seletivo de PI3K-γ, em que os efeitos adversos associados à administração de inibidores para outras isoformas de PI3K (por exemplo, PI3K-a e/ou PI3K-β) são reduzidos. Em uma modalidade, é fornecido no presente documento um método de tratamento ou prevenção de um câncer ou doença, tal como malignidade hematológica ou um tipo ou subtipo específico de câncer ou doença, tal como um tipo ou subtipo específico de malignidade hematológica, com um inibidor seletivo de PI3K-γ, em uma dose inferior (por exemplo, em cerca de 10%, em cerca de 20%, em cerca de 30%, em cerca de 40%, em cerca de 50%, em cerca de 60%, em cerca de 70%, ou em cerca de 80%) em comparação ao tratamento com um inibidor de PI3K-γ não seletivo ou inibidor de PI3K-γ menos seletivo (por exemplo, inibidores PI3Kpan, por exemplo, que inibe, PI3K-α, β, δ, e γ).

[0566] O papel da via PI3K-γ na promoção de tráfego celular mieloide para tumores e o papel do bloqueio de p100γ na supressão da inflamação e crescimento tumoral em câncer de mama, câncer pancreático, e câncer de pulmão são relatados, por exemplo, em Schmid et al. (2011) Cancer Cell 19, 715 a 727, a totalidade dos quais é incorporada ao presente documento a título de referência. Em uma modalidade, é fornecido no presente documento um método de tratamento ou prevenção de câncer pancreático com um inibidor de PI3K. Em outra modalidade, é fornecido no presente documento um método de tratamento ou prevenção de câncer de mama com um inibidor de PI3K. Em ainda outra modalidade, é fornecido no presente documento um método de tratamento ou prevenção de câncer de pulmão com um inibidor de PI3K. Em uma modalidade, o inibidor de PI3K é um inibidor de PI3K-γ, seletivo ou não seletivo em relação às uma ou mais outras isoformas de PI3K. Em uma modalidade, o inibidor de PI3K é um inibidor seletivo de PI3K-γ.

[0567] Em determinadas modalidades, é fornecido no presente documento um método de tratamento de um distúrbio ou doença fornecido no presente documento, que compreende administrar um composto fornecido no presente documento, por exemplo, um inibidor seletivo de PI3K γ, um inibidor seletivo de PI3K δ ou um inibidor duplo de PI3K γ/δ. Sem se limitar a uma teoria particular, em algumas modalidades, a inibição de maneira seletiva de isoforma de PI3K-γ pode fornecer um regime de tratamento em que os efeitos adversos associados à administração de um inibidor

PI3K não seletivo são minimizados ou reduzidos. Sem se limitar a uma teoria particular, em algumas modalidades, a inibição de maneira seletiva de isoforma de PI3K-δ pode fornecer um regime de tratamento em que os efeitos adversos associados à administração de um inibidor de PI3K não seletivo são minimizados ou reduzidos. Sem se limitar a uma teoria particular, em algumas modalidades, a inibição de maneira seletiva de isoforma de PI3K-δ e γ pode fornecer um regime de tratamento em que os efeitos adversos associados à administração de um inibidor de PI3K não seletivo são minimizados ou reduzidos. Sem se limitar a uma teoria particular, acredita-se que os efeitos adversos podem ser reduzidos evitando-se a inibição de outras isoformas (por exemplo, α ou β) de PI3K.

[0568] Em uma modalidade, o efeito adverso é hiperglicemia. Em outra modalidade, o efeito adverso é erupção. Em outra modalidade, o efeito adverso é a fertilidade masculina prejudicada que pode resultar da inibição de isoforma β de PI3K (consultar, por exemplo, Ciraolo et al., Molecular Biology of the Cell, 21: 704 a 711 (2010)). Em outra modalidade, o efeito adverso é a toxicidade testicular que pode resultar da inibição de PI3K-β (consultar, por exemplo, Wisler et al, Amgen SOT, Abstract ID nº 2334 (2012)). Em outra modalidade, o efeito adverso é a letalidade embrionária (consultar, por exemplo, Bi et al., J Biol Chem, 274: 10963-10968 (1999)). Em outra modalidade, o efeito adverso é a agregação de plaquetas defeituosa (consultar, por exemplo, Kulkarni et al, Science, 287: 1.049

a 1.053 (2000)). Em outra modalidade, o efeito adverso consiste em neutrófilos funcionalmente defeituosos (id.).

[0569] Em determinadas modalidades, o inibidor de PI3K-γ modula seletivamente a isoforma gama de fosfatidil inositol-3 quinase (PI3 quinase). Em uma modalidade, o inibidor de PI3K-γ inibe seletivamente a isoforma gama em relação à isoforma alfa, beta ou delta. Em uma modalidade, o inibidor de PI3K-γ inibe seletivamente a isoforma gama em relação à isoforma alfa ou beta. Em uma modalidade, o inibidor de PI3K-γ inibe seletivamente a isoforma gama em relação às isoformas alfa, beta e delta. Em uma modalidade, o inibidor de PI3K-γ inibe seletivamente a isoforma gama em relação às isoformas alfa e beta. Em uma modalidade, o inibidor de PI3K-γ inibe seletivamente a isoforma gama em relação às isoformas alfa e beta, porém, não a isoforma delta. A título de exemplo e sem limitação, a razão de seletividade pode ser maior que um fator de cerca de 10, maior que um fator de cerca de 50, maior que um fator de cerca de 100, maior que um fator de cerca de 200, maior que um fator de cerca de 400, maior que um fator de cerca de 600, maior que um fator de cerca de 800, maior que um fator de cerca de 1.000, maior que um fator de cerca de 1.500, maior que um fator de cerca de 2.000, maior que um fator de cerca de 5.000, maior que um fator de cerca de 10.000 ou maior que um fator de cerca de 20.000, em que a seletividade pode ser medida pela razão de valores IC_{50}, entre outros meios. Em uma modalidade, a seletividade da isoforma gama de PI3K em relação a uma outra isoforma de PI3K é medida pela

razão entre o valor IC_{50} contra a outra isoforma de PI3K e o valor IC_{50} contra a isoforma gama de PI3K. Em determinadas modalidades, a atividade IC_{50} de isoforma gama de PI3 quinase de um composto, conforme revelado no presente documento, pode ser menor que cerca de 1.000 nM, menor que cerca de 100 nM, menor que cerca de 10 nM ou menor que cerca de 1 nM. Por exemplo, um composto que inibe seletivamente uma isoforma de PI3K em relação à outra isoforma de PI3K tem uma atividade de pelo menos 2X contra uma primeira isoforma em relação à atividade do composto contra a segunda isoforma (por exemplo, pelo menos cerca de 3X, 5X, 10X, 20X, 50X, 100X, 200X, 500X, ou 1.000X).

[0570] Em outras modalidades, a inibição de PI3K (tais como, PI3K-δ e/ou PI3K-γ) pode ser usada para tratar um distúrbio neuropsiquiátrico, por exemplo, um distúrbio cerebral autoimune. Fatores infeciosos e imunes implicaram na patogênese de diversos distúrbios neuropsiquiátricos, que incluem, porém, sem limitação, coreia de Sydenham (SC) (Garvey, M.A. et al. (2005) J. Child Neurol. 20:424 a 429), síndrome de Tourette (TS), distúrbio obsessivo-compulsivo (OCD) (Asbahr, F.R. et al. (1998) Am. J. Psychiatry 155:1.122 a 1.124), distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade (AD/HD) (Hirschtritt, M.E. et al. (2008) Child Neuropsychol. 1:1 a 16; Peterson, B.S. et al. (2000) Arch. Gen. Psychiatry 57:364 a 372), anorexia nervosa (Sokol, M.S. (2000) J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 10: 133 a 145; Sokol, M.S. et al. (2002) Am. J. Psychiatry 159: 1.430 a 1.432), depressão (Leslie, D.L. et al. (2008) J. Am.

Acad. Child Adolesc. Psychiatry 47: 1.166 a 1.172), e distúrbios do espectro do autismo (ASD) (Hollander, E. et al. (1999) Am. J. Psychiatry 156:317-320; Margutti, P. et al. (2006) Curr. Neurovasc. Res. 3: 149 a 157). Um subconjunto de distúrbios obsessivo-compulsivos e distúrbios de tique na infância foi agrupado como Distúrbios Neuropsiquiátricos Autoimunes Pediátricos Associados a Estreptococos (PANDAS). Os distúrbios PANDAS fornecem um exemplo de distúrbios em que o início e exacerbação dos sintomas neuropsiquiátricos é precedido por uma infecção por estreptococos (Kurlan, R., Kaplan, E.L. (2004) Pediatrics 113:883 a 886; Garvey, M.A. et al. (1998) J. Clin. Neurol. 13:413 a 423). Muitos dos distúrbios PANDAS compartilham um mecanismo comum de ação que resulta das respostas de anticorpos contra epítopos associados a estreptococos, tal como GlcNAc, que produz efeitos neurológicos (Kirvan. C.A. et al. (2006) J. Neuroimmunol. 179: 173 a 179). Os autoanticorpos que reconhecem epítopos do sistema nervoso central (CNS) também são encontrados no soro da maioria dos indivíduos com PANDAS (Yaddanapudi, K. et al. (2010) Mol. Psychiatry 15:712 a 726). Desse modo, diversos distúrbios neuropsiquiátricos foram associados a componentes imunes e autoimunes, tornando os mesmos adequados para terapias que incluem inibição PI3K-δ e/ou PI3K-γ.

[0571] Em determinadas modalidades, um método de tratamento (por exemplo, redução ou melhora de um ou mais sintomas de) um distúrbio neuropsiquiátrico, (por exemplo, um distúrbio cerebral autoimune), com o uso de um inibidor

de PI3K-δ e/ou PI3K-γ é descrito, sozinho ou em terapia de combinação. Por exemplo, um ou mais inibidores de PI3K-δ e/ou PI3K-γ descritos no presente documento podem ser usados sozinhos ou em combinação com qualquer agente terapêutico e/ou modalidades adequados, por exemplo, suplemento dietético, para tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos. Os distúrbios neuropsiquiátricos exemplificativos que podem ser tratados com os inibidores de PI3K-δ e/ou PI3K-γ descritos no presente documento incluem, porém, sem limitação, distúrbios PANDAS, coreia de Sydenham, síndrome de Tourette, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade, anorexia nervosa, depressão e distúrbios do espectro do autismo. O Distúrbio Invasivo do Desenvolvimento (PDD) é uma classe exemplificativa de distúrbios do espectro do autismo que inclui Distúrbio Autístico, Distúrbio de Asperger, Distúrbio Desintegrativo da Infância (CDD), Distúrbio de Rett e PDD Sem Outra Especificação (PDD-NOS). Os modelos animais para avaliar a atividade do inibidor de PI3K-δ e/ou PI3K-γ são conhecidos na técnica. Por exemplo, um modelo de camundongo de distúrbios PANDAS é descrito, por exemplo, em Yaddanapudi, K. et al. (2010) supra; e Hoffman, K.I. et al. (2004) J. Neurosci. 24: 1.780 a 1.791.

[0572] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar artrite reumatoide ou asma em um indivíduo ou para reduzir um sintoma associado à artrite reumatoide ou um sintoma associado à asma em um indivíduo, que compreende administrar uma quantidade eficaz

de um inibidor de PI3K-γ a um indivíduo em necessidade do mesmo, em que um ou mais dos efeitos adversos associados à administração de inibidores para uma ou mais outras isoformas de PI3K são reduzidos. Em uma modalidade, as uma ou mais outras isoformas de PI3K são PI3K-α, PI3K-β, e/ou PI3K-δ. Em uma modalidade, as uma ou mais outras isoformas de PI3K são PI3K-a e/ou PI3K-β. Em uma modalidade, o método serve para tratar artrite reumatoide em um indivíduo ou para reduzir um sintoma associado à artrite reumatoide em um indivíduo. Em outra modalidade, o método serve para tratar asma em um indivíduo ou para reduzir um sintoma associado à asma em um indivíduo.

[0573] Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos de uso de um composto fornecido no presente documento ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente marcados farmaceuticamente aceitáveis) do mesmo, ou uma composição farmacêutica, conforme fornecido no presente documento, para tratar condições de doença, que incluem, porém, sem limitação, doenças associadas ao mau funcionamento de um ou mais tipos de PI3 quinase. Em uma modalidade, uma descrição detalhada de afecções e distúrbios mediados por atividade de quinase p1105 é apresentada em Sadu et al, documento nº WO 01/81346, que é incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade para todos os propósitos.

[0574] Em algumas modalidades, a revelação se

refere a um método de tratamento de um distúrbio hiperproliferativo em um indivíduo que compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento ou uma forma farmaceuticamente aceitável {por exemplo, sais, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente marcados farmaceuticamente aceitáveis) do mesmo, ou uma composição farmacêutica, conforme fornecido no presente documento. Em algumas modalidades, o dito método se refere ao tratamento de câncer, tais como leucemia mieloide aguda, timo, cérebro, pulmão, células escamosas, pele, olho, retinoblastoma, melanoma intraocular, cavidade oral e orofaríngea, bexiga, gástrico, estômago, pâncreas, bexiga, mama, cervical, cabeça, pescoço, renal, rim, fígado, ovário, próstata, colorretal, esofágico, testicular, ginecológico, tiroide, CNS, PNS, relacionado a AIDS (por exemplo, Linfoma e Sarcoma de Kaposi) ou câncer induzido por vírus. Em algumas modalidades, o dito método se refere ao tratamento de um distúrbio hiperproliferativo não canceroso, tal como hiperplasia benigna da pele (por exemplo, psoríase), restenose ou próstata (por exemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

[0575] Os pacientes que podem ser tratados com um composto fornecido no presente documento ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente marcados farmaceuticamente aceitáveis) do mesmo ou uma

composição farmacêutica, conforme fornecido no presente documento, de acordo com os métodos, conforme fornecido no presente documento incluem, por exemplo, porém, sem limitação, pacientes que foram diagnosticados com psoríase; restenose; aterosclerose; BPH; câncer de mama, tal como um carcinoma ductal, carcinoma lobular, carcinomas medulares, carcinomas coloides, carcinomas tubulares e câncer de mama inflamatório; câncer ovariano, que inclui tumores ovarianos epiteliais, tal como adenocarcinoma no ovário e um adenocarcinoma que migrou do ovário para o interior da cavidade abdominal; câncer uterino; câncer cervical, tal como adenocarcinoma no epitélio do colo do útero que inclui carcinoma e adenocarcinomas de células escamosas; câncer de próstata, tal como um câncer de próstata selecionado a partir do seguinte: um adenocarcinoma ou um adenocarcinoma que migrou para os ossos; câncer pancreático, tal como carcinoma epitelioide no tecido de duto pancreático e um adenocarcinoma em um duto pancreático; câncer de bexiga, tal como um carcinoma de células transicionais na bexiga urinária, carcinomas uroteliais (carcinomas de células transicionais), tumores nas células uroteliais que alinham a bexiga, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas e cânceres de células pequenas; leucemia, tais como leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia mieloide crônica, leucemia de células pilosas, mielodisplasia, distúrbios mieloproliferativos, leucemia de células NK (por exemplo, neoplasma de células dendríticas plasmocitoides blásticas),

leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crônica (CML), mastocitose, leucemia linfocítica crônica (CLL), mieloma múltiplo (MM), e síndrome de mielodisplasia (MDS); câncer ósseo; câncer de pulmão, tal como câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), que é dividido em carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas e carcinomas não diferenciados de células grandes e câncer de pulmão de células pequenas; câncer de pele, tais como carcinoma basocelular, melanoma, carcinoma de células escamosas e queratose actínica, que é afecção de pele que algumas vezes de desenvolve em carcinoma de células escamosas; retinoblastoma ocular; melanoma cutâneo ou intraocular (olho); câncer de fígado primário; câncer renal; câncer de tireoide, tais como papilar, folicular, medular e anaplásico; linfoma, tais como linfoma de grandes células B difuso, linfoma imunoblástico de células B, linfoma de células NK (por exemplo, neoplasma de células dendríticas plasmocitoides blásticas) e linfoma de Burkitt; Sarcoma de Kaposi; cânceres induzidos por vírus que incluem vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV) e carcinoma hepatocelular; leucemia/linfoma de vírus linfotrópico humano do tipo 1 (HTLV-1) e células T do adulto; e papilomavírus humano (HPV) e câncer cervical; cânceres do sistema nervoso central (CNS), tal como tumor cerebral primário, que inclui gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico ou glioblastoma multiforme), oligodendroglioma, ependimoma, meningioma, linfoma, schwannoma e meduloblastoma; cânceres do sistema nervoso periférico (PNS), tais como neuromas acústicos e

tumor maligno da bainha do nervo periférico (MPNST) que inclui neurofibromas e schwannomas, fibrocitoma maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligno e tumor mulleriano misto maligno; cânceres da cavidade oral e orofaringe, tais como, câncer hipofaríngeo, câncer laríngeo, câncer nasofaríngeo e câncer orofaríngeo; canceres de estômago, tais como linformas, tumores estromais gástricos e tumores carcinoides; canceres testiculares, tais como tumores de células germinativas (GCTs), que incluem seminomas e não seminomas, e tumores estromais gonadais, que incluem tumores de células de Leydig e tumores de células de Sertoli; câncer de timo, tal como timomas, carcinomas tímicos, linfoma Hodgkin, linfomas carcinoides não Hodgkin ou tumores carcinoides; câncer retal; e câncer de colón.

[0576] Pacientes que podem ser tratados com compostos fornecidos no presente documento ou sal, éster, pró-fármaco, solvato, hidrato farmaceuticamente aceitável ou derivados dos ditos compostos, de acordo com os métodos fornecidos no presente documento incluem, por exemplo, pacientes que foram diagnosticados com afecções que incluem, porém, sem limitação, neuroma acústico, adenocarcinoma, câncer da glândula adrenal, câncer anal, angiossarcoma (por exemplo, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, hemangiossarcoma), gamopatia monoclonal benigna, câncer biliar (por exemplo, colangiocarcinoma), câncer de bexiga, câncer de mama (por exemplo, adenocarcinoma da mama, carcinoma papilar da mama, câncer mamário, carcinoma medular

da mama), câncer cerebral (por exemplo, meningioma; glioma, por exemplo, astrocitoma, oligodendroglioma; meduloblastoma), câncer de brônquios, câncer cervical (por exemplo, adenocarcinoma cervical), coriocarcinoma, cordoma, craniofaringioma, câncer colorretal (por exemplo, câncer de cólon, câncer retal, adenocarcinoma colorretal), carcinoma epitelial, ependimoma, endoteliossarcoma (por exemplo, sarcoma de Kaposi, múltiplos sarcoma hemorrágico idiopático), câncer endometrial, câncer esofágeo (por exemplo, adenocarcinoma do esôfago, adenocarinoma de Barrett), sarcoma de Ewing, hipereosinofilia familiar, câncer gástrico (por exemplo, adenocarcinoma estomacal), tumor estromal gastrointestinal (GIST), câncer de cabeça e pescoço (por exemplo, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, câncer oral (por exemplo, carcinoma oral de células escamosas (OSCC)), doença de cadeia pesada (por exemplo, doença de cadeia alfa, doença de cadeia gama, doença de cadeia mu), hemangioblastoma, tumores miofibroblásticos inflamatórios, amiloidose imunocítica, câncer renal (por exemplo, nefroblastoma, também conhecido como tumor de Wilms, carcinoma de células renais), câncer de fígado (por exemplo, câncer hepatocelular (HCC), hepatoma maligno), câncer de pulmão (por exemplo, carcinoma broncogênico, câncer de pulmão de células pequenas (SCLC), câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), adenocarcinoma do pulmão), leucemia (por exemplo, leucemia linfocítica aguda (ALL), que inclui linhagem B ALL e linhagem T ALL, leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia

prolinfocítica (PLL), leucemia de células pilosas (HLL) e macroglobulinemia de Waldenstrom (WM); linfoma de células T periférico (PTCL), leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL), linfoma de células T cutâneo (CTCL), leucemia linfocítica granular grande (LGF), doença de Hodgkin e doença de Reed-Stemberg; leucemia mielocítica aguda (AML), leucemia mielocítica crônica (CML), leucemia linfocítica crônica (CLL)), linfoma (por exemplo, linfoma Hodgkin (HL), linfoma não Hodgkin (NHL), linfoma folicular, linfoma de grandes células B difuso (DLBCL), linfoma de células de manto (MCL)), leiomiossarcoma (LMS), mastocitose (por exemplo, mastocitose sistêmica), mieloma múltiplo (MM), síndrome de mielodisplasia (MDS), mesotelioma, distúrbio mieloproliferativo (MPD) (por exemplo, policitemia Vera (PV), trombocitose essencial (ET), metaplasia mieloide agnogênica (AMM) também conhecida como mielofibrose (MF), mielofibrose idiopática crônica, leucemia mielocítica crônica (CML), leucemia neutrofílica crônica (CNL), síndrome hipereosinofílica (HES)), neuroblastoma, neurofibroma (por exemplo, neurofibromatose (NF) tipo 1 ou tipo 2, schwannomatose), câncer neuroendócrino (por exemplo, tumor neuroendócrino gastroenteropancreático (GEP-NET), tumor carcinoide), osteosarcoma, câncer ovariano (por exemplo, cistadenocarcinoma, carcinoma embrionário ovariano, adenocarcinoma ovariano), doença de Paget da vulva, doença de Paget do pênis, adenocarcinoma papilar, câncer pancreático (por exemplo, andenocarcinoma pancreático, neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN)), pinealoma,

tumor neuroectodérmico primitivo (PNT), câncer de próstata (por exemplo, adenocarcinoma de próstata), rabdomiossarcoma, retinoblastoma, câncer da glândula salivar, câncer de pele (por exemplo, carcinoma de células escamosas (SCC), ceratoacantoma (KA), melanoma, carcinoma basocelular (BCC)), câncer do intestino delgado (por exemplo, câncer do apêndice), sarcoma dos tecidos moles (por exemplo, histiocitoma fibroso maligno (MFH), lipossarcoma, tumor da bainha do nervo periférico maligno (MPNST), condrossarcoma, fibrossarcoma, mixossarcoma), carcinoma da glândula sebácea, carcinoma da glândula sudorípara, sinovioma, câncer testicular (por exemplo, seminoma, carcinoma embrionário testicular), câncer de tireoide (por exemplo, carcinoma papilar da tiroide, carcinoma de tiroide papilar (PTC), câncer de tireoide medular) e macroglobulinemia de Waldenstrom.

[0577] Sem se limitar a uma teoria particular, em uma modalidade, o câncer ou doença que é tratado ou prevenido, tal como um distúrbio sanguíneo ou malignidade hematológica, tem um alto nível de expressão de uma ou mais isoformas de PI3K (por exemplo, PI3K-α, PI3K-β, PI3K-δ, ou PI3K-γ ou uma combinação das mesmas). Em uma modalidade, o câncer ou doença que pode ser tratado ou prevenido pelos métodos, composições ou kits fornecidos no presente documento inclui um distúrbio sanguíneo ou uma malignidade hematológica que inclui, porém, sem limitação, distúrbio mieloide, distúrbio linfoide, leucemia, linfoma, síndrome mielodisplásica (MDS), doença mieloproliferativa (MPD),

distúrbio de mastócitos e mieloma (por exemplo, mieloma múltiplo) entre outros. Em uma modalidade, o distúrbio sanguíneo ou a malignidade hematológica inclui, porém, sem limitação, leucemia linfoblástica aguda (ALL), célula T ALL (T-ALL), célula B ALL (B-ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia mielógena crônica (CML), CML de fase de explosão, linfoma linfocítico pequeno (SLL), CLL/SLL, CLL de fase de explosão, linfoma Hodgkin (HL), linfoma não Hodgkin (NHL), NHL de células B, NHL de células T, NHL indolente (iNHL), linfoma de grandes células B difuso (DLBCL), linfoma de células de manto (MCL), NHL de células B agressivo, linfoma de células B (BCL), síndrome de Richter (RS), linfoma de células T (TCL), linfoma de células T periférico (PTCL), linfoma de células T cutâneo (CTCL), micose fungoide transformada, síndrome de Sezary, linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), linfoma folicular (FL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma linfoplasmacítico, linfoma de Burkitt, mieloma múltiplo (MM), amiloidose, MPD, trombocitose essencial (ET), mielofibrose (MF), policitemia vera (PV), leucemia mielomonocítica crônica (CMML), síndrome mielodisplásica (MDS), linfoma angioimunoblástico, MDS de alto risco e MDS de baixo risco. Em uma modalidade, a malignidade hematológica é liberada. Em uma modalidade, a malignidade hematológica é refratária. Em uma modalidade, o câncer ou doença se encontra em um paciente pediátrico (que inclui um paciente infantil). Em uma modalidade, o câncer ou doença se encontra em um paciente adulto. As modalidades

adicionais de um câncer ou doença que é tratado ou prevenido pelos métodos, composições ou kits fornecidos no presente documento são descritas em outra parte no presente documento.

[0578] Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é CLL. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é CLL/SLL. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é CLL de fase de explosão. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é SLL.

[0579] Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é iNHL. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é DLBCL. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é NHL de células B (por exemplo, NHL de células B agressivo). Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é MCL. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é RS. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é AML. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é MM. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é ALL. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é T-ALL. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é B-ALL. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou

malignidade hematológica é TCL. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é ALCL. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é leucemia. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é linfoma. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é linfoma de células T. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é MDS (por exemplo, MDS de baixo grau). Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é MPD. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é um distúrbio de mastócito. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é linfoma Hodgkin (HL). Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é linfoma não Hodgkin. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é PTCL. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é CTCL (por exemplo, micose fungoide ou síndrome de Sezary). Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é WM. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é CML. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é FL. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é micose fungoide transformada. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é síndrome de Sezary. Nas modalidades exemplificativas, o

câncer ou malignidade hematológica é leucemia de células T aguda. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é leucemia de células B aguda. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é linfoma de Burkitt. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é neoplasma mieloproliferativo. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é zona marginal esplênica. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é zona marginal nodal. Nas modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é zona marginal extranodal.

[0580] Em uma modalidade, o câncer ou malignidade hematológica é um linfoma de células B. Em uma modalidade específica, é fornecido no presente documento um método de tratamento ou gerenciamento de um linfoma de células B que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo. Também é fornecido no presente documento um método de tratamento ou diminuição de ou mais dos sintomas associados a um linfoma de células B que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo. Em uma modalidade, o linfoma de células B é iNHL. Em outra modalidade, o linfoma de células B é um linfoma folicular.

Em outra modalidade, o linfoma de células B é macroglobulinemia de Waldenstrom (linfoma linfoplasmacítico). Em outra modalidade, o linfoma de células B é linfoma de zona marginal (MZL). Em outra modalidade, o linfoma de células B é MCL. Em outra modalidade, o linfoma de células B é HL. Em outra modalidade, o linfoma de células B é aNHL. Em outra modalidade, o linfoma de células B é DLBCL. Em outra modalidade, o linfoma de células B é linfoma de Richter.

[0581] Em uma modalidade, o câncer ou malignidade hematológica é um linfoma de células T. Em uma modalidade específica, é fornecido no presente documento um método de tratamento ou gerenciamento de um linfoma de células T que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo. Também é fornecido no presente documento um método de tratamento ou diminuição de um ou mais dos sintomas associados a um linfoma de células T que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo. Em uma modalidade, o linfoma de células T é linfoma de células T periférico (PTCL). Em outra modalidade, o linfoma de células T é linfoma de células T cutâneo (CTCL).

[0582] Em uma modalidade, o câncer ou malignidade hematológica é síndrome de Sezary. Em uma

modalidade específica, é fornecido no presente documento um método de tratamento ou gerenciamento de síndrome de Sezary que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo. Também é fornecido no presente documento um método de tratamento ou diminuição de um mais dos sintomas associados à síndrome de Sezary que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo. Os sintomas associados à síndrome de Sezary incluem, porém, sem limitação, epidermotropismo por linfócitos $CD4^+$ neoplásicos, microabscessos de Pautrier, eritroderma, linfadenopatia, células T atípicas no sangue periférico e hepatoesplenomegalia. Em uma modalidade, a quantidade terapeuticamente eficaz para tratar ou gerenciar síndrome de Sezary é de cerca de 25 mg a 75 mg, administrada duas vezes por dia. Em outras modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 50 mg a cerca de 75 mg, de cerca de 30 mg a cerca de 65 mg, de cerca de 45 mg a cerca de 60 mg, de cerca de 30 mg a cerca de 50 mg, ou de cerca de 55 mg a cerca de 65 mg, cada uma das quais é administrada duas vezes por dia. Em uma modalidade, a quantidade eficaz é de cerca de 60 mg, administrada duas vezes por dia.

[0583] Em uma modalidade, o câncer ou

malignidade hematológica é reincidido. Em uma modalidade, o câncer ou malignidade hematológica é refratário. Em determinadas modalidades, o câncer que é tratado ou prevenido é um subtipo específico de câncer descrito no presente documento. Em determinadas modalidades, a malignidade hematológica que é tratada ou prevenida é um subtipo específico de malignidade hematológica descrito no presente documento. Determinadas classificações do tipo ou subtipo de um câncer ou malignidade hematológica fornecido no presente documento são conhecidas na técnica. Sem se limitar a uma teoria particular, acredita-se que muitos dos cânceres que se tornaram reincididos ou refratários desenvolveram resistência à terapia anterior particular administrada para tratar os cânceres. Desse modo, sem se limitar a uma teoria particular, um composto fornecido no presente documento pode fornecer uma terapia de segunda linha fornecendo-se um mecanismo alternativo para tratar cânceres diferentes daqueles mecanismos utilizados por determinadas terapias anteriores. Consequentemente, em uma modalidade, é fornecido no presente documento um método de tratamento ou gerenciamento de câncer ou malignidade hematológica que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em que o câncer ou malignidade hematológica é reincidido após ou refratário antes de uma terapia anterior.

[0584] Em modalidades exemplificativas, o

câncer ou malignidade hematológica é iNHL refratário. Em modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é CLL refratário. Em modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é SLL refratário. Em modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é refratário à rituximabe. Em modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é refratário à quimioterapia. Em modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é refratário à radioimunoterapia (RIT). Em modalidades exemplificativas, o câncer ou malignidade hematológica é iNHL, FL, zona marginal esplênica, zona marginal nodal, zona marginal extranodal ou SLL, o câncer ou malignidade hematológica é refratário à terapia com rituximabe, quimioterapia e/ou RIT.

[0585] Em outra modalidade exemplificativa, o câncer ou malignidade hematológica é linfoma, e o câncer é reincidido após, ou refratário ao, tratamento por um inibidor BTK, como, porém, sem limitação, ibrutinibe. Em outra modalidade exemplificativa, o câncer ou malignidade hematológica é CLL, e o câncer é reincidido após, ou refratário ao, tratamento por um inibidor BTK, como, porém, sem limitação, ibrutinibe e AVL-292.

[0586] Em uma modalidade, proporciona-se no presente documento um método para tratar um distúrbio inflamatório, incluindo doenças autoimunes em um indivíduo. O método compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto

proporcionado no presente documento, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou uma composição farmacêutica conforme fornecido no presente documento. Exemplos de doenças autoimunes incluem, mas não se limitam a encefalomielite aguda disseminada (EAD), doença de Addison, síndrome do anticorpo de antifosfolipídeo (APS), anemia aplásica, hepatite autoimune, doença da pele autoimune, doença celíaca, doença de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), síndrome de Goodpasture, doença de Graves, síndrome de Guillain-Barre (GBS), doença de Hashimoto, lúpus eritematoso, esclerose múltipla, miastenia grave, síndrome opsoclonus-mioclonus (OMS), neurite óptica, tireoidite de Ord, pênfigo, poliartrite, cirrose biliar primária, psoríase, artrite reumatóide, síndrome de Reiter, arterite de Takayasu, arterite temporal (também conhecida como “arterite de células gigantes”), anemia hemolítica autoimune tipo quente, granulomatose de Wegener, alopecia universalis (por exemplo, alopecia inflamatória), doença de Chagas, síndrome da fadiga crônica, disautonomia, endometriose, hidradenite supurativa, cistite intersticial, neuromiotonia, sarcoidose, esclerodermia, colite ulcerosa, vitiligo e vulvodinia. Outros distúrbios incluem distúrbios de reabsorção óssea e trombose.

[0587] Inflamações podem assumir muitas formas e incluem, mas não se limitam a, inflamação aguda, adesiva, atrófica, catarral, crônica, cirrótica, difusa, disseminada,

exudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastática, necrótica, obliterativa, parenquimatosa, plásica, produtiva, proliferosa, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplásica, serosa, simples, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática e/ou ulcerativa.

[0588] Afeccções inflamatórias exemplificativas incluem, porém, sem limitação, inflamação associada à acne, anemia (por exemplo, anemia aplásica, anemia autoimune hemolítica), asma, arterite (por exemplo, poliarterite, arterite temporal, periarterite nodosa, arterite de Takayasu), artrite (por exemplo, artrite cristalina, osteoartrite, artrite psoriática, episódio agudo de gota, artrite gotosa, artrite reativa, artrite reumatóide e artrite de Reiter), espondilite anquilosante, amilose, esclerose lateral amiotrófica, doenças autoimunes, alergias ou reações alérgicas, aterosclerose, bronquite, bursite, prostatite crônica, conjuntivite, doença de Chagas, doença pulmonar obstrutiva crônica, cermatomiosite, diverticulite, diabetes (por exemplo, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2), uma afecção de pele (por exemplo, psoríase, eczema, queimadura, dermatite, prurido (comichão)), endometriose, síndrome de Guillain-Barre, infecção, doença cardíaca isquêmica, doença de Kawasaki, glomerulonefrite, gengivite, hipersensibilidade, dores de cabeça (por exemplo, enxaqueca, dores de cabeça tensionais), íleo (por exemplo, íleo pós-operatório e íleo durante sepse), púrpura trombocitopênica idiopática, cistite

intersticial (síndrome da bexiga dolorosa), distúrbio gastrointestinal (por exemplo, selecionado a partir de úlcera péptica, enterite regional, diverticulite, hemorragia gastrointestinal, distúrbios gastrointestinais eosinofílicos (por exemplo, esofagite eosinofílica, gastrite eosinofílica, gastroenterite eosinofílica, colite eosinofílica), gastrite, diarreia, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE, ou seu sinônimo DRGE), doença inflamatória intestinal (IBD) (por exemplo, doença de Crohn, colite ulcerativa, colite colagenosa, colite linfocítica, colete isquêmica, colite de derivação, síndrome de Behcet, colite indeterminada) e síndrome do intestino inflamado (IBS)), lúpus, esclerose múltipla, morfeia, mieastenia grave, isquemia do miocárdio, síndrome nefrótica, pênfigo vulgar, anemia perniciosa, úlceras pépticas, polimiosite, cirrose biliar primária, neuroinflamação associada a distúrbios cerebrais (por exemplo, doença de Parkinson, doença de Huntington e doença de Alzheimer), prostatite, inflamação crônica associada a traumatismo craniano radiação, doença inflamatória pélvica, polimialgia reumática, lesão de reperfusão, enterite regional, febre reumática, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, esclerodoma, sarcoidose, espondiloartopatias, síndrome de Sjögren, tireoidite, rejeição de transplantes, tendinite , trauma ou lesão (por exemplo, ulceração produzida pelo frio, irritantes químicos, toxinas, cicatrizes, queimaduras, lesão física), vasculite , vitiligo e granulomatose de Wegener. Em determinadas modalidades, o distúrbio inflamatório é selecionado a partir de artrite

(por exemplo, artrite reumatóide), doença inflamatória do intestino, síndrome do intestino inflamado, asma, psoríase, endometriose, cistite intersticial e prostatite. Em determinadas modalidades, a afecção inflamatória é uma afecção inflamatória grave (por exemplo, por exemplo, inflamação resultante de infecção). Em determinadas modalidades, a afecção inflamatória é uma afecção inflamatória crônica (por exemplo, afecções resultantes de asma, artrite e doença inflamatória do intestino). Os compostos também podem ser úteis no tratamento de inflamação associada a traumas e mialgias não inflamatórias.

[0589] Distúrbios imunes, como doenças autoimunes, incluem, porém, sem limitação, artrite (incluindo artrite reumatóide, espondiloartropatias, artrite gotosa, doenças degenerativas das articulações, tais como osteoartrite, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren, espondilite anquilosante, espondilite indiferenciada, doença de Behcet, anemias hemolíticas autoimunes, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, amilose, dor aguda nos ombros, psoriática e artrite juvenil), asma, aterosclerose, osteoporose, bronquite, tendinite, bursite, doença de pele (por exemplo, psoríase, eczema, queimaduras, dermatite, prurido (comichão)), enurese, doença eosinofílica, distúrbio gastrointestinal (por exemplo, selecionado a partir de úlceras pépticas, enterite regional, diverticulite, hemorragia gastrointestinal, distúrbios gastrointestinais eosinofílicos (por exemplo, esofagite eosinofílica, gastrite

eosinofílica, gastroenterite eosinofílica, colite eosinofílica), gastrite, diarreia, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE, ou o seu sinônimo DRGE), doença inflamatória do intestino (IBD) (por exemplo, doença de Crohn, colite ulcerosa, colite colagenosa, colite linfocítica, colite isquêmica, colite de derivação, síndrome de Behcet, colite indeterminada) e síndrome inflamatória do intestino (IBS)), policondrite recidivante (por exemplo, policondrite atrófica e policondromalacia sistêmica), e distúrbios aliviados por um agente gastro-procinético (por exemplo, íleo, íleo pós-operatório e íleo durante sepse; doença do refluxo gastroesofágico (DRGE, ou o seu DRGE sinônimo); esofagite eosinofílica, gastroparesia, tal como gastroparesia diabética; intolerâncias alimentares e alergias alimentares e outros distúrbios intestinais funcionais, tais como dispepsia nonulcerativa (NUD) e dor torácica não cardíaca (PNAC, incluindo costo-condrite)). Em determinadas modalidades, proporciona-se um método de tratamento de doenças inflamatórias ou autoimunes que compreende a administração a um indivíduo (por exemplo, um mamífero) uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto proporcionado no presente documento, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou uma composição farmacêutica conforme fornecido no presente documento, que iniba seletivamente PI3K-δ e/ou PI3K-γ comparado a todas as outras quinases PI3 tipo I. Essa

inibição seletiva de PI3K-δ e/ou PI3K-γ pode ser vantajosa para tratar qualquer uma das doenças ou afecções descritas no presente documento. Por exemplo, a inibição seletiva de PI3K-δ e/ou PI3K-γ pode inibir respostas inflamatórias associadas a doenças inflamatórias, doenças autoimunes, ou doenças relacionadas a uma resposta imune indesejável incluindo, porém, sem limitação asma, enfisema, alergia, dermatite, artrite, psoríase, lúpus eritematoso, anafilaxia, ou doença do enxerto versus hospedeiro. A inibição seletiva de PI3K-δ e/ou PI3K-γ pode proporcionar, ainda, uma redução na resposta imune inflamatória indesejável ou sem uma redução concomitante na capacidade de reduzir uma infecção bacteriana, viral e/ou fúngica. A inibição seletiva de PI3K-δ e PI3K-γ pode ser vantajosa para inibir a resposta inflamatória no indivíduo a um grau maior do que seria proporcionado pelos inibidores que inibem seletivamente PI3K-δ ou PI3K-γ sozinhos. Em um aspecto, um ou mais dos métodos em questão são eficazes em reduzir a produção de anticorpos antígeno-específicos *in vivo* em cerca de 2 vezes, 3 vezes, 4 vezes, 5 vezes, 7,5 vezes, 10 vezes, 25 vezes, 50 vezes, 100 vezes, 250 vezes, 500 vezes, 750 vezes ou cerca de 1000 vezes ou mais. Em outro aspecto, um ou mais dos métodos em questão são eficazes em reduzir a produção de IgG3 e/ou IgGM antígeno-específico *in vivo* em cerca de 2 vezes, 3 vezes, 4 vezes, 5 vezes, 7,5 vezes, 10 vezes, 25 vezes, 50 vezes, 100 vezes, 250 vezes, 500 vezes, 750 vezes ou cerca de 1000 vezes ou mais.

[0590] Em um aspecto, um ou mais dos métodos em

questão são eficazes em aliviar sintomas associados à artrite reumatóide incluindo, porém, sem limitação, uma redução no inchaço de articulações, uma redução nos níveis anticolágeno séricos e/ou uma redução na patologia das articulações, como reabsorção óssea, lesões na cartilagem, pano e/ou inflamação. Em outro aspecto, os métodos em questão são eficazes em reduzir inflamação no tornozelo em pelo menos cerca de 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, ou 60% ou cerca de 75% a 90%. Em outro aspecto, os métodos em questão são eficazes em reduzir inflamações no joelho em pelo menos cerca de 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, ou 60% ou cerca de 75% a 90% ou mais. Em ainda outro aspecto, os métodos em questão são eficazes em reduzir os níveis de colágeno sérico antítipo II em pelo menos cerca de 10%, 12%, 15%, 20%, 24%, 25%, 30%, 35%, 50%, 60%, 75%, 80%, 86%, ou 87% ou cerca de 90% ou mais. Em outro aspecto, os métodos em questão são eficazes em reduzir os escores da histopatologia do tornozelo em cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, ou 90%, ou mais. Em ainda outro aspecto, os métodos em questão são eficazes em reduzir os escores da histopatologia do joelho em cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, ou 90%, ou mais.

[0591] Em algumas modalidades, proporcionam-se no presente documento métodos para tratar distúrbios ou afecções em que a isoforma δ de PI3K é implicada a uma extensão maior que outras isoformas PI3K, como PI3K-a e/ou PI3K-β. Em algumas modalidades, proporcionam-se no presente documento métodos para tratar distúrbios ou afecções em que

a isoforma γ de PI3K é implicada a uma extensão maior que outras isoformas PI3K, como PI3K-a e/ou PI3K-β. A inibição seletiva de PI3K-δ e/ou PI3K-γ pode proporcionar vantagens em relação ao uso de compostos menos seletivos que inibem PI3K-a e/ou PI3K-β, como um perfil de efeitos colaterais aperfeiçoados ou redução diminuta na capacidade de reduzir uma infecção bacteriana, viral e/ou fúngica.

[0592] Em outras modalidades, proporcionam-se no presente documento métodos para usar um composto proporcionado no presente documento, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou uma composição farmacêutica conforme fornecido no presente documento, para tratar doenças respiratórias incluindo, porém, sem limitação, doenças que afetam os lobos dos pulmões, cavidade pleural, brônquios, traqueia, trato respiratório superior, ou os nervos e músculos destinados à respiração. Por exemplo, proporcionam-se métodos para tratar doença pulmonar obstrutiva. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um termo genérico para um grupo de doenças do trato respiratório que são caracterizadas pela obstrução ou limitação do fluxo de ar. As afecções incluídas nesse termo genérico incluem, porém, sem limitação: bronquite crônica, enfisema e bronquiectasia.

[0593] Em outra modalidade, proporciona-se no presente documento um composto, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais

farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou uma composição farmacêutica conforme fornecido no presente documento é usada para o tratamento de asma. Da mesma forma, proporciona-se no presente documento um composto, ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica descrita no presente documento, pode ser usada para o tratamento de endotoxemia e sepse. Em uma modalidade, os compostos ou composições farmacêuticas descritos no presente documento são usados para o tratamento de artrite reumatóide (RA). Em ainda outra modalidade, os compostos ou composições farmacêuticas descritos no presente documento são usados para o tratamento de dermatite atópica. Dermatite de contato inclui dermatite irritante, dermatite fototóxica, dermatite alérgica, dermatite fotoalérgica, urticária de contato, dermatite tipo contato sistêmico e similares. A dermatite irritante pode ocorrer quando uma quantidade muito grande de uma substância é usada sobre a pele ou quando a pele for sensível à determinada substância. A dermatite atópica, algumas vezes referida como eczema, é um tipo de dermatite, uma doença dérmica atópica.

[0594] Em algumas modalidades, a revelação proporciona um método para tratar doenças relacionadas à vasculogênese ou angiogênese em um indivíduo que compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto proporcionado no presente documento, ou uma forma farmaceuticamente aceitável

(por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou uma composição farmacêutica conforme fornecido no presente documento. Em algumas modalidades, o dito método serve para tratar uma doença selecionada a partir de angiogênese tumoral, doença inflamatória crônica, tal como artrite reumatóide e polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, aterosclerose, doença inflamatória do intestino, doenças da pele, tais como psoríase, eczema, e esclerodermia, diabetes, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, degeneração macular relacionada à idade, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi e ovariano, câncer de mama, pulmão, pancreático, da próstata, do cólon e epidermóide.

[0595] Além disso, os compostos descritos no presente documento podem ser usados para o tratamento de arteriosclerose, incluindo aterosclerose. A arteriosclerose é um termo geral que descreve qualquer endurecimento de artérias médias ou grandes. a aterosclerose é um endurecimento de uma artéria especificamente devido a uma placa ateromatosa.

[0596] Em algumas modalidades, proporciona-se no presente documento um método para tratar uma doença cardiovascular em um indivíduo que compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto proporcionado no presente documento, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros,

pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou uma composição farmacêutica conforme fornecido no presente documento. Exemplos de afecções cardiovasculares incluem, porém, sem limitação, aterosclerose, restenose, oclusão vascular e doença obstrutiva carotídea.

[0597] Em algumas modalidades, a revelação se refere a um método para tratar diabetes em um indivíduo que compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto proporcionado no presente documento, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou uma composição farmacêutica conforme fornecido no presente documento.

[0598] Além disso, proporciona-se no presente documento um composto, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou uma composição farmacêutica conforme fornecido no presente documento, pode ser usada para tratar acne. Em determinadas modalidades, a afecção inflamatória e/ou distúrbio imune é uma afecção dérmica. Em algumas modalidades, a afecção dérmica é prurido (comichão), psoríase, eczema, queimaduras ou dermatite. Em determinadas modalidades, a afecção dérmica é psoríase. Em determinadas modalidades, a afecção dérmica é prurido.

[0599] Em determinadas modalidades, o distúrbio inflamatório e/ou o distúrbio imune consiste em um distúrbio

gastrointestinal. Em algumas modalidades, o distúrbio gastrointestinal é selecionado a partir de um distúrbio gastrointestinal (por exemplo, selecionado a partir de úlceras pépticas, enterite regional, diverticulite, hemorragia gastrointestinal, distúrbios gastrointestinais eosinofílicos (por exemplo, esofagite eosinofílica, gastrite eosinofílica, gastroenterite eosinofílica, colite eosinofílica), gastrite, diarreia, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE, ou seu sinônimo DRGE), doença inflamatória intestinal (IBD) (por exemplo, doença de Crohn, colite ulcerativa, colite colagenosa, colite linfocítica, colete isquêmica, colite de derivação, síndrome de Behcet, colite indeterminada) e síndrome do intestino inflamado (IBS)). Em determinadas modalidades, o distúrbio gastrointestinal é doença inflamatória intestinal (IBD).

[0600] Ademais, proporciona-se no presente documento um composto, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou uma composição farmacêutica conforme fornecido no presente documento, pode ser usada para o tratamento de glomerulonefrite. A glomerulonefrite é uma doença renal autoimune primária ou secundária caracterizada pela inflamação dos glomérulos. A mesma pode ser assintomática, ou estar presente com hematúria e/ou proteinúria. Existem muitos tipos reconhecidos, divididos em glomerulonefrite aguda, subaguda ou crônica. As causas são infecciosas (patógenos

bacterianos, virais ou parasíticos), autoimunes ou paraneoplásicas.

[0601] Em algumas modalidades, proporcionam-se no presente documento compostos, ou formas farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou composições farmacêuticas conforme fornecido no presente documento, para o tratamento de disfunção múltipla dos órgãos. Proporcionam-se, também, no presente documento compostos, ou formas farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou composições farmacêuticas conforme fornecido no presente documento, para o tratamento de doenças hepáticas (incluindo diabetes), doença da vesícula biliar (incluindo cálculos biliares), pancreatite ou doença renal (incluindo glomerulonefrite proliferativa e doenças renais induzidas por diabetes) ou dores em um indivíduo.

[0602] Em algumas modalidades, proporcionam-se no presente documento compostos, ou formas farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou composições farmacêuticas conforme fornecido no presente documento, para a prevenção do implanta de blastócito em um indivíduo.

[0603] Em algumas modalidades, proporcionam-se no presente documento compostos, ou formas farmaceuticamente

aceitáveis (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou composições farmacêuticas conforme fornecido no presente documento, para o tratamento de distúrbios envolvendo agregação plaquetática ou adesão plaquetária, incluindo, porém, sem limitação, púrpura trombocitopênica idiopática, síndrome de Bernard-Soulier, trombastenia de Glanzmann, síndrome de Scott, doença de von Willebrand, síndrome de Hermansky-Pudlak, e síndrome plaquetária cinzenta.

[0604] Em algumas modalidades, proporcionam-se no presente documento compostos, ou formas farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou composições farmacêuticas conforme fornecido no presente documento, para o tratamento de uma doença que seja atrofia muscular esquelética, hipertrofia esquemática ou muscular. Em algumas modalidades, proporcionam-se no presente documento compostos, ou formas farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou composições farmacêuticas conforme fornecido no presente documento, para o tratamento de distúrbios que incluem, porém, sem limitação, cânceres conforme discutido no presente documento, distúrbios relacionados a transplantes (por exemplo, reduzir as taxas de rejeição, doença de enxerto versus hospedeiro, etc.),

esclerose muscular (MS), distúrbios alérgicos (por exemplo, artrite, encefalomielite alérgica) e outros distúrbios imunosupressivos-relacionados, distúrbios metabólicos (por exemplo, diabetes), reduzir o espessamento intimal após lesão vascular, e distúrbios de proteínas mal enoveladas (por exemplo, doença de Alzheimer, doença de Gaucher, doença de Parkinson, doença de Huntington, fibrose cística, degeneração macular, retinite pigmentosa, e distúrbios priônicos) (visto que a inibição de mTOR pode aliviar os efeitos de agregados de proteínas mal enoveladas). Os distúrbios também incluem síndromes de hamartoma, tais como esclerose tuberosa e doença de Cowden (também denominada como síndrome de Cowden e síndrome dos hamartomas múltiplos).

[0605] Adicionalmente, proporciona-se no presente documento um composto, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou uma composição farmacêutica conforme fornecido no presente documento, pode ser usada para o tratamento de bursite, lúpus, encefalomielite aguda disseminada (EAD), doença de Addison, síndrome do anticorpo de antifosfolipídeo (APS), amiloidose (incluindo amiloidose sistêmica e localizada, e amiloidose primária e secundária), anemia aplásica, hepatite autoimune, doença celíaca, doença de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), gastroenterite eosinofílica, síndrome de Goodpasture, doença de Graves,

síndrome de Guillain-Barré (GBS), doença de Hashimoto, doença inflamatória do intestino, lúpus eritematoso (incluindo lúpus eritematoso cutâneo e lúpus eritematoso sistêmico), miastenia grave, síndrome de opsoclonus-mioclonus (OMS), neurite óptica, tireoidite de Ord, osteoartrite, uveoretinite, pênfigo, poliartrite, cirrose biliar primária, síndrome de Reiter, artrite de Takayasu, arterite temporal, anemia hemolítica autoimune quente, granulomatose de Wegener, alopecia universalis, doença de Chagas, síndrome da fadiga crônica, disautonomia, endometriose, hidradenite supurativa, cistite intersticial, neuromiotonia, sarcoidose, esclerodermia, colite ulcerosa, vitiligo, vulvodinia, apendicite, arterite, artrite, blefarite, bronquiolite, bronquite, cervicite, colangite, colecistite, corioamniotite, colite, conjuntivite, cistite, dacrioadenite, dermatomiosite, endocardite, endometrite, enterite, enterocolite, epicondilite, epididimite, fascite, fibrosite, gastrite, gastroenterite, gengivite, hepatite, hidradenite, ileíte, irite, laringite, mastite, meningite, mielite, miocardite, miosite, nefrite, onfalite, ooforite, orquite, osteíte, otite, pancreatite, parotidite, pericardite, peritonite, faringite, pleurite, flebite, pneumonite, proctite, prostatite, pielonefrite, rinite, salpingite, sinusite, estomatite, sinovite, tendinite, amigdalite, uveíte (por exemplo, uveíte ocular), vaginite, vasculite ou vulvite.

[0606] Ademais, os compostos proporcionados no presente documento podem ser usados para o tratamento de

rinite alérgica perene, mesenterite, peritonite, acrodermatite, angiodermatite, dermatite atópica, dermatite de contato, eczema, eritema multiforme, intertrigo, síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica, alergia de pele, reação alérgica grave/anafilaxia, granulomatose alérgica, granulomatose de Wegener, conjuntivite alérgica, coriorretinite, conjuntivite, ceratoconjuntivite infecciosa, ceratoconjuntivite, oftalmia neonatal, tracoma, uveíte, inflamação ocular, blefaroconjuntivite, mastite, gengivite, pericoronite, faringite, rinofaringite, sialadenite, inflamação do sistema musculoesquelético, doença de Stills com início na fase adulta, doença de Behcets, bursite, condrocalcinose, dactilite, síndrome de Felty, gota, artrite infecciosa, doença de Lyme, osteoartrite inflamatória, periartrite, síndrome de Reiter, infecção pelo vírus Ross River, síndrome de dificuldade respiratória aguda, bronquite aguda, sinusite aguda, rinite alérgica, asma, asma refratária severa, faringite, pleurisia, rinofaringite, rinite alérgica sazonal, sinusite, status asmático, traqueobronquite, rinite, serosite, meningite, neuromielite óptica, infecção por poliovírus, síndrome de Alport, balanite, epididimite, orquite epidídimo, segmentar focal, glomerulosclerose, glomerulonefrite, nefropatia por IgA (doença de Berger), orquite, parametrite, doença inflamatória pélvica, prostatite, pielite, pielocistite, pielonefrite, granulomatose de Wegener, hiperuricemia, aortite, artrite, quilopericardite, síndrome de Dressler, endarterite, endocardite, arterite temporal extracraniana,

arterite associada a HIV, artrite temporal intracraniana, doença de Kawasaki, linfangioflebite, doença de Mondor, periarterite ou pericardite.

[0607] Em outros aspectos, os compostos proporcionados no presente documento são usados para o tratamento de hepatite autoimune, jejunite, mesenterite, mucosite, esteato hepatite não alcoólica, hepatite não viral, pancreatite autoimune, perihepatite, peritonite, bolsite, proctite, colite pseudomembranosa, retossigmoidite, salpingoperitonite, sigmoidite, esteato hepatite, colite ulcerosa, síndrome de Churg Strauss, proctite ulcerativa, síndrome do intestino irritável, inflamação gastrointestinal, enterocolite aguda, anusite, necrose de Balser, colecistite, colite, doença de Crohn, diverticulite, enterite, enterocolite, enterohepatite, esofagite eosinofílica, esofagite, gastrite, enterite hemorrágica, hepatite, infecção pelo vírus da hepatite, hepatocolangite, gastrite hipertrófica, ileíte, ileocecite, sarcoidose, doença inflamatória intestinal, espondilite anquilosante, artrite reumatóide, artrite reumatóide juvenil, psoríase, artrite psoriática, lúpus (cutânea/sistêmica/nefrite), AIDS, agamaglobulinemia, complexo relacionado a AIDS, doença de Brutons, síndrome de Chediak Higashi, imunodeficiência comum variável, síndrome de DiGeorge, disgamaglobulinemia, deficiência de imunoglobulina, síndrome de Job, síndrome de Nezelof, distúrbio bactericida de fagócito, síndrome de Wiskott Aldrich, asplenia, elefantíase, hiperesplenismo, doença de Kawasaki, linfadenopatia, linfedema, linfocelo,

síndrome de Nonne Milroy Meige, doença do baço, esplenomegalia, timoma, doença do timo, perivasculite, flebite, pleuropericardite, poliarterite nodosa, vasculite, arterite de Takayasu, arterite temporal, tromboangiite, tromboangiite obliterante, tromboendocardite, tromboflebite ou DPOC.

[0608] Em outro aspecto, proporcionam-se no presente documento métodos de interromper a função de um leucócito ou interromper uma função de um osteoclasto. O método inclui colocar o leucócito ou o osteoclasto em contato com uma função de interromper a quantidade de um composto proporcionado no presente documento.

[0609] Em outro aspecto, proporcionam-se no presente documento métodos para o tratamento de uma doença oftálmica administrando-se um ou mais dos compostos proporcionados no presente documento, ou formas farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, ou composições farmacêuticas conforme fornecido no presente documento, aos olhos de um indivíduo.

[0610] Os métodos são proporcionados, ainda, para administrar os compostos fornecidos no presente documento através de um colírio, injeção intraocular, injeção intravítrea, topicamente, ou através do uso de um dispositivo eluidor de fármaco, microcápsula, implante, ou dispositivo microfluídico. Em alguns casos, os compostos proporcionados no presente documento são administrados com um carreador ou excipiente que aumente a penetrância intraocular do composto, tal como uma emulsão de óleo e água

com partículas de colóide tendo um núcleo oleoso circundado por uma película interfacial.

[0611] Em determinadas modalidades, proporcionam-se no presente documento métodos para tratar, prevenir e/ou gerenciar uma doença ou um distúrbio usando um composto, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou composições farmacêuticas conforme fornecido no presente documento, em que a doença ou distúrbio é: doença de Crohn; lúpus cutâneo; esclerose múltipla; artrite reumatóide; e lúpus eritematoso sistêmico.

[0612] Em outras modalidades, proporcionam-se no presente documento métodos para tratar, prevenir e/ou gerenciar uma doença ou um distúrbio usando um composto, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou composições farmacêuticas conforme fornecido no presente documento, em que a doença ou distúrbio é: espondilite anquilosante; doença pulmonar obstrutiva crônica; miastenia grave; uveíte ocular, psoríase; e artrite psoriática.

Em outras modalidades, proporcionam-se no presente documento métodos para tratar, prevenir e/ou gerenciar uma doença ou um distúrbio usando um composto, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros,

pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou composições farmacêuticas conforme fornecido no presente documento, em que a doença ou distúrbio é: doença de Still com início na fase adulta; alopecia inflamatória; amiloidose; síndrome de antifosfolipídeo; hepatite autoimune; doença de pele autoimune, doença de Behcet; polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica; gastroenterite eosinofílica; miopatias inflamatórias, pênfigo, polimialgia reumática; policondrite recidivante; síndrome de Sjogren; artrite temporal, colite ulcerativa; vasculite; vitiligo, e granulomatose de Wegner.

[0613] Em outras modalidades, proporcionam-se no presente documento métodos para tratar, prevenir e/ou gerenciar uma doença ou um distúrbio usando um composto, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou composições farmacêuticas conforme fornecido no presente documento, em que a doença ou distúrbio é: episódio agudo de gota; sacoidose; e esclerose sistêmica.

[0614] Em determinadas modalidades, proporcionam-se no presente documento métodos para tratar, prevenir e/ou gerenciar uma doença ou um distúrbio usando um composto, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou composições farmacêuticas conforme fornecido no presente documento, em que a doença ou

distúrbio é: asma; artrite (por exemplo, artrite reumatóide e artrite psoriática); psoríase; escleroderma; miosite (por exemplo, dermatomiosite); lúpus (por exemplo, lúpus eritematoso cutâneo (“CLE”) ou lúpus eritematoso sistêmico (“SLE”)); ou síndrome de Sjogren.

[0615] A eficácia de um composto proporcionado no presente documento no tratamento, prevenção e/ou gerenciamento da doença ou distúrbio pode ser testada usando vários modelos animais conhecidos na técnica. Por exemplo: a eficácia no tratamento, prevenção e/ou gerenciamento da asma pode ser avaliada usando um modelo de asma induzido por óvulos descrito, por exemplo, em Lee et al. (2006) J Allergy Clin Immunol 118(2):403-9; a eficácia no tratamento, prevenção e/ou gerenciamento de artrite (por exemplo, artrite reumatóide ou psoriática) pode ser avaliada usando modelos animais autoimunes descritos, por exemplo, em Williams et al. (2010) Chem Biol, 17(2): 123-34, WO 2009/088986, WO2009/088880 e WO 2011/008302; a eficácia no tratamento, prevenção e/ou gerenciamento da psoríase pode ser avaliada usando modelos de camundongo transgênico ou knockout com mutações marcadas em epiderme, vasculatura ou células imunes, modelo de camundongo resultando a partir de mutações espontâneas, e modelo de camundongo imunodeficiente com xenotransplante de pele humana ou células imunes, sendo todas essas descritas, por exemplo, em Boehncke et al. (2007) Clinics in Dermatology, 25: 596-605; a eficácia no tratamento, prevenção e/ou gerenciamento de fibrose ou afecção fibrótica pode ser avaliada usando o modelo de

obstrução ureteral unilateral de fibrose renal {consulte Chevalier et al., Kidney International (2009) 75: 1145-1152), o modelo induzido por bleomicina de fibrose pulmonar (consulte Moore e Hogaboam, Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. (2008) 294:L152 a L160), uma variedade de modelos de fibrose hepática/biliar (consulte Chuang et al., Clin Liver Dis (2008) 12:333 a 347 e Omenetti, A. et al. (2007) Laboratory Investigation 87:499 a 514 (modelo ligado pelo duto biliar)), ou uma série de modelos de camundongo com mielofibrose (consulte Varicchio, L. et al. (2009) Expert Rev. Hematol. 2(3):315 a 334); a eficácia no tratamento, prevenção e/ou gerenciamento de esclerodermа pode ser avaliada usando um modelo de camundongo induzido por injeções locais repetidas de bleomicina (“BLM”) descritas, por exemplo, em Yamamoto et al. (1999) J Invest Dermatol 112: 456 a 462; a eficácia no tratamento, prevenção e/ou gerenciamento de dermatomiosite pode ser avaliada usando um modelo de camundongo com miosite induzido pela imunização com miosina de coelhos descrita, por exemplo, em Phyanagi et al. (2009) Artrite & Rheumatism, 60(10): 3118-3127; a eficácia no tratamento, prevenção e/ou gerenciamento de lúpus (por exemplo, CLE ou SLE) pode ser avaliada usando vários modelos animais descritos, por exemplo, em Ghoreishi et al. (2009) Lupus, 19: 1029-1035, Ohl et al. (2011) Journal of Biomedicine and Biotechnology, Article ID 432595 (14 páginas), Xia et al. (2011) Rheumatology, 50:2.187 a 2.196, Pau et al. (2012) PLoS ONE, 7(5):e36761 (15 páginas), Mustafa et al. (2011) Toxicology, 290: 156 a 168, Ichikawa

et al. (2012) Arthritis and Rheumatism, 62(2): 493 a 503, Ouyang et al. (2012) J Mol Med, DOI 10.1007/s00109-012-0866-3 (10 páginas), Rankin et al. (2012) Journal of Immunology, 188: 1656-1667; e a eficácia no tratamento, prevenção e/ou gerenciamento da síndrome de Sjogren pode ser avaliada usando vários modelos de camundongo descritos, por exemplo, em Chiorini et al. (2009) Journal of Autoimmunity, 33: 190 a 196.

[0616] Em uma modalidade, proporciona-se no presente documento um método para tratar, prevenir e/ou gerenciar asma. Conforme o uso em questão, “asma” abrange constrição das vias respiratórias independentemente da causa. Causas comuns da asma incluem, porém, sem limitação, exposição a estimulantes ambientais (por exemplo, alergênios), ar frio, ar quente, perfume, ar úmido, exercícios ou esforço, e estresse emocional. Proporciona-se, também, no presente documento um método para tratar, prevenir e/ou gerenciar um ou mais sintomas associados à asma. Exemplos dos sintomas incluem, porém, sem limitação, tosse grave, constrição das vias respiratórias e produção de muco.

[0617] Em uma modalidade, proporciona-se no presente documento um método para tratar, prevenir e/ou gerenciar artrite. Conforme o uso em questão, “artrite” abrange todos os tipos e manifestações de artrite. Exemplos incluem, porém, sem limitação, artrite cristalina, osteoartrite, artrite psoriática, artrite gotosa, artrite reativa, artrite reumatóide e artrite de Reiter. Em uma

modalidade, a doença ou distúrbio é artrite reumatóide. Em outra modalidade, a doença ou distúrbio é artrite psoriática. Proporciona-se, também, no presente documento um método para tratar, prevenir e/ou gerenciar um ou mais sintomas associados à artrite. Exemplos dos sintomas incluem, porém, sem limitação, dores nas articulações, que progridem em deformação das articulações, ou lesões em órgãos do corpo, como em vasos sanguíneos, coração, pulmões, pele e músculos.

Em uma modalidade, proporciona-se no presente documento um método para tratar, prevenir e/ou gerenciar psoríase. Conforme o uso em questão, “psoríase” abrange todos os tipos e manifestações de psoríase. Exemplos incluem, porém, sem limitação, psoríase em placas (por exemplo, psoríase em placas crônica, psoríase em placas moderada e psoríase em placas grave), psoríase gutata, psoríase inversa, psoríase pustular, pênfigo vulgar, psoríase eritrodérmica, psoríase associada à doença inflamatória do intestino (DII) e psoríase associada à artrite reumatóide (RA). Proporciona-se, também, no presente documento um método para tratar, prevenir e/ou gerenciar um ou mais sintomas associados à psoríase. Exemplos dos sintomas incluem, porém, sem limitação: emplastros vermelhos da pele cobertos com escamas prateadas; manchas de escamas pequenas; pele seca e rachada que pode sangrar; coçar; arder; doer; unhas engrossadas, furadas ou sulcadas; e inchaço e rigidez articular.

[0618] Em uma modalidade, proporciona-se no

presente documento um método para tratar, prevenir e/ou gerenciar fibrose e afecção fibrótica. Conforme o uso em questão, “fibrose” ou “afecção fibrótica abrange todos os tipos e manifestações de fibrose ou afecção fibrótica. Exemplos incluem, porém, sem limitação, formação ou deposição de fibrose tecidual; redução de tamanho, celularidade (por exemplo, fibroblasto ou números de células imunes), composição; ou conteúdo celular, de uma lesão fibrótica; redução do teor de colágeno ou hidroxiprolina, de uma lesão fibrótica; redução da expressão ou atividade de uma proteína fibrogênica; redução da fibrose associada a uma resposta inflamatória; redução da perda de peso associada à fibrose; ou aumento da sobrevivência.

[0619] Em determinadas modalidades, a afecção fibrótica é fibrose primária. Em uma modalidade, a afecção fibrótica é idiopática. Em outras modalidades, a afecção fibrótica está associada (por exemplo, é secundária) a uma doença (por exemplo, uma doença infecciona, uma doença inflamatória, uma doença autoimune, uma doença maligna ou cancerígena, e/ou uma doença conjuntiva); uma toxina; um insulto (por exemplo, um perigo ambiental (por exemplo, asbestos, poeira de carvão, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos), fumo de cigarros, um ferimento); um tratamento médico (por exemplo, incisão cirúrgica, quimioterapia ou radiação), ou uma combinação desses.

[0620] Em algumas modalidades, a afecção fibrótica está associada a uma doença autoimune selecionada a partir de esclerodermа ou lúpus, por exemplo, lúpus

eritematoso sistêmico. Em algumas modalidades, a afecção fibrótica é sistêmica. Em algumas modalidades, a afecção fibrótica é esclerose sistêmica (por exemplo, esclerose sistêmica limitada, esclerose sistêmica difusa, ou esclerose sistêmica sine esclerodermа), fibrose sistêmica nefrogênica, fibrose cística, doença crônica de enxerto versus hospedeiro, ou aterosclerose.

[0621] Em determinadas modalidades, a afecção fibrótica é uma afecção fibrótica dos pulmões, uma afecção fibrótica do fígado, uma afecção fibrótica do coração ou vasculatura, uma afecção fibrótica dos rins, uma afecção fibrótica da pele, uma afecção fibrótica do trato gastrointestinal, uma afecção fibrótica da medula óssea ou um tecido hematopoiético, uma afecção fibrótica do sistema nervoso, uma afecção fibrótica dos olhos, ou uma combinação desses.

[0622] Em outra modalidade, a afecção fibrótica afeta um tecido escolhido a partir de um ou mais dentre músculos, tendões, cartilagem, pele (por exemplo, epiderme ou endoderme), tecido cardíaco, tecido vascular (por exemplo, artérias, veias), tecido pancreático, tecido pulmonar, tecido hepático, tecido renal, tecido uterino, tecido ovariano, tecido neural, tecido testicular, tecido peritoneal, cólon, intestino delgado, trato biliar, intestino grosso, medula óssea, tecido hematopoiético, ou tecido dos olhos (por exemplo, retinal).

[0623] Em algumas modalidades, a afecção fibrótica é uma afecção fibrótica dos olhos. Em algumas

modalidades, a afecção fibrótica é glaucoma, degeneração macular (por exemplo, degeneração macular relacionada à idade), edema macular (por exemplo, edema macular diabético), retinopatia (por exemplo, retinopatia diabética), ou doença dos olhos secos.

