



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

(21) BR 112020008214-7 A2



(22) Data do Depósito: 30/10/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 27/10/2020

(54) Título: COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES PARA TRATAR DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS

(51) Int. Cl.: C07D 401/14; C07D 405/14; C07D 413/14; C07D 471/04; C07D 487/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 31/10/2017 US 62/579.502.

(71) Depositante(es): CURIS, INC..

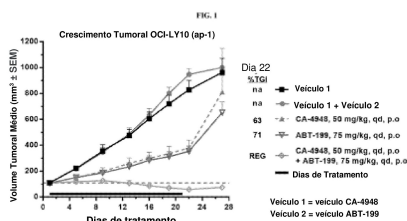
(72) Inventor(es): ROBERT BOOHER.

(86) Pedido PCT: PCT US2018058194 de 30/10/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/089580 de 09/05/2019

(85) Data da Fase Nacional: 24/04/2020

(57) Resumo: A presente invenção fornece métodos de tratamento de distúrbios hematológicos e tumores malignos sólidos, utilizando compostos de indazol substituídos e sais farmacologicamente aceitáveis destes. Os compostos inibem as quinases IRAK4 e BCL-2.



“COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES PARA TRATAR DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS”

PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido reivindica o benefício de prioridade do número de série do Pedido de Patente Provisório US 62/579.502, depositado em 31 de outubro de 2017, cujo conteúdo é incorporado por referência na íntegra neste documento.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[0002] O linfoma difuso de grandes células B (doravante também denominado "DLBCL") é um linfoma agressivo que pode surgir nos linfonodos ou fora do sistema linfático, no trato gastrointestinal, testículos, tireoide, pele, mama, osso ou cérebro. DLBCL é um câncer de células B, um tipo de glóbulo branco responsável pela produção de anticorpos. É o tipo mais comum de linfoma não-Hodgkin entre adultos, com uma incidência anual de 7 a 8 casos por 100.000 pessoas por ano. Esse câncer ocorre principalmente em indivíduos mais velhos, com idade média de diagnóstico em aproximadamente 70 anos, embora também possa ocorrer em crianças e adultos jovens em casos raros. O DLBCL é um tumor agressivo e o primeiro sinal dessa doença é tipicamente a observação de uma massa que cresce rapidamente. A taxa de sobrevivência em cinco anos é de apenas 58%.

[0003] O DLBCL possui subtipos que são nomeados de acordo com sua célula de origem e incluem célula B do centro germinativo (GCB) e células B ativadas (ABC). Eles diferem em ter um prognóstico pior e, em alguns casos, exigir abordagens particulares ao tratamento.

[0004] Além disso, a macroglobulinemia de Waldenstrom (WM) é um linfoma não-Hodgkin que afeta dois tipos de células B, células linfoplasmacitoides e células plasmáticas. O WM é caracterizado por possuir altos níveis de um anticorpo circulante, a imunoglobulina M (IgM), que é produzido e secretado pelas células envolvidas na doença. WM é uma doença rara, com apenas cerca de 1.500 casos por ano nos Estados Unidos. Não

existe um único tratamento aceito para WM e uma variação acentuada no resultado clínico devido a lacunas no conhecimento da base molecular da doença. As taxas de resposta objetiva são altas (> 80%), mas as taxas de resposta completas são baixas (0–15%).

[0005] Outros tipos de linfoma não-Hodgkin incluem linfoma de células do manto (MCL), linfoma de zona marginal (MZL), linfoma folicular (FL), leucemia linfocítica crônica (CLL), linfoma linfocítico de células pequenas (SLL), linfoma do CNS e linfoma testicular. O linfoma não-Hodgkin pode ser causado por uma variedade de fatores, como agentes infecciosos (vírus Epstein-Barr, vírus da hepatite C e vírus da leucemia de células T humanas), tratamentos de radiação e quimioterapia e doenças autoimunes. Como um grupo, o linfoma não-Hodgkin afeta 2,1% da população dos EUA durante seu tempo de vida. A porcentagem de pessoas que sobrevivem além de cinco anos após o diagnóstico é de 71%.

[0006] Além disso, as neoplasias mieloproliferativas (MPN) incluem síndrome mielodisplásica (MDS) e leucemia mieloide aguda (AML). Esses cânceres surgem de precursores das linhagens mieloides na medula óssea. Tipos adicionais de MPN incluem leucemia mieloide crônica (CML), leucemia neutrofílica crônica (CNL), policitemia vera, mielofibrose primária, trombocitemia essencial, leucemia eosinofílica crônica e mastocitose. Embora as terapias de drogas em investigação tenham sido desenvolvidas, faltam curas confiáveis.

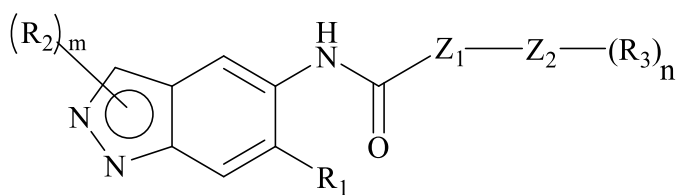
[0007] Um tumor sólido é uma massa anormal de tecido que geralmente não contém cistos ou áreas líquidas. Os tumores sólidos podem ser benignos ou malignos. Os tumores sólidos geralmente são nomeados para o tipo de célula que os forma. Sarcomas, carcinomas, melanomas e glioblastomas são os principais tipos de tumor maligno sólido. Sarcomas são tumores em um vaso sanguíneo, osso, tecido adiposo, ligamento, vaso linfático, músculo ou tendão. Os carcinomas são tumores que se formam nas células epiteliais. As células epiteliais são encontradas na pele, nas glândulas e

nos revestimentos dos órgãos, como bexiga, ureteres e partes dos rins. Os tumores sólidos têm uma variedade de tratamentos e prognósticos, dependendo do tipo de câncer e das características do paciente (por exemplo, idade, sexo, fatores genéticos, fatores ambientais, outras doenças ou distúrbios, etc.)

[0008] Por conseguinte, há necessidade de novos tratamentos para o câncer.

SUMÁRIO

[0009] É fornecido neste documento um método de tratamento ou prevenção de câncer em um sujeito, compreendendo a administração ao sujeito de um composto de Fórmula (I) em conjunto com um inibidor de linfoma de células B 2 (BCL-2):



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que,

O Z_1 é um heteroaril opcionalmente substituído;

O Z_2 é um heterocicloalquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído ou uma ligação direta;

R_1 é alquil, ciano, $-NR_aR_b$, ou grupos opcionalmente substituídos selecionados dentre cicloalquil, aril ou heterociclí; em que o substituinte, em cada ocorrência, é independentemente alquil, alcóxi, halogênio, hidroxil, hidroxialquil, amino, aminoalquil, nitro, ciano, haloalquil, haloalcóxi, $-OCO-CH_2-O$ -alquil, $-OP(O)(O$ -alquil) $_2$ ou $-CH_2-OP(O)(O$ -alquil) $_2$;

R_2 , em cada ocorrência, é independentemente um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre alquil ou cicloalquil; em que o

substituinte, em cada ocorrência, é independentemente halogênio, alcóxi, hidroxil, hidroalquil, haloalquil ou haloalcóxi;

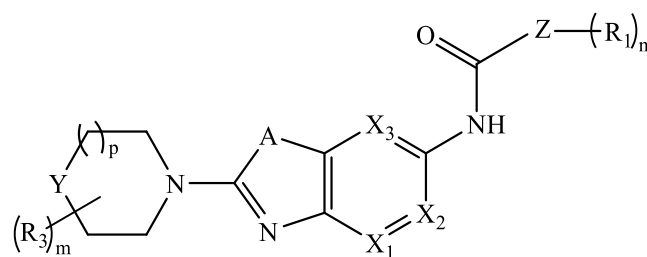
R_3 , em cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, halogênio, alquil, haloalquil, haloalcóxi, alcóxi, $-NR_aR_b$, hidroxil ou hidroalquil;

R_a é hidrogênio ou alquil;

R_b é hidrogênio, alquil, acil, hidroalquil, $-SO_2$ -alquil ou cicloalquil opcionalmente substituído; e

“m” e “n” são independentemente 1 ou 2.

[0010] É fornecido neste documento um método de tratamento ou prevenção de câncer em um sujeito, compreendendo a administração ao sujeito de um composto de Fórmula (II) em conjunto com um inibidor de linfoma de células B 2 (BCL-2):



(II)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que,

X_1 e X_3 são independentemente CH ou N; X_2 é CR_2 ou N; desde que um e não mais do que um dentre X_1 , X_2 ou X_3 seja N;

A é O ou S;

Y é $-CH_2-$ ou O;

Z é aril ou heterociclil;

R_1 , em cada ocorrência, é independentemente halo ou heterociclil opcionalmente substituído; em que o substituinte é alquil, alcóxi, aminoalquil, halo, hidroxil, hidroalquil ou $-NR_aR_b$;

R_2 é hidrogênio, cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído ou $-NR_aR_b$;

em que o substituinte é alquil, amino, halo ou hidroxil;

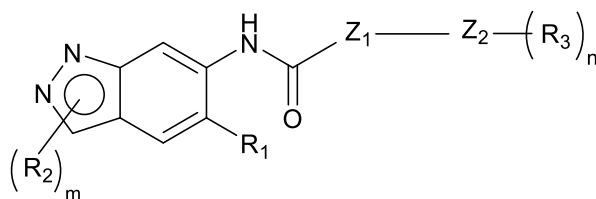
R_3 , em cada ocorrência, é alquil ou hidroxil;

R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquil, acil ou heterociclil;

“m” e “n” são independentemente 0, 1 ou 2; e

“p” é 0 ou 1.

[0011] É fornecido neste documento um método de tratamento ou prevenção de câncer em um sujeito, compreendendo a administração ao sujeito de um composto de Fórmula (III) em conjunto com um inibidor de linfoma de células B 2 (BCL-2):



(III)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que,

Z_1 é cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído ou está ausente;

Z_2 representa cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído ou heterociclil opcionalmente substituído;

R_1 é hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, amino, halo, ciano, cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído ou heterocicilalquil opcionalmente substituído;

R_2 , em cada ocorrência, é amino, alquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído ou heterocicilalquil opcionalmente substituído;

R_3 , em cada ocorrência, é hidróxi, halo, alquil opcionalmente substituído, alcóxi opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído ou $-NR_aR_b$;

R_a e R_b , independentemente para cada ocorrência, são hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, acil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído ou heterociclilalquil opcionalmente substituído;

m , em cada ocorrência, é 0, 1 ou 2; e

n , em cada ocorrência, é 0, 1, ou 2.

[0012] Em algumas modalidades, é divulgado neste documento um uso de um composto divulgado neste documento ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um estereoisômero deste em conjunto com um inibidor de BCL-2 para o tratamento e prevenção do câncer.

[0013] Em algumas modalidades, é divulgado nesta documento um uso do composto divulgado neste documento ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um estereoisômero deste, incluindo misturas destes em todas as proporções, como um medicamento para tratamento de câncer em conjunto com um inibidor de BCL-2.

[0014] Em algumas modalidades, o câncer é linfoma não-Hodgkin selecionado entre DLBCL, WM, MCL, MZL, FL, CLL, SLL, linfoma do CNS e linfoma testicular. Em algumas modalidades, o linfoma não Hodgkin é DLBCL ou WM.

[0015] Em outras modalidades, o câncer é uma neoplasia mieloproliferativa selecionada entre MDS, AML, CML, CNL, policitemia vera, mielofibrose primária, trombocitemia essencial, leucemia eosinofílica crônica e mastocitose. Em algumas modalidades, a neoplasia mieloproliferativa é MDS ou AML.

[0016] Em algumas modalidades, o câncer é um tumor maligno sólido, como câncer de pâncreas ou câncer de mama.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0017] A FIG. 1 mostra a resposta do crescimento tumoral em três grupos de camundongos portadores de tumor que foram tratados com o Composto A, venetoclax ou uma combinação destes, após 21 dias.

[0018] A FIG. 2 mostra a alteração do peso corporal nos três grupos de camundongos portadores de tumor que foram tratados com o Composto A, venetoclax ou uma combinação destes representada na FIG. 1.

[0019] A FIG. 3 mostra a resposta do crescimento tumoral nos três grupos de camundongos representados na FIG. 1 após uma suspensão temporária da droga de 19 dias seguido de retomada do tratamento anterior.

[0020] A FIG. 4 mostra a resposta do crescimento tumoral em três grupos de camundongos portadores de tumor que foram tratados com o Composto A, venetoclax ou uma combinação destes, após 27 dias de tratamento.

[0021] A FIG. 5 mostra a alteração do peso corporal em três grupos de camundongos portadores de tumor que foram tratados com o Composto A, venetoclax ou uma combinação destes.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0022] A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados neste documento têm o mesmo significado que o comumente entendido por uma pessoa versada na técnica à qual este assunto reivindicado pertence. Tal como utilizado na relatório descritivo e nas reivindicações anexas, a menos que especificado em contrário, os seguintes termos têm o significado indicado a fim de facilitar a compreensão da presente invenção.

[0023] As formas singulares "um", "uma" e "a/o" incluem referências no plural, a menos que o contexto claramente dite de outra forma.

[0024] Conforme usado neste documento, o termo "opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento ou circunstância descrito posteriormente pode ou pode não ocorrer, e que a descrição inclui situações nas quais ocorre

o evento ou circunstância, e situações em que eles não ocorrem. Por exemplo, "alquil opcionalmente substituído" se refere a alquil que pode ser substituído, assim como o evento ou circunstância em que o alquil não é substituído.

[0025] Entende-se que os substituintes e padrões de substituição nos compostos da presente invenção podem ser selecionados por um versado na técnica para resultar em compostos quimicamente estáveis que podem ser facilmente sintetizados por técnicas conhecidas na técnica, bem como os métodos estabelecidos adiante, a partir de matérias-primas prontamente disponíveis. Se um substituinte é ele próprio substituído com mais de um grupo, entende-se que estes múltiplos grupos podem estar no mesmo carbono ou em diferentes carbonos, desde que resulte em uma estrutura estável.

[0026] Conforme usado neste documento, o termo "opcionalmente substituído" se refere à substituição de um a seis radicais de hidrogênio no mesmo carbono ou em carbonos diferentes em uma determinada estrutura com o radical de um substituinte especificado, incluindo, mas não limitado a: hidroxil, hidroxialquil, alcóxi, alcoxialquil, halogênio, alquil, aril, arilóxi, aralquil, heteroaril, heteroarilóxi, heteroaralquil, cicloalquil, cicloalcóxi, (cicloalquil)alquil, heterociclí, (heterociclí)alquil, amino, aminoalquil, alquilamino, dialquilamino, acil, $-C(O)_2H$, $-O(acil)$, $-NH(acil)$, $-N(alquil)(acil)$, ciano, fosfinato, fosfonato, sulfonato, sulfonamido, sulfato, haloalquil ou haloalcóxi. Preferencialmente, "opcionalmente substituído" se refere à substituição de um a quatro radicais de hidrogênio em uma determinada estrutura com os substituintes acima mencionados. Mais preferencialmente, um a três radicais de hidrogênio são substituídos pelos substituintes conforme mencionado acima. Entende-se que o substituinte pode ser substituído posteriormente.