[0624] Em determinadas modalidades, a afecção fibrótica é uma afecção fibrótica dos pulmões. Em determinadas modalidades, a afecção fibrótica dos pulmões é escolhida a partir de um ou mais dentre: fibrose pulmonar, fibrose pulmonar idiopática (IPF), pneumonite intersticial usual (UIP), doença intersticial pulmonar, alveolite fibrosante criptogênica (CFA), bronquiectasia e doença pulmonar esclerodermа. Em uma modalidade, a fibrose dos pulmões é secundária a uma doença, uma toxina, um insulto, um tratamento médico, ou uma combinação desses. Por exemplo, a fibrose dos pulmões pode ser associada (por exemplo, secundária) a um ou mais dentre: um processo de doença, como asbestose e silicose; um perigo ocupacional; um poluente ambiental; fumo de cigarros; distúrbios do tecido conjuntivo autoimune (por exemplo, artrite reumatóide, esclerodermа e lúpus eritematoso sistêmico (SLE)); um distúrbio do tecido conjuntivo, tal como sarcoidose; uma doença infecciosa, por exemplo, infecção, infecção particularmente crônica; um tratamento médico, incluindo, porém, sem limitação, terapia de radiação, e terapia com fármacos, por exemplo, quimioterapia (por exemplo, tratamento com uma bleomicina, metotrexato, amiodarona, bussulfano, e/ou nitrofurantoina). Em uma modalidade, a afecção fibrótica dos pulmões tratada

com os métodos proporcionados no presente documento está associada (por exemplo, secundária) a um tratamento contra câncer, por exemplo, tratamento de um câncer (por exemplo, carcinoma celular escamoso, câncer testicular, doença de Hodgkin com bleomicina). Em uma modalidade, a afecção fibrótica dos pulmões está associada a um distúrbio do tecido conjuntivo autoimune (por exemplo, escleroderma ou lúpus, por exemplo, SLE).

[0625] Em determinadas modalidades, a afecção fibrótica é uma afecção fibrótica do fígado. Em determinadas modalidades, a afecção fibrótica do fígado é escolhida a partir de um ou mais dentre: doença hepática gordurosa, esteatose (por exemplo, esteato-hepatite não alcoólica (NASH), doença hepática colestética (por exemplo, cirrose biliar primária (PBC)), cirrose, fibrose hepática induzida por álcool, lesão do duto biliar, fibrose biliar, ou colangiopatia. Em outras modalidades, fibrose hepática ou do fígado inclui, mas não se limita a, fibrose hepática associada ao alcoolismo, infecção viral, por exemplo, hepatite (por exemplo, hepatite C, B ou D), hepatite autoimune, doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), fibrose massiva progressiva, exposição a toxinas ou irritantes (por exemplo, álcool, fármacos farmacêuticos ou toxinas ambientais).

[0626] Em determinadas modalidades, a afecção fibrótica é uma afecção fibrótica do coração. Em determinadas modalidades, a afecção fibrótica do coração é fibrose miocárdica (por exemplo, fibrose miocárdica

associada à miocardite de radiação, uma complicação de procedimento cirúrgico (por exemplo, fibrose miocárdica pós-operatória), doenças infecciosas (por exemplo, doença de Chagas, miocardite bacteriana, triquinose ou fúngica)); granulomatosa, distúrbios de armazenamento metabólico (por exemplo, cardiomiopatia, hemocromatose); distúrbios do desenvolvimento (por exemplo, fibroelastose endocardíaca); arterioscleróticos, ou exposição a toxinas ou irritantes (por exemplo, cardiomiopatia induzida por fármaco, cardiotoxicidade induzida por fármaco, cardiomiopatia alcoólica, envenenamento por cobalto ou exposição ao mesmo). Em determinadas modalidades, a fibrose miocardíaca está associada a um distúrbio inflamatório do tecido cardíaco (por exemplo, sarcoidose miocardíaca). Em algumas modalidades, a afecção fibrótica é uma afecção fibrótica associada a uma infecção miocardíaca. Em algumas modalidades, a afecção fibrótica é uma afecção fibrótica associada a ataque cardíaco congestivo.

[0627] Em determinadas modalidades, a afecção fibrótica é uma afecção fibrótica dos rins. Em determinadas modalidades, a afecção fibrótica dos rins é escolhida a partir de uma ou mais dentre: fibrose renal (por exemplo, fibrose renal crônica), nefropatias associadas a lesões/fibrose (por exemplo, nefropatias crônicas associadas a diabetes (por exemplo, nefropatia diabética)), lúpus, esclerodermia dos rins, nefrite glomerular, esclerose glomerular segmental focal, fibrose nefropatia renal por IgA associada à doença humana renal crônica (DRC), nefropatia

crônica progressiva (CPN), fibrose túbulo-intersticial, obstrução ureteral, uremia crônica, nefrite intersticial crônica, nefropatia por radiação, glomeruloesclerose, glomerulonefrite progressiva (PGN), lesão microangiopatia endotelial/trombótica, nefropatia associada a HIV, ou fibrose associada à exposição a uma toxina, um irritante, ou um agente quimioterapêutico. Em uma modalidade, a afecção fibrótica dos rins é esclerodermia dos rins. Em algumas modalidades, a afecção fibrótica dos rins é uma nefropatia de transplante, nefropatia diabética, nefrite de lúpus, ou glomerulosclerose segmental focal (FSGS).

[0628] Em determinadas modalidades, a afecção fibrótica é uma afecção fibrótica da pele. Em determinadas modalidades, a afecção fibrótica da pele é escolhida a partir de uma ou mais dentre: fibrose dérmica (por exemplo, cicatriz hipertrófica, quelóide), escleroderma, fibrose sistêmica nefrogênica (por exemplo, resultante após a exposição a gadolínio (que é frequentemente usada como uma substância de contraste para MRIs) em pacientes com insuficiência renal grave), e quelóide.

[0629] Em determinadas modalidades, a afecção fibrótica é uma afecção fibrótica do trato gastrointestinal. Em determinadas modalidades, a afecção fibrótica é escolhida a partir de um ou mais dentre: fibrose associada a escleroderma; fibroso gotosa induzida por radiação; fibrose associada a um distúrbio inflamatório do intestino dianteiro, como esôfago de Barrett e gastrite crônica, e/ou fibrose associada a um distúrbio inflamatório do intestino

traseiro, como doença inflamatória intestinal (IBD), colite ulcerativa e doença de Crohn. Em algumas modalidades, a afecção fibrótica do trato gastrointestinal é fibrose associada a esclerodermа.

[0630] Em determinadas modalidades, a afecção fibrótica é uma afecção fibrótica da medula óssea ou um tecido hematopoiético. Em determinadas modalidades, a afecção fibrótica da medula óssea é um recurso intrínseco de um neoplasma mieloproliferativo crônico da medula óssea, como mielofibrose primária (também referida no presente documento como metaplasia mieloide agnogênica ou mielofibrose idiopática crônica). Em outras modalidades, a fibrose da medula óssea está associada (por exemplo, é secundária) a uma afecção maligna ou uma condição causada por uma doença proliferativa clonal. Em outras modalidades, a fibrose da medula óssea está associada a um distúrbio hematológico (por exemplo, um distúrbio hematológico escolhido a partir de um ou mais dentre policitemia vera, trombocitemia essencial, mielodisplasia, leucemia de células pilosas, linfoma (por exemplo, linfoma de Hodgkin ou não Hodgkin), mieloma múltiplo ou leucemia mieloide crônica (CML)). Em ainda outras modalidades, a fibrose da medula óssea está associada (por exemplo, secundária) a um distúrbio não hematológico (por exemplo, um distúrbio não hematológico escolhido a partir de metástase tumoral sólida à medula óssea, um distúrbio autoimune (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermа, distúrbio do tecido conjuntivo misto, ou polimiosite), uma infecção (por

exemplo, tuberculose), ou hiperparatiroidismo secundário associado à deficiência de vitamina D. Em algumas modalidades, a afecção fibrótica é idiopática ou mielofibrose fármaco-induzida. Em algumas modalidades, a afecção fibrótica da medula óssea ou tecido hematopoiético está associada a lúpus eritematoso sistêmico ou escleroderma.

[0631] Em uma modalidade, proporciona-se no presente documento um método para tratar, prevenir e/ou gerenciar escleroderma. A escleroderma é um grupo de doenças que envolve o endurecimento e o enrijecimento da pele e/ou de outros tecidos conjuntivos. A escleroderma pode ser localizada (por exemplo, afetar somente a pele) ou sistêmica (por exemplo, afetar outros sistemas, como, por exemplo, vasos sanguíneos e/ou órgãos internos). Sintomas comuns de escleroderma incluem fenômeno de Raynaud, doença do refluxo gastroesofágico, e alterações da pele (por exemplo, dedos e mãos inchados, ou emplastros espessos de pele). Em algumas modalidades, a escleroderma é localizada, por exemplo, morféia ou escleroderma linear. Em algumas modalidades, a afecção é uma esclerose sistêmica, por exemplo, esclerose sistêmica limitada, esclerose sistema difusa, ou esclerose sistêmica sine escleroderma.

[0632] A escleroderma localizada (fibrose cutânea localizada) inclui morfeia e escleroderma linear. Tipicamente, a morfeia é caracterizada por emplastros espessos com formato oval de pele que são brancos no meio, com uma borda roxa. A escleroderma linear é mais comum em

crianças. Os sintomas de escleroderma linear podem surgir predominantemente em um lado do corpo. Em escleroderma linear, bandas ou marcas de pele endurecida podem se desenvolver em um ou em ambos os braços ou pernas ou na testa. En coup de sabre (escleroderma linear frontal ou morféia en coup de sabre) é um tipo de escleroderma localizada tipicamente caracterizada por lesões lineares do escalpo ou rosto.

[0633] A escleroderma sistêmica (esclerose sistêmica) inclui, por exemplo, esclerose sistêmica limitada (também conhecida como esclerose sistêmica cutânea limitada, ou síndrome de CREST), esclerose sistêmica difusa (também conhecida como esclerose sistêmica cutânea difusa), e esclerose sistêmica sine escleroderma. CREST representa as complicações a seguir que podem acompanhar a escleroderma limitada: calcinose (por exemplo, dos dedos), fenômeno de Raynaud, disfunção esofágica, esclerodactilia e telangiectasias. De maneira típica, a escleroderma limitada envolve manifestações cutâneas que afetam principalmente as mãos, braços e rosto. Os subtipos limitados e difusos são distinguidos com base na extensão do envolvimento da pele, com conservação dos membros proximais e tronco em doença limitada. Consulte, por exemplo, Denton, CP. et al. (2006), Nature Clinical Practice Rheumatology, 2(3): 134 a 143. Tipicamente, o subtipo limitado também envolve um histórico prévio longo de fenômeno de Raynaud, enquanto no subtipo difuso, o princípio do fenômeno de Raynaud pode ser simultâneo a outras manifestações ou pode ocorrer

posteriormente. Os subtipos limitados e difusos podem envolver os órgãos internos. Manifestações viscerais típicas de esclerose sistêmica limitada incluem hipertensão pulmonar isolada, envolvimento intestinal grave, e fibrose pulmonar. Manifestações viscerais típicas de esclerose sistêmica difusa incluem crise renal, fibrose pulmonar, e doença cardíaca. Tipicamente, a esclerose sistêmica difusa progride rapidamente e afeta uma grande área da pele e um ou mais órgãos internos (por exemplo, rins, esôfago, coração ou pulmões). A esclerose sistêmica sine esclerodermа é um distúrbio raro no qual os pacientes desenvolvem lesões vasculares e fibróticas aos órgãos internos na ausência de esclerose cutânea.

[0634] Em uma modalidade, proporciona-se no presente documento um método para tratar, prevenir e/ou gerenciar miopatias inflamatórias. Conforme o uso em questão, “miopatias inflamatórias” abrange todos os tipos e manifestações de miopatias inflamatórias. Exemplos incluem, porém, sem limitação, fraqueza muscular (por exemplo, fraqueza muscular proximal), erupção cutânea, fadiga após caminhadas ou permanecer de pé, tropeções ou quedas, disfagia, disfonia, dificuldade de respiração, dores musculares, músculos mais moles, perda de peso, febre leve, pulmões inflamados, sensibilidade leve, depósitos de cálcio (calcinose) sob a pele ou nos músculos, assim como concomitantes biológicos de miopatias inflamatórias conforme revelado no presente documento ou conhecido na técnica. Concomitantes biológicos de miopatias inflamatórias (por

exemplo, dermatomiosite) incluem, por exemplo, níveis alterados (por exemplo, aumentados) de citocinas (por exemplo, interferons tipo I (por exemplo, IFN-a e/ou IFN-β), interleucinas (por exemplo, IL-6, IL-10, IL-15, IL-17 e IL-18), e TNF-a), TGF-β, fator de ativação B-celular (BAFF), superexpressão de genes induzíveis IFN (por exemplo, genes induzíveis IFN tipo I). Outros concomitantes biológicos de miopatias inflamatórias podem incluir, por exemplo, uma taxa de sedimentação de eritrócito aumentada (ESR) e/ou nível elevado de creatina quinase. Outros concomitantes biológicos de miopatias inflamatórias podem incluir autoanticorpos, por exemplo, autoanticorpos anti-sintetase (por exemplo, anticorpos anti-Jol), anticorpos de partícula de reconhecimento anti-signal (anti-SRP), anticorpos anti-Mi-2, anticorpos anti-pl55, anticorpos anti-PM/Sci, e anticorpos anti-RNP.

[0635] A miopatia inflamatória pode ser uma miopatia inflamatória aguda ou uma miopatia inflamatória crônica. Em algumas modalidades, a miopatia inflamatória é uma miopatia inflamatória crônica (por exemplo, dermatomiosite, polimiosite, ou miosite por corpos de inclusão). Em algumas modalidades, a miopatia inflamatória é causada por uma reação alérgica, outra doença (por exemplo, câncer ou uma doença do tecido conjuntivo), exposição a uma substância tóxica, um medicamento, ou um agente infeccioso (por exemplo, um vírus). Em algumas modalidades, a miopatia inflamatória está associada ao lúpus, artrite reumatóide, ou esclerose sistêmica. Em algumas modalidades, a miopatia

inflamatória é idiopática. Em algumas modalidades, a miopatia inflamatória é selecionada a partir de polimiosite, dermatomiosite, miosite por corpos de inclusão, e miopatia necrosante imune-mediada. Em algumas modalidades, a miopatia inflamatória é dermatomiosite.

[0636] Em outra modalidade, proporciona-se no presente documento um método para tratar, prevenir e/ou gerenciar uma afecção dérmica (por exemplo, uma dermatite). Em algumas modalidades, os métodos proporcionados no presente documento podem reduzir os sintomas associados a uma afecção dérmica (por exemplo, comichão e/ou inflamação). Em algumas modalidades, o composto proporcionado no presente documento é administrado topicamente (por exemplo, como um creme tópico, colírio, gota nasal ou aspersão nasal). Em algumas modalidades, o composto é um inibidor PI3K delta (por exemplo, um inibidor PI3K que demonstra uma inibição maior de PI3K delta do que outras isoformas PI3K). Em algumas modalidades, o inibidor PI3K delta evita a desgranulação de mastócitos.

[0637] Conforme o uso em questão, “afecção dérmica” inclui qualquer afecção inflamatória da pele (por exemplo, eczema ou dermatite, por exemplo, dermatite por contato, dermatite atópica, dermatite herpetiforme, dermatite seborreica, dermatite numular, dermatite de estase, dermatite perioral), assim como sintomas concomitantes (por exemplo, erupção cutânea, comichão (prurido), inchaço (edema), febre do feno, anafilaxia). Frequentemente, essas afecções dérmicas são causadas por um

alergênio. Conforme o uso em questão, uma “afecção dérmica” também inclui, por exemplo, erupções cutâneas (por exemplo, erupções alérgicas, por exemplo, erupções resultantes da exposição a alergênios, como hera venenosa, carvalho venenoso, ou sumagre venenoso, ou erupções causadas por outras doenças ou afecções), picadas de insetos, queimaduras leves, queimaduras solares, cortes leves, e arranhões. Em algumas modalidades, o sintoma associado à miopatia inflamatória, ou a afecção dérmica ou sintoma associado à afecção dérmica, é uma erupção cutânea ou comichão (prurido) causado por uma erupção cutânea.

[0638] A afecção dérmica (por exemplo, a erupção cutânea) pode ser espontânea, ou pode ser induzida, por exemplo, mediante a exposição a um alergênio (por exemplo, hera venenosa, carvalho venenoso, ou sumagre venenoso), fármacos, alimentos, picadas de insetos, inalantes, estresse emocional, exposição ao calor, exposição ao frio, ou exercícios. Em algumas modalidades, a afecção dérmica é uma erupção cutânea (por exemplo, uma erupção prurítica, por exemplo, urticária). Em algumas modalidades, a afecção dérmica é uma picada de inseto. Em algumas modalidades, a afecção dérmica está associada à outra doença (por exemplo, uma miopatia inflamatória, por exemplo, dermatomiosite).

[0639] Em algumas modalidades, o indivíduo (por exemplo, o indivíduo em necessidade de tratamento para uma miopatia inflamatória e/ou uma afecção dérmica) exibe um nível elevado ou atividade elevada de IFN-a, TNF-a, IL-6,

IL-8, IL-1, ou uma combinação desses. Em determinadas modalidades, o indivíduo exibe um nível elevado de IFN-a. Em algumas modalidades, o tratamento (por exemplo, redução ou inibição) da miopatia inflamatória, ou da afecção dérmica, compreende inibir (por exemplo, diminuir um nível, ou diminuir uma atividade biológica) de um ou mais dentre IFN-a, TNF-a, IL-6, IL-8, ou IL-1 no indivíduo ou em uma amostra derivada a partir do indivíduo. Em algumas modalidades, o método diminui um nível de IFN-a, TNF-a, IL-6, IL-8, ou IL-1 no indivíduo ou em uma amostra derivada a partir do indivíduo. Em algumas modalidades, o método diminui um nível de IFN-a no indivíduo ou em uma amostra derivada a partir do indivíduo. Em algumas modalidades, o nível de IFN-a, TNF-a, IL-6, IL-8, ou IL-1 é o nível avaliado em uma amostra de sangue total ou PBMCs. Em algumas modalidades, o nível de IFN-a, TNF-a, IL-6, IL-8, ou IL-1 é o nível avaliado em uma amostra obtida por uma biopsia da pele ou por uma biopsia muscular. Em algumas modalidades, a amostra é obtida por uma biopsia da pele.

[0640] Em uma modalidade, proporciona-se no presente documento um método para tratar, prevenir e/ou gerenciar miosite. Conforme o uso em questão, “miosite” abrange todos os tipos e manifestações de miosite. Exemplos incluem, porém, sem limitação, miosite ossificante, fibromiosite, miopatias inflamatórias idiopáticas, dermatomiosite, dermatomiosite juvenil, polimiosite, miosite de corpos de inclusão e piomiosite. Em uma modalidade, a doença ou distúrbio é dermatomiosite. Proporciona-se,

também, no presente documento um método para tratar, prevenir e/ou gerenciar um ou mais sintomas associados à miosite. Exemplos dos sintomas incluem, porém, sem limitação: fraqueza muscular; problemas para levantar os braços; problemas na deglutição ou respiração; dores musculares; sensibilidade muscular; fadiga; febre; problemas pulmonares; úlceras gastrointestinais; perfurações intestinais; calcinose sob a pele; dores soreness; artrite; perda de peso; e erupções.

[0641] Em uma modalidade, proporciona-se no presente documento um método para tratar, prevenir e/ou gerenciar lúpus. Conforme o uso em questão, “lúpus” se refere a todos os tipos e manifestações de lúpus. Exemplos incluem, porém, sem limitação, lúpus eritematoso sistêmico; nefrite lúpica; manifestações cutâneas (por exemplo, manifestações observadas em lúpus eritematoso cutâneo, por exemplo, uma lesão ou erupção na pele); lúpus CNS; manifestações cardiovasculares, pulmonares, hepáticas, hematológicas, gastrointestinais e musculoesqueléticas; lúpus eritematoso neonatal; lúpus eritematoso sistêmico infantil; lúpus eritematoso fármaco-induzido; síndrome anti-fosfolipídeo; e síndromes de deficiência complementar resultando em manifestações de lúpus. Em uma modalidade, o lúpus é lúpus eritematoso sistêmico (SLE), lúpus eritematoso cutâneo (CLE), lúpus fármaco-induzido, ou lúpus neonatal. Em outra modalidade, o lúpus é um CLE, por exemplo, lúpus eritematoso cutâneo agudo (ACLE), lúpus eritematoso cutâneo subagudo (SCLE), lúpus eritematoso cutâneo intermitente

(também conhecido como lúpus eritematoso túmido (LET)), ou lúpus cutâneo crônico. Em algumas modalidades, o CLE intermitente é lúpus eritematoso discóide crônico (CDLE) ou lúpus eritematoso profundo (LEP) (também conhecido como lúpus eritematoso de paniculite). Tipos, sintomas e patogênese de CLE são descritos, por exemplo, em Wenzel et al. (2010), Lupus, 19, 1020-1028.

Em uma modalidade, proporciona-se no presente documento um método para tratar, prevenir e/ou gerenciar síndrome de Sjogren. Conforme o uso em questão, “síndrome de Sjogren” se refere a todos os tipos e manifestações de síndrome de Sjogren. Exemplos incluem, porém, sem limitação, síndrome de Sjogren primária e secundária. Proporciona-se, também, no presente documento um método para tratar, prevenir e/ou gerenciar um ou mais sintomas associados à síndrome de Sjogren. Exemplos dos sintomas incluem, porém, sem limitação: olhos secos; boca seca; dores nas articulações; inchaço; rigidez; inchaço das glândulas salivares; erupções cutâneas; pele seca; secura vaginal; tosse seca persistente; e fadiga prolongada

[0642] Em algumas modalidades, um sintoma associado à doença ou distúrbio proporcionado no presente documento é reduzido em pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, ou pelo menos 95% em relação a um nível de controle. O nível de controle inclui qualquer controle apropriado conhecido na técnica. Por exemplo, o nível de controle pode ser o nível

de pré-tratamento na amostra ou indivíduo tratado, ou pode ser o nível em uma população de controle (por exemplo, o nível em indivíduos que não tenham a doença ou distúrbio ou o nível em amostras derivadas a partir de indivíduos que não tenham a doença ou distúrbio). Em algumas modalidades, a redução é estatisticamente significativa, por exemplo, conforme avaliado usando uma comparação estatística paramétrica ou não paramétrica apropriada.

TERAPIA DE COMBINAÇÃO

[0643] Em algumas modalidades, proporcionam-se no presente documento métodos para terapias de combinação em que um agente conhecido por modular outras trajetórias, ou outros componentes da mesma trajetória, ou até mesmo conjuntos sobrepostos de enzimas alvo são usados em combinação com um composto proporcionado no presente documento, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos. Em um aspecto, essa terapia inclui, mas não se limita a, combinação do composto em questão com agentes quimioterapêuticos, anticorpos terapêuticos, e tratamento por radiação, para proporcionar um efeito terapêutico sinérgico ou aditivo.

[0644] O termo “em combinação com” não é destinado a implicar que a outra terapia e o modulador PI3K devem ser administrados ao mesmo tempo e/ou formulados para entrega juntos, embora esses métodos de entrega estejam no escopo desta revelação. O composto proporcionado no presente

documento pode ser administrado simultaneamente, antes (por exemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 12 semanas, ou 16 semanas antes), ou subsequentes (por exemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 12 semanas, ou 16 semanas após), uma ou mais outras terapias (por exemplo, um ou mais outros agentes adicionais). Em geral, cada agente terapêutico será administrado em uma dose e/ou em um programa de tempo determinado para tal agente particular. O outro agente terapêutico pode ser administrado com o composto proporcionado no presente documento em uma composição única ou separadamente em uma composição diferente. Uma terapia tripla também é contemplada no presente documento.

[0645] Em geral, espera-se que agentes terapêuticos adicionais empregados em combinação sejam utilizados em níveis que não excedam os níveis em que eles são utilizados individualmente. Em algumas modalidades, os níveis utilizados em combinação serão menores que aqueles utilizados individualmente.

[0646] Em algumas modalidades, o composto proporcionado no presente documento é um tratamento de primeira linha para câncer ou malignidade hematológica, ou seja, é usado em um indivíduo que não tenha sido previamente

administrado com outro fármaco ou terapia para tratar câncer ou malignidade hematológica ou um ou mais sintomas dos mesmos.

[0647] Em outras modalidades, o composto proporcionado no presente documento é um tratamento de segunda linha para câncer ou malignidade hematológica, ou seja, é usado em um indivíduo que foi previamente administrado com outro fármaco ou terapia destinada para tratar câncer ou malignidade hematológica ou um ou mais sintomas dos mesmos.

[0648] Em outras modalidades, o composto proporcionado no presente documento é um tratamento de terceira e quarta linha para câncer ou malignidade hematológica, ou seja, é usado em um indivíduo que tenha sido previamente administrado com dois ou três outros fármacos ou terapias destinados para tratar câncer ou malignidade hematológica ou um ou mais sintomas dos mesmos.

[0649] Em modalidades onde dois agentes são administrados, os agentes podem ser administrados em qualquer ordem. Por exemplo, os dois agentes podem ser administrados simultaneamente (isto é, essencialmente ao mesmo tempo, ou no mesmo tratamento) ou sequencialmente (isto é, uma imediatamente após o outro, ou alternativamente, com um intervalo entre a administração dos dois). Em algumas modalidades, o composto proporcionado no presente documento é administrado sequencialmente (isto é, após o primeiro terapêutico).

[0650] Em um aspecto, proporciona-se no

presente documento um composto, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou uma composição farmacêutica conforme fornecido no presente documento, pode apresentar eficácia sinérgica ou aditiva quando administrada em combinação com agentes que inibem a produção ou atividade de IgE. Essa combinação pode reduzir o efeito indesejado de alto nível de IgE associado ao uso de um ou mais inibidores de PI3K-δ, se esses efeito ocorrer. Isso pode ser particularmente útil no tratamento de distúrbios autoimunes e inflamatórios (AIID), como artrite reumatóide. Adicionalmente, a administração de inibidores PI3K-δ, PI3K-γ ou PI3K-δ/γ conforme proporcionados no presente documento em combinação com inibidores de mTOR também podem exibir sinergia através da inibição acentuada da trajetória de PI3K.

[0651] Em um aspecto separado, porém relacionado, proporciona-se no presente documento um tratamento de combinação de uma doença associada a PI3K-δ que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo um inibidor PI3K-δ e um agente que inibe a produção ou atividade de IgE. Outros inibidores PI3K-δ exemplificativos são aplicáveis para essa combinação e são descritos, por exemplo, na Patente nº U.S. 6.800.620, aqui incorporada a título de referência. Esse tratamento de combinação é particularmente útil para tratar doenças autoimunes e inflamatórias (AIID) incluindo, porém, sem limitação,

artrite reumatóide.

[0652] Os agentes que inibem a produção de IgE são conhecidos na técnica e incluem, porém, sem limitação, um ou mais dentre TEI-9874, ácido 2-(4-(6-ciclohexiloxi-2-naftilóxi)fenilacetamida) benzoico, rapamicina, análogos de rapamicina (isto é, rapálogos), inibidores de TORC1, inibidores de TORC2, e quaisquer outros compostos que inibam mTORCl e mTORC2. Os agentes que inibem a atividade de IgE incluem, por exemplo, anticorpos anti-IgE, como, por exemplo, Omalizumabe e TNX-901.

[0653] Para tratamento de doenças autoimunes, proporciona-se no presente documento um composto, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou uma composição farmacêutica conforme fornecido no presente documento, pode ser usada em combinação com fármacos comumente prescritos incluindo, porém, sem limitação, Enbrel®, Remicade®, Humira®, Avonex® e Rebif®. Para o tratamento de doenças respiratórias, os compostos em questão, ou formas farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, ou composições farmacêuticas, podem ser administrados em combinação com fármacos comumente prescritos incluindo, porém, sem limitação, Xolair®, Advair®, Singulair® e Spiriva®.

[0654] Os compostos conforme proporcionados no presente documento, ou formas farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos,

solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, ou composições farmacêuticas conforme proporcionadas no presente documento, podem ser formulados ou administrados em conjunto com outros agentes que atuem para aliviar os sintomas de afecções inflamatórias, como encefalomielite, asma, e outras doenças descritas no presente documento. Esses agentes incluem fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs), por exemplo, ácido acetilsalicílico; ibuprofeno; naproxeno; indometacina; nabumetona; tolmetina; etc. Corticosteróides são usados para reduzir inflamações e suprimir a atividade do sistema imune. Um fármaco exemplificativo desse tipo é Prednisona. Cloroquina (Aralen) ou hidroxicloroquina (Plaquenil) também pode ser usado em alguns indivíduos com lúpus. Esses podem ser prescritos para sintomas na pele ou articulações de lúpus. Azatioprina (Imuran) e ciclofosfamida (Cytoxan) suprimem inflamações e tendem a suprimir o sistema imune. Outros agentes, por exemplo, metotrexato e ciclosporina são usados para controlar os sintomas do lúpus. Anticoagulantes são empregados para evitar que o sangue se coagule rapidamente. Eles variam de aspirina em uma dose muito baixa evitando que as plaquetas se adiram, a heparina/coumadina. Outros compostos usados no tratamento de lúpus incluem belimumabe (Benlysta®).

[0655] Em outro aspecto, proporciona-se no presente documento uma composição farmacêutica para inibir o crescimento celular anormal em um indivíduo que compreende uma quantidade de um composto proporcionado no presente

documento, ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) dos mesmos, em combinação com uma quantidade de um agente anti-câncer (por exemplo, um agente quimioterapêutico). Muitos agentes quimioterapêuticos são presentemente conhecidos na técnica e podem ser usados em combinação com um composto proporcionado no presente documento.

[0656] Em algumas modalidades, o agente quimioterapêutico é selecionado a partir de inibidores mitóticos, agentes de alquilação, anti-metabólitos, antibióticos intercalantes, inibidores de fator de crescimento, inibidores de ciclo celular, enzimas, inibidores de topoisômeroase, modificadores de resposta biológica, anti-hormônios, inibidores de angiogênese, e anti-andrógenos. Exemplos não limitadores são agentes quimioterapêuticos, agentes citotóxicos, e moléculas pequenas não peptídicas, como Gleevec® (mesilato de imatinibe), Velcade® (bortezomibe), Casodex™ (bicalutamida), Iressa® (gefitinibe), Tarceva® (erlotinibe), e Adriamycin® (doxorubicina) assim como um hospedeiro de agentes quimioterapêuticos. Exemplos não limitadores de agentes quimioterapêuticos incluem agentes de alquilação, como tiotepa e ciclosfosfamida (CYTOXAN™); alquil sulfonatos, como bussulfano, improssulfano e pipossulfano; aziridinas, como benzodopa, carboquona, meturedopa, e uredopa; etileniminas e metilamelaminas incluindo altretamina,

trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida e trimetilolomelamina; inibidores de BTK, como ibrutinibe (PC1-32765), AVL-292, Dasatinibe, LFM-AI3, ONO-WG-307, e GDC-0834; inibidores de HDAC, como vorinostat, romidepsina, panobinostat, ácido valpróico, belinostat, mocetinostat, abrexinostat, entinostat, SB939, resminostat, givinostat, CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215 e kevetrin; inibidores de EZH2, como, porém, sem limitação, EPZ-6438 (N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-diidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4’-(morfolinometil)-[1,1’-bifenil]-3-carboxamida), GSK-126 ((S)-1-(sec-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-diidropiridin-3-il)metil)-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indola-4-carboxamida), GSK-343 (1-Isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-diidropiridin-3-il)metil)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-4-il)-1H-indazola-4-carboxamida), E11 3-deazaneplanocin A (DNNep, 5R-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-(hidroximetil)-3-ciclopenteno-1S,2R-diol), duplexes de RNA interferentes pequenos (siRNA) direcionados contra EZH2 (S. M. Elbashir et al., Nature 411 :494-498 (2001)), isoliquiritigenina, e aqueles proporcionados, por exemplo, nas Publicações nos U.S. 2009/0012031, U.S. 2009/0203010, U.S. 2010/0222420, U.S. 2011/0251216, U.S. 2011/0286990, U.S. 2012/0014962, U.S. 2012/0071418, U.S. 2013/0040906 e U.S. 2013/0195843, estando todas essas aqui incorporadas a título de referência; inibidores de JAK/STAT, como lestaurtinibe, tofacitinibe, ruxolitinibe, pacritinibe,

CYT387, baricitinibe, GLPG0636, TG101348, INCB16562, CP-690550, e AZD1480; inibidores de PKC-β. Como Enzastaurin; inibidores de SYK, como, porém, sem limitação, GS-9973, R788 (fostamatinibe), PRT 062607, R406, (S)-2-(2-((3,5-dimetilfenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(l-hidroxipropan-2-il)-4-metiltiazola-5-carboxamida, R112, GSK143, BAY61-3606, PP2, PRT 060318, R348, e aqueles proporcionados, por exemplo, nas Publicações nos U.S. 2003/0113828, U.S. 2003/0158195, U.S. 2003/0229090, U.S. 2005/0075306, U.S. 2005/0232969, U.S. 2005/0267059, U.S. 2006/0205731, U.S. 2006/0247262, U.S. 2007/0219152, U.S. 2007/0219195, U.S. 2008/0114024, U.S. 2009/0171089, U.S. 2009/0306214, U.S. 2010/0048567, U.S. 2010/0152159, U.S. 2010/0152182, U.S. 2010/0316649, U.S. 2011/0053897, U.S. 2011/0112098, U.S. 2011/0245205, U.S. 2011/0275655, U.S. 2012/0027834, U.S. 2012/0093913, U.S. 2012/0101275, U.S. 2012/0130073, U.S. 2012/0142671, U.S. 2012/0184526, U.S. 2012/0220582, U.S. 2012/0277192, U.S. 2012/0309735, U.S. 2013/0040984, U.S. 2013/0090309, U.S. 2013/0116260 e U.S. 2013/0165431, estando todas essas aqui incorporadas a título de referência; inibidor duplo de SYK/JAK, como PRT2070; mostardas de nitrogênio, como bendamustina, clorambucil, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, cloridrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostarda de uracila; nitrosureias, como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos, como aclacinomicinas, actinomicina, autramicina, azaserina,

bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabólitos, como metotrexato e 5-fluorouracil (5-FU); análogos de ácido fólico, como denopterina, metotrexato, pralatrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos, como calusterona, dromostanolona propionato, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; anti-adrenais, como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; repositor de ácido fólico, como ácido folínico; aceglatona; glicosídeo de aldofosfamida; ácido minolevulínico; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatrexato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfomitina; acetato de eliptínio; etoglucida; nitrato de gálio; hidroxiureia; lentinana; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etil hidrazida; procarbazina; PSK.R™; razoxano; sizofiran; espirogermânio; ácido tenuazônico; triaziquona; 2,2′,2″-

triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinosida (Ara-C); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por exemplo, paclitaxel (por exemplo, TAXOL™) e docetaxel (por exemplo, TAXOTERE™) e ABRAXANE® (partículas ligadas à proteína paclitaxel); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; e formas farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos, e derivados isotopicamente marcados) de qualquer um dos anteriores. Incluem-se, também, como condicionadores de célula quimioterapêutica adequada agentes anti-hormonais que atuam para regular ou inibir a ação hormonal em tumores, como anti-estrogênios incluindo, por exemplo, tamoxifeno (Nolvadex™), raloxifeno, aromatase inibindo 4(5)-imidazolas, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona, e toremifeno (Fareston); e antiandrógenos, como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, e goserelina; clorambucil; gemcitabina; 6 -tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platina, como cisplatina e carboplatina; vinblastina; platina; etoposide (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; teniposida; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inibidor de topoisômeroase RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO). Quando desejado, os compostos ou composições farmacêuticas conforme proporcionadas no presente documento podem ser usados em

combinação com fármacos anti-câncer comumente prescritos, como Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, abagovomab, acridina carboxamida, adecatumumab, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, alfaradina, alvocidib, 3-aminopiridina-2-carboxaldeido tiosemicarbazona, amonafida, antracenodiona, imunotoxinas anti-CD22, ervas antineoplásicas, antitumorigênicas, apaziquona, atiprimod, azatioprina, belotecan, bendamustina, BIBW 2992, biricodar, brostalicina, briostatina, sulfoximina butionina, CBV (quimioterapia), caliculina, crizotinib, agentes antineoplásicos não específicos de ciclo celular, ácido dicloro acético, discodermolida, elsamitrucina, enocitabina, epotilona, eribulina, everolimus, exatecan, exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, regime de quimioterapia ICE, IT-101, imexon, imiquimod, indolocarbazola, irofulven, laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucantona, lurtotecano, mafosfamida, mitozolomide, nafoxidina, nedaplatina, olaparib, ortataxel, PAC-1, papaia, pixantrona, inibidor de proteassoma, rebecamicina, resiquimod, rubitecan, SN-38, salinosporamida A, sapacitabina, Stanford V, swainsonina, talaporfin, tariquidar, tegafur-uracil, temodar, tesetaxel, tetranitrato de triplatina, tris (2-cloroetil) amina, troxacitabina, uramustina, vadimezan, vinflunina, ZD6126 e zosuquidar.

[0657] Em algumas modalidades, o agente quimioterápico é selecionado dentre inibidores de hedgehog incluindo, porém, sem limitação IPI-926 (Consulte a Patente

nº U.S. 7.812.164). Outros inibidores de hedgehog adequados incluem, por exemplo, aqueles descritos e revelados na Patente nº U.S. 7.230.004, Publicação de Pedido de Patente nº U.S. 2008/0293754,

[0658] Publicação de Pedido de Patente nº U.S. 2008/0287420 e Publicação de Pedido de Patente nº U.S. 2008/0293755, cujas revelações inteiras são incorporadas a título de referência no presente documento. Os exemplos de outros inibidores de hedgehog adequados incluem aqueles descritos nas Publicações de Pedido de Patente nº US 2002/0006931, US 2007/0021493 e US 2007/0060546, e as Publicações de Pedido Internacional nº WO 2001/19800, WO 2001/26644, WO 2001/27135, WO 2001/49279, WO 2001/74344, WO 2003/011219, WO 2003/088970, WO 2004/020599, WO 2005/013800, WO 2005/033288, WO 2005/032343, WO 2005/042700, WO 2006/028958, WO 2006/050351, WO 2006/078283, WO 2007/054623, WO 2007/059157, WO 2007/120827, WO 2007/131201, WO 2008/070357, WO 2008/110611, WO 2008/112913 e WO 2008/131354, cada uma incorporada no presente documento a título de referência. Os exemplos adicionais de inibidores de hedgehog incluem, porém, sem limitação, GDC-0449 (também conhecido como RG3616 ou vismodegibe) descrito em, por exemplo, Von Hoff D. et al, N. Engl. J. Med. 2009; 361(12): 1.164 a 1.172; Robarge K.D. et al, Bioorg Med Chem Lett. 2009; 19(19):5.576 a 5.581; Yauch, R. L. et al. (2009) Science 326: 572 a 574; Sciencexpress: 1 a 3 (10.1126/science. l 179386); Rudin, C. et al. (2009) New England J of Medicine 361 a 366 (10.1056/nejma0902903); BMS-

833923 (também conhecido como XL139) descrito, por exemplo, em Siu L. et al, J. Clin. Oncol. 2010; 28: 15s (suppl; resumo 2501); e National Institute of Health Clinical Trial Identifier nº NCT006701891; LDE-225 descrito, por exemplo, em Pan S. et al, ACS Med. Chem. Lett., 2010; 1(3): 130 a 134; LEQ-506 descrito, por exemplo, em National Institute of Health Clinical Trial Identifier nº NCT01106508; PF-04449913 descrito, por exemplo, em National Institute of Health Clinical Trial Identifier nº NCT00953758; antagonistas de trajetória Hedgehog revelados na Publicação de Pedido de Patente nº U.S. 2010/0286114; SMOi2-17 descrito, por exemplo, na Publicação de Pedido de Patente nº U.S. 2010/0093625; SANT-1 e SANT-2 descritos, por exemplo, em Rominger CM. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009; 329(3):995 a 1.005; 1-piperazinil-4-arilftalazinas ou análogos das mesmas, descritos em Lucas B.S. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010; 20(12):3.618 a 3.622.

[0659] Outros agentes quimioterápicos e de terapia hormonal incluem, porém, sem limitação, anti-estrogênios (por exemplo, tamoxifeno, raloxifeno e acetato de megestrol), LHRH agonistas (por exemplo, goserelina e leuprolida), anti-andrógenos (por exemplo, flutamida e bicalutamida), terapias fotodinâmicas (por exemplo, vertoporfina (BPD-MA), ftalocianina, fotossensibilizador PC_4 e demetoxi-hipocrelina A (2BA-2-DMHA)), mostardas de nitrogênio (por exemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucila, estramustina e melfalano), nitrosoureias (por exemplo, carmustina (BCNU) e lomustina

(CCNU)), alquilsulfonatos (por exemplo, bussulfano e treossulfano), triazenos (por exemplo, dacarbazina, temozolomida), compostos que contêm platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina), alcaloides da vinca (por exemplo, vincristina, vinblastina, vindesina e vinorelbina), taxoides ou taxanos (por exemplo, paclitaxel ou um equivalente de paclitaxel tal como paclitaxel ligado por albumina de nanopartícula (Abraxane), paclitaxel ligado por ácido docosaexaenoico (DHA-paclitaxel, Taxoprexin), paclitaxel ligado por poliglutamato (PG-paclitaxel, paclitaxel poliglumex, CT-2103, XYOTAX), o pró-fármaco ativado por (TAP) ANG1005 (Angiopep-2 ligado a três moléculas de paclitaxel), paclitaxel-EC-1 (paclitaxel ligado ao peptídeo que reconhece erbB2 EC-1) e paclitaxel conjugado por glicose, por exemplo, succinato de 2'-paclitaxel metil 2-glucopiranosila; docetaxel, taxol), epipodofilinas (por exemplo, etoposídeo, fosfato de etoposídeo, teniposídeo, topotecano, 9-aminocamptotecina, camptoirinotecano, irinotecano, crisnatol, mitomicina C), antimetabólitos, inibidores de DHFR (por exemplo, metotrexato, diclorometotrexato, trimetrexato, edatrexato), inibidores de IMP desidrogenase (por exemplo, ácido micofenólico, tiazofurina, ribavirina e EICAR), inibidores de ribonuclotídeo redutase (por exemplo, hidroxiureia e deferoxamina), análogos de uracila (por exemplo, 5-fluorouracila (5-FU), floxuridina, doxifluridina, raltitrexed, tegafur-uracila, capecitabina), análogos de citosina (por exemplo, citarabina (ara C, citosina

arabinosídeo) e fludarabina), análogos de purina (por exemplo, mercaptopurina e tioguanina), análogos de Vitamina D3 (por exemplo, EB 1089, CB 1093 e KH 1060), inibidores de isoprenilação (por exemplo, lovastatina), neurotoxinas dopaminérgicas (por exemplo, íon de 1-metil-4-fenilpiridínio), inibidores de ciclo celular (por exemplo, estaurosporina), actinomicina (por exemplo, actinomicina D, dactinomicina), bleomicina (por exemplo, bleomicina A2, bleomicina B2, peplomicina), antraciclinas (por exemplo, daunorubicina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossômico peguilada, idarubicina, epirubicina, pirarubicina, zorubicina, mitoxantrona), inibidores de MDR (por exemplo, verapamila), inibidores de Ca^{2+} ATPase (por exemplo, tapsigargina), talidomida, lenalidomida (REVLIMID®), inibidores de tirosina quinase (por exemplo, axitinibe (AG013736), bosutinibe (SKI-606), cediranibe (RECENTINTM, AZD2171), dasatinibe (SPRYCEL®, BMS-354825), erlotinibe (TARCEVA®), gefitinibe (IRESSA®), imatinibe (Gleevec®, CGP57148B, STI-571), lapatinibe (TYKERB®, TYVERB®), lestaurtinibe (CEP-701), neratinibe (HKI-272), nilotinibe (TASIGNA®), semaxanibe (semaxinibe, SU5416), sunitinibe (SUTENT®, SU11248), toceranibe (PALLADIA®), vandetanibe (ZACTIMA®, ZD6474), vatalanibe (PTK787, PTK/ZK), trastuzumabe (HERCEPTIN®), bevacizumabe (AVASTIN®), rituximabe (RITUXAN®), cetuximabe (ERBITUX®), panitumumabe (VECTIBIX®), ranibizumabe (Lucentis®), sorafenibe (NEXAVAR®), everolimus (AFINITOR®), alemtuzumabe (CAMPATH®), gemtuzumabe ozogamicina (MYLOTARG®), temsirolimus

(TORISEL®), ENMD-2076, PC_1-32765, $AC_2$20, lactato de dovitinibe (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOKTM), $SGX_5$23, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, tivozanibe (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647 e/ou XL228), inibidores de proteassoma (por exemplo, bortezomibe (Velcade)), inibidores de mTOR (por exemplo, rapamicina, temsirolimus (CC_1-779), everolimus (RAD-001), ridaforolimus, AP23573 (Ariad), AZD8055 (AstraZeneca), BEZ235 (Novartis), BGT226 (Norvartis), XL765 (Sanofi Aventis), PF-4691502 (Pfizer), GDC0980 (Genetech), SF1126 (Semafoe) e OSI-027 (OSI)), oblimersen, gemcitabina, carminomicina, leucovorina, pemetrexede, ciclofosfamida, dacarbazina, procarbazina, prednisolona, dexametasona, camptotecina, plicamicina, asparaginase, aminopterina, metopterina, porfiromicina, melfalano, leurosidina, leurosina, clorambucila, trabectedina, procarbazina, discodermolida, carminomicina, aminopterina e hexametil melamina.

[0660] Os agentes bioterapêuticos exemplificativos incluem, porém, sem limitação, interferons, citocinas (por exemplo, fator de necrose tumoral, interferon a, interferon γ), vacinas, fatores de crescimento hematopoiéticos, soroterapia monoclonal, imunoestimulantes e/ou agentes imunomodulatórios (por exemplo, IL-1, 2, 4, 6 ou 12), fatores de crescimento celular imunológicos (por exemplo, GM-CSF) e anticorpos (por exemplo, Herceptina (trastuzumabe), T-DM1, AVASTIN (bevacizumabe), ERBITUX

(cetuximabe), Vectibix (panitumumabe), Rituxan (rituximabe), Bexxar (tositumomabe) ou Perjeta (pertuzumabe)).

[0661] Em uma modalidade, o agente bioterapêutico é um anticorpo anti-CD37 tal como, porém, sem limitação, IMGN529, K7153A e TRU-016. Em outra modalidade, o agente bioterapêutico é um anticorpo anti-CD20 tal como, porém, sem limitação, ^{131}I tositumomabe, ^{90}Y ibritumomabe, ^{111}I ibritumomabe, obinutuzumabe e ofatumumabe. Em outra modalidade, o agente bioterapêutico é um anticorpo anti-CD52 tal como, porém, sem limitação, alemtuzumabe.

[0662] Em algumas modalidades, o agente quimioterápico é selecionado dentre inibidores de HSP90. O inibidor HSP90 pode ser um derivado de geldanamicina, por exemplo, um inibidor de benzoquinona ou higroquinona ansamicina HSP90 (por exemplo, IPI-493 e/ou IPI-504). Os exemplos não limitantes de inibidores de HSP90 incluem IPI-493, IPI-504, 17-AAG (também conhecido como tanespimicina ou CNF-1010), BIIB-021 (CNF-2024), BIIB-028, AUY-922 (também conhecido como VER-49009), SNX-5422, STA-9090, AT-13387, XL-888, MPC-3100, CU-0305, 17-DMAG, CNF-1010, Macbecina (por exemplo, Macbecina I, Macbecina II), CCT-018159, CCT-129397, PU-H71, ou PF-04928473 (SNX-2112).

[0663] Em algumas modalidades, o agente quimioterápico é selecionado dentre inibidores de PI3K (por exemplo, incluindo aqueles inibidores de PI3K fornecidos no presente documento e aqueles inibidores de PI3K não fornecidos no presente documento). Em algumas modalidades, o inibidor de PI3K é um inibidor de isoformas delta e gama de

PI3K. Em algumas modalidades, o inibidor de PI3K é um inibidor de isoforma delta de PI3K. Em algumas modalidades, o inibidor de PI3K é um inibidor de isoforma gama de PI3K. Em algumas modalidades, o inibidor de PI3K é um inibidor de isoforma alfa de PI3K. Em outras modalidades, o inibidor de PI3K é um inibidor de uma ou mais isoformas alfa, beta, delta e gama de PI3K. Os inibidores de PI3K exemplificativos que podem ser usados em combinação são descritos, por exemplo, nos documentos nº WO 09/088990, WO 09/088086, WO 2011/008302, WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556; US 2009/0312310 e US 2011/0046165, cada um incorporado no presente documento a título de referência. Os inibidores de PI3K adicionais que podem ser usados em combinação com as composições farmacêuticas, incluem, porém, sem limitação, AMG-319, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147, XL499, XL756, XL147, PF-4691502, BKM 120, CAL-101 (GS-1101), CAL 263, SF1126, PX-886 e um inibidor de PI3K duplo (por exemplo, Novartis BEZ235). Em uma modalidade, o inibidor de PI3K é um isoquinolinona.

[0664] Em uma modalidade, o composto seletivo gama PI3K inibe seletivamente a isoforma gama de PI3K em relação à isoforma delta de PI3K. Em uma modalidade, o composto seletivo gama PI3K tem uma razão de seletividade de delta/gama maior do que 1, maior do que cerca de 5, maior do que cerca de 10, maior do que cerca de 50, maior do que cerca de 100, maior do que cerca de 200, maior do que cerca de 400, maior do que cerca de 600, maior do que cerca de 800, maior do que cerca de 1.000, maior do que cerca de

1.500, maior do que cerca de 2.000, maior do que cerca de 5.000, maior do que cerca de 10.000 ou maior do que cerca de 20.000. Em uma modalidade, o composto seletivo gama PI3K tem uma razão de seletividade de delta/gama na faixa de maior do que 1 a cerca de 5, de cerca de 5 a cerca de 10, de cerca de 10 a cerca de 50, de cerca de 50 a cerca de 850 ou maior do que cerca de 850. Em uma modalidade, a razão de seletividade de delta/gama é determinada dividindo-se o IC_{50} do composto contra a isoforma delta de PI3K pelo IC_{50} do composto contra a isoforma gama de PI3K.

[0665] Por exemplo, um composto fornecido no presente documento com uma razão de seletividade de delta/gama maior do que 150 pode ser combinado com um composto que tem uma razão de seletividade de gama/delta de 1.000 em várias quantidades (por exemplo, uma razão de 10:1 ou 40:1 de um composto seletivo gama e um composto seletivo delta) para fornecer efeito sinérgico em linhagens celulares (por exemplo, linhagens celulares de linfoma de célula B grandes difusas tal como SU-DHL-4).

[0666] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um método para usar um composto fornecido no presente documento ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente identificados) do mesmo ou uma composição farmacêutica conforme fornecida no presente documento, em combinação com radioterapia na inibição do crescimento de célula anormal ou no tratamento de uma doença

hiperproliferativa no indivíduo. As técnicas para administrar radioterapia são conhecidas na técnica, e essas técnicas podem ser usadas na terapia de combinação descrita no presente documento. A administração de um composto fornecido no presente documento nessa terapia de combinação pode ser determinada conforme descrito no presente documento.

[0667] A radioterapia pode ser administrada através de um dentre diversos métodos ou uma combinação de métodos, incluindo, sem limitação, terapia de feixe externo, radioterapia interna, radiação de implante, radiocirurgia estereotáxica, radioterapia sistêmica, radioterapia e braquiterapia intersticial permanente ou temporária. O termo "braquiterapia", conforme usado no presente documento, refere-se à radioterapia entregue por um material radioativo espacialmente restrito inserido no corpo em ou próximo a um tumor ou outro sítio de doença proliferativa de tecido. O termo destina-se, se limitação, a incluir a exposição a isótopos radioativos (por exemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 e os isótopos radioativos de Lu). As fontes de radiação adequadas para o uso como um condicionador de célula conforme fornecido no presente documento incluem tanto sólidos quanto líquidos. A título de exemplo não limitante, a fonte de radiação pode ser um radionuclídeo, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como uma fonte sólida, I-125 como uma fonte sólida ou outros radionuclídeos que emitem fótons, partículas beta, radiação gama ou outros raios terapêuticos. O material radioativo

pode também ser um fluido feito a partir de qualquer solução de radionuclídeo(s), por exemplo, uma solução de I-125 ou I-131, ou um fluido radioativo pode ser produzido com o uso de uma pasta fluida de um fluido adequado que contém pequenas partículas de radionuclídeos sólidos, tais como Au-198, Y-90. Além disso, o(s) radionuclídeo(s) pode(m) ser incorporado em um gel ou microesferas radioativas.

[0668] Sem se ater a qualquer teoria, um composto fornecido no presente documento ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente identificados) do mesmo ou uma composição farmacêutica conforme fornecida no presente documento pode tornar células anormais mais sensíveis ao tratamento com radiação para propósitos de exterminar e/ou inibir o crescimento de tais células. Consequentemente, é fornecido no presente documento um método para sensibilizar as células anormais em um indivíduo ao tratamento com radiação que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade de um composto fornecido no presente documento ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente identificados) do mesmo, tal quantidade é eficaz na sensibilização de células anormais ao tratamento com radiação. A quantidade do composto usado nesse método pode ser determinada de acordo com o meio para certificar as quantidades eficazes de tais compostos descritos no presente

documento.

[0669] Em uma modalidade, um composto conforme fornecido no presente documento ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente identificados) do mesmo ou uma composição farmacêutica conforme fornecida no presente documento pode ser usada em combinação com uma quantidade de uma ou mais substâncias selecionadas dentre os agentes antiangiogênese, inibidores de transdução de sinal e agentes antiproliferativos, inibidores de glicólise ou inibidores de autofagia.

[0670] Outros agentes terapêuticos, tais como inibidores de MMP-2 (matriz-metaloproteinase 2), inibidores de MMP-9 (matriz-metaloproteinase 9) e inibidores de COX-11 (ciclooxigenase 11), podem ser usados em conjunto com um composto fornecido no presente documento ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica descrita no presente documento. Tais agentes terapêuticos incluem, por exemplo, rapamicina, temsirolimus (CC_1-779), everolimus (RAD001), sorafenibe, sunitinibe e bevacizumabe. Os exemplos de inibidores de COX-II úteis incluem CELEBREX™ (alecoxibe), valdecoxibe e rofecoxibe. Os exemplos de inibidores de matriz metaloproteinase são descritos no documento nº WO 96/33172 (publicado em 24 de outubro de 1996), documento nº WO 96/27583 (publicado em 7 de março de 1996), Pedido de Patente nº EP 97304971.1 (depositado em 8 de julho de 1997), Pedido de Patente nº EP

99308617.2 (depositado em 29 de outubro de 1999), documento nº WO 98/07697 (publicado em 26 de fevereiro de 1998), documento nº WO 98/03516 (publicado em 29 de janeiro de 1998), documento nº WO 98/34918 (publicado em 13 de agosto de 1998), documento nº WO 98/34915 (publicado em 13 de agosto de 1998), documento nº WO 98/33768 (publicado em 6 de agosto de 1998), documento nº WO 98/30566 (publicado em 16 de julho de 1998), Pedido de Patente nº EP 606.046 (publicado em 13 de julho de 1994), Pedido de Patente nº EP 931.788 (publicado em 28 de julho de 1999), documento nº WO 90/05719 (publicado em 31 de maio de 1990), documento nº WO 99/52910 (publicado em 21 de outubro de 1999), documento nº WO 99/52889 (publicado em 21 de outubro de 1999), documento nº WO 99/29667 (publicado em 17 de junho de 1999), Pedido Internacional PCT nº PCT/IB98/011 13 (depositado em 21 de julho de 1998), Pedido de Patente nº EP 99302232.1 (depositado em 25 de março de 1999), Pedido de Patente nº GB 9912961.1 (depositado em 3 de junho de 1999), Pedido Provisório nº U.S. 60/148.464 (depositado em 12 de agosto de 1999), Patente nº U.S. 5.863.949 (expedida em 26 de 1999), Patente nº U.S. 5.861.510 (expedida em 19 de janeiro de 1999) e Pedido de Patente nº EP 780.386 (publicado em 25 de junho de 1997), todos os quais são incorporados no presente documento em suas totalidades a título de referência. Em algumas modalidades, os inibidores de MMP-2 e MMP-9 são aqueles que têm pouca ou nenhuma atividade que inibe MMP-1. Outras modalidades incluem aquelas que inibem seletivamente MMP-2 e/ou AMP-9 em relação a outras matriz-

metaloproteinases (por exemplo, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 e MMP-13). Alguns exemplos não limitantes de inibidores de MMP são AG-3340, RO 32-3555 e RS 13-0830.

[0671] Os inibidores de autofagia incluem, porém, sem limitação, cloroquina, 3-metiladenina, hidroxicloroquina (Plaquenil™), bafilomicina Al, 5-amino-4-imidazol carboxamida ribosídeo (AICAR), ácido ocadaico, toxinas de algal supressoras de autofagia que inibem as proteínas fosfatases do tipo 2A ou do tipo 1, análogos de cAMP e fármacos que elevam os níveis de cAMP tais como adenosina, LY204002, N6-mercaptopurina ribosídeo e vinblastina. Adicionalmente, antissenso ou siRNAs que inibem a expressão de proteínas incluindo, porém, sem limitação ATG5 (que são implicadas na autofagia) podem também ser usados.

[0672] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um método e/ou uma composição farmacêutica para tratar uma doença cardiovascular em um indivíduo que compreende uma quantidade de um composto fornecido no presente documento ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente identificados) do mesmo e uma quantidade de um ou mais agentes terapêuticos para uso para o tratamento de doenças cardiovasculares.

[0673] Os agentes exemplificativos para o uso em aplicações de doença cardiovascular são agentes

antitrombóticos, por exemplo, prostaciclina e salicilatos, agentes trombolíticos, por exemplo, estreptoquinase, uroquinase, ativador de plasminogênio de tecido (TPA) e complexo ativador de plasminogênio-estreptoquinase anisoilado (APSAC), agentes antiplaquetários, por exemplo, ácido acetil-salicílico (ASA) e clopidrogel, agentes vasodilatadores, por exemplo, nitratos, fármacos de bloqueio de canal de cálcio, agentes antiproliferativos, por exemplo, colquicina e agentes alquilantes, agentes de intercalação, fatores de modulação de crescimento tais como interleucinas, fator beta de crescimento de transformação e congêneres de fator de crescimento derivado de plaqueta, anticorpos monoclonais direcionados contra fatores de crescimento, agentes anti-inflamatórios, tanto esteroidais quanto não esteroidais, e outros agentes que podem modular o tônus de vasos, função, arterioesclerose e a resposta de cicatrização à lesão de vaso ou órgão após a intervenção. Os antibióticos podem também ser incluídos em combinações ou revestimentos. Além disso, um revestimento pode ser usado para efetuar a entrega terapêutica focalmente dentro da parede do vaso. Pela incorporação do agente ativo em um polímero dilatável, o agente ativo será liberado mediante a dilatação do polímero.

[0674] Em uma modalidade, um composto fornecido no presente documento ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente identificados) do mesmo ou uma composição

farmacêutica conforme fornecida no presente documento pode ser formulada ou administrada em conjunto com barreiras de tecido líquidas ou sólidas também conhecidas como lubrificantes. Os exemplos de barreiras de tecido incluem, porém, sem limitação, polissacarídeos, poliglicanos, seprafilme, interceed e ácido hialurônico.

[0675] Os medicamentos que podem ser administrados em conjunto com um composto fornecido no presente documento ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente identificados) do mesmo incluem quaisquer fármacos adequados utilmente entregues por inalação, por exemplo, analgésicos, por exemplo, codeína, diidromorfina, ergotamina, fentanila ou morfina; preparações anginais, por exemplo, diltiazem; antialérgicos, por exemplo, cromoglicato, cetotifeno ou nedocromila; anti-infectivos, por exemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas ou pentamidina; anti-histamínicos, por exemplo, metapirileno; anti-inflamatórios, por exemplo, beclometasona, flunisolida, budesonida, tipredano, triancinolona acetonida ou fluticasona; antitussivos, por exemplo, noscapina; broncodilatadores, por exemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina ou (-)-4-amino-3,5-dicloro-α-[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]-

amino]metil]benzenometanol; diuréticos, por exemplo, amilorida; anticolinérgicos, por exemplo, ipratrópio, atropina ou oxitrópio; hormônios, por exemplo, cortisona, hidrocortisona ou prednisolona; xantinas, por exemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina ou teofilina; e proteínas e peptídeos terapêuticos, por exemplo, insulina ou glucagon. Ficará claro para uma pessoa versada na técnica que, quando apropriado, os medicamentos podem ser usados na forma de sais (por exemplo, como sais de metal alcalino ou amina ou como sais de adição de ácido) ou como ésteres (por exemplo, ésteres de alquila inferior) para otimizar a atividade e/ou estabilidade do medicamento.

[0676] Outros agentes terapêuticos exemplificativos úteis para uma terapia de combinação incluem, porém, sem limitação, agentes conforme descritos acima, radioterapia, antagonistas de hormônio, hormônios e seus fatores de liberação, fármacos de tiroide e antitiroide, estrogênios e progestinas, androgênios, hormônio adrenocorticotrópico; esteroides adrenocorticais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e ações de hormônios adrenocorticais, insulina, agentes hipoglicêmicos orais e a farmacologia do pâncreas endócrino, agentes que afetam a calcificação e a renovação óssea: cálcio, fosfato, hormônio paratireoide, vitamina D, calcitonina, vitaminas tais como vitaminas solúveis em água, vitamina do complexo B, ácido ascórbico, vitaminas solúveis em gordura, vitaminas A, K e, fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas, agonistas e antagonistas de receptor muscarínico; agentes

anticolinesterase; agentes que atuam na junção neuromuscular e/ou gânglios autonômicos; catecolaminas, fármacos simpatomiméticos e agonistas e antagonistas de receptor adrenérgico; e agonistas e antagonistas de receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

[0677] Os agentes terapêuticos podem também incluir agentes para dor e inflamação tais como histamina e antagonistas de histamina, bradicinina e antagonistas de bradicinina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), substâncias de lipídio que são geradas pela biotransformação dos produtos da hidrólise seletiva de fosfolipídios de membrana, eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, aspirina, agentes anti-inflamatórios não esteroidais, agentes analgésicos-antipiréticos, agentes que inibem a síntese de prostaglandinas e tromboxanos, inibidores seletivos da ciclooxigenase induzível, inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 induzível, autacoides, hormônios parácrinos, somatostatina, gastrina, citocinas que mediam as interações envolvidas nas respostas imunológicas humorais e celulares, autacoides derivados de lipídio, eicosanoides, agonistas β-adrenérgicos, ipratrópio, glucocorticoides, metilxantinas, bloqueadores do canal de sódio, agonistas de receptor opioide, bloqueadores do canal de cálcio, estabilizadores de membrana e inibidores de leucotrieno.

[0678] Os agentes terapêuticos adicionais contemplados no presente documento incluem diuréticos, vasopressina, agentes que afetam a conservação renal de água, renina, angiotensina, agentes úteis no tratamento de

isquemia miocárdica, agentes anti-hipertensivos, inibidores de enzima que converte angiotensina, antagonistas de receptor β-adrenérgico, agentes para o tratamento de hipercolesterolemia e agentes para o tratamento de dislipidemia.

[0679] Outros agentes terapêuticos contemplados no presente documento incluem fármacos usados para o controle da acidez gástrica, agentes para o tratamento de úlceras pépticas, agentes para o tratamento da doença de refluxo gastroesofágico, agentes procinéticos, antieméticos, agentes usados na síndrome do intestino irritável, agentes usados para diarreia, agentes usados para constipação, agentes usados para a doença inflamatória nos intestinos, agentes usados para doença biliar, agentes usados para doença pancreática. Os agentes terapêuticos incluem, porém, sem limitação, aqueles usados para tratar infecções por protozoário, fármacos usados para tratar Malária, Amebíase, Giardíase, Tricomoníase, Tripanossomíase e/ou Leishmaniose e/ou fármacos usados na quimioterapia de helmintíase. Outros agentes terapêuticos incluem, porém, sem limitação, agentes antimicrobianos, sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol quinolonas e agentes para infecções do trato urinário, penicilinas, cefalosporinas e outros, antibióticos de β-Lactam, um agente que contém um aminoglicosídeo, inibidores de síntese de proteína, fármacos usados na quimioterapia da tuberculose, doença do complexo de *mycobacterium avium* e lepra, agentes antifúngicos, agentes antivirais incluindo agentes não retrovirais e agentes antirretrovirais.

[0680] Os exemplos de anticorpos terapêuticos que podem ser combinados com um composto fornecido no presente documento incluem, porém, sem limitação, anticorpos antirreceptor tirosina quinase (cetuximabe, panitumumabe, trastuzumabe), anticorpos anti-CD20 (rituximabe, tositumomabe) e outros anticorpos tais como alemtuzumabe, bevacizumabe e gemtuzumabe.

[0681] Além disso, os agentes terapêuticos usados para a imunomodulação, tais como imunomoduladores, agentes imunossupressores, tolerogênios e imunoestimulantes são contemplados pelos métodos no presente documento. Adicionalmente, os agentes terapêuticos que atuam no sangue e nos órgãos de formação de sangue, agentes hematopoiéticos, fatores de crescimento, minerais e vitaminas, fármacos anticoagulantes, trombolíticos e antiplaquetários são também contemplados pelos métodos no presente documento.

[0682] Nas modalidades exemplificativas, para tratar carcinoma renal, pode-se combinar um composto fornecido no presente documento ou uma forma farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros, pró-fármacos e derivados isotopicamente identificados) do mesmo ou uma composição farmacêutica conforme fornecida no presente documento com sorafenibe e/ou avastina. Para tratar um distúrbio endometrial, pode-se combinar um composto fornecido no presente documento com doxorubincina, taxotere (taxol), e/ou cisplatina (carboplatina). Para tratar o câncer de ovário, pode-se combinar um composto fornecido no

presente documento com cisplatina, carboplatina, docetaxel, doxorubincina, topotecano e/ou tamoxifeno. Para tratar o câncer de mama, pode-se combinar um composto fornecido no presente documento com paclitaxel ou docetaxel, gemcitabina, capecitabina, tamoxifeno, letrozol, erlotinibe, lapatinibe, PD0325901, bevacizumabe, trastuzumabe, OSI-906 e/ou OSI-930. Para tratar o câncer de pulmão, pode-se combinar um composto conforme fornecido no presente documento com paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, cisplatina, pemetrexed, erlotinibe, PD0325901 e/ou bevacizumabe.

[0683] Em algumas modalidades, o distúrbio a ser tratado, prevenido e/ou controlado é um câncer hematológico, por exemplo, linfoma (por exemplo, linfoma de célula T; NHL), mieloma (por exemplo, mieloma múltiplo) e leucemia (por exemplo, CLL), e um composto fornecido no presente documento é usado em combinação com: Os inibidores de HDAC tais como vorinostat, romidepsina e ACY-1215; inibidores de mTOR tal como everolimus; antifolatos tal como pralatrexato; mostarda de nitrogênio tal como bendamustina; gemcitabina, opcionalmente em combinação adicional com oxaliplatina; combinação de rituximabe-ciclofosfamida; inibidores de PI3K tais como GS-1101, XL 499, GDC-0941 e AMG-319; inibidores de angiogênese tal como pomalidomida ou inibidores de BTK tais como ibrutinibe, AVL-292, Dasatinibe, LFM-AI3, ONO-WG-307 e GDC-0834. Em algumas modalidades, o distúrbio a ser tratado, prevenido e/ou controlado é DLBCL, e um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37,

38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo é usado em combinação com os inibidores de HDAC fornecidos no presente documento. Em uma modalidade particular, o inibidor de HDAC é ACY-1215.

[0684] Em algumas modalidades, o distúrbio a ser tratado, prevenido e/ou controlado é DLBCL, e um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo é usado em combinação com os inibidores de BTK fornecidos no presente documento. Em uma modalidade particular, o inibidor de BTK é ibrutinibe. Em uma modalidade, o inibidor de BTK é AVL-292.

[0685] Em algumas modalidades, o distúrbio a ser tratado, prevenido e/ou controlado é DLBCL, e um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo é usado em combinação com os inibidores de IRAK fornecidos no presente documento. Em uma modalidade particular, o inibidor de IRAK4 é ND-2110 ou ND-2158.

[0686] Em algumas modalidades, o distúrbio a ser tratado, prevenido e/ou controlado é WM, e um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41,

52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo é usado em combinação com os inibidores de BTK fornecidos no presente documento. Em uma modalidade particular, o inibidor de BTK é ibrutinibe. Em uma modalidade, o inibidor de BTK é AVL-292.

[0687] Em algumas modalidades, o distúrbio a ser tratado, prevenido e/ou controlado é WM, e um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo é usado em combinação com os inibidores de IRAK4 fornecidos no presente documento. Em uma modalidade particular, o inibidor de IRAK4 é ND-2110 ou ND-2158.

[0688] Em algumas modalidades, o distúrbio a ser tratado, prevenido e/ou controlado é T-ALL, o indivíduo/paciente tem uma deficiência de PTEN, e um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo é usado em combinação com doxorrubicina e/ou vincristina.