[0027] O termo "substituído" se refere a partes com substituintes que substituem um hidrogênio em um ou mais carbonos da estrutura principal. Será entendido que "substituição" ou "substituído por" inclui a condição implícita de que tal substituição está em conformidade com a valência permitida do átomo substituído e o substituinte, e que a substituição resulta em um composto

estável, por exemplo, que não sofre transformação tais como espontaneamente por rearranjo, ciclização, eliminação etc. Conforme usado neste documento, o termo "substituído" é considerado a incluir todos os substituintes admissíveis de compostos orgânicos. Em um aspecto amplo, os substituintes admissíveis incluem substituintes cíclicos e acíclicos, ramificados e não ramificados, carbocíclicos e heterocíclicos, aromáticos e não aromáticos de compostos orgânicos. Os substituintes admissíveis podem ser um ou mais e os mesmos ou diferentes, no caso de compostos orgânicos. Para efeitos da presente invenção, os heteroátomos, tais como nitrogênio, podem ter substituintes de hidrogênio e/ou quaisquer substituintes admissíveis de compostos orgânicos descritos neste documento que satisfaçam as valências dos heteroátomos. Substituintes podem incluir quaisquer substituintes descritos neste documento, por exemplo, um halogênio, um hidroxil, um carbonil (tais como um carboxil, um alcóxicarbonil, um formil ou um acil), um tiocarbonil (como um tioéster, um tioacetato ou um tioformato), um alcóxil, um fosforil, um fosfato, um fosfonato, um fosfinato, um amino, um amido, uma amidina, uma imina, um ciano, um nitro, um azido, um sulfidril, um alquiltio, um sulfato, um sulfonato, um sulfamoil, um sulfonamido, um sulfonil, um heterociclíil, um araquil ou uma parte do aromático ou heteroaromático. Será entendido por aqueles versados na técnica que os substituintes podem ser eles próprios substituídos, se for adequado. A menos que especificamente indicado como "não substituído", referências a frações químicas são aqui entendidas como incluindo variantes substituídas. Por exemplo, a referência a um grupo "aril" ou fração inclui implicitamente ambas as variantes substituídas e não substituídas.

[0028] Conforme usado neste documento, o termo "alquil" se refere a grupos alifáticos saturados, incluindo, mas não se limitando a grupos alquil de cadeia linear C_1 - C_{10} ou grupos alquil de cadeia ramificada C_1 - C_{10} . Preferencialmente, o grupo "alquil" se refere a grupos alquil de cadeia linear C_1 - C_6 ou grupos alquil de cadeia ramificada C_1 - C_6 . Mais preferencialmente, o grupo "alquil" se refere a grupos alquil de cadeia linear C_1 - C_4 ou grupos alquil

de cadeia ramificada C₁-C₄. Exemplos de "alquil" incluem, mas não estão limitados a, metil, etil, 1-propil, 2-propil, n-butil, sec-butil, terc-butil, 1-pentil, 2-pentil, 3-pentil, neo -pentil, 1-hexil, 2-hexil, 3-hexil, 1-heptil, 2-heptil, 3-heptil, 4-heptil, 1-octil, 2-octil, 3-octil ou 4-octil e similares. Um grupo "alquil" pode ser substituído opcionalmente.

[0029] O termo "acil" se refere a um grupo R-CO- em que R é um grupo alquil opcionalmente substituído definido acima. Exemplos de grupos "acil" são, mas não estão limitados a CH₃CO-, CH₃CH₂CO-, CH₃CH₂CH₂CO- ou (CH₃)₂CHCO-.

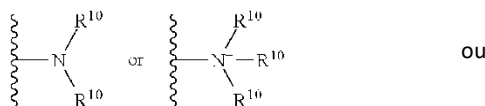
[0030] Conforme usado neste documento, o termo "alcóxi" se refere a um radical de hidrocarboneto C₁-C₁₀ alifático saturado linear ou ramificado ligado a um átomo de oxigênio que está ligado a uma estrutura central. Preferencialmente, os grupos alcóxi têm de um a seis átomos de carbono. Exemplos de grupos alcóxi incluem, mas não estão limitados a, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, pentóxi, 3-metil butóxi e similares.

[0031] Conforme usado neste documento, o termo "haloalquil" se refere a um grupo alquil (conforme definido acima) que é substituído com um ou mais halogênios. Um radical mono-haloalquil, por exemplo, pode ter um átomo de cloro, bromo, iodo ou flúor. Os radicais di-halo e poli-haloalquil podem ter dois ou mais dos mesmos ou diferentes átomos halogênios, respectivamente. Exemplos de haloalquil incluem, mas não estão limitados a clorometil, diclorometil, triclorometil, dicloroetil, dicloropropil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, pentafluoroetil, heptafluoropropil, difluoroclorometil, diclorofluorometil, difluoroetil, difluoropropil e similares.

[0032] Conforme usado neste documento, o termo "haloalcóxi" se refer a radicais em que um ou mais dos átomos de hidrogênio do grupo alcóxi são substituídos com um ou mais halogênios. Exemplos representativos de grupos "haloalcóxi" incluem, mas não estão limitados a, difluorometóxi (-OCHF₂), trifluorometóxi (-OCF₃) ou trifluoroetóxi (-OCH₂CF₃).

[0033] Conforme usado neste documento, o termo "aril" sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s) significa um sistema aromático carbocíclico com 6 a 10 membros, contendo um ou dois anéis em que tais anéis podem estar fundidos. O termo "fundido" significa que o segundo anel está ligado ou formado por ter dois átomos adjacentes em comum com o primeiro anel. O termo "fundido" é equivalente ao termo "condensado". Exemplos de grupos aril incluem, mas não estão limitados a fenil, naftil ou indanil. A menos que especificado em contrário, todos os grupos aril descritos neste documento podem ser opcionalmente substituídos.

[0034] Os termos "amina" e "amino" são reconhecidos na técnica e se referem a aminas e sais substituídos e não substituídos destes, por exemplo, uma fração que pode ser representada por



em que cada R^{10} representa, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo hidrocarbíl, ou dois R^{10} são tomados em conjunto com o átomo de N ao qual eles estão ligados para completar um heterociclo que tem de 4 a 8 átomos na estrutura do anel.

[0035] Conforme usado neste documento, "aminoalquil" se refere a um grupo amino, conforme definido acima, em que um ou dois átomos de hidrogênio são substituídos pelo grupo alquil.

[0036] Conforme usado neste documento, "nitro" se refere a um grupo $-\text{NO}_2$.

[0037] Conforme usado neste documento, "alquilamino" e "cicloalquilamino" se referem a um grupo $-\text{N}-$, em que um átomo de nitrogênio do referido grupo está ligado ao alquil ou cicloalquil, respectivamente. Exemplos representativos dos grupos "Alquilamino" e "Cicloalquilamino" incluem, mas não estão limitados a, $-\text{NHCH}_3$ e $-\text{NH}$ -ciclopropil. Um grupo amino pode ser opcionalmente substituído por um ou mais dos grupos adequados.

[0038] Conforme usado neste documento, o termo "cicloalquil" sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s) significa anel de hidrocarboneto cíclico saturado C_3-C_{10} . Um cicloalquil pode ser um anel simples, o que, tipicamente, contém de 3 a 7 átomos de carbono no anel. Exemplos de cicloalquil de anel simples incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil e similares. Um cicloalquil pode, alternativamente, ser policíclico ou conter mais de um anel. Exemplos de cicloalquil policíclico incluem carbociclílico em ponte, fundido e espirocíclico.

[0039] Conforme usado neste documento, o termo "ciano" se refere ao grupo -CN.

[0040] Conforme usado neste documento, o termo "hidróxi" ou "hidroxil" se refere um grupo -OH.

[0041] Conforme usado neste documento, o termo "hidroxialquil" ou "hidroxialquil" se refere ao alquil substituído por um ou mais grupos hidroxil, em que os grupos alquil são definidos acima. Exemplos de "hidroxialquil" incluem, mas não estão limitados a, hidroximetil, hidroxietil, hidroxipropil, propan-2-ol e similares.

[0042] Conforme usado neste documento, o termo "halo" ou "halogênio" sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s) refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

[0043] Conforme usado neste documento, o termo "heterociclílico" inclui as definições de "heterocicloalquil" e "heteroaril".

[0044] Conforme usado neste documento, o termo "heterocicloalquil" se refere a um sistema de anel não aromático, saturado ou parcialmente saturado, monocíclico ou policíclico de 3 a 15 membros com pelo menos um heteroátomo ou heterogruppo selecionado dentre O, N, S, S(O), S(O)₂, NH ou C(O), sendo que o restante dos átomos do anel é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em carbono, oxigênio, nitrogênio e enxofre. Exemplos de "heterocicloalquil" incluem, mas não estão limitados a, azetidinil, oxetanil, imidazolidinil, pirrolidinil, oxazolidinil, tiazolidinil, pirazolidinil,

tetra-hidrofuranil, piperidinil, piperazinil, tetra-hidropiranil, morfolinil, tiomorfolinil, 1,4-dioxanil, dioxidotiomorfolinil, oxapiperazinil, oxapiperidinil, tetra-hidrofuril, tetra-hidropiranil, tetra-hidrotiofenil, di-hidropiranil, indolinil, indolinilmetil, 2-azabicyclo[2.2.2]octanil, azocinil, cromanil, xantenil e N-óxidos destes. A ligação de um substituinte de heterocicloalquil pode ocorrer através de um átomo de carbono ou de um heteroátomo. Um grupo heterocicloalquil pode ser opcionalmente substituído por um ou mais dos grupos adequados por um ou mais dos grupos supracitados. Preferencialmente, "heterocicloalquil" se refere a um anel de 5 a 6 membros selecionado dentre azetidil, oxetanil, imidazolidinil, pirrolidinil, oxazolidinil, tiazolidinil, pirazolidinil, tetra-hidrofuranil, piperidinil, piperazinil, tetra-hidropiranil, morfolinil, tiomorfolinil, 1,4-dioxanil e N-óxidos destes. Mais preferencialmente, "heterocicloalquil" inclui azetidil, pirrolidinil, morfolinil e piperidinil. Todo heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um ou mais dos grupos supracitados.

[0045] Conforme usado neste documento, o termo "heteroaril" se refere a um sistema de anel heterocíclico aromático contendo 5 a 20 átomos no anel, adequadamente 5 a 10 átomos no anel, que pode ser um anel simples (monocíclico) ou múltiplos anéis (bicíclicos, tricíclicos ou policíclicos) fundidos em conjunto ou ligados covalentemente. Preferencialmente, "heteroaril" é um anel de 5 a 6 membros. Os anéis podem conter de 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre N, O e S, em que o átomo N ou S é, opcionalmente, oxidado ou o átomo N é opcionalmente quaternizado. Qualquer posição adequada do anel da fração de heteroaril pode ser ligada covalentemente à estrutura química definida.

[0046] Exemplos de heteroaril incluem, mas não estão limitados a: furanil, tienil, pirrolil, pirazolil, imidazolil, oxazolil, cinolinil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, 1H-tetrazolil, oxadiazolil, triazolil, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, benzoxazolil, benzisoxazolil, benzotiazolil, benzofuranil, benzotienil, benzotriazinil, ftalazinil, tiantreno, dibenzofuranil, dibenzotienil, benzimidazolil, indolil, isoindolil, indazolil, quinolinil, isoquinolinil, quinazolinil, quinoxalinil,

purinil, pteridinil, 9H-carbazolil, α -carbolina, indolizinil, benzoisotiazolil, benzoxazolil, pirrolopiridil, furopiridinil, purinil, benzotriadiazolil, benzooxadiazolil, benzotriazolil, benzotriadiazolil, carbazolil, dibenzotienil, acridinil e similares. Preferencialmente, "heteroaril" se refere a um anel de 5 a 6 membros selecionado dentre o grupo que consiste em furanil, tienil, pirrolil, pirazolil, imidazolil, oxazolil, cinolinil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, 1H-tetrazolil, oxadiazolil, triazolil, piridil, pirimidinil, pirazinil e piridazinil. Mais preferencialmente, pirazolil, piridil, oxazolil e furanil. Todo heteroaril é opcionalmente substituído por um ou mais dos grupo supracitados.

[0047] Conforme usado neste documento, o termo "composto(s)" inclui os compostos divulgados na presente invenção.

[0048] Conforme usado neste documento, o termo "compreende" ou "compreendendo" é geralmente utilizado com o sentido de incluir, isto é, permitir a presença de um ou mais recursos ou componentes.

[0049] Conforme usado neste documento, o termo "ou" significa "e/ou" a menos que indicado de outra forma.

[0050] Conforme usado neste documento, o termo "incluindo", bem como outras formas, tais como "incluir", "inclui" e "incluído", não é limitante.

[0051] A frase "farmaceuticamente aceitável" se refere a compostos ou composições que são fisiologicamente toleráveis que normalmente não produzem reação alérgica ou desfavorável similar incluindo, mas não limitada a distúrbio gástrico ou tonturas quando administrados a mamíferos.

[0052] O termo "sal farmaceuticamente aceitável" se refere a um produto obtido pela reação do composto da presente invenção com um ácido ou uma base adequada. Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos desta invenção incluem os derivados de bases inorgânicas adequadas como os sais de Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn e Mn; Exemplos de sais de adição ácidos farmaceuticamente aceitáveis, não tóxicos são sais de um grupo amino formado com ácidos inorgânicos como cloridrato, bromidrato, iodidrato, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato,

tartarato, pantotenato, bitartarato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, 4-metilbenzenossulfonato ou p-toluenossulfonato e similares. Certos compostos da invenção podem formar sais farmaceuticamente aceitáveis com várias bases orgânicas como lisina, arginina, guanidina, dietanolamina ou metformina. Os sais de bases adequadas incluem, mas não estão limitados a, sais de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio ou zinco.

[0053] Conforme usado neste documento, o termo "estereoisômero" é um termo usado para todos os isômeros de compostos individuais do composto de fórmula (I) que diferem apenas na orientação dos seus átomos no espaço. O termo estereoisômero inclui isômeros de imagem especular (enantiômeros) de compostos da presente invenção, misturas de isômeros de imagem especular (racematos, misturas racêmicas) de compostos da presente invenção, isômeros geométricos (cis/trans ou E/Z, R/S) de compostos da presente invenção e isômeros de compostos da presente invenção com mais de um centro quiral que não sejam imagens especulares uns dos outros (diastereoisômeros).

[0054] Em certas modalidades, os compostos da presente invenção também podem conter proporções não naturais de isótopos atômicos em um ou mais dos átomos que constituem esses compostos. Por exemplo, a presente invenção também abrange variantes marcadas isotopicamente da presente invenção que são idênticas àquelas relatadas neste documento, exceto pelo fato de que um ou mais átomos do composto são substituídos por um átomo com a massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa predominante normalmente encontrado na natureza para o átomo. Todos os isótopos de qualquer átomo ou elemento particular, como especificado, são contemplados no escopo dos compostos da invenção e seus usos. Isótopos exemplificativos que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono,

nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor, cloro e iodo, tais como ^2H ("D"), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I . Os compostos marcados isotopicamente da presente invenção podem geralmente ser preparados seguindo procedimentos bem conhecidos na técnica, tal como substituindo um reagente marcado isotopicamente por um reagente não marcado isotopicamente.

[0055] Conforme usado neste documento, o termo "carreador farmacêuticamente aceitável" se refere a qualquer um dos carreadores farmacêuticos padrão, tal como uma solução salina tamponada com fosfato, água, emulsões (por exemplo, tal como emulsões óleo/água ou água/óleo), e vários tipos de agentes umectantes. As composições podem incluir também estabilizantes e conservantes. Os exemplos de carreadores, estabilizantes e adjuvantes são mencionados na literatura como, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15^a Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

[0056] O termo "tratamento"/"tratar" refere-se a qualquer tratamento de uma doença em um mamífero, incluindo:(a) Inibição da doença, ou seja, retardar ou interromper o desenvolvimento de sintomas clínicos; e/ou (b) Alívio da doença, ou seja, provocar a regressão dos sintomas clínicos e/ou (c) Alívio ou eliminação de uma doença e/ou de seus sintomas concomitantes.

[0057] Conforme usado neste documento, os termos "prevenir", "prevenindo" e "prevenção" se referem a um método de prevenção do aparecimento de uma doença e/ou os seus sintomas concomitantes ou que impede um sujeito de adquirir uma doença. Conforme usado neste documento, "prevenir", "prevenindo" e "prevenção" incluem também retardar o aparecimento de uma doença e/ou de seus sintomas concomitantes e reduzir o risco de um sujeito de adquirir uma doença.

[0058] Conforme usado neste documento, o termo "sujeito" se refere a um animal, preferencialmente um mamífero e, mais preferencialmente, um humano.