[0689] Em determinadas modalidades, em que a inflamação (por exemplo, artrite, asma) é tratada, prevenida e/ou controlada, um composto fornecido no presente documento pode ser combinado com, por exemplo: inibidores de PI3K tais

como GS-1101, XL 499, GDC-0941 e AMG-319; inibidores de BTK tais como ibrutinibe e AVL-292; inibidores de JAK tais como tofacitinibe, fostamatinibe e GLPG0636.

[0690] Em determinadas modalidades em que a asma é tratada, prevenida e/ou controlada, um composto fornecido no presente documento pode ser combinado com, por exemplo: beta 2-agonistas tais como, porém, sem limitação, albuterol (Proventil® ou Ventolin®), salmeterol (Serevent®), formoterol (Foradil®), metaproterenol (Alupent®), pirbuterol (MaxAir®), e sulfato de terbutalina; corticosteroides tais como, porém, sem limitação, budesonida (por exemplo, Pulmicort®), flunisolida (por exemplo, AeroBid Oral Aerosol Inhaler® ou Nasalide Nasal Aerosol®), fluticasona (por exemplo, Flonase® ou Flovent®) e triamcinolona (por exemplo, Azmacort®); estabilizadores de mastócitos tais como cromolina sódica (por exemplo, Intal® ou Nasalcrom®) e nedocromila (por exemplo, Tilade®); derivados de xantina tais como, porém, sem limitação, teofilina (por exemplo, Aminophyllin®, Theo-24® ou Theolair®); antagonistas de receptor de leucotrieno tais como, porém, sem limitação, zafirlucaste (Accolate®), montelucaste (Singulair®) e zileuton (Zyflo®); e agonistas adrenérgicos tais como, porém, sem limitação, epinefrina (Adrenalin®, Bronitin®, EpiPen® ou Primatene Mist®).

[0691] Em determinadas modalidades, em que artrite é tratada, prevenida e/ou controlada, um composto fornecido no presente documento pode ser combinado com, por exemplo: antagonista TNF (por exemplo, um fragmento ou

anticorpo de TNF, um fragmento ou receptor de TNF solúvel, proteínas de fusão do mesmo ou um antagonista de TNF de molécula pequena); outros antirreumáticos biológicos (por exemplo, antagonistas de IL-6, antagonistas de IL-1, moduladores coestimulantes); um antirreumático (por exemplo, metotrexato, auranofina, aurotioglicose, azatioprina, etanercept, tiomalato sódico de ouro, crloroquina, sulfato de hidroxicloroquina, leflunomida, sulfasalzina, penicilamina); um relaxante muscular; um narcótico; um fármaco anti-inflamatório não esteroide (NSAID); um analgésico; um anestésico; um sedativo; um anestésico local; um bloqueador neuromuscular; um antimicrobiano (por exemplo, um aminoglicosídeo, um antifúngico, um antiparasítico, um antiviral, um carbapenem, cefalosporina, uma fluoroquinolona, uma macrolida, uma penicilina, uma sulfonamida, uma tetraciclina, outro antimicrobiano); um antipsoriático; um corticosteroide; um esteroide anabólico; a citocina ou um antagonista de citocina; um inibidor de calcineurina (por exemplo, ciclosporina, tacrolimus).

[0692] Em algumas modalidades, um composto fornecido no presente documento (por exemplo, um composto de Fórmula I (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, cocrista, clatrato ou polimorfo do mesmo) é administrado em combinação com um agente para o tratamento da artrite reumatoide. Os exemplos de agentes para o

tratamento da artrite reumatoide incluem, porém, sem limitação, vários NSAIDs, corticosteroides, sulfasalazina, auranofina, metotrexato, azatioprina, penicilamina, ciclosporina, Arava (leflunomida), inibidores de TNF (por exemplo, Enbrel (etanercept), Remicade (infliximabe), Humira (adalimumabe), Simponi (golimumabe) e Cimzia (certolizumabe)), inibidores de IL-1 (por exemplo, Kineret (anacinra)), moduladores coestimulantes de célula T (por exemplo, Orencia (abatacept)), Anti-CD20 (por exemplo, Rituxan (rituximabe)) e inibidores de IL-6 (por exemplo, Actemra (tocilizumabe)). Em uma modalidade, o agente é Cimzia (certolizumabe). Em outra modalidade, o agente é Actemra (tocilizumabe).

[0693] Em algumas modalidades, um composto fornecido no presente documento (por exemplo, um composto de Fórmula I (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, cocrista, clatrato ou polimorfo do mesmo) é administrado em combinação com um agente para reumatologia. Os exemplos de agentes para reumatologia incluem, porém, sem limitação, Rayos (prednisona), Stendra (avanafila), Actemra (tocilizumabe), Duexis (ibuprofeno e famotidina), Actemra (tocilizumabe), Krystexxa (pegloticase), Vimovo (naproxeno + esomeprazol), Cimzia (certolizumabe pegol), Colcrys (colquicina), Pennsaid (solução tópica de diclofenaco sódico), Simponi

(golimumabe), Uloric (febuxostato), Orencia (abatacept), Elaprase (idursulfase), Orencia (abatacept), Vioxx (rofecoxibe), Enbrel (etanercept), Humira (adalimumabe), Remicade (infliximabe), Bextra, Kineret, Remicade (infliximabe), Supartz, Mobic (meloxicam), Vivelle (sistema transdérmico de estradiol), Lodine XL (etodolac), Arava, Salagen, Arthrotec, Etodolac, Cetoprofeno, Synvisc, Tolmetina Sódica, Tabletes EN-tabs de Azulfidina (tabletes de liberação retardada de sulfasalazina, USP) e Naprelan (naproxeno sódico).

[0694] Em algumas modalidades, o segundo agente é selecionado dentre belimumabe, AGS-009, rontalizumabe, vitamina D3, sifalimumabe, AMG 811, IFNα Kinoid, CEP33457, epratuzumabe, LY2127399, Ocrelizumabe, Atacicept, A-623, SBI-087, AMG557, laquinimod, rapamicina, ciclofosfamida, azathioprina, micofenolato, leflunomida, metotrexato, CNTO 136, tamibaroteno, N-acetilcisteína, CDP7657, hidroxicloroquina, rituximabe, carfilzomibe, bortezomibe, ONX 0914, IMO-3100, DV1179, sulfasalazina e cloroquina. Em uma modalidade, o segundo agente é metotrexato, sulfasalazina, cloroquina ou hidroxicloroquina. Em uma modalidade, o segundo agente é metotrexato.

[0695] Em determinadas modalidades em que a psoríase é tratada, prevenida e/ou controlada, um composto fornecido no presente documento pode ser combinado com, por exemplo: budesonida, fator de crescimento epidérmico, corticosteroides, ciclosporina, sulfasalazina, aminosalicilatos, 6-mercaptopurina, azatioprina,

metronidazol, inibidores de lipoxigenase, mesalamina, olsalazina, balsalazida, antioxidantes, inibidores de tromboxano, antagonistas de receptor de IL-1, anticorpos monoclonais anti-IL-Iβ, anticorpos monoclonais anti-IL-6, fatores de crescimento, inibidores de elastase, compostos de piridinil-imidazol, anticorpos ou agonistas de TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, EMAP-II, GM-CSF, FGF, e PDGF, anticorpos de CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 ou seus ligantes, metotrexato, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato mofetil, leflunomida, NSAIDs, ibuprofeno, corticosteroides, prednisolona, inibidores de fosfodiesterase, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inibidores de complemento, agentes adrenérgicos, IRAK, NIK, IKK, p38, inibidores de MAP quinase, inibidores de enzima de conversão de IL-Iβ, inibidores de enzima de conversão de TNFα, inibidores de sinalização de célula T, inibidores de metaloproteinase, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, inibidores de enzima de conversão de angiotensina, receptores de citocina solúveis, receptor de p55 TNF solúvel, receptor de p75 TNF solúvel, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R, citoquinas inflamatórias, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 e TGFβ.

[0696] Em determinadas modalidades em que a fibrose ou a afecção fibrótica da medula óssea é tratada, prevenida e/ou controlada, um composto fornecido no presente documento pode ser combinado com, por exemplo, um inibidor de Jak2 (incluindo, porém, sem limitação, INCB018424, XL019,

TG101348 ou TG101209), um imunomodulador, por exemplo, um IMID® (incluindo, porém, sem limitação, talidomida, lenalidomida ou panolinomida), hidroxiureia, um androgênio, agentes estimulantes eritropoiéticos, prednisona, danazol, inibidores de HDAC ou outros agentes ou modalidades terapêuticas (por exemplo, transplantes de células-tronco ou radiação).

[0697] Em determinadas modalidades em que a fibrose ou afecção fibrótica do coração é tratada, prevenida e/ou controlada, um composto fornecido no presente documento pode ser combinado com, por exemplo, eplerenona, furosemida, picnogenol, espironolactona, TcNC 100692, torasemida (por exemplo, a forma de liberação prolongada de torasemida) ou combinações dos mesmos.

[0698] Em determinadas modalidades em que a fibrose ou afecção fibrótica do rim é tratada, prevenida e/ou controlada, um composto fornecido no presente documento pode ser combinado com, por exemplo, ciclosporina, ciclosporina A, daclizumabe, everolimus, gadofoveset trissódico (ABLAVAR®), mesilato de imatinibe (GLEEVEC®), mesilato de matinibe, metotrexato, micofenolato mofetil, prednisona, sirolimus, espironolactona, STX-100, tamoxifeno, TheraCLEC™ ou combinações dos mesmos.

[0699] Em determinadas modalidades em que a fibrose ou afecção fibrótica da pele é tratada, prevenida e/ou controlada, um composto fornecido no presente documento pode ser combinado com, por exemplo, Bosentan (Tracker), pl44, pentoxifilina; pirfenidona; pravastatina, STI571,

Vitamina E ou combinações dos mesmos.

[0700] Em determinadas modalidades em que a fibrose ou afecção fibrótica do sistema gastrointestinal é tratada, prevenida e/ou controlada, um composto fornecido no presente documento pode ser combinado com, por exemplo, ALTU-135, bucelipase alfa (INN), DCI1020, EUR-1008 (ZENPEP™), ibuprofeno, pó de Lym-X-Sorb, pancrease MT, pancrelipase (por exemplo, liberação retardada de pancrelipase), ácido pentade canoico (PA), repaglinida, TheraCLEC™, trieptadecanoína (THA), ULTRASE MT20, ursodiol ou combinações dos mesmos.

[0701] Em determinadas modalidades em que a fibrose ou afecção fibrótica do pulmão é tratada, prevenida e/ou controlada, um composto fornecido no presente documento pode ser combinado com, por exemplo, 18-FDG, AB0024, ACT-064992 (macitentano), interferon-gama aerossol, alfa-1 antitripsina derivada de plasma humano aerossolizada, inibidor de alfa1-proteinase, ambrisentano, amicacina, amilorida, amitriptilina, gargarejo de IgY anti-pseudomonas, ARIKACE™, AUREXIS® (tefibazumabe), AZAPRED, azatioprina, azitromicina, azitromicina, AZLI, aztreonam lisina, BIBF 1120, probiótico Bio-25, bosentano, Bramitob®, aerossol calfactant, captoprila, CC-930, ceftazidime, ceftazidime, colecalciferol (Vitamina D3), ciprofloxacina (CIPRO®, BAYQ3939), CNTO 888, colistina CF, Troca de Plasma combinada (PEX), rituximabe e corticosteroides, ciclofosfamida, dapsona, dasatinibe, denufosol tetrassódico (INS37217), dornase alfa (PULMOZYME®), EPI-hNE4, eritromicina,

etanercept, FG-3019, fluticasona, FTI, $GC_{10}08$, GS-9411, solução salina hipertônica, ibuprofeno, inalação de iloprost, mesilato de imatinibe (GLEEVEC®), bicarbonato de sódio inalado, piruvato de sódio inalado, interferon gama-lb, comprimidos de interferon-alfa, solução salina isotônica, IW001, KB001, losartano, lucinactant, manitol, meropenem, infusão de meropenem, miglustat, minociclina, Molil901, MP-376 (solução de levofloxacina para inalação), imunoglobulina IV de *P. aeruginosa* de exopolissacarídeo mucoide, micofenolato mofetil, n-acetilcisteína, N-acetilcisteína (NAC), NaCl 6%, óxido nítrico para inalação, obramicina, octreotida, oligoG CF-5/20, Omalizumabe, pioglitazona, piperacilina-tazobactame, pirfenidona, pomalidomida (CC-4047), prednisona, prevastatina, PRM-151, $QAX_5$76, rhDNAse, SB656933, SB-656933-AAA, sildenafila, tamoxifeno, coloide de enxofre de tecnécio [Tc-99m] e Índio [In-111] DTP A, tetratiomolibdato, talidomida, ticarcilin-clavulanato, brometo de tiotrópio, inalador de tiotrópio RESPIMAT®, tobramicina (GERNEBCIN®), treprostinila, uridina, valganciclovir (VALCYTE®), vardenafil, vitamina D3, xilitol, zileuton ou combinações dos mesmos.

[0702] Em determinadas modalidades em que a fibrose ou afecção fibrótica do fígado é tratada, prevenida e/ou controlada, um composto fornecido no presente documento pode ser combinado com, por exemplo, adefovir dipivoxil, candesartano, colquicina, ATG combinado, micofenolato mofetil, e tacrolimus, microemulsão de ciclosporina combinada e tacrolimus, elastometria, everolimus, FG-3019,

Fuzheng Huayu, GI262570, glicirrizina (glicirrizinato de monoamônio, glicina, monocloridrato de L-cisteína), interferon gama-1b, irbesartano, losartano, oltipraz, ORAL IMPACT®, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2a e ribavirina combinados, peginterferon alfa-2b (SCH 54031), peginterferon alfa-2b e ribavirina combinados, praziquantel, prazosina, raltegravir, ribavirina (REBETOL®, SCH 18908), inibidor de protease reforçado por ritonavir, pentoxifillina, tacrolimus, ácido tauroursodeoxicólico, tocoferol, ursodiol, warfarina ou combinações dos mesmos.

[0703] Em determinadas modalidades em que a fibrose cística é tratada, prevenida e/ou controlada, um composto fornecido no presente documento pode ser combinado com, por exemplo, 552-02, folato de 5-metiltetraido e vitamina B12, Ad5-CB-CFTR, vetor de vírus-CFTR Adeno-associado, albuterol, alendronato, alfa tocoferol mais ácido ascórbico, amilorida HCl, aquADEKTM, ataluren ($PTC_{12}4$), AZD1236, AZD9668, azitromicina, bevacizumabe, biaxina (claritromicina), BIIL 283 BS (amelubent), buprofeno, carbonato de cálcio, ceftazidime, colecalciferol, suplementação de colina, CPX, regulador de condutância de transmembrana de fibrose cística, suplemento rico em DHA, digitoxina, ácido cocosaexaenoico (DHA), doxiciclina, ECGC, IGF-1 humano recombinante, sal de sódio glutationa reduzido, ergocalciferol (vitamina D2), fluorometolona, gadobutrol (GADOVIST®, BAY86-4875), gentamicina, grelina, glargina, glutamina, hormônio de crescimento, GS-9411, H5.001CBCFTR, hormônio de crescimento recombinante humano,

hidroxicloroquina, oxigênio hiperbárico, solução salina hipertônica, extrato de proantocianidina de semente de uva IH636, insulina, interferon gama-1b, IoGen (iodina molecular), potássio de iosartano, solução salina isotônica, itraconazol, infusão de nitrato de gálio IV (GANITE®), acetato de cetorolaco, lansoprazol, L-arginina, linezolide, lubiprostona, meropenem, miglustat, MP-376 (solução de levofloxacina para inalação), solução salina normal IV, Nutropin AQ, triglicerídeos de ômega-3, pGM169/GL67A, complexo de lipídio de gene pGT-1, pioglitazona, $PTC_{12}4$, QAU145, salmeterol, SB656933, SB656933, simvastatina, sitagliptina, 4-fenilbutirato de sódio, extrato de raiz de cúrcuma padronizado, tgAAVCF, TNF blocker, TOBI, tobramicina, tocotrienol, Isoflavonas 100 não conjugadas, vitamina: sal de trimetilamônio de bitartrato de colina (2-hidroxietila) 1:1, VX-770, VX-809, acetato de zinco ou combinações dos mesmos.

[0704] Em algumas modalidades, um composto fornecido no presente documento é administrado em combinação com um agente que inibe a atividade ou produção de IgE. Em algumas modalidades, o inibidor de PI3K (por exemplo, inibidor de PI3Kδ) é administrado em combinação com um inibidor de mTOR. Os agentes que inibem a produção de IgE são conhecidos na técnica e os mesmos incluem, porém, sem limitação, um ou mais dentre TEI-9874, ácido 2-(4-(6-cicloexiloxi-2-naftiloxi)fenilacetamida)benzoico, rapamicina, análogos de rapamicina (isto é, rapalogos), inibidores de $TORC_1$, inibidores de $TORC_2$ e quaisquer outros

compostos que inibem mTORCl e $mTORC_2$. Os agentes que inibem a atividade de IgE incluem, por exemplo, anticorpos anti-IgE tais como, por exemplo, Omalizumabe e TNX-901.

[0705] Em determinadas modalidades em que esclerodermia é tratada, prevenida e/ou controlada, um composto fornecido no presente documento pode ser combinado com, por exemplo: um imunossupressor (por exemplo, metotrexato, azatioprina (Imuran®), ciclosporina, micofenolato mofetil (Cellcept®) e ciclofosfamida (Cytoxan®)); terapia direcionada à celula T (por exemplo, halofuginona, basiliximabe, alemtuzumabe, abatacept, rapamicina); terapia direcionada à célula B (por exemplo, rituximabe); transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas; um antagonista de receptor de ligante de quimiocina (por exemplo, um agente que alveja o eixo geométrico CXCL12/$CSCR^4$ (por exemplo, AMD3100)); um inibidor de metilação de DNA (por exemplo, 5-azacitidina); um inibidor de histona desacetilase (por exemplo, tricostatina A); uma estatina (por exemplo, atorvastatina, simvastatina, pravastatina); um antagonista de receptor de endotelina (por exemplo, Bosentan®); um inibidor de fosfodiesterase tipo V (por exemplo, Sildenafil®); um análogo de prostaciclina (por exemplo, trepostinila); um inibidor de síntese de citocina e/ou sinalização (por exemplo, mesilato de Imatinibe, Rosiglitazona, rapamicina, anticorpo de fator de crescimento antitransformação β1 (anti-TGFβ1), micofenolato mofetil, um anticorpo anti-IL-6 (por exemplo, tocilizumabe)); corticosteroides; fármacos anti-inflamatórios não

esteroidal; terapia de luz; e medicações de pressão sanguínea (por exemplo, inibidores de ACE).

[0706] Em determinadas modalidades em que as miopatias inflamatórias são tratadas, prevenidas e/ou controladas, um composto fornecido no presente documento pode ser combinado com, por exemplo: cremes ou pomadas tópicas (por exemplo, corticosteroides tópicos, tacrolimus, pimecrolimus); ciclosporina (por exemplo, ciclosporina tópica); uma terapia anti-interferon, por exemplo, AGS-009, Rontalizumabe (rhuMAb IFNalfa), Vitamina D3, Sifahmumabe (MEDI-545), AMG 811, IFNα Kinoid ou CEP33457. Em algumas modalidades, a outra terapia é uma terapia de IFN-α, por exemplo, AGS-009, Rontalizumabe, Vitamina D3, Sifalimumabe (MEDI-545) ou IFNα Kinoid; corticosteroides tais como prednisona (por exemplo, prednisona oral); terapias imunossupressoras tais como metotrexato (Trexall®, metotrexato®, Rheumatrex®), azatioprina (Azasan®, Imuran®), imunoglobulina intravenosa, tacrolimus (Prograf®), pimecrolimus, ciclofosfamida (Cytoxan®) e ciclosporina (Gengraf®, Neoral®, Sandimmune®); agentes antimalariais tais como hidroxicloroquina (Plaquenil®) e cloroquina (Aralen®); irradiação corporal total; rituximabe (Rituxan®); inibidores de TNF (por exemplo, etanercept (Enbrel®), infliximabe (Remicade®)); AGS-009; Rontalizumabe (rhuMAb IFNalfa); Vitamina D3; Sifalimumabe (MEDI-545); AMG 811; IFNα Kinoid; CEP33457; agentes que inibem produção de IgE tais como TEI-9874, ácido 2-(4-(6-ciclohexiloxi-2-naftiloxi)fenilacetamida)benzoico, rapamicina, análogos de

rapamicina (isto é, rapálogos), inibidores de $TORC_1$, inibidores de $TORC_2$ e quaisquer outros compostos que inibem mTORCl e $mTORC_2$; agentes que inibem a atividade de IgE tais como anticorpos anti-IgE (por exemplo, Omahzumabe e TNX-90); e terapias adicionais tais como terapia física, exercícios, repouso, fonoaudiologia, evitação do sol, terapia por calor e cirurgia.

[0707] Em determinadas modalidades em que a miosite (por exemplo, dermatomiosite) é tratada, prevenida e/ou controlada, um composto fornecido no presente documento pode ser combinado com, por exemplo: corticosteroides; agentes poupadores de corticosteroide tais como, porém, sem limitação, azatioprina e metotrexato; imunoglobulina intravenosa; agentes imunossupressores tais como, porém, sem limitação, tacrolimus, ciclofosfamida e ciclosporina; rituximabe; inibidores de TNFα tais como, porém, sem limitação, etanercept e infliximabe; hormônio de crescimento; secretagogos de hormônio de crescimento tais como, porém, sem limitação, MK-0677, L-162752, L-163022, NN703 ipamorelina, hexarelina, GPA-748 (KP102, GHRP-2) e LY444711 (Eli Lilly); outros estimuladores de liberação de hormônio de crescimento tais como, porém, sem limitação, Geref, GHRH (1-44), Somatorelina (GRF 1-44), ThGRF genotropina, L-DOPA, glucagon e vasopressina; e hormônio de crescimento do tipo insulina.

[0708] Em determinadas modalidades em que a síndrome de Sjogren é tratada, prevenida e/ou controlada, um composto fornecido no presente documento pode ser combinado

com, por exemplo: pilocarpina; cevimelina; fármacos anti-inflamatórios não esteroidais; medicamentos para artrite; agentes antifúngicos; ciclosporina; hidroxicloroquina; prednisona; azatioprina; e ciclofamida.

[0709] Os agentes terapêuticos adicionais que podem ser combinados com um composto fornecido no presente documento podem ser encontrados em "The Pharmacological Basis of Therapeutics" de Goodman e Oilman Décima Edição editado por Hardman, Limbird e Oilman ou Physician's Desk Reference, ambos os quais são incorporados no presente documento a título de referência em sua totalidade.

[0710] Em uma modalidade, os compostos descritos no presente documento podem ser usados em combinação com os agentes fornecidos no presente documento ou outros agentes adequados, dependendo da afecção sendo tratada. Portanto, em algumas modalidades, um composto fornecido no presente documento ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo será coadministrada com outros agentes conforme descrito acima. Quando usado na terapia de combinação, um composto descrito no presente documento ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser administrada com um segundo agente simultânea ou separadamente. Essa administração em combinação pode incluir a administração simultânea dos dois agentes na mesma forma de dosagem, a administração simultânea em formas de dosagem separadas e a administração separada. Isto é, um composto descrito no presente documento e qualquer um dos agentes descritos acima podem ser formulados em conjunto na mesma

forma de dosagem e administrados simultaneamente. Alternativamente, um composto fornecido no presente documento e qualquer um dos agentes descritos acima podem ser simultaneamente administrados, em que ambos os agentes estão presentes em formulações separadas. Em outra alternativa, um composto fornecido no presente documento pode ser administrado imediatamente seguido por qualquer um dos agentes descritos acima ou vice-versa. No protocolo de administração separado, um composto fornecido no presente documento e qualquer um dos agentes descritos acima podem ser administrados com alguns minutos ou algumas horas ou alguns dias de diferença.

[0711] A administração de um composto fornecido no presente documento ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser efetuada por qualquer método que permite a entrega do composto ao sítio de ação. Uma quantidade eficaz de um composto fornecido no presente documento ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser administrada em doses únicas ou múltiplas por qualquer um dos modos de administração aceitos dos agentes que têm utilidades similares, incluindo as vias retal, bucal, intranasal e transdérmica, por injeção intra-arterial, intravenosamente, intraperitonealmente, parentericamente, intramuscularmente, subcutaneamente, oralmente, topicamente, como um inalante ou através de um dispositivo impregnado ou revestido tal como um stent, por exemplo, ou um polímero cilíndrico inserido na artéria.

[0712] Quando um composto fornecido no presente

documento ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrada em uma composição farmacêutica que compreende um ou mais agentes, e o agente tem uma meia-vida mais curta do que o composto fornecido no presente documento, as formas de dose unitária do agente e do composto conforme fornecido no presente documento podem ser ajustadas correspondentemente.

[0713] Em algumas modalidades, o composto fornecido no presente documento e o segundo agente são administrados como composições separadas, por exemplo, composições farmacêuticas. Em algumas modalidades, o modulador de PI3K e o agente são administrados separadamente, mas por meio da mesma via (por exemplo, ambos oralmente ou ambos intravenosamente). Em outras modalidades, o modulador de PI3K e o agente são administrados na mesma composição, por exemplo, a composição farmacêutica.

[0714] Em algumas modalidades, um composto fornecido no presente documento (por exemplo, um composto de Fórmula I (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, cocrista, clatrato ou polimorfo do mesmo) é administrado em combinação com um agente para doenças respiratórias ou pulmonares. Os exemplos de agentes para doenças respiratórias ou pulmonares incluem, porém, sem limitação, Dymista (cloridrato de azelastina e propionato de fluticasona), Kalydeco (ivacaftor), aerossol nasal Qnasl

(dipropionato de beclometasona), tabletes de liberação atrasada Rayos (prednisona), Surfaxina (lucinactant), Tudorza Pressair (pó para inalação de brometo de aclidíno), Arcapta (pó para inalação de maleato de indacaterol), Daliresp (roflumilast), Xalkori (crizotinibe), Cayston (aztreonam para solução para inalação), Dulera (furoato de mometasona + fumarato de formoterol diidratado), Teflaro (ceftarolina fosamil), Adcirca (tadalafila), Tyvaso (treprostinila), Alvesco (ciclesonide), Patanase (cloridrato de olopatadina), Letairis (ambrisentano), Xyzal (dicloridrato de levocetirizina), Brovana (tartrato de arformoterol), Tygacil (tigeciclina), Ketek (telitromicina), Spiriva HandiHaler (brometo de tiotrópio), Aldurazyme (laronidase), Iressa (gefitinibe), Xolair (omalizumabe), Zemaira (inibidor de alfa 1-proteinase), Clarinex, Qvar (dipropionato de beclometasona), Remodulin (treprostinila), Xopenex, Avelox I.V. (cloridrato de moxifloxacina), DuoNeb (sulfato de albuterol e brometo de ipratrópio), Foradil Aerolizer (pó para inalação de fumarato de formoterol), Invanz, Aspersão Nasal NasalCrom, Tavist (fumarato de clemastina), Tracker (bosentano), Ventolin HFA (aerossol para inalação de sulfato de albuterol), Biaxin XL (tabletes de liberação estendida de claritromicina), Cefazolina e Dextrose USP, Aspersão Tri-Nasal (aspersão de triamcinolona acetonide), Accolate, Injeção de Cafcit, Aerossol para Inalação de Proventil HFA, Aspersão Nasal Rhinocort Aqua, Tequin, Cápsulas Tikosyn, Allegra-D, xarope de fumarato de clemastina, Curosurf, Dynabac, Infasurf, Priftin, Pulmozyme

(dornase alfa), Aerossol Intrapleural Sclerosol, Singulair, Synagis, Ceftin (cefuroxime axetila), Cipro (ciprofloxacina HCl), Claritin RediTabs (tablete de desintegração rápida de loratadina de 10 mg), Aspersão Nasal Flonase, Flovent Rotadisk, Solução para Inalação de Sulfato de Metaprotereol (5%), Aspersão Nasal Nasacort AQ (triamcinolona acetonide), Omnicef, Raxar (grepafloxacina), Serevent, Tilade (nedocromil sódico), Tobi, Aerossol para Inalação de Força Dupla Vanceril 84 meg (dipropionato de beclometasona, 84 meg), tabletes de Zagam (esparfloxacina), Zyflo (Zileuton), Accolate, Allegra (cloridrato de fexofenadina), aspersão nasal Astelin, Atrovent (brometo de ipratrópio), Augmentin (amoxicilina/clavulanato), Aerossol para Inalação Azmacort (triamcinolono acetonide), Breathe Right, Xarope de Claritin (loratadina), Tabletes de Liberação Estendida de 24 Horas Claritin-D (10 mg de loratadina, 240 mg de sulfato de pseudoefedrina), Covera-HS (verapamil), Aspersão Nasal Nasacort AQ (triamcinolona acetonide), OcuHist, Pulmozyme (dornase alfa), RespiGam (Imunoglobulina Intravenosa de Vírus Sincicial Respiratório), Tavist (fumarato de clemastina), Tripedia (Vacina contra Dipteria e Tétano e Pertússis Acelular Absorvida), Vancenase AQ 84 meg de Força Dupla, Visipaque (iodixanol), Zosyn (piperacilina sódica estéril/tazobactam sódico), Cedax (ceftibuteno) e Zyrtec (cetirizina HCl). Em uma modalidade, o agente para doenças pulmonares ou respiratórias é Arcapta, Daliresp, Dulera, Alvesco, Brovana, Spiriva HandiHaler, Xolair, Qvar, Xopenex, DuoNeb, Foradil Aerolizer, Accolate, Singulair, Flovent

Rotadisk, Tilade, Vanceril, Zyflo ou Aerossol para Inalação Azmacort. Em uma modalidade, o agente para doenças pulmonares ou respiratórias é Spiriva HandiHaler.

[0715] Em algumas modalidades, um composto fornecido no presente documento (por exemplo, um composto de Fórmula I (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, cocrista, clatrato ou polimorfo do mesmo) é administrado em combinação com um agente para doenças imunológicas ou infecciosas. Os exemplos de agentes para doenças imunológicas ou infecciosas incluem, porém, sem limitação, Horizant (gabapentina enacarbil), aerossol nasal Qnasl (dipropionato de beclometasona), tabletes de liberação retardada Rayos (prednisona), Stribild (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, fumarado de tenofovir disoproxila), Tudorza Pressair (pó para inalação de brometo de aclidínio), Arcapta (pó para inalação de maleato de indacaterol), Benlysta (belimumabe), Complera (emtricitabina/rilpivirina/fumarato de tenofovir disoproxila), Daliresp (roflumilast), Dificid (fidaxomicina), Edurant (rilpivirina), Firazyr (icatibant), Gralise (gabapentina), Incivek (telaprevir), Nulojix (belatacept), Victrelis (boceprevir), Cayston (aztreonam para solução de inalação), Egrifta (tesamorelina para injeção), Menveo (vacina de meningite), Oravig (miconazol), Prevnar 13 (Vacina Conjugada 13-valente Pneumocócica),

Teflaro (ceftarolina fosamil), Zortress (everolimus), Zymaxid (solução oftálmica de gatifloxacina), Bepreve (solução oftálmica de besilato de bepotastina), Berinert (Inibidor de CI Esterase (Humano)), Besivance (suspensão oftálmica de besifloxacina), Cervarix [Vacina Bivalente contra Papillomavirus Humano (Tipos 16 e 18), Recombinante], Coartem (arteméter/lumefantrina), Hiberix (Vacina Conjugada contra Haemophilus b; Conjugado de Toxóide Tetânico), Ilaris (canacinumabe), Ixiaro (Vacina contra Encefalite Japonesa, Inativada, Adsovida), Kalbitor (ecalantide), Qutenza (capsaicina), Vibativ (telavancina), Zirgan (gel oftálmico de ganciclovir), Aptivus (tipranavir), Astepro (aspersão nasal de cloridrato de azelastina), Cinryze (Inibidor de CI (Humano)), Intelence (etravirina), Moxatag (amoxicilina), Rotarix (Vacina contra Rotavírus, Viva, Oral), Tysabri (natalizumabe), Viread (fumarato de tenofovir disoproxila), Altabax (retapamulina), AzaSite (azitromicina), Doribax (doripenem), Extina (cetoconazol), Isentress (raltegravir), Selzentry (maraviroc), Veramyst (furoato de fluticasona), Xyzal (dicloridrato de levocetirizina), Eraxis (anidulafungina), Gardasil (vacina recombinante contra papilomavírus humano quadrivalente (tipos 6, 11, 16, 18)), Noxafil (posaconazol), Prezista (darunavir), Rotateq (vacina contra rotavírus, pentavalente oral viva), Tyzeka (telbivudina), Veregen (kunecatequinas), Aptivus (tipranavir), Baraclude (entecavir), Tygacil (tigeciclina), Ketek (telitromicina), Tindamax, tinidazol, Xifaxan (rifaximina), Amevive (alefacept), FluMist (Vacina contra

Gripe), Fuzeon (enfuvirtide), Lexiva (cálcio de fosamprenavir), Reyataz (sulfato de atazanavir), Alinia (nitazoxanide), Clarinex, Daptacel, Fluzona livre de Conservante, Hepsera (adefovir dipivoxil), Vacina Pediarix, Pegasys (peginterferon alfa-2a), Restasis (emulsão oftálmica de ciclosporina), Sustiva, Vfend (voriconazol), Avelox I.V. (cloridrato de moxifloxacina), Cancidas, Peg-Intron (peginterferon alfa-2b), Rebetol (ribavirina), Spectracef, Twinrix, Valcyte (valganciclovir HCl), Viread (fumarato de tenofovir disoproxila), Xigris (drotrecogina alfa [ativada]), ABREVA (docosanol), Biaxin XL (tabletes de liberação estendida de claritromicina), Cefazolina e Dextrose USP, Febre de Motrin da Criança, Evoxac, Cápulas e Solução Oral de Kaletra, Solução de Lamisil (cloridrato de terbinafinea) (1%), Loção de Lotrisone (diproprionato de betametasona/clotrimazol), Tablete de Malarone (atovaquona; cloridrato de proguanila), Tabletes deRapamune (sirolimus), Rid Mousse, Aspersão Tri-Nasal (aspersão de triamcinolona acetonida), Creme Vaginal Trivagizol 3 (clotrimazol), Tablete de Trizivir (sulfato de abacavir; lamivudina; zidovudina AZT), Agenerase (amprenavir), Cleocin (fosfato de clindamicina), Famvir (famciclovir), Norvir (ritonavir), Gel Panretin, solução oral de Rapamune (sirolimus), Relenza, Synercid I.V., cápsula de Tamiflu, Vistide (cidofovir), Allegra-D, CellCept, Xarope de fumarato de clemastina, Cleocin (fosfato de clindamicina), Dynabac, terapia de combinação de REBETRON (TM), Simulect, Timentin, Viroptic, INFANRIX (Vacina contra Difteria e Tétano e Pertússis

Acelular Adsorvida), Cápsulas de Aciclovir, Aldara (imiquimod), Aphthasol, Combivir, Condylox Gel 0,5% (pokofilox), Famvir (famciclovir), Flagyl ER, Aspersão Nasal Flonase, Fortovase, INFERGEN (interferon alfacon-1), Intron A (interferon alfa-2b, recombinante), Norvir (ritonavir), Tabletes de Rescriptor (tabletes de mesilato de delavirdina), SPORANOX (itraconazol), Stromectol (ivermectina), Taxol, Trovan, VIRACEPT (mesilato de nelfinavir), Zerit (estavudina), Albenza (albendazol), Apthasol (Amlexanox), emplastro Carrington, Confide, Crixivan (sulfato de Indinavir), Concentrado Oral de Gastrocrom (cromolina sódica), Havrix, Tabletes de Lamisil (cloridrato de terbinafina), Leucina (sargramostim), Cytovene Oral, RespiGam (Imunoglobilina Intravenosa do Vírus Sincicial Respiratório), Videx (didanosina), Viramune (nevirapina), Vistide (cidofovir), Implante de Vitrasert, Zithromax (azitromicina), Cedax (ceftibuteno), Clarithromicina (Biaxina), Epivir (lamivudina), Intron A (Interferon alfa-2b, recombinante), Invirase (saquinavir), Valtrex (valaciclovir HCl), dispositivo confirmatório de Western blot, Zerit (estavudina) e Zyrtec (cetirizina HCl).

[0716] Em algumas modalidades, o segundo agente é um inibidor de HDAC, tais como, por exemplo, belinostat, vorinostat, panobinostat, ACY-1215, ou romidepsina.

[0717] Em algumas modalidades, o segundo agente é um inibidor de mTOR, tal como, por exemplo, everolimus (RAD 001).

[0718] Em algumas modalidades, o segundo agente

é um inibidor de proteassoma, tais como, por exemplo, bortezomibe ou carfilzomibe.

[0719] Em algumas modalidades, o segundo agente é um inibidor de PKC-β, tal como, por exemplo, Enzastaurina (LY317615).

[0720] Em algumas modalidades, o segundo agente é um inibidor de JAK/STAT, tais como, por exemplo, INCB 16562 ou AZD1480.

[0721] Em algumas modalidades, o segundo agente é um antifolato, tal como, por exemplo, pralatrexato.

[0722] Em algumas modalidades, o segundo agente é um inibidor de farnesil transferase, tal como, por exemplo, tipifarnibe.

[0723] Em algumas modalidades, o segundo agente é um anticorpo ou um agente biológico, tais como, por exemplo, alemtuzumabe, rituximabe, ofatumumabe, ou brentuximabe vedotina (SGN-035). Em uma modalidade, o segundo agente é rituximabe. Em uma modalidade, o segundo agente é rituximabe e a terapia de combinação é para tratar, prevenir e/ou controlar iNHL, FL, zona marginal esplênica, zona marginal nodal, zona marginal extranodal e/ou SLL.

[0724] Em algumas modalidades, um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo é usado em combinação com bendamustina e um agente ativo adicional. Em uma modalidade, o câncer ou a

malignidade hematológica é iNHL.

[0725] Em algumas modalidades, um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo é usado em combinação com rituximabe e um agente ativo adicional. Em uma modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é iNHL.

[0726] Em algumas modalidades, um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo é usado em combinação com bendamustina e rituximabe. Em uma modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é iNHL.

[0727] Em algumas modalidades, um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo é usado em combinação com fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe. Em uma modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é CLL.

[0728] Em algumas modalidades, um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41,

52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo é usado em combinação com um anticorpo ou um agente biológico, tais como, por exemplo, alemtuzumabe, rituximabe, ofatumumabe ou brentuximabe vedotina (SGN-035). Em uma modalidade, o segundo agente é rituximabe. Em uma modalidade, o segundo agente é rituximabe e a terapia de combinação é para tratar, prevenir e/ou controlar iNHL, FL, zona marginal esplênica, zona marginal nodal, zona marginal extranodal e/ou SLL.

[0729] Em algumas modalidades, um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo é usado em combinação com um conjugado de anticorpo e fármaco, tais como, por exemplo, inotuzumabe ozogamicina ou brentuximabe vedotina.

[0730] Em algumas modalidades, um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo é usado em combinação com um agente citotóxico, tais como, por exemplo, bendamustina, gemcitabina, oxaliplatina, ciclofosfamida, vincristina, vinblastina, antraciclina (por exemplo, daunorubicina ou daunomicina, doxorrubicina), actinomicina, dactinomicina, bleomicina, clofarabina,

nelarabina, cladribina, asparaginase, metotrexato ou pralatrexato.

[0731] Em algumas modalidades, um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo é usado em combinação com um ou mais outros agentes anticâncer ou agentes quimioterápicos, tais como, por exemplo, fludarabina, ibrutiniba, fostamatiniba, lenalidomida, talidomida, rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona ou R-CHOP (Rituximabe, ciclofosfamida, Doxorubicina ou hidroxidaunomicina, Vincristina ou Oncovina, Prednisona).

[0732] Em algumas modalidades, um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo é usado em combinação com um anticorpo para uma citocina (por exemplo, um anticorpo IL-15, um anticorpo IL-21, um anticorpo IL-4, um anticorpo IL-7, um anticorpo IL-2, um anticorpo IL-9). Em algumas modalidades, o segundo agente é um inibidor de JAK1, um inibidor de JAK3, um inibidor de pan-JAK, um inibidor de BTK, um inibidor de SYK ou um inibidor de PI3K delta. Em algumas modalidades, o segundo agente é um anticorpo para uma quimiocina.

[0733] Sem se ater a uma teoria particular, uma

terapia de combinação alvejada descrita no presente documento tem efeito colateral reduzido e/ou eficácia aprimorada. Por exemplo, em uma modalidade, é fornecida no presente documento uma terapia de combinação para tratar CLL com um composto descrito no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo e um segundo agente ativo (por exemplo, anticorpos IL-15, anticorpos IL-21, anticorpos IL-4, anticorpos IL-7, anticorpos IL-2, anticorpos IL-9, inibidores de JAK1, inibidores deJAK3, inibidores de pan-JAK, inibidores de BTK, inibidores de SYK e/ou inibidores de PI3K delta).

[0734] Ademais, sem se ater a uma teoria particular, foi revelado que um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) não afeta a trajetória de BTK ou MEK. Consequentemente, em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar câncer ou malignidade hematológica que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com um

inibidor de BTK. Em uma modalidade, o inibidor de BTK é ibrutinibe. Em uma modalidade, o inibidor de BTK é AVL-292. Em uma modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é DLBCL. Em outra modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é iNHL. Em outra modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é CLL.

[0735] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar câncer ou malignidade hematológica que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com um inibidor de MEK. Em uma modalidade, o inibidor de MEK é trametinibe/GSK1120212 (N-(3-{3-ciclopropil-5-[(2-iluoro-4-iodofenil)amino]-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetraidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il}fenil)acetamida), selumetinob (6-(4-bromo-2-cloroanilino)-7-fluoro-N-(2-hidroxietoxi)-3-metilbenzimidazol-5-carboxamida), pimasertibe/AS703026/MSC$_1$935369 ((S)-N-(2,3-diidroxipropil)-3-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)isonicotinamida), XL-518/GDC-0973 (1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol), refametinibe/BAY869766/RDEA119 (N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-diidroxipropil)ciclopropano-1-sulfonamida), PD-0325901

(N-[(2R)-2,3-Diidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]-benzamida), TAK733 ((R)-3-(2,3-Diidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona), MEK162/ARRY438162 (5-[(4-Bromo-2-fluorofenil)amino]-4-fluoro-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxamida), RO5126766 (3-[[3-Fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-4-metil-7-pirimidin-2-iloxicromen-2-ona), WX-554, R04987655/CH4987655 (3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-N-(2-hidroxietoxi)-5-((3-oxo-1,2-oxazinan-2-il)metil)benzamida) ou AZD8330 (2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidropiridina-3-carboxamida). Em uma modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é DLBCL. Em outra modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é ALL. Em outra modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é CTCL.

[0736] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar câncer ou malignidade hematológica que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com um inibidor de EZH2. Em uma modalidade, o inibidor de EZH2 é EPZ-6438, GSK-126, GSK-343, Ell ou 3-deazanoplanocina A (D Nep). Em uma modalidade,

o câncer ou a malignidade hematológica é DLBCL. Em outra modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é iNHL. Em outra modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é ALL. Em outra modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é CTCL.

[0737] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar câncer ou malignidade hematológica que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com um inibidor de bcl-2. Em uma modalidade, o inibidor de BCL2 é ABT-199 (4-[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il]-N-[[3-nitro-4-[[(tetraidro-^{2}H- piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil]-2-[(1H- pirrol[2,3-b]piridin-5-il)oxi]benzamida), ABT-737 (4-[4-[[2-(4-clorofenil)fenil] metil] piperazin-1-il]-N-[4-[[(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenilsulfanilbutan-2-il]amino]-3-nitrofenil] sulfonilbenzamida), ABT-263 ((R)-4-(4-((4'-cloro-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida), GX15-070 (mesilato de obatoclax, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilideno]-4-metoxipirrol-2-ilideno]indol;

ácido metanossulfônico))) ou G3139 (Oblimersen). Em uma modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é DLBCL. Em outra modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é iNHL. Em outra modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é CLL. Em outra modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é ALL. Em outra modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é CTCL.

[0738] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar iNHL que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com rituximabe. Em uma modalidade, o paciente é um paciente idoso. Em outra modalidade, iNHL é reincidente ou refratário.

[0739] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar iNHL que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com bendamustina. Em uma modalidade, iNHL é reincidente ou refratário.

[0740] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar iNHL que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com rituximabe e em combinação adicional com bendamustina. Em uma modalidade, iNHL é reincidente ou refratário.

[0741] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar iNHL que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com lenalidomida. Em uma modalidade, iNHL é reincidente ou refratário.

[0742] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar CLL que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente

aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com rituximabe. Em uma modalidade, o paciente é um paciente idoso. Em outra modalidade, CLL é reincidente ou refratário.

[0743] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar CLL que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com bendamustina. Em uma modalidade, CLL é reincidente ou refratário.

[0744] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar CLL que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com rituximabe e em combinação adicional com bendamustina. Em uma modalidade, CLL é reincidente ou refratário.

[0745] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar CLL que compreende administrar a um paciente uma quantidade

terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com lenalidomida. Em uma modalidade, CLL é reincidente ou refratário.

[0746] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar DLBCL que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com rituximabe. Em uma modalidade, o paciente é um paciente idoso. Em outra modalidade, DLBCL é reincidente ou refratário.

[0747] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar DLBCL que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com bendamustina. Em uma modalidade, DLBCL é reincidente ou refratário.

[0748] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar DLBCL que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com rituximabe e em combinação adicional com bendamustina. Em uma modalidade, DLBCL é reincidente ou refratário.

[0749] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar DLBCL que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com R^z-GDP (rituximabe, ciclofosfamida, vincristina e prednisona). Em uma modalidade, DLBCL é reincidente ou refratário. Em outra modalidade, o tratamento é feito subsequente ao tratamento por R-CHOP.

[0750] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar DLBCL que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21,

26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com ibrutinibe. Em uma modalidade, DLBCL é reincidente ou refratário.

[0751] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar linfoma de célula T (PTCL ou CTCL) que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com rituximabe. Em uma modalidade, o linfoma de célula T é reincidente ou refratário.

[0752] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar linfoma de célula T (PTCL ou CTCL) que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com bendamustina. Em uma modalidade, o linfoma de célula T é reincidente ou refratário.

[0753] Em outras modalidades, é fornecido no

presente documento um método para tratar ou controlar linfoma de célula T (PTCL ou CTCL) que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com rituximabe e em combinação adicional com bendamustina. Em uma modalidade, o linfoma de célula T é reincidente ou refratário.

[0754] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar linfoma de célula T (PTCL ou CTCL) que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com romidepsina. Em uma modalidade, o linfoma de célula T é reincidente ou refratário.

[0755] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar linfoma de células do manto que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37,

38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com rituximabe. Em uma modalidade, o linfoma de células do manto é reincidente ou refratário.

[0756] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar linfoma de células do manto que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com bendamustina. Em uma modalidade, o linfoma de células do manto é reincidente ou refratário.

[0757] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar linfoma de células do manto que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com rituximabe e em combinação adicional com bendamustina. Em uma modalidade, o linfoma de células do manto é reincidente ou refratário.

[0758] Em outras modalidades, é fornecido no

presente documento um método para tratar ou controlar linfoma de células do manto que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com ibrutinibe. Em uma modalidade, o linfoma de células do manto é reincidente ou refratário.

[0759] Ademais, sem se ater a uma teoria particular, revelou-se que as células de câncer exibem perfis de sensibilidade diferenciais à doxorrubicina e aos compostos fornecidos no presente documento. Assim, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar câncer ou malignidade hematológica que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com um doxorrubicina. Em uma modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é ALL.

[0760] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar câncer ou malignidade hematológica que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um

composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com um AraC. Em uma modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é AML.

[0761] Em modalidades específicas, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81, e 88 ou uma forma farmaceuticamente aceitável dos mesmos são usados em combinação com um ou mais dentre um segundo agente ou uma segunda terapia fornecida no presente documento.

[0762] Em algumas modalidades, o segundo agente é um conjugado de anticorpo e fármaco, tais como, por exemplo, inotuzumabe ozogamicina ou brentuximabe vedotina.

[0763] Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente citotóxico, tal como, por exemplo, bendamustina, gemcitabina, oxaliplatina, ciclofosfamida, vincristina, vinblastina, antraciclina (por exemplo, daunorubicina ou daunomicina, doxorrubicina), actinomicina, dactinomicina, bleomicina, clofarabina, nelarabina, cladribina, asparaginase, metotrexato ou pralatrexato.

[0764] Em algumas modalidades, o segundo agente é um ou mais outros agentes anticâncer ou agentes quimioterápicos, tais como, por exemplo, fludarabina, ibrutinibe, fostamatinibe, lenalidomida, talidomida, rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona ou R-CHOP (Rituximabe, ciclofosfamida,

Doxorubicina ou hidroxidaunomicina, Vincristina ou Oncovina, Prednisona).

[0765] Em algumas modalidades, o segundo agente é um anticorpo para uma citocina (por exemplo, um anticorpo IL-15, um anticorpo IL-21, um anticorpo IL-4, um anticorpo IL-7, um anticorpo IL-2, um anticorpo IL-9). Em algumas modalidades, o segundo agente é um inibidor de JAK1, um inibidor de JAK3, um inibidor de pan-JAK, um inibidor de BTK, um inibidor de SYK ou um inibidor de PI3K delta. Em algumas modalidades, o segundo agente é um anticorpo para uma quimiocina.

[0766] Sem se ater a uma teoria particular, uma terapia de combinação alvejada descrita no presente documento tem efeito colateral reduzido e/ou eficácia aprimorada. Por exemplo, em uma modalidade, é fornecida no presente documento uma terapia de combinação para tratar CLL com um composto descrito no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) e um segundo agente ativo (por exemplo, anticorpos IL-15, anticorpos IL-21, anticorpos IL-4, anticorpos IL-7, anticorpos IL-2, anticorpos IL-9, inibidores de JAK1, inibidores de JAK3, inibidores de pan-JAK, inibidores de BTK, inibidores de SYK e/ou inibidores de PI3K delta).

[0767] Ademais, sem se ater a uma teoria particular, foi revelado que um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61,

63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) não afeta a trajetória de BTK ou MEK. Consequentemente, em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar câncer ou malignidade hematológica que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com um inibidor de BTK. Em uma modalidade, o inibidor de BTK é ibrutinibe. Em uma modalidade, o inibidor de BTK é AVL-292. Em uma modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é DLBCL. Em outra modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é CLL.

[0768] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar câncer ou malignidade hematológica que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com um inibidor de MEK. Em uma modalidade, o inibidor de MEK é tametinibe, selumetinobe, AS703026/$MSC_1$935369, XL-518/GDC-0973, BAY869766/RDEA119, GSK1120212 (trametinibe), pimasertibe, refametinibe, PD-0325901, TAK733, MEK162/ARRY438162,

RO5126766, WX-554, RO4987655/CH4987655 ou AZD8330. Em uma modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é DLBCL. Em outra modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é ALL. Em outra modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é CTCL.

[0769] Em outras modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar câncer ou malignidade hematológica que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com um inibidor de bcl-2. Em uma modalidade, o inibidor de BCL2 é ABT-199, ABT-737, ABT-263, GX15-070 (mesilato de obatoclax) ou G3139 (Genasense). Em uma modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é DLBCL. Em outra modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é ALL. Em outra modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é CTCL.

[0770] Ademais, sem se ater a uma teoria particular, revelou-se que as células de câncer exibem perfis de sensibilidade diferenciais à doxorrubicina e aos compostos fornecidos no presente documento. Assim, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar câncer ou malignidade hematológica que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por

exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com um doxorrubicina. Em uma modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é ALL.

[0771] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar ou controlar câncer ou malignidade hematológica que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido no presente documento (por exemplo, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 e 88) ou um derivado farmaceuticamente aceitável (por exemplo, sal ou solvato) do mesmo, em combinação com um AraC. Em uma modalidade, o câncer ou a malignidade hematológica é AML.

[0772] Em modalidades específicas, os compostos 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81, e 88 ou uma forma farmaceuticamente aceitável dos mesmos são usados em combinação com um ou mais dentre um segundo agente ou uma segunda terapia fornecida no presente documento.

[0773] São fornecidos adicionalmente no presente documento métodos para modular a atividade de quinase colocando uma quinase em contato com uma quantidade de um composto fornecido no presente documento suficiente para modular a atividade da quinase. A modulação pode ser a inibição ou ativação da atividade de quinase. Em algumas

modalidades, são fornecidos no presente documento métodos para inibir a atividade de quinase colocando uma quinase em contato com uma quantidade de um composto fornecido no presente documento suficiente para inibir a atividade da quinase. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos para inibir a atividade de quinase em uma solução colocando a dita solução em contato com uma quantidade de um composto fornecido no presente documento suficiente para inibir a atividade da quinase na dita solução. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos para inibir a atividade de quinase em uma célula colocando a dita célula em contato com uma quantidade de um composto fornecido no presente documento suficiente para inibir a atividade da quinase na dita célula. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos para inibir a atividade de quinase em um tecido colocando o dito tecido em contato com uma quantidade de um composto fornecido no presente documento suficiente para inibir a atividade da quinase no tecido. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos para inibir a atividade de quinase em um organismo colocando o dito organismo em contato com uma quantidade de um composto fornecido no presente documento suficiente para inibir a atividade da quinase no organismo. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos para inibir a atividade de quinase em um animal colocando o dito animal em contato com uma quantidade de um composto fornecido no presente documento suficiente para inibir a

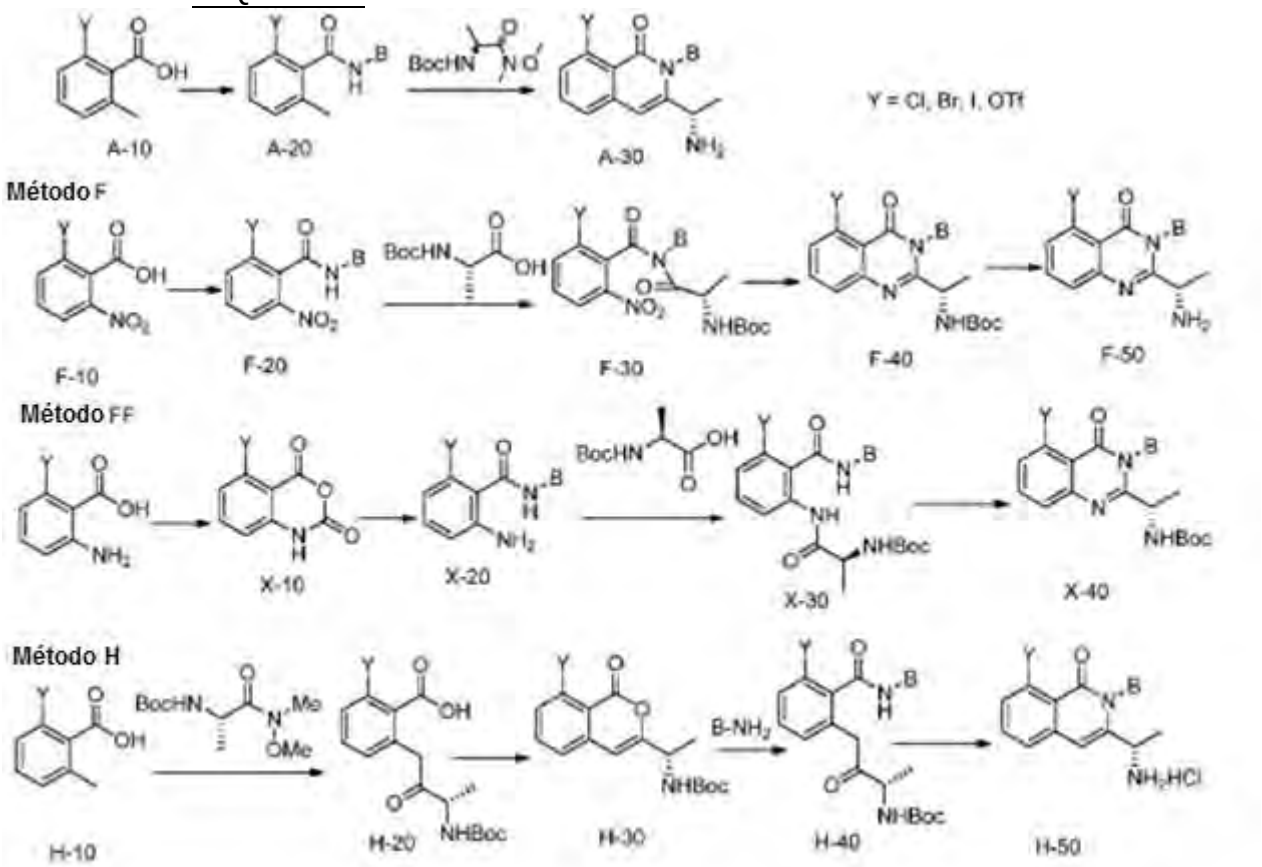
atividade da quinase no animal. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos para inibir a atividade de quinase em um mamífero colocando o dito mamífero em contato com uma quantidade de um composto fornecido no presente documento suficiente para inibir a atividade da quinase no mamífero. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos para inibir a atividade de quinase em um humano colocando o dito humano em contato com uma quantidade de um composto fornecido no presente documento suficiente para inibir a atividade da quinase no humano. Em algumas modalidades, a % de atividade de quinase após colocar uma quinase em contato com um composto fornecido no presente documento é menor do que 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 90, 95 ou 99% da atividade de quinase na ausência da dita etapa de contato.

[0774] Os exemplos e as preparações fornecidas abaixo ilustram e exemplificam adicionalmente os compostos conforme fornecidos no presente documento e métodos para preparar tais compostos. Deve ser entendido que o escopo da presente revelação não é limitado de qualquer modo pelo escopo dos exemplos e preparações a seguir. Nos exemplos a seguir, moléculas com um único centro quiral, a não ser que notado de outro modo, existem como uma mistura racêmica. Aquelas moléculas com dois ou mais centros quirais, a não ser que notado de outro modo, existem como uma mistura racêmica de diastereômeros. Os enantiômeros/diastereômeros únicos podem ser obtidos por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica.

SÍNTESE DE COMPOSTOS

[0775] Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, os compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizados de acordo com os esquemas abaixo. O Esquema 1 mostra a síntese da amina A-30, F-50, X-40 e H50. O Esquema 2 mostra a síntese da amida D-20 e fórmula I.

ESQUEMA 1



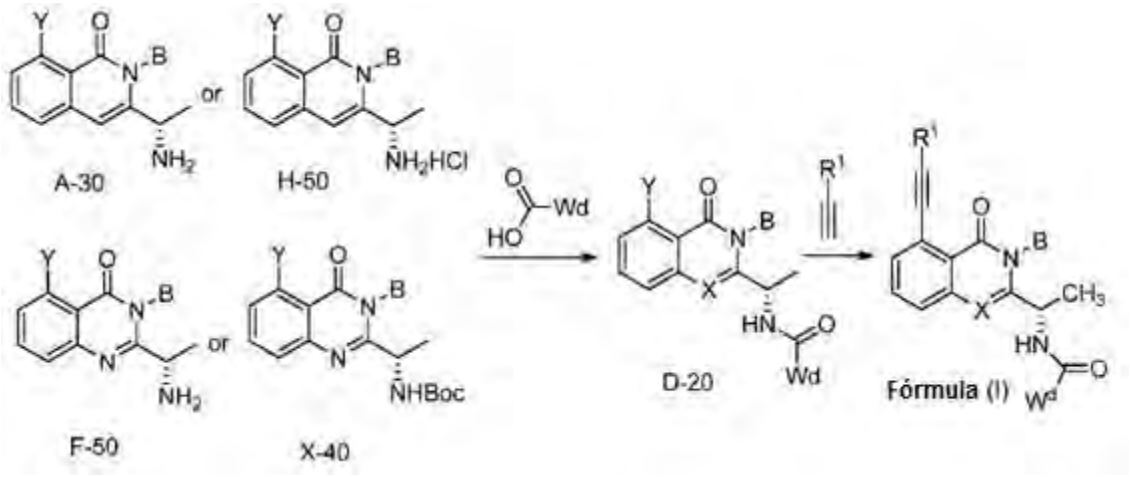
[0776] Especificamente, no Esquema 1 no método A, o composto de isoquinolinona amina A-30 é gerado em duas etapas. Por exemplo, na primeira etapa, o composto A-10 é convertido no composto A-20. O composto A-20 é acoplado ao (1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-

butila para render o composto A-30. Em algumas modalidades, os compostos de isoquinolinona podem ser preparados de acordo com o método H. Por exemplo, o composto H-10 é acoplado ao (1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butila para gerar o composto H-20, que é, então, convertido em H-30. O composto H-30 é reagido com B-NH_2 para formar o composto H-40, que é, então, tratado com, por exemplo, um ácido para render H-50.

[0777] No método F, a quinazolinona F-50 é gerada. Por exemplo, o composto F-10 é convertido em composto F-20, que se acopla ao ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico para formar F-30. O composto F-30 é, então, convertido em F-40. O composto F-40 é desprotegido para render o composto F-50. Alternativamente, a quinazolinona X-40 pode ser preparada começando com ácido 2-amino-6-clorobenzoico para gerar o composto X-10, que pode ser convertido em composto X-20. O composto X-20 pode ser acoplado ao ácido 2-((terc-Butoxicarbonil)amino)propanoico para gerar o composto X-30, que pode ser convertido no composto desejado X-40.

[0778] No Esquema 2, o composto de amina A30, F50, X-40 ou H50 é tratado com Wd-C(O)OH para render amida D20, que é tratada com um alcino para produzir um composto da Fórmula (I).

ESQUEMA 2



EXEMPLOS

EXEMPLOS QUÍMICOS

[0779] As entidades químicas descritas no presente documento podem ser sintetizadas de acordo com um ou mais esquemas ilustrativos no presente documento e/ou técnicas bem conhecidas na técnica.

[0780] A não ser que especificado ao contrário, as reações descritas no presente documento ocorrem em pressão atmosférica, geralmente dentro de uma faixa de temperatura de -10 °C a 200 °C. Ademais, exceto conforme especificado de outro modo, os tempos de reação e as condições destinam-se a serem aproximados, por exemplo, ocorrendo aproximadamente em pressão atmosférica dentro de uma faixa de temperatura de cerca de -10 °C a cerca de 110 °C ao longo de um período que é, por exemplo, cerca de 1 a cerca de 24 horas; as reações deixadas ocorrer de um dia para outro em algumas modalidades podem ter um período médio de cerca de 16 horas.

[0781] Os termos "solvente", "solvente orgânico" e "solvente inerte" significam, cada um, um solvente inerte sob as condições da reação sendo descrita em

conjunto com os mesmos incluindo, por exemplo, benzeno, tolueno, acetonitrila, tetraidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), clorofórmio, cloreto de metileno (ou diclorometano), éter dietílico, metanol, N-metilpirrolidona ("NMP"), piridina e similares. A não ser que especificado ao contrário, os solventes usados nas reações descritas no presente documento são solventes orgânicos inertes. A não ser que especificado ao contrário, para cada grama do reagente limitante, um centímetro cúbico (ou ml) de solvente constitui um volume equivalente.

[0782] O isolamento e a purificação das entidades químicas e intermediários descritos no presente documento podem ser efetuados, se desejado, por qualquer procedimento de separação ou purificação adequado, tais como, por exemplo, filtração, extração, cristalização, cromatografia de coluna, cromatografia de camada fina ou cromatografia de camada grossa ou uma combinação desses procedimentos. As ilustrações específicas dos procedimentos de separação e isolamento adequados são dadas a título de referência aos exemplos no presente documento abaixo. Entretanto, outros procedimentos de separação e isolamento equivalentes podem também ser usados.

[0783] Quando desejado, os isômeros (R) e (S) dos compostos exemplificativos não limitantes, se presentes, podem ser resolvidos pelos métodos conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, pela formação de sais diastereoisoméricos ou complexos que podem ser separados, por exemplo, por cristalização; por meio da formação de

derivados diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo, por cristalização, cromatografia líquida ou gasosa-liquida; reação seletiva de um enantiômero com um reagente específico para enantiômero, por exemplo, redução ou oxidação enzimática, seguida pela separação dos enantiômeros modificados ou não modificados; ou cromatografia líquida ou gasosa-liquida em um ambiente quiral, por exemplo, em um suporte quiral, tal como sílica com um ligante coral de ligação ou na presença de um solvente quiral. Alternativamente, um enantiômero específico pode ser sintetizado pela síntese assimétrica que usa reagentes opticamente ativos, substratos, catalisadores ou solventes ou pela conversão de um enantiômero no outro por transformação assimétrica. Ademais, atropisômeros (isto é, estereoisômeros de rotação articulada sobre ligações simples) dos compostos fornecidos no presente documento podem ser resolvidos ou isolados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica. Por exemplo, determinados substituintes B com fenila substituída por orto ou meta podem formar atropisômeros, em que os mesmos podem ser separados e isolados.

[0784] Os compostos descritos no presente documento podem ser opcionalmente colocados em contato com um ácido farmaceuticamente aceitável para formar os sais de adição ácidos correspondentes. Também, os compostos descritos no presente documento podem ser opcionalmente colocados em contato com uma base farmaceuticamente aceitável para formar os sais de adição básicos

correspondentes.

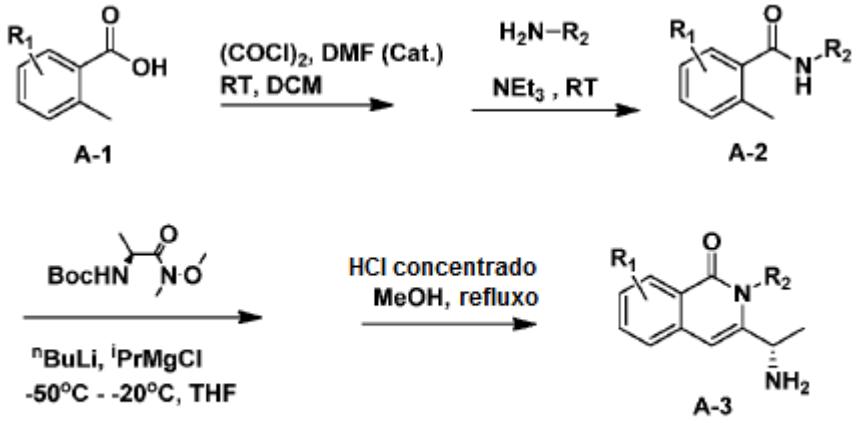
[0785] Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser geralmente sintetizados por uma combinação apropriada de métodos sintéticos geralmente bem conhecidos. As técnicas úteis na sintetização dessas entidades químicas são tanto prontamente aparentes quanto acessíveis àqueles versados na técnica relevante, com base na presente revelação. Muitos dos compostos de partida opcionalmente substituídos e outros reagentes são comercialmente disponíveis, por exemplo, junto à Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI, EUA) ou podem ser prontamente preparados por aqueles versados na técnica com o uso da metodologia sintética comumente empregada.

[0786] A discussão abaixo é oferecida para ilustrar determinados métodos dentre os diversos métodos disponíveis para o uso na produção dos compostos e não se destina a limitar o escopo das reações ou sequências de reação que podem ser usadas na preparação dos compostos fornecidos no presente documento.

MÉTODOS SINTÉTICOS GERAIS

[0787] Os compostos no presente documento geralmente descritos, serão mais prontamente entendidos por referência aos exemplos a seguir, os quais são incluídos meramente para fins de ilustração de determinados aspectos e modalidades, e não têm a intenção de limitar esses aspectos e modalidades.

(i) MÉTODO GERAL PARA A SÍNTESE DE NÚCLEOS DE AMINA:



Método A:

[0788] Condições gerais para a preparação de (S)-3-(1-aminoetil)-isoquinolin-1(2H)-onas:

[0789] A uma mistura agitada de um determinado ácido *o*-metilbenzoico (A-1) (1 eq, por exemplo, 1,5 mol) e DMF (catalítico, por exemplo, 2 ml) em DCM (1,2 M, por exemplo, 1.275 ml) à TA, cloreto de oxalila (1,1 eq, por exemplo, 1,65 mol) é adicionado ao longo de 5 min, e a mistura resultante é agitada à TA por 2 horas. A mistura é, então, concentrada a vácuo. O resíduo é dissolvido em DCM (150 ml) e a solução resultante (solução A) é usada diretamente na próxima etapa.