[0059] Conforme usado neste documento, o termo "quantidade

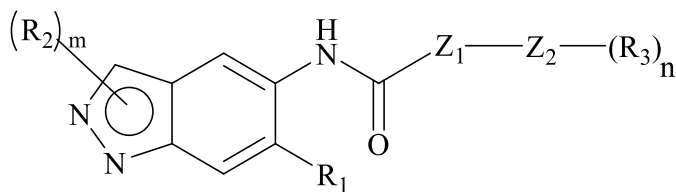
terapeuticamente eficaz" se refere a uma quantidade de um composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um estereoisômero deste; ou uma composição compreendendo o composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um estereoisômero deste, eficaz na produção da resposta terapêutica desejada num paciente particular que sofre de AML. Em particular, o termo "quantidade terapêuticamente eficaz" inclui a quantidade do composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um estereoisômero deste, quando administrado, que induz uma modificação positiva na doença ou distúrbio a ser tratado ou é suficiente para impedir o desenvolvimento ou atenuar, em certa medida, um ou mais sintomas da doença ou distúrbio que está sendo tratado em um sujeito. No que diz respeito à quantidade terapêutica do composto, a quantidade do composto usada para o tratamento de um sujeito é suficientemente baixa para evitar efeitos colaterais inapropriados ou graves, dentro do âmbito do critério médico sólido também pode ser considerado. A quantidade terapêuticamente eficaz do composto ou composição irá variar com a condição particular que está sendo tratada, com a gravidade da condição que está sendo tratada ou prevenida, com a duração do tratamento, com a natureza da terapia concomitante, com a idade e condição física do usuário final, com o composto ou composição específica usada e com o carreador farmaceuticamente aceitável particular utilizado.

[0060] Em certas modalidades, os compostos da invenção podem ser utilizados sozinhos ou conjuntamente administrados com outro tipo de agente terapêutico. Conforme usado neste documento, a frase "administração conjunta" se refere a qualquer forma de administração de dois ou mais compostos terapêuticos diferentes de modo a que o segundo composto é administrado enquanto o composto terapêutico administrado anteriormente ainda estiver em efeito no corpo (por exemplo, os dois compostos estão simultaneamente em efeito no sujeito, o que pode incluir efeitos sinérgicos dos dois compostos). Por exemplo, os diferentes compostos terapêuticos podem

ser administrados na mesma formulação ou em uma formulação em separado, em simultâneo ou sequencialmente. Em certas modalidades, os diferentes compostos terapêuticos podem ser administrados dentro de uma hora, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas ou uma semana um do outro. Em algumas modalidades, o composto terapêutico adicional é administrado dentro de cerca de 5 minutos a cerca de 168 horas antes ou após a administração do composto de fórmula I, o composto de fórmula II, ou o composto de fórmula III. Assim, um sujeito que recebe esse tratamento pode se beneficiar de um efeito combinado de diferentes compostos terapêuticos.

[0061] Em certas modalidades, a administração conjunta de compostos da invenção com um ou mais agentes terapêuticos adicionais (por exemplo, um ou mais agentes quimioterapêuticos adicionais) fornece eficácia melhorada em relação a cada administração individual do composto da invenção ou do um ou mais agente(s) terapêutico(s) adicional(ais). Em algumas dessas modalidades, a administração conjunta fornece um efeito aditivo, em que um efeito aditivo se refere à soma de cada um dos efeitos da administração individual do composto da invenção e do um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

[0062] É fornecido neste documento um método de tratamento ou prevenção de câncer em um sujeito, compreendendo a administração ao sujeito de um composto de Fórmula (I) em conjunto com um inibidor de linfoma de células B 2 (BCL-2):



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;
em que

Z_1 é um heteroaril opcionalmente substituído;

Z_2 é um heterocicloalquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído ou uma ligação direta;

R_1 é alquil, ciano, $-NR_aR_b$, ou grupos opcionalmente substituídos selecionados dentre cicloalquil, aril ou heterociclí; em que o substituinte, em cada ocorrência, é independentemente alquil, alcóxi, halogênio, hidroxil, hidroxialquil, amino, aminoalquil, nitro, ciano, haloalquil, haloalcóxi, $-OCO-CH_2-O$ -alquil, $-OP(O)(O\text{-alquil})_2$ ou $-CH_2-OP(O)(O\text{-alquil})_2$;

R_2 , em cada ocorrência, é independentemente um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre alquil ou cicloalquil; em que o substituinte, em cada ocorrência, é independentemente halogênio, alcoxi, hidroxil, hidroxialquil, haloalquil ou haloalcóxi;

R_3 , em cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, halogênio, alquil, haloalquil, haloalcóxi, alcóxi, $-NR_aR_b$, hidroxil ou hidroxialquil;

R_a é hidrogênio ou alquil;

R_b é hidrogênio, alquil, acil, hidroxialquil, $-SO_2$ -alquil ou cicloalquil opcionalmente substituído; e

“m” e “n” são independentemente 1 ou 2.

[0063] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; em que o Z_1 é um heteroaril opcionalmente substituído com 5 ou 6 membros.

[0064] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; em que o Z_1 é um heteroaril opcionalmente substituído; em que o substituinte opcional é alquil.

[0065] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que o Z_1 é selecionado dentre tetrazolil, tienil, triazolil, pirrolil, piridil, piranil, pirazinil, piridazinil, pirimidil, imidazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, furanil e pirazolil.

[0066] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que o Z_1 é selecionado dentre piridil, oxazolil e furanil; em que o grupo piridil é opcionalmente substituído com alquil; em particular, o alquil é metil.

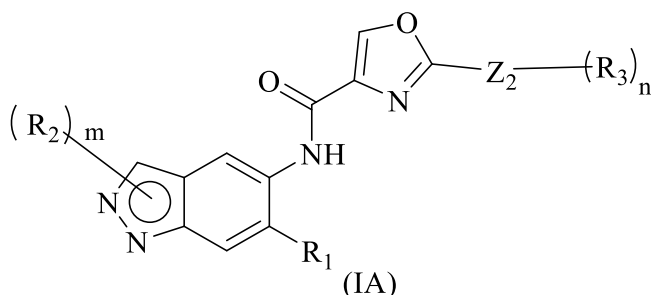
[0067] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que o Z_2 é um heteroaril de 5 ou 6 membros selecionado dentre tetrazolil, tienil, triazolil, pirrolil, piridil, piranil, pirazinil, piridazinil, pirimidil, imidazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, furanil ou pirazolil.

[0068] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que o Z_2 é um heterocicloalquil de 5 ou 6 membros selecionado dentre azetidil, oxetanil, imidazolidinil, pirrolidinil, oxazolidinil, tiazolidinil, pirazolidinil, tetra-hidrofuranil, piperidinil, piperazinil, tetra-hidropiranil, morfolinil, tiomorfolinil ou 1,4-dioxanil.

[0069] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que o Z_2 é piridil, pirazolil ou pirrolidinil.

[0070] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que o Z_2 é uma ligação direta.

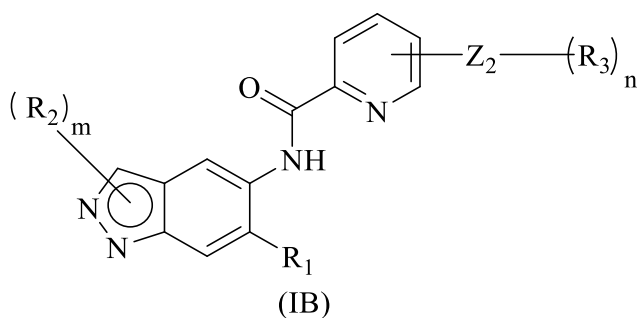
[0071] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) que é um composto de fórmula (IA)



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que, Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , “m” e “n” são tal como definidos no composto de fórmula (I).

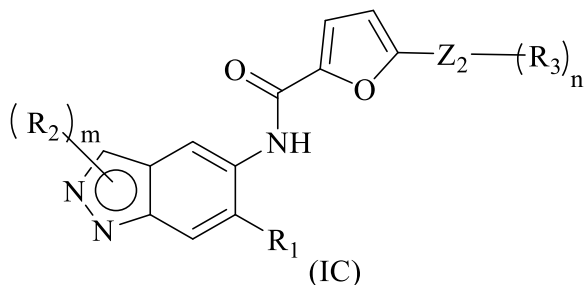
[0072] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) que é um composto de fórmula (IB)



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que, Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , “m” e “n” são tal como definidos no composto de fórmula (I).

[0073] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) que é um composto de fórmula (IC)

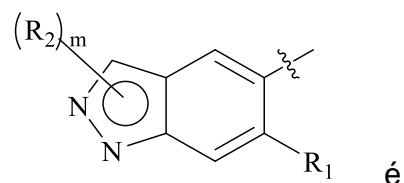


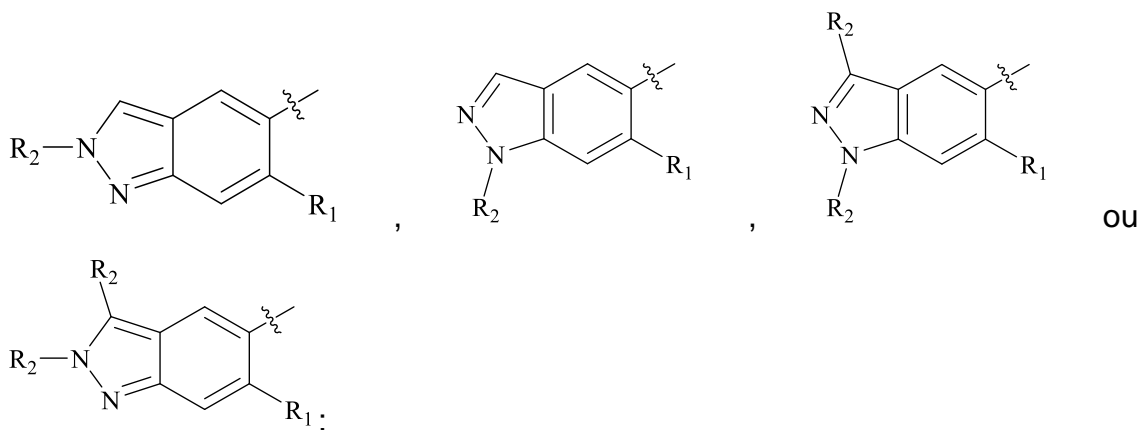
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , “m” e “n” são tal como definidos no composto de fórmula (I).

[0074] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um

composto de fórmula (I) em que





em que R_1 , R_2 e “m” são tal como definidos no composto de fórmula

(I).

[0075] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que o Z_2 é piridil.

[0076] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que o Z_2 é pirazolil.

[0077] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que o Z_2 é pirrolidinil.

[0078] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_1 é heterociclil opcionalmente substituído; em que o substituinte é halogênio, hidroxil, hidroxialquil, amino, aminoalquil, $-OCO-CH_2-O-$ alquil, $-OP(O)(O-$ alquil) $_2$ ou $-CH_2-OP(O)(O-$ alquil) $_2$.

[0079] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_1 é azetidil, piperidinil, morfolinil, pirrolidinil ou azepanil opcionalmente substituídos; em que o substituinte é amino, halogênio, hidroxil, hidroxialquil, aminoalquil, $-OCO-CH_2-O-$ alquil, $-OP(O)(O-$ alquil) $_2$ ou $-CH_2-OP(O)(O-$ alquil) $_2$.

[0080] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; em que R_1 é um piperidinil opcionalmente substituído; em que o substituinte é hidroxil.

[0081] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; em que R_1 é um fenil opcionalmente substituído; em que o substituinte é halogênio.

[0082] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_1 é cicloalquil.

[0083] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_1 é ciclopropil ou ciclo-hexil.

[0084] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_1 é $-NR_aR_b$; R_a é hidrogênio; R_b é cicloalquil opcionalmente substituído; em que o substituinte é hidroxil.

[0085] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_1 é ciano.

[0086] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; em que R_2 é um alquil opcionalmente substituído; em que o substituinte opcional é alcóxi.

[0087] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_2 é cicloalquil.

[0088] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_3 é hidrogênio, halogênio, alquil, alcóxi, $-NR_aR_b$, hidroxil ou hidroxialquil; R_a é hidrogênio ou alquil; e R_b é hidrogênio, alquil, acil, hidroxialquil ou $-SO_2$ -alquil.

[0089] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Z_1 é piridil opcionalmente substituído; o anel de Z_2 é piridil, pirazolil, pirrolidinil ou ligação direta; R_1 é um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre ciclopropil, piperidinil, morfolinil ou pirrolidinil; R_2 é alquil ou cicloalquil opcionalmente substituído; R_3 é hidrogênio, halogênio, alquil, alcóxi, $-NR_aR_b$, hidroxil ou hidroxialquil; R_a é hidrogênio ou alquil; e R_b é hidrogênio ou hidroxialquil.

[0090] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Z_1 é oxazolil; Z_2 é piridil, pirazolil ou pirrolidinil; R_1 é ciano, $-NR_aR_b$ ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre ciclopropil, ciclo-hexil, fenil, azetidil, piperidinil, morfolinil ou pirrolidinil; R_2 é alquil ou cicloalquil opcionalmente substituído; R_3 é hidrogênio, halogênio, alquil, alcóxi, $-NR_aR_b$, hidroxil ou hidroxialquil; R_a é hidrogênio ou alquil; e R_b é hidrogênio, alquil, acil, hidroxialquil, $-SO_2$ -alquil ou cicloalquil opcionalmente substituído.

[0091] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_3 é $-NR_aR_b$; R_a é hidrogênio ou alquil; e R_b é hidrogênio, alquil, acil, hidroxialquil, $-SO_2$ -alquil ou cicloalquil opcionalmente substituído; em que o substituinte opcional é hidroxil;

[0092] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que “n” é 1.

[0093] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que “n” é 2.

[0094] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que “m” é 1.

[0095] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que “m” é 2.

[0096] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem administrar um composto de fórmula (I) selecionado dentre:

N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(1-metil-6-(piperidin-1-il)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-ciclopentil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-ciano-2-ciclopentil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-ciclopentil-6-ciclopropil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-ciclopentil-6-ciclopropil-2H-indazol-5-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
N-(2-ciclopentil-6-morfolino-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2,2,2-trifluoroacetato de 6'-amino-N-(2-ciclopentil-6-morfolino-2H-indazol-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
N-(6-(3-fluorofenil)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(6-ciclo-hexil-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 6'-fluoro-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;

Cloridrato de N-(6-ciclo-hexil-2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
2'-fluoro-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-cloropiridin-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(6-ciclopropil-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(1-ciclopentil-6-ciclopropil-1H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
N-(2-ciclopentil-6-ciclopropil-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
N-(2-ciclopentil-6-ciclopropil-2H-indazol-5-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-2-(3-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
6-bromo-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
6-cloro-5-metil-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida
N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-ciclopentil-6-ciclopropil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-ciclopentil-6-ciclopropil-2H-indazol-5-il)-2-(3-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

N-(2-ciclopentil-6-ciclopropil-2H-indazol-5-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 6'-amino-3-metil-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
5-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
Cloridrato de N-(1-ciclopropil-6-(piperidin-1-il)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-hidroxipiridin-3-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
2,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
(S)-6-(1-(2-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
N-(1,6-diciclopropil-1H-indazol-5-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(1,6-diciclopropil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida;
(R)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
(S)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)picolinamida;
(R)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)

il)picolinamida;
(R)-6-(1-(2-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)-6-(1-(2-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
(S)-N-(6-ciclopropil-2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(1-(2-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(6-ciclopropil-2-metil-2H-indazol-5-il)picolinamida;
(S)-N-(6-ciclopropil-2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(3-hidroxiopirrolidin-1-il)picolinamida;
(S)-N-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(3-hidroxiopirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(3-hidroxiopirrolidin-1-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(1-(2-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(6-ciclopropil-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(6-ciclopropil-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(3-hidroxiopirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-6-(1-(2-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;

6-((2-hidroxipropil)amino)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(azetidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(azetidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(1-metil-6-(pirrolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-metil-6-(pirrolidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
N-(6-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(6-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
N-(6-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
N-(6-(azepan-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-

il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(azepan-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2,3-dimetil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(1,3-dimetil-6-(piperidin-1-il)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2,3-dimetil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(6-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;

Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)-1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)amino)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-6-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-

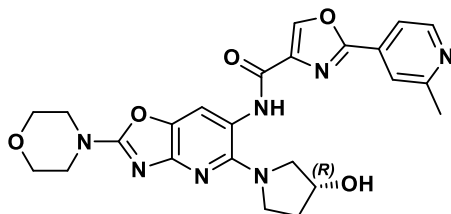
il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(6-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metoxipiridin-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(6-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de (R)-2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
2-metoxiacetato de 1-(1,3-dimetil-5-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il;
Cloridrato de N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-hidroxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;

(S)-N-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(1-(2-hidroxietil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-(metilamino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-2-(2-(metilamino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-(metilsulfonamido)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-N-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
(1-(1-metil-5-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)fosfato de dietila; e
((1-(2-metil-5-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2H-

indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)fosfato de dietila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um estereoisômero destes.