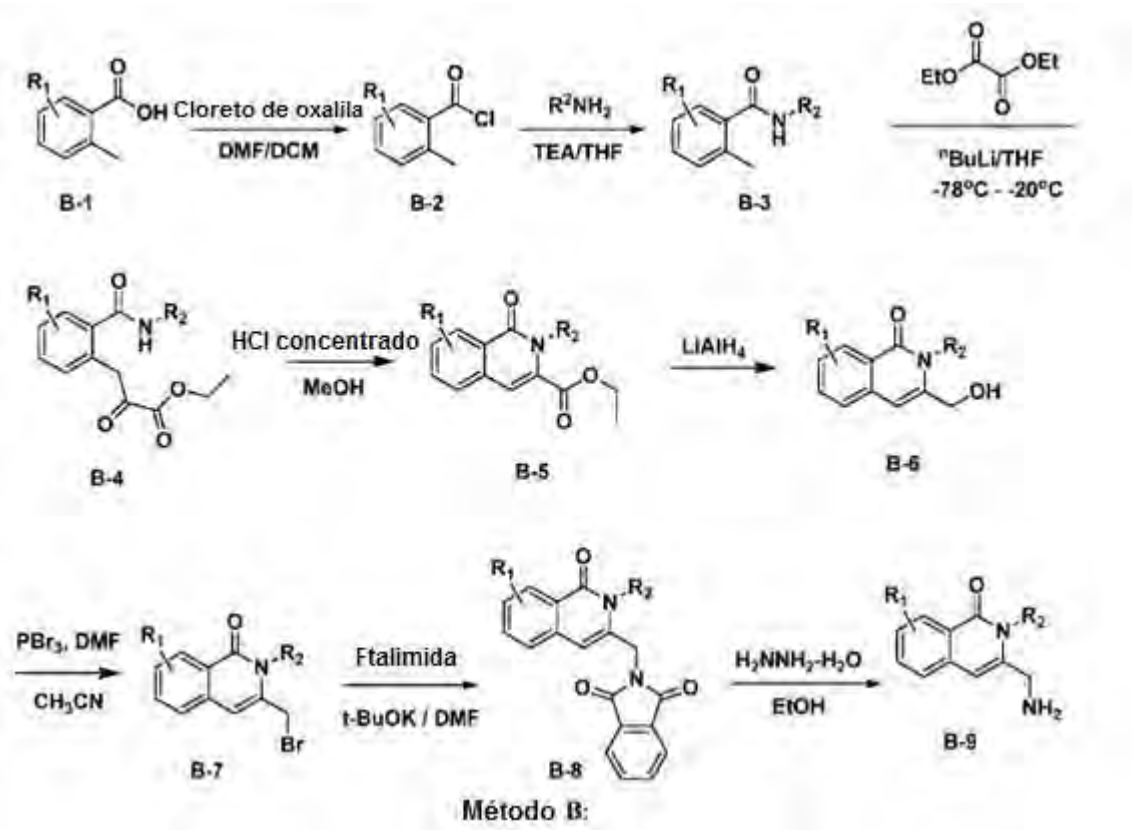
[0790] A uma mistura agitada de anilina (1,05 eq, por exemplo, 1,58 mol) e trietilamina (2,1 eq, por exemplo, 3,15 moles) em DCM (1,2 M, por exemplo, 1.350 ml), a solução acima A (por exemplo, 150 ml) é adicionada gota a gota, enquanto a temperatura de reação é mantida entre 25 °C a 40 °C por um banho de água em gelo. A mistura resultante é agitada à TA por 2 horas, e, então, água (por exemplo, 1.000 ml) é adicionada. As camadas orgânicas são separadas e lavadas com água (2 x, por exemplo, 1.000 ml), secas sobre

Na_2SO_4 e filtradas. O filtrado é concentrado a vácuo. O produto é suspenso em *n*-heptanos (por exemplo, 1.000 ml) e agitado à TA por 30 min. O precipitado é coletado por filtração, enxaguado com heptanos (por exemplo, 500 ml) e adicionalmente seco a vácuo para render a amida (A-2).

[0791] A uma mistura agitada de amida (A-2) (1 eq, por exemplo, 173 mmoles) em THF anidro (por exemplo, 250 ml) a -30 °C sob uma atmosfera de argônio, uma solução de *n*-butil lítio em hexanos (2,5 eq, 2,5 M, por exemplo, 432 moles) é adicionada gota a gota ao longo de 30 min enquanto se mantém a temperatura interna entre -30 °C e -10 °C. A mistura resultante é, então, agitada a -30 °C por 30 min.

[0792] A uma mistura agitada de 1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (1,5 eq, por exemplo, 260 mmoles) em THF anidro (por exemplo, 250 ml) a -30 °C sob uma atmosfera de argônio, uma solução de cloreto de isopropilmagnésio em THF (1,65 eq, 1 M, por exemplo, 286 mmoles) é adicionada gota a gota ao longo de 30 min, enquanto se mantém a temperatura interna entre -30 °C e -10 °C. A mistura resultante é agitada a -30 °C por 30 min. Essa solução é, então, lentamente adicionada à mistura de reação acima, enquanto se mantém a temperatura interna entre -30 °C e -10 °C. A mistura resultante é agitada a -15 °C por 1 hora. A mistura de reação é arrefecida bruscamente com água (por exemplo, 50 ml) e, então, acidificada com HCl concentrado a -10 °C a 0 °C para ajustar o pH a 1 a 3. Permite-se que a mistura seja aquecida à TA e concentrada a vácuo. O resíduo é dissolvido em MeOH

(por exemplo, 480 ml), e, então, HCl concentrado (por exemplo, 240 ml) é adicionado rapidamente à TA. A mistura resultante é agitada em refluxo por 1 hora. A mistura de reação é concentrada a vácuo para reduzir o volume a cerca de 450 ml. O resíduo é extraído com uma mistura de 2:1 de heptano e acetato de etila (por exemplo, 2 x 500 ml). A camada aquosa é basificada com hidróxido de amônio concentrado para ajustar o valor de pH a 9 a 10 enquanto se mantém a temperatura interna entre -10 °C e 0 °C. A mistura é, então, extraída com DCM (por exemplo, 3 x 300 ml), lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$ e filtrada. O filtrado é concentrado a vácuo e o resíduo é dissolvido em MeOH (por exemplo, 1.200 ml) à TA. A essa solução, ácido D-(-)-tartárico (0,8 eq, por exemplo, 21 g, 140 mmoles) é adicionado em uma porção à TA. Após agitar à TA por 30 min, um precipitado sólido branco e a mistura são transformados em uma pasta fluida à TA por 10 horas. O sólido é coletado por filtração e enxaguado com MeOH (por exemplo, 3 x 50 ml). O sólido coletado é suspenso em água (por exemplo, 500 ml) e, então, neutralizado com solução de hidróxido de amônio concentrada à TA para ajustar o pH a 9 a 10. A mistura é extraída com DCM (por exemplo, 3 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$ e filtradas. O filtrado é concentrado a vácuo para render as (S)-3-(1-aminoetil)-isoquinolin-1(2H)-onas (A-3).



[0793] Condições gerais para a preparação de 3-(aminometil)-isoquinolin-1(2H)-onas:

[0794] Uma mistura de ácido benzoico (B-1) (1 eq, por exemplo, 400 mmoles), cloreto de oxalila (2 eq, por exemplo, 101 g, 800 mmoles) e DMF (catalítico, por exemplo, 0,2 ml) em DCM (1M, por exemplo, 400 ml) é agitada à TA por 2 horas. A mistura é concentrada a vácuo para render o cloreto de ácido (B-2). O produto obtido é usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

[0795] Uma mistura de R_2NH_2 amina (1,05 eq, por exemplo, 420 mmoles) e trietilamina (1,7, por exemplo, 700 mmoles) em DCM (1,4 M, por exemplo, 300 ml) é agitada à TA por 10 min. A essa mistura, cloreto de ácido (B-2) (1 eq, por exemplo, 400 mmoles) é adicionado gota a gota, e a mistura resultante é agitada à TA por 30 min. A mistura de

reação é vertida em água (por exemplo, 300 ml) e extraída com DCM (por exemplo, 3 x 200 ml), seca sobre Na_2SO_4 anidro e filtrada. O filtrado é concentrado a vácuo para render o produto. O produto é suspenso em éter isopropílico (por exemplo, 300 ml), agitado em refluxo por 30 min e, então, resfriado a 0 a 5 °C. O precipitado é coletado por filtração e adicionalmente seco a vácuo para render o produto amida (B-3).

[0796] A uma solução agitada de amida (B-3) (1,0 eq, por exemplo, 0,1 mol) em THF anidro (0,4 M, por exemplo, 225 ml) a -78 °C sob uma atmosfera de argônio, uma solução de *n*-butil lítio em hexanos (2,5 M, 3 eq, por exemplo, 120 ml, 0,3 mol) é adicionada gota a gota ao longo de um período de 1 hora, enquanto se mantém a temperatura interna entre -78 °C a -50 °C. A mistura resultante é agitada a -70 °C por 1 hora, e, então, oxalato de dietila (1,2 eq, por exemplo, 17,5 g, 0,12 mol) é rapidamente adicionado (com um aumento na temperatura a -20 °C mediante adição). A mistura é agitada a -50 °C por 10 min e, então, arrefecida bruscamente com água (por exemplo, 100 ml). O sal inorgânico é removido por filtração, e o filtrado é lavado com acetato de etila (por exemplo, 2 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura (por exemplo, 100 ml), secas sobre $MgSO_4$ e filtradas. O filtrado é concentrado a vácuo para render o produto como um semissólido. O produto é transformado em pasta fluida em éter isopropílico (por exemplo, 100 ml) à TA por 10 min. O sólido é coletado por filtração e adicionalmente seco a

vácuo para render o produto (B-4). O produto obtido é usado diretamente na etapa seguinte.

[0797] O composto (B-4) (1 eq, por exemplo, 88 mmoles) é dissolvido a 0,9 M com HCl/MeOH (100 ml, por exemplo, 10 M) e a mistura resultante é agitada em refluxo por 1 hora. A mistura de reação é concentrada a vácuo, e o resíduo é transformado em pasta fluida em acetato de etila (100 ml) à TA por 30 min. O sólido é coletado por filtração, enxaguado com acetato de etila (3 x 50 ml) e adicionalmente seco a vácuo para render o produto (B-5).

[0798] A uma suspensão agitada de hidreto de alumínio de lítio (3 eq., por exemplo, 15,6 g, 410 mmoles) em THF anidro (0,3 M, por exemplo, 500 ml) a -78 °C sob uma atmosfera de nitrogênio, (B-5) (1 eq, por exemplo, 137 mmoles) é lentamente adicionado ao longo de um período de tempo de 10 min. Permite-se que a mistura resultante seja aquecida a -30 °C e agitada por 30 min. A mistura é, então, resfriada a -78 °C e arrefecida brusca e cuidadosamente com água (por exemplo, 100 ml). Permite-se que a mistura seja aquecida à TA, filtrada através de gel de sílica (por exemplo, 20 g), e o filtrado é concentrado a vácuo. A mistura de produto é vertida em H_2O (por exemplo, 200 ml) e extraída com acetato de etila (por exemplo, 3 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura (por exemplo, 100 ml), secas sobre Na_2SO_4 e filtradas. O filtrado é concentrado a vácuo. O produto é suspenso em acetato de etila (por exemplo, 30 ml) e agitado por 10 min. O sólido é coletado por filtração e adicionalmente seco a vácuo para

render o produto (B-6).

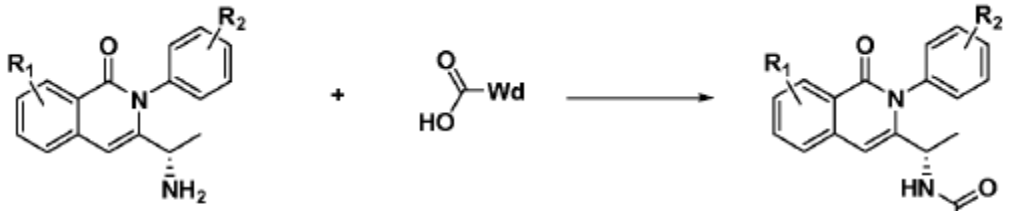
[0799] Tribrometo de fósforo (1,2 eq, por exemplo, 3,42 g, 12,6 mmoles) e DMF (2,0 eq, por exemplo, 1,6 g, 21,0 mmoles) é dissolvido em CH_3CN (0,13 M, por exemplo, 100 ml), e a mistura resultante é agitada a -10 °C por 10 min. A essa mistura, álcool (B-6) (1,0 eq, 10,5 mmoles) é adicionado em porções. Permite-se que a mistura seja aquecida à TA e agitada por mais 30 min. A mistura de reação é neutralizada com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada a 0 a 5 °C e, então, filtrada. O filtrado é extraído com acetato de etila (por exemplo, 3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 e filtradas. O filtrado é concentrado a vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia de coluna rápida em gel de sílica (20% de acetato de etil-éter de petróleo) para render o produto brometo (B-7).

[0800] A uma mistura agitada de ftalimida (1,1 eq, por exemplo, 6,93 mmoles) em DMF (por exemplo, 20 ml) à TA, potássio-*terc*-butóxido (1,5 eq, por exemplo, 1,1 g, 9,45 mmoles) é adicionado em porções ao longo de 10 min e, então, brometo (B-7) (1,0 eq, por exemplo, 6,3 mmoles) é adicionado. A mistura resultante é agitada a 100 °C por 2 horas. Permite-se que a mistura de reação seja resfriada à TA e, então, vertida em água em gelo (por exemplo, 30 ml). A mistura é extraída com acetato de etila (por exemplo, 3 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 e filtradas. O filtrado é concentrado a vácuo e o resíduo é purificado por

cromatografia de coluna rápida em gel de sílica (por exemplo, 16% de acetato de etil-éter de petróleo) para render o produto diona (B-8).

[0801] Diona (B-8) (1,0 eq, por exemplo, 1,5 mmol) e hidrato de hidrazina (por exemplo, 8,0 eq, 600 mg, 12 mmoles) são dissolvidas em EtOH (por exemplo, 20 ml), e a mistura resultante é agitada em refluxo por 1 hora. Permite-se que a mistura seja resfriada à TA e, então, filtrada. A torta do filtro é lavada com EtOH (por exemplo, 10 ml). O filtrado combinado é concentrado a vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia de coluna rápida em gel de sílica (por exemplo, 2,5% de MeOH-DCM) para render a amina (B-9).

(ii) MÉTODOS GERAIS PARA SÍNTESE DE AMIDA:



D-1 D-2

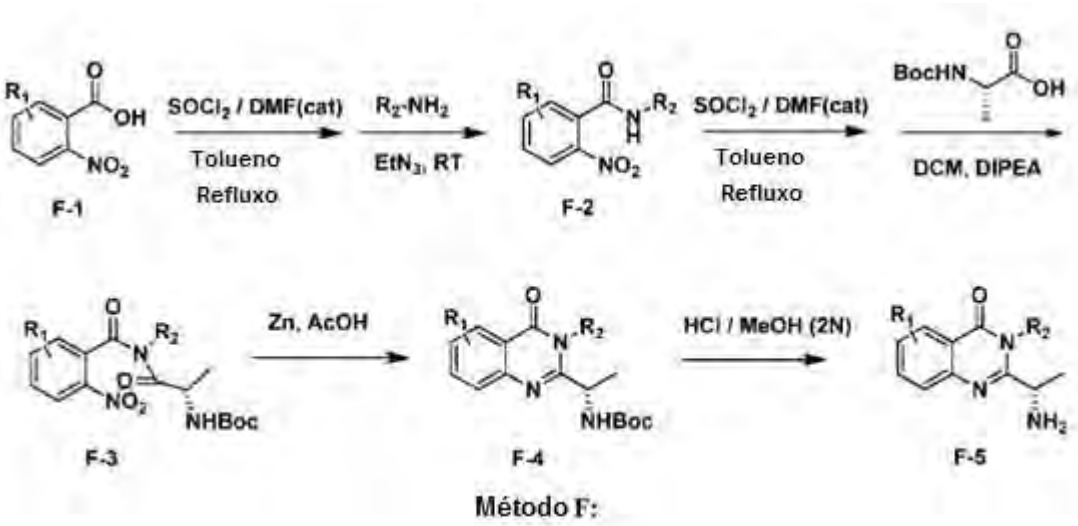
Método D:

[0802] A uma mistura de amina (D-1) (1,0 eq, por exemplo, 0,5 mmol), ácido W_d-COOH carboxílico (1,1 eq, por exemplo, 0,55 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 eq, por exemplo, 0,17 ml, 1,0 mmol) em DMF anidro (por exemplo, 5 ml), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,3 eq, por exemplo, 0,65 mmol) e cloridrato de EDC (1,3 eq, por exemplo, 0,65 mmol) são adicionados sequencialmente, e a mistura resultante é agitada à TA por 2 a 16 horas. Água em

gelo ou solução de carbonato de sódio saturada é adicionada à mistura de reação e, então, agitada por 10 min. O precipitado é coletado por filtração, enxaguado com água e seco a vácuo. O sólido coletado é adicionalmente purificado por cromatografia de coluna rápida em gel de sílica (por exemplo, MeOH-DCM 0 a 10%) para render o produto amida (D-2).

MÉTODO E:

Uma solução de amina (D-l) (1 eq, por exemplo, 0.25 mmol), ácido W_d-COOH carboxílico (1,1 eq) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,3 eq) em dimetilformamida (0,1 M) é tratada com diisopropiletilamina (2 eq) e, então, cloridrato de EDC (1,3 eq, por exemplo, 63 mg). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente de um dia para outro. A mistura de reação é diluída em água (5x solvente) e ácido acético (1,5 eq) é adicionada, então, a mistura é agitada em um banho de gelo por 40 min. O precipitado resultante é coletado por filtração e lavado com água (por exemplo, 3x 3 ml). O sólido coletado é seco a vácuo para render a amida (D-2).



Método F:

[0803] A uma mistura agitada de ácido nitrobenzoico (F-1) (1,0 eq, 1,0 mol) e DMF (por exemplo, 2,0 ml) em tolueno (por exemplo, 800 ml), cloreto de tionila (4,0 eq, por exemplo, 292 ml, 1,0 mol) é adicionado gota a gota (ao longo de 15 min), e a mistura resultante é agitada em refluxo por 1,5 hora. Permite-se que a mistura seja resfriada à TA e, então, concentrada a vácuo. O resíduo é dissolvido em DCM (por exemplo, 100 ml) para formar a solução A, que é usada diretamente na próxima etapa.

[0804] A uma mistura agitada de uma determinada amina R_2-NH_2 (1,1 eq, por exemplo, 102,4 g, 1,1 mol) e trietilamina (2,0 eq, por exemplo, 280 ml, 2,0 moles) em DCM (1,6 M, por exemplo, 700 ml), a solução A é adicionada gota a gota enquanto se mantém a temperatura de reação abaixo de 10 °C. Permite que a mistura resultante seja aquecida à TA e, então, agitada à TA de um dia para outro. A mistura de reação é diluída em água em gelo (por exemplo, 1,0 l) e agitada por 15 min. O precipitado é coletado por filtração, enxaguado com éter isopropílico (por exemplo, 3 x 100 ml) e

éter de petróleo (por exemplo, 3 x 100 ml) e, então, seco a vácuo para render o produto amida (F-2).

[0805] A mistura de nitro-benzamida (F-2) (1,0 eq, por exemplo, 20,0 mmoles) e DMF (cat.) em tolueno (0,3 M, por exemplo, 60 ml) à TA, cloreto de tionila (8,2 eq, por exemplo, 12 ml, 164 mmoles) é adicionada gota a gota (ao longo de 5 min), e a mistura resultante é agitada em refluxo por 2 horas. Permite-se que a mistura seja resfriada à TA e, então, concentrada a vácuo. O resíduo é dissolvido em DCM (por exemplo, 10 ml) para formar a solução B, que é usada diretamente na próxima etapa.

[0806] A uma mistura agitada de *N*-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina (0,8 eq, por exemplo, 16,0 mmoles) e N,N-diisopropiletilamina (1,5 eq, por exemplo, 4,0 g, 31,0 mol) em DCM (0,8 M, por exemplo, 20 ml), a solução B é adicionada gota a gota, enquanto se mantém a temperatura de reação entre 0 a 10 °C. A mistura resultante é agitada nessa temperatura por 1 hora e, então, agitada à TA de um dia para outro. A mistura de reação é arrefecida bruscamente com água em gelo (por exemplo, 100 ml). A camada orgânica é separada e a camada aquosa é extraída com DCM (por exemplo, 2 x 80 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 e filtradas. O filtrado é concentrado a vácuo e o resíduo é transformado em pasta fluida em éter isopropílico (por exemplo, 100 ml) por 15 min. O sólido é coletado por filtração e seco a vácuo para render o produto (F-3).

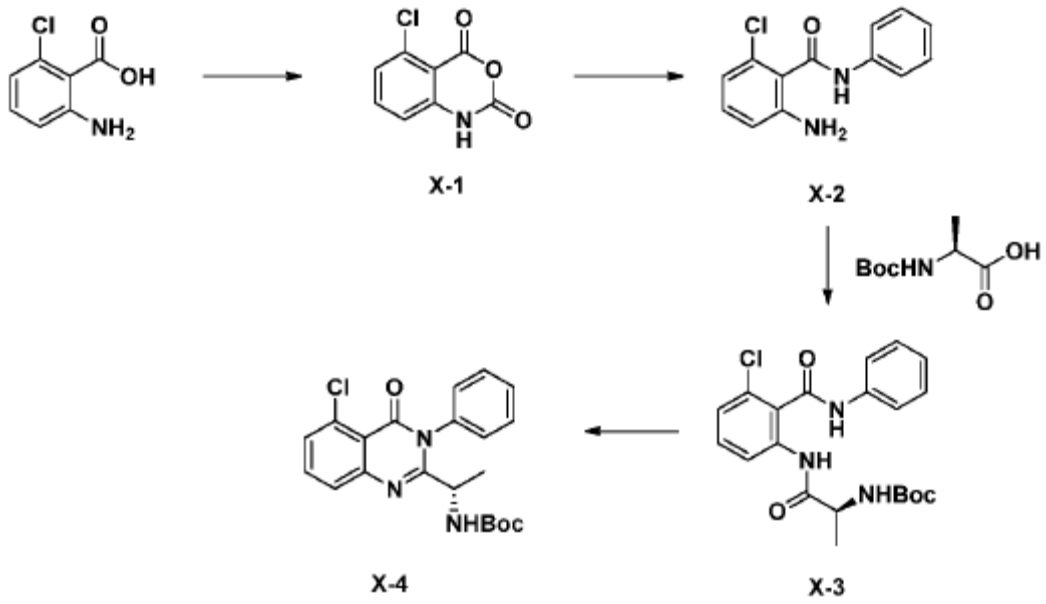
[0807] A uma suspensão de poeira de zinco (10,0

eq, por exemplo, 7,2 g, 110 mmoles) em ácido acético glacial (2,8 M, por exemplo, 40 ml) a 15 °C, uma solução de (F-3) (1,0 eq, por exemplo, 11,0 mmoles) em ácido acético glacial (0,3 M, por exemplo, 40 ml) é adicionada, e a mistura resultante é agitada à TA por 4 horas. A mistura é vertida em água em gelo (por exemplo, 200 ml) e neutralizada com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada para ajustar o pH a 8. A mistura resultante é extraída com DCM (por exemplo, 3 x 150 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 e filtradas. O filtrado é concentrado a vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia rápida em gel de sílica (7% de acetato de etil-éter de petróleo) para render o produto (F-4).

[0808] O composto (F-4) (1,0 eq, por exemplo, 0,5 mmol) é dissolvido em solução de metanol clorídrico (8 eq, por exemplo, 2 N, 20 ml), e a mistura resultante é agitada à TA por 2 horas. A mistura é concentrada a vácuo. O resíduo é diluído com água (30 ml) e, então, neutralizado com $NaHCO_3$ aquoso saturado para ajustar o pH a 8, enquanto se mantém a temperatura abaixo de 5 °C. A mistura resultante é extraída com DCM (por exemplo, 3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 e filtradas. O filtrado é concentrado a vácuo, e o resíduo é transformado em pasta fluida em éter de petróleo (por exemplo, 10 ml). O sólido é coletado por filtração e seco a vácuo para render o produto (F-5).

[0809] A quinazolinona (F-5) pode ser usada para sintetizar os compostos descrito no presente documento

com o uso, por exemplo, do Método D para acoplar a amina a grupos W^d.



Método FF

[0810] Alternativamente, os compostos com um núcleo de quinazolinona podem ser preparados de acordo com os procedimentos na Publicação PCT nº WO2013082540.

[0811] No Método FF, ácido 2-Amino-6-clorobenzoico (63 mmoles, 1,0 equiv) é dissolvido em acetonitrila (60 ml) em um frasco de fundo arredondo de 250 ml, colocado sob uma atmosfera de Ar e aquecido a 50 °C. Piridina (2,0 equiv) é adicionada seguida pela adição gota a gota de uma solução de trifosgênio (0,34 equiv em 30 ml de acetonitrila) enquanto se mantém a temperatura interna abaixo de 60 °C. A mistura é, então, agitada a 50 °C por 2 horas, após as quais, o solvente é removido sob vácuo. O resíduo restante é disperso em 50 ml de água e filtrado. O sólido resultante é lavado com uma quantidade mínima de acetonitrila para remover a descoloração e, então, seco para

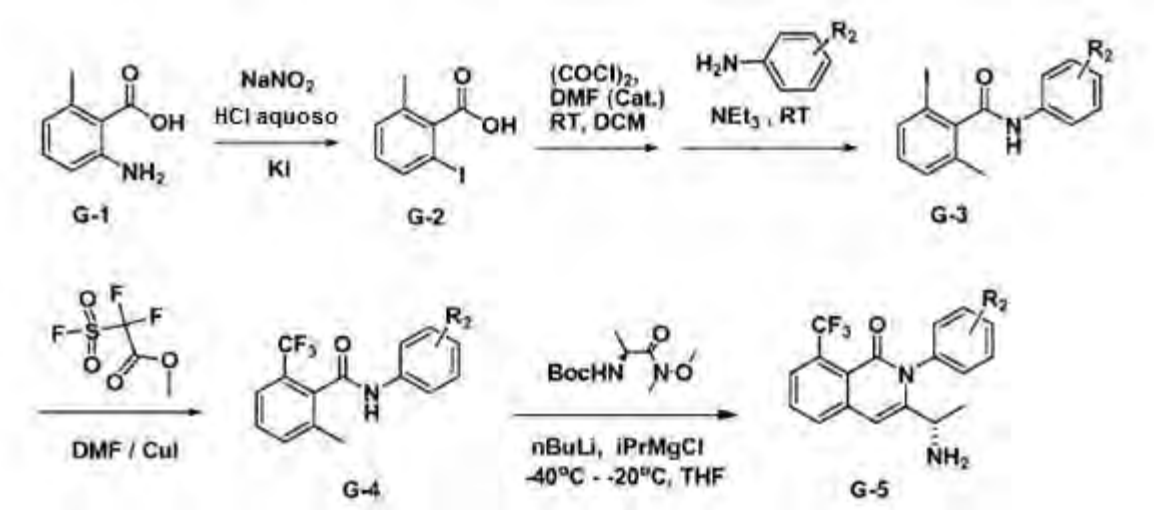
fornecer o anidrido desejado X-1.

[0812] O anidrido X-1 (25,5 mmoles, 1,0 equiv) é suspenso em dioxano (40 ml) sob uma atmosfera de Ar em um frasco de fundo redondo de 200 ml. Anilina (1,0 equiv) é adicionada gota a gota. O aquecimento é iniciado a 40 °C e aumentado gradualmente a 100 °C. Após 4 horas, a maioria do material de partida é consumida, após isso, permite-se que a reação seja resfriada. O solvente é, então, removido sob vácuo para fornecer um óleo que é dissolvido novamente em tolueno seguido pela adição de hexanos até o solvente parecer próximo à divisão. A mistura é agitada por 14 horas, após o qual, um sólido aparece no frasco. Esse sólido é isolado por meio da filtração a vácuo e lavado com hexanos para fornecer a amida desejada X-2 em alto rendimento.

[0813] Ácido (S)-2-(terc-Butoxicarbonil)amino) propanoico (33,0 mmoles, 2,0 equiv) é dissolvido em tetraidrofurano seco (70 ml) sob uma atmosfera de Ar, após o qual, *N*-metilmorfolina (2,2 equiv) é adicionada gota a gota. A mistura é, então, resfriada a -17 °C em um banho de gelo seco/acetona após o qual uma solução de cloroformato de isobutila (2,0 equiv em 10 ml de tetraidrofurano seco) é adicionada gota a gota à mistura seguida pela agitação por 30 min. Uma solução de amina X-2 (10 equiv em 10 ml de tetraidrofurano seco) é, então, adicionada. O banho de gelo seco é, então, removido e a mistura é agitada à TA por 90 min. A mesma é, então, aquecida a 60 °C por mais 2 horas, após as quais, permite-se que a mesma seja resfriada. MTBE (150 ml) e água (150 ml) são, então, sucessivamente

adicionados com agitação forte. As fases são separadas e a fase orgânica é lavada com água (2 x 50 ml) e salmoura (50 ml) e seca sobre sulfato de sódio. A solução é, então, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo cru é purificado com o uso de X-3 de cromatografia em gel de sílica rápida (acetato de etila/hexanos de gradiente 5 a 30) como o produto acoplado.

[0814] O composto X-3 (4,9 mmoles, 1,0 equiv) é, então, suspenso em acetonitrila (100 ml). Trietilamina (48 equiv) é, então, adicionada com agitação seguida pela adição gota a gota de clorotrimetilsilano (15 equiv). O frasco é, então, vedado e aquecido a 90 °C por 3 dias. Permite-se que a reação seja resfriada, após isso, o solvente é removido sob vácuo. O resíduo é, então, dissolvido em acetato de etila (120 ml) e sucessivamente lavado com carbonato de sódio saturado (1 x 100 ml), água (1 x 100 ml) e salmoura (1 x 100 ml). A camada orgânica é, então, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto ciclizado X-4. O produto pode ou ser usado diretamente em reações subsequentes ou se purificado com o uso de cromatografia em gel de sílica rápida.



Método G:

[0815] Condições gerais para a preparação de (S)-3-(1-aminoetil)1-8-(trifluorometil)isoquinolin-1(2H)-onas;

[0816] A uma suspensão de ácido 2-amino-6-metilbenzoico (G-1) (20,0 g, 132,0 mmoles, 1,0 eq) em H_2O (55 ml) a 0 a 5 °C, HCl concentrado (36,5 %, 64 ml, 749 mmoles, 5,7 eq) é adicionado lentamente. Após a agitação por 15 min, a mistura é adicionada gota a gota a uma solução de nitrito de sódio (12,02 g, 174,0 mmoles, 1,32 eq) em H_2O (36 ml) a 0 a 5 °C, e a mistura resultante é agitada por 1 hora. A solução resultante é, então, adicionada a uma solução de KI (60,5 g, 364,5 mmoles, 2,76 eq) em H_2O (150 ml) a 0 a 5 °C. Permite-se que a mistura de reação seja aquecida à TA e agitada à TA de um dia para outro. A mistura é extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água (2 x 100 ml), secas sobre Na_2SO_4 anidro e filtradas. O filtrado é concentrado a vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia de coluna rápida

em gel de sílica (0 a 20% de acetato de etil-éter de petróleo) para render o produto ácido 2-iodo-6-metilbenzoico (G-2).

[0817] A uma mistura agitada de ácido 2-iodo-6-metilbenzoico (G-2) (305,3 mmoles, 1,0 eq) e DMF (0,3 ml) em DCM (350 ml) à TA, cloreto de oxalila (466,4 mmoles, 1,5 eq) é adicionado gota a gota. A mistura resultante é agitada à TA por 3 horas, e, então, concentrada a vácuo. O resíduo é dissolvido em DCM (50 ml) e a solução resultante (solução A) é usada diretamente na próxima etapa.

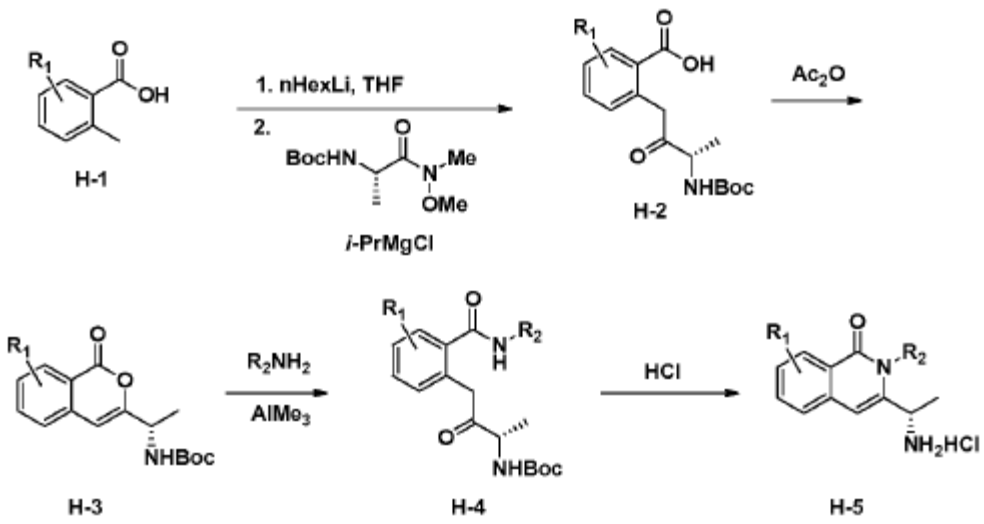
[0818] A uma mistura agitada de anilina substituída por R_3 (335,7 mmoles, 1,1 eq) e trietilamina (915,0 mmoles, 3,0 eq) em DCM (350 ml), a solução A (150 ml) é adicionada gota a gota, enquanto a temperatura de reação é controlada abaixo de 30 °C por um banho de água em gelo. A mistura de reação é agitada à TA por 1 hora e, então, arrefecida bruscamente com água (200 ml). A camada orgânica é separada, lavada com água (2 x 200 ml), seca sobre Na_2SO4 anidro e filtrada. O filtrado é concentrado a vácuo. O produto é enxaguado com éter isopropílico e seco a vácuo para render o produto amida (G-3).

[0819] Uma mistura de amida (G-3) (18,0 mmoles, 1,0 eq), metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (72,9 mmoles, 4,0 eq) e CuI (3,63 mmoles, 0,2 eq) em DMF (130 ml) é agitada a 70 °C sob uma atmosfera de argônio de um dia para outro. Permite-se que a mistura seja resfriada à TA e, então, concentrada a vácuo para remover o solvente. O resíduo resultante é dividido entre acetato de etila (60 ml)

e água (60 ml), e a camada aquosa é extraída com acetato de etila (2 x 60 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água (2 x 60 ml), secas sobre Na_2SO_4 anidro e filtradas. O filtrado é concentrado a vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia de coluna rápida em gel de sílica para render o produto trifluorometil amida (G-4).

A uma mistura agitada de amida (G-4) (10,1 mmoles, 1,0 eq) em THF anidro (25 ml) a -40 °C sob uma atmosfera de argônio, uma solução de n-butil lítio em THF (2,5 M, 25,3 mmoles, 2,5 eq) é adicionada gota a gota (ao longo de 15 min) e a temperatura interna é controlada entre -30 °C e -20 °C durante a adição. A mistura resultante é agitada a -30 °C por mais 1 hora. A uma mistura agitada de 1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (11,1 mmoles, 1,1 eq) em THF anidro (20 ml) a -30 °C sob uma atmosfera de argônio, uma solução de cloreto de isopropilmagnésio em THF (12,6 mmoles, 1,25 eq) é adicionada gota a gota (ao longo de 15 min) e a temperatura interna é controlada abaixo de -20 °C durante a adição. A mistura resultante é agitada a -15 °C por 1 hora. Essa solução é, então, lentamente adicionada à mistura de reação amida a -30 °C (ao longo de 10 min), e a mistura resultante é agitada a -30 °C por mais 30 min. A mistura de reação é arrefecida bruscamente com água (50 ml) e, então, acidificada com HCl concentrado a -5 °C para ajustar o pH a 5. Permite-se que a mistura seja aquecida à TA e concentrada a vácuo. O resíduo é dissolvido em MeOH (10 ml), e, então, HCl concentrado (10 ml) é adicionado rapidamente à TA. A mistura resultante é

agitada em refluxo por 2 horas, resfriada à TA e, então, concentrada a vácuo. O resíduo é suspenso em água (15 ml), basificado com hidróxido de amônio para ajustar o pH a 9 a 10 enquanto se mantém a temperatura interna abaixo de 5 °C e, então, extraída com DCM (3 x 15 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$ e filtradas. O filtrado é concentrado a vácuo e o resíduo é dissolvido em MeOH (70 ml). A essa solução, ácido D-(-)-tartárico (8,1 mmoles, 0,8 eq) é adicionado em uma porção à TA. Após agitar à TA por 30 min, um precipitado sólido e a mistura são transformados em uma pasta fluida à TA por 10 horas. O precipitado é coletado por filtração e enxaguado com MeOH (3 x 4,0 ml). O sólido coletado é suspenso em água (30 ml) e, então, neutralizado com solução de hidróxido de amônio concentrada à TA para ajustar o pH a 9 a 10. A mistura é extraída com DCM (3 x 15 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$ anidro e filtradas. O filtrado é concentrado a vácuo para render o produto (S)-3-(1-aminoetil)-8-(trifluorometil)isoquinolin-1(2H)-ona (G-5).



Método H:

[0820] Condições gerais para a preparação de (S)-3-(1-aminoetil)-isoquinolin-1(2H)-onas:

[0821] Um ácido o-metilbenzoico (H-1) (1 eq, por exemplo, 46,9 mmoles) em um frasco de fundo redondo seco por chamas sob nitrogênio é dissolvido em THF (1 M, por exemplo, 50 ml). A solução amarela homogênea resultante é resfriada a -25 °C, e n-hexil lítio (4,3 eq, por exemplo, 202 mmoles; 2,3 M em hexanos) é lentamente adicionado, após o qual, a solução torna-se vermelha escura e é agitada a -20 °C por 20 min.

[0822] 1-(Metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (1,3 eq, por exemplo, 61,0 mmoles) é carregado em um segundo frasco de fundo redondo seco sob N_2 e suspenso em 70 ml de THF seco e resfriado a -10 °C. Cloreto de isopropil magnésio (2 M, 2,7 eq, por exemplo, 127 mmoles) é lentamente adicionado resultando em uma solução amarela clara. Essa solução é, então, lentamente canulada gota a gota ao primeiro frasco de fundo redondo.

Após a adição ser concluída, a solução escura é lentamente aquecida à TA e agitada à TA por 2 horas. A mistura de reação é, então, resfriada novamente a -10 °C e rapidamente canulada em outro frasco encaixado com acetato de etila (por exemplo, 15 ml) e ácido isobutírico (por exemplo, 10 ml) a -10 °C sob N_2. Durante esse tempo, a mistura passa de laranja e turva para límpida e homogênea. Após a adição, a mistura é agitada por 5 min, após os quais, água (por exemplo, 10 ml) é rapidamente adicionada e a mesma é agitada vigorosamente por 10 min à TA.

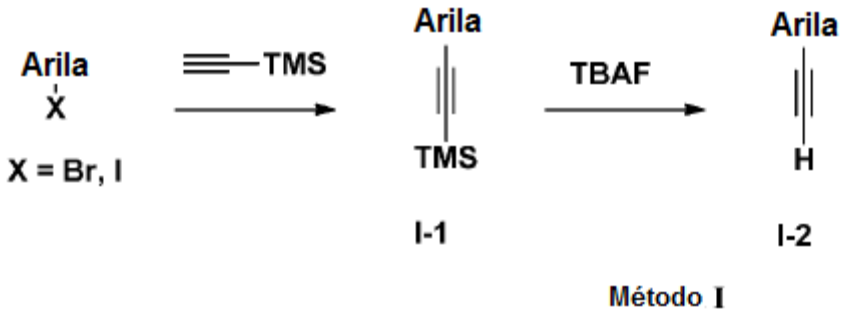
[0823] A mistura é, então, transferida para um funil de separação, e água (por exemplo, 200 ml) é adicionada para dissolver sais (pH ~ 9). A camada de água é extraída com EtOAc (por exemplo, 3 x 400 ml). A camada aquosa é, então, acidificada com HCl (2 M) a pH 3 e, então, extraída com EtOAc (por exemplo, 3 x 500 ml), seca sobre sulfato de sódio e concentrada para fornecer material cru que é filtrado sob vácuo através de uma almofada de gel de sílica com o uso de um MeOH/DCM (gradiente de MeOH 2 a 10%) para fornecer o ácido H-2 após a concentração.

[0824] Um frasco de fundo redondo de 50 ml com uma barra de agitação é preenchido com ácido benzoico H-2 (1 eq., por exemplo, 14,63 mmoles) em anidrido acético (1,5 M, por exemplo, 10 ml) e, então, agitado a 70 °C por 2,5 horas até a conversão completa no produto ser indicada por LC/MS. O anidrido acético é evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo cru é purificado com combiflash (gradiente de EtOAc/hexanos) para gerar a lactona H-3.

[0825] Um frasco de fundo redondo seco de 50 ml com uma barra de agitação é preenchido com amina R_2NH_2 (5,1 eq, por exemplo, 1,54 mmol) em 2 ml de DCM (0,8 M), após isso, trimetilalumínio (5,1 eq, por exemplo, 1,54 mmol) é adicionado à solução e agitado por 15 min. Uma solução de lactona H-3 (1,0 eq, por exemplo, 0,31 mmol) em DCM (1,5 M, por exemplo, 2 ml) é, então, adicionada. A mistura é, então, agitada à TA por 3 horas até a análise LC/MS ter mostrado a formação completa do produto desejado. A mistura de reação é arrefecida bruscamente com 10 ml de sal de Rochelle e agitada por 2 horas. A mistura é, então, diluída com DCM, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e evaporada para gerar um líquido pegajoso amarelo H-4 que é usado diretamente na próxima etapa.

[0826] À amida H-4 (1 eq, por exemplo, 0,31 mmol) em isopropanol (0,06 M, por exemplo, 5 ml) foram adicionados 3 ml de HCl concentrado (300 eq). A mistura é, então, aquecida em banho de óleo a 65 °C por 3 horas até LC/MS não mostrar nenhum material de partida restante. O frasco é, então, removido do calor, e os solventes são evaporados sob pressão reduzida para fornecer um sólido amarelo H-5 que é usado diretamente em transformações subsequentes.

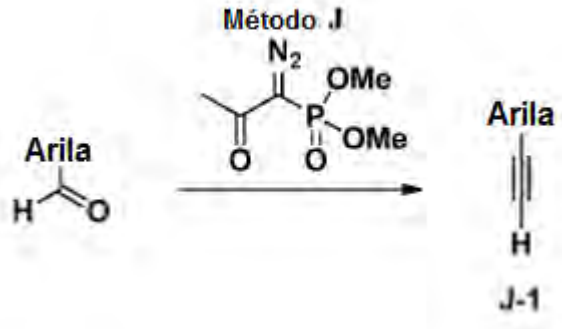
(III) MÉTODOS GERAIS PARA SÍNTESE DE ALCINO:



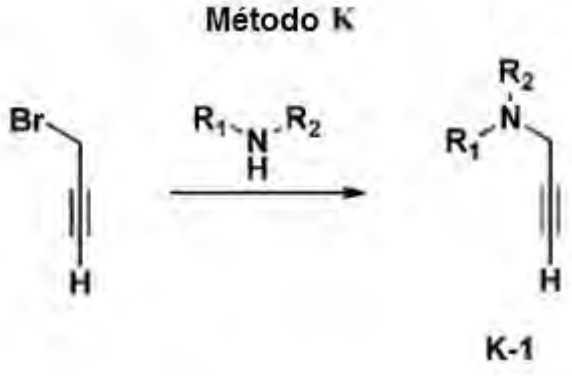
Método I

[0827] Um vaso vedado é carregado com $PdCl_2(MeCN)_2$ e X-Phos (razão de 3: 1 entre X-Phos e $PdCl_2(MeCN)_2$ 5 a 15% em mol de catalisador), carbonato de césio (1,5 a 3,0 equiv) e propionitrilo (0,5 M). A mistura é agitada por 5 min após os quais o substrato de brometo de arila ou iodeto de arila foi adicionado. Após outros 5 minutos de agitação, TMS-acetileno (3,0 equiv) é adicionado, e o frasco é vedado e aquecido à TA por 10 min seguidos por 1 hora de aquecido a 95 °C. Permite-se que a reação seja resfriada, após isso, a mesma é concentrada diretamente em gel de sílica e purificada com o uso de cromatografia em gel de sílica rápida (gradiente de acetato de etila/hexanos) para fornecer alcino I-1.

[0828] Alcino I-1 (1,0 equiv) é, então, dissolvido em tetraidrofurano (0,13 M) e carregado com TBAF (1,1 equiv, 1,0 M em tetraidrofurano). A mistura resultante é agitada à TA por 6 horas, após as quais, a mesma é vertida em solução de bicarbonato saturada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica é lavada com salmoura e concentrada em gel de sílica quando a mesma é purificada diretamente por cromatografia em gel de sílica rápida (gradiente de acetato de etila/hexanos) para fornecer aril alcino I-2.



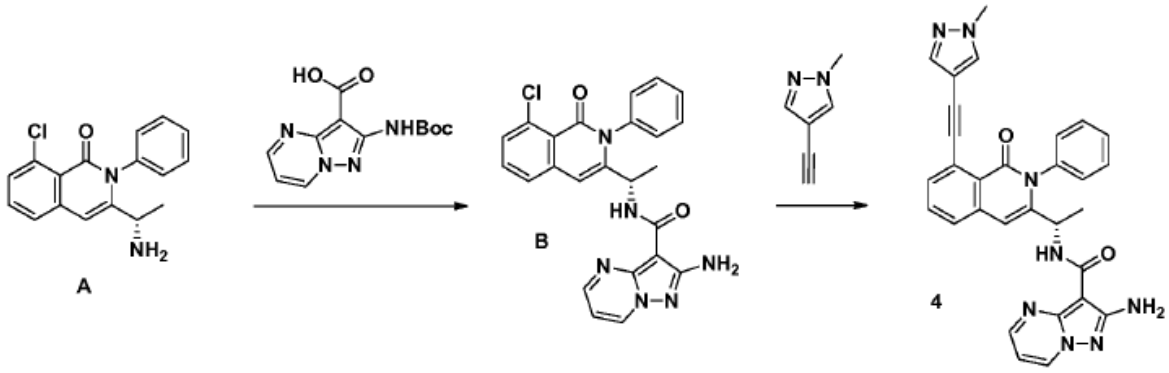
[0829] Aldeído (1,0 equiv) foi dissolvido em metanol anidro (0,2 a 0,5 mM) e carregado com carbonato de césio (1,0 equiv) e resfriado a 0 a 5 °C. (1-Diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetila (1,0 equiv) foi adicionado gota a gota, após isso, permitiu-se que a reação fosse agitada por 1 a 18 horas, após isso, a mistura crua foi concentrada em gel de sílica e purificada diretamente por cromatografia em gel de sílica rápida para fornecer o alcino desejado J-1.



[0830] Uma amina secundária (1,0 equiv) é dissolvida em acetonitrila (0,42 M), e carbonato de potássio (1,1 equiv) foi adicionado. A suspensão branca foi agitada a 0 a 5 °C por 5 min, após tal ponto, brometo de propargila (1,01 equiv) foi adicionado gota a gota ao longo de 3 min. A reação foi, então, agitada por mais 15 min a 0 a 5 °C e,

então, à temperatura ambiente por 15 horas. A mistura heterogênea foi, então, filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, diluído com MTBE e lavado com água (2x), salmoura (1x), seco sobre sulfato de sódio e, então, filtrado através de celite. O filtrado resultante foi concentrado e purificado com o uso de cromatografia em gel de sílica rápida para fornecer o alcino desejado K-1.

EXEMPLO 1



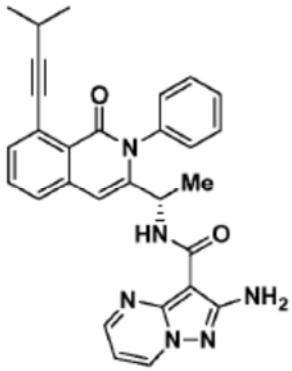
[0831] O composto 4 foi preparado em 3 etapas a partir do composto A de acordo com os procedimentos a seguir: O composto A foi preparado de acordo com o Método A. O mesmo foi acoplado ao ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico de acordo com o procedimento a seguir: O composto A (27,4 mmoles, 1,0 equiv), hidrato de HOBt (1,2 equiv), ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (1,05 equiv) e EDC (1,25 equiv) foram adicionados a um frasco de fundo redondo de 200 ml com uma barra de agitação. *N,N*-Dimetilformamida (50 ml) foi adicionada, e a suspensão foi agitada à TA por 2 min. A base de Hunig (4,0 equiv) foi adicionada e, após o qual, a suspensão se tornou homogênea e foi agitada por 21 horas

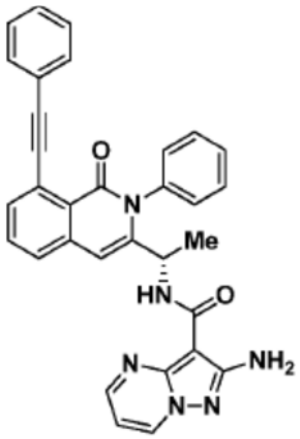
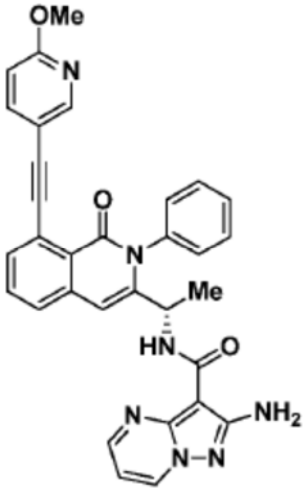
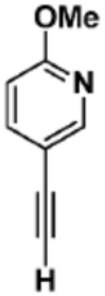
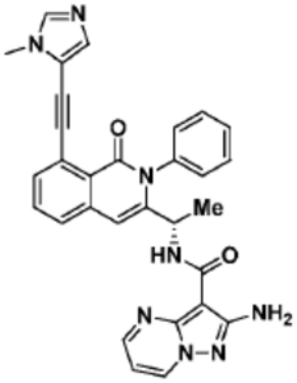
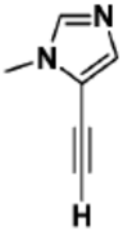
resultando na formação de uma torta sólida no frasco de reação. A mistura sólida foi adicionada à água (600 ml) e agitada por 3 horas. O sólido colorido cremoso resultante foi filtrado e lavado com água (2 x 100 ml) e seco. O sólido foi, então, dissolvido em cloreto de metileno (40 ml), após o qual, ácido trifluoroacético (10 equiv, 20 ml) foi adicionado, e a reação foi agitada por 30 min à TA, após isso, não havia mais nenhum material de partida pela análise por LC/MS. A solução foi, então, concentrada e coevaporada com uma mistura de cloreto de metileno/etanol (1: 1 em v/v) e, então, seca sob alto vácuo de um dia para outro. O sólido resultante foi triturado com 60 ml de etanol por 1 hora e, então, coletado por meio de filtração a vácuo. O sólido bege foi, então, neutralizado com solução de carbonato de sódio (100 ml) e, então, transferido para um funil separador com cloreto de metileno (350 ml). A camada de água foi extraída com 100 ml adicionais de cloreto de metileno. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo para fornecer um sólido amarelo claro que foi purificado com o uso de cromatografia em gel de sílica rápida (Combiflash, coluna de 24 g, gradiente de 0 a 5% de metanol/cloreto de metileno) para fornecer amida B. ESI-MS m/z: 459,4 $[M+H]^+$.

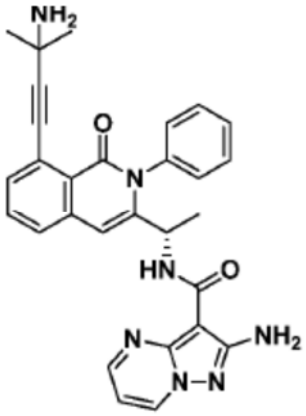
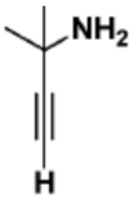
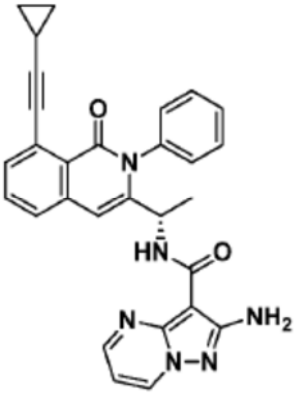
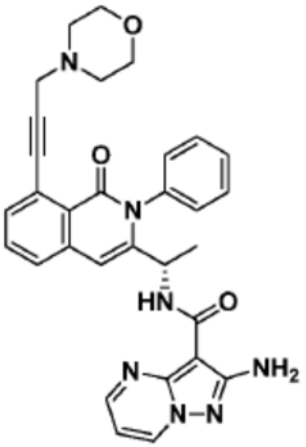
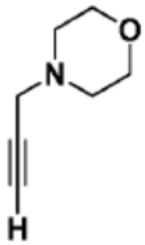
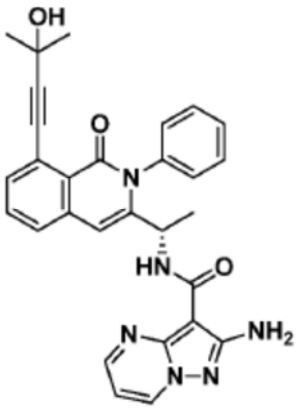
[0832] A amida B foi colocada em um tubo vedado (0,67 mmol, 1,0 equiv) seguida por diclorobis(acetonitrila)paládio (15% em mol), X-Phos (45% em mol) e carbonato de césio (3,0 equiv), Propionitrilo (5 ml) foi adicionado, e a mistura foi borbulhada com Ar por 1 min.

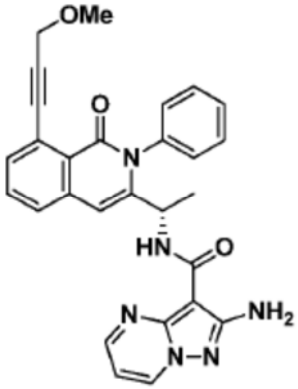
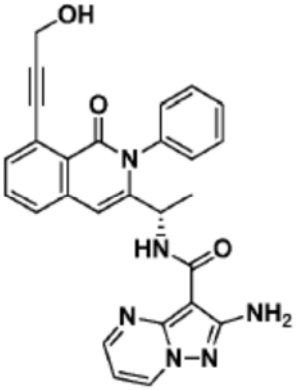
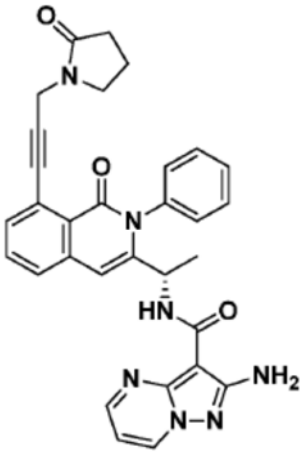
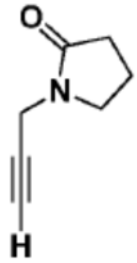
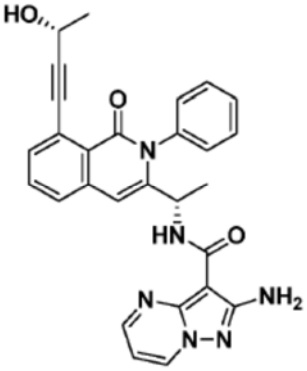
4-Etinil-1-metil-1H-pirazol (1,24 equiv) foi adicionado, e a mistura laranja resultante foi vedada e agitada em um banho de óleo a 85 °C por 1,5 hora. Permitiu-se que a mistura preta acastanhada resultante fosse resfriada, em tal ponto, que não havia mais SM pela análise por LC/MS. A mistura foi, então, filtrada através de um tamponador curto de algodão com o uso de acetonitrila e cloreto de metileno. OS filtrados combinados foram concentrados em gel de sílica e purificados com o uso de cromatografia em gel de sílica rápida (Combiflash, coluna de 4 g, gradiente de 0 a 5% de cloreto de metileno/metanol). O material resultante foi adicionalmente purificado por HPLC de fase inversa (15 a 90% de acetonitrila com 0,1% de ácido fórmico/água com 0,1% de água fórmica) para fornecer o composto 4 desejado. ESI-MS m/z: 529,5 $[M+H]^+$.

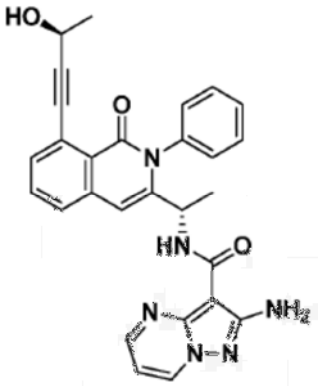
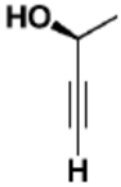
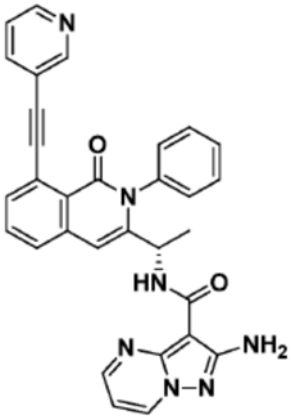
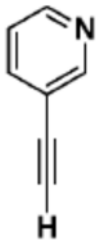
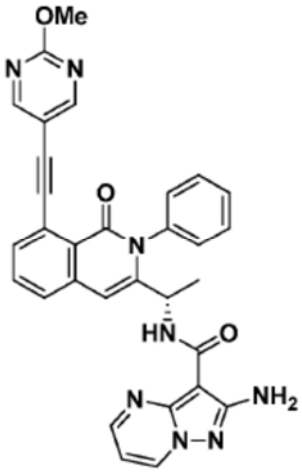
[0833] Os compostos a seguir foram preparados de maneira análoga. Os alcinos ou eram comercialmente disponíveis ou foram preparados com o uso do Método I, J ou K conforme descrito no presente documento.

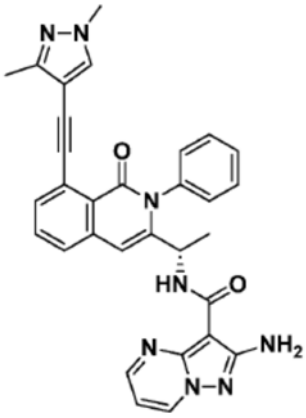
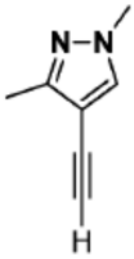
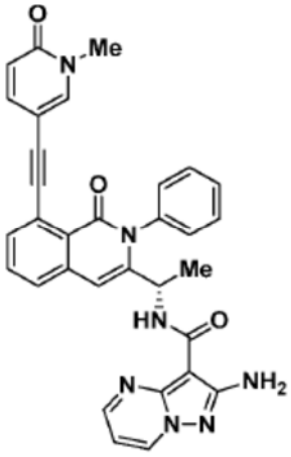
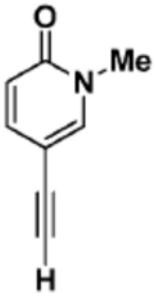
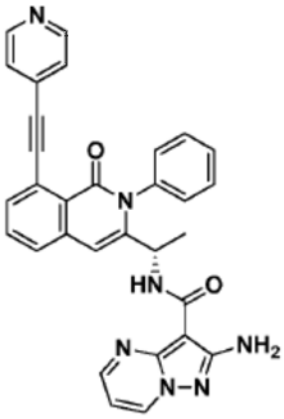
Composto Nº	**Estrutura**	**Alcino**	**ESI-MS m/z**
Composto 2			491,1 $[M+H]^+$

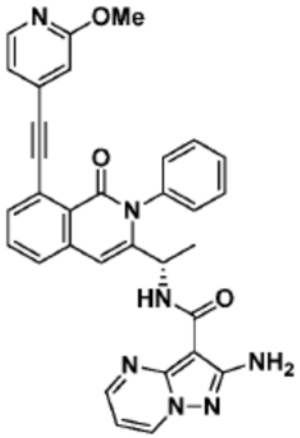
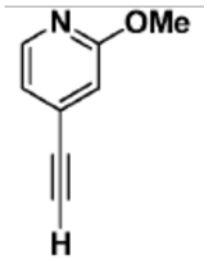
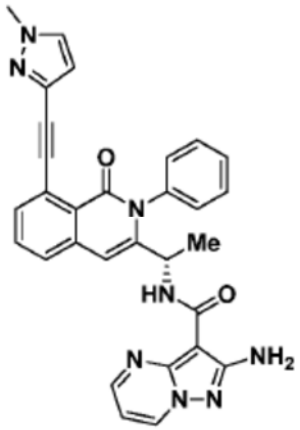
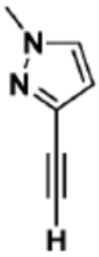
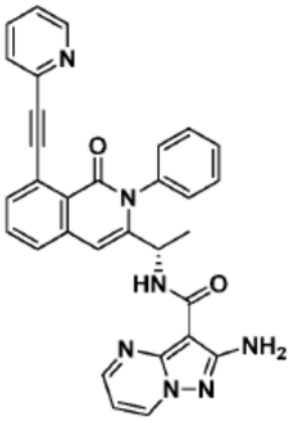
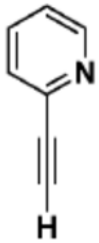
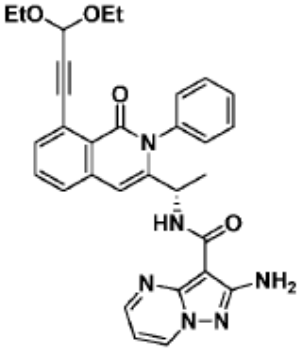
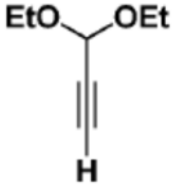
Composto Nº	Estrutura	Alcino	ESI-MS m/z
Composto 5			525,5 $[M+H]^+$
Composto 6			556,3 $[M+H]^+$
Composto 7			529,5 $[M+H]^+$

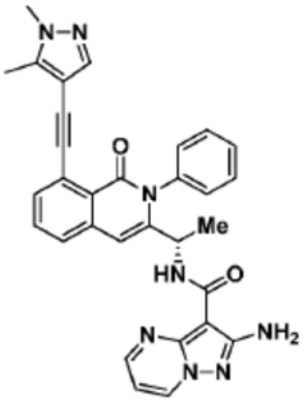
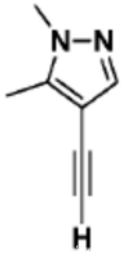
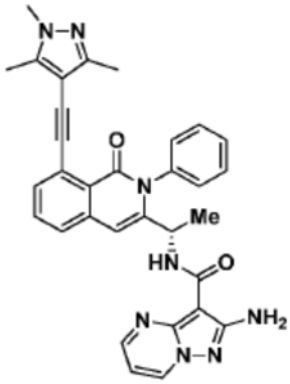
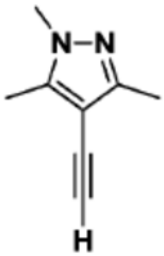
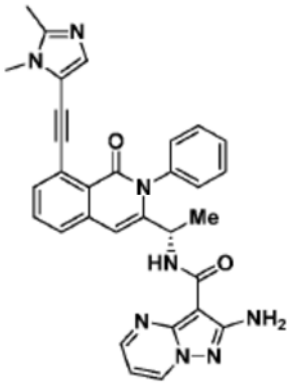
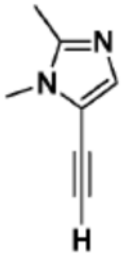
Composto Nº	Estrutura	Alcino	ESI-MS m/z
Composto 8			506,1 $[M+H]^+$
Composto 9			489,4 $[M+H]^+$
Composto 10		 Sintetizado de acordo com o Método K	548,6 $[M+H]^+$
Composto 11			507,1 $[M+H]^+$

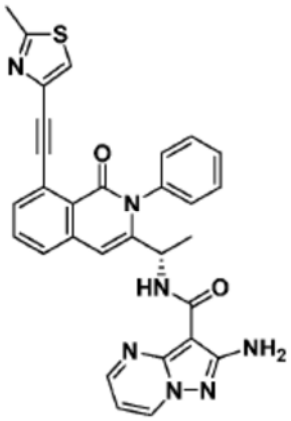
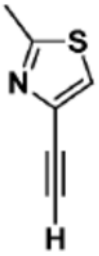
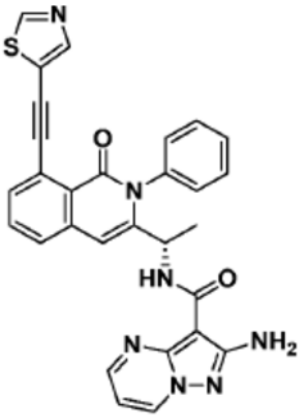
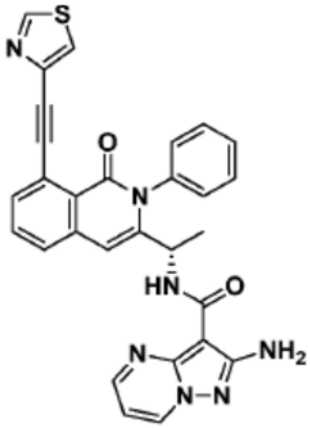
Composto Nº	Estrutura	Alcino	ESI-MS m/z
Composto 12			493,1 $[M+H]^+$
Composto 13			479,1 $[M+H]^+$
Composto 14			546,5 $[M+H]^+$
Composto 15			493,4 $[M+H]^+$

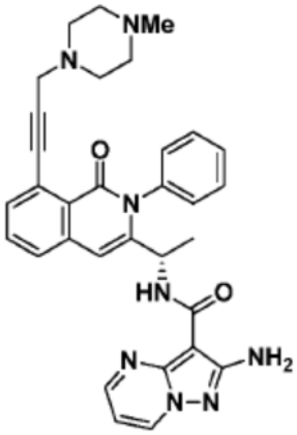
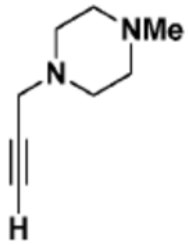
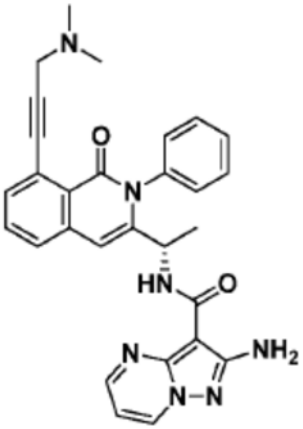
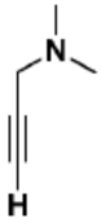
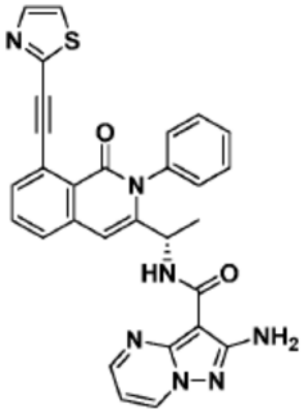
Composto Nº	Estrutura	Alcino	ESI-MS m/z
Composto 16			493,4 $[M+H]^+$
Composto 17			526,5 $[M+H]^+$
Composto 18		Sintetizado de acordo com o Método I	557,1 $[M+H]^+$

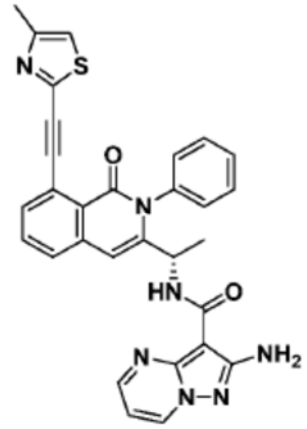
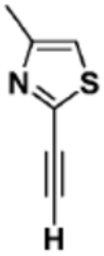
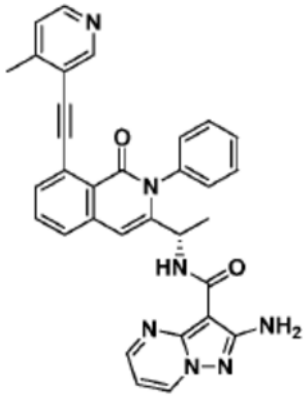
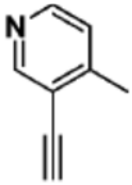
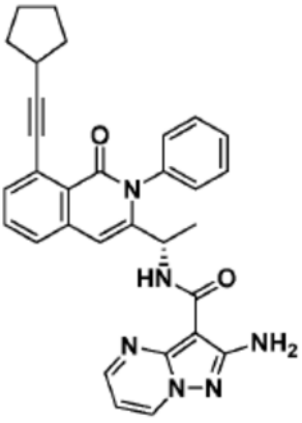
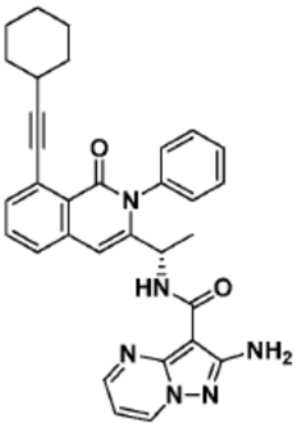
Composto Nº	Estrutura	Alcino	ESI-MS m/z
Composto 19		 Sintetizado de acordo com o Método I	543,2
Composto 20		 Sintetizado de acordo com o Método I	556,2 $[M+H]^+$
Composto 26			526,3 $[M+H]^+$