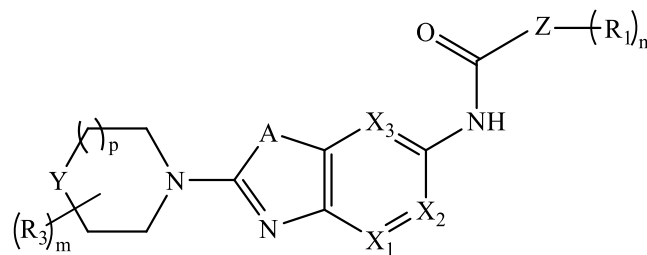
[0097] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (II) é o Composto A.



Composto A

[0098] Em algumas modalidades, o inibidor de BCL-2 é venetoclax.

[0099] É fornecido neste documento um método de tratamento ou prevenção de câncer em um sujeito, compreendendo a administração ao sujeito de um composto de Fórmula (II) em conjunto com um inibidor de linfoma de células B 2 (BCL-2):



(II)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que,

X_1 e X_3 são independentemente CH ou N; X_2 é CR_2 ou N; desde que um e não mais do que um dentre X_1 , X_2 ou X_3 seja N;

A é O ou S;

Y é $-CH_2-$ ou O;

Z é aril ou heterociclil;

R_1 , em cada ocorrência, é independentemente halo ou heterociclil

opcionalmente substituído; em que o substituinte é alquil, alcóxi, aminoalquil, halo, hidroxil, hidroxialquil ou $-NR_aR_b$;

R_2 é hidrogênio, cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído ou $-NR_aR_b$; em que o substituinte é alquil, amino, halo ou hidroxil;

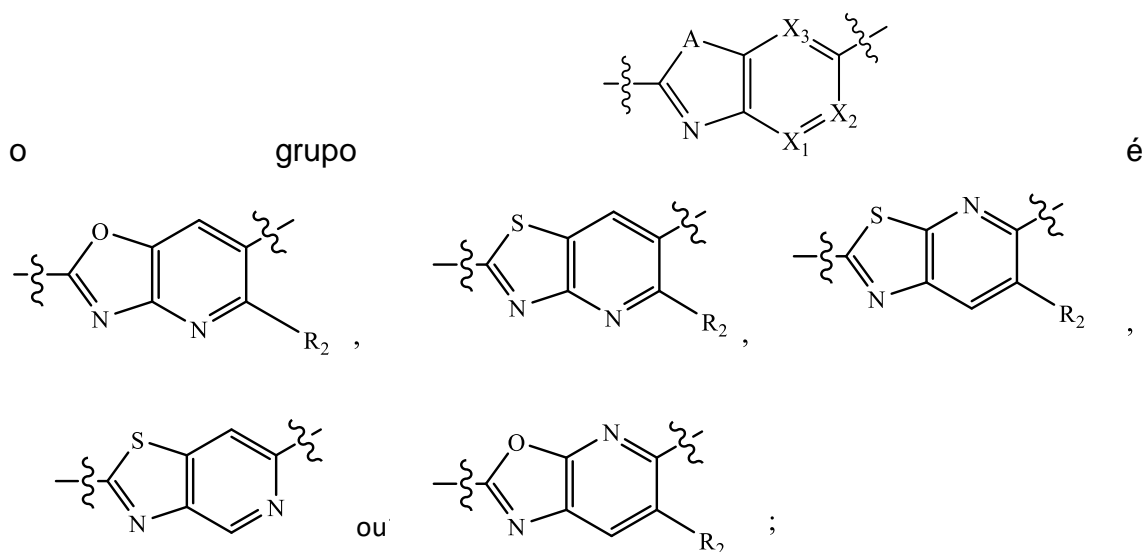
R_3 , em cada ocorrência, é alquil ou hidroxil;

R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquil, acil ou heterociclil;

“m” e “n” são independentemente 0, 1 ou 2; e

“p” é 0 ou 1.

[0100] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que



em que R_2 é conforme definido no composto de fórmula (II).

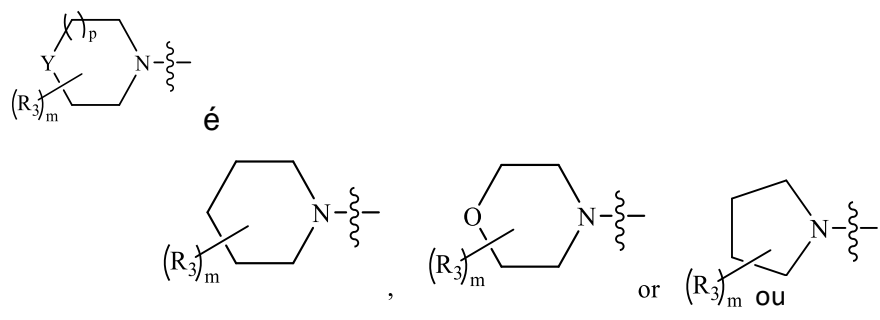
[0101] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Z é um aril ou heterociclil de 5 ou 6 membros.

[0102] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que o Z é fenil, furanil, tienil, pirrolil, pirazolil, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil,

isotiazolil, 1H-tetrazolil, oxadiazolil, triazolil, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, oxetanil, imidazolinidil, pirrolidinil, oxazolidinil, tiazolidinil, pirazolidinil, tetrahydrofuranil, piperidinil, piperazinil, tetrahydropiranil, morfolinil, tiomorfolinil, 1,4-dioxanil, dioxidotiomorfolinil, oxapiperazinil, oxapiperidinil, tetrahydrofuril, tetrahydropiranil, tetrahidrotiofenil ou dihidropiranil; cada um dos quais é substituído opcionalmente com alquil, alcóxi, halo, hidroxil, hidroxialquil ou -NR_aR_b; R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquil ou acil.

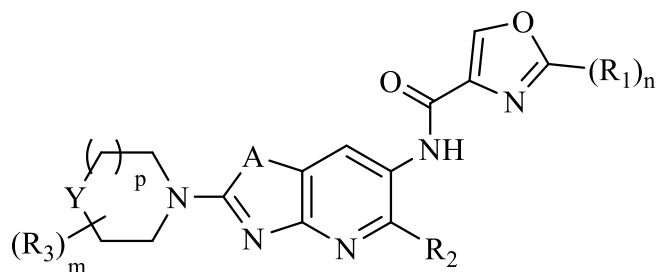
[0103] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que o Z é fenil, oxazolil, furanil, tienil ou piridil; cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais R₁.

[0104] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que



em que R₃ e “m” são definidos no composto de fórmula (II).

[0105] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) que é um composto de fórmula (IIA):

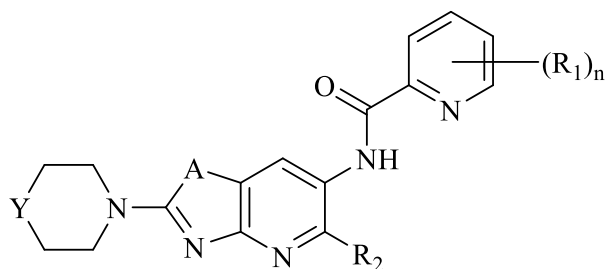


(IIA)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que A, Y, R₁, R₂, R₃, “m”, “p” e “n” são tal como definidos no composto de fórmula (II).

[0106] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) que é um composto de fórmula (IIB):

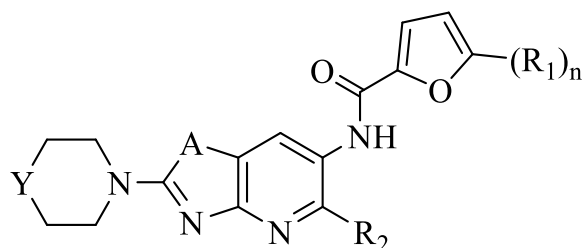


(IIB)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que A, Y, R₁, R₂ e “n” são tal como definidos no composto de fórmula (II).

[0107] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) que é um composto de fórmula (IIC):



(IIC)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que A, Y, R₁, R₂, R₃ e “n” são tal como definidos no composto de fórmula (I).

[0108] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II), (IIA), (IIB) ou (IIC) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Y é O ou CH₂.

[0109] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que

R₁ é heterociclil opcionalmente substituído; em que o substituinte é alquil, alcóxi, aminoalquil, halo, hidroxil, hidroxialquil ou -NR_aR_b; R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquil ou acil.

[0110] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R₁ é piridil, pirazolil, pirrolidinil ou piperidinil; cada um dos quais é opcionalmente substituído com alquil, alcóxi, halo, hidroxil, hidroxialquil ou -NR_aR_b; R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou acil.

[0111] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R₂ é hidrogênio.

[0112] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R₂ é um cicloalquil opcionalmente substituído.

[0113] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R₂ é ciclopropil.

[0114] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; em que R₂ é um heterociclil opcionalmente substituído; em que o substituinte é alquil, amino, halo ou hidroxil.

[0115] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R₂ é piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, piperazinil, azetidinil, pirazolil, furanil, piridil, azepanil ou azabíciclo[3.2.1]octanil; em que o substituinte é alquil, amino, halo ou hidroxil.

[0116] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; em que R₂ é um aril opcionalmente substituído; em que o substituinte é halo.

[0117] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um

composto de fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; em que R_2 é um fenil opcionalmente substituído; em que o substituinte opcional é fluoro.

[0118] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_2 é $-NR_aR_b$; em que R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou heterociclílico.

[0119] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_2 é $-NR_aR_b$; em que R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou pirrolidinílo.

[0120] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (IIA) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que A é O ou S; Y é $-CH_2-$ ou O; R_1 é halo, piridílo, pirazolílo, pirrolidinílo, cada um dos quais é opcionalmente substituído com alquílo, alcóxi, halo, hidroxílo, hidroxialquílo ou $-NR_aR_b$; R_2 é hidrogênio, cicloalquílo opcionalmente substituído, arílo opcionalmente substituído, heterociclílo opcionalmente substituído ou $-NR_aR_b$; em que o substituinte é alquílo, amino, halo ou hidroxílo; R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou alquílo.

[0121] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (IIB) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que A é O ou S; Y é $-CH_2-$ ou O; R_1 é piridílo, pirazolílo, pirrolidinílo; cada um dos quais é opcionalmente substituído com alquílo, hidroxílo, hidroxialquílo ou $-NR_aR_b$; R_a e R_b são independentemente hidrogênio; R_2 é hidrogênio, cicloalquílo opcionalmente substituído, arílo opcionalmente substituído, heterociclílo opcionalmente substituído ou $-NR_aR_b$; em que o substituinte é alquílo, amino, halo ou hidroxílo; R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquílo, acílo ou heterociclílo.

[0122] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (IIA), (IIB) ou (IIC), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que “n” é 0, 1 ou 2.

[0123] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (IIA) ou (IIB), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que “p” é 0 ou 1.

[0124] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (IIA) ou (IIB), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que “m” é 0 ou 2.

[0125] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (II) selecionado dentre:

6'-amino-N-(2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
Cloridrato de 6'-amino-N-(5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
Cloridrato de N-(5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
6-cloro-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
2-(2-cloropiridin-4-il)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-3-ilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4 carboxamida;

6'-amino-N-(2-morfolino-oxazolo[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
6'-amino-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-c]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
6'-amino-N-(2-morfolinotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
6'-amino-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
3-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-5-fluoro-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)benzamida;
2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-5-fluoro-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)benzamida;
2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2,5-dimorfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;

N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-hidroxipiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metoxipiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(3-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(3-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(6-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-

metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
(S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(5-(piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(2-(2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
Cloridrato de N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-hidroxipiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;

N-(2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metoxipiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(6-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(3-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
(S)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
(S)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida;
(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-

b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida;
(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida;
N-(5-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofeno-2-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
N-(5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
5-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)furan-2-carboxamida;
N-(5-(azepan-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
(S)-6-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
Cloridrato de N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-

metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-fluorofenil)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofeno-2-carboxamida;
N-(5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
5-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)furan-2-carboxamida;
N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;

N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
(R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
N-(5-(furan-3-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-il)piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3. 2. 1]octan-8-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5-(piperidin-1-il)tiazol-4-il)piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)tiazol-4-il)piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-

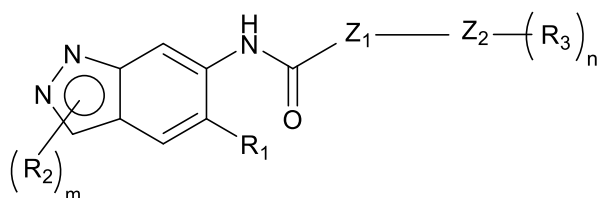
morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 5-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)furan-3-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida; e
Cloridrato de N-(5-(2-hidroxipiridin-4-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um estereoisômero destes.

[0126] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (II) é o Composto A.

[0127] Em algumas modalidades, o inibidor de BCL-2 é venetoclax.

[0128] É fornecido neste documento um método de tratamento ou prevenção de câncer em um sujeito, compreendendo a administração ao sujeito de um composto de Fórmula (III) em conjunto com um inibidor de linfoma de células B 2 (BCL-2):



(III)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que,

Z_1 representa cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído ou está ausente;

Z_2 representa cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído ou heterociclil opcionalmente substituído;

R_1 é hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, amino, halo, ciano, cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído ou heterocicilalquil opcionalmente substituído;

R_2 , em cada ocorrência, é amino, alquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído ou heterocicilalquil opcionalmente substituído;

R_3 , em cada ocorrência, é hidróxi, halo, alquil opcionalmente substituído, alcóxi opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído ou $-NR_aR_b$;

R_a e R_b , independentemente para cada ocorrência, são hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, acil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído ou heterocicilalquil opcionalmente substituído;

m , em cada ocorrência, é 0, 1 ou 2; e

n , em cada ocorrência, é 0, 1, ou 2.

[0129] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Z_1 é um heterociclil opcionalmente substituído.

[0130] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que

Z₁ representa cicloalquil, aril ou heterociclil, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados, independentemente para cada ocorrência, dentre hidróxi, halo, alquil, cicloalquil ou NR_aR_b.

[0131] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; em que Z₁ é um heteroaril opcionalmente substituído; em que o substituinte opcional é alquil ou cicloalquil.

[0132] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Z₁ é tetrazolil, tienil, triazolil, pirrolil, piridil, piranil, pirazinil, piridazinil, pirimidil, imidazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, furanil, pirazolil, benzisoxazolil, benzotiazolil, benzofuranil, benzotienil, benzotriazinil, ftalazinil, tiantreno, dibenzofuranil, dibenzotienil, benzimidazolil, indolil, isoindolil, indazolil, quinolinil, isoquinolinil, quinazolinil, quinoxalinil, purinil, pteridinil, 9H-carbazolil, α-carbolina, indolizinil, benzoisotiazolil, benzoxazolil, pirrolopiridil, furopiridinil, purinil, benzotiadiazolil, benzooxadiazolil, benzotriazolil, benzotriadiazolil, carbazolil, dibenzotienil, acridinil e pirazolopirimidil; cada um dos quais é opcionalmente substituído.

[0133] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Z₁ é tetrazolil, tienil, triazolil, pirrolil, piridil, piranil, pirazinil, piridazinil, pirimidil, imidazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, furanil ou pirazolil.

[0134] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Z₁ é piridil ou oxazolil; em que o grupo oxazolil é opcionalmente substituído com alquil; em particular, o alquil é metil.

[0135] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Z₁ está ausente.

[0136] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um

composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Z_2 é cicloalquil, aril ou heterociclil.

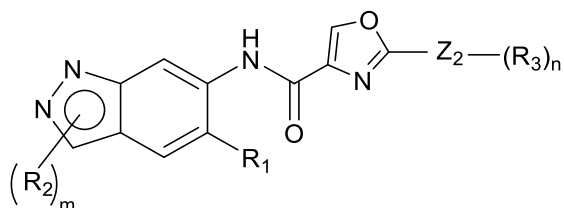
[0137] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Z_2 representa cicloalquil, aril ou heterociclil, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre hidróxi, halo, alquil, cicloalquil, - NR_aR_b , ou cicloalcóxi.

[0138] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Z_2 é heterociclil.

[0139] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Z_2 é azetidínil, oxetanil, furanil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, tiomorfolinil, 1,4-dioxanil, tetra-hidropiranil, tetra-hidrofuranil, tetra-hidropiridil, tetrazolil, tienil, triazolil, pirrolil, piridil, piranil, pirazinil, piridazinil, pirimidil, imidazolidinil, imidazolil, tiadiazolil, tiazolil, tiazolidinil, isotiazolil, oxadiazolil, oxazolil, pirazolil, pirrolidinil, oxazolidinil, pirazolidinil, benzisoxazolil, benzotiazolil, benzofuranil, benzotienil, benzotriazinil, indolil, isoindolil, indazolil, quinolinil, isoquinolinil, pirrolopiridil ou pirazolopirimidil.

[0140] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Z_2 é piridil, piperazinil, pirimidil, pirrolidinil, 1,2,3,4-tetra-hidropiridil, piperidinil, pirazolopirimidil ou pirrolopiridil.

[0141] Em certas modalidades, o composto de fórmula (III) é um composto de fórmula (IIIA)

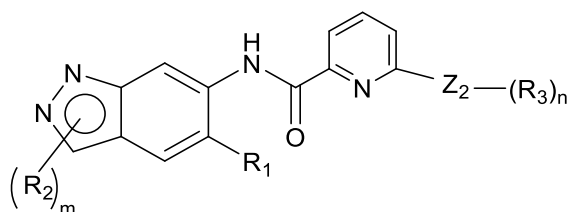


(IIIA)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que, Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , “m” e “n” são tal como definidos no composto de fórmula (III).

[0142] Em certas modalidades, o composto de fórmula (III) é um composto de fórmula (IIIB)

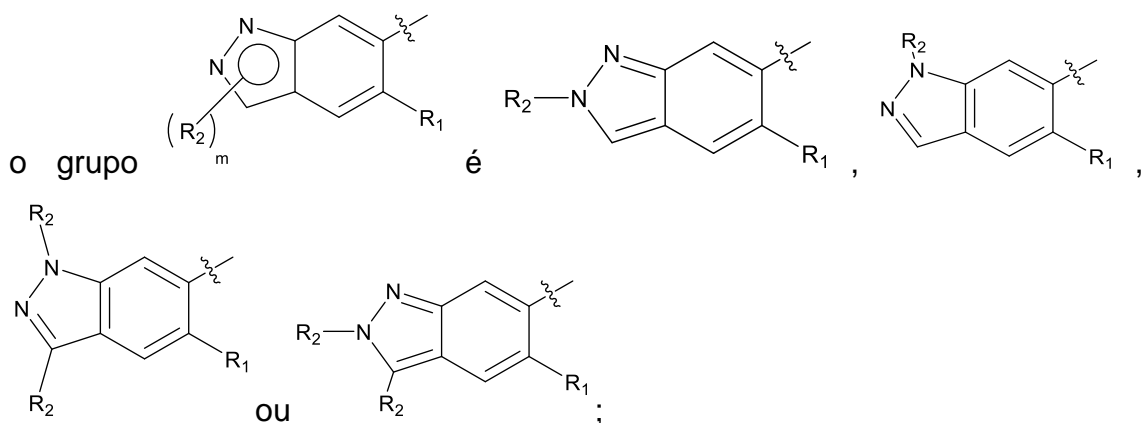


(IIIB)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que, Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , “m” e “n” são tal como definidos no composto de fórmula (III).

[0143] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que



em que R_1 , R_2 e “m” são tal como definidos no composto de fórmula (III).

[0144] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Z_2 é piridil.

[0145] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Z_2 é pirrolidinil.

[0146] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Z_2 é piperidinil, piperazinil, tetra-hidropiridil, pirimidil ou pirazolopiridil.

[0147] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_1 é hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, amino, halo, ciano, cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído ou heterocicilalquil opcionalmente substituído.

[0148] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável, em que R_1 é alquil, cicloalquil, aril, heterociclil, arilalquil, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados, independentemente para cada ocorrência, dentre hidróxi, halo, alquil ou hidroxialquil.

[0149] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_1 é heterociclil; opcionalmente substituído com halogênio, hidroxil ou hidroxialquil.

[0150] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_1 é azetidil, piperidinil, morfolinil, pirrolidinil ou azepanil opcionalmente substituídos.

[0151] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_1 é um piperidinil, opcionalmente substituído com hidroxil.

[0152] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que

R₁ é pirrolidinil, opcionalmente substituído com hidroxil.

[0153] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R₂, em cada ocorrência, é amino, alquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído ou heterociclilalquil opcionalmente substituído.

[0154] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R₂ é alquil, cicloalquil, aril, heterociclil, arilalquil, ou heterociclilalquil opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados, independentemente para cada ocorrência, dentre alquil, cicloalquil ou heterociclil.

[0155] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R₂ é um alquil opcionalmente substituído, preferencialmente, metil.

[0156] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R₂ é um cicloalquil opcionalmente substituído, preferencialmente, ciclopropil.

[0157] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R₃, em cada ocorrência, é hidróxi, halo, alquil opcionalmente substituído, alcóxi opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído ou -NR_aR_b; em que R_a é hidrogênio ou alquil opcionalmente substituído; e R_b é hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, acil opcionalmente substituído, hidroxialquil ou -SO₂-alquil.

[0158] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Z₁ é piridil opcionalmente substituído; Z₂ é pirrolidinil; R₁ é um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre piperidinil ou pirrolidinil; R₂ é

alquil opcionalmente substituído; R_3 é halogênio, alquil, $-NR_aR_b$, hidroxil ou hidroxialquil; R_a é hidrogênio ou alquil; e R_b é hidrogênio ou hidroxialquil.

[0159] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Z_1 é oxazolil; Z_2 é piridil, pirimidil ou pirrolidinil, piperidinil, tetra-hidropiridil, piperazinil, pirrolopiridil; R_1 é um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre piperidinil ou pirrolidinil; R_2 é alquil ou ciclopropil opcionalmente substituídos; R_3 é halogênio, alquil, alcóxi, $-NR_aR_b$, hidroxil, hidroxialquil, ciclopropil opcionalmente substituído; R_a é hidrogênio ou alquil; e R_b é hidrogênio, alquil, acil, hidroxialquil, $-SO_2$ -alquil ou cicloalquil opcionalmente substituído.

[0160] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que “m” é 0.

[0161] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que “m” é 1.

[0162] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que “m” é 2.

[0163] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que “n” é 0.

[0164] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que “n” é 1.

[0165] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que “n” é 2.

[0166] Em algumas modalidades, os presentes métodos incluem um

composto de fórmula (III) selecionado dentre:

Cloridrato de N-(1-metil-5-(piperidin-1-il)-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(2-metil-5-(piperidin-1-il)-2H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(2-metil-5-(piperidin-1-il)-2H-indazol-6-il)picolinamida;
(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(1-metil-5-(piperidin-1-il)-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-metil-5-(piperidin-1-il)-2H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(2-metil-5-(piperidin-1-il)-2H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-metil-5-(piperidin-1-il)-2H-indazol-6-il)picolinamida;
(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(1-metil-5-(piperidin-1-il)-1H-indazol-6-il)picolinamida;
(S)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(1-metil-5-(piperidin-1-il)-1H-indazol-6-il)picolinamida;
(S)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(1-metil-5-(piperidin-1-il)-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

(S)-2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de (S)-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)picolinamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida;
6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)picolinamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(2-amino-3-fluoropiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-

indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de (R)-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(piperazin-1-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de (S)-N-(1-etil-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de (S)-N-(1-ciclopropil-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de (S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpirimidin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)—4-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-5-carboxamida;
Cloridrato de (S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(piperidin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3. 2. 1]octan-8-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-5-carboxamida;
Cloridrato de N-(5-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-5-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(2-etilpiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;

Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida; e
N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;

[0167] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (III) é o Composto A.

[0168] Em algumas modalidades, o inibidor de BCL-2 é venetoclax.

Composições Farmacêuticas

[0169] Em certas modalidades, os presentes métodos incluem uma composição farmacêutica compreendendo o composto conforme divulgado neste documento, opcionalmente misturado com um carreador ou diluente farmaceuticamente aceitável.

[0170] Conforme usado neste documento, o termo "composição" se destina a englobar um produto que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulta, direta ou indiretamente, de uma combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

[0171] Conforme usado neste documento, o termo "composição farmacêutica" se refere a composição(ões) contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e um carreador farmaceuticamente aceitável convencional.

[0172] As composições farmacêuticas da presente invenção podem

ser administradas por via oral, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, pílulas, cápsulas, grânulos ou elixires. A administração, no entanto, pode ser realizada também por via retal, por exemplo na forma de supositórios, ou por via parentérica, por exemplo, intravenosa, intramuscular ou subcutânea, na forma de soluções ou suspensões estéreis injetáveis, ou topicamente, por exemplo na forma de pomadas ou cremes ou transdermais, na forma de emplastro ou de outras formas, por exemplo na forma de aerossóis ou pulverizadores nasais.

[0173] As composições farmacêuticas contêm, geralmente, cerca de 1% a 99%, por exemplo, cerca de 5% a 75%, ou cerca de 10% a cerca de 30% em peso do composto de fórmula (I) ou de sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo. A quantidade do composto de fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos nas composições farmacêuticas pode variar de cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg ou de cerca de 2,5 mg a cerca de 500 mg ou de cerca de 5 mg a cerca de 250 mg ou qualquer intervalo que seja abrangido pelo intervalo mais amplo de 1 mg a 1000 mg ou superior ou inferior ao intervalo acima mencionado.

[0174] A presente invenção também fornece métodos para formular os compostos divulgados como para administração farmacêutica.

[0175] As composições e métodos da presente invenção podem ser usados para tratar um indivíduo com necessidade dos mesmos. Em certas modalidades, o indivíduo é um mamífero, como um humano, ou um mamífero não humano. Quando administrada a um animal, como um humano, a composição ou o composto é, preferencialmente, administrado como uma composição farmacêutica que compreende, por exemplo, um composto da invenção e um carreador farmaceuticamente aceitável. Os carreadores farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, soluções aquosas, como água ou solução salina fisiologicamente tamponada ou outros solventes ou veículos tais como glicóis, glicerol, óleos tais como azeite, ou ésteres orgânicos injetáveis.

[0176] Em uma modalidade preferencial, quando essas composições farmacêuticas são para administração humana, em particular para vias de administração invasivas (isto é, vias como injeção ou implantação, que contorna transporte ou difusão através de uma barreira epitelial), a solução aquosa é isenta de pirogênio, ou substancialmente isenta de pirogênio. Os excipientes podem ser escolhidos, por exemplo, para efetuar liberação retardada de um agente ou direcionar seletivamente uma ou mais células, tecidos ou órgãos. A composição farmacêutica pode estar na forma de unidade de dosagem tais como comprimido, cápsula (incluindo cápsulas por aspersão e cápsula de gelatina), grânulo, liofilizado para reconstituição, pó, solução, xarope, supositório, injeção ou similares. A composição pode estar presente também em um sistema de distribuição transdérmica, por exemplo, um emplastro na pele. A composição pode estar presente também em uma solução adequada para administração tópica, tal como colírio.

[0177] Um carreador farmaceuticamente aceitável pode conter agentes fisiologicamente aceitáveis que atuam, por exemplo, para estabilizar, aumentar a solubilidade ou aumentar a absorção de um composto, tal como os compostos da presente invenção. Esses agentes fisiologicamente aceitáveis incluem, por exemplo, carboidratos, como glicose, sacarose ou dextranos, antioxidantes, tais como ácido ascórbico ou glutathione, agentes quelantes, proteínas de baixo peso molecular ou outros estabilizantes ou excipientes. A escolha de um carreador farmaceuticamente aceitável, incluindo um agente fisiologicamente aceitável, depende, por exemplo, da via de administração da composição. A preparação da composição farmacêutica pode ser um sistema de distribuição de drogas autoemulsionantes ou um sistema de distribuição de drogas automicroemulsificantes. A composição (preparação) farmacêutica pode ser também um lipossoma ou outra matriz de polímero, que pode ter incorporado nela, por exemplo, um composto da invenção. Os lipossomas, por exemplo, que compreendem fosfolipídios ou outros lipídios são carreadores farmaceuticamente aceitáveis e metabolizáveis não tóxicos que são

relativamente simples de serem feitos e administrados.

[0178] A expressão “farmaceuticamente aceitável” é empregada neste documento para se referir a esses compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, no escopo do julgamento médico, adequado para utilização em contato com os tecidos dos seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, avaliados de acordo com uma razão risco/benefício razoável.

[0179] A frase "carreador farmaceuticamente aceitável" conforme usada neste documento, se refere um material, composição ou veículo farmaceuticamente aceitável, como um preenchimento, diluente, excipiente, solvente ou material de encapsulação líquido ou sólido. Cada carreador deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudiciais para o paciente. Alguns exemplos de materiais que podem servir como carreadores farmaceuticamente aceitáveis incluem: (1) açúcares, como glicose, lactose e sacarose; (2) amidos, tais como o amido de milho, amido de batata; (3) celulose e seus derivados, tais como carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose e acetato de celulose; (4) tragacanto em pó; (5) malte; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, como manteiga de cacau e ceras de supositório; (9) óleos, como óleo de amendoim, óleo de girassol, óleo de cártamo, óleo de gergelim, azeite de oliva, óleo de milho e óleo de soja; (10) glicóis, como o propileno glicol; (11) polióis, tais como a glicerina, sorbitol, manitol e polietilenoglicol; (12) ésteres, tais como o oleato de etila e laurato de etila; (13) ágar; (14) agentes tamponadores, tais como o hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; (15) ácido algínico; (16) água sem pirogênio; (17) solução salina isotônica; (18) solução de Ringer; (19) álcool etílico; (20) soluções de tampão de fosfato; e (21) outras substâncias não tóxicas compatíveis empregadas em formulações farmacêuticas.

[0180] Uma composição (preparação) farmacêutica pode ser administrada a um sujeito por qualquer número de vias de administração incluindo, por exemplo, por via oral (por exemplo, remédios líquidos como em

soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas, comprimidos, cápsulas (incluindo cápsulas por aspersão e cápsulas de gelatina), bolus, pós, grânulos, pastas para aplicação na língua); absorção através da mucosa bucal (por exemplo, sublingual); anal, retal ou vaginal (por exemplo, como um pessário, creme ou espuma); parentérica (incluindo intramuscular, intravenosa, subcutânea ou intratecal como, por exemplo, uma solução ou suspensão estéril); nasal; intraperitoneal; subcutânea; transdérmica (por exemplo como um emplastro aplicado na pele); e tópica (por exemplo, como um creme, pomada ou pulverizador aplicado na pele, ou como um colírio). O composto pode ser formulado também para inalação. Em certas modalidades, um composto pode ser simplesmente dissolvido ou suspenso em água estéril. Os detalhes das vias de administração apropriadas e composições adequadas para a mesma podem ser encontrados, por exemplo, em Pat. US N°s 6.110.973, 5.763.493, 5.731.000, 5.541.231, 5.427.798, 5.358.970 e 4.172.896, bem como nas patentes citadas nestas.