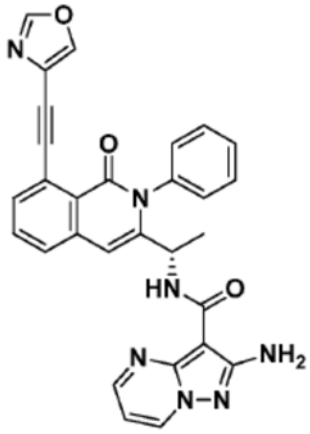
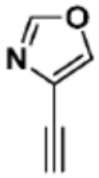
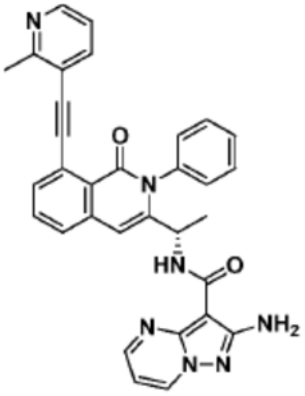
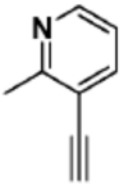
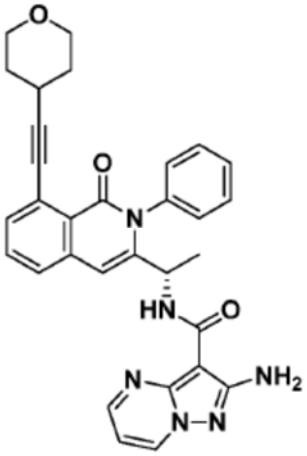
Composto Nº	Estrutura	Alcino	ESI-MS m/z
Composto 28		 Sintetizado de acordo com o Método J	556,3 $[M+H]^+$
Composto 30		 Sintetizado de acordo com o Método J	529,4 $[M+H]^+$
Composto 32			526,4 $[M+H]^+$
Composto 34			505,3 $[M+H(-OEt)]^+$

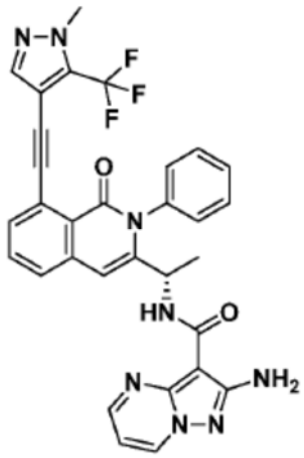
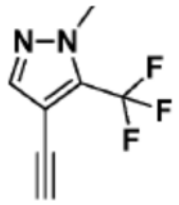
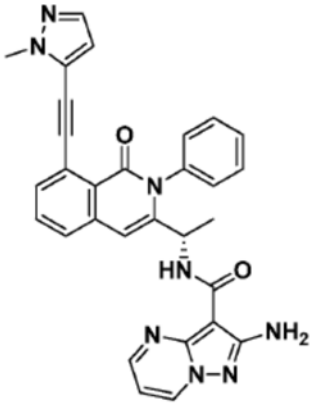
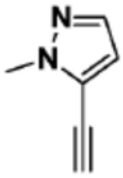
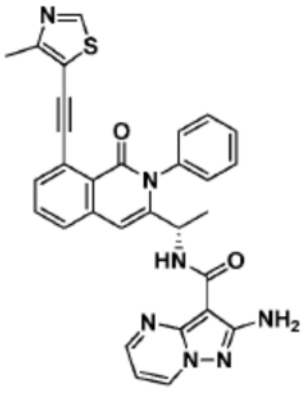
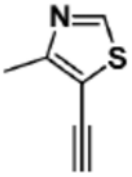
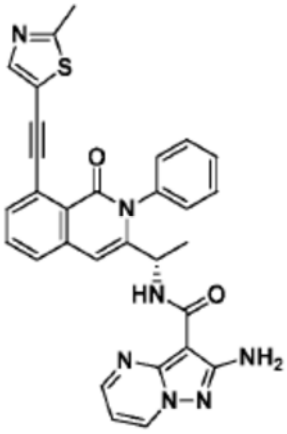
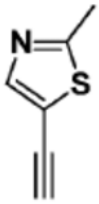
Composto Nº	Estrutura	Alcino	ESI-MS m/z
Composto 35		 Sintetizado de acordo com o Método J	543,4 $[M+H]^+$
Composto 37		 Sintetizado de acordo com o Método J	557,4 $[M+H]^+$
Composto 38		 Sintetizado de acordo com o Método J Sintetizado de acordo com o Método J	543,4 $[M+H]^+$

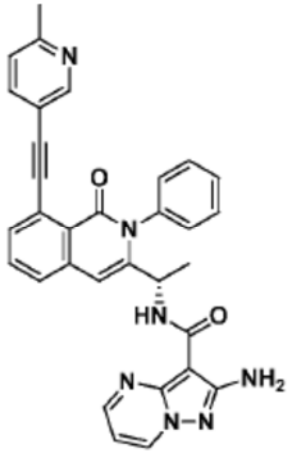
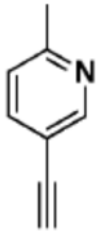
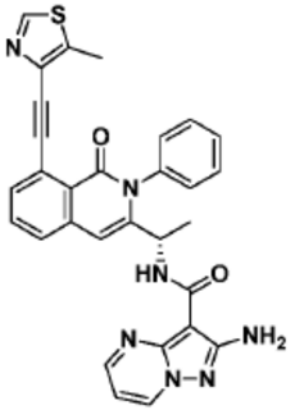
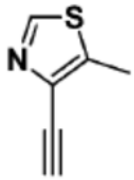
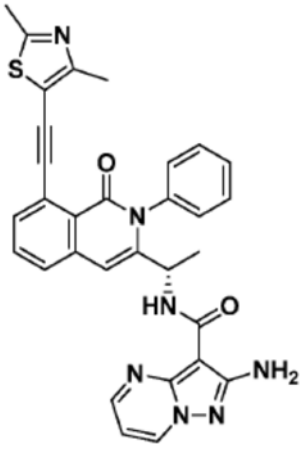
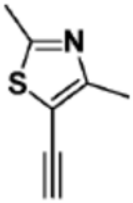
Composto Nº	Estrutura	Alcino	ESI-MS m/z
Composto 40		 Sintetizado de acordo com o Método J	546,6 $[M+H]^+$
Composto 41		Sintetizado de acordo com o Método J	532,6 $[M+H]^+$
Composto 54		Sintetizado de acordo com o Método K	532,6 $[M+H]^+$

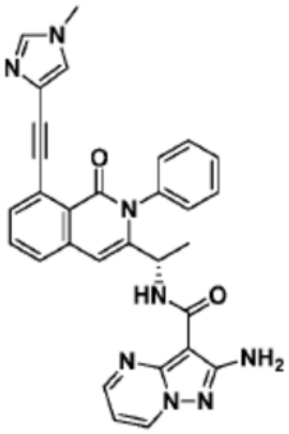
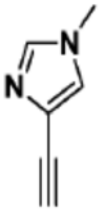
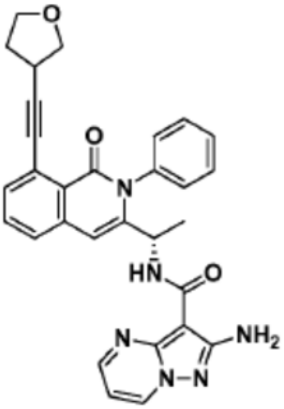
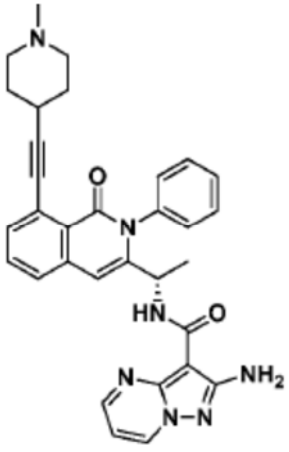
Composto Nº	Estrutura	Alcino	ESI-MS m/z
Composto 56			561,7 $[M+H]^+$
Composto 57			506,6 $[M+H]^+$
Composto 59		Sintetizado de acordo com o Método J	532,5 $[M+H]^+$

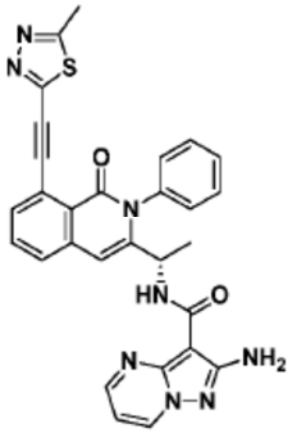
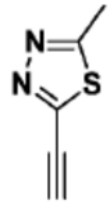
Composto Nº	Estrutura	Alcino	ESI-MS m/z
Composto 60		 Sintetizado de acordo com o Método J	545,6 $[M+H]^+$
Composto 61		 Sintetizado de acordo com o Método J	540,3 $[M+H]^+$
Composto 64			517,6 $[M+H]^+$
Composto 65			531,6 $[M+H]^+$

Composto Nº	Estrutura	Alcino	ESI-MS m/z
Composto 66		 Sintetizado de acordo com o Método J	516,5 $[M+H]^+$
Composto 67		 Sintetizado de acordo com o Método J	540,3 $[M+H]^+$
Composto 27			533,5 $[M+H]^+$

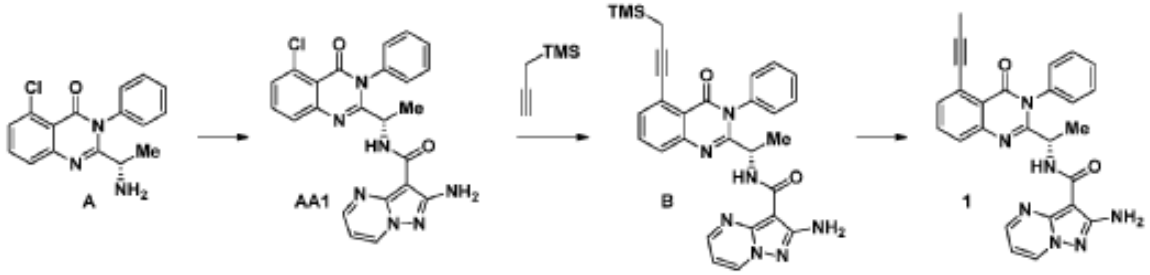
Composto Nº	Estrutura	Alcino	ESI-MS m/z
Composto 69		 Sintetizado de acordo com o Método J	597,2 $[M+H]^+$
Composto 73		 Sintetizado de acordo com o Método J	529,2 $[M+H]^+$
Composto 75		 Sintetizado de acordo com o Método J	546,2 $[M+H]^+$
Composto 76		 Sintetizado de acordo com o Método J	546,2 $[M+H]^+$

Composto Nº	Estrutura	Alcino	ESI-MS m/z
Composto 77		 Sintetizado de acordo com o Método J	540,3 $[M+H]^+$
Composto 78		 Sintetizado de acordo com o Método J	546,2 $[M+H]^+$
Composto 79		 Sintetizado de acordo com o Método J	560,1 $[M+H]^+$

Composto Nº	Estrutura	Alcino	ESI-MS m/z
Composto 81		 Sintetizado de acordo com o Método J	529,0 $[M+H]^+$
Composto 84			519,4 $[M+H]^+$
Composto 85		Sintetizado de acordo com o Método J	546,5 $[M+H]^+$

Composto Nº	Estrutura	Alcino	ESI-MS m/z
Composto 86		 Sintetizado de acordo com o Método J	547,0 $[M+H]^+$

EXEMPLO 2

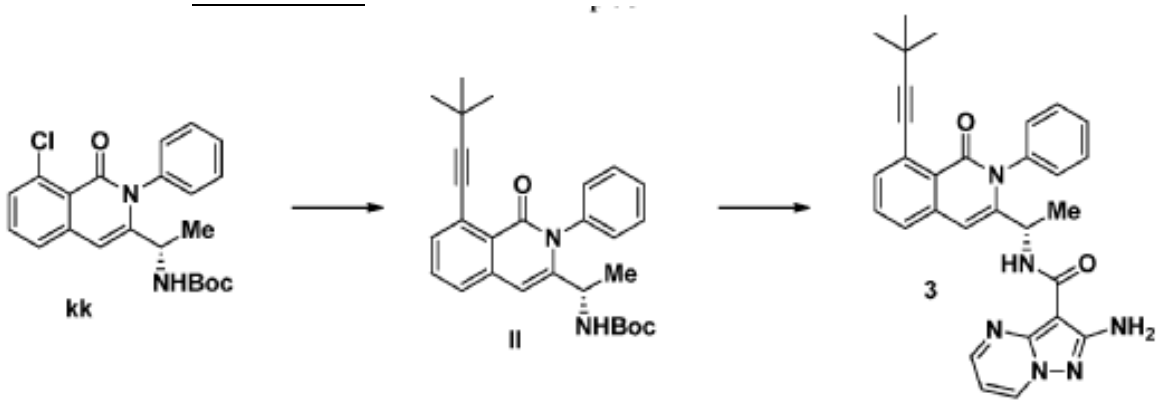


[0834] O composto A foi preparado de acordo com o Método F. O mesmo foi convertido no composto AA1 com o uso do procedimento análogo para o composto B no Exemplo 1. O composto 1 foi, então, preparado a partir do composto AA1 em duas etapas de acordo com os procedimentos a seguir: O composto AA1 (0,55 mmol, 1,0 equiv), $PdCl_2(MeCN)_2$ (10% em mol), X-Phos (30% em mol) e carbonato de césio (2,6 equiv) foram suspensos em proprionitrilo (4 ml). A mistura foi borbulhada com Ar por 25 min, após isso, trimetil(propargil)silano (1,3 equiv) foi adicionado, e a reação foi vedada e aquecida a 90 °C. Permitiu-se que a mistura fosse aquecida por 4,5 horas, após isso, a mesma foi resfriada e dividida entre acetato de etila e água. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com

acetato de etila (2x). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de sódio e concentradas em gel de sílica (2 g). O material cru foi, então, purificado com o uso de cromatografia em gel de sílica rápida (ISCO Combiflash, 12 g de Si, gradiente de 10 a 55% de acetona/cloreto de metileno) para fornecer uma mistura de composto B e composto desprotegido 1.

[0835] A mistura (0,23 mmol, 1,0 equiv) foi dissolvida novamente em tetraidrofurano anidro (6 ml). TBAF em THF (1,0 M, 1,2 equiv) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada à TA por 45 min até a conversão completa no composto 1 pela análise por TLC. A reação foi, então, concentrada em gel de sílica (1 g) e purificada por cromatografia em gel de sílica rápida (Interchim, siliciclo de HP de 25 g de Si, gradiente de 14 a 45% de acetona/cloreto de metileno) para fornecer o composto 1. ESI-MS m/z: 464,1 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 3

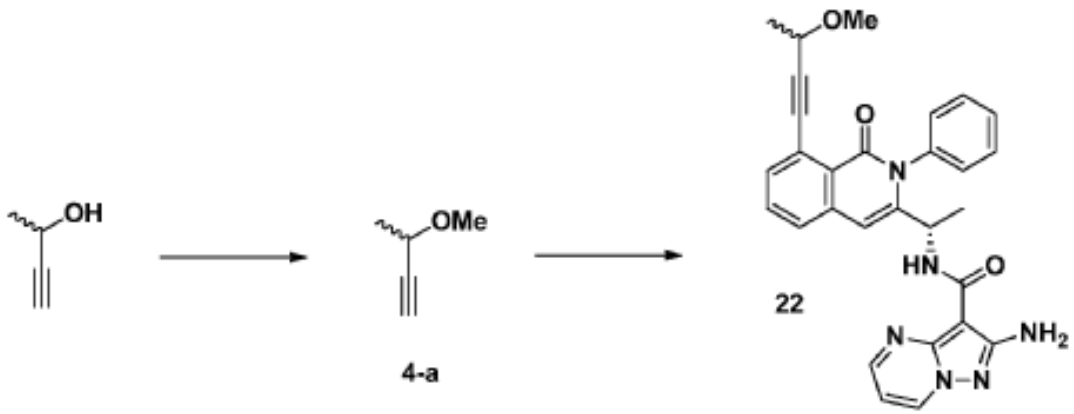


[0836] O composto kk foi preparado a partir do composto A (exemplo 2) sob condições de proteção de Boc padrão. O mesmo foi, então, convertido no composto II com o uso do procedimento de acoplamento análogo para o composto B

no Exemplo 2, exceto que 3,3-dimetilbut-1-ino foi usado no lugar de trietilsililacetileno para fornecer o composto II. O composto kk foi preparado a partir do composto 1 de maneira análoga ao composto gg no Exemplo ZZ. O mesmo foi, então, convertido no composto II com o uso do procedimento análogo para o composto há no Exemplo ZZ, exceto que 3,3-dimetilbut-1-ino foi usado no lugar de trietilsililacetileno para fornecer o composto II.

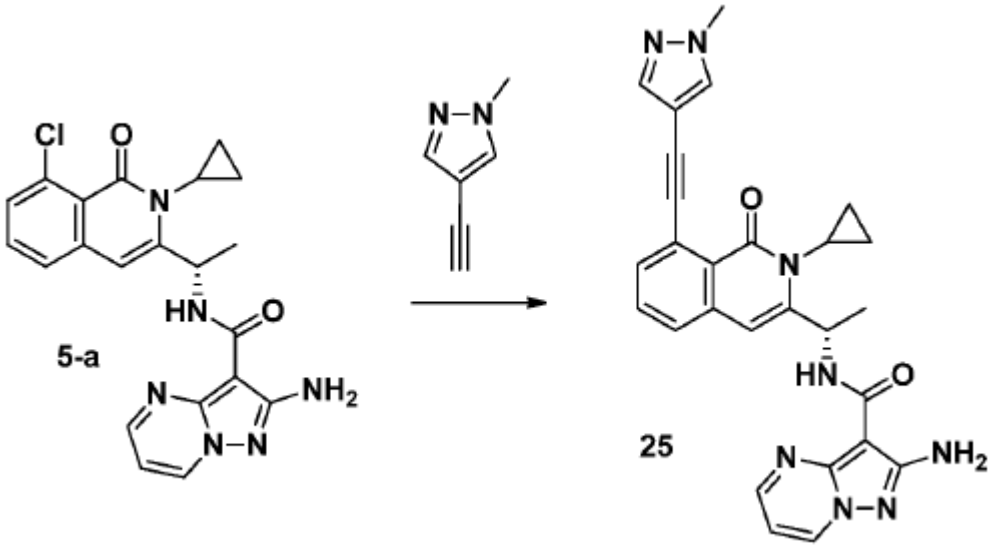
[0837] O composto II (0,094 mmol, 1,0 equiv) foi dissolvido em cloreto de metileno anidro (2 ml). Ácido trifluoroacético (400 ul, 55 equiv) foi adicionado, e permitiu-se que a reação fosse agitada à TA por 2 horas até o ponto em que não havia mais SM pela análise por LC/MS. A reação foi cuidadosamente arrefecida com solução de bicarbonato de sódio e a camada aquosa foi extraída com cloreto de metileno (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas. O material cru foi purificado com o uso de cromatografia de fase inversa (Interchim, gradiente de acetonitrila e água com 0,1% de ácido fórmico) para fornecer a amina livre que foi, então, acoplada ao ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico com o uso do Método D seguido pela desproteção de Boc novamente com o uso das condições análogas do Exemplo 11 para fornecer o composto 3 desejado. ESI-MS m/z: 505,1 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 4



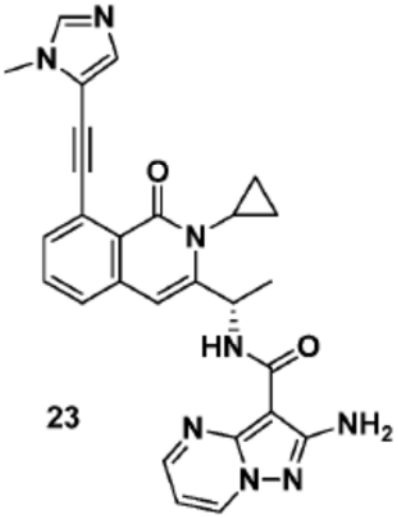
[0838] Uma solução de 3-butin-2-ol (10 ml, 128 mmoles) em *N,N*-dimetilformamida (20 ml) foi adicionada ao longo de 30 minutos a uma pasta fluida agitada de hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral (7,65 g, 2,5 equiv) em *N,N*-dimetilformamida (100 ml) a 0 °C sob uma atmosfera de argônio. Após 30 min, sulfato de dimetila (1,5 equiv) foi adicionado ao longo de 30 min a 0 °C. A mistura foi, então, agitada por 30 min a 0 °C, após isso, ácido acético foi lentamente adicionado (1,05 equiv), e permitiu-se que a reação fosse aquecida à temperatura ambiente durante agitação por mais 2 horas. O produto foi isolado da destilação fracionada diretamente a partir da mistura de reação (58 a 63 °C) para fornecer éter 4-a que foi usado diretamente na próxima etapa. O composto 4-a foi, então, acoplado ao composto A com o uso de condições de Sonogashira análogas ao Exemplo 1 para gerar o composto 22. ESI-MS m/z: 507,5 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 5



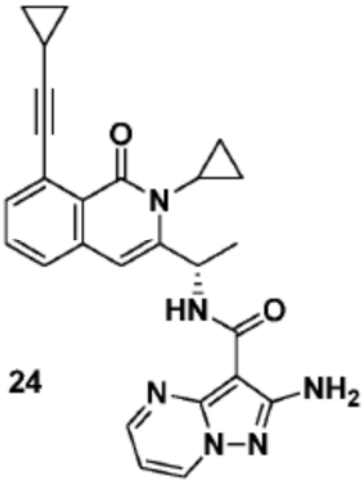
[0839] O Composto 25 foi preparado de maneira análoga ao Composto B no Exemplo 1. O mesmo foi, então, acoplado a 4-etinil-1-metil-1H-pirazol com o uso das condições de Sonogashira no Exemplo 1 para fornecer o Composto 25. ESI-MS m/z: 493,4 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 6



[0840] O Composto 23 foi preparado de maneira análoga ao Composto 25 no Exemplo 5, exceto que 5-etinil-1-metil-1H-imidazol foi usado no lugar de 4-etinil-1-metil-1H-pirazol. ESI-MS m/z: 493,4 $[M+H]^+$.

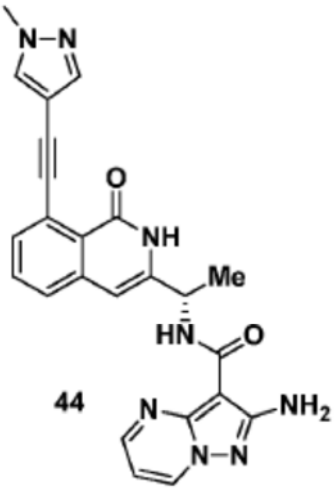
EXEMPLO 7



24

[0841] O Composto 24 foi preparado de maneira análoga ao Composto 25 no Exemplo 5, exceto que etinilciclopropano foi usado no lugar de 4-etinil-1-metil-1H-pirazol. ESI-MS m/z: 453,4 $[M+H]^+$.

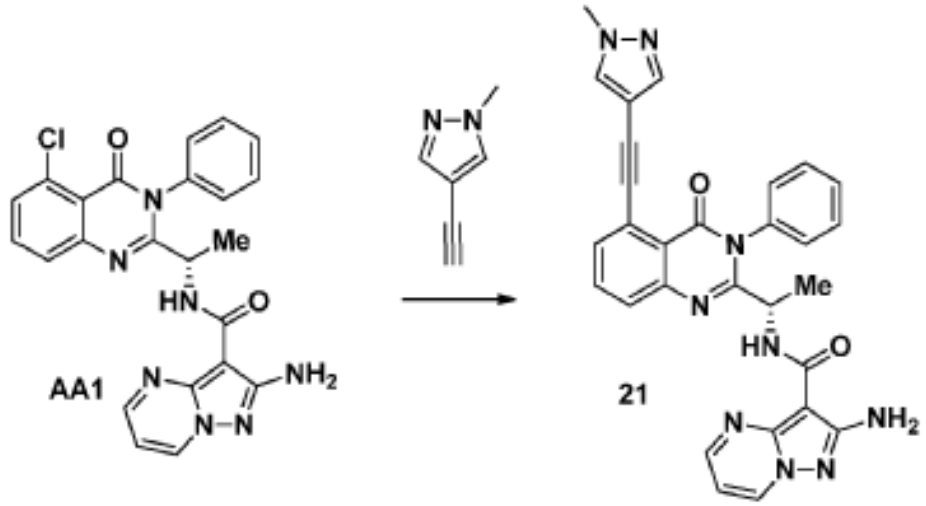
EXEMPLO 8



44

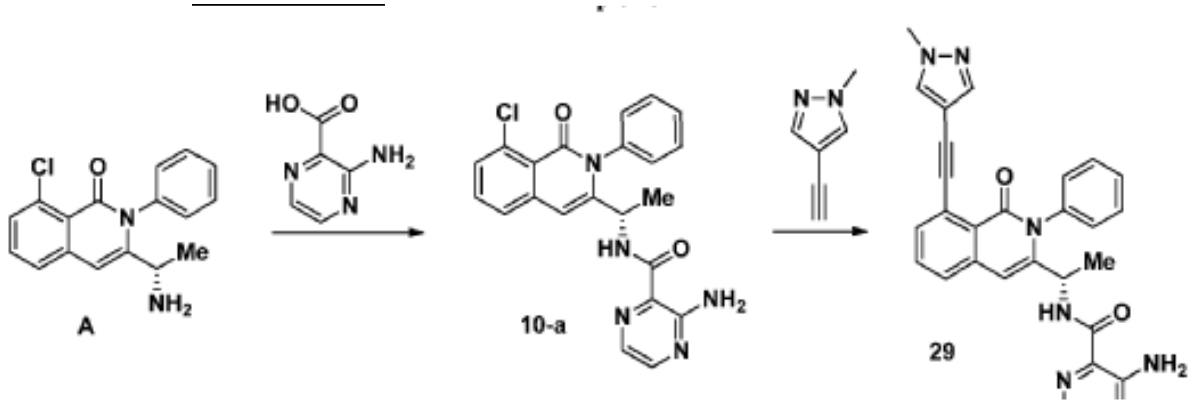
[0842] O composto 44 foi isolado como um subproduto do Exemplo 5. ESI-MS m/z: 453,4 $[M+H]^+$

EXEMPLO 9



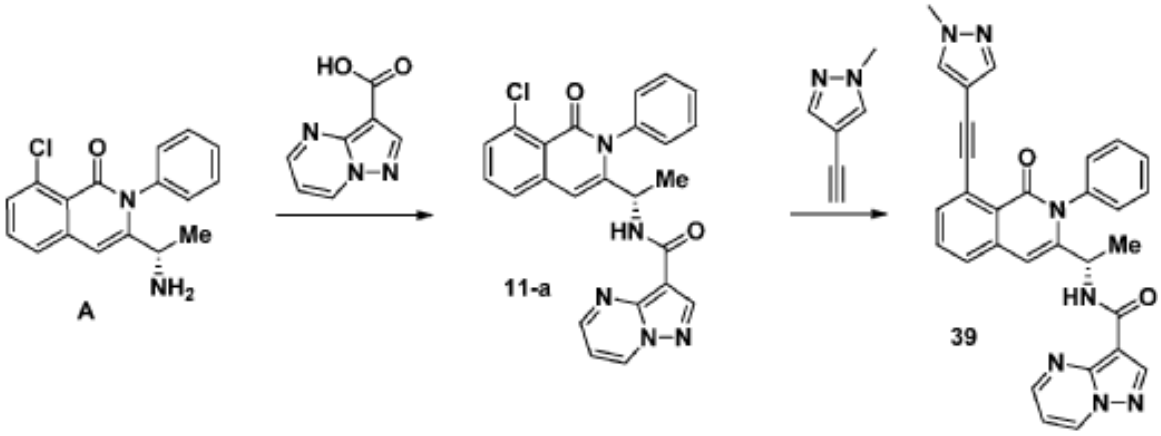
[0843] O Composto 21 foi preparado a partir do composto AA1 com o uso de condições de acoplamento análogas para a preparação do composto 4 no Exemplo 1. ESI-MS m/z: 530,2 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 10



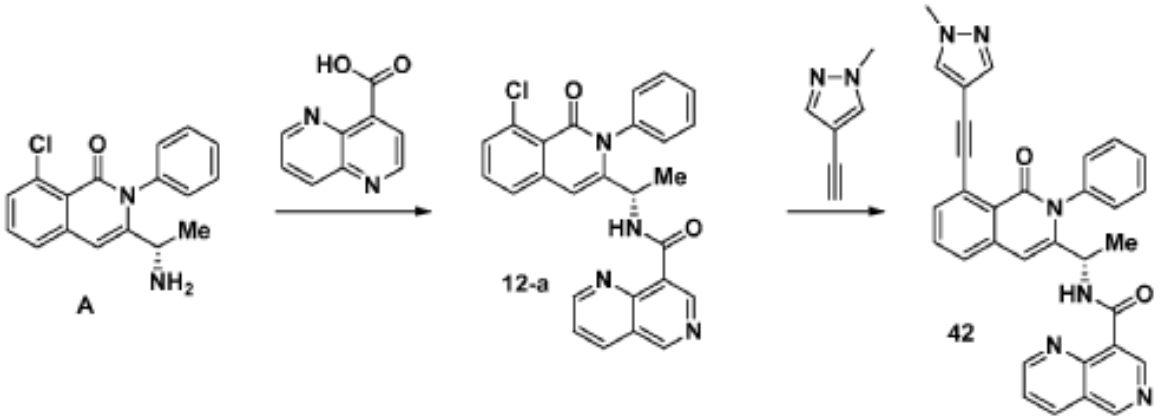
[0844] Ácido 3-Aminopirazina-2-carboxílico foi acoplado ao composto A com o uso do Método D para fornecer o composto 10-a. O mesmo foi, então, convertido no composto 29 com o uso de condições de acoplamento análogas para a preparação do composto 4 no Exemplo 1. ESI-MS m/z: 490,3 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 11



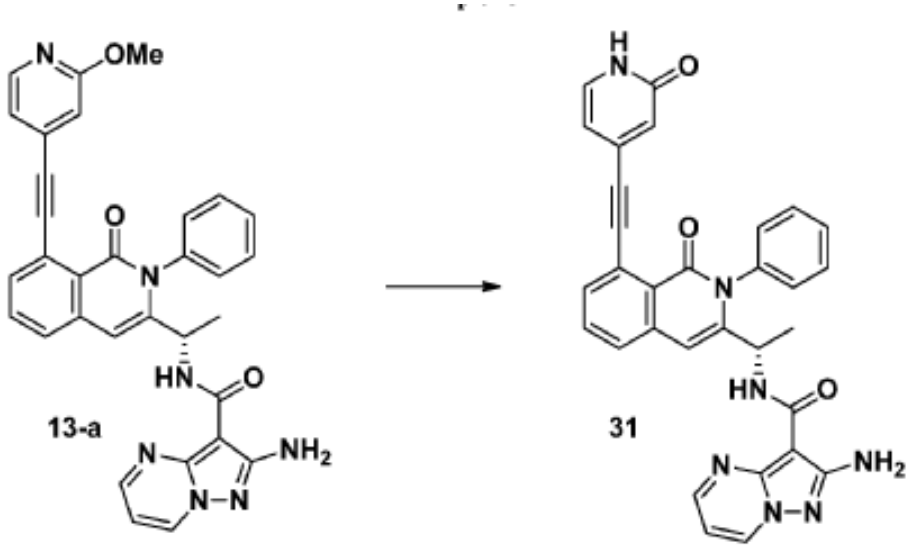
[0845] Ácido pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico foi acoplado ao composto A com o uso do Método D para fornecer o composto 11-a. O mesmo foi, então, convertido no composto 39 com o uso de condições de acoplamento análogas para a preparação do composto 4 no Exemplo 1. ESI-MS m/z: 514,4 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 12



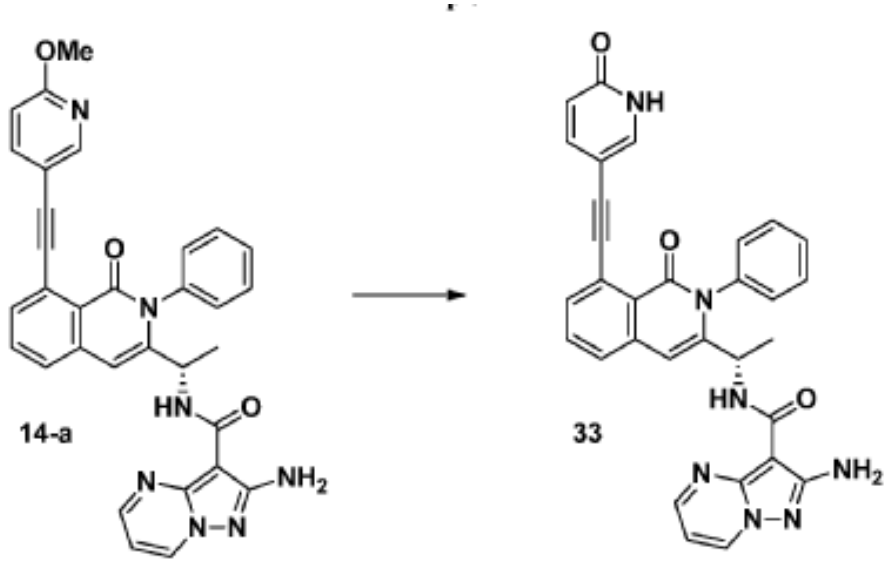
[0846] Ácido 1,5-naftiridina-4-carboxílico foi acoplado ao composto A com o uso do Método D para fornecer o composto 12a. O mesmo foi, então, convertido no composto 42 com o uso de condições de acoplamento análogas para a preparação do composto 4 no Exemplo 1. ESI-MS m/z: 525,3 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 13



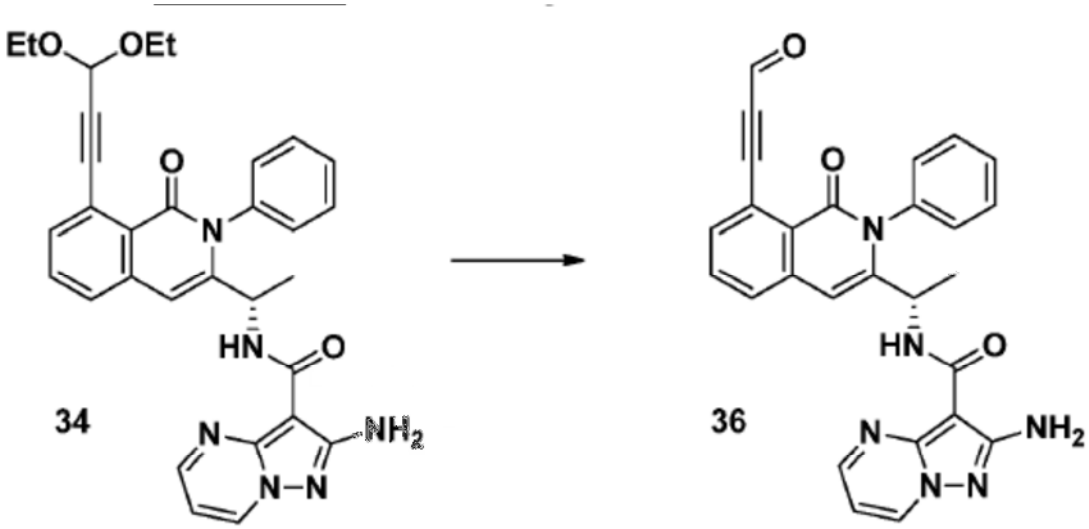
[0847] O composto 13-a (0,058 mmol, 1,0 equiv) foi dissolvido em acetonitrila anidro (2 ml). Iodeto de sódio (1,5 equiv) foi adicionado seguido por TMS-C1 (1,5 equiv), após tal ponto, a solução se transformou em uma suspensão amarela. A mistura foi, então, aquecida a 65 °C por 5 horas, após isso, não havia mais material de partida pela análise por LC/MS. Permitiu-se que a reação fosse resfriada e vertida em água (4 ml) e agitada por 15 min, após isso, a mesma foi dividida entre água e cloreto de metileno. A camada orgânica foi, então, seca e concentrada. O material cru foi purificado com o uso de HPLC de fase inversa (Interchim, gradiente de 10 a 90% de acetonitrila/água com 0,1% de ácido fórmico) para fornecer o composto 31 desejado. ESI-MS m/z: 542,4 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 14



[0848] O composto 33 foi preparado a partir do composto 14-a com o uso das condições análogas como no Exemplo 13. ESI-MS m/z: 542,4 $[M+H]^+$.

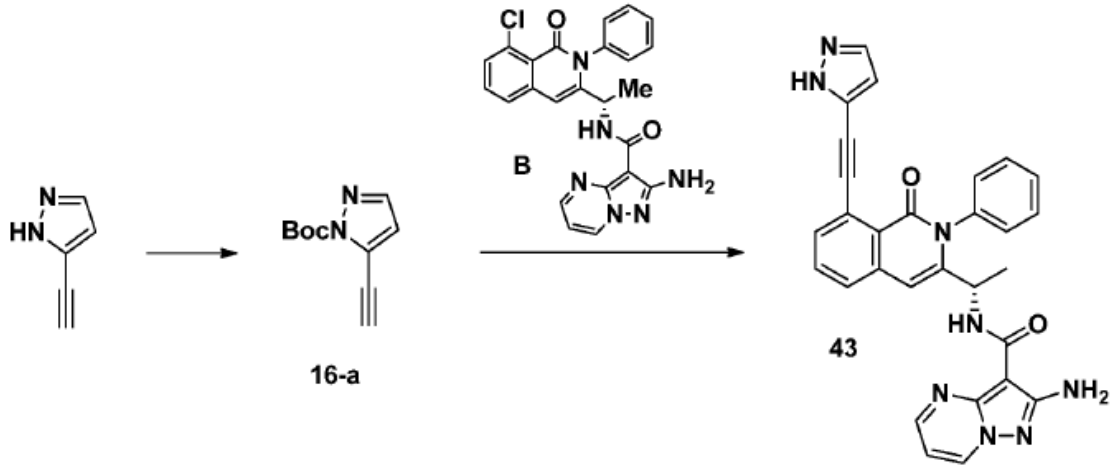
EXEMPLO 15



[0849] O composto 34 (0,47 mmol, 1,0 equiv) foi dissolvido em acetona (5 ml) e água (4 ml). Ácido p-tolueno sulfônico (25% em mol) foi adicionado, e a mistura turva foi aquecida a 50 °C. Permitiu-se, então, que a mistura fosse resfriada, após isso, a maior parte do solvente foi removida sob vácuo. O resíduo foi, então, dividido entre cloreto de metileno e bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica

foi separada e adsorvida em SiO_2 (3 g), após isso, a mesma foi purificada por cromatografia em gel de sílica rápida (ISCO, coluna de Si de 24 g, gradiente de 25 a 100% de acetato de etila/hexanos) para fornecer o aldeído desejado 36. ESI-MS m/z: 477,2 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 16

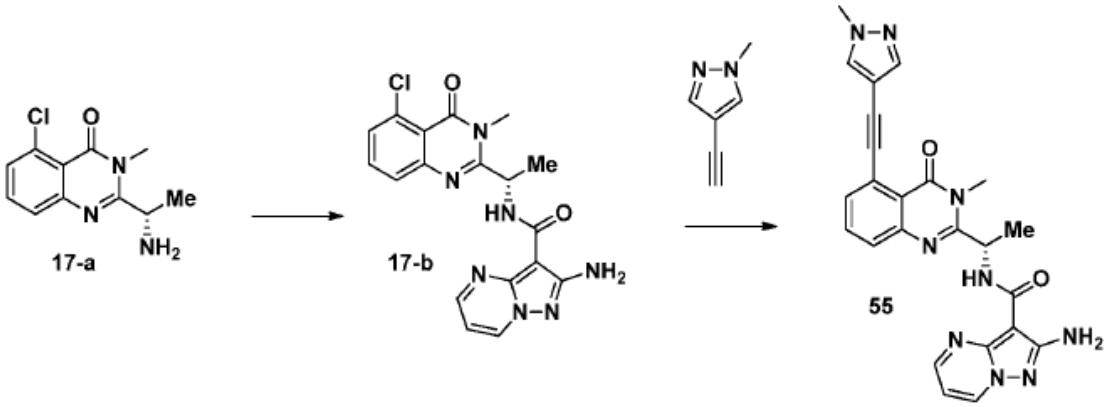


[0850] 5-Etinil-1H-pirazol (1,1 mmol, 1,0 equiv) foi dissolvido em cloreto de metileno (10 ml). Trietilamina (3,0 equiv) e anidrido de Boc (1,0 equiv) foram, então, adicionados, e permitiu-se que a reação fosse agitada por 2 horas. A água (100 ml) foi adicionada, e a mistura foi transferida para um funil separador. As camadas foram separadas, e a camada de água foi lavada com água (2 x 20 ml). As camadas orgânicas foram secas sobre $MgSO_4$ e concentradas para fornecer alcino 16-a que foi usado diretamente na próxima etapa.

[0851] Um frasco de pressão (15 ml) foi carregado com o composto B (0,22 mmol, 1,0 equiv), X-Phos (45% em mol), diclorobis(acetonitrila)Pd (15% em mol) e carbonato de césio (1,1 equiv) sob um fluxo de N_2. Propionitrilo (3 ml) foi adicionado e a solução foi

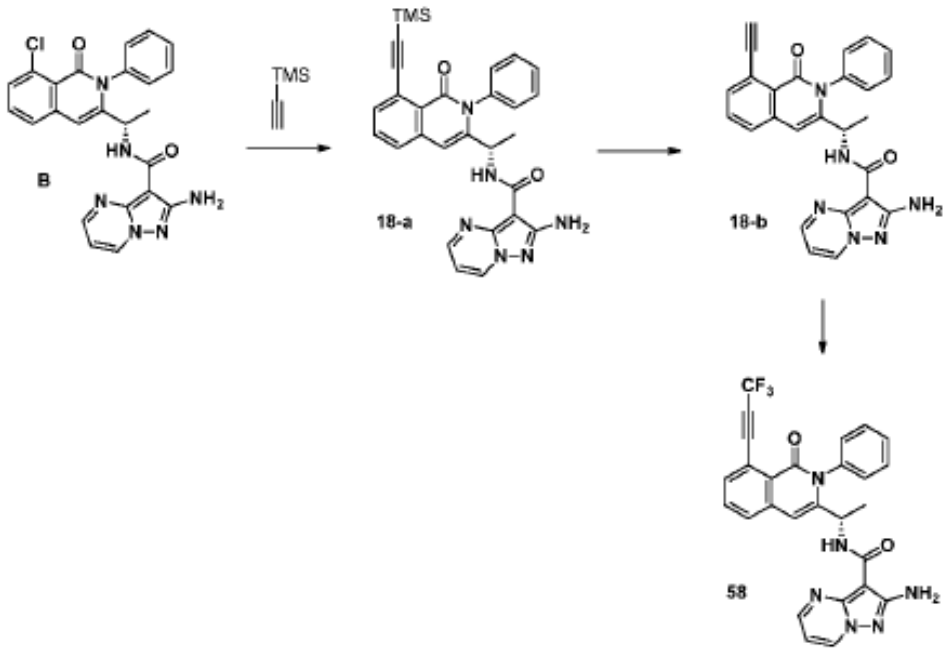
borbulhada com Ar por 1 min. Alcino 16-a (2,5 equiv) foi, então, adicionado seguido por anidrido de Boc (1,0 equiv), e a reação foi vedada e aquecida a 100 °C por 1 hora. A reação foi, então, filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido novamente em cloreto de metileno (3 ml), após o qual, ácido trifluoroacético (800 ul) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 1 hora. A reação foi, então, concentrada em gel de sílica e purificada por cromatografia em gel de sílica rápida (gradiente de 0 a 30% de metanol/cloreto de metileno) para fornecer o composto 43. ESI-MS m/z: 515,4 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 17



[0852] O composto 17-a foi preparado de acordo com o Método F. O mesmo foi, então, convertido no composto 55 de maneira análoga ao composto 21 no Exemplo 9. ESI-MS m/z: 468,3 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 18



[0853] Um tubo vedado (30 ml) foi carregado com o composto B (0,69 mmol, 1,0 equiv), diclorobis(acetonitrila)paládio (10% em mol), X-Phos (30% em mol) e carbonato de césio (1,5 equiv). Acetonitrilo (10 ml) foi adicionado seguido pelo adicional de etiniltrimetilsilano (0,4 ml), e a mistura foi purgada com Ar por 1 min. A reação foi, então, vedada e aquecida em um banho de óleo a 85 °C. Após 45 min, uma alíquota adicional de etiniltrimetilsilano (1,0 ml) foi adicionada e reaquecida a 75 °C por 14 horas, após isso, não havia mais material de partida pela análise por LC/MS. A mistura foi filtrada e concentrada em gel de sílica e purificada por cromatografia em gel de sílica rápida (Combiflash, coluna de 12 g, gradiente de 0 a 5% de metanol/cloreto de metileno) para fornecer o composto 18-a.

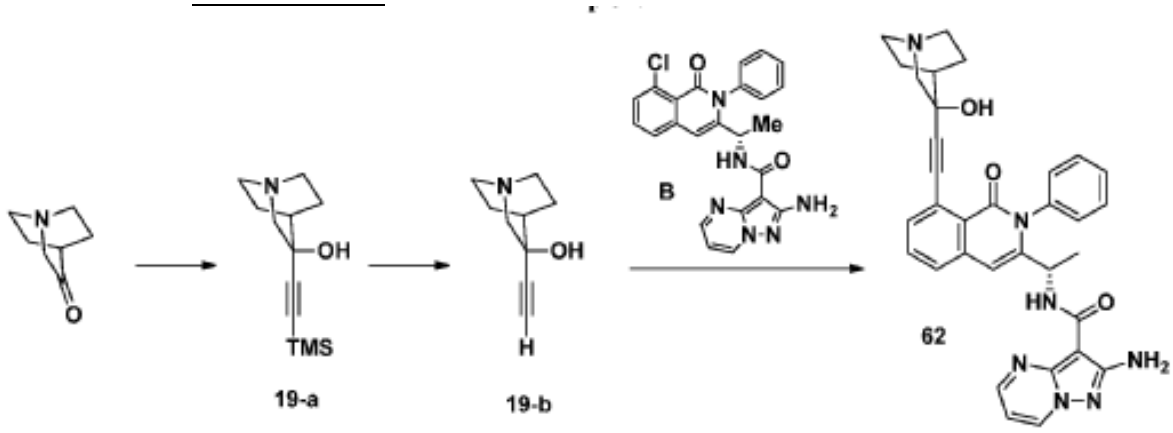
[0854] O composto 18-a (0,57 mmol, 1,0 equiv) foi dissolvido em tetraidrofurano (4 ml). Uma solução de TBAF em tetraidrofurano (0,8 ml, 1,0 M) foi adicionada, e a

mistura foi agitada à TA por 1 hora, em tal ponto, o produto desprotegido foi observado como o pico desejado pela análise por LC/MS. A solução foi concentrada em gel de sílica e purificada com o uso de cromatografia em gel de sílica rápida (Combiflash, coluna de 12 g, gradiente de 0 a 5% de metanol/cloreto de metileno) para fornecer o composto 18-b.

[0855] Um RBF seco em forno com uma barra de agitação foi carregado com CuI (0,34 mmol, 1,0 equiv), 1, 10-fenantrolina (1,0 equiv) e KF (1,0 equiv). *N,N*-dimetilformamida seca (2 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada por 15 min sob uma atmosfera de ar. Trimetil(trifluorometil)silano (5,0 equiv) foi, então, adicionado, e a mistura foi aquecida a 100 °C sob uma atmosfera de ar. Uma solução de composto 18-b (1,0 equiv em 2 ml de N,N-dimetilformamida) foi adicionada ao longo do curso de 4 horas com o uso de uma bomba de seringa. Seguindo a conclusão da adição do composto 18-b, a reação foi agitada por mais 1,5 hora a 100 °C. Nesse ponto, permitiu-se que a reação fosse resfriada, após o qual, água (100 ml) foi adicionada, e a mistura foi extraída com cloreto de metileno (3x). Os compostos orgânicos combinados foram lavados com água, secos sobre sulfato de sódio e concentrados em gel de sílica, após o qual, o material foi purificado por cromatografia em gel de sílica rápida (Combiflash, coluna de 4 g, gradiente de 0 a 10% de metanol/cloreto de metileno). O material cru foi adicionalmente purificado por HPLC de fase inversa (Interchim, gradiente de 0 a 10% de acetonitrila:água com 0,1 % de ácido fórmico) para fornecer

o alcino 58 desejado. ESI-MS m/z: 517,5 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 19



[0856] Cloridrato de 3-quinuclidona (9,6 mmoles, 1,0 equiv) foi suspenso em cloreto de metileno (30 ml), e a solução de carbonato de potássio foi adicionada (1,0 M, 16 ml). A mistura foi agitada por 30 min, após os quais, a camada orgânica foi coletada, e a camada aquosa foi lavada com cloreto de metileno (3 x 20 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer a base livre correspondente.

[0857] Uma solução de etiniltrimetilsilano (10,6 mmoles, 1,1 equiv) em tetraidrofurano (10 ml) foi resfriada a -10 °C. n-Butil lítio (2,5 M em THF, 1,15 equiv) foi adicionado ao longo de 7 min. A reação foi agitada a -10 °C por 30 min, após isso, a mesma foi resfriada a -78 °C. 3-Quinuclidona (1,0 equiv em 20 ml de THF) foi adicionada ao frasco ao longo de um período de 20 min, agitada por mais 15 min, após os quais, o banho de resfriamento foi removido, e permitiu-se que a reação fosse agitada a 23 °C por 15 horas. A mistura foi, então, arrefecida bruscamente com cloreto de amônio saturado (50 ml) e extraída com acetato de etila (5 x

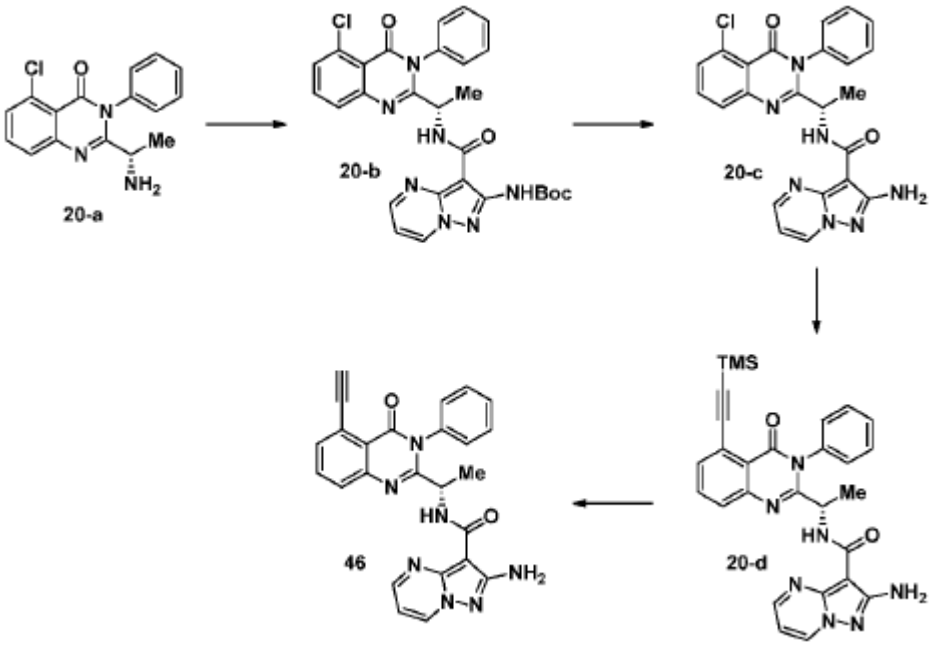
25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram, então, lavadas com água (1 x 20 ml) e salmoura (1 x 20 ml), secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida para fornecer alcino 19-a que foi usado diretamente na próxima etapa.

[0858] O composto 19-a (7,7 mmoles, 1,0 equiv) foi dissolvido em metanol (17 ml) e tratado com carbonato de potássio (1,05 equiv). Permitiu-se que a reação fosse agitada à temperatura ambiente por 4 horas, após isso, a mesma foi filtrada através de celite, lavando com 10% de metanol em cloreto de metileno. Os filtrados foram concentrados sob pressão reduzida à metade do volume e filtrados novamente, após isso, os mesmos foram completamente concentrados sob pressão reduzida. O material foi, então, dissolvido novamente em clorofórmio (30 ml) e lavado com salmoura saturada 50% (10 ml). A camada aquosa foi extraída com clorofórmio (3 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram, então, lavadas com salmoura (5 ml), secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto 19-b.

[0859] Um tubo vedado seco em forno foi carregado com diclorobis(acetonitrila)paládio (15% em mol), X-Phos (45% em mol) e carbonato de césio (1,2 equiv) seguido por propionitrilo (5 ml). O composto B (0,22 mmol, 1,0 equiv) foi adicionado, e a reação foi desgaseificada com Ar por 15 min. Alcino 19-b (3,0 equiv) foi adicionado como um sólido, e a mistura foi purgada por mais 1 min com Ar. O frasco foi, então, vedado e aquecido a 100 °C por 2,5 horas,

após isso, não havia mais material de partida pela análise por LC/MS. A mistura foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e adsorvido em uma razão de 1:4 de Si-Triamina e gel de sílica (1,5 g), após o qual, o mesmo foi purificado com o uso de cromatografia em gel de sílica rápida (Interchim, coluna de Si de 12 g, gradiente de 0 a 20% de amônia a 1 M em metanol/cloreto de metileno) para fornecer o composto 62 desejado. ESI-MS m/z: 574,6 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 20



[0860] O composto 20-a foi preparado de acordo com o Método F. O mesmo foi, então, acoplado ao ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico de acordo com o Método D para fornecer o composto 20-b. O grupo Boc foi desprotegido sob condições padrão com o uso de ácido trifluoroacético de acordo com o procedimento a seguir: O composto 20-b foi dissolvido em cloreto de metileno a 0,06 M. Ácido trifluoroacético (40

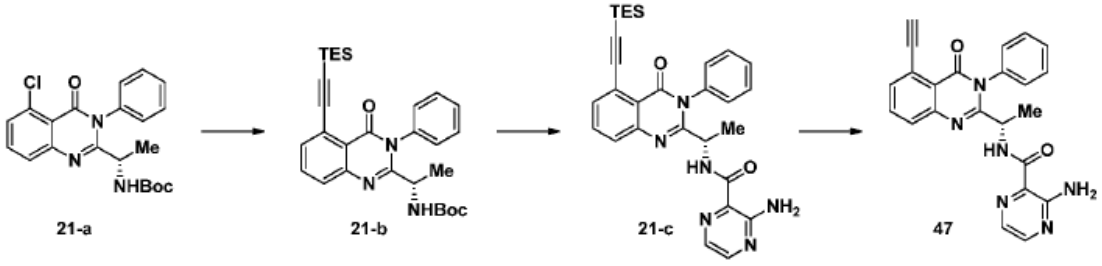
equiv) foi, então, adicionado e permitiu-se que a reação fosse agitada à temperatura ambiente por 30 min. A mistura foi, então, vertida em solução de bicarbonato de sódio saturada e extraída com cloreto de metileno (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 e concentradas para fornecer o composto 20-c que foi usado diretamente na próxima etapa.

[0861] Uma ampola foi, então, carregada com o composto 20-c (0,25 mmol, 1,0 equiv), carbonato de césio (3,0 equiv), $PdCl_2(CH_3CN)_2$ (30% em mol), X-Phos (15% em mol), propionitrilo (3 ml) e DMSO (0,5 ml). A mistura foi borbulhada com argônio por 10 min, após isso, TMS-acetileno (4,0 equiv) foi adicionado, e a reação foi vedada e aquecida a 100 °C por 2 horas, até que não houvesse mais material de partida conforme indicado pela análise por LC/MS. A reação foi, então, dividida entre acetato de etila e salmoura. A camada de água foi lavada com acetato de etila (1x). Os compostos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 e concentrados para fornecer o composto cru 20-d que foi usado diretamente na próxima etapa.

[0862] O composto 20-d (0,25 mmol, 1,0 equiv) foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml), após o qual, TBAF a 1 M em tetraidrofurano (4,0 equiv, 989 ul). Após 15 min, não havia mais SM pela análise por HPLC. A reação crua é, então, dividida entre cloreto de metileno e água. A camada aquosa foi primeiramente extraída com cloreto de metileno (2x) e, então, diluída com HCl a 1 N e extraída com acetato de etila (2x). Todas as camadas orgânicas foram secas sobre

Na_2SO_4 e concentradas para fornecer material cru que foi primeiramente purificado por cromatografia em gel de sílica rápida (siliciclo de HP de 25 g de Si junto à Interchim, gradiente de 30 a 100 de acetato de etila/hexanos) para fornecer material que foi adicionalmente purificado por HPLC (30 a 90% de metanol/0,1% de ácido trifluoroacético em água) para fornecer o composto 46. ESI-MS m/z: 450,3 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 21

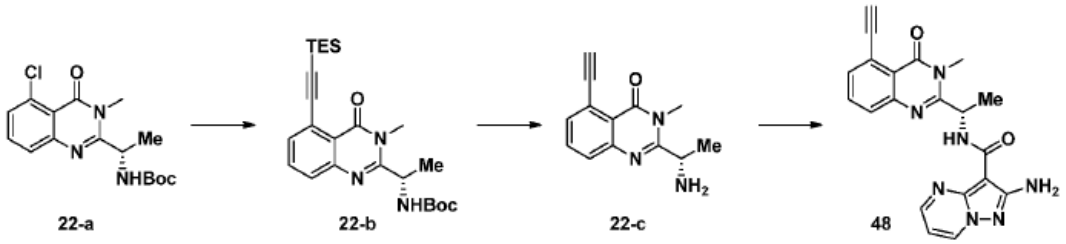


[0863] O composto 21-a foi preparado de acordo com o Método F. O mesmo foi, então, acoplado a TES-acetileno de acordo com o procedimento a seguir: Uma ampola foi, então, carregada com o composto 21-a (0,48 mmol, 1,0 equiv), carbonato de césio (2,6 equiv), $PdCl_2(CH_3CN)_2$ (10% em mol), X-Phos (30% em mol) e acetonitrila (2 ml). A mistura foi borbulhada com argônio por 10 min, após o qual, TES-acetileno (1,3 equiv) foi adicionado, e a reação foi vedada e aquecida a 90 °C por 2 horas até que não houvesse mais material de partida conforme indicado pela análise por LC/MS. A reação foi, então, dividida entre acetato de etila e salmoura. A camada de água foi lavada com acetato de etila (1x). Os compostos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 e concentrados para fornecer o composto cru 21-b que foi purificado com o uso de cromatografia em gel de sílica rápida (siliciclo de HP de 25 g de Si junto à Interchim,

gradiente de 30 a 100 de acetato de etila/hexanos).

[0864] O composto 21-b foi, então, desprotegido por Boc e acoplado ao ácido 3-amino-pirazina-2-carboxílico com o uso do Método D para fornecer o composto 21-c. O composto 21-c (0,11 mmol, 1,0 equiv) foi dissolvido em tetraidrofurano (4 ml) e tratado com TBAF a 1 M em tetraidrofurano (3,0 equiv, 320 ul). Após 35 min, não havia mais material de partida pela análise por LC/MS. A mistura crua foi concentrada, pré-adsorvida em gel de sílica e purificada com o uso de cromatografia em gel de sílica rápida (siliciclo de HP de 12 g de Si junto à Interchim, gradiente de 40 a 100 de acetato de etila/hexanos) para fornecer o composto 47 como o produto desejado. ESI-MS m/z: 411,3 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 22

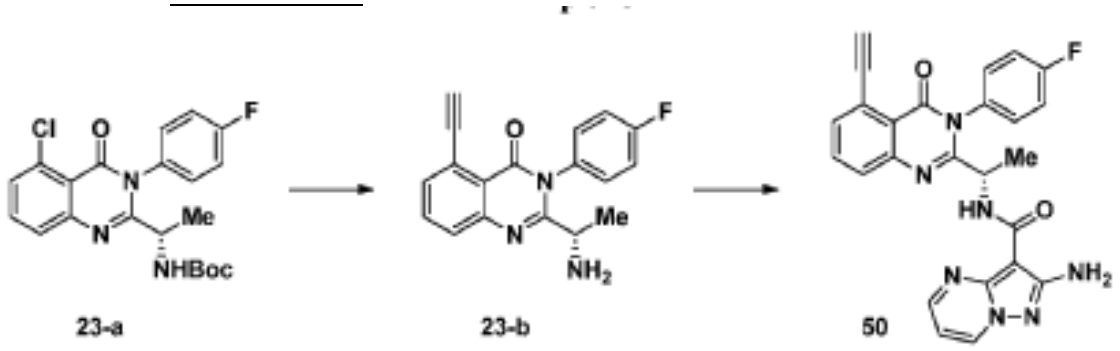


[0865] O composto 22-a foi preparado de acordo com o Método F. Uma ampola de 3,54 gramas (1 dracma) foi, então, carregada com o composto 22-a (0,59 mmol, 1,0 equiv), carbonato de césio (2,6 equiv), $PdCl_2(CH_3CN)_2$ (10% em mol), X-Phos (30% em mol) e acetonitrila (2 ml). A mistura foi borbulhada com argônio por 25 min, após isso, TES-acetileno (2,0 equiv) foi adicionado, e a reação foi vedada e aquecida a 90 °C por 3 horas até que não houvesse mais material de partida conforme indicado pela análise por LC/MS. A reação

foi, então, dividida entre acetato de etila e salmoura. A camada de água foi lavada com acetato de etila (1x). Os compostos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 e concentrados para fornecer o composto cru 32 que foi purificado com o uso de cromatografia em gel de sílica rápida (siliciclo de HP de 25 g de Si junto à Interchim, gradiente de 0 a 30 de acetato de etila/hexanos) para fornecer o material desejado.

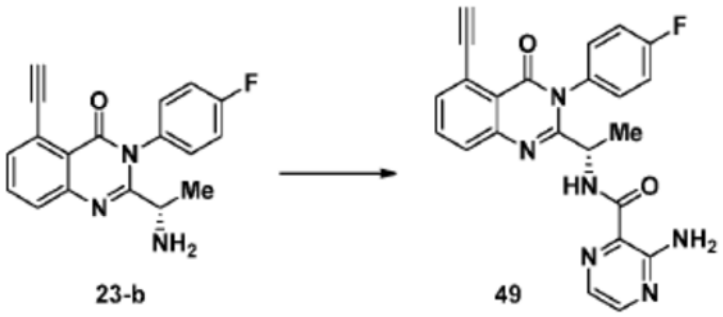
[0866] O grupo TES foi removido e, então, desprotegido por Boc para fornecer a amina 22-b. Essa foi, então, acoplada ao ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico com o uso do Método D seguido pela desproteção por Boc para fornecer o composto desejado 48. ESI-MS m/z: 388,0 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 23



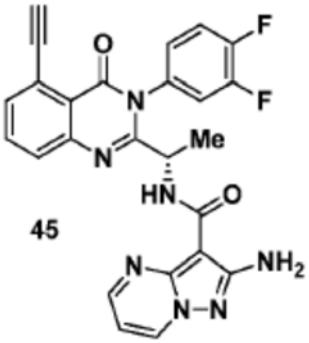
[0867] O composto 23-a foi preparado de acordo com o Método F. O mesmo foi, então, convertido em amina. Essa foi, então, acoplada ao ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico com o uso do Método D seguido pela desproteção por Boc para fornecer o composto desejado 50. ESI-MS m/z: 478,0 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 24



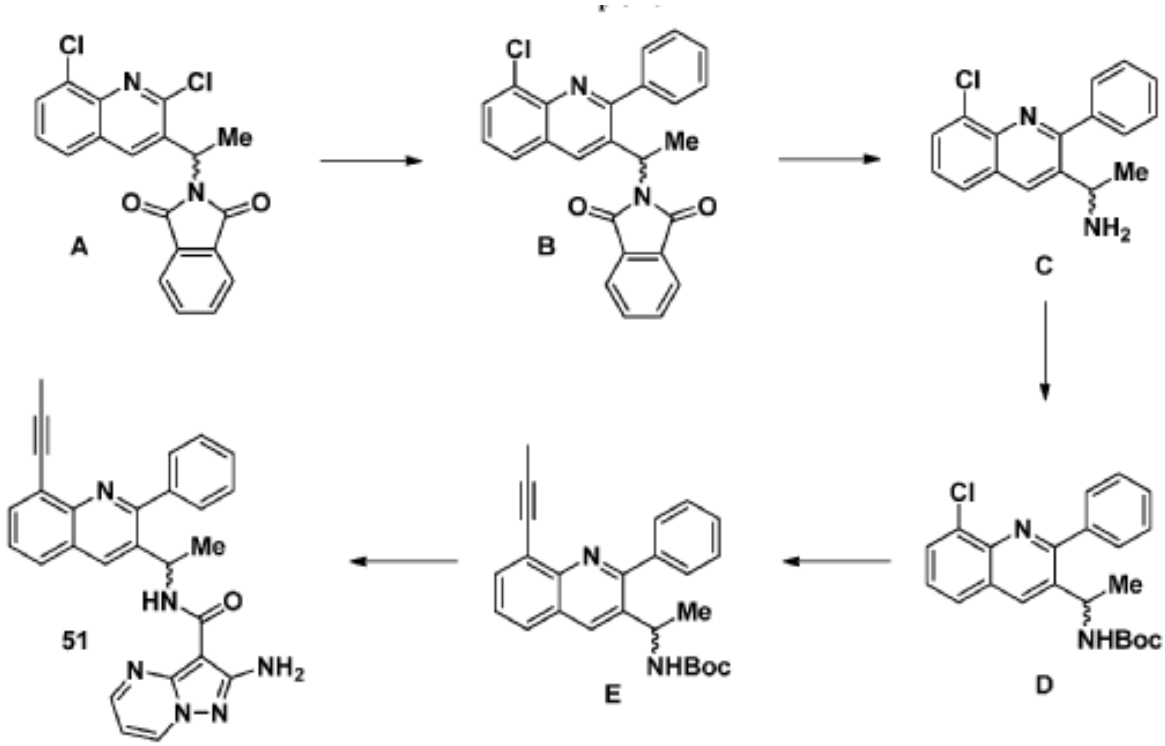
[0868] O composto 23-b foi acoplado ao 3-amino-pirazina-2-carboxílico com o uso do Método D para preparar o composto 49. ESI-MS m/z: 429,0 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 25



[0869] O composto 45 foi preparado de maneira análoga ao composto 49, com o uso de 3,4-difluoroanilina em vez de 4-fluoroanilina e com o uso de ácido 2-aminopirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, em vez de ácido 3-amino-pirazina-2-carboxílico. ESI-MS m/z: 486,1 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 26



[0870] O composto A foi preparado de acordo com o documento nº WO 2008118468.

[0871] A mistura de cloreto A (0,93 mmol, 1,0 equiv), ácido fenilborônico (1,5 equiv), Pd(PPh3)4 (5% em mol) e carbonato de sódio (2 equiv) em dioxano/água (4/1 em v/v, 65 ml) foi, então, desgaseificada com Ar por 10 min. A mistura resultante foi aquecida a 85 °C e agitada por 3 hora. A suspensão resultante foi resfriada à TA, dividida entre acetato de etila e uma solução de cloreto de sódio aquosa saturada. A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio, pré-absorvida em gel de sílica e purificada com o uso de cromatografia em gel de sílica com acetato de etila e hexanos para render o composto B. ESI-MS m/z: 413,3 $[M+H]^+$.

[0872] Uma mistura de ftalimida B (0,56 mmol, 1,0 equiv) e hidrazina (20 equiv) em metanol (10 ml) foi

aquecida a 75 °C e agitada por 1 hora. A mistura resultante foi concentrada, ressuspensa em cloreto de metileno e filtrada. O filtrado foi concentrado até secura para render o composto C. ESI-MS m/z: 283,3 $[M+H]^+$.

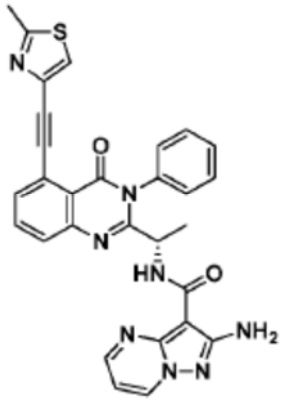
[0873] O composto C (1,3 mmol, 1,0 equiv) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (5 ml) e carregado com base de Hunig (2,0 equiv) e anidrido de Boc (1,1 equiv). A mistura foi agitada à TA por 1 hora, após a qual, não havia mais material de partida pela análise por HPLC. A reação foi, então, vertida em salmoura e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e pré-adsorvida em gel de sílica (2g). O resíduo foi, então, purificado com o uso de cromatografia em gel de sílica rápida (Interchim, Si-25g, gradiente de 10 a 30% de acetato de etila/hexanos) para fornecer o composto D. ESI-MS m/z: 383,1 $[M+H]^+$.