[0181] As formulações podem convenientemente ser apresentadas sob a forma de dosagem unitária e podem ser preparadas segundo qualquer um dos métodos conhecidos no âmbito da técnica farmacêutica. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com o material do carreador para produzir uma forma de dosagem única irá variar dependendo do hospedeiro tratado, do modo específico de administração. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com um material carreador para produzir uma forma de dosagem única será geralmente a quantidade do composto que produz um efeito terapêutico. Geralmente, de 100%, esta quantidade irá variar de cerca de 1% a cerca de 99% de ingrediente ativo, preferencialmente de cerca de 5% a cerca de 70%, mais preferencialmente de cerca de 10% a cerca de 30%.

[0182] Métodos de preparação destas formulações ou composições incluem a etapa de associar um composto ativo, tal como um composto da invenção, com o carreador e, opcionalmente, um ou mais ingredientes

acessórios. Em geral, as formulações são preparadas associando, de forma uniforme e íntima, um composto da presente invenção aos carreadores líquidos ou carreadores sólidos finamente divididos, ou ambos, e, em seguida, se necessário, moldando o produto.

[0183] As formulações da invenção adequadas para administração oral podem estar na forma de cápsulas (incluindo cápsulas por aspersão e cápsulas de gelatina), hóstias, pílulas, comprimidos, pastilhas (usando uma base aromatizada, normalmente sacarose e acácia ou tragacanto), líofilo, pós, grânulos, ou como uma solução ou uma suspensão num líquido aquoso ou não-aquoso, ou como uma emulsão óleo-em-água ou água-em-óleo líquido, ou como um elixir ou xarope, ou como pastilhas (utilizando uma base inerte, tal como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia) e/ou como colutórios, e semelhantes, cada uma contendo uma quantidade predeterminada de um composto na presente invenção como ingrediente ativo. As composições ou compostos também podem ser administrados como bolus, eletuário ou pasta.

[0184] Para preparar formas de dosagem sólidas para administração oral (cápsula (incluindo cápsulas por aspersão e cápsulas de gelatina), comprimidos, pílulas, drágeas, pós, grânulos e semelhantes), o ingrediente ativo é misturado com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis, tais como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio, e/ou qualquer um dos seguintes: (1) preenchedores ou extensores, como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, ou ácido silícico; (2) aglutinantes, como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e/ou acácia; (3) umectantes, como glicerol; (4) agentes desintegrantes, como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio; (5) agentes retardantes de solução, como parafina; (6) aceleradores de absorção, como compostos de amônio quaternário; (7) agentes umidificantes, como, por exemplo, álcool cetílico e/ou monoestearato de glicerol; (8) absorventes, como caulim e/ou argila de bentonita; (9) lubrificantes, como talco, estearato de cálcio, estearato de

magnésio, polietilenoglicóis sólidos, lauril sulfato de sódio e/ou misturas dos mesmos; e (10) agentes complexantes como ciclodextrinas modificadas e não modificadas; e (11) agentes corantes. No caso de cápsulas (incluindo cápsulas por aspersão e cápsulas de gelatina), comprimidos e pílulas, as composições farmacêuticas também podem compreender agentes tamponantes. Composições sólidas de um tipo semelhante também podem ser empregadas como preenchedoras em cápsulas preenchidas de gelatina moles e duras usando tais excipientes como lactose ou açúcares do leite, assim como polietilenoglicóis de alto peso molecular e semelhantes.

[0185] Um comprimido pode ser feito por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Comprimidos compactados podem ser preparados usando aglutinante (por exemplo, gelatina ou hidroxipropilmetil celulose), lubrificante, diluente inerte, conservante, desintegrante (por exemplo, amido glicolato de sódio ou carboximetilcelulose de sódio reticulada), agente surfactante ou dispersante. Os comprimidos moldados podem ser feitos ao moldar, em uma máquina adequada, uma mistura do composto em pó umedecido com um líquido inerte diluente.

[0186] Os comprimidos e outras formas de dosagem sólidas das composições farmacêuticas, como drágeas, cápsulas (incluindo cápsulas de aspersão e cápsulas de gelatina), pílulas e grânulos, podem opcionalmente ser pontuadas ou preparadas com revestimentos e invólucros, como revestimentos entéricos e outros revestimentos conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Eles também podem ser formulados de modo a fornecer liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo, utilizando, por exemplo, hidroxipropilmetil celulose em proporções variáveis para fornecer o perfil de liberação desejado, outras matrizes poliméricas, lipossomas e/ou microesferas. Eles podem ser esterilizados, por exemplo, pela filtração através de um filtro de retenção de bactérias, ou pela incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas em água estéril ou algum outro meio injetável estéril imediatamente antes da utilização. Estas

composições podem também opcionalmente conter agentes opacificantes e podem ser de uma composição tal que liberem apenas o(s) ingrediente(s) ativo(s), ou preferencialmente, numa certa porção do trato gastrointestinal, opcionalmente, de uma forma retardada. Exemplos de composições de incorporação que podem ser usadas incluem ceras e substâncias poliméricas. O ingrediente ativo também pode estar em forma micro-encapsulada, se apropriado, com um ou mais dos excipientes acima descritos.

[0187] As formas de dosagem líquidas úteis para administração oral incluem emulsões, líofilos para reconstituição, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis. Além do ingrediente ativo, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, ciclodextrinas e derivados destes, agentes solubilizantes e emulsificantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzil, propileno glicol, 1,3-butilenoglicol, óleos (em particular, óleos de algodão, amendoim, milho, gérmen, azeite, rícino e gergelim), glicerol, álcool tetra-hidrofurílico, polietilenoglicóis e ésteres de ácidos graxos de sorbitano e misturas destes.

[0188] Para além dos diluentes inertes, as composições orais podem também incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsionantes e de suspensão, edulcorantes, aromatizantes, corantes, perfumantes e conservantes.

[0189] As suspensões, além dos compostos ativos, podem conter agentes de suspensão, como, por exemplo, álcoois isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, meta-hidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto e misturas destes.

[0190] As formulações das composições farmacêuticas para administração retal, vaginal ou uretral podem ser apresentadas como um supositório podem ser preparadas através da mistura de um ou mais compostos ativos com um ou mais excipientes adequados não irritantes ou

carreadores compreendendo, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno-glicol, uma cera para supositório ou um salicilato e que é sólido à temperatura ambiente, mas líquido à temperatura corporal e, portanto, irá derreter no reto ou na cavidade vaginal e liberar o composto ativo.

[0191] As formulações das composições farmacêuticas para administração pela boca podem ser apresentadas como um colutório ou um pulverizador oral ou uma pomada oral.

[0192] Alternativa ou adicionalmente, as composições podem ser formuladas para distribuição por cateter, stent, fio ou outro dispositivo intraluminal. A distribuição por esses dispositivos pode ser especialmente útil para distribuição para a bexiga, uretra, ureter, reto ou intestino.

[0193] As formulações que são adequadas para administração vaginal incluem também pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações para pulverização que contêm tais carreadores como são conhecidos na técnica como sendo apropriados.

[0194] As formas de dosagem para a administração tópica ou transdérmica incluem pós, pulverizadores, pomadas, pastas, cremes, loções, geles, soluções, emplastros e inalantes. O composto ativo pode ser misturado sob condições estéreis com um carreador farmacêuticamente aceitável e com quaisquer conservantes, tampões ou propelentes que possam ser necessários.

[0195] As pomadas, pastas, cremes e géis podem conter, além de um composto ativo, excipientes como animal e gorduras vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietileno glicóis, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco ou misturas destes.

[0196] Pós e pulverizadores podem conter, adicionalmente a um composto ativo, excipientes, tais como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida, ou misturas dessas substâncias. Os pulverizadores podem conter adicionalmente propelentes habituais, tais como clorofluoro-hidrocarbonetos voláteis substituídos, tais como butano e propano.

[0197] Emplastros transdérmicos têm a vantagem adicional de fornecer distribuição controlada de um composto da presente invenção para o corpo. Tais formas de dosagem podem ser feitas por dissolução ou dispersão do composto no meio apropriado. Aprimadores de absorção também podem ser usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa de tal fluxo pode ser controlada fornecendo uma taxa de controle de membrana ou dispersando o composto em uma matriz de polímero ou gel.

[0198] Formulações oftálmicas, pomadas oculares, pós, soluções e similares também estão contempladas como estando no escopo desta invenção. Formulações oftálmicas exemplificativas são descritas nas Publicações US. Nºs 2005/0080056, 2005/0059744 e Pat. US. Nº 6.583.124, cujo conteúdo é incorporado neste documento por referência. Se desejado, as formulações oftálmicas líquidas têm propriedades semelhantes à dos fluidos lacrimais, humor aquoso ou humor vítreo ou são compatíveis com esses fluidos. Uma via de administração preferencial é a administração local (por exemplo, administração tópica, como colírio, ou administração por via de um implante).

[0199] As frases "administração parentérica" e "administrado por via parenteral", conforme usadas neste documento, significam modos de administração diferentes da administração entérica e tópica, normalmente por injeção, e incluem, sem limitação, injeção intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoide, injeção intraespinal e intraesternal e infusão.

[0200] As composições farmacêuticas adequadas para administração parentérica podem incluir um ou mais compostos ativos em combinação com uma ou mais dispersões, suspensões ou emulsões, pós estéreis ou soluções aquosas ou não aquosas isotônicas estéreis farmacêuticamente aceitáveis que podem ser reconstituídos em soluções injetáveis estéreis ou dispersões imediatamente antes do uso, que podem

conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos, solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido ou agentes espessantes ou de suspensão.

[0201] Exemplos de carreadores aquosos e não aquosos adequados que podem ser empregados nas composições farmacêuticas da invenção incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propilenoglicol, polietilenoglicol e semelhantes) e misturas adequadas dos mesmos, óleos vegetais, tais como azeite 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, pela manutenção do tamanho de partícula necessário no caso de dispersões, e pelo uso de surfactantes.

[0202] Essas composições também podem conter adjuvantes tais como conservantes, agentes umidificantes, agentes emulsificantes e agentes de dispersão. A prevenção da ação de micro-organismos pode ser assegurada pela inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, ácido sórbico fenol e afins. Também pode ser desejável incluir agentes isotônicos tais como, por exemplo, açúcares, cloreto de sódio e similares nas composições. Além disso, a absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser provocada pela inclusão de agentes que atrasem a absorção, tais como o monoestearato de alumínio e gelatina.

[0203] Em alguns casos, a fim de se prolongar o efeito da droga, é desejável retardar a absorção da droga a partir da injeção subcutânea ou intramuscular. Isso pode ser alcançado pela utilização de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com baixa solubilidade em água. A taxa de absorção da droga depende então da sua velocidade de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de droga administrada parentericamente é conseguida por dissolução ou suspensão do composto em um veículo oleoso.

[0204] As formas de depósito injetáveis são feitas formando matrizes

microencapsuladas dos compostos em questão em polímeros biodegradáveis tais como polilactido-poliglicólido. Dependendo da proporção de droga para o polímero e a natureza do polímero utilizado, a taxa de liberação de drogas pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações injetáveis de depósito são também preparadas por aprisionamento da droga em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com o tecido corporal.

[0205] Para uso nos métodos da presente invenção, os compostos ativos podem ser dados per se ou como uma composição farmacêutica contendo, por exemplo, cerca de 0,1 a cerca de 99,5% (mais preferencialmente, cerca de 0,5 a cerca de 90%) de ingrediente ativo em combinação com um carreador farmacêuticamente aceitável.

[0206] Métodos de introdução podem também ser fornecidos por dispositivos recarregáveis ou biodegradáveis. Vários dispositivos poliméricos de liberação lenta foram desenvolvidos e testados in vivo em anos recentes para a distribuição controlada de drogas, incluindo biofármacos proteináceos. Uma variedade de polímeros biocompatíveis (incluindo hidrogéis), incluindo tanto polímeros biodegradáveis como não degradáveis, pode ser utilizada para formar um implante para a liberação sustentada de um composto a um sítio alvo em especial.

[0207] Os níveis de dosagem reais dos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas podem ser variados de modo a obter uma quantidade do ingrediente ativo que seja eficaz para alcançar a resposta terapêutica desejada para um paciente em particular, composição e modo de administração, sem ser tóxico para o paciente.

[0208] O nível de dosagem selecionado dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto em particular ou combinação de compostos empregada, ou o éster, ou sal, ou amido do mesmo, a via de administração, o tempo de administração, a taxa de excreção do composto ou compostos específicos sendo empregada, a duração do

tratamento, outras drogas, compostos e/ou materiais usados em combinação com o composto ou compostos específicos empregados, a idade, o gênero, o peso, a condição, a saúde geral e histórico médico anterior do paciente a ser tratado e fatores similares bem conhecidos nas técnicas médicas.

[0209] Um médico ou veterinário versado na técnica pode prontamente determinar e prescrever a quantidade terapeuticamente eficaz da composição farmacêutica necessária. Por exemplo, um médico ou veterinário poderia começar com doses da composição farmacêutica ou composto em níveis mais baixos do que o requerido para alcançar o efeito terapêutico desejado e aumentar gradualmente a dosagem até que o efeito desejado seja alcançado. Por "quantidade terapeuticamente eficaz" entende-se a concentração de um composto que é suficiente para provocar o efeito terapêutico desejado. É geralmente entendido que a quantidade eficaz do composto variará de acordo com o peso, gênero, idade e histórico médico do sujeito. Outros fatores que influenciam a quantidade eficaz podem incluir, mas não estão limitados a, a gravidade da condição do paciente, o distúrbio a ser tratado, a estabilidade do composto, e, se desejado, outro tipo de agente terapêutico a ser administrado com o composto da invenção. Uma dose total maior pode ser distribuída por múltiplas administrações do agente. Os métodos para determinar a eficácia e a dosagem são conhecidos pelos versados na técnica (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13^a ed., 1814-1882, incorporado neste documento por referência).

[0210] Em geral, uma dose diária adequada de um composto utilizado nas composições e métodos da invenção será a quantidade do composto que é a dose eficaz mais baixa para produzir um efeito terapêutico. Tal dose eficaz dependerá geralmente dos fatores descritos acima.

[0211] Se desejado, a dose diária eficaz do composto ativo pode ser administrada como duas, três, quatro, cinco, seis ou mais subdoses administradas separadamente a intervalos apropriados ao longo do dia, opcionalmente, em formas de dosagem unitárias. Em certas modalidades da

presente invenção, o composto ativo pode ser administrado duas ou três vezes ao dia. Em modalidades preferenciais, o composto ativo será administrado uma vez por dia.

[0212] O paciente que recebe este tratamento é qualquer animal em necessidade, incluindo primatas, em particular humanos, e outros mamíferos tais como equinos, bovinos, suínos e ovinos; e aves e animais de estimação em geral.

[0213] Os agentes umectantes, emulsificantes e lubrificantes, tais como laurilsulfato de sódio e estearato de magnésio, bem como agentes corantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, agentes edulcorantes, aromatizantes e perfumantes, conservantes e antioxidantes podem também estar presentes nas composições.

[0214] Exemplos de antioxidantes farmacologicamente aceitáveis incluem: (1) antioxidantes solúveis em água, tais como ácido ascórbico, cloridrato de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfato de sódio, sulfito de sódio e semelhantes; (2) antioxidantes solúveis em óleo, tais como palmitato de ascorbil, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propil, alfa-tocoferol e semelhantes; e (3) agentes quelantes de metal, tais como ácido cítrico, ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico e semelhantes.

[0215] Os compostos da presente invenção podem ser administrados em combinação com uma ou mais de outras drogas (1) para complementar e/ou aprimorar a eficácia preventiva e/ou terapêutica do efeito da droga preventiva e/ou terapêutica do composto da presente invenção, (2) para modular a farmacodinâmica, melhorar a absorção ou reduzir a dosagem do composto preventivo e/ou terapêutico da presente invenção, e/ou (3) para reduzir ou melhorar os efeitos colaterais do composto preventivo e/ou terapêutico da presente invenção. Conforme usada neste documento, a frase "administração conjunta" se refere a qualquer forma de administração de dois ou mais compostos terapêuticos diferentes de modo a que o segundo

composto seja administrado enquanto o composto terapêutico administrado anteriormente ainda estiver em efeito no corpo (por exemplo, os dois compostos estão simultaneamente em efeito no paciente, o que pode incluir efeitos sinérgicos dos dois compostos). Por exemplo, os diferentes compostos terapêuticos podem ser administrados na mesma formulação ou em uma formulação em separado, em simultâneo ou sequencialmente. Em certas modalidades, os diferentes compostos terapêuticos podem ser administrados dentro de uma hora, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas ou uma semana um do outro. Assim, um indivíduo que recebe esse tratamento pode se beneficiar de um efeito combinado de diferentes compostos terapêuticos. Os respectivos compostos podem ser administrados pela mesma via ou via diferente e pelo mesmo método ou método diferente.

[0216] Um medicamento concomitante compreendendo os compostos da presente invenção e outra droga podem ser administrados como uma preparação combinada em que ambos os componentes estão contidos em uma formulação única ou administrados como formulações separadas. A administração através de formulações separadas inclui a administração simultânea ou a administração de formulações separadas por alguns intervalos de tempo. No caso da administração com alguns intervalos de tempo, o composto da presente invenção pode ser administrado primeiro, seguido por uma outra droga ou outra droga pode ser administrada primeiro, seguida pelo composto da presente invenção, desde que os dois compostos sejam simultaneamente ativos no paciente pelo menos uma parte do tempo durante a terapia conjunta. O método de administração das respectivas drogas pode ser administrado pela mesma via ou via diferente e pelo mesmo método ou método diferente.

[0217] A dosagem da outra droga pode ser adequadamente selecionada com base em uma dosagem que tem sido utilizada clinicamente, ou pode ser uma dosagem reduzida que é eficaz quando administrada em combinação com um composto da presente invenção. A proporção de

composição do composto da presente invenção e a outra droga podem ser adequadamente selecionados de acordo com a idade e peso do sujeito a ser administrado, método de administração, tempo de administração, o distúrbio a ser tratado, sintomas e combinação dos mesmos. Por exemplo, a outra droga pode ser usada em uma quantidade de cerca de 0,01 a cerca de 100 partes em massa, com base em 1 parte em massa do composto da presente invenção. A outra droga pode ser uma combinação de dois ou mais tipos de drogas arbitrárias em uma proporção adequada. A outra droga que complementa e/ou aprimora a eficácia preventiva e/ou terapêutica do composto da presente invenção inclui não só as que já foram descobertas, mas aquelas que serão descobertas no futuro, com base no mecanismo acima.

[0218] Em certas modalidades, um composto da invenção pode ser administrado conjuntamente com métodos não químicos de tratamento de câncer. Em certas modalidades, um composto da invenção pode ser administrado em conjunto com terapia de radiação. Em certas modalidades, um composto da invenção pode ser administrado conjuntamente com cirurgia, com termoablação, com terapia de ultrassom focado, com crioterapia, ou com qualquer combinação destas.

Métodos de Tratamento

[0219] O DLBCL é um linfoma agressivo que pode surgir nos linfonodos ou fora do sistema linfático, no trato gastrointestinal, testículos, tireoide, pele, mama, osso ou cérebro. DLBCL é um câncer de células B, um tipo de glóbulo branco responsável pela produção de anticorpos. Geralmente, o DLBCL surge das células B normais, mas também pode representar uma transformação maligna de outros tipos de linfoma ou leucemia. O DLBCL possui subtipos que são nomeados de acordo com sua célula de origem e incluem a célula B do centro germinativo (GCB) e células B ativadas (ABC), cada um com uma apresentação clínica e prognóstico diferentes. As células tumorais no subgrupo tipo célula B do centro germinativo se assemelham às células B do centro germinativo e são geralmente associadas a um prognóstico

favorável. As células B do centro germinativo tumorais estão associadas a um pior prognóstico e derivam seu nome de estudos que mostram a ativação contínua de certas vias normalmente ativadas quando as células B interagem com um antígeno. A via NF- κ B, que normalmente está envolvida na transformação de células B em células plasmáticas, é um exemplo importante de uma dessas vias.

[0220] A atividade da IRAK-4 cinase é necessária para a sinalização do receptor tipo toll (TLR) e do receptor de interleucina-1 (IL-1R) em uma variedade de tipos de células mieloides e linfoides. O recrutamento de IRAK4 para esses receptores e sua subsequente ativação é facilitada pela proteína adaptadora MYD88, que é mutada em ~22% dos casos de DLBCL. A mutação de ativação MYD88 L265P é encontrada em ~30% dos subtipos ABC e ~6% dos GCB do DLBCL e leva à ativação constitutiva da sinalização de NF- κ B associada a pior prognóstico. Na macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), a mutação ativadora MYD88-L265P está presente em > 90% dos casos.

[0221] Certos inibidores de IRAK-4, como o Composto A divulgado neste documento, exibem eficácia dependente da dose nos modelos de tumor xenoenxerto ABC-DLBCL MYD88-L265P usando as linhagens celulares OCI-LY3 e OCI-LY10. O composto A é eficaz em tumores ABC-DLBCL PDX contendo mutações ativadoras nas vias de sinalização TLR/IL-1R e receptor de células B (BCR) (mutantes duplos MYD88 e CD79B). A via BCR é indiretamente afetada por alvos não-cinase, como inibidores do linfoma de células B 2 (BCL-2). O tratamento apenas com um inibidor de IRAK-4 e o tratamento apenas com um inibidor de BCL-2, como venetoclax, não resultaram em resposta significativa do tumor. No entanto, o tratamento com um inibidor de IRAK-4 e um inibidor de BCL-2 demonstrou um efeito sinérgico de inibição do crescimento de tumores.

[0222] São divulgados neste documento métodos para tratamento ou prevenção de linfoma difuso de grandes células B ou macroglobulinemia de Waldenstrom que compreende a administração de um composto divulgado com

um inibidor de BCL-2. Em algumas modalidades, o DLBCL é um DLBCL de células B ativadas. Em algumas modalidades, o DLBCL é caracterizado por uma mutação L265P em MYD88 e/ou uma translocação de BCL. Em algumas modalidades, o inibidor de BCL-2 é venetoclax (ABT-199).

Linfomas não-Hodgkin

[0223] A combinação de um inibidor de IRAK-4 e um inibidor de BCL-2 pode ser vantajosa no tratamento ou prevenção de outros linfomas não-Hodgkin, como linfoma de células do manto (MCL), linfoma de zona marginal (MZL), linfoma folicular (FL), leucemia linfocítica crônica (CLL), linfoma linfocítico de células pequenas (SLL), linfoma do CNS e linfoma testicular. Os linfomas não-Hodgkin são cânceres que começam nos glóbulos brancos chamados linfócitos. Esses cânceres podem afetar as células B ou células T, sendo os linfomas de células B mais prevalentes. Linfomas indolentes crescem lentamente, como FL e MZL. Linfomas agressivos que crescem rapidamente incluem DLBCL.

[0224] MZL geralmente ocorre no estômago. O linfoma do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) é a forma mais comum de linfoma da zona marginal que ocorre fora dos linfonodos. Outros tipos incluem linfoma nodal da zona marginal que ocorre dentro dos linfonodos e linfoma esplênico da zona marginal no baço.

[0225] FL é um linfoma de células B do centro folicular (centrócitos e centroblastos), que possui pelo menos um padrão parcialmente folicular. É causada por uma translocação entre os cromossomos 14 e 18 que resulta na superexpressão do gene bcl-2. O tumor é composto de folículos contendo uma mistura de centrócitos (células do centro folicular clivadas) e centroblastos (células grandes do centro folicular não clivadas). Esses folículos são cercados por células não malignas, principalmente células T. Nos folículos, predominam os centrócitos; os centroblastos geralmente são minoria.

[0226] O CLL é o tipo mais comum de leucemia. O CLL afeta os linfócitos das células B, que se originam na medula óssea, se desenvolvem nos

linfonodos e normalmente combatem a infecção produzindo anticorpos. No CLL, as células B crescem de maneira descontrolada e se acumulam na medula óssea e no sangue, onde expõem células sanguíneas saudáveis. O CLL é uma fase do linfoma linfocítico de células pequenas (SLL), um tipo de linfoma de células B, que se apresenta principalmente nos linfonodos. CLL e SLL são consideradas a mesma doença subjacente, apenas com aparências diferentes. A maioria das pessoas é diagnosticada sem sintomas como resultado de um exame de sangue de rotina que mostra uma contagem alta de glóbulos brancos. À medida que avança, o CLL resulta em linfonodos, baço e fígado inchados e, eventualmente, anemia e infecções.

[0227] O linfoma do CNS, também conhecido como microglioma e linfoma cerebral primário, é um tumor intracraniano primário que aparece principalmente em pacientes com imunodeficiência grave (geralmente pacientes com AIDS). O linfoma do CNS está altamente associado à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) (> 90%) em pacientes imunodeficientes (como pacientes com AIDS e imunossuprimidos). O linfoma do CNS é um tipo de DLBCL.

[0228] O linfoma testicular é uma apresentação extranodal rara do linfoma não-Hodgkin. O linfoma testicular é um tipo de DLBCL. O linfoma testicular é frequentemente associado ao NHL de Burkitt e ao NHL de células pequenas não-Burkitt, T-ALL, linfoma testicular difuso primário de células grandes, linfoma de células B agressivo associado ao HIV e linfoma associado ao HTLV-1. O linfoma é o câncer testicular secundário mais comum. Entre os homens com mais de 50 anos, o linfoma testicular é mais comum que os tumores testiculares primários.

Leucemias

[0229] A combinação de um inibidor de IRAK-4 e um inibidor de BCL-2 pode ser vantajosa no tratamento ou prevenção de leucemia, incluindo, mas não se limitando a, leucemia mieloide aguda (AML) e síndromes mielodisplásicas (MDS). A leucemia é um grupo de cânceres que geralmente

começa na medula óssea e resulta em um número elevado de glóbulos brancos anormais. Esses glóbulos brancos não estão totalmente desenvolvidos e são chamados de blastos ou células de leucemia. A causa exata da leucemia é desconhecida.

[0230] Na leucemia linfoblástica aguda (ALL) e na AML, ocorre um rápido aumento no número de células sanguíneas imaturas. A aglomeração resultante dessas células torna a medula óssea incapaz de produzir células sanguíneas saudáveis. O tratamento imediato é necessário na leucemia aguda, devido à rápida progressão e acúmulo de células malignas, que depois se espalham pela corrente sanguínea e se espalham para outros órgãos do corpo. Na leucemia linfocítica crônica (CLL) e leucemia mielogênica crônica (CML), ocorre um acúmulo excessivo de glóbulos brancos relativamente maduros, mas ainda anormais. Normalmente, levando meses ou anos para progredir, as células são produzidas a uma taxa muito mais alta que o normal, resultando em muitos glóbulos brancos anormais. Enquanto a leucemia aguda é tratada imediatamente, as formas crônicas às vezes são monitoradas por algum tempo antes do tratamento para garantir a máxima eficácia da terapia. Em ALL e CLL, a mudança cancerosa ocorre em um tipo de célula da medula que normalmente forma linfócitos, que são células do sistema imunológico que combatem infecções. A maioria das leucemias linfocíticas envolve um subtipo específico de linfócitos, a célula B. Na AML e na CML, a mudança cancerosa ocorre em um tipo de células da medula que normalmente passa a formar glóbulos vermelhos, outros tipos de glóbulos brancos e plaquetas.

[0231] As síndromes mielodisplásicas são um grupo de cânceres nos quais células sanguíneas imaturas na medula óssea não amadurecem e, portanto, não se tornam células sanguíneas saudáveis. Alguns tipos podem evoluir para leucemia mieloide aguda. A Organização Mundial da Saúde identificou as seguintes categorias de síndrome mielodisplásica: anemia refratária, anemia refratária com sideroblastos em anel, anemia refratária com excesso de blastos em transformação e leucemia mielomonocítica crônica. Os

fatores de risco para o desenvolvimento de uma dessas síndromes incluem quimioterapia ou radioterapia anteriores, exposição a certos químicos, como fumaça de tabaco, pesticidas e benzeno e exposição a metais pesados, como mercúrio ou chumbo. Problemas com a formação de células sanguíneas resultam em alguma combinação de glóbulos vermelhos baixos, plaquetas baixas e glóbulos brancos baixos. Alguns tipos têm um aumento de células sanguíneas imaturas, chamadas blastos, na medula óssea ou no sangue. Os tipos de MDS se baseiam em alterações específicas nas células sanguíneas e na medula óssea. A taxa de sobrevivência típica após o diagnóstico é de 2,5 anos.

Neoplasias Mieloproliferativas

[0232] Tipos adicionais de neoplasias mieloproliferativas incluem leucemia mielogênica crônica (CML), leucemia neutrofílica crônica (CNL), policitemia vera (PCV), mielofibrose primária, trombocitemia essencial, leucemia eosinofílica crônica e mastocitose. O CNL é uma neoplasia mieloproliferativa rara que apresenta neutrofilia persistente no sangue periférico, hiperplasia mieloide na medula óssea e aumento concomitante do fígado e do baço. O CNL pode afetar sangue, medula óssea, baço e fígado, ou outro tecido que pode ser infiltrado por neutrófilos.

[0233] A policitemia vera (PCV) é uma neoplasia incomum em que a medula óssea produz muitos glóbulos vermelhos. Também pode resultar na superprodução de glóbulos brancos e plaquetas. Sendo uma policitemia primária, a policitemia vera é causada pela proliferação neoplásica e pela maturação dos elementos eritroide, megacariocítico e granulocítico, para produzir o que é conhecido como panmielose. Ao contrário das policitemias secundárias, a PCV está associada a um baixo nível sérico do hormônio eritropoietina (EPO).

[0234] A mielofibrose primária é um câncer relativamente raro da medula óssea no qual a proliferação de um clone anormal de células-tronco hematopoiéticas na medula óssea e em outros sítios resulta em fibrose ou na

substituição da medula por tecido cicatricial. A mielofibrose pode se desenvolver secundária à policitemia vera ou trombocitemia essencial. A mielofibrose é uma forma de metaplasia mieloide, que se refere a uma alteração no tipo de célula no tecido formador de sangue da medula óssea. A produção de citocinas, como o fator de crescimento de fibroblastos, pelo clone anormal das células hematopoiéticas (principalmente por megacariócitos) leva à substituição do tecido hematopoiético da medula óssea pelo tecido conjuntivo, via fibrose do colágeno. A diminuição do tecido hematopoiético prejudica a capacidade do paciente de gerar novas células sanguíneas, resultando em pancitopenia progressiva, uma escassez de todos os tipos de células sanguíneas. Cicatrizes progressivas, ou fibrose, da medula óssea ocorrem e as células hemopoéticas são forçadas a migrar para outras áreas, particularmente o fígado e o baço, que aumentam.

[0235] A trombocitemia essencial é uma rara condição sanguínea crônica caracterizada pela superprodução de plaquetas por megacariócitos na medula óssea. Pode, embora raramente, evoluir para leucemia mieloide aguda ou mielofibrose. Megacariócitos são mais sensíveis a fatores de crescimento. As plaquetas derivadas dos megacariócitos anormais são ativadas, o que, juntamente com a contagem elevada de plaquetas, contribui para a probabilidade de trombose.

[0236] A leucemia eosinofílica crônica é caracterizada por um excesso de eosinófilos (um tipo de glóbulo branco) encontrados na medula óssea, no sangue e em outros tecidos. A leucemia eosinofílica crônica pode permanecer a mesma por muitos anos ou progredir rapidamente para leucemia aguda.