[0874] O composto D (0,52 mmol, 1,0 equiv) foi adicionado a um RBF de 25 ml contendo uma suspensão de $PdCl_2(MeCN)_2$ (15% em mol), X-Phos (45% em mol) e carbonato de césio (3,0 equiv) em propionitrilo (5 ml). A mistura foi agitada por 1 min, após o qual, TMS-propargilsilano (3,0 equiv) foi adicionado. A mistura foi, então, agitada à TA por 30 min seguida pelo aquecimento a 95 °C por 1 hora. A análise por LC/MS mostrou a conversão do material de partida primariamente no composto E, após o qual, permitiu-se que a reação fosse resfriada. A mesma foi, então, dividida entre acetato de etila e água em um funil separador. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato

de etila (1x). As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e pré-adsorvidas em gel de sílica (2g). O material resultante foi purificado com o uso de cromatografia em gel de sílica rápida (ISCO, coluna de 25 g, gradiente de 10 a 30% de acetato de etila/hexanos) para fornecer alcino E. ESI-MS m/z: 387,1 $[M+H]^+$.

[0875] O composto E foi, então, desprotegido por Boc de acordo com o procedimento a seguir: O composto E (0,19 mmol, 1,0 equiv) foi dissolvido em cloreto de metileno (4 ml) seguido pela adição de ácido trifluoroacético (1 ml). Permitiu-se que a reação fosse agitada à está por 90 min, após isso, houve a conversão completa dos materiais de partida pela análise por HPLC. A reação foi arrefecida bruscamente com solução de bicarbonato de sódio saturada e extraída com cloreto de metileno. A camada orgânica foi concentrada sobre sulfato de sódio e concentrada. A amina resultante foi, então, convertida no composto 51 com o uso dos procedimentos análogos para a conversão do composto A em B no Exemplo 1. ESI-MS m/z: 447,1 $[M+H]^+$.

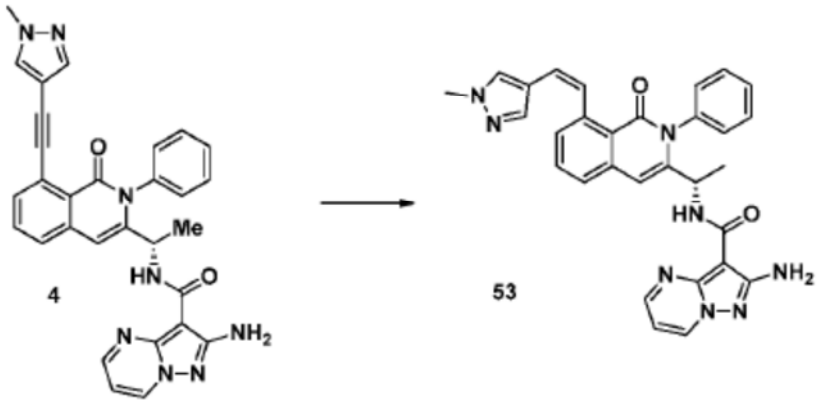
EXEMPLO 27



[0876] O composto 63 foi preparado de maneira análoga ao composto 4 no Exemplo 1, exceto que o composto

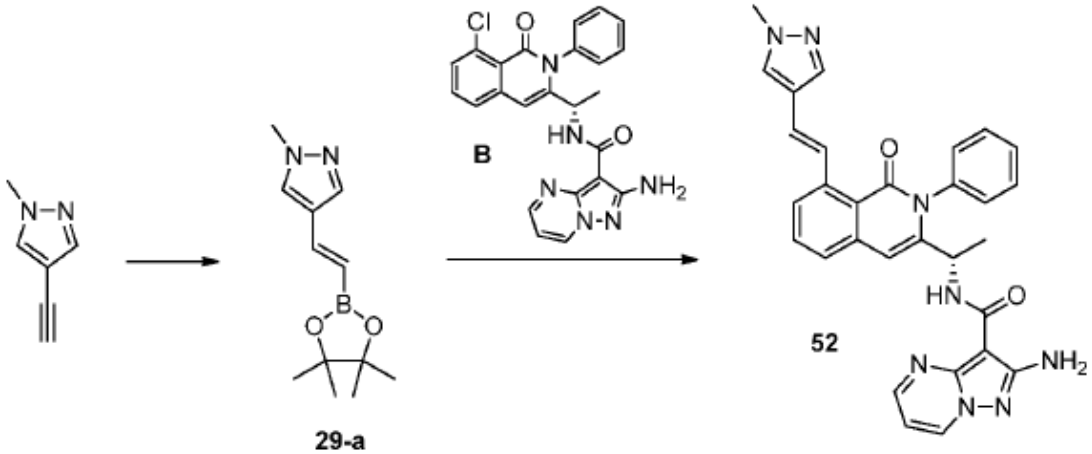
AAl foi usado como o material de partida. ESI-MS m/z: 547,2 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 28



[0877] O composto 4 (0,12 mmol, 1,0 equiv) foi dissolvido em uma mistura de etanol e acetato de etila (20 ml, 3:1 em v/v). Paládio em carbono (19 mg, 10% de Pd) foi adicionado, e a reação foi colocada sob uma atmosfera de H_2. A mistura foi agitada à TA por 41 horas, após isso, a mesma foi filtrada através de um disco de filtro, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica rápida (Combiflash, coluna de Si de 4 g, gradiente de 0 a 5% de metanol/cloreto de metileno) para fornecer alceno 53. ESI-MS m/z: 531,6 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 29

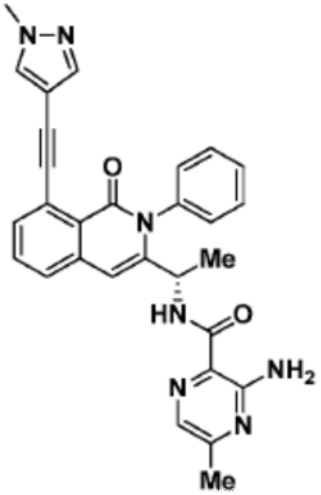


[0878] 4-Etinil-1-metil-*1H*-pirazol (1,8 mmol, 1,0 equiv) e pinacolborano (5,0 equiv) foram combinados em tolueno (8 ml) em um RBF sob Ar. Carbonilcloroidridotris(trifenilfosfina)rutênio (II) (10% em mol) foi adicionado, e a reação foi aquecida a 50 °C por 1,5 hora, após isso, não havia mais material de partida pela análise por LC/MS. O solvente foi evaporado, e o resíduo cru foi transferido para um funil separador com acetato de etila (10 ml) e lavado com bicarbonato de sódio saturado (10 ml), água (10 ml) e salmoura (10 ml). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, concentrada e purificada com o uso de cromatografia em gel de sílica rápida (gradiente de 10 a 40% de acetato de etila/hexanos) para fornecer alceno 29-a.

[0879] O composto B (0,22 mmol, 1,0 equiv), $PdCl_2(Anfos)_2$ (10% em mol) e carbonato de sódio (2,0 equiv) foram carregados em uma ampola de 4 ml sob atmosfera de Ar. Uma solução de composto 29-a em dioxano/água (1,5 equiv, 2 ml de solvente, 4:1 em v/v) foi adicionada, e a reação foi agitada à TA por 5 min sob Ar antes do aquecimento a 85 °C por 1 hora. Permitiu-se, então, que a reação fosse resfriada, diluída com cloreto de metileno (15 ml) e lavada com água (15 ml). A camada aquosa foi, então, lavada com cloreto de metileno adicional (2 x 15 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e, então, lavadas com água (30 ml), salmoura (20 ml), secas sobre sulfato de sódio e concentradas para fornecer material cru que foi primeiramente purificado por cromatografia em gel de sílica

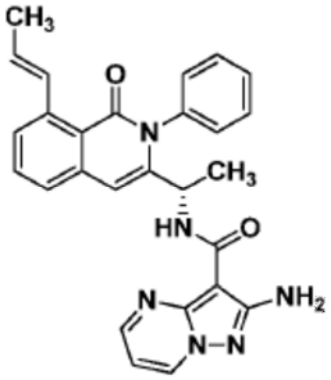
rápida (Interchim Si-12g, gradiente de 0 a 5% de metanol/cloreto de metileno) seguido pela purificação com o uso de HPLC de fase inversa (coluna Interchim C18-Sunfire, acetonitrila/água/ácido fórmico 0,1%) para fornecer o composto 52. ESI-MS m/z: 531,4 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 30



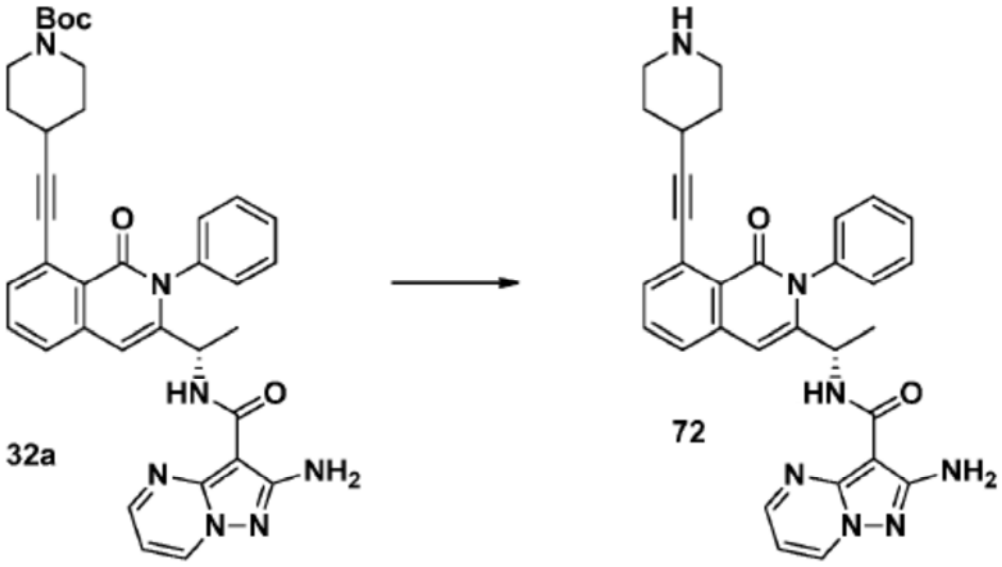
[0880] O composto 68 é preparado de acordo com os métodos descritos no presente documento. ESI-MS m/z: 504, 2 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 31



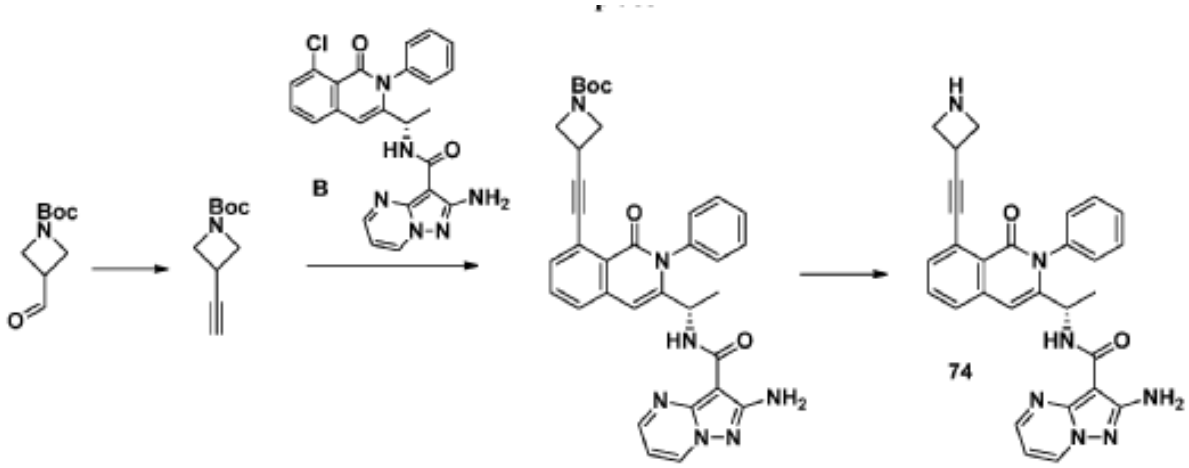
[0881] O composto B e o ácido trans-1-propen-1-ilborônico foram acoplados com o uso das condições de acoplamento de Suzuki análogas no Exemplo 29 para fornecer o Composto 70. ESI-MS m/z: 465,2 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 32



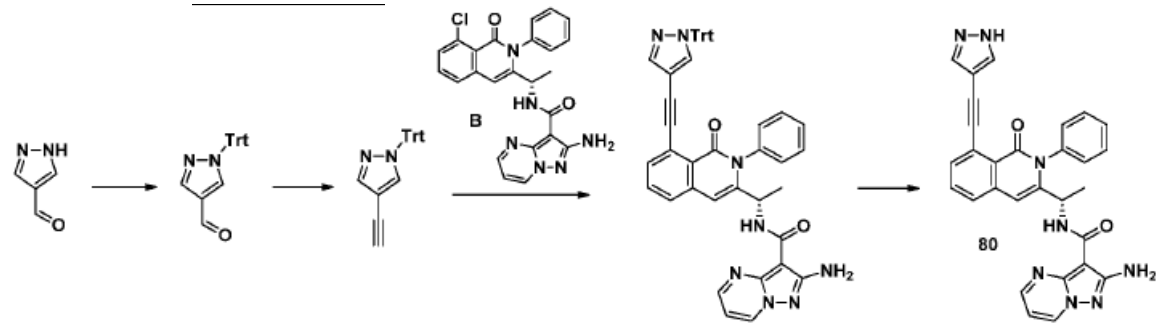
[0882] O composto B e o éster ter-butílico do ácido 4-etinilpiperidina-1-carboxílico foram acoplados com o uso das condições de acoplamento de Sonogashira no Exemplo 1 para fornecer o composto 32a. O composto 32a foi, então, dissolvido em cloreto de metileno (0,007 M) seguido pela adição de ácido trifluoroacético (10 equiv). Permitiu-se que a reação fosse agitada por 2 horas à TA, após isso, a mesma foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi tratado com bicarbonato de sódio saturado em excesso. O resíduo resultante foi isolado por meio de filtragem a vácuo e lavado com água em excesso para fornecer o composto 72. ESI-MS m/z: 532,6 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 33



[0883] O composto 74 foi preparado em 3 etapas de acordo com os procedimentos a seguir: 3-formilazetidina-1-carboxilato de terc-butila foi convertido em 3-etinilazetidina-1-carboxilato de terc-butila de acordo com o Método J. O mesmo foi, então, acoplado ao composto B e subsequentemente desprotegido de maneira análoga à síntese do composto 72 no Exemplo 32. ESI-MS m/z: 504,5 $[M+H]^+$.

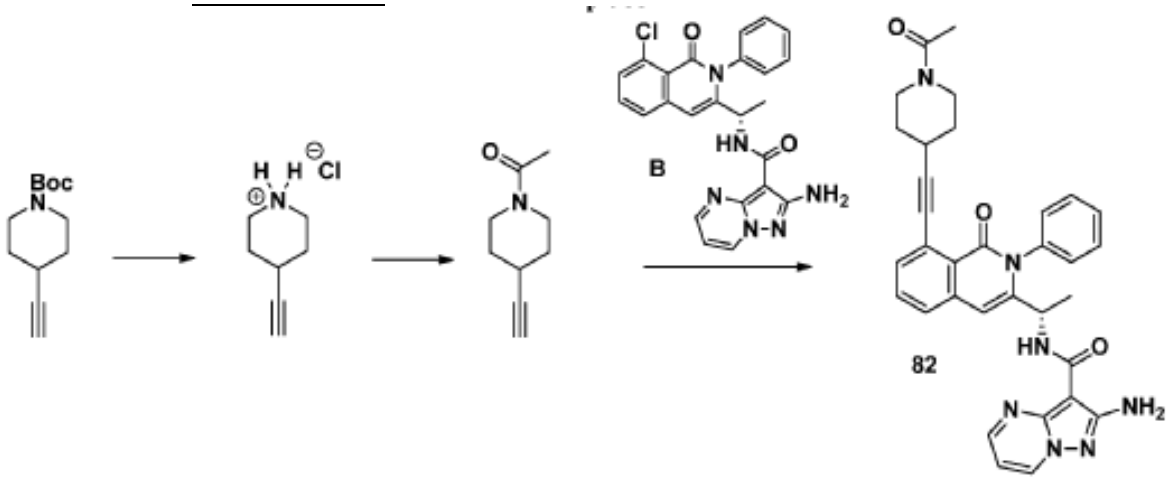
EXEMPLO 34



[0884] O composto 80 foi preparado em 4 etapas a partir de 1H-pirazol-4-carbaldeído de acordo com o procedimento a seguir: 1H-pirazol-4-carbaldeído (2,1 mmoles, 1,0 equiv) foi dissolvido em 20 ml de cloreto de metileno seguido pela adição de trietilamina (3,0 equiv) e cloreto de tritila (1,0 equiv). A reação foi agitada à TA por 1 hora após a mesma ter sido arrefecida bruscamente com água (1 ml) e extraída com cloreto de metileno. As camadas orgânicas

foram concentradas e purificadas com o uso de cromatografia em gel de sílica rápida (gradiente de 0 a 30% de metanol/cloreto de metileno com 0,5% de trietilamina). 1-Triti-*1H*-pirazol-4-carbaldeído foi, então, convertido em seu alcino correspondente com o uso do Método J, após o qual, o mesmo foi acoplado ao composto B com o uso das condições de acoplamento análogas no Exemplo 1. O composto resultante foi, então, desprotegido sob ácido triflouroacético padrão em condições de desproteção de cloreto de metileno, após isso, o mesmo foi concentrado e purificado com o uso de cromatografia em gel de sílica rápida (ISCO, gradiente de 0 a 5% de metanol/cloreto de metileno com 0,05% de trietilamina e, então, purificado novamente com o uso de HPLC de fase inversa (coluna Interchim C18-Sunfire, gradiente de acetonitrila/água com 0,01% de ácido fórmico) para fornecer o composto 80. ESI-MS m/z: 515,0 $[M+H]^+$.

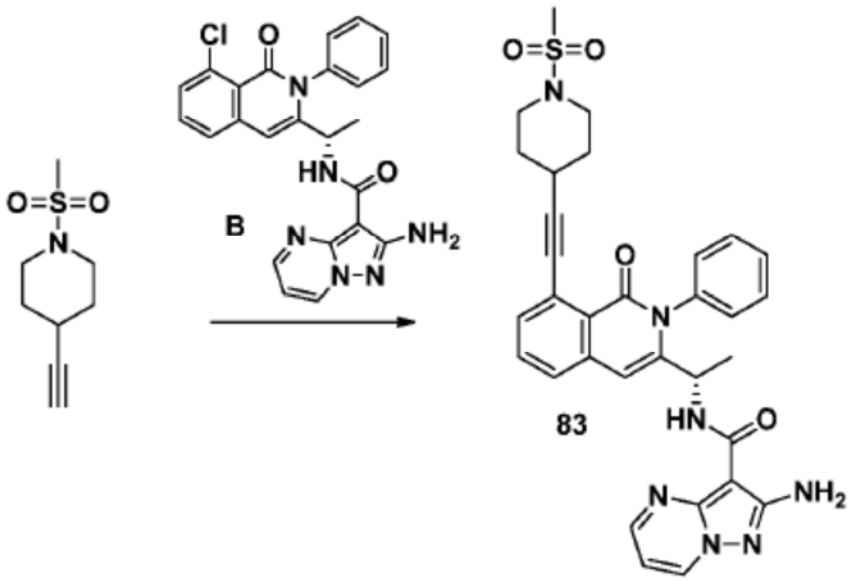
EXEMPLO 35



[0885] O composto 82 foi preparado em 3 etapas de acordo com os procedimentos a seguir: N-Boc-4-etinilpiperidina (3,8 mmoles) foi dissolvido em dioxano (10 ml), e HCl em dioxano (4 M, 5,0 equiv) foi adicionado.

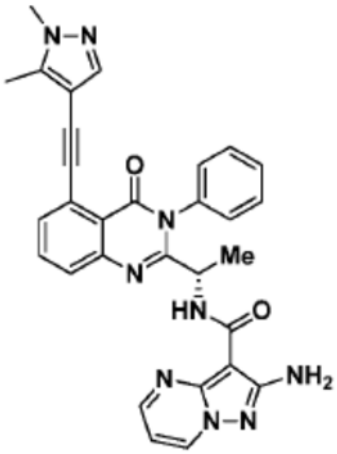
Permitiu-se que a reação fosse agitada à TA por 22 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com 10 ml de dioxana e evaporada novamente sob pressão reduzida. Dietiléter (20 ml) foi, então, adicionado, e a mistura foi evaporada novamente para fornecer o sal de HCl que foi usado diretamente na próxima etapa. Uma suspensão do sal de HCl (1,05 mmol, 1,0 equiv) em cloreto de metileno (1 ml) foi resfriada a 0 a 5 °C em um banho de gelo. A base de Hunig (3,0 equiv) foi adicionada e, então, após um minuto de agitação, anidrido acético (2,0 equiv) foi adicionado. Permitiu-se que a mistura fosse agitada por 1 hora, após a qual, não havia mais material de partida pela análise por TLC. A reação foi, então, diluída com cloreto de metileno (5 ml), lavada com ácido cítrico 5% (1 x 2 ml), água (1 x 2 ml) seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo cru foi purificado com o uso de cromatografia em gel de sílica rápida (ISCO, coluna de 4 g, 0 a 50% de acetato de etila em cloreto de metileno) para fornecer N-acetil-4-etinilpiperidina que foi acoplada diretamente ao composto B com o uso das condições de acoplamento de Sonogashira análogas no exemplo 1 para fornecer o composto 82. ESI-MS m/z: 574,5 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 36



[0886] Uma suspensão de 4-etinil piperidina HCl (1,1 mmol, 1,0 equiv) foi suspensa em cloreto de metileno (1 ml) e resfriada a 0 a 5 °C em um banho de gelo. A base de Hunig (3,0 equiv) foi adicionada e, então, após um minuto de agitação, cloreto de metanossulfonila (2,0 equiv) foi adicionado e permitiu-se que a reação fosse agitada por 1 hora, após a qual, não havia mais material de partida pela análise por LC/MS. A mistura foi, então, diluída com cloreto de metileno (5 ml), lavada com ácido cítrico 5% (1 x 2 ml), água (1 x 2 ml) seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo cru foi purificado com o uso de cromatografia em gel de sílica rápida (ISCO, coluna de Si de 12 g, 0 a 10% acetato de etila/cloreto de metileno) para fornecer N-metanossulfonamida-4-etinilpiperidina que foi acoplada diretamente ao composto B com o uso das condições de acoplamento de Sonogashira análogas no exemplo 1 para fornecer o composto 83. ESI-MS m/z: 610,6 $[M+H]^+$.

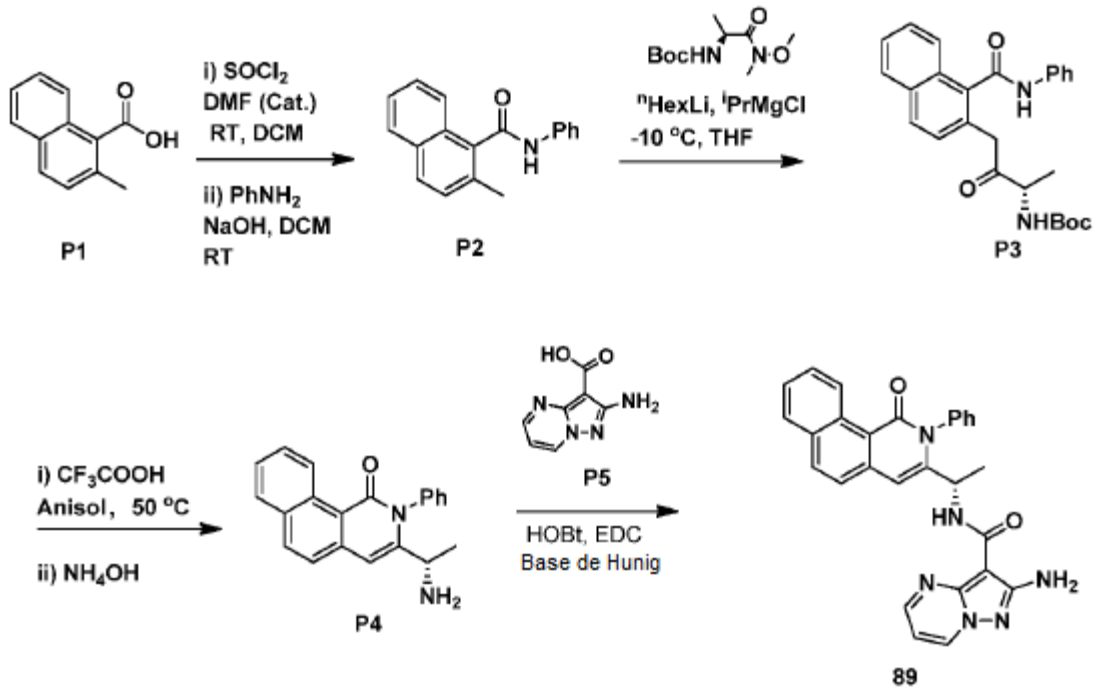
EXEMPLO 37



[0887] O composto 88 foi preparado de maneira análoga ao composto 21 no exemplo 9, exceto que 4-etinil-1,5-dimetil-1H-pirazol foi usado no lugar de 4-etinil-1-metil-1H-pirazol. Uma suspensão de (S)-2-amino-N-(1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-diidroquinazolin-2-il)etil)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (146 mg, 0,317 mmol), carbonato de césio (198 mg, 0,608 mmol, 2 eq.), Diclorobis(acetonitrila)paládio (II) (15 mg, 0,058 mmol, 0,2 eq.) e Xphos (87 mg, 0,182, 0,6 eq.) em propionitrilo (2 ml) foi borbulhada com argônio por 5 minutos. A mistura foi carregada com 4-etinil-1,5-dimetil-1H-pirazol (73 mg, 0,6 mmol, 2 eq.), aquecida a 95 °C e agitada por 2 horas. A mistura resultante foi resfriada à TA, dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi separada, lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, seca com sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado com cromatografia em gel de sílica com o uso de um gradiente de DCM e MeOH para render (S)-2-amino-N-(1-(5-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etinil)-4-oxo-3-fenil-3,4-diidroquinazolin-2-il)etil)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. ESI-MS

m/z: 544,2 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 38



[0888] A uma mistura agitada de ácido 2-Metil-1-naftoico 1 (2,5 g, 13,4 mmoles) e DMF (0,67 ml) em clorofórmio anidro foi adicionado cloreto de tionila (1 ml, 13,6 mmoles), e a mistura foi aquecida em refluxo por 1 hora. Os solventes foram evaporados, dissolvidos em 10 ml de DCM e adicionados a uma mistura bifásica de anilina (2,5 ml, 27 mmoles) em 40 ml de DCM e 40 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio a 1 M. A mistura foi agitada por 30 min, a camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 20 ml), lavada com HCl a 1 M frio (20 ml), água (3 x 20 ml), salmoura (20 ml), seca e os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e o sólido cru (3,68 g, 92%) foi recristalizado a partir de DCM-hexanos para gerar 1,57 g de amina pura P2. M+H 262,23; M-H 260,23. A uma mistura agitada de amida P2 (1,05 g, 1 mmol, 1 eq) em THF anidro (8 ml) a -10 °C sob uma atmosfera

de argônio, uma solução de hexil lítio em hexanos (3,93 ml, 9,04 moles, 2,25 eq) foi adicionada gota a gota ao longo de 8 min enquanto se mantém a temperatura interna entre -10 °C e -7 °C. A mistura resultante é, então, agitada a -l0 °C por 30 min.

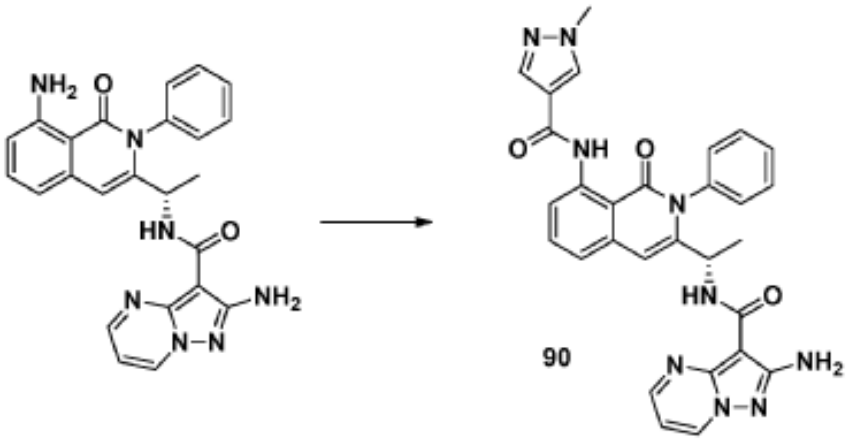
[0889] A uma mistura agitada de 1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (1,12 g, 4,82 mmoles, 1,2 eq) em THF anidro (8 ml) a -10 °C sob uma atmosfera de argônio, uma solução de cloreto de isopropilmagnésio em THF (2,53 ml, 5,06 mmoles, 1,26 eq) foi adicionada gota a gota ao longo de 7 min enquanto se mantém a temperatura interna entre -10 °C e -7 °C. A mistura resultante foi agitada a -10 °C por 30 min. Essa solução foi, então, lentamente adicionada à mistura de reação acima enquanto se mantém a temperatura interna entre -10 °C e -13 °C. A mistura resultante é agitada a -10 °C por 1 hora e, então, permitida a aquecer à temperatura ambiente ao longo de um período de 1 hora. A mistura de reação foi adicionada em uma mistura bifásica de 20 ml de ácido cítrico a 1 M e 30 ml de acetato de etila a -5 °C a 0 °C. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 ml), lavada com água e salmoura (20 ml), seca sobre sulfato de sódio, os solventes foram removidos a vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (40 g, 0 a 50% de EtOAc-hexanos) para gerar 1,353 g de P3 como um sólido. M+H 432,42; M-H 431,43.

[0890] Uma solução de 3 (1,1 g, 2,54 mmoles) em 9 ml de anisol foi tratada com ácido trifluoroacético (1,52

ml, 20,3 mmoles), e a mistura foi aquecida a 50 °C por 18 horas. A mistura foi resfriada, tratada com 25 ml de MTBE, os sólidos precipitados foram filtrados, lavados com MTBE (3 x 10 ml) e secos para gerar 1,07 g (2,5 mmoles) do sal de TFA de P4 como um sólido.

[0891] 200 mg do sal de TFA de 4 (0,467 mmol) foram suspensos em 6 ml de DCM, tratados com solução aquosa de hidróxido de amônio (2 ml, ~6%) por 30 min. A mistura foi diluída em água (10 ml), extraída com DCM (2x5 ml), lavada com água (5 ml), seca, e os solventes foram evaporados a vácuo para gerar 149 mg (0,467 mmol) de P4 cru. O P4 cru (120 mg, 0,382 mmol), ácido 2-Aminopirazol[1,5-a]pirimidinacarboxílico (75 mg, 0,42 mmol), HOBt (70 mg, 0,46 mmol), EDC (91 mg, 0,48 mmol) e a base de Hunig (0,27 ml, 1,53 mmol) em 3 ml de DMF foram agitados por 19 horas. A mistura foi lentamente diluída com 6 ml de metanol, aquecida a 50 °C e resfriada à temperatura ambiente. O sólido precipitado foi coletado, lavado com metanol e seco para gerar 89 como um sólido (154 mg). ESI-MS m/z: 475,46 $[M+H]^+$

EXEMPLO 39



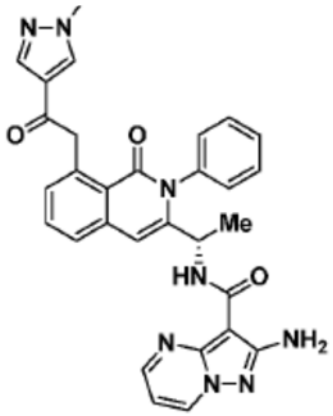
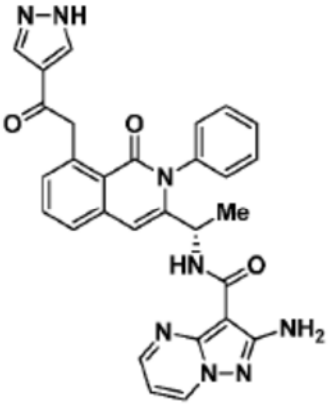
90

[0892] O composto 90 foi preparado de acordo

com os métodos de formação de amida geralmente conhecidos na técnica. ESI-MS m/z: 548,31 $[M+H]^+$.

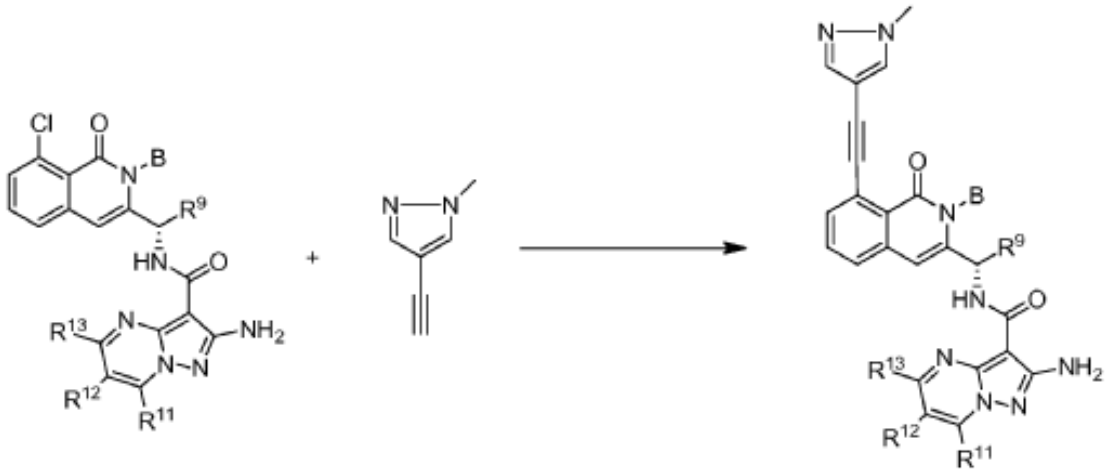
EXEMPLO 40

[0893] Os compostos 91 e 92 foram preparados.

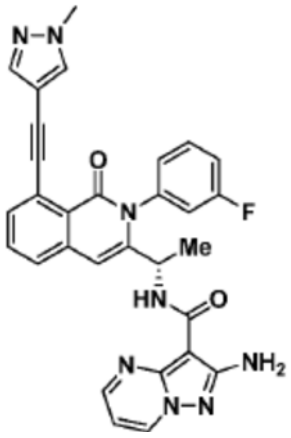
Nº de composto	Estrutura	ESI-MS m/z
Composto 91		547,25 $[M+H]^+$
Composto 92		531,31 $[M+H]^+$

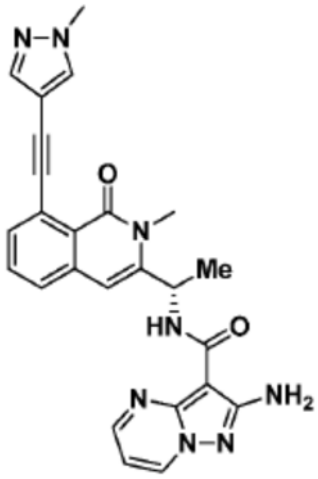
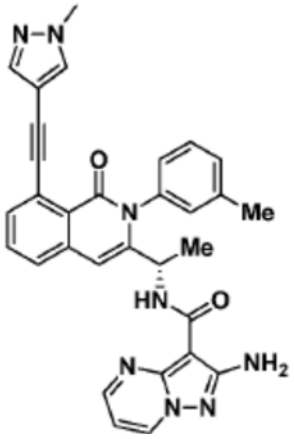
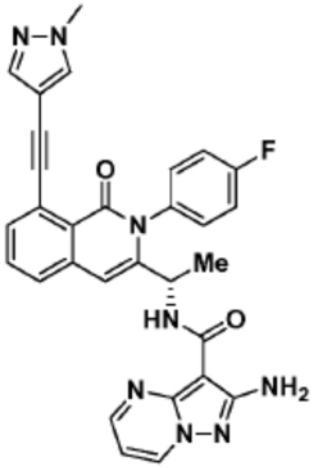
EXEMPLO 41

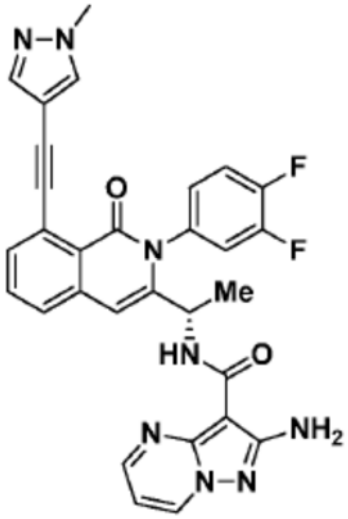
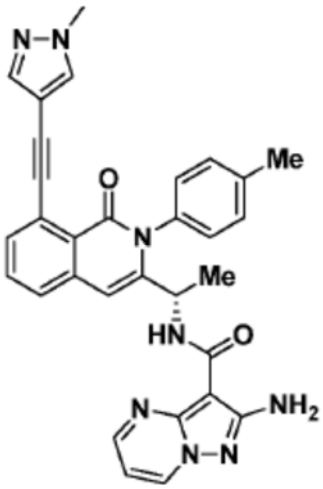
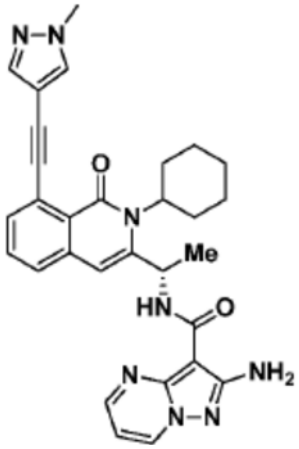
[0894] Os compostos 93 a 108 foram preparados de acordo com o procedimento abaixo.

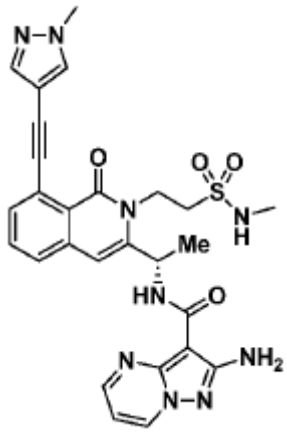
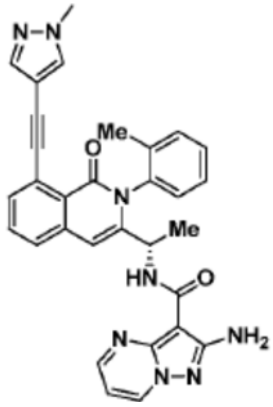
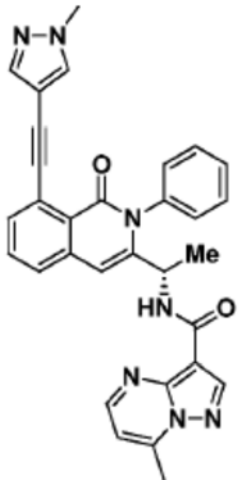


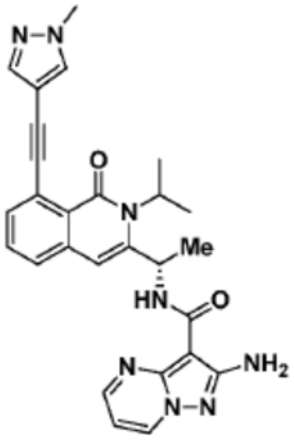
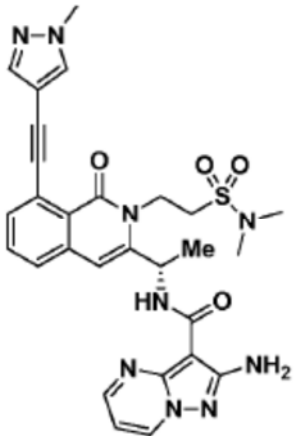
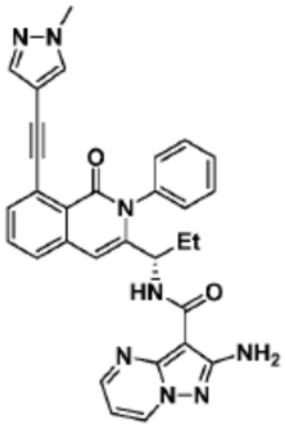
[0895] Uma suspensão de cloreto de arila (0,03 a 0,06 mmol), carbonato de césio (1,2 eq.), diclorobis(acetonitrila)paládio (II) (0,05 eq.) e Xphos (0,15 eq.) em acetonitrila (2 ml) foi borbulhada com argônio por 5 minutos. A mistura foi carregada com 4-etinil-1-metil-1H-pirazol (2 eq.), aquecida a 75 °C e agitada por 6 horas. A mistura resultante foi resfriada à TA, dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi separada, lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, seca com sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado em HPLC semipreparativa (C-18) com o uso de um gradiente de ACN/Água/Ácido fórmico (9,9/90/0,1% a 49,9/50/0,1%) para render o composto desejado (confirmada por LCMS).

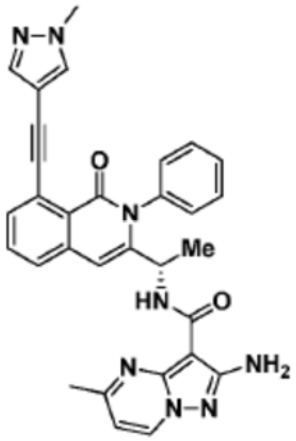
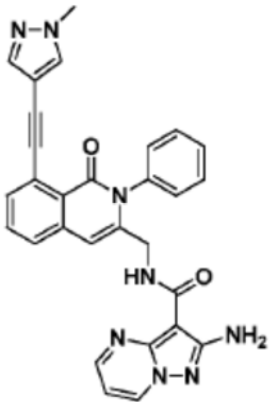
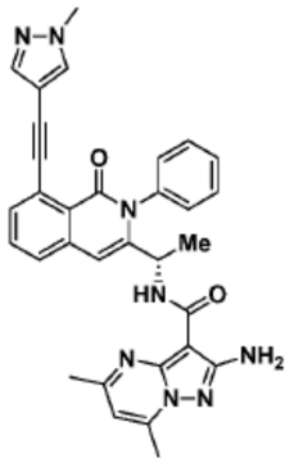
Composto nº	**Estrutura**	**ESI-MS m/z**
93		547,2

Composto nº	Estrutura	ESI-MS m/z
94		467,2
95		543,2
96		547,2

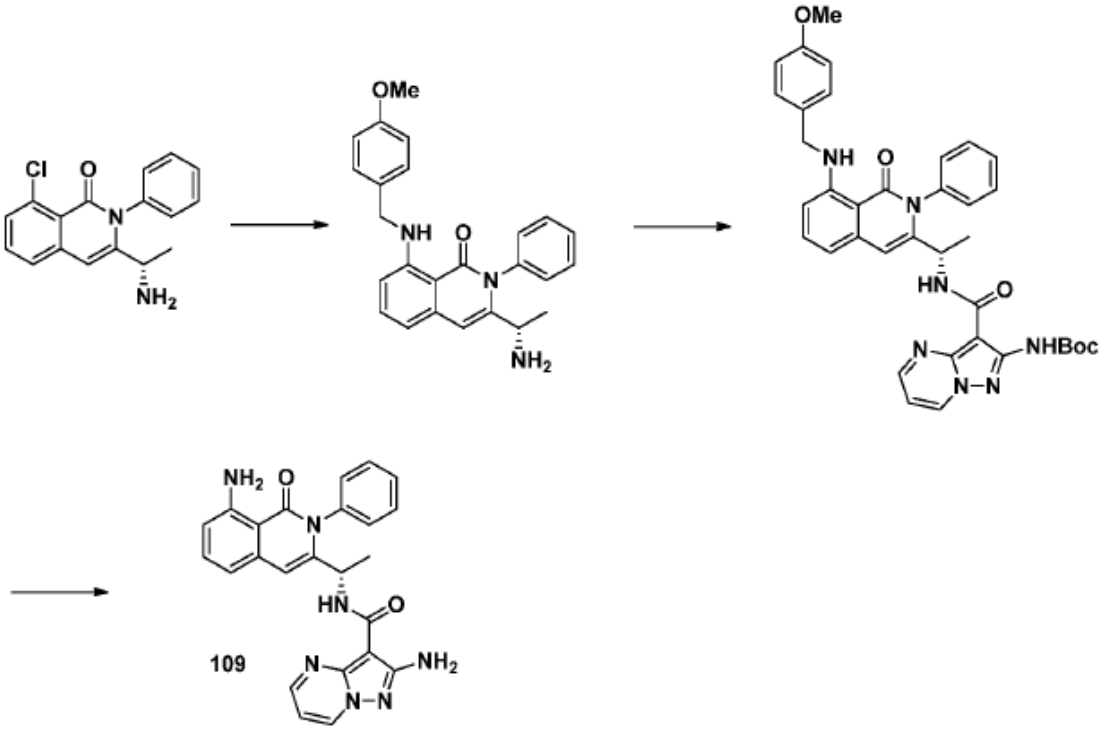
Composto nº	Estrutura	ESI-MS m/z
97		565,2
98		543,2
99		535,3

Composto nº	Estrutura	ESI-MS m/z
100		574,2
101		543,2
102		543,2

Composto nº	Estrutura	ESI-MS m/z
103		495,2
104		588,2
105		543,3

Composto nº	Estrutura	ESI-MS m/z
106		543,3
107		515,2
108		557,3

EXEMPLO 42



[0896] Em uma ampola compatível MW, (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (700 mg, 2,343 mmoles), (4-metoxifenil)metanamina (3,2 g, 23,4 mmoles, 20 eq.) e diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,4 mmoles, 4 eq.) foram dissolvidos em NMP (12 ml). A ampola foi vedada e aquecida a 180 °C sob uma irradiação MW e agitada por 6 horas. A mistura de reação foi resfriada à TA, dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi separada, lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, seca com sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado com cromatografia em gel de sílica com o uso de um gradiente de DCM e MeOH para render (S)-3-(1-aminoetil)-8-((4-metoxibenzil)amino)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona. ESI-MS m/z: 400,1 $[M+H]^+$. (S)-3-(1-aminoetil)-8-((4-metoxibenzil)amino)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (720 mg, 1,8 mmol), ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)pirazol[1,5-

a]pirimidina-3-carboxílico (1,2 g, 4,31 mmoles, 2,4 eq.), HOBt (700 mg, 4,57 mmol, 2,5 eq.) e EDC (800 mg, 4,17 mmol, 2,3 eq.) foram suspensos em DMF (30 ml). A mistura de reação foi carregada com diisopropiletilamina (2 ml, 11,45 mmol, 6,4 eq.) e agitada à TA por 1 hora. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi separada, lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, seca com sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado com cromatografia em gel de sílica com o uso de um gradiente de acetato de etila e hexanos e triturado com MeOH para render (3-((1-(8-((4-metoxibenzil)amino)-1-oxo-2-fenil-1,2-diidroisoquinolin-3-il)etil)carbamoil)pirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)carbamato de (S)-terc-butila. ESI-MS m/z: 660,3 $[M+H]^+$. (3-((1-(8-((4-Metoxibenzil)amino)-1-oxo-2-fenil-1,2-diidroisoquinolin-3-il)etil)carbamoil)pirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)carbamato de (S)-terc-butila (360 mg, 0,546 mmol) e anisol (238 μl, 2,183 mmoles, 4 eq.) foram dissolvidos em TFA (2 ml) e agitados a 60 °C por 1 hora. A mistura de reação foi vertida em uma solução de bicarbonato aquosa saturada. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado com cromatografia em gel de sílica com o uso de um gradiente de DCM. O resíduo foi purificado em HPLC semipreparativa (C-18) com o uso de um gradiente de ACN/Água/Ácido fórmico para render (S)-2-amino-N-(1-(8-amino-1-oxo-2-fenil-1,2-diidroisoquinolin-3-il)etil)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. ESI-MS m/z: 440,2 $[M+H]^+$.

AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE BIOLÓGICA

TABELA 2. DADOS DE IC_{50} *IN VITRO* PARA COMPOSTOS SELECIONADOS.

Composto nº	IC_{50} de PI3K α	IC_{50} de PI3K β	IC_{50} de PI3K δ	IC_{50} de PI3K γ	IC_{50} de ensaio de RAJI p110 δ	IC_{50} de ensaio Raw264.7 p110 γ	IC_{50} de PI3K δ/P13K γ (seletividade)	IC_{50} de RAJI δ/Raw264.7 γ (seletividade)
1	D2	C3	B2	A3	A4	A5	X	X
2	D2	D2	D2	C3	C4	A5	X	Y
3	D2	D2	D2	D3	D4	B5	W	X
4	C2	C2	D2	A3	B4	A5	Y	Y
5	D2	D2	A2	D3	A4	A5	V	W
6	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	X
7	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
8	D2	D2	D2	C3	D4	C5	X	W
9	C2	C2	C2	B3	B4	A5	X	Y
10	D2	D2	D2	B3	D4	A5	X	X
11	D2	D2	D2	B3	D4	B5	X	X
12	D2	C2	C2	A3	B4	A5	X	X
13	D2	C2	B2	A3	A4	A5	X	W
14	C2	C2	A2	A3	A4	A5	X	W
15	D2	D2	B2	A3	B4	A5	X	W
16	D2	C2	C2	A3	B4	A5	Y	X
17	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	Y
18	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	X
19	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
20	D2	D2	C2	A3	B4	A5	X	X
21	D2	D2	D2	A3	B4	A5	Y	Y
22	D2	D2	D2	B3	D4	A5	X	X
23	C2	C2	D2	D3	B4	A5	W	W
24	C2	C2	C2	D3	B4	A5	W	W
25	C2	C2	D2	C3	B4	A5	X	X
26	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	Y
27	D2	D2	D2	B3	A4	A5	X	Y
28	D2	D2	D2	D3	B4	A5	W	X
29	D2	C2	C2	B3	A4	A5	X	W
30	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	Y
31	D2	D2	D2	B3	B4	B5	X	W
32	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
33	D2	D2	D2	A3	B4	A5	Y	W
34	D2	D2	D2	C3	C4	B5	X	X

Composto nº	IC_{50} de PI3K α	IC_{50} de PI3K β	IC_{50} de PI3K δ	IC_{50} de PI3K γ	IC_{50} de ensaio de RAJI p110 δ	IC_{50} de ensaio Raw264.7 p110 γ	IC_{50} de PI3K δ/P13K γ (seletividade)	IC_{50} de RAJI δ/Raw264.7 γ (seletividade)
35	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
36	C2	A2	C2	A3	B4	C5	X	W
37	D2	D2	D2	D3	D4	A5	W	Y
38	D2	D2	D2	A3	C4	A5	Y	Y
39	D2	D2	D2	B3	D4	B5	X	X
40	C2	D2	D2	A3	B4	A5	Y	Y
41	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	Y
42	D2	D2	D2	B3	C4	A5	X	X
43	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	X
44	D2	C2	C2	D3	A4	B5	W	V
45	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	W
46	D2	C2	C2	A3	A4	A5	Y	W
47	C2	A2	A2	A3	ND	ND	V	ND
48	C2	B2	C2	C3	A4	A5	W	V
49	D2	C2	C2	A3	A4	A5	X	V
50	D2	D2	C2	A3	A4	A5	Y	W
51	D2	C2	C2	B3	A4	A5	W	W
52	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
53	D2	D2	D2	D3	C4	B5	W	X
54	C2	C2	C2	A3	B4	A5	Y	W
55	C2	C2	D2	D3	C4	A5	W	X
56	D2	D2	D2	B3	B4	C5	X	V
57	D2	D2	D2	C3	B4	B5	W	W
58	D2	D2	D2	D3	C4	C5	W	V
59	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	X
60	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	Y
61	D2	D2	D2	C3	D4	A5	X	Y
62	D2	D2	D2	C3	D4	C5	X	V
63	D2	D2	D2	A3	C4	A5	Y	Y
64	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	X
65	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	X
66	D2	C2	C2	A3	B4	A5	X	X
67	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	X
68	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	W
69	D2	D2	D2	D3	ND	C5	W	ND
70	D2	D2	D2	B3	A4	A5	X	X
71	D2	D2	D2	E3	D4	ND	V	ND
72	D2	D2	D2	C3	D4	C5	X	W

Composto nº	IC_{50} de PI3K α	IC_{50} de PI3K β	IC_{50} de PI3K δ	IC_{50} de PI3K γ	IC_{50} de ensaio de RAJI p110 δ	IC_{50} de ensaio Raw264.7 p110 γ	IC_{50} de PI3K δ/P13K γ (seletividade)	IC_{50} de RAJI δ/Raw264.7 γ (seletividade)
73	D2	D2	D2	B3	C4	A5	X	Y
74	D2	D2	C2	C3	D4	C5	W	W
75	D2	D2	D2	D3	D4	A5	W	Y
76	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	X
77	D2	D2	D2	A3	C4	A5	Y	Y
78	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	X
79	D2	D2	D2	C3	D4	A5	X	Y
80	C2	C2	D2	A3	B4	A5	Y	Y
81	C2	C2	C2	A3	ND	ND	Y	ND
82	D2	D2	D2	B3	C4	A5	X	X
83	D2	D2	D2	C3	C4	A5	X	X
84	D2	D2	D2	A3	B4	A5	Y	X
85	D2	D2	D2	C3	ND	ND	X	ND
86	D2	C2	C2	B3	ND	ND	X	ND
87	D2	D2	D2	E3	ND	ND	V	ND
88	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	Y
89	D2	D2	D2	C3	D4	A5	X	Y
90	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	X
91	D2	D2	D2	C3	B4	C5	W	W
92	D2	D2	C2	C3	B4	C5	W	V
93	D2	D2	D2	A3	ND	ND	Y	ND
94	C2	B2	D2	B3	ND	ND	X	ND
95	D2	D2	D2	B3	ND	ND	X	ND
96	C2	D2	D2	A3	ND	ND	Y	ND
97	D2	D2	D2	B3	ND	ND	X	ND
98	D2	D2	D2	B3	ND	ND	X	ND
99	D2	D2	D2	D3	ND	ND	X	ND
100	C2	C2	D2	A3	ND	ND	Y	ND
101	D2	D2	D2	A3	ND	ND	Y	ND
102	D2	D2	D2	B3	ND	ND	X	ND
103	D2	D2	D2	C3	ND	ND	X	ND
104	C2	C2	D2	A3	ND	ND	Y	ND
105	C2	D2	D2	A3	ND	ND	Y	ND
106	D2	C2	D2	A3	ND	ND	Y	ND
107	D2	D2	D2	D3	ND	ND	X	ND
108	D2	D2	D2	B3	ND	ND	X	ND
109	D2	C2	C2	A3	ND	ND	X	ND

Os dados na Tabela 2 são codificados conforme segue.

Para IC_{50} de PI3K α, β e δ :	Para IC_{50} de PI3K γ:	IC_{50} de ensaio de RAJI p110 δ	IC_{50} de ensaio de Raw264.7 p110 γ
A2 = 1 a <500 nM	A3 – 1 a <100 nM	A4 = 1 a <100 nM	A5 = 1 a <50 nM
B2 = 500 a <1.000 nM	B3 = 100 a <500 nM	B4 = 100 a <500 nM	B5 = 50 a <100 nM
C2 = 1.000 a <5.000 nM	C3 = 500 a <1.000 nM	C4 = 500 a <1.000 nM	C5 = 100 a <10.000 nM
D2 = 5.000 a 10.000 nM	D3 = 1.000 a 5.000 nM	D4 = 1.000 a 10.000 nM	
	E3 = > 5.000 nM		
Seletividade de IC_{50} de δ/ γ:	ND = não determinado		
V = 0,1 a 1			
W = >1 a <10			
X = 10 a <50			
Y = 50 a <850			

EXEMPLO 222: ENSAIO HTRF™ DE PI3-QUINASE

[0897] Um kit de ensaio HTRF® de PI3-Quinase (nº de catálogo 33-016) adquirido junto à Millipore Corporation foi usado para triar os compostos fornecidos no presente documento. Esse ensaio usou ligação de alta afinidade, específica do domínio de homologia de pleckstrina (PH) GRP1 a PIP3, o produto de uma PI3 quinase Classe 1A ou 1B que atua em sua estrutura fisiológica PIP2. Durante a fase de detecção do ensaio, um complexo foi gerado entre o domínio PH etiquetado com GST e PIP3 de cadeia curta biotinilado. O PIP3 biotinilado e o domínio PH etiquetado com GST recrutaram fluoróforos (Estreptavidina-Aloficocianina e anti-GST identificado com Európio, respectivamente) para formar a arquitetura de transferência de energia de ressonância de fluorescência (FRET), gerando

um sinal de FRET separado em tempo estável. O complexo de FRET foi rompido de uma maneira competitiva por PIP3 não biotinilado, um produto formado no ensaio de PI3 Quinase.

[0898] A atividade de PI3 Quinase α, β, γ ou δ foi avaliada com o uso do kit de ensaio HTRF® de PI3 Quinase (nº de catálogo 33-016) adquirido junto à Millipore Corporation. PI3Kα (nº de catálogo 14-602-K), PI3Kβ (nº de catálogo 14-603-K), PI3Kγ (nº de catálogo 14-558-K) e PI3Kδ (nº de catálogo 14-604-K) foram obtidas junto à Millipore Corporation. A enzima PI3K recombinante purificada foi usada para catalisar a fosforilação de 4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol (PIP2 a 10 μM) em 3,4,5-trisfosfato de fosfatidilinositol (PIP3) na presença de 10 μM de ATP. O ensaio foi executado em formato de 384 cavidades e detectado com o uso de um Leitos de Multi-identificação Perkin Elmer EnVision Xcite. As razões de emissão foram convertidas em inibição por cento e importadas para o software GraphPad Prism. A concentração necessária para atingir a inibição de atividade enzimática em 50% (IC_{50}) foi calculada com o uso de concentrações na faixa de 20 μM a 0,1 nM (curva de 12 pontos). Os valores de IC_{50} foram determinados com o uso de um modelo de regressão não linear disponível em GraphPad Prism 5.

EXEMPLO 223: ESTABILIDADE QUÍMICA

[0899] A estabilidade química de um ou mais compostos da presente invenção é determinada de acordo com os procedimentos padrão conhecidos na técnica. O seguinte detalha um procedimento exemplificativo para verificar a

estabilidade química de um composto da presente invenção. O tampão padrão usado para o ensaio de estabilidade química é solução salina tamponada com fosfato (PBS) em pH 7,4; outros tampões adequados podem ser usados. Um composto da presente invenção é adicionado a partir de uma solução estoque a 100 μM a uma alíquota de PBS (em duplicata) para gerar um volume final de ensaio de 400 μl, contendo 5 μM de composto de teste e 1% de DMSO (para determinação de meia-vida, um volume total de amostra de 700 μl é preparado). As reações são incubadas, com agitação, por 24 horas a 37 °C; para determinação de meia-vida, as amostras são incubadas por 0, 2, 4, 6 e 24 horas. As reações são interrompidas adicionando-se imediatamente 100 μl da mistura de incubação a 100 μl de acetonitrila e submetendo-se a vórtice por 5 minutos. As amostras são, então, armazenadas a -20 °C até a análise por HPLC-MS/MS. Nos casos em que for desejado, um composto de controle ou um composto de referência, tal como clorambucila (5 μM) é testado simultaneamente com um composto da invenção de interesse, já que esse composto é amplamente hidrolisado ao longo do curso de 24 horas. As amostras são analisadas por meio de (RP)HPLC-MS/MS com o uso de monitoramento de reação selecionada (SRM). As condições de HPLC consistem em uma bomba LC binária com autoamostrador, um modo misto, CI 2, coluna 2 x 20 mm e um programa de gradiente. As áreas de pico correspondentes aos analitos são registradas por HPLC-MS/MS. A razão do composto-mãe remanescente após 24 horas em relação à quantidade remanescente em tempo zero, expressa como

porcentagem, é relatada como estabilidade química. No caso de determinação de meia-vida, a meia-vida é estimada a partir da inclinação da faixa linear inicial da curva logarítmica de composto remanescente (%) vs. tempo, assumindo-se cinética de primeira ordem.

EXEMPLO 224: ENSAIOS DE EXPRESSÃO E INIBIÇÃO DE p110α/p85α, p110β/p85α, p110δ/p85α e p110γ:

[0900] PI3-Ks Classe I podem ser adquiridas (p110α/p85α, p110β/p85α, p110δ/p85α junto à Upstate e p110γ junto à Sigma) ou expressas conforme anteriormente descrito (Knight et al, 2004). Os valores de IC_{50} são medidos com o uso de um ensaio TLC padrão para atividade de lipídio quinase (descrito abaixo) ou um ensaio de captura de membrana de alto rendimento. As reações de quinase são realizadas preparando-se uma mistura de reação que contém quinase, inibidor (concentração final de DMSO 2%), tampão (25 mM de HEPES, pH 7,4, 10 mM de $MgCl_2$) e fosfatidilinositol recém-sonicado (100 g/ml). As reações são iniciadas pela adição de ATP contendo 10 μCi de γ-32P-ATP até uma concentração final de 10 ou 100 μM e deixadas prosseguir por 5 minutos à temperatura ambiente. Para análise TLC, as reações são, então, terminadas pela adição de 105 μl de HCl seguidos por 160 μl de $CHCl_3$MeOH (1: 1). A mistura bifásica é submetida a vórtice, brevemente centrifugada, e a fase orgânica é transferida para um novo tubo com o uso de uma ponta de pipeta de carregamento de gel pré-revestida com $CHCl_3$. Esse extrato é pintado em placas de TLC e desenvolvido por 3 a 4 horas em uma solução a 65:35 de

n-propanol:ácido acético a 1 M. As placas de TLC são, então, secas, expostas a uma tela de fosforimageador (Storm, Amersham) e quantificadas. Para cada composto, a atividade de quinase é medida em 10 a 12 concentrações de inibidor que representam diluições de duas vezes a partir da concentração mais alta testada (tipicamente, 200 μM). Para compostos que mostram atividade significativa, as determinações de IC_{50} são repetidas duas a quatro vezes, e o valor relatado é a média dessas medições independentes.

[0901] Outros kits ou sistemas comerciais para avaliar as atividades de PI3-K estão disponíveis. Os kits ou sistemas comercialmente disponíveis podem ser usados para triar por inibidores e/ou agonistas de PI3-Ks, incluindo, porém, sem limitação, PI3-Quinase α, β, δ e γ. Um sistema exemplificativo é Ensaio HTRF™ de PI3-Quinase (humana) da Upstate. O ensaio pode ser executado de acordo com os procedimentos sugeridos pelo fabricante. Em suma, o ensaio é um ensaio FRET separado em tempo que mede indiretamente o produto PIP3 formado pela atividade de uma PI3-K. A reação de quinase é realizada em uma placa de microtitulação (por exemplo, uma placa de microtitulação de 384 cavidades). O volume de reação total é aproximadamente 20 μl por cavidade. Na primeira etapa, cada cavidade recebe 2 μl de composto de teste em 20% de dimetilsulfóxido, resultando em uma concentração final de DMSO de 2%. Em seguida, aproximadamente 14,5 μl de uma mistura de quinase/PIP2 (diluída em tampão de reação 1X) são adicionados por cavidade para uma concentração final de 0,25 a 0,3 μg/ml de

quinase e 10 μM de PIP2. A placa é vedada e incubada por 15 minutos à temperatura ambiente. Para iniciar a reação, 3,5 μl de ATP (diluídos em tampão de reação 1X) são adicionados por cavidade para uma concentração final de 10 μM de ATP. A placa é vedada e incubada por 1 hora à temperatura ambiente. A reação é interrompida adicionando-se 5 μl de Solução de Parada por cavidade, e, então, 5 μl de Mistura de Detecção são adicionados por cavidade. A placa é vedada, incubada por 1 hora à temperatura ambiente e, então, lida em um leitor de placa adequado. Os dados são analisados e os IC_{50}S são gerados com o uso de GraphPad Prism 5.

EXEMPLO 225: ENSAIO DE ATIVAÇÃO E PROLIFERAÇÃO DE CÉLULAS B

[0902] A capacidade de um ou mais compostos da presente invenção de inibir a ativação e a proliferação de células B é determinada de acordo com os procedimentos padrão conhecidos na técnica. Por exemplo, é estabelecido um ensaio de proliferação celular *in vitro* que mede a atividade metabólica de células vivas. O ensaio é realizado em uma placa de microtitulação de 96 cavidades com o uso de redução Alamar Blue. Células B esplênicas Balb/c são purificadas sobre um gradiente Ficoll-Paque™ PLUS seguido por separação magnética de células com o uso de um Kit de Isolamento de Células B MACS (Miletenyi). As células são colocadas em placas em 90 μl a 50.000 células/cavidade em Meio de Célula B (RPMI + 10% de FBS + Pen/Estrep + 50 μM de bME + 5 mM de HEPES). Um composto fornecido no presente documento é diluído em Meio de Célula B e adicionado em um volume de 10

µl. As placas são incubadas por 30 min a 37 °C e 5% de CO_2 (concentração final de DMSO de 0,2%). Um coquetel de estimulação de células B de 50 µl é, então, adicionado contendo 10 µg/ml de LPS ou 5 µg/ml de IgM anti-camundongo de burro de $F(ab')_2$ mais 2 ng/ml de IL4 de camundongo recombinante em Meio de Célula B. As placas são incubadas por 72 horas a 37 °C e 5% de CO_2. Um volume de 15 µl de reagente Alamar Blue é adicionado a cada cavidade, e as placas são incubadas por 5 horas a 37 °C e 5% de CO_2. A fluorescência de Alamar Blue é lida a 560Ex/590Em, e os valores de IC_{50} ou EC_{50} são calculados com o uso de GraphPad Prism 5.

EXEMPLO 226: ENSAIO DE PROLIFERAÇÃO DE LINHAGEM DE CÉLULAS TUMORAIS

[0903] A capacidade de um ou mais compostos da presente invenção de inibir a proliferação de linhagem de células tumorais pode ser determinada de acordo com os procedimentos padrão conhecidos na técnica. Por exemplo, um ensaio de proliferação celular *in vitro* pode ser realizado para medir a atividade metabólica de células vivas. O ensaio é realizado em uma placa de microtitulação de 96 cavidades com o uso de redução Alamar Blue. As linhagens de células tumorais humanas são obtidas junto à ATCC (por exemplo, MCF7, U-87 MG, MDA-MB-468, PC-3), cultivadas até conluência em frascos T75, tripsinizadas com 0,25% de tripsina, lavadas uma vez com Meio de Célula Tumoral (DMEM + 10% de FBS) e colocadas em placas em 90 µl a 5.000 células/cavidade em Meio de Célula Tumoral. Um composto fornecido no presente

documento é diluído em Meio de Célula Tumoral e adicionado em um volume de 10 μl. As placas são incubadas por 72 horas a 37 °C e 5% de CO_2. Um volume de 10 μl de reagente Alamar Blue é adicionado a cada cavidade, e as placas são incubadas por 3 horas a 37 °C e 5% de CO_2. A fluorescência de Alamar Blue é lida a 560Ex/590Em, e os valores de IC_{50} são calculados com o uso de GraphPad Prism 5.

EXEMPLO 227: ATIVIDADE ANTITUMORAL *IN VIVO*

[0904] Os compostos descritos no presente documento podem ser avaliados em um painel de modelos de tumor humanos e murinos.

MODELOS DE TUMOR REFRATÁRIO A PACLITAXEL

1. MODELO DE CARCINOMA DE OVÁRIO CLINICAMENTE DERIVADO.

[0905] Esse modelo de tumor é estabelecido a partir de uma biópsia tumoral de um paciente com câncer de ovário. A biópsia tumoral é coletada do paciente. Os compostos descritos no presente documento são administrados a camundongos sem pelo que portam tumores estadiados com o uso de um cronograma a cada 2 x 5 dias.

2. Xenoenxerto de Carcinoma de Ovário Humano A2780Tax (TUBULINA COM MUTAÇÃO).

[0906] A2780Tax é um modelo de carcinoma de ovário humano resistente a paclitaxel. O mesmo é derivado da linhagem A2780 progenitora sensível por coincubação de células com paclitaxel e verapamil, um agente de reversão de MDR. Seu mecanismo de resistência mostrou estar relacionado a não MDR e é atribuído a uma mutação no gene que codifica a

proteína beta-tubulina. Os compostos descritos no presente documento podem ser administrados a camundongos que portam tumores estadiados em um cronograma a cada 2 x 5 dias.

3. XENOENXERTO DE CARCINOMA DE CÓLON HUMANO HCT116/VM46 (RESISTENTE A MÚLTIPLOS FÁRMACOS).

[0907] HCT116/VM46 é um carcinoma de cólon resistente a MDR desenvolvido a partir de linhagem progenitora HCT116 sensível. HCT116/VM46 *in vivo*, cultivado em camundongos sem pelo, tem demonstrado consistentemente alta resistência a paclitaxel. Os compostos descritos no presente documento podem ser administrados a camundongos que portam tumores estadiados em um cronograma a cada 2 x 5 dias.

4. MODELO DE SARCOMA MURINO M5076

[0908] M5076 é um fibrossarcoma de camundongo que é inerentemente refratário a paclitaxel *in vivo*. Os compostos descritos no presente documento podem ser administrados a camundongos que portam tumores estadiados com em um cronograma a cada 2 x 5 dias. Um ou mais compostos conforme fornecidos no presente documento podem ser usados em combinação com outros agentes terapêuticos *in vivo* nos xenoenxertos de carcinoma de cólon humano resistente a múltiplos fármacos HCT/VM46 ou outro modelo conhecido na técnica, incluindo aqueles descritos no presente documento.

[0909] Em um aspecto, os compostos fornecidos no presente documento podem ser avaliados nos seguintes modelos de acordo com os métodos conhecidos na técnica. A dosagem e o cronograma de administração podem ser variados

dependendo do modelo. Os resultados podem ser avaliados com aqueles dentre inibidores delta seletivos e combinações de inibidores delta e gama e/ou com anticorpos que bloqueiam receptores inibidores específicos.

MODELOS PANCREÁTICOS

[0910] O modelo KPC é um modelo de camundongo transgênico de carcinoma do duto pancreático (PDA), em que há a expressão condicional de tanto de mutante KrasG12D como alelos p53R172H em células pancreáticas. Os tumores desenvolvem-se espontaneamente nesse camundongo ao longo de um período de 3 a 6 meses e podem ser usados para estudar a eficácia profilática, assim como terapêutica, com agentes inovadores. As células desses tumores KPC podem ser também transferidas de modo adotivo para camundongos híbridos B6.129 singênicos, criando um modelo com um período de latência mais curto e permitindo que um número maior de animais com tumores seja estabelecido sincronicamente. Consultar, por exemplo, Cancer Cell 7:468 (2005).

[0911] Modelo de Pan02: A linhagem celular de adenocarcinoma pancreático murino Pan02 é uma linhagem tumoral não metastática, singênica a C57BL/6. A mesma pode ser estudada após injeção s.c. no flanco ou por via ortotópica após injeção diretamente no pâncreas. Consultar, por exemplo, Cancer Res. 44: 717 a 726 (1984).

MODELOS DE PULMÃO

[0912] Modelo de Adenocarcinoma de Pulmão de Lewis LLC: As células de LLC são derivadas de um tumor de pulmão espontâneo de um camundongo C57BL/6 e podem ser

estudadas como um tumor s.c. quando injetadas no flanco ou como um tumor ortotópico se injetadas i.v., após o qual as mesmas se localizam no pulmão.

[0913] As células de LLC também foram modificadas para expressar um peptídeo de ovalbumina (células LL2-OVA). O uso dessas células, após injeção s.c. ou i.v., permite o rastreamento de linfócitos $CD8^+$ OVA-específicos e a medição dos efeitos da terapia sobre a resposta imunológica adaptativa contra o tumor. Consultar, por exemplo, Science 330:827 (2010).

MODELO DE MAMA

[0914] O carcinoma mamário 4T1 é uma linhagem de células tumorais transplantável que cresce em camundongos BALB/c singênicos. O mesmo é altamente tumorigênico e invasivo e, diferente da maioria dos modelos de tumor, pode sofrer metástase espontaneamente a partir do tumor primário na glândula mamária a múltiplos sítios distantes, incluindo nodos linfáticos, sangue, fígado, pulmões, cérebro e ossos. Consultar, por exemplo, Current Protocols in Immunology Unit 20.2 (2000).

MODELO DE LINFOMA

[0915] EL4 é um timoma C57BL/6 T, e EG7 é um subclone que expressa OVA de EL4. A linhagem progenitora de EL4 foi modificada para expressar constitutivamente luciferase, que permite um imageamento não invasivo do crescimento tumoral por todo o animal com o uso da plataforma de imageamento Xenogen.

MODELO DE MELANOMA

[0916] As células de melanoma murino B16 são singênicas com camundongos C57BL/6 e podem ser estudadas após injeção s.c. ou i.v.. O posicionamento em qualquer um dos sítios resultará em metástase para os pulmões e outros órgãos. Esse modelo foi estudado extensivamente em termos do papel que os receptores inibidores exercem na resposta imunológica antitumoral. Consultar, por exemplo, PNAS 107:4275 (2010).

EXEMPLO 228: ENSAIO DE ESTABILIDADE DE MICROSSOMO

[0917] A estabilidade de um ou mais compostos da presente invenção é determinada de acordo com os procedimentos padrão conhecidos na técnica. Por exemplo, a estabilidade de um ou mais compostos da invenção é estabelecida por um ensaio *in vitro*. Por exemplo, é estabelecido um ensaio de estabilidade de microssomo *in vitro* que mede a estabilidade de um ou mais compostos da invenção ao reagir com microssomos do fígado de camundongo, rato ou humano. A reação de microssomo com os compostos é realizada em um tubo de Eppendorf de 1,5 ml. Cada tubo contém 0,1 μl de NADPH a 10,0 mg/ml; 75 μl de microssomo de fígado de camundongo, rato ou humano a 20,0 mg/ml; 0,4 μl de tampão fosfato a 0,2 M e 425 μl de ddH_2O. O tubo de controle negativo (sem NADPH) contém 75 μl de microssomo de fígado de camundongo, rato ou humano a 20,0 mg/ml; 0,4 μl de tampão fosfato a 0,2 M e 525 μl de ddH_2O. A reação é iniciada adicionando-se 1,0 μl de composto testado a 10,0 mM. Os tubos de reação são incubados a 37 °C. 100 μl de amostra são coletados em um tubo de Eppendorf novo contendo 300 μl de

metanol frio em 0, 5, 10, 15, 30 e 60 minutos de reação. As amostras são centrifugadas a 15.000 rpm para remover proteína. O sobrenadante centrifugado é transferido para o novo tubo. A concentração de composto estável após a reação com microssoma no sobrenadante é medida por Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massa (LC-MS).

EXEMPLO 229: ENSAIO DE ESTABILIDADE DE PLASMA

[0918] A estabilidade de um ou mais compostos da presente invenção em plasma é determinada de acordo com os procedimentos padrão conhecidos na técnica. Consultar, por exemplo, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 10: 1.019 a 1.026. O seguinte procedimento é um ensaio HPLC-MS/MS com o uso de plasma humano; outras espécies, incluindo macaco, cão, rato e camundongo, também estão disponíveis. O plasma humano heparinizado e congelado é descongelado em um banho de água fria e centrifugado por 10 minutos a 2.000 rpm a 4 °C antes do uso. Um composto da presente invenção é adicionado a partir de uma solução estoque a 400 μM a uma alíquota de plasma pré-amornado para gerar um volume final de ensaio de 400 μl (ou 800 μl para determinação de meia-vida), contendo 5 μM de composto de teste e 0,5% de DMSO. As reações são incubadas, com agitação, por 0 minutos e 60 minutos a 37 °C, ou por 0, 15, 30, 45 e 60 minutos a 37 °C para determinação de meia-vida. As reações são interrompidas transferindo-se 50 μl da mistura de incubação a 200 μl de acetonitrila resfriada por gelo e misturadas agitando-se por 5 minutos. As amostras são centrifugadas a 6.000 x g por 15 minutos a 4 °C, e 120 μl de sobrenadante são removidos em

tubos limpos. As amostras são, então, evaporadas até secura e submetidas à análise por HPLC-MS/MS.

[0919] Em uma modalidade, um ou mais compostos de controle ou referência (5 μM) são testados simultaneamente com os compostos de teste: um composto, propoxicaína, com baixa estabilidade plasmática, e outro composto, propantelina, com estabilidade plasmática intermediária.

[0920] As amostras são reconstituídas em acetonitrila/metanol/água (1/1/2, v/v/v) e analisadas por meio de (RP)HPLC-MS/MS com o uso de monitoramento de reação selecionada (SRM). As condições de HPLC consistem em uma bomba LC binária com autoamostrador, um modo misto, CI 2, coluna 2 x 20 mm e um programa de gradiente. As áreas de pico correspondentes aos analitos são registradas por HPLC-MS/MS. A razão do composto-mãe remanescente após 60 minutos em relação à quantidade remanescente em tempo zero, expressa como porcentagem, é relatada como estabilidade plasmática. No caso de determinação de meia-vida, a meia-vida é estimada a partir da inclinação da faixa linear inicial da curva logarítmica de composto remanescente (%) versus tempo, assumindo-se cinética de primeira ordem.

EXEMPLO 230: SINALIZAÇÃO DE QUINASE EM SANGUE

[0921] A sinalização de PI3K/Akt/mTOR é medida em células sanguíneas com o uso do método phosflow (Methods Enzymol. (2007) 434: 131 a 154). Esse método é, por natureza, um ensaio de célula única de modo que a heterogeneidade celular possa ser detectada em vez de médias

de população. Isso permite a distinção concomitante de estados de sinalização em diferentes populações definidas por outros marcadores. O phosflow é também altamente quantitativo. Para testar os efeitos de um ou mais compostos fornecidos no presente documento, esplenócitos não fracionados ou células mononucleares do sangue periférico são estimulados com anti-CD3 para iniciar a sinalização de receptor de célula T. As células são, então, fixadas e manchadas para marcadores de superfície e fosfoproteínas intracelulares. Os inibidores fornecidos no presente documento inibem a fosforilação mediada por anti-CD3 de Akt-S473 e S6, enquanto a rapamicina inibe a fosforilação por S6 e intensifica a fosforilação por Akt sob as condições testadas.

[0922] Similarmente, alíquotas de sangue total são incubadas por 15 minutos com veículo (por exemplo, 0,1% de DMSO) ou inibidores da quinase em várias concentrações, antes da adição de estímulos para reticular o receptor de célula T (TCR) (anti-CD3 com anticorpo secundário) ou o receptor de célula B (BCR) com o uso de anticorpo de cadeia leve anti-kappa (fragmentos Fab'2). Após aproximadamente 5 e 15 minutos, as amostras são fixadas (por exemplo, com paraformaldeído a 4% frio) e usadas para o phosflow. Manchamento de superfície é usado para distinguir células T e B com o uso de anticorpos direcionados a marcadores de superfície celular que são conhecidos na técnica. O nível de fosforilação de substratos de quinase, tais como Akt e S6, é, então, medido incubando-se as células fixadas com

anticorpos identificados específicos para as isoformas fosforiladas dessas proteínas. A população de células é, então, analisada por citometria de fluxo.

EXEMPLO 231: ENSAIO DE FORMAÇÃO DE COLÔNIA

[0923] Células da medula óssea murinas recém-transformadas com um retrovírus BCR-Abl p190 (também referido como células transduzidas por p190) são colocadas em placas na presença de várias combinações de fármaco em meio de metilcelulose M3630 por cerca de 7 dias com IL-7 humana recombinante em cerca de 30% de soro, e o número de colônias formadas é contado por exame visual sob um microscópio.

[0924] Alternativamente, células mononucleares de sangue periférico humano são obtidas a partir de pacientes positivos (Ph+) e negativos (Ph-) para cromossomo Filadélfia mediante diagnóstico inicial ou recidiva. As células vivas são isoladas e enriquecidas para progenitores de célula B CD19+ $CD34^{+}$. Após cultura líquida de um dia para o outro, as células são colocadas em placas em methocult GF+ H4435 (Stem Cell Technologies), suplementado com citocinas (IL-3, IL-6, IL-7, G-CSF, GM-CSF, CF, ligante Flt3 e eritropoietina) e várias concentrações de agentes quimioterápicos conhecidos em combinação com compostos da presente revelação. As colônias são contadas por microscopia 12 a 14 dias depois. Esse método pode ser usado para testar a evidência de atividade aditiva ou sinérgica.

EXEMPLO 232: EFEITO *IN VIVO* DE INIBIDORES DE QUINASE EM CÉLULAS LEUCÊMICAS

[0925] Camundongos receptores fêmeas são irradiados letalmente a partir de uma fonte de γ em duas doses com cerca de 4 horas de diferença, com aproximadamente 5Gy cada. Cerca de 1 hora após a segunda dose de radiação, os camundongos são injetados i.v. com cerca de 1×10^6 células leucêmicas (por exemplo, células humanas ou murinas Ph+ ou células da medula óssea transduzidas por p190). Essas células são administradas juntamente com uma dose radioprotetora de cerca de 5×10^6 células da medula óssea normais de camundongos doadores com 3 a 5 semanas de vida. Os receptores recebem antibióticos na água e são monitorados diariamente. Os camundongos que ficaram doentes após cerca de 14 dias sofrem eutanásia, e os órgãos linfoides são coletados para análise. O tratamento com inibidor de quinase começa cerca de 10 dias após a injeção de células leucêmicas e continua diariamente até os camundongos ficarem doentes ou por um máximo de aproximadamente 35 dias após o transplante. Os inibidores são dados por lavagem oral.

[0926] As células de sangue periférico são coletadas aproximadamente no dia 10 (pré-tratamento) e, mediante eutanásia (pós-tratamento), são colocadas em contato com anticorpos anti-hCD4 identificados e contadas por citometria de fluxo. Esse método pode ser usado para demonstrar que o efeito sinérgico de um ou mais compostos fornecidos no presente documento em combinação com agentes quimioterápicos pode reduzir as contagens de células leucêmicas em comparação ao tratamento com agentes quimioterápicos conhecidos (por exemplo, Gleevec) sozinhos

sob as condições testadas.

EXEMPLO 233: TRATAMENTO DE CAMUNDONGOS DE MODELO DE DOENÇA DE LÚPUS

[0927] Camundongos que carecem do receptor inibitório FcyRIIb que se opõe à sinalização de PI3K em células B desenvolvem lúpus com alta penetrância. Camundongos com knockout de FcyRIIb (R2KO, Jackson Labs) são considerados um modelo válido da doença humana já que alguns pacientes com lúpus mostram expressão ou função diminuída de FcyRIIb (S. Bolland e J.V. Ravtech 2000. Immunity 12:277 a 285).

[0928] Os camundongos R2KO desenvolvem doença similar a lúpus com anticorpos antinucleares, glomerulonefrite e proteinureia dentro de cerca de 4 a 6 meses de vida. Para esses experimentos, o análogo de rapamicina RAD001 (disponível junto ao LC Laboratories) é usado como um composto de referência e administrada por via oral. Esse composto mostrou atenuar os sintomas de lúpus no modelo B6.Sle1z.Sle3z (T. Wu et al. *J. Clin Invest.* 117:2.186 a 2.196).

[0929] Os camundongos NZB/W F1 que desenvolvem espontaneamente uma doença autoimune sistêmica são um modelo de lúpus. Os camundongos são tratados com início em 20 semanas de vida para um modelo profilático e em 23 semanas de vida para um modelo terapêutico. As amostras de sangue e urina são obtidas por todo o período de teste e estadas para anticorpos antinucleares (em diluições de soro) ou concentração de proteína (em urina). O soro é também testado

para anticorpos anti-ssDNA e anti-dsD por ELISA. A glomerulonefrite é avaliada em seções renais manchadas com H&E ao final do estudo, ou a sobrevivência pode ser um ponto final. Por exemplo, o inibidor de proteossoma Bortezimibe é eficaz no bloqueio de doença no modelo NZB/W tanto no modelo profilático como terapêutico com reduções em produção de autoanticorpo, dano renal e aprimoramentos em sobrevivência (Nature Medicine 14, 748 a 755 (2008)).

[0930] Os camundongos de modelo de doença lúpus, tais como R2KO, BXSB ou MLR/lpr são tratados em cerca de 2 meses de vida, aproximadamente de cerca de dois meses. Os camundongos recebem doses de: veículo, RAD001 a cerca de 10 mg/kg ou compostos fornecidos no presente documento a aproximadamente 1 mg/kg a cerca de 500 mg/kg. As amostras de sangue e urina são obtidas por todo o período de teste e estadas para anticorpos antinucleares (em diluições de soro) ou concentração de proteína (em urina). O soro é também testado para anticorpos anti-ssDNA e anti-dsD por ELISA. Os animais sofrem eutanásia no dia 60, e os tecidos são coletados para medir o peso do baço e doença renal. A glomerulonefrite é avaliada em seções do rim manchadas com H&E. Outros animais são estudados por cerca de dois meses após o encerramento do tratamento, com o suo dos mesmos pontos finais.

[0931] Esse modelo da técnica estabelecido pode ser empregado para demonstrar que os inibidores de quinase fornecidos no presente documento podem suprimir ou retardar o início dos sintomas de lúpus em camundongos de modelo de

doença de lúpus.

EXEMPLO 234: ENSAIO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA MURINA

[0932] Camundongos receptores fêmeas são irradiados letalmente a partir de uma fonte de raios γ. Cerca de 1 hora após a dose de radiação, os camundongos são injetados com cerca de 1 x 10^6 células leucêmicas de culturas transduzidas por p190 de passagem precoce (por exemplo, conforme descrito em *Cancer Genet Cytogenet*. Agosto de 2005; 161(1):51 a 56). Essas células são administradas juntamente com uma dose radioprotetora de aproximadamente 5 x 10^6 células da medula óssea normais de camundongos doadores com 3 a 5 semanas de vida. Os receptores recebem antibióticos na água e são monitorados diariamente. Os camundongos que ficaram doentes após cerca de 14 dias sofrem eutanásia, e órgãos linfoides são coletados para citometria de fluxo e/ou enriquecimento magnético. O tratamento começa aproximadamente no dia 10 e continua diariamente até os camundongos ficarem doentes ou após um máximo de cerca de 35 dias após o transplante. Os fármacos são dados por gavagem oral (p.o.). Em um experimento piloto, é identificada uma dose de agente quimioterápico que não é curativa, mas retarda o início da leucemia em cerca de uma semana ou menos; os controles são tratados com veículo ou tratados com agente quimioterápico, anteriormente mostrado para retardar, mas não curar, leucemogênese nesse modelo (por exemplo, imatinibe a cerca de 70 mg/kg duas vezes por dia). Para a primeira fase, as células p190 que expressam eGFP são

usadas, e a análise após a morte é limitada à enumeração da porcentagem de células leucêmicas na medula óssea, baço e nodo linfático por citometria de fluxo. Na segunda fase, são usadas células p190 que expressam uma forma sem cauda de CD4 humano, e a análise após a morte inclui seleção magnética de células $hCD4^+$ de baço seguida por análise immunoblot de pontos finais de sinalização chave: p Akt -T308 e S473; pS6 e p4EBP-1. Como controles para detecção immunoblot, as células selecionadas são incubadas na presença ou ausência de inibidores de quinase dos presentes inibidores de revelação antes da lise. Opcionalmente, "phosflow" é usado para detectar p Akt -S473 e pS6-S235/236 em células acionadas por hCD4 sem classificação anterior. Esses estudos de sinalização são particularmente úteis se, por exemplo, os camundongos tratados com fármaco não desenvolveram leucemia clínica no ponto de tempo do dia 35. Gráficos de Kaplan-Meier de sobrevivência são gerados, e a análise estatística é realizada de acordo com métodos conhecidos na técnica. Os resultados das células p190 são analisados separados, assim como acumulativamente.

[0933] As amostras de sangue periférico (100 a 200 μl) são obtidas semanalmente de todos os camundongos, começando no dia 10 imediatamente antes de começar o tratamento. Plasma é usado para medir as concentrações de fármaco, e as células são analisadas quanto a marcadores de leucemia (eGFP ou hCD4) e biomarcadores de sinalização conforme descrito no presente documento.

[0934] Esse ensaio geral conhecido na técnica

pode ser usado para demonstrar que doses terapêuticas eficazes dos compostos fornecidos no presente documento podem ser usadas para inibir a proliferação de células leucêmicas.

EXEMPLO 235: ENSAIO DE ANGIOGÊNESE EM TAMPONADOR DE MATRIGEL

[0935] Compostos de teste contendo Matrigel são injetados por via subcutânea ou intraocular, onde os mesmos solidificam para formar um tamponador. O tamponador é recuperado após 7 a 21 dias no animal e examinado histologicamente para determinar a extensão em que os vasos sanguíneos entraram no mesmo. A angiogênese é medida por quantificação dos vasos em seções histológicas. Alternativamente, a medição de fluorescência de volume de plasma é realizada com o uso de dextrano 150 identificado com isotiocianato de fluoresceína (FITC). Espera-se que os resultados indiquem um ou mais compostos fornecidos no presente documento que inibem a angiogênese e espera-se, assim, que sejam úteis no tratamento de distúrbios oculares relacionados à angiogênese anormal e/ou à permeabilidade vascular.

EXEMPLO 236: ENSAIO DE ANGIOGÊNESE CORNEANA

[0936] Um bolso é formado na córnea, e um tamponador contendo uma formulação indutora de angiogênese (por exemplo, VEGF, FGF ou células tumorais), quando introduzido nesse bolso, produz o crescimento para dentro de novos vasos a partir da vasculatura limbar periférica. Materiais de liberação lenta, tal como ELVAX (copolímero de

etileno vinila) ou Hydron são usados para introduzir substâncias indutoras de angiogênese no bolso corneano. Alternativamente, um material de esponja é usado.

[0937] O efeito de inibidores putativos na reação angiogênica induzida localmente (por exemplo, implante de esponja) na córnea (por exemplo, por FGF, VEGF ou células tumorais). O composto de teste é administrado por via oral, de modo sistêmico ou diretamente ao olho. A administração sistêmica é por injeção de bolo ou, de modo mais eficaz, com o uso de um método de liberação prolongada, tal como implante de bombas osmóticas com o inibidor de teste. A administração ao olho é por qualquer um dos métodos descritos no presente documento, incluindo, porém, sem limitação, colírios, administração tópica de um creme, emulsão ou gel, injeção intravítrea.

[0938] A resposta vascular é monitorada por observação direta por todo o curso do experimento com o uso de um estereomicroscópio em camundongos. A visualização definitiva da vasculatura corneana é atingida por administração de dextrano de alto pelo molecular identificado com fluorocromo. A quantificação é realizada medindo-se a área de penetração de vaso, o progresso dos vasos em direção ao estímulo angiogênico ao longo do tempo ou, no caso de fluorescência, análise de histograma ou contagens de pixel acima de um limite específico (fundamento).

[0939] Os resultados podem indicar um ou mais compostos fornecidos no presente documento que inibem a

angiogênese e, assim, podem ser úteis no tratamento de distúrbios oculares relacionados à angiogênese anormal e/ou à permeabilidade vascular.

EXEMPLO 237: ENSAIO DE ANGIOGÊNESE EM PLACA DE MICROTITULAÇÃO

[0940] A placa de ensaio é preparada colocando-se um tamponador de colágeno no fundo de cada cavidade com 5 a 10 esferoides celulares por tamponador de colágeno, em que cada esferoide contém 400 a 500 células. Cada tamponador de colágeno é coberto com 1.100 μl de meio de armazenamento por cavidade e armazenado para uso futuro (1 a 3 dias a 37 °C, 5% de CO_2). A placa é vedada com vedação. Os compostos de teste são dissolvidos em 200 μl de meio de ensaio com pelo menos uma cavidade incluindo um controle positivo de VEGF e pelo menos uma cavidade sem VEGF ou composto de teste como um controle negativo. A placa de ensaio é removida do incubador, e o meio de armazenamento é cuidadosamente removido por pipetagem. O meio de ensaio contendo os compostos de teste é pipetado no tamponador de colágeno. O tamponador é colocado em um incubador umidificado por (37 °C, 5% de CO_2) 24 a 48 horas. A angiogênese é quantificada contando-se o número de brotos, medindo-se o comprimento de broto médio ou determinando-se o comprimento de broto cumulativo. O ensaio pode ser preservado para análise posterior removendo-se o meio de ensaio, adicionando-se 1 ml de paraformaldeído a 10% em Hanks BSS por cavidade e armazenando-se a 4 °C. Espera-se que os resultados identifiquem compostos que inibam a angiogênese em vários

tipos de células testados, incluindo células de origem ocular.

EXEMPLO 238: USO DE COMBINAÇÃO DE INIBIDORES DE PI3K-δ E AGENTES QUE INIBEM A PRODUÇÃO OU ATIVIDADE DE IgE

[0941] Os compostos, conforme fornecidos no presente documento, podem apresentar eficácia sinergística ou aditiva quando administrados em combinação com agentes que inibem a produção ou a atividade de IgE. Os agentes que inibem a produção de IgE incluem, por exemplo, um ou mais dentre TEI-9874, ácido 2-(4-(6-cicloexiloxi-2-naftiloxi)fenilacetamida)benzoico, rapamicina, análogos de rapamicina (isto é, rapálogos), inibidores de TORC1, inibidores de TORC2 e quaisquer outros compostos que inibem mTORC1 e mTORC2. Os agentes que inibem a atividade de IgE incluem, por exemplo, anticorpos anti-IgE tais como Omalizumabe e TNX-901.

[0942] Um ou mais dos compostos da presente invenção que têm capacidade de inibir PI3K-δ podem ser eficazes no tratamento de distúrbios autoimunes e inflamatórios (AIID), por exemplo, artrite reumatoide. Se qualquer um dos compostos causar um nível indesejado de produção de IgE, pode-se escolher administrar o mesmo em combinação com um agente que inibe a produção de IgE ou a atividade de IgE. Adicionalmente, a administração de inibidores de PI3K-δ ou PI3K-δ/γ, conforme fornecido no presente documento, em combinação com inibidores de mTOR pode também exibir sinergia através de inibição intensificada da trajetória de PI3K. Vários modelos *in vivo*

e *in vitro* podem ser usados para estabelecer o efeito de tal tratamento de combinação em AIID incluindo, porém, sem limitação: (a) ensaio de produção de anticorpos de célula B *in vitro*, (b) ensaio TNP *in vivo* e (c) modelo de artrite induzida por colágeno de roedor.

(a) ENSAIO DE CÉLULAS B

[0943] Os camundongos sofrem eutanásia, e os baços são removidos e dispersos através de uma rede de náilon para gerar suspensões de célula única. Os esplenócitos são lavados (após a remoção de eritrócitos por choque osmótico) e incubados com microesferas conjugadas a anticorpo anti-Mac e anti-CD43 (Miltenyi Biotec). As células ligadas à esfera são separadas de células não ligadas com o uso de um selecionador de células magnético. A coluna magnetizada retém as células indesejadas, e as células B restantes são coletadas no fluxo passante. As células B purificadas são estimuladas com lipopolissacarídeo ou um anticorpo anti-CD40 e interleucina 4. As células B estimuladas são tratadas com veículo apenas ou com inibidores de PI3K-δ conforme fornecido no presente documento com e sem inibidores de mTOR, tal como rapamicina, rapálogos ou inibidores de mTORC1/C2. Espera-se que os resultados mostrem que, na presença de inibidores de mTOR (por exemplo, rapamicina) apenas, haja pouco a nenhum efeito substancial sobre a resposta de IgG e IgE. No entanto, na presença de inibidores de PI3K-δ e mTOR, espera-se que as células B exibam uma resposta de IgG diminuída em comparação às células B tratadas com veículo apenas, e espera-se que as

células B exibam uma resposta de IgE diminuída em comparação à resposta de células B tratadas com inibidores de PI3K-δ apenas.

(b) ENSAIO TNP

[0944] Os camundongos são imunizados com TNP-Ficoll ou TNP-KHL e tratados com: veículo, um inibidor de PI3K-δ, um inibidor de mTOR, por exemplo, rapamicina ou um inibidor de PI3K-δ em combinação com um inibidor de mTOR, tal como rapamicina. IgE sérica antígeno-específica é medida por ELISA com o uso de placas revestidas com TNP-BSA e anticorpos identificados isotipo-específicos. Espera-se que os camundongos tratados com um inibidor de mTOR sozinho exibam pouco ou nenhum efeito substancial sobre a resposta de IgG3 antígeno-específica e nenhuma elevação estatisticamente significativa em resposta de IgE em comparação ao controle de veículo. Espera-se também que os camundongos tratados tanto com inibidor de PI3K-δ como inibidor de mTOR exibam uma redução em resposta de IgG3 antígeno-específica em comparação aos camundongos tratados com veículo apenas. Adicionalmente, os camundongos tratados tanto com inibidor de PI3K-δ como inibidor de mTOR exibem uma diminuição em resposta de IgE em comparação aos camundongos tratados com inibidor de PI3K-δ apenas.

(c) MODELO DE ARTRITE INDUZIDA POR COLÁGENO DE RATO

[0945] Ratos de Lewis fêmeas são anestesiadas e recebem injeções de colágeno preparadas e administradas conforme descrito anteriormente no dia 0. No dia 6, os

animais são anestesiados e recebem uma segunda injeção de colágeno. As medições de calibre de articulações do tornozelo direito e esquerdo normais (pré-doença) são realizadas no dia 9. Nos dias 10 a 11, a artrite ocorreu tipicamente, e os ratos foram randomizados em grupos de tratamento. A randomização é realizada após o inchaço da articulação do tornozelo ser obviamente estabelecida e haver boa evidência de doença bilateral.

[0946] Após um animal ser selecionado para inscrição no estudo, o tratamento é iniciado. Os animais recebem veículo, inibidor de PI3K-δ ou inibidor de PI3K-δ em combinação com rapamicina. A dosagem é administrada nos dias 1 a 6. Os ratos são pesados nos dias 1 a 7 após o estabelecimento de artrite e as medições de calibre de tornozelos são realizadas todos os dias. Os pesos corporais finais são realizados no dia 7, e os animais sofrem eutanásia.

[0947] O tratamento de combinação com o uso de um composto conforme fornecido no presente documento, e a rapamicina pode fornecer maior eficácia do que o tratamento com inibidor de PI3K-δ sozinho.

EXEMPLO 239: MODELO DE HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO RETARDADO

[0948] A DTH é induzida sensibilizando-se 60 camundongos machos BALB/c no dia 0 e dia 1 com uma solução de 0,05% de 2,4-dinitrofluorobenzeno (DNFB) em uma mistura a 4:1 de acetona/azeite de oliva. Os camundongos são delicadamente contidos enquanto 20 μl de solução são

aplicados às almofadas da pata traseira de cada camundongo. As almofadas da pata traseira dos camundongos são usadas já que representam um sítio anatômico que pode ser facilmente isolado e imobilizado sem anestesia. No dia 5, aos camundongos é administrada uma dose única de veículo, um composto fornecido no presente documento a 10, 3, 1 ou 0,3 mg/kg, ou dexametasona a uma dose de 5 mg/kg por gavagem oral. Trinta minutos depois, os camundongos são anestesiados, e uma solução de 0,25% de DNFB em uma solução a 4:1 de acetona/óleo de oliva é aplicada à superfície da orelha interna e externa esquerda. Essa aplicação resulta na indução de inchaço na orelha esquerda e, mediante essas condições, todos os animais respoderam a esse tratamento com inchaço da orelha. Uma solução de controle de veículo a 4:1 de acetona/óleo de oliva é aplicada à orelha externa e interna direita. Vinte e quatro horas depois, os camundongos foram anestesiados, e medições das orelhas esquerda e direita foram realizadas com o uso de um micrômetro digital. A diferença entre as duas orelhas é registrada como a quantidade de inchaço induzida pelo estímulo de DNFB. Os grupos de tratamento com fármaco são comparados ao controle de veículo para gerar a redução percentual em inchaço da orelha. Dexametasona é rotineiramente usada como um controle positivo já que tem uma atividade anti-inflamatória ampla.

EXEMPLO 240: MODELO ARTRÍTICO DE RATO DE PEPTIDOGLICANO-POLISSACARÍDEO

(a) MODELO DE ARTRITE SISTÊMICA

[0949] Todas as injeções são realizadas sob

anestesia. 60 camundongos de Lewis fêmeas (150 a 170) são anestesiados por inalação de isoflurano com o uso de uma máquina de anestesia de animal pequeno. Os animais são colocados na câmara de indução até serem anestesiados por entrega de 4 a 5% de isoflurano em O_2 e, então, mantidos nesse estado com o uso de um cone de nariz sobre a mesa de procedimento. O nível de manutenção de isoflurano é de 1 a 2% Os animais são injetados por via intraperitoneal (i.p.) com uma injeção única de cepa D58 de Grupo A de PG-PS 10S purificada (concentração de 25 μg/g de peso corporal) suspensa em solução salina a 0,85% estéril. Cada animal recebe um volume total de 500 microlitros administrados no quadrante esquerdo inferior do abdômen com o uso de uma seringa de 1 mililitro com uma agulha de calibre 23. O posicionamento da agulha é essencial para evitar injetar o PG-PS 10S no estômago ou no ceco. Os animais estão sob observação contínua até se recuperarem completamente da anestesia e movidos de volta para a gaiola. Uma resposta aguda de um aumento acentuado em medição de tornozelo, tipicamente 20% acima da medição de linha de base, pode ter pico nos dias 3 a 5 após a injeção. O tratamento com os compostos de teste pode ser PO, SC, IV ou IP. Os ratos são dosados não mais que duas vezes em um intervalo de tempo de 24 horas. O tratamento pode começar no dia 0 ou qualquer dia após o mesmo até o dia 30. Os animais são pesados nos dias 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e começando novamente no dia 12 a 30 ou até o estudo ser terminado. O diâmetro da pata/tornozelo é medido com um calibrador digital no lado esquerdo e

direito no dia 0 antes da injeção e novamente no dia 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7. No dia 12, as medições começam novamente e continuam até o dia 30. Nesse momento, os animais podem ser anestesiados com isoflurano, conforme descrito acima, e as amostras de sangue terminais podem ser obtidas por drenagens da veia da cauda para a avaliação dos níveis sanguíneos de composto, química clínica e parâmetros de hematologia. Os animais sofrem, então, eutanásia com superdosagem de dióxido de carbono. Uma toracotomia pode ser conduzida como um meio de verificação de morte.

(b) MODELO DE ARTRITE MONOARTICULAR

[0950] Todas as injeções são realizadas sob anestesia. 60 camundongos de Lewis fêmeas (150 a 170) são anestesiados por inalação de isoflurano com o uso de uma máquina de anestesia de animal pequeno. Os animais são colocados na câmara de indução até serem anestesiados por entrega de 4 a 5% de isoflurano em O_2 e, então, mantidos nesse estado com o uso de um cone de nariz sobre a mesa de procedimento. O nível de manutenção de isoflurano é de 1 a 2%. Os animais são injetados por via intra-articular (i.a.) com uma injeção única de cepa D58 de Grupo A de PG-PS 100P purificado (concentração de 500 μg/ml) suspensa em solução salina a 0,85% estéril. Cada rato recebe um volume total de 10 microlitros administrados no espaço de articulação tibiotalar com o uso de uma seringa de 1 mililitro com uma agulha de calibre 27. Os animais estão sob observação contínua até se recuperarem completamente da anestesia e movidos de volta para a gaiola. Os animais que respondem 2 a

3 dias depois com um aumento acentuado na medição de tornozelo, tipicamente, 20% acima da medição de linha de base na injeção i.a. inicial, são incluídos no estudo. No dia 14, todos os respondedores sofrem anestesia novamente com o uso do procedimento anteriormente descrito. Os animais recebem uma injeção intravenosa (I.V) de PG-PS (concentração de 250 μl/ml). Cada rato recebe um volume total de 400 microlitros administrados lentamente na veia caudal lateral com o uso de uma seringa de 1 mililitro com uma agulha de calibre 27. As medições de tornozelo de linha de base são medidas antes da injeção IV e continuam durante o curso da inflamação ou até o dia 10. O tratamento com compostos de teste será PO, SC, IV ou IP. Os ratos são dosados não mais que duas vezes em um intervalo de tempo de 24 horas. O tratamento pode começar no dia 0 ou qualquer dia após o mesmo até o dia 24. Os animais são pesados nos dias 0, 1, 2, 3, 4, 5 e começando novamente no dia 14 a 24 ou até o estudo ter terminado. O diâmetro da pata/tornozelo é medido com um calibrador digital no lado esquerdo e direito no dia 0 antes da injeção e novamente no dia 1, 2, 3, 4, 5, e começando novamente no dia 14 a 24 ou até o estudo ter terminado. Nesse momento, os animais podem ser anestesiados com isoflurano, conforme descrito acima, e amostras sanguíneas terminais podem ser obtidas por drenagens da veia caudal para a avaliação dos níveis sanguíneos de composto, química clínica ou parâmetros de hematologia. Os animais sofrem, então, eutanásia com superdosagem de dióxido de carbono. Uma toracotomia pode ser conduzida como um meio de verificação

de morte.

EXEMPLO 241: MODELOS DE CAMUNDONGO PARA ASMA

[0951] A eficácia de um composto fornecido no presente documento no tratamento, prevenção e/ou controle de asma pode ser avaliada com o uso de modelos de animal convencionais, incluindo vários modelos de camundongo descritos em, por exemplo, Nials *et al., Dis Model Mech.* 1(4 a 5): 213 a 220 (2008).

(a) MODELOS DE ESTÍMULO AGUDO COM ALÉRGENO

[0952] Diversos modelos são conhecidos na técnica e qualquer um de tais modelos pode ser usado. Embora vários alérgenos possam ser usados para induzir afecções similares à asma, o princípio é consistente por todos os métodos. Em suma, as afecções similares à asma são induzidas através da administração sistêmica múltipla do alérgeno (por exemplo, ova, extratos de ácaro de poeira doméstica e extratos de barata) na presença de um adjuvante, tal como hidróxido de alumínio. Alternativamente, um sistema sem adjuvante pode ser usado, mas o mesmo exige usualmente um número mais alto de exposições para atingir sensibilização adequada. Uma vez induzidos, os animais exibem muitas características importantes de asma clínica, tais como: níveis elevados de IgE; inflamação das vias aéreas; hiperplasia de células caliciformes; hipertrofia epitelial; AHR sem estímulo específico; e broncoconstrição de fase precoce. A eficácia potencial de um composto, assim, pode ser avaliada determinando-se a possibilidade de uma ou mais dessas características clínicas serem revertidas ou

mitigadas.

(b) MODELOS DE ESTÍMULO CRÔNICO COM ALÉRGENO

[0953] Os modelos de estímulo crônico com alérgeno visam reproduzir mais das características da asma clínica, tal como remodelagem das vias aéreas e AHR persistente, que os modelos de estímulo. Embora alérgenos similares àqueles usados nos modelos de estímulo agudo com alérgeno possam ser usados, em modelos de estímulo crônico com alérgeno, os animais são submetidos à exposição repetida das vias aéreas até níveis baixos de alérgeno por um período de até 12 semanas. Uma vez induzidos, os animais exibem características importantes de asma humana, tais como: sensibilização dependente de alérgeno; uma inflamação alérgica dependente de Th2 caracterizada por influxo eosinofílico na mucosa das vias aéreas; AHR; e remodelagem das vias aéreas conforme evidenciado por hiperplasia de células caliciformes, hipertrofia epitelial, fibrose subepitelial ou periobronquiolar. A eficácia potencial de um composto, assim, pode ser avaliada determinando-se a possibilidade de um ou mais dessas características clínicas serem revertidas ou mitigadas.

EXEMPLO 242: MODELOS PARA PSORÍASE

[0954] A eficácia de um composto fornecido no presente documento no tratamento, prevenção e/ou controle de psoríase pode ser avaliada com o uso de um modelo de animal convencional, incluindo vários modelos de animal descritos em, por exemplo, Boehncke *et al., Clinics in Dermatology,* 25: 596 a 605 (2007).

[0955] Como um exemplo, o modelo de camundongo baseado em transferência adoptiva de células T $CD4^{+}CD45RB^{hi}$ descrito em Hong *et al, J. Immunol,* 162: 7.480 a 7.491 (1999) pode ser realizado. Em suma, camundongos fêmeas BALB/cBY (doador) e C.B.-17/Prkdc scid/scid (receptor) são alojados em um ambiente sem patógeno específico e são usados entre 6 e 8 semanas de vida. As células T $CD4^{+}$ são enriquecidas a partir de esplenócitos BALB/cBy com o uso de um kit de enriquecimento de CD4 de camundongo. As células são, então, identificadas com anticorpos anti-CD4 conjugado com PE, anti-CD45RB conjugado com FITC e anti-CD25 conjugados com APC. As células são selecionadas com o uso de um selecionador celular. As células $CD4^{+}CD45RB^{hi}CD25$ são coletas. As células são ressupensas em solução salina e 4×10^{8} células/camundongo são injetadas i.p. em camundongos C.B.-17/Prkdc scid/scid. Os camundongos podem ser dosados com LPS, citocinas ou anticorpos, conforme necessário. Os camundongos são monitorados quanto a sinais externos de lesões na pele duas vezes por semana. Após o término, ouvido, pele das costas, nodos linfáticos e baço podem ser coletados para estudos *ex vivo* adicionais.

EXEMPLO 243: MODELOS PARA ESCLERODERMA

[0956] A eficácia de um composto no tratamento de esclerodermа pode ser testada com o uso de modelos de animal. Um modelo de animal exemplificativo é um modelo de camundongo para esclerodermа induzido por injeções locais repetidas de bleomicina ("BLM") descritas, por exemplo, em Yamamoto *et al., J Invest Dermatol* 112: 456 a 462 (1999),

cuja totalidade está incorporada ao presente documento a título de referência. Esse modelo de camundongo fornece esclerose dérmica que se assemelha de modo próximo à esclerose sistêmica tanto histológica como bioquimicamente. As alterações escleróticas observadas no modelo incluem, porém, sem limitação: feixes de colágeno e filtrados celulares espessados e homogêneos; aumento gradual no número de mastócitos; desgranulação de mastócitos; liberação elevada de histamina; aumento em hidroxiprolina na pele; presença de anticorpo antinuclear em soro; e expressão forte de fator de crescimento transformante β-2 mRNA. Portanto, a eficácia de um composto no tratamento de escleroderma pode ser avaliada monitorando-se a redução de uma ou mais dessas alterações.

[0957] Em suma, os seguintes procedimentos exemplificativos podem ser usados para gerar o modelo de camundongo para escleroderma: Camundongos fêmeas BALB/C e camundongos C3H isentos de patógeno específico de 6 semanas de vida, pesando cerca de 20 g, são adquiridos e mantidos com alimento e água à vontade. BLM é dissolvida em PBS em concentrações diferentes e estabilizada com filtração. As alíquotas de cada concentração de BLM ou PBS são injetadas por via subcutânea no dorso depilado dos camundongos diariamente por 1 a 4 semanas com uma agulha. Alternativamente, os camundongos são injetados em dias alternados.

[0958] As alterações histolopatológicas e bioquímicas induzidas podem ser avaliadas com o uso de

quaisquer métodos comumente praticados no campo. Por exemplo, as alterações histolopatológicas podem ser avaliadas com o uso de uma técnica padrão de avidina-biotina peroxidase com um anticorpo monoclonal anti-L3T4, anticorpo monoclonal anti-Lyt2, anticorpo macrófago fixado em tecido pan anticamundongo, anticorpo monoclonal de fator de anticélula-tronco, anticorpo policlonal de fator β de crescimento de formação anti-trans e anticorpo anti-decorina. A expressão de citocina de infiltrados celulares pode ser avaliada com o uso de diversos anticorpos de anticitocina. O nível de hidroxiprolina pode ser avaliado por hidrólise de pedaços de pele com ácido clorídrico, neutralização com hidróxido de sódio e avaliação calorimétrica dos hidrolatos a 560 nm com p-dimetilaminobenzaldeído. O colágeno resistente à pepsina pode ser avaliado tratando-se a amostra de colágeno extraída de tecidos biopsiados e analisando-se por eletroforese em gel de empilhamento de poliacrilamida. Os mastócitos podem ser identificados por azul de toluidina, e as células contendo grânulos matacromáticos podem ser contadas sob alta magnificação de um microscópio de luz. Os níveis séricos de várias citocinas podem ser avaliados por ensaio de imunoabsorvente ligado à enzima, e os níveis de mRNA das citocinas podem ser avaliados por reação de cadeia de transcriptase polimerase reversa. Os anticorpos no soro podem ser detectados com o uso de fibroflastos como o substrato para a triagem.

EXEMPLO 244: MODELOS PARA MIOSITE

[0959] A eficácia de um composto no tratamento de miosite (por exemplo, dermatomiosite) pode ser testada com o uso de modelos de animal conhecidos na técnica. Tal exemplo é o modelo de dermatomiosite canina familiar descrito em Hargis *et ah, AJP* 120(2): 323 a 325 (1985). Outro exemplo é o modelo de camundongo induzido por miosina de coelho descrito em Phyanagi *et al, Arthritis & Rheumatism*, 60(10): 3.118 a 3.127 (2009).

[0960] Em suma, camundongos machos SJL/J com 5 semanas de vida são usados. Miosina purificada de músculo esquelético de coelho (6,6 mg/ml) é emulsificada com uma quantidade igual de adjuvante completo de Freund e 3,3 mg/ml de *Mycobacterium butyricum*. Os camundongos são imunizados repetidamente com miosina de coelho emulsificada. Uma vez que a miosite é induzida, a filtração de células inflamatórias e a fibra muscular necrótica devem ser evidentes no modelo. Nos músculos de animais, as células T $CD4^+$ estão principalmente localizadas no perimísio, e as células T $CD8^+$ estão principalmente localizadas no endomísio e fibras circundam musculares não necróticas. TNFα, IFNy e perforina são regulados de modo ascendente, e a molécula 1 de adesão intercelular é aumentada nos músculos.

[0961] Para avaliar a eficácia de um composto, após a administração do composto através da via adequada na dose especificada, os camundongos são exterminados e os tecidos musculares são coletados. O tecido muscular é congelado imediatamente em isopentano arrefecido pré-resfriado em nitrogênio líquido, e, então, as seções de

criostato são preparadas. As seções são manchadas com hematoxilina e eosina para contagem do número de células infiltradas. Três seções de cada camundongo são preparadas, e os fotomicrográficos são obtidos. Para testes imunoistoquímicos, as seções de criostato de músculo são secas e fixadas em acetona fria a -20 °C. Os pedaços são reidratados em PBS e, então, a atividade de peróxido endógeno é bloqueada por incubação em peróxido de hidrogênio a 1%. As seções são incubadas de um dia para o outro com anticorpo monoclonal CD4 anticamundongo de rato, anticorpo monoclonal CD8 anticamundongo de rato, anticorpo monoclonal F4/80 anticamundongo de rato ou IgG de rato normal em diluente de anticorpo. As amostras são lavadas com PBS e incubadas com IgG antirrato de coelho conjugado à biotina pré-aquecida com soro de camundongo normal a 5%. Após a lavagem com PBS, as amostras são incubadas com estreptavidina-peroxidase de rábano silvestre. Após a lavagem com PBS, diaminobenzidina é usada para visualização.

EXEMPLO 245: MODELOS PARA SÍNDROME DE SJÖGREN

[0962] A eficácia de um composto no tratamento da síndrome de Sjogren pode ser testada com o uso de modelos de animal conhecidos na técnica, por exemplo, aqueles descritos em Chiorini *et al, Journal of Autoimmunity* 33: 190 a 196 (2009). Os exemplos incluem: modelo de camundongo espontaneamente desenvolvido na primeira geração filial de camundongos NZB cruzados com camundongos NZW (consultar, por exemplo, Jonsson *et al., Clin Immunol Immunopathol* 42: 93 a 101 (1987); modelo de camundongo induzido por injeção i.p.

de adjuvante de Freund incompleto (*id.*; Deshmukh *et al., J Oral Pathol Med* 38: 42 a 27 (2009)); modelos de camundongo NOD em que o fenótipo de Sjogren é desenvolvido por genótipos específicos (consultar, por exemplo, Cha *et al., Arthritis Rheum* 46: 1.390 a 1.398 (2002); Kong *et al, Clin Exp Rheumatol* 16: 675 a 681 (1998); Podolin *et al, J Exp Med* 178: 793 a 803 (1993); e Rasooly *et al., Clin Immunol Immunopathol* 81: 287 a 292 (1996)); modelo de camundongo desenvolvido em mutação lpr espontânea; modelo de camundongo desenvolvido em camundongo com knock-out de Id3 (consultar, por exemplo, Li *et al., Immunity* 21: 551 a 560 (2004)); modelo de camundongo desenvolvido em camundongos com knock-out de PI3K (consultar, por exemplo, Oak *et al, Proc Natl Acad Sci USA* 103: 16.882 a 16.887 (2006)); modelo de camundongo desenvolvido em camundongos transgênicos que superexpressam BAFF (consultar, por exemplo, Groom *et al, J Clin Invest* 109: 59 a 68 (2002)); modelo de camundongo induzido por injeção de antígeno Ro em camundongos BALB/c (consultar, por exemplo, Oh-Hora *et al, Nat. Immunol* 9: 432 a 443 (2008)); modelo de camundongo induzido por injeção de anidrase carbônica II (consultar, por exemplo, Nishimori *et al, J Immunol* 154: 4.865 a 4.873 (1995); modelo de camundongo desenvolvido em camundongos transgênicos que superexpressam IL-14 (consultar, por exemplo, Shen *et al, J Immunol* 177: 5.676 a 5.686 (2006)); e modelo de camundongo desenvolvido em camundongos transgênicos que expressam IL-12 (consultar, por exemplo, McGrath-Morrow *et al, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 291: L837 a 846 (2006)).

EXEMPLO 246: MODELOS PARA DOENÇA MEDIADA POR COMPLEXO IMUNE

[0963] A reação de Arthus é uma resposta imunológica tipo 3 a complexos imunes e, assim, pode ser um modelo mecanístico que suporta a hipótese terapêutica para doenças mediadas por complexo imune, tal como artrite reumatoide, lúpus e outras doenças autoimunes. Por exemplo, camundongos com deficiência de PI3Kγ e δ podem ser usados como modelos experimentais da reação de Arthus e fornecer avaliação de potencial terapêutico de um composto quanto ao tratamento de doenças mediadas por complexo imune. A reação de Arthus pode ser induzida com o uso dos seguintes procedimentos exemplificativos conforme descrito em Konrad et ah, Journal of Biological Chemistry (2008 283(48): 33.296 a 33.303.

[0964] Os camundongos com deficiência de PI3Kγ e PI3Kδ são mantidos sob condições de barreira seca. Os camundongos são anestesiados com cetamina e xilazina, e a traqueia é canulada. A quantidade adequada de proteína Ab de IgG anti-OVA G-purificada é aplicada, e a quantidade adequada de antígeno OVA é dada por via intravenosa. Para experimentos de bloqueio de PI3K, wortmanina é dada por via intratraqueal juntamente com a aplicação de IgG anti-OVA. Os camundongos são exterminados em 2 a 4 horas após a iniciação da inflamação, e avaliações de acompanhamento desejadas podem ser realizadas com o uso de métodos conhecidos na técnica.

EXEMPLO 247: ENSAIO PROMEGA™ de PI3-QUINASE

[0965] O kit de ensaio Promega ADP-Glo Max (nº de catálogo V7002) foi utilizado para determinar os valores de IC_{50} para as isoformas α, β, δ e γ de PI3 quinases classe I humanas (Millipore). As amostras de quinase (20 nM de isoforma α ou δ, 40 nM de isoforma β ou γ) foram incubadas com composto por 15 minutos à temperatura ambiente em tampão de reação (15 mM de HEPES pH 7,4, 20 mM de NaCl, 1 mM de EGTA, 0,02% de Tween 20, 10 mM de $MgCl_2$, 0,2 mg/ml de globulinas γ bovinas) seguido por adição de mistura de ATP/diC8-PtdInsP para gerar concentrações finais de 3 mM de ATP e 500 uM de diC8-PtdInsP. As reações foram incubadas à temperatura ambiente por 2 horas seguidas por adição de 25 ul de solução de parada. Após uma incubação de 40 minutos à temperatura ambiente, 50 ul de mistura de detecção Promega foram adicionados seguida por incubação por 1 hora à temperatura ambiente. As placas foram, então, lidas em leitor de placas Envision em modo de luminescência. Os dados foram convertidos em % de inibição com o uso da seguinte equação abaixo:

$$\%\ de\ inibição = 100 - \left(\left[\frac{S - Pos}{Neg - Pos}\right] * 100\right)$$

[0966] em que S é a luminescência de amostra, *Pos* é um controle positivo sem PI3K adicionado, *Neg* é o controle negativo sem composto adicionado. Os dados foram, então, plotados como % de inibição versus concentração de composto. Os dados adequam-se à equação logística de 4 parâmetros para determinar os valores de IC_{50}.

$$\%\ de\ Inibição = \frac{\max - \min}{1 - \left(\frac{IC_{50}{}^{h}}{[I]^{h}}\right)}$$

[0967] Determinados compostos fornecidos no presente documento foram testados em Ensaio de Promega PI3-Quinase com o uso de procedimentos conforme descrito acima para determinar valores de IC_{50} para as isoformas α, β, δ e/ou γ. Os valores de IC_{50} são sumarizados na Tabela 2.

EXEMPLO 248: ENSAIOS CELULARES SELETIVOS DE ISOFORMA

(a) ENSAIO SELETIVO DE PI3K-δ

[0968] A capacidade de um composto de inibir seletivamente PI3K-δ pode ser avaliada com o uso de células RAJI, isto é, células linfócito B derivadas de pacientes com linfoma. Em suma, as células RAJI privadas de soro são estimuladas com IgM anti-humano, causando, assim, sinalização através dos receptores de célula B, conforme descrito em, por exemplo, He et al., Leukemia Research (2009) 33: 798 a 802. A sinalização de receptor de célula B é importante para a ativação, diferenciação e sobrevivência de células B e determinados cânceres derivados de célula B. A redução de fosfo-AKT é indicativa de compostos que podem inibir a proliferação e a função de células B em determinadas doenças. Monitorando-se a redução de fosfo-AKT em células RAJI estimuladas (com o uso, por exemplo, de anticorpos fosfo-AKT), a eficácia potencial de um composto de inibir seletivamente PI3Kδ pode ser avaliada.

[0969] Determinados compostos fornecidos no presente documento são testados em modelo de célula RAJI com

o uso de procedimentos conforme descritos acima. Os valores de IC_{50} para fosfo-AKT são sumarizados na Tabela 2.

(b) ENSAIO SELETIVO DE PI3K-γ

[0970] A capacidade de um composto de inibir seletivamente PI3K-γ pode ser avaliada com o uso de macrófagos RAW264.7. Em suma, células RAW264.7 desprovidas de soro são estimuladas com um agonista de GPCR C5a. Consultar, por exemplo, Camps et al, Nature Medicine (2005) 11(9):936 a 943. As células podem ser tratadas com compostos de teste antes de, simultaneamente a ou subsequente à estimulação por C5a. As células RAW 264.7 respondem ao fragmento de componente de complemento C5a através da ativação do receptor de C5a, e o receptor de C5a ativa os macrófagos e induz a migração celular. A capacidade do composto de teste de inibir a fosforilação de AKT mediada por C5a é indicativa de inibição seletiva de PI3K-γ. Assim, monitorando-se a redução de fosfo-AKT em células RAW 264.7 estimuladas (com o uso, por exemplo, de anticorpos fosfo-AKT), a eficácia potencial de um composto de inibir seletivamente PI3Kγ pode ser avaliada.

[0971] Determinados compostos fornecidos no presente documento são testados em modelo de célula RAW 264.7 com o uso de procedimentos conforme descritos acima. Os valores de IC_{50} para fosfo-AKT são sumarizados na Tabela 2.

(b) ENSAIO SELETIVO DE PI3K-α

[0972] A capacidade de um composto na inibição seletiva de PI3K-α pode ser avaliada com o uso de células

SKOV-3, isto é, linhagem de células de carcinoma de ovário. Em suma, as células SKOV-3, em que o mutante PI3K-a está constitutivamente ativo, podem ser tratadas com compostos de teste. A capacidade do composto de teste de inibir a fosforilação de AKT mediada por SKOV-3 é indicativa de inibição seletiva de PI3Kα. Assim, monitorando-se a redução de fosfo-AKT em células SKOV-3 estimuladas (com o uso, por exemplo, de anticorpos fosfo-AKT), a eficácia potencial de um composto de inibir seletivamente PI3Kα pode ser avaliada.

(d) ENSAIO SELETIVO DE PI3K-β

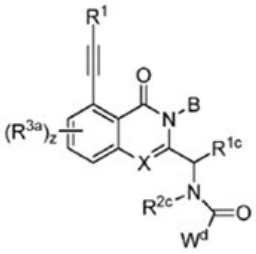
[0973] A capacidade de um composto na inibição seletiva de PI3K-β pode ser avaliada com o uso de células 786-O, isto é, linhagem de células de carcinoma de rim. Em suma, as células 786-O, em que o mutante PI3Kβ está constitutivamente ativo, podem ser tratadas com compostos de teste. A capacidade do composto de teste de inibir a fosforilação de AKT mediada por 786-O, portanto, é indicativa de inibição seletiva de PI3Kβ. Assim, monitorando-se a redução de fosfo-AKT em células 786-O estimuladas (com o uso, por exemplo, de anticorpos fosfo-AKT), a eficácia potencial de um composto de inibir seletivamente PI3Kβ pode ser avaliada.

[0974] A presente invenção não é limitada no escopo pelas modalidades específicas descritas no presente documento. De fato, várias modificações da invenção além daquelas descritas se tornarão evidentes para o versado na técnica a partir da descrição anterior e figuras anexas. Tais modificações pretendem ser abrangidas pelo escopo das

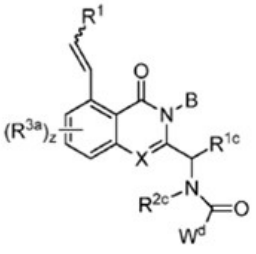
reivindicações anexas. Várias publicações, patentes e pedidos de patente são citados no presente documento, cuja revelação é incorporada em sua totalidade a título de referência.

REINVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (I") ou Fórmula (A"):



Fórmula (I'') ou



Fórmula (A''),

CARACTERIZADO pelo fato de que:

R^1 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$ ou $-CONR^4R^5$;

z é 0, 1, 2 ou 3;

cada caso de R^{3a} é independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, halogênio, ciano, amino, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

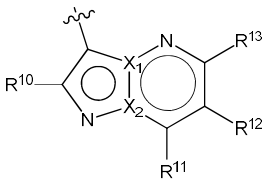
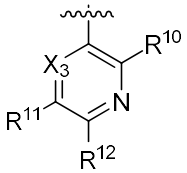
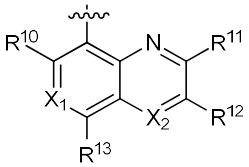
B é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-COR^2$, $-COOR^3$, $-CONR^4R^5$ ou $-Si(R^6)_3$;

em que R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 são, cada um, independentemente, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

R^{1c} é hidrogênio, alquila, alquenila ou alquinila;

R^{2c} é hidrogênio, alquila, alquenila ou alquinila;

W^d é


, 
, ou 
; em que

X_1, X_2 e X_3 são cada um independentemente C, CR^{13} ou N; e

R^{10}, R^{11}, R^{12} e R^{13} são cada um independentemente hidrogênio, alquila, heteroalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, alcoxi, heterocicliloxi, amido, amino, acila, aciloxi, alcoxicarbonila, sulfonamido, halo, ciano, hidroxil, nitro, fosfato, ureia, carbonato ou NR'R" em que R' e R" juntamente com o nitrogênio ao qual estão ligados formam uma fração cíclica;

X é CR^{1a}, preferencialmente CH ou N;

em que R^{1a} é hidrogênio, halo, alquila, alquenila, alquinila ou CN;

em que cada alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila), $S(O)_2$(alquila), cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

em que cada cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais halo, alquila, alquenila, alquinila, OH, alcóxi, oxo, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$, COH, CO(alquila), COOH, COO(alquila), $CONH_2$, CONH(alquila), $CON(alquila)_2$, S(O)(alquila) ou $S(O)_2$(alquila);

em que cada alquila é independentemente uma alquila C_1–C_{10} linear ou ramificada;

cada alquenila é independentemente uma alquenila C_2-C_{10} linear ou ramificada;

cada alquinila é independentemente uma alquinila C_2–C_{10} linear ou ramificada;

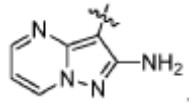
cada alcoxi é independentemente um alcoxi C_1-C_{10} linear ou ramificado;

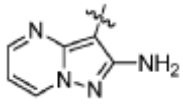
cada cicloalquila é independentemente uma cicloalquila C_3–C_{10};

cada arila é independentemente uma arila C_6–C_{14};

cada heterocicloalquila é independentemente uma heterocicloalquila de 3 a 10 membros com um a quatro heteroátomos do anel selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

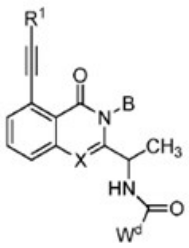
cada heteroarila é independentemente uma heteroarila de 5 a 10 membros com um a quatro heteroátomos do anel selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio e enxofre; e

em que na Fórmula (I"), quando X é CH, B é fenila não substituída, e W^d é  , então, R^1 não é hidrogênio, metila, $(CH_2)NH_2$, ou $(CH_2)_2NH_2$;

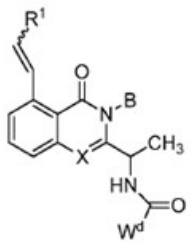
em que na Fórmula (A"), quando X é CH, B é fenila não substituída, e W^d é  , então, R^1 não é fenila;

ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é um composto de Fórmula (I') ou Fórmula (A'):



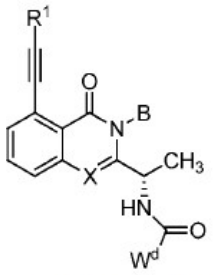
Fórmula (I') ou



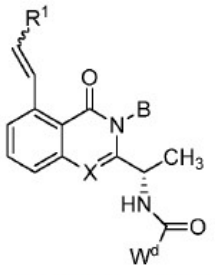
Fórmula (A'),

ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é um composto de Fórmula (I) ou Fórmula (A):



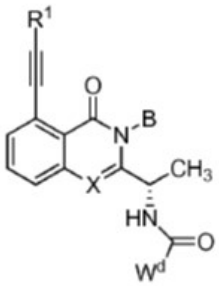
Fórmula (I) ou



Fórmula (A),

ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é um composto de Fórmula (I):

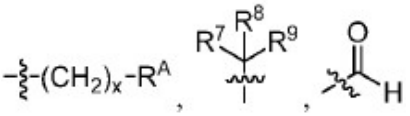


Fórmula (I),

ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

R^1 é alquila ramificada, fenila, heteroarila com 5 ou 6 membros, cicloalquila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 5 a 6 membros,



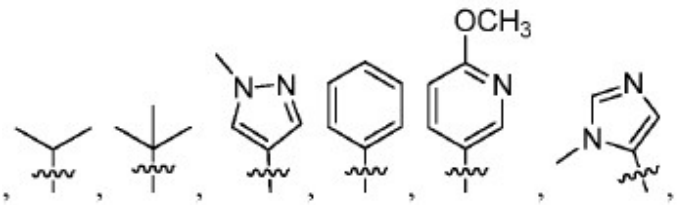
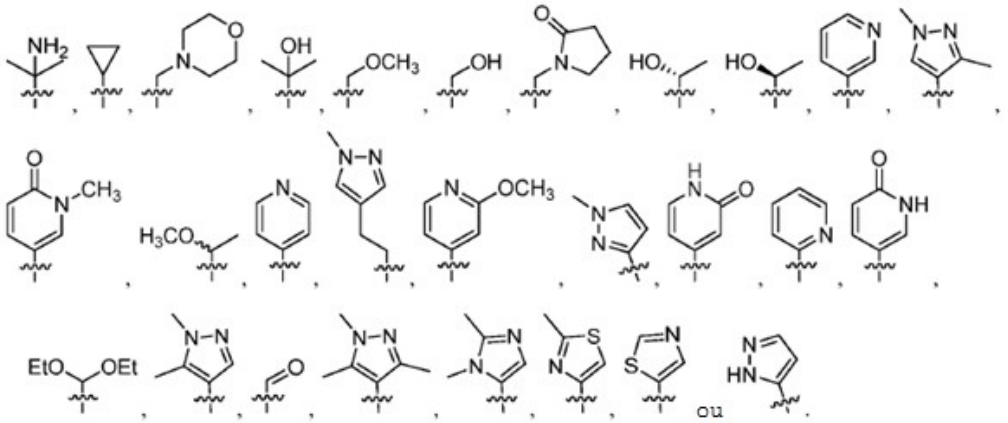
, ciclopropila ou metila,

em que R^A é OH, alcóxi, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;

x é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

R^7, R^8 e R^9 são, cada um, independentemente, hidrogênio, OH, alcóxi, NH_2, NH(alquila), $N(alquila)_2$,

alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é: metila, 


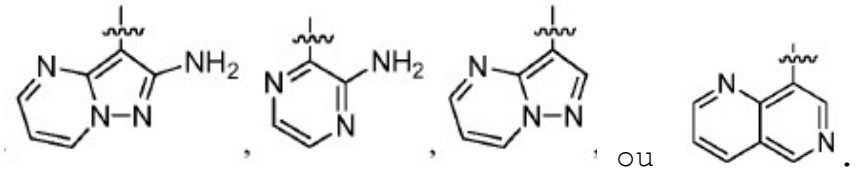
7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é uma heteroarila com 5 a 10 membros, preferivelmente uma heteroarila com 6 membros, mais preferivelmente uma piridinila ou pirimidinila; ou uma heteroarila com 5 membros, preferivelmente uma tiazolila, pirazolila ou imidazolila; em que a heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos alquila.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que B é arila, heteroarila, cicloalquila, preferivelmente cicloalquila com 3 a 6 membros, mais preferivelmente . ou heterocicloalquila.

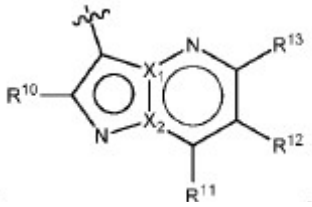
9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que B é fenila não substituída ou é fenila substituída por 1, 2 ou 3 ocorrência(s) de R^z,

em que cada caso de R^z é independentemente halo ou alquila.

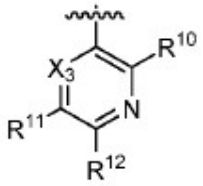
10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que W^d é


, ou .

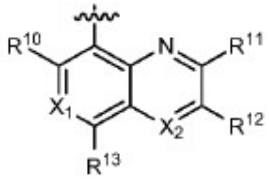
11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que W^d é :



em que um dentre X_1 e X_2 é C, e o outro é N; ou

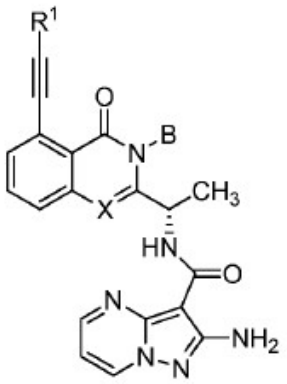
W^d é 

em que X_3 é N ou CR^{13}; ou

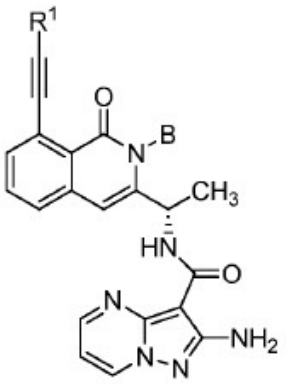
W^d é  ,

em que um dentre X_1 e X_2 é N, e o outro é CR^{13}.

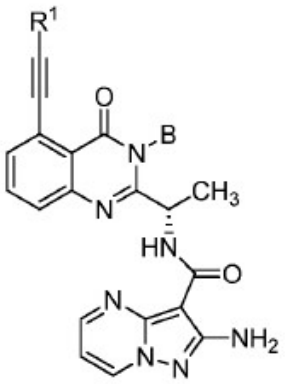
12. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é um composto de fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI ou XII:



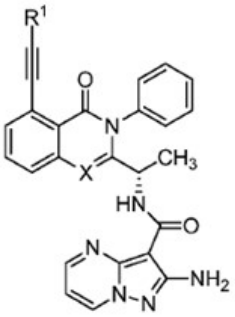
II,



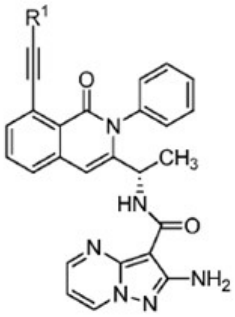
III,



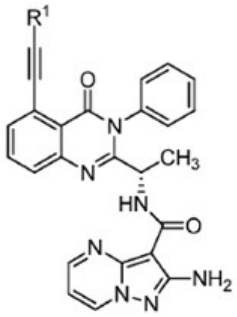
IV,



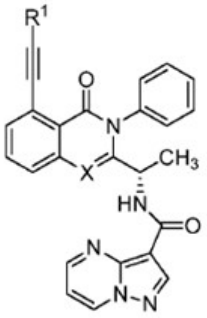
V,



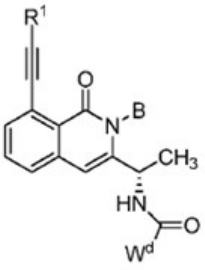
VI,



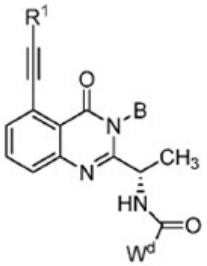
VII,



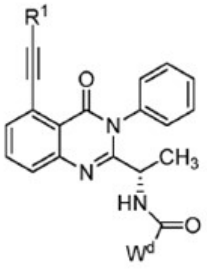
VIII,



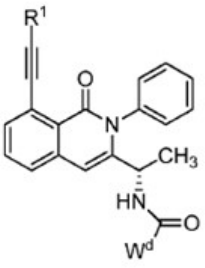
IX,



X,



XI ou

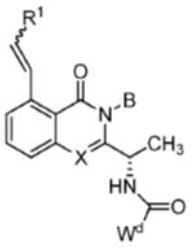


XII,

ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo.

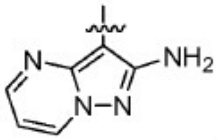
13. Composto, de acordo com a reivindicação 3,

CARACTERIZADO pelo fato de que o composto é um composto de Fórmula (A):



Fórmula (A),

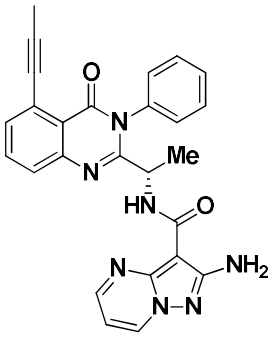
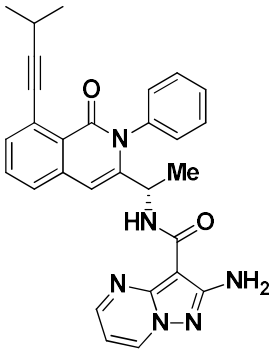
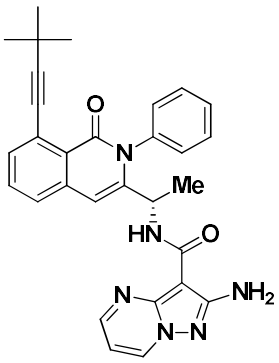
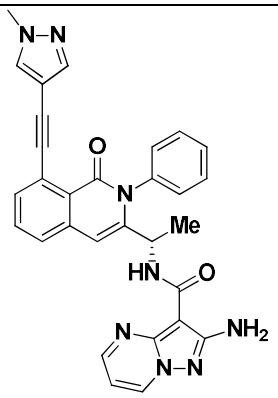
e R^1 é alquila ou heteroarila; B é fenila; X é CH

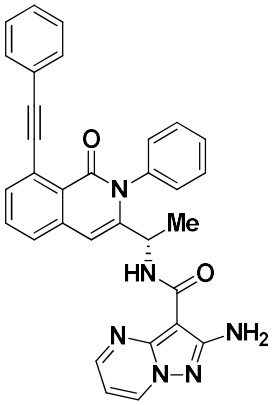
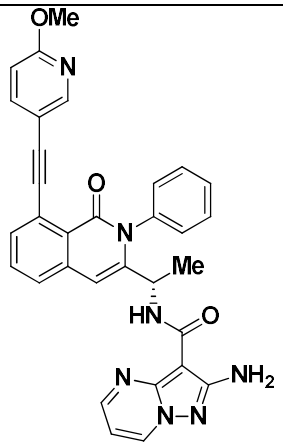
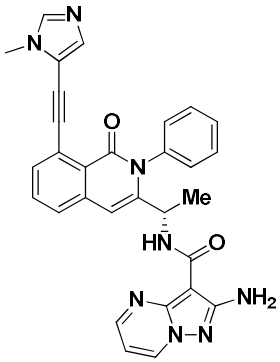
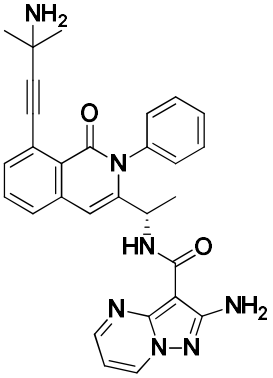
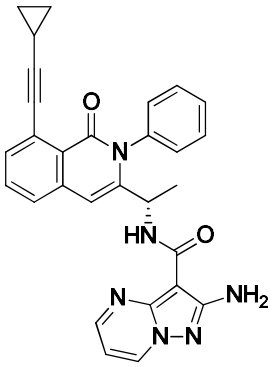
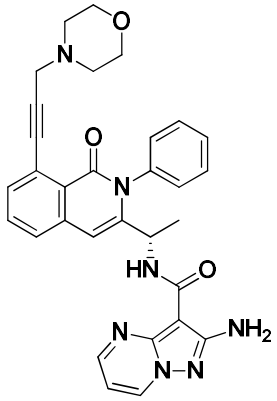
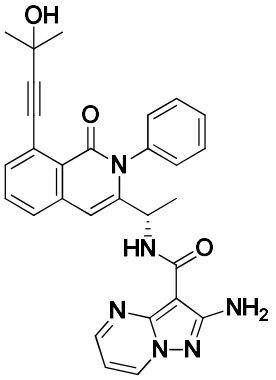
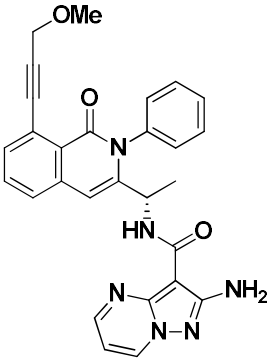
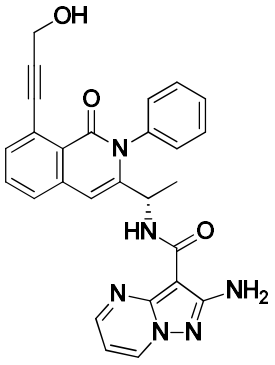
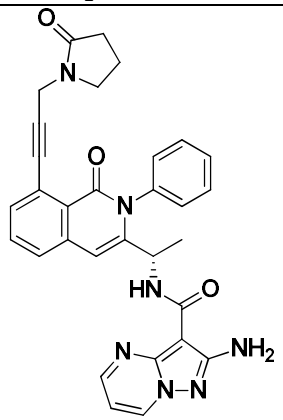
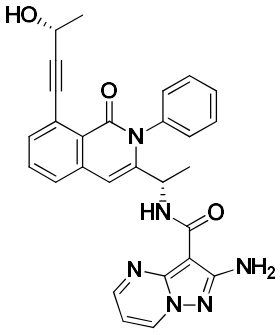
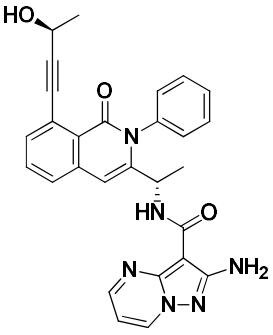
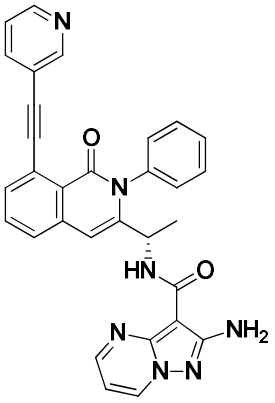
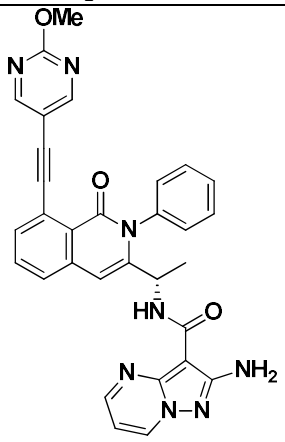
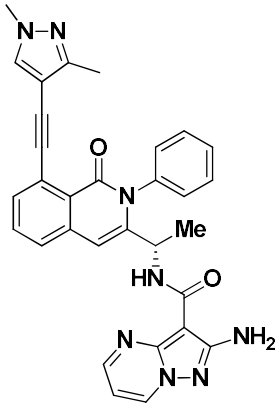
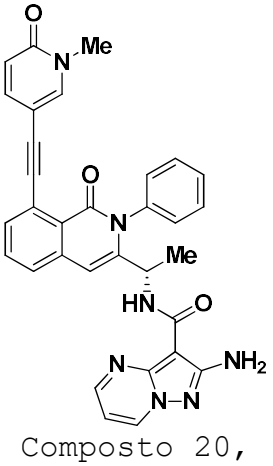


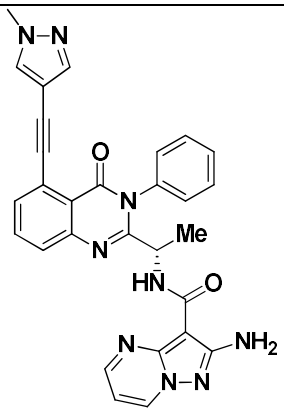
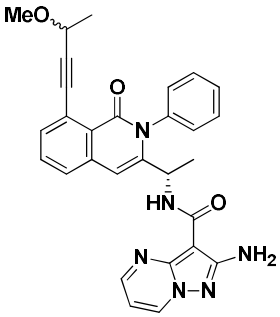
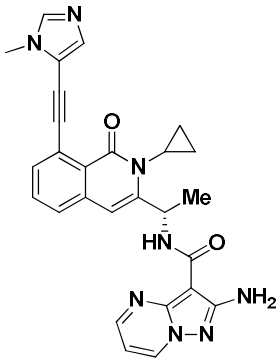
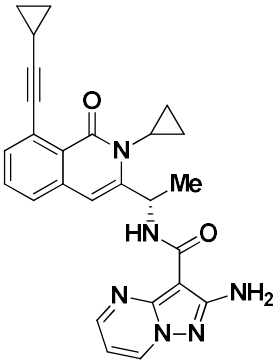
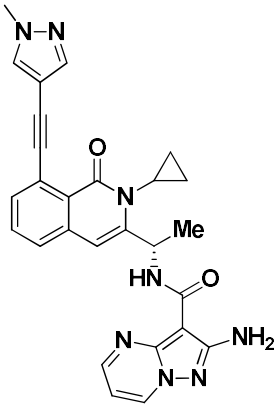
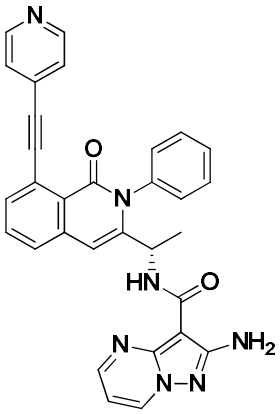
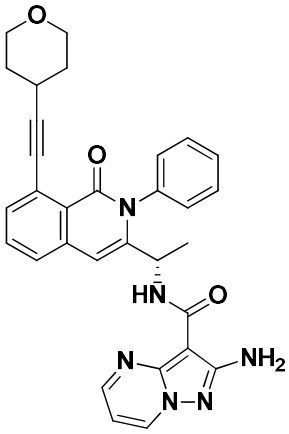
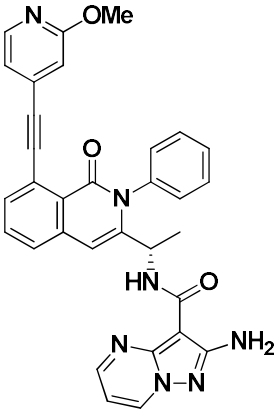
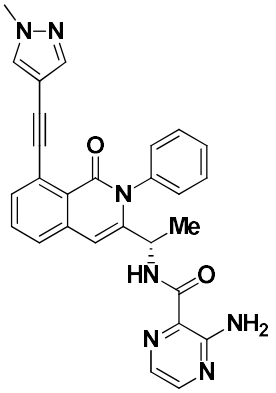
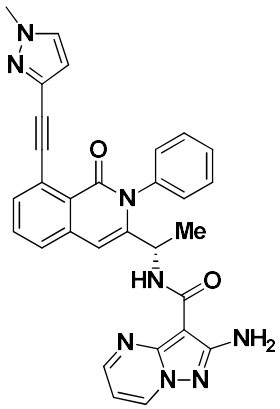
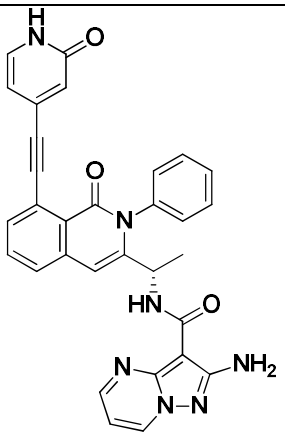
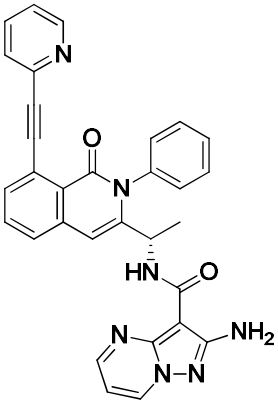
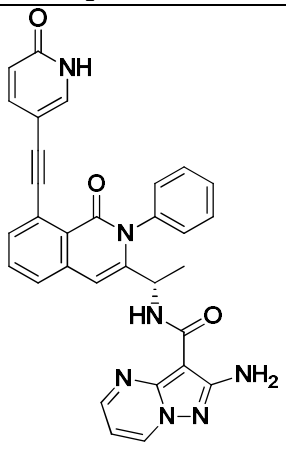
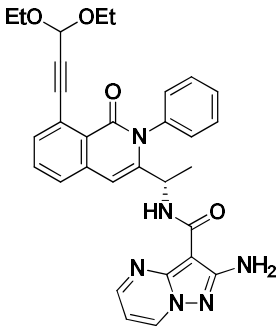
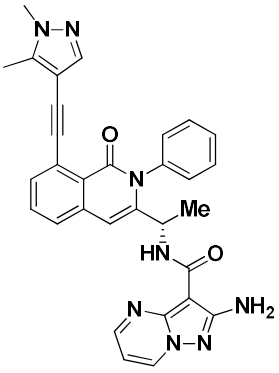
ou N; e/ou W^d é . ou uma forma farmaceuticamente aceitável do mesmo.

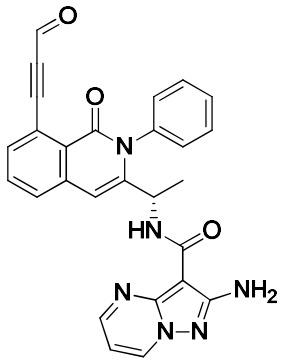
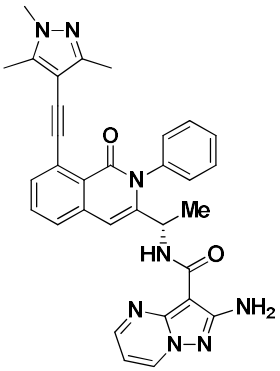
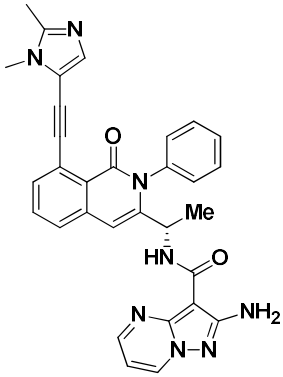
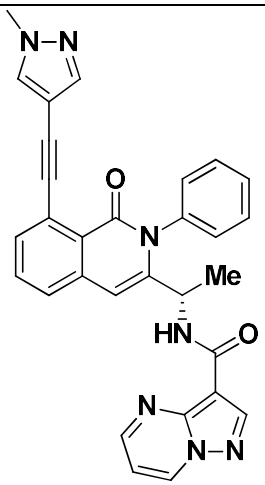
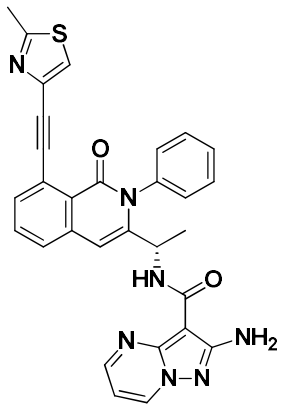
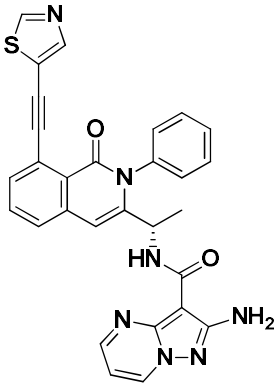
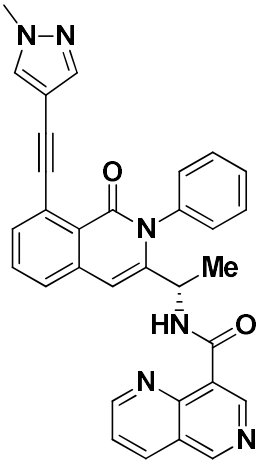
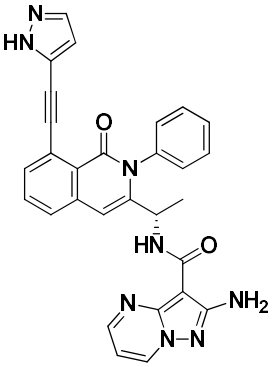
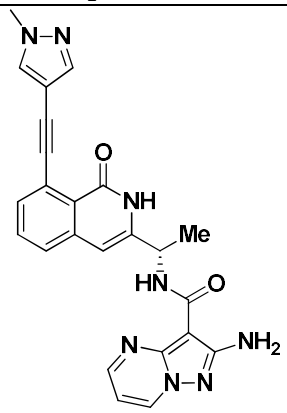
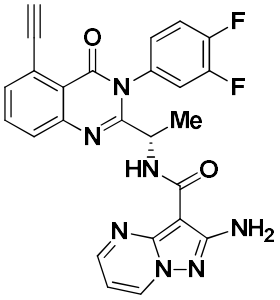
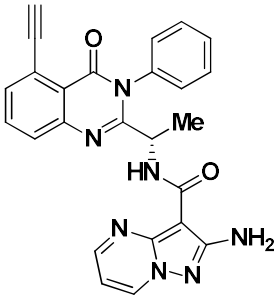
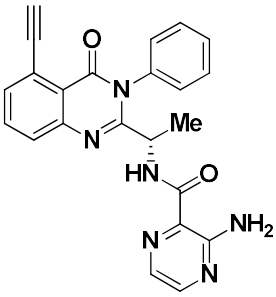
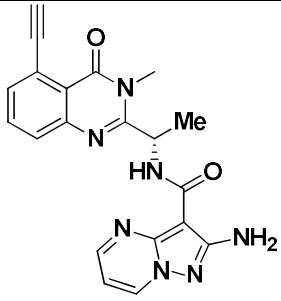
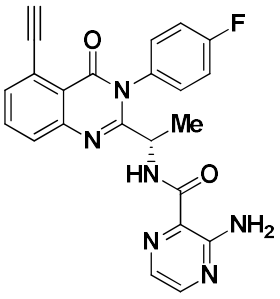
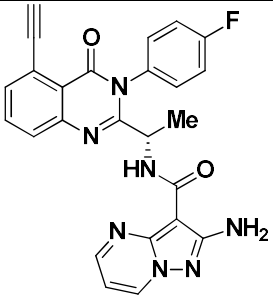
14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto está em uma configuração estereoquímica (S), preferivelmente possuindo uma pureza enantiomérica maior que 75%.

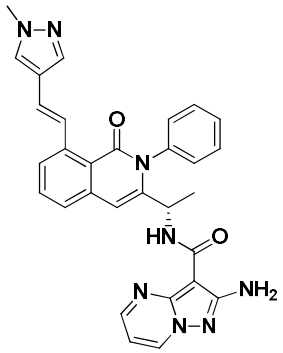
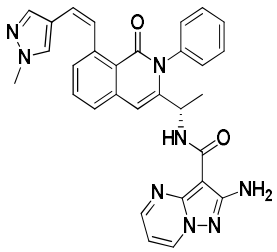
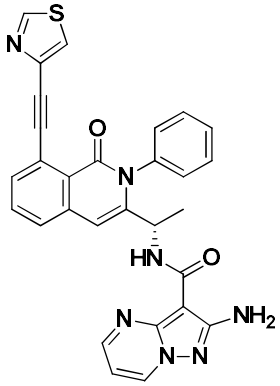
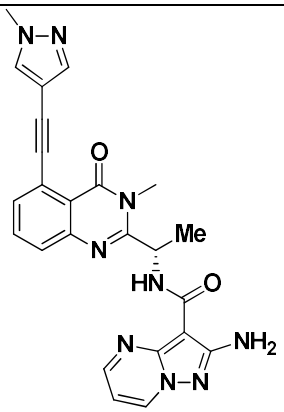
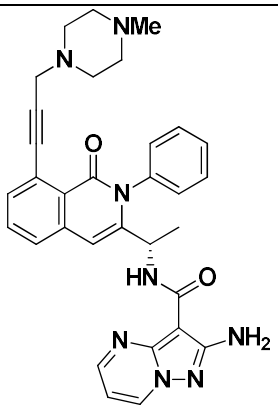
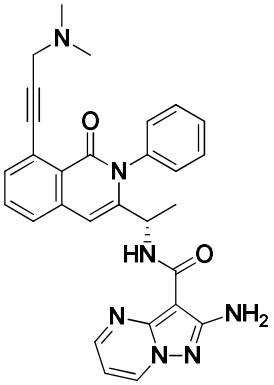
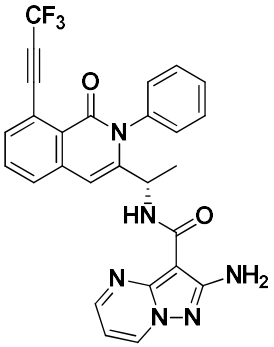
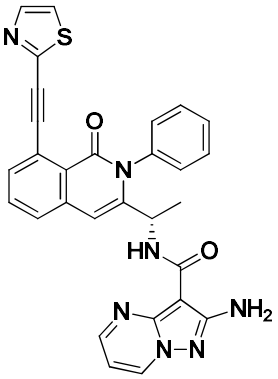
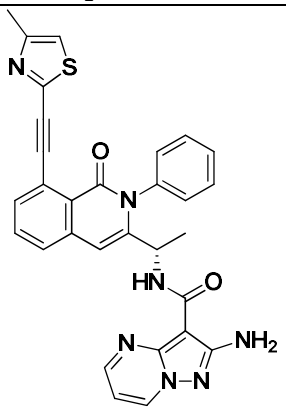
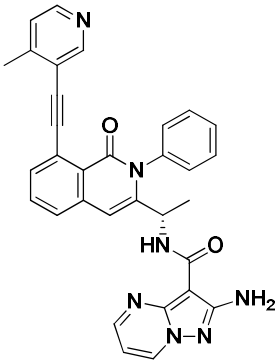
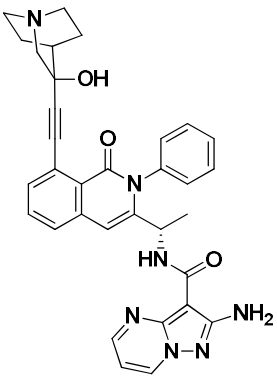
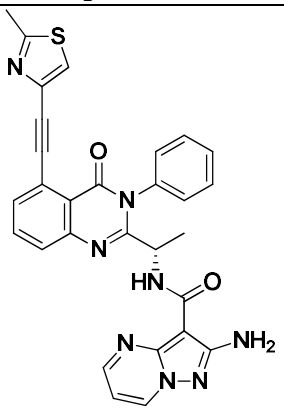
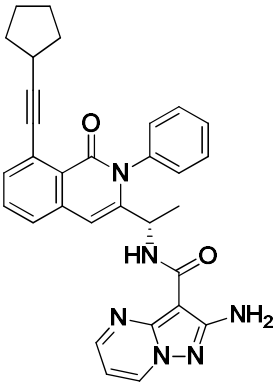
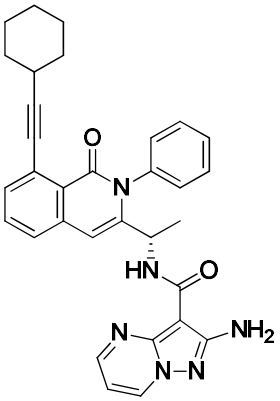
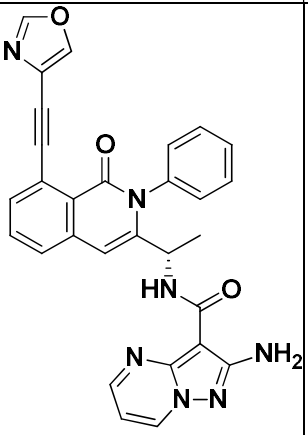
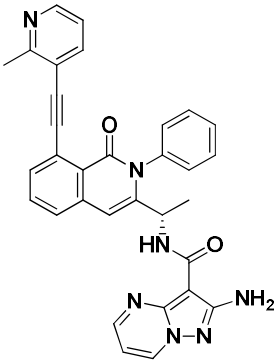
15. Composto **CARACTERIZADO** por ser:

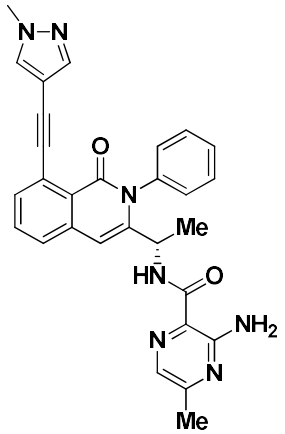
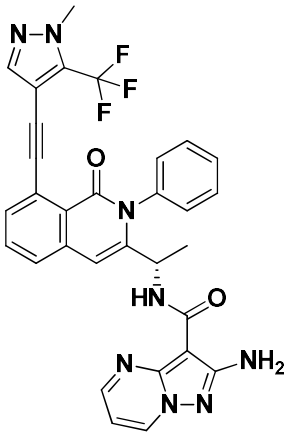
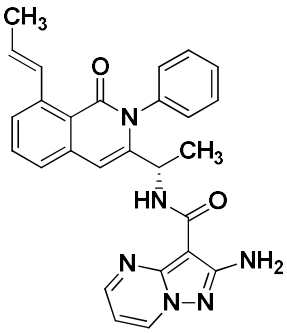
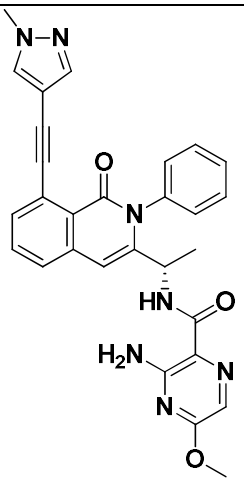
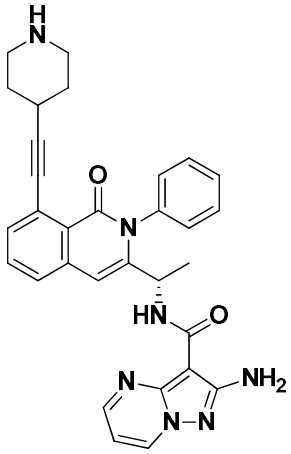
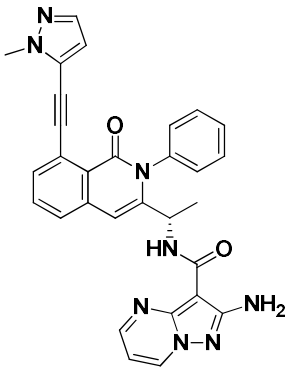
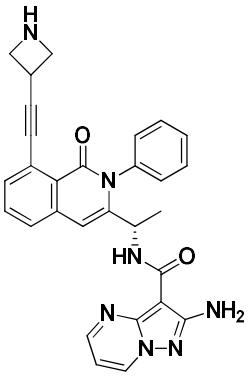
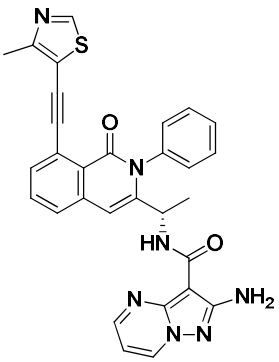
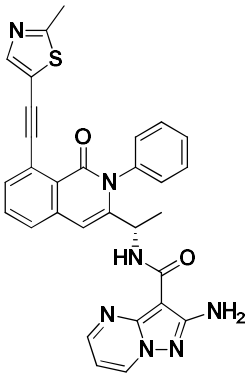
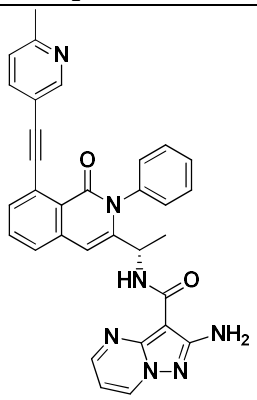
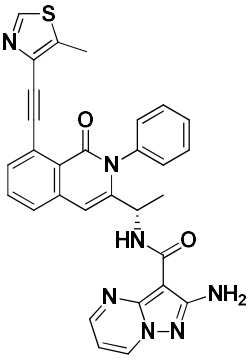
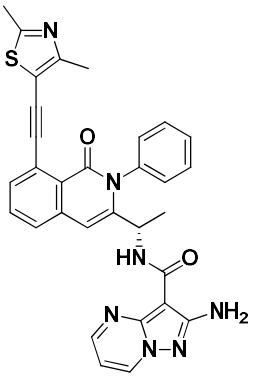
			
Composto 1,	Composto 2,	Composto 3,	Composto 4,

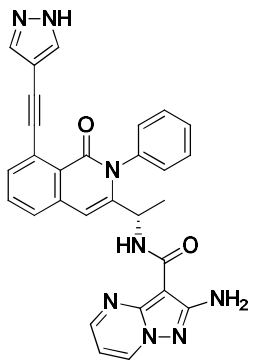
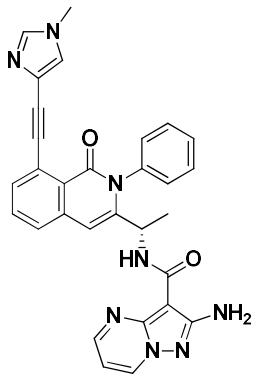
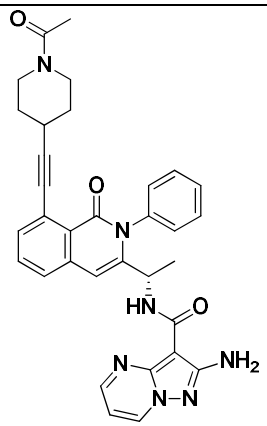
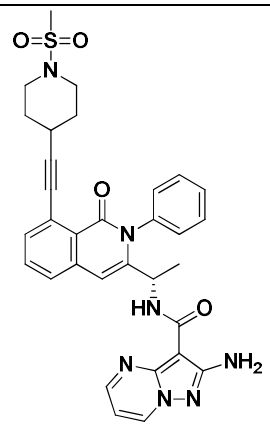
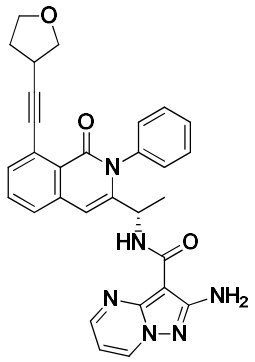
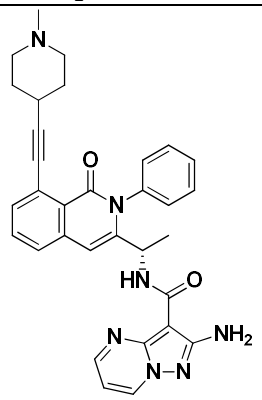
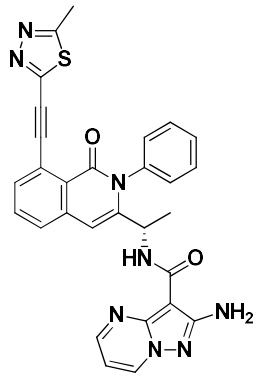
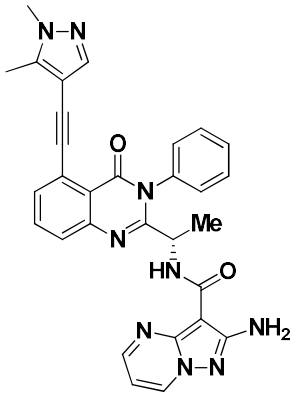
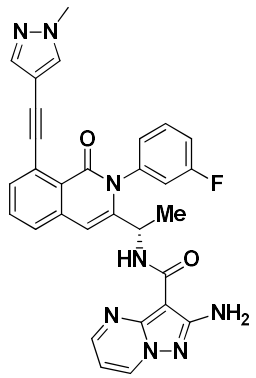
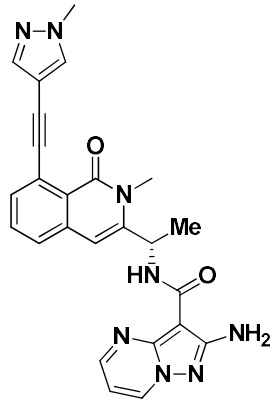
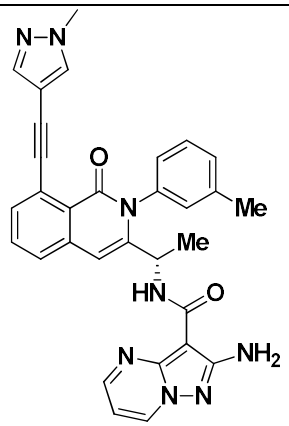
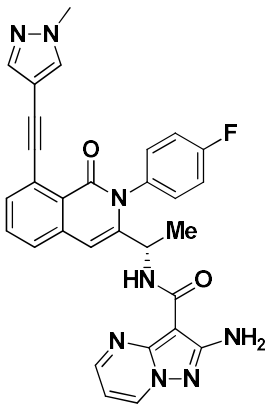
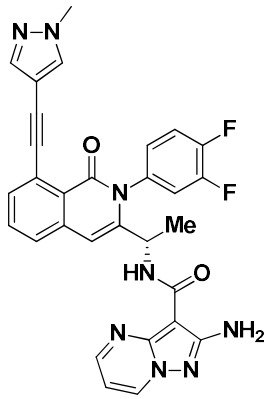
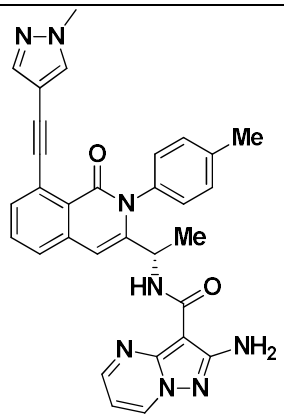
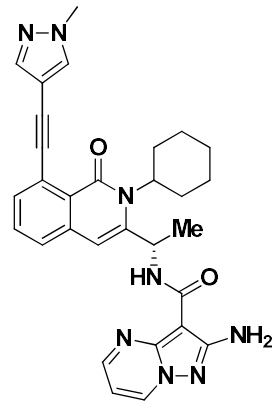
 Composto 5,	 Composto 6,	 Composto 7,	 Composto 8,
 Composto 9,	 Composto 10,	 Composto 11,	 Composto 12,
 Composto 13,	 Composto 14,	 Composto 15,	 Composto 16,
 Composto 17,	 Composto 18,	 Composto 19,	 Composto 20,

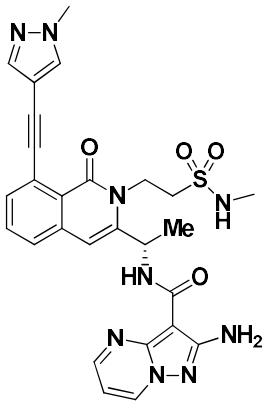
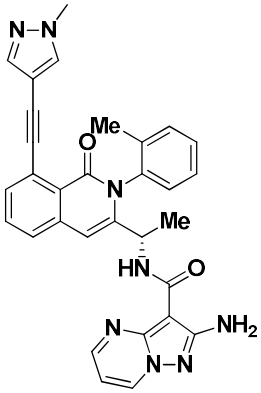
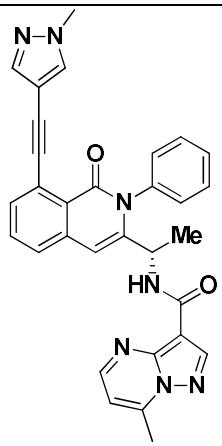
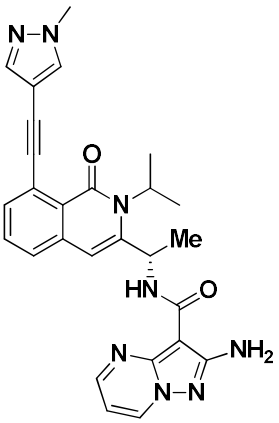
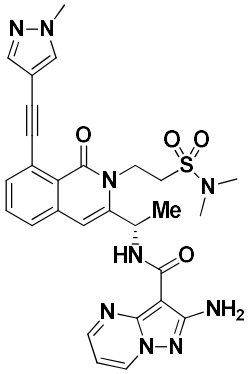
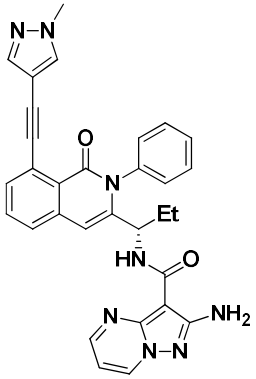
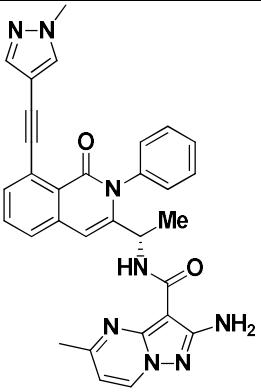
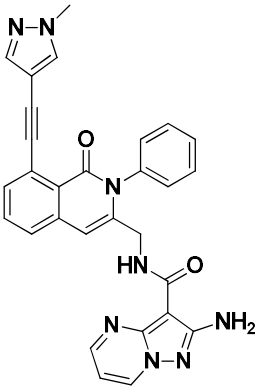
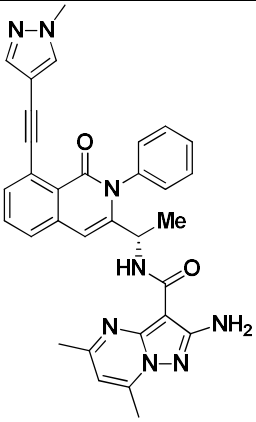
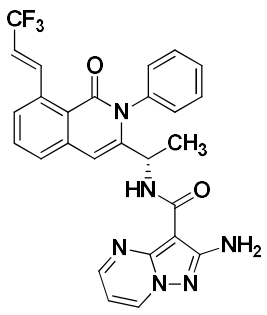
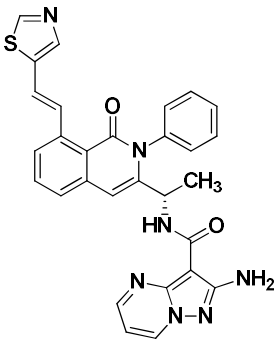
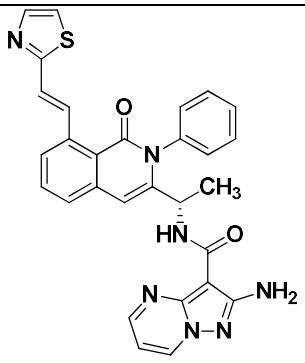
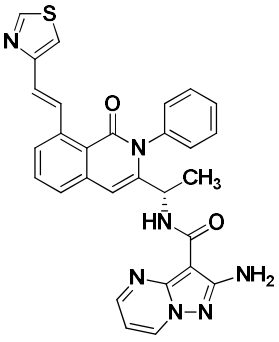
 Composto 21,	 Composto 22,	 Composto 23,	 Composto 24,
 Composto 25,	 Composto 26,	 Composto 27,	
 Composto 28,	 Composto 29,	 Composto 30,	 Composto 31,
 Composto 32,	 Composto 33,	 Composto 34,	 Composto 35,

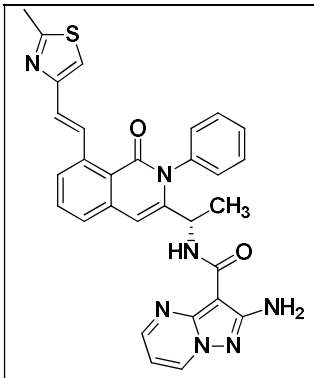
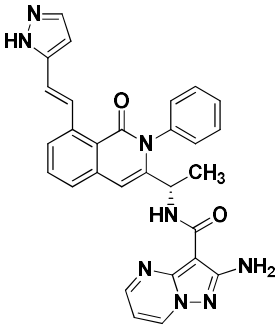
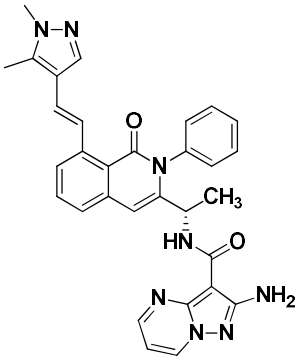
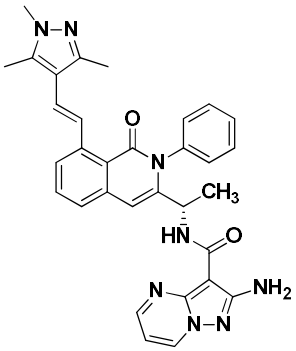
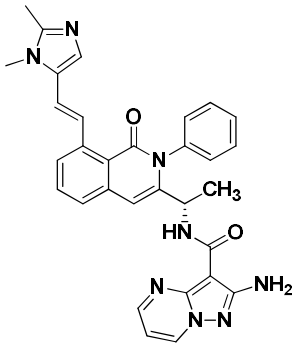
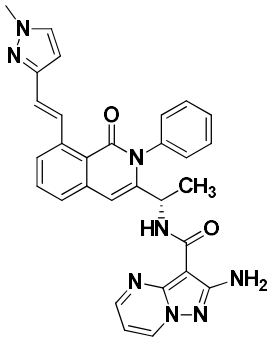
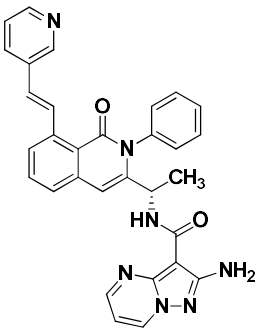
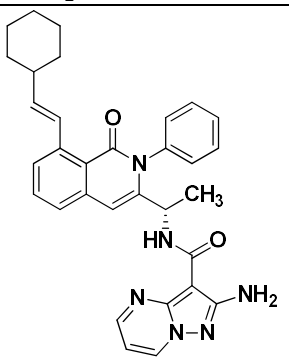
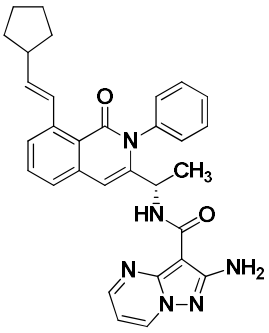
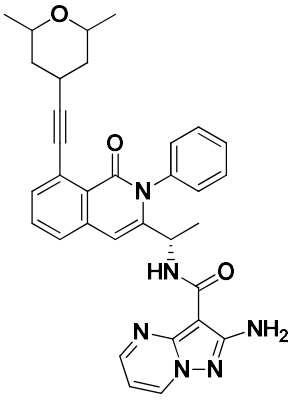
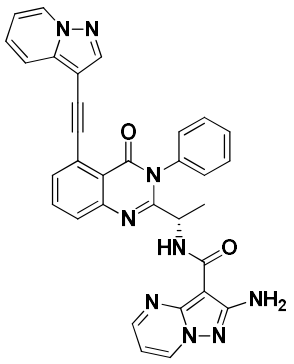
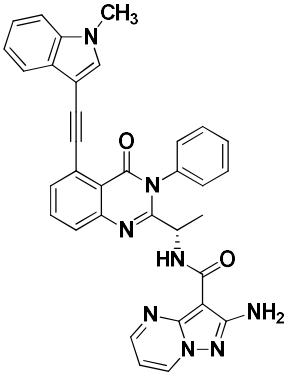
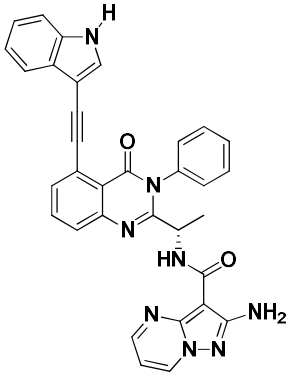
 Composto 36,	 Composto 37,	 Composto 38,	 Composto 39,
 Composto 40,	 Composto 41,	 Composto 42,	 Composto 43,
 Composto 44,	 Composto 45,	 Composto 46,	 Composto 47,
 Composto 48,	 Composto 49,	 Composto 50,	

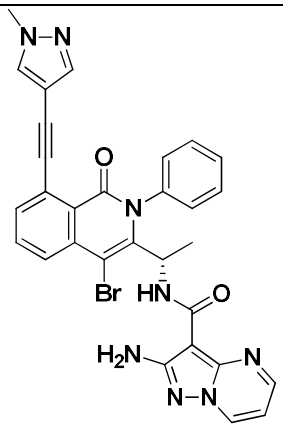
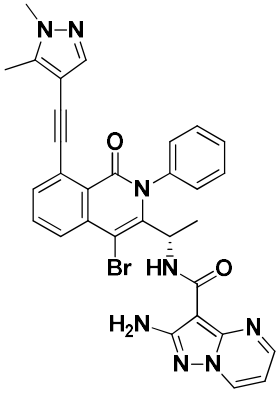
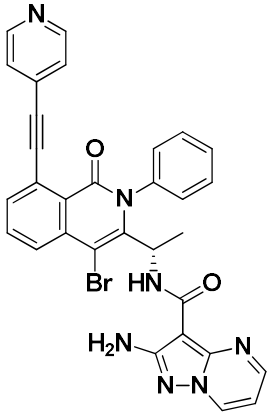
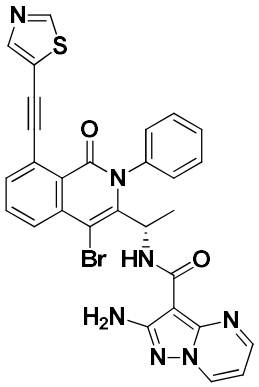
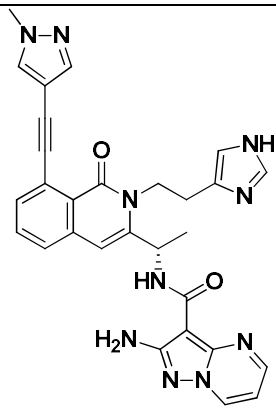
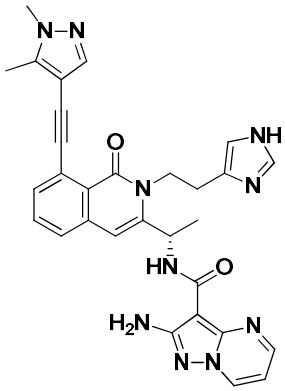
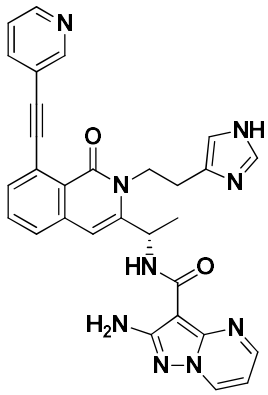
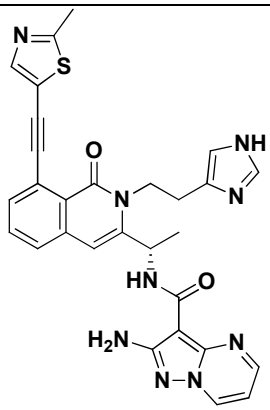
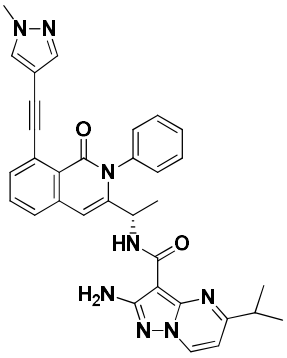
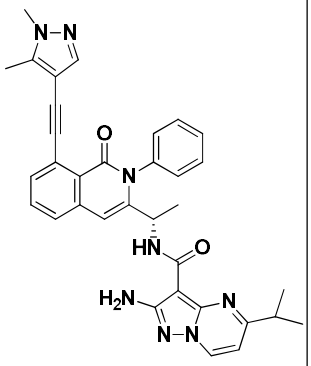
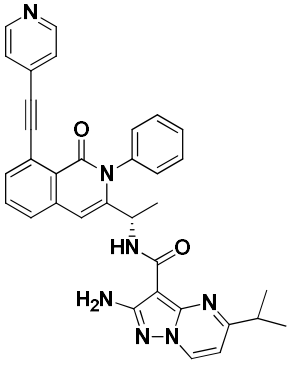
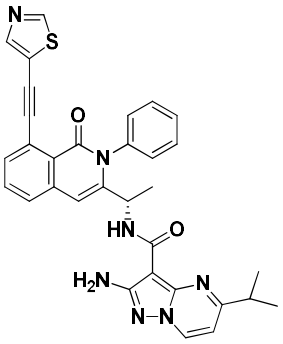
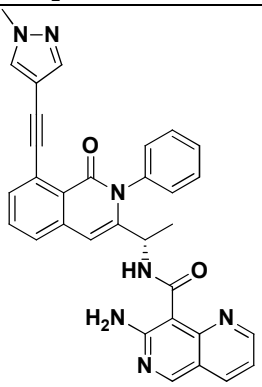
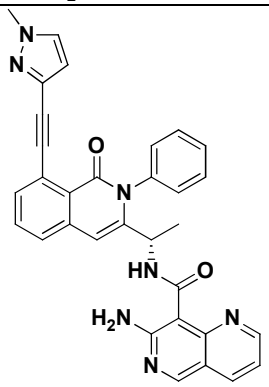
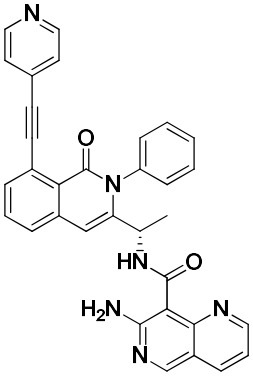
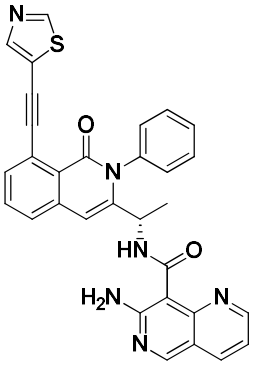
 Composto 52,	 Composto 53,	 Composto 54,	 Composto 55,
 Composto 56,	 Composto 57,	 Composto 58,	 Composto 59,
 Composto 60,	 Composto 61,	 Composto 62,	 Composto 63,
 Composto 64,	 Composto 65,	 Composto 66,	 Composto 67,

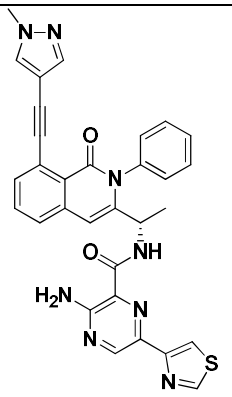
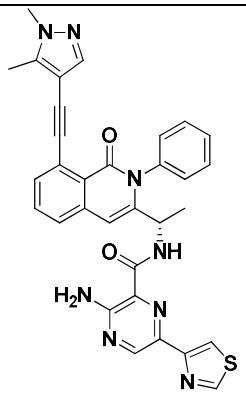
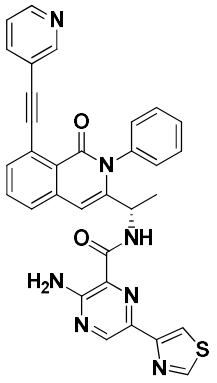
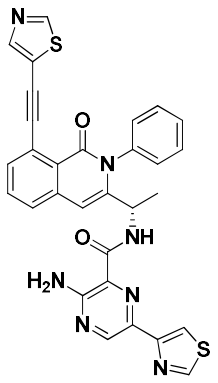
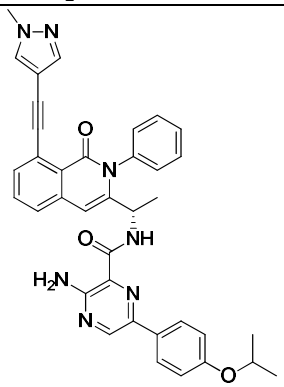
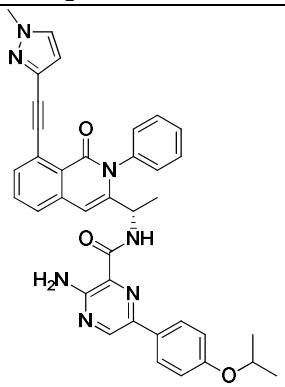
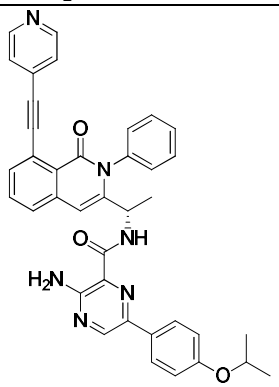
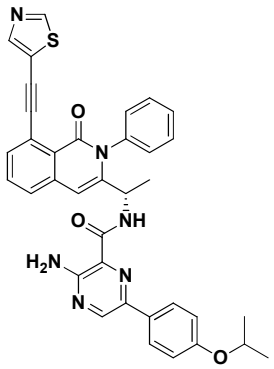
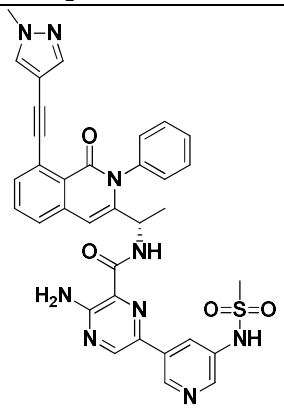
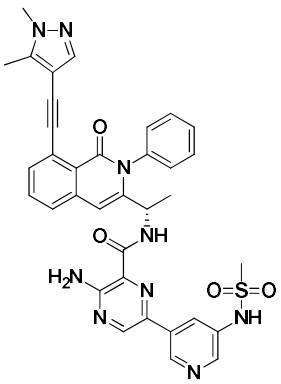
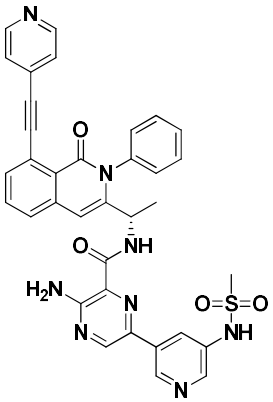
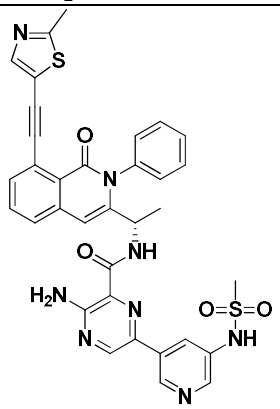
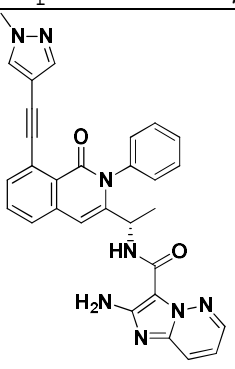
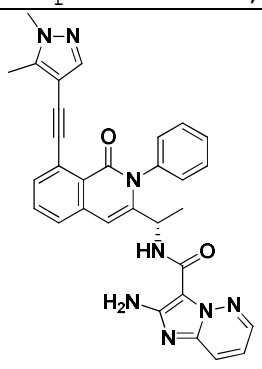
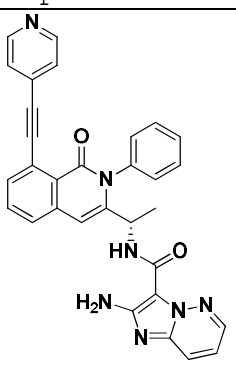
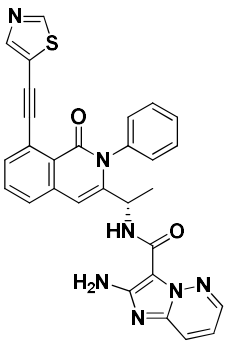
 Composto 68,	 Composto 69,	 Composto 70,	 Composto 71,
 Composto 72,	 Composto 73,	 Composto 74,	 Composto 75,
 Composto 76,	 Composto 77,	 Composto 78,	 Composto 79,

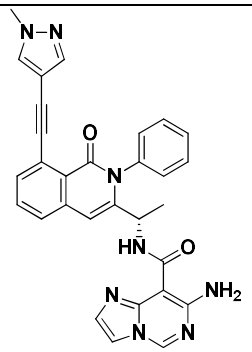
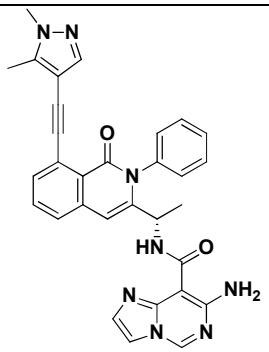
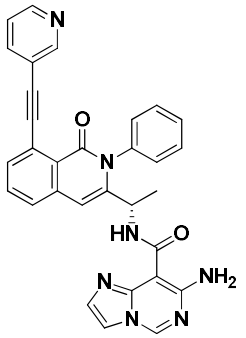
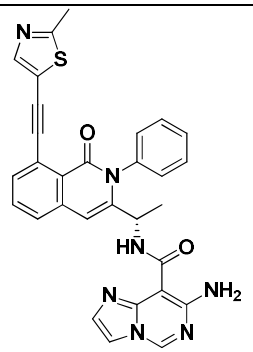
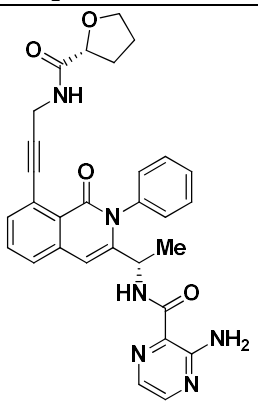
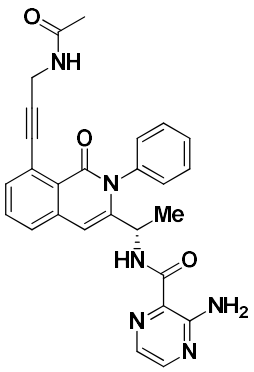
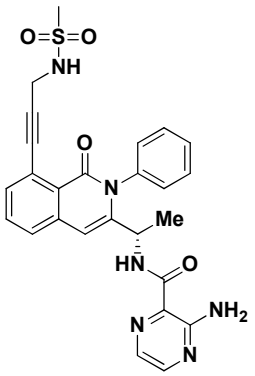
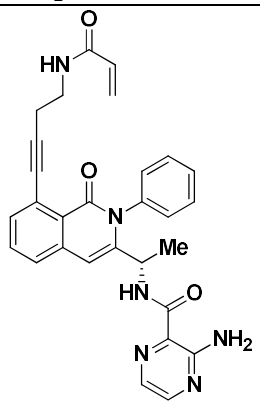
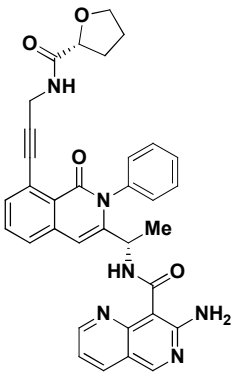
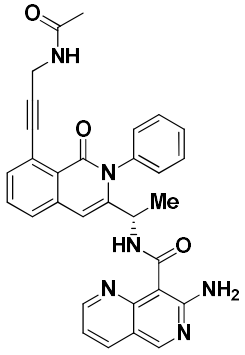
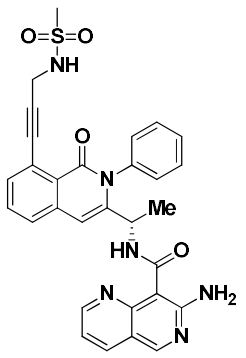
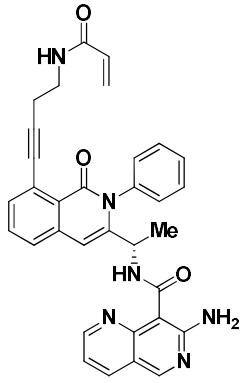
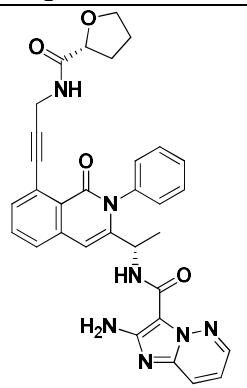
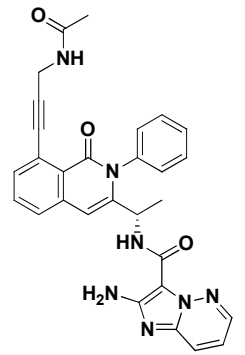
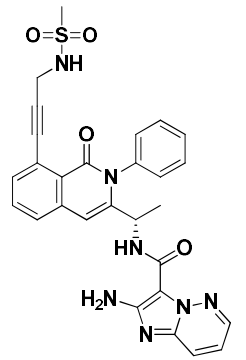
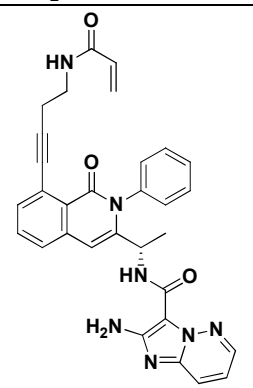
 Composto 80,	 Composto 81,	 Composto 82,	 Composto 83,
 Composto 84,	 Composto 85,	 Composto 86,	
 Composto 88,	 Composto 93,	 Composto 94,	 Composto 95,
 Composto 96,	 Composto 97,	 Composto 98,	 Composto 99,

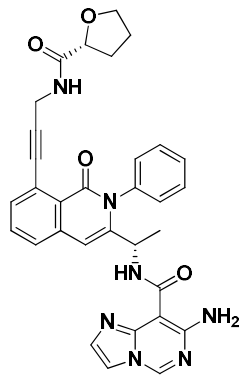
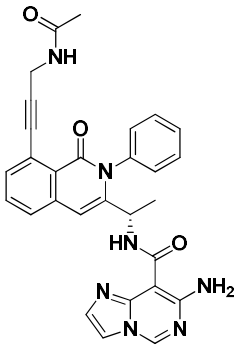
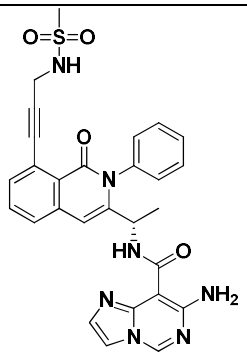
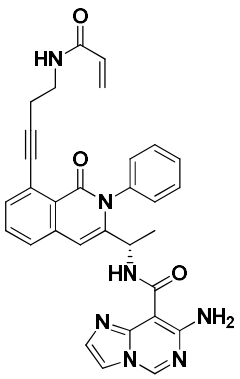
 Composto 100,	 Composto 101,	 Composto 102,	 Composto 103,
 Composto 104,	 Composto 105,	 Composto 106,	 Composto 107,
 Composto 108,			
 Composto 1001,	 Composto 1002,	 Composto 1003,	 Composto 1004,

 Composto 1005,	 Composto 1006,	 Composto 1007,	 Composto 1008,
 Composto 1009,	 Composto 1010,	 Composto 1011,	 Composto 1012,
 Composto 1013,	 Composto 1014,		 Composto 1016,
 Composto 1017,	 Composto 1018,		

 Composto 1041,	 Composto 1042,	 Composto 1043,	 Composto 1044,
 Composto 1045,	 Composto 1046,	 Composto 1047,	 Composto 1048,
 Composto 1049,	 Composto 1050,	 Composto 1051,	 Composto 1052,
 Composto 1053,	 Composto 1054,	 Composto 1055,	 Composto 1056,

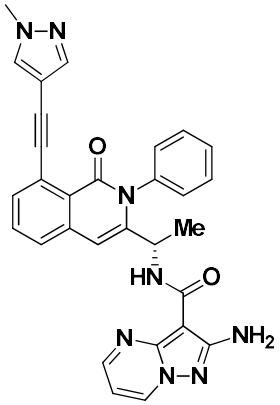
 Composto 1057,	 Composto 1058,	 Composto 1059,	 Composto 1060,
 Composto 1061,	 Composto 1062,	 Composto 1063,	 Composto 1064,
 Composto 1065,	 Composto 1066,	 Composto 1067,	 Composto 1068,
 Composto 1069,	 Composto 1070,	 Composto 1071,	 Composto 1072,

 Composto 1073,	 Composto 1074,	 Composto 1075,	 Composto 1076,
 Composto 1077,	 Composto 1078,	 Composto 1079,	 Composto 1080,
 Composto 1081,	 Composto 1082,	 Composto 1083,	 Composto 1084,
 Composto 1085,	 Composto 1086,	 Composto 1087,	 Composto 1088,

			
Composto 1089,	Composto 1090,	Composto 1091, ou	Composto 1092,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

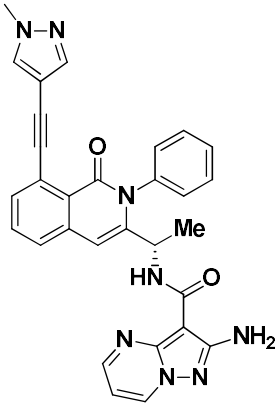
16.Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de ser



Composto 4,

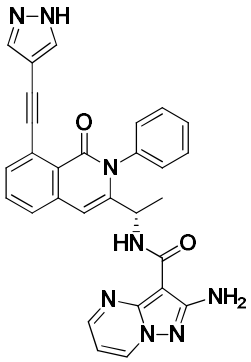
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

17. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de ser



Composto 4.

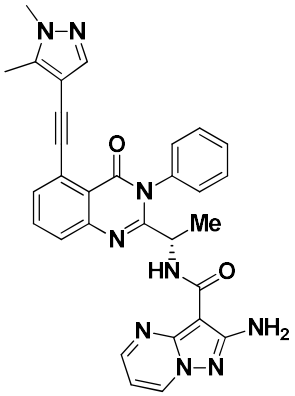
18. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de ser



Composto 80,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

19. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser



Composto 88,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

20. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 19, e um carreador, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

21. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto, conforme definido na reivindicação 16, e um carreador, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

22. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19 **CARACTERIZADO** por ser na preparação de uma composição farmacêutica para tratar ou prevenir câncer, particularmente um câncer hematológico, mais particularmente leucemia ou linfoma, em um indivíduo.

23. Uso, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia prolinfocítica (PLL), leucemia de células pilosas (HLL) e macroglobulinemia de Waldenstrom (WM); linfoma de células T periférico (PTCL), leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL), linfoma de células T cutâneo (CTCL), leucemia linfocítica granular grande (LGL), leucemia mielocítica aguda (AML), linfoma Hodgkin (HL), linfoma não Hodgkin (NHL), linfoma folicular, linfoma de grandes células B difuso (DLBCL), linfoma de células de manto (MCL), mieloma múltiplo (MM), síndrome de mielodisplasia (MDS), ou distúrbio mieloproliferativo (MPD).

24. Uso, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é um tumor sólido.

25. Uso, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é selecionado dentre um ou mais de: câncer cerebral, câncer de pele, câncer de cabeça e pescoço ou câncer neuroendócrino; câncer pancreático, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de próstata, câncer testicular, câncer de esôfago, câncer de fígado, câncer gástrico, câncer de cólon, câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de colo do útero, câncer uterino, câncer de endométrio, câncer de bexiga, câncer de rim e câncer induzido por vírus.

26. Uso, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é selecionado dentre um ou mais de: meduloblastoma, um carcinoma de célula basal, glioma, um câncer hepatocelular, um tumor estromal gastrointestinal (GIST), um melanoma, um tumor neuroectodérmico primitivo (PNT), um sarcoma de tecido mole, fibrossarcoma, mixosarcoma, lipossarcoma, um condrossarcoma, um osteossarcoma, um cordoma, um

angiossarcoma, um endotheliosarcoma, um linfangiossarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, leiomiossarcoma, carcinoma de células de transição na bexiga urinária, carcinoma epitelial, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma broncogênico, carcinoma de células renais, hepatoma maligno, tumor carcinoide, e glioblastoma.

27. Uso, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o tumor sólido é melanoma, câncer de pulmão, mais particularmente, câncer pulmonar de células não pequenas, câncer de cabeça e pescoço, mais particularmente carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, carcinoma de células renais, câncer de bexiga, câncer de mama, câncer de cólon, glioblastoma, câncer da glândula adrenal, mesotelioma, câncer colorretal, câncer de ovário, câncer endometrial ou carcinoma urotelial.

28. Uso, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o tumor sólido é carcinoma urotelial.

29. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 22 a 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é metastático.

30. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 22 a 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é reincidido após ou refratário a uma terapia anterior.

31. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 19, **CARACTERIZADO** por ser na preparação de uma composição farmacêutica para tratar ou prevenir um distúrbio do osso, particularmente um distúrbio do osso que resulta em ruptura de uma função de um osteoclasto em um indivíduo.

32. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 19, **CARACTERIZADO**

por ser na preparação de uma composição farmacêutica para tratar ou prevenir uma doença respiratória, particularmente uma doença respiratória selecionada de asma, fibrose cística, enfisema, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquite crônica, bronquiectasia, síndrome de dificuldade respiratória aguda, doenças do trato respiratório, doenças da cavidade pleural e hipertensão pulmonar em um indivíduo.

33. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 19, **CARACTERIZADO** por ser na preparação de uma composição farmacêutica para tratar ou prevenir uma doença inflamatória ou uma doença auto-imune, particularmente artrite, em um indivíduo.

34. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 22 a 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto, compreendido na composição farmacêutica, é utilizado em uma quatidade de 0,1 mg a 100 mg por dia, de 1 mg a 50 mg por dia, de 5 mg a 40 mg por dia, ou de 10 mg a 30 mg por dia.

35. Uso, de acordo com a reivindicação 34, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é utilizado em uma quantidade de 40 mg por dia.

36. Uso, de acordo com a reivindicação 34, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é utilizado em uma quantidade de 30 mg por dia.

37. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 22 a 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é administrado oralmente ou por inalação.

38. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 22 a 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda a administração ao sujeito de um segundo agente terapêutico; de preferência Norvir (ritonavir); GS-1101 (Cal-101), AMG319 ou uma sua mistura; gemcitabina, ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel, 5-FU ou

temozolomida; axitinib ou XL-184; ou uma terapia de radiação.

39. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** por compreender um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 19 e GS-1101 (Cal-101), AMG319 ou uma mistura do mesmo.