[0237] A mastocitose é um distúrbio raro de ativação de mastócitos de crianças e adultos, causado pela presença de muitos mastócitos (mastócitos) e precursores de mastócitos CD34+. Os mastócitos estão localizados no tecido conjuntivo, incluindo a pele, os revestimentos do estômago e intestino e outros sítios. Eles desempenham um papel importante

na defesa desses tecidos contra doenças. Ao liberar "alarmes" químicos como a histamina, os mastócitos atraem outros atores-chave do sistema de defesa imunológica para áreas do corpo onde são necessários. As pessoas afetadas pela mastocitose são suscetíveis a prurido, urticária e choque anafilático, causados pela liberação de histamina pelos mastócitos. A mastocitose cutânea mais comum é a urticária pigmentosa, frequentemente observada em crianças.

Tumores Malignos Sólidos

[0238] Sarcomas, carcinomas, melanomas e glioblastomas são os principais tipos de tumor maligno sólido. Sarcomas são tumores em um vaso sanguíneo, osso, tecido adiposo, ligamento, vaso linfático, músculo ou tendão. Os carcinomas são tumores que se formam nas células epiteliais. As células epiteliais são encontradas na pele, nas glândulas e nos revestimentos dos órgãos. Os melanomas são tumores que se desenvolvem nas células que contêm pigmentos, conhecidas como melanócitos. Glioblastoma é um câncer agressivo que começa no cérebro. Eles podem começar a partir de células cerebrais normais ou se desenvolver a partir de um astrocitoma de baixo grau existente. Um tumor sólido cresce em um sítio anatômico fora da corrente sanguínea (em contraste, por exemplo, com câncer de origem hematopoiética, como leucemias) e requer a formação de pequenos vasos sanguíneos e capilares para fornecer nutrientes etc. à crescente massa tumoral.

[0239] Exemplos não limitativos de tumores malignos sólidos incluem 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, glioblastomas; meduloblastoma), câncer cervical (por exemplo, adenocarcinoma cervical), câncer colorretal (por exemplo, câncer de cólon, câncer retal, adenocarcinoma colorretal), câncer gástrico (por exemplo, adenocarcinoma estomacal), tumor estromal gastrointestinal (GIST), câncer de cabeça e pescoço (por exemplo, carcinoma de células escamosas da cabeça e

pescoço, câncer de boca (por exemplo, carcinoma de células escamosas oral (OSCC)), câncer de rim (por exemplo, nefroblastoma, também chamado de 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 de pulmão), neuroblastoma, neurofibroma (por exemplo, neurofibromatose (NF) tipo 1 ou tipo 2, schwannomatose), câncer neuroendócrino (por exemplo, tumor neuroendócrino gastroenteropancreático (GEP-NET), tumor carcinoide), osteossarcoma, câncer de ovário (por exemplo, cistadenocarcinoma, carcinoma embrionário ovariano, adenocarcinoma ovariano), câncer pancreático (por exemplo, adenocarcinoma pancreático, neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN)), câncer de próstata (por exemplo, adenocarcinoma da próstata), câncer de pele (por exemplo, carcinoma de células escamosas (SCC), ceratoacantoma (A), melanoma, carcinoma basocelular (BCC)) e sarcoma de tecidos moles (por exemplo, histiocitoma fibroso maligno (MFH), lipossarcoma, tumor maligno da bainha do nervo periférico (MPNST), condrossarcoma, fibrossarcoma, mixossarcoma, osteossarcoma).

Malignidades Adicionais

[0240] Além dos cânceres discutidos acima, os métodos divulgados são úteis no tratamento de uma ampla variedade de cânceres.

[0241] Em certas modalidades, o câncer é leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), carcinoma adrenocortical, câncer anal, câncer de apêndice, tumor teratoide/rabdoide atípico, carcinoma de células basais, câncer de ducto biliar, câncer de bexiga, câncer de osso, tumor cerebral, Astrocitoma, tumor cerebral e da medula espinhal, glioma do tronco cerebral, tumor teratoide/rabdoide atípico do sistema nervoso central, tumores embrionários do sistema nervoso central, câncer de mama, tumores brônquicos, linfoma de burkitt, tumor carcinoide, carcinoma de sítio primário

desconhecido, câncer do sistema nervoso central, câncer cervical, cânceres na Infância, cordoma, leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia mielogênica crônica (CML), transtornos mieloproliferativos crônicos, câncer de cólon, câncer colorretal, craniofaringioma, linfoma cutâneo de células T, carcinoma ductal in situ (DCIS), tumores embrionais, câncer endometrial, ependimoblastoma, ependimoma, câncer esofágico, estesioneuroblastoma, sarcoma de ewing, tumor extracraniano de células germinativas, tumor de células germinativas extragonadal, câncer de ducto biliar extra-hepático, câncer de olho, fibrossarcoma, histiocitoma fibroso dos ossos, câncer de vesícula biliar, câncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores estromais gastrointestinais (GIST), tumor de células germinativas, tumor de células germinativas de ovário, tumor trofoblástico gestacional leucemia de células peludas, câncer de cabeça e pescoço, câncer de coração, câncer hepatocelular, histiocitose, câncer de células de Langerhans, linfoma de Hodgkin, câncer de hipofaringe, melanoma intraocular, tumores de células de ilhotas, sarcoma de Kaposi, câncer de rim, histiocitose de células de Langerhans, câncer de laringe, câncer de lábio e cavidade oral, câncer de fígado, carcinoma lobular in situ (LCIS), câncer de pulmão, linfoma, linfoma relacionado à AIDS, macroglobulinemia, câncer de mama masculino, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, carcinoma de células Merkel, mesotelioma maligno, câncer de pescoço escamoso metastático de sítio primário desconhecido, carcinoma NUT da linha média, câncer de boca, síndrome da neoplasia endócrina múltipla, mieloma/neoplasia das células plasmáticas múltiplo, micose fungoide, síndrome mielodisplásica, neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa, leucemia mielogênica crônica (CML), leucemia mieloide aguda (AML), mieloma, mieloma múltiplo, distúrbio mieloproliferativo crônico, câncer da cavidade nasal, câncer dos seios paranasais, câncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma não Hodgkin, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de boca, câncer da cavidade oral, câncer de lábio, câncer de orofaringe, osteossarcoma, câncer de ovário, câncer de pâncreas, papilomatose, paraganglioma, câncer dos seios paranasais,

câncer da cavidade nasal, câncer da paratireoide, câncer Peniano, câncer faríngeo, feocromocitoma, tumores parenquimatosos pineais de diferenciação intermediária, pineoblastoma, tumor da pituitária, neoplasia das células plasmáticas, blastoma pleuropulmonar, câncer de mama, linfoma primário do sistema nervoso central (CNS), câncer de próstata, câncer retal, câncer de células renais, carcinoma de células renais de células claras, câncer da pelve renal, câncer de ureter, câncer de transição celular, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, câncer de glândulas salivares, sarcoma, síndrome de Sézary, câncer de pele, câncer de pulmão de células pequenas, câncer do intestino delgado, sarcoma de tecidos moles, carcinoma de células escamosas, câncer de pescoço escamoso com sítio primário oculto, carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (HNSCC), câncer de estômago, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriais, linfoma de células T, câncer testicular, câncer de garganta, timoma, carcinoma tímico, câncer de tireóide, câncer de células transicionais da pelve renal e ureter, câncer de mama triplo negativo (TNBC), tumor trofoblástico gestacional, sítio primário desconhecido, câncer incomum na infância, câncer uretral, câncer uterino, sarcoma uterino, macroglobulinemia de Waldenström ou Tumor de Wilms.

[0242] Em outras modalidades da invenção, o câncer é selecionado dentre câncer de bexiga, câncer de mama, câncer esofágico, câncer gástrico, câncer de cabeça e pescoço, sarcoma de Kaposi, câncer de pulmão (incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de pulmão de células pequenas), melanoma, câncer ovariano, câncer pancreático, câncer peniano, câncer de próstata, câncer das células germinativas testiculares, timoma e carcinoma tímico.

[0243] São divulgados neste documento métodos para o tratamento ou prevenção de outros subtipos de linfoma não Hodgkin de células B (NHL), incluindo, mas não se limitando a, linfoma de células do manto (MCL), linfoma de zona marginal (MZL), linfoma folicular (FL), leucemia linfocítica crônica (CLL), linfoma linfocítico de células pequenas (SLL), linfoma do CNS e linfoma

testicular que compreendem a administração de um composto divulgado com um inibidor de BCL-2.

[0244] São divulgados neste documento métodos para tratamento ou prevenção de leucemia, incluindo, mas não se limitando a, leucemia mieloide aguda (AML) e síndromes mielodisplásicas (MDS) que compreendem a administração de um composto divulgado com um inibidor de BCL-2. Também divulgados neste documento estão métodos para o tratamento ou prevenção de neoplasias mieloproliferativas e cânceres de tumor sólido, incluindo, mas não limitado a câncer pancreático e câncer de mama.

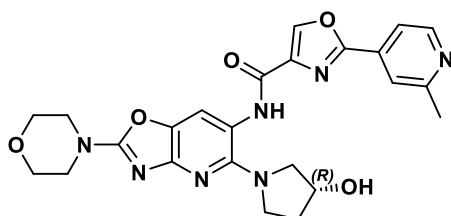
[0245] Em algumas modalidades, a administração conjunta do inibidor de BCL-2 fornece eficácia aprimorada em relação à administração separada do composto de fórmula (I), do composto de fórmula (II) ou do composto de fórmula (III) e do inibidor de BCL-2. Em certas modalidades, a administração conjunta do inibidor de BCL-2 fornece um efeito sinérgico.

[0246] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I), o composto de fórmula (II) ou o composto de fórmula (III) e o inibidor de BCL-2 são administrados simultaneamente. Em outras modalidades, o inibidor de BCL-2 é administrado dentro de cerca de 5 minutos a cerca de 168 horas antes ou após a administração do composto de fórmula (I), do composto de fórmula (II) ou do composto de fórmula (III).

[0247] Em certas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, conforme divulgado neste documento, para uso no tratamento ou prevenção de DLBCL ou WM em conjunto com um inibidor de BCL-2, conforme discutido neste documento. Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao uso de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, conforme divulgado neste documento, para a preparação de um medicamento para tratamento ou prevenção de DLBCL ou WM em conjunto com um inibidor de BCL-2, conforme discutido neste documento.

[0248] Os compostos adequados para as composições e métodos

divulgados neste documento estão divulgados em WO2015/104662, WO2015/104688 e WO2015/193846, cada um dos quais é incorporado por referência na sua totalidade, e em particular para os compostos divulgados nos documentos em questão como inibidores de IRAK-4.



Composto A

Exemplo 1: Inibição de crescimento de tumor in vivo no modelo de tumor ABC-DLBCL

[0249] Camundongos SCID Beige fêmeas foram implantados com a linhagem celular ABC-DLBCL OCI-Ly10, que abriga mutações ativadoras da via TLR (MYD88-L265P) e BCR (CD79A ITAM). Os camundongos foram tratados com composto A (50 mg/kg, qd, po, suspensão em 0,5% de Tween 20 e 0,25% de hidroxietil celulose), venetoclax (75 mg/kg, qd, po, solução em 60% de fosal 50PG, 30% PEG 400 e etanol a 10%) ou a combinação por 21 dias contínuos. O tratamento de agente único com o Composto A e venetoclax exibiu moderada inibição do crescimento tumoral (TGI) de 63% e 71%, respectivamente, e a combinação demonstrou regressão tumoral (REG). A FIG. 1 ilustra esses efeitos no crescimento do tumor. A combinação foi tolerada no final do tratamento sem perda de peso corporal em relação ao peso pré-dose, conforme mostrado na FIG. 2.

[0250] Após o período de tratamento de 21 dias, os camundongos receberam uma suspensão temporária das doses de 19 dias. Dentro de 5 dias após a suspensão, ocorreu um crescimento tumoral rápido nos camundongos tratados previamente com uma droga e esse crescimento rápido continuou durante o restante da suspensão temporária das doses, conforme mostrado na FIG. 3. Em contraste, os tumores dos camundongos tratados com combinação

de drogas não iniciaram o crescimento detectável até o 10º dia da suspensão temporária da droga e prosseguiram com uma lenta taxa de crescimento pelos 9 dias subsequentes. Após a suspensão temporária da droga de 19 dias, a dosagem dos respectivos tratamentos com droga foi restabelecida em cada coorte. Após 7 dias de redosagem, os tumores em cada coorte exibiram respostas antitumorais aos respectivos tratamentos com droga com a combinação Composto A mais venetoclax, levando novamente os tumores à regressão, conforme mostrado na FIG. 3.

Exemplo 2: Inibição de crescimento de tumor in vivo no modelo de tumor ABC-DLBCL

[0251] Camundongos SCID Beige fêmeas foram implantados com células SU-DHL-2 que abrigam mutações ativadoras da via *MYD88-S222R*. Os camundongos foram tratados com composto A (100 mg/kg, qd, po, suspensão em 0,5% de Tween 20 e 0,25% de hidroxietil celulose), venetoclax (75 mg/kg, qd, po, solução em 60% de fosal 50PG, 30% PEG 400 e etanol a 10%) ou a combinação por 27 dias contínuos.

[0252] Todos os dados de vida, incluindo peso corporal, comprimento do tumor, diâmetro do tumor, ulceração do tumor, sinais clínicos e mortalidade animal foram coletados com o Diretor do Estudo. A ulceração do tumor foi pontuada em um sistema de 6 níveis, com gravidade igual ou superior a 4, exigindo atenção. No final do estudo (24 horas após a última dose), todos os animais sobreviventes foram examinados externamente quanto a possíveis anormalidades clínicas ou sinais clínicos adversos, medições pesadas e de tumores foram realizadas pela última vez.

[0253] O tratamento de agente único com o Composto A exibiu moderada inibição do crescimento tumoral (TGI) de 66% no dia 28. Não foi observado efeito significativo no crescimento do tumor com o tratamento com agente único com Venetoclax. O tratamento com uma combinação de Composto A e Venetoclax exibiu um TGI de 24% no dia 28 (FIG. 4).

	Dosagem (mg/kg)	TGI % (dia 28)	Valor P (teste t)	Nº de camundongos (Dia 28)
Veículo	-	na	na	10/10
CA-4948	100	66	<0,0001	10/10
Venetoclax	75	na	0,1	10/10
CA-4948 + Venetoclax	100 + 75	24	0,053	10/10

[0254] A combinação foi tolerada no final do tratamento sem perda de peso corporal em relação ao peso pré-dose (FIG. 5).

Incorporação a Título de Referência

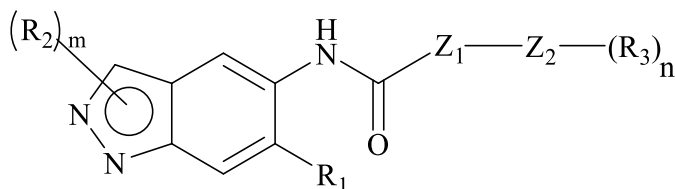
[0255] Todas as publicações e patentes mencionadas neste documento são incorporadas por referência na sua totalidade, como se cada publicação individual ou patente fosse especificamente e individualmente indicada para ser incorporada por referência. Em caso de conflito, o presente pedido, incluindo quaisquer definições contidas neste documento, prevalecerá.

Equivalentes

[0256] Embora modalidades específicas da presente invenção tenham sido discutidas, o relatório descritivo acima é ilustrativo e não restritivo. Muitas variações da invenção tornar-se-ão aparentes àqueles versados na técnica mediante revisão deste relatório descritivo e das reivindicações abaixo. O escopo total da invenção deve ser determinado por referência às reivindicações, juntamente com seu escopo completo de equivalentes, e o relatório descritivo, juntamente com tais variações.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento ou prevenção de câncer em um sujeito, **caracterizado** pelo fato de compreender a administração ao sujeito de um composto de Fórmula (I) em conjunto com um inibidor de linfoma de células B 2 (BCL-2):



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que,

Z_1 é um heteroaril opcionalmente substituído;

Z_2 é um heterocicloalquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído ou uma ligação direta;

R_1 é alquil, ciano, $-NR_aR_b$ ou grupos opcionalmente substituídos selecionados dentre cicloalquil, aril ou heterociclíl; em que o substituinte, em cada ocorrência, é independentemente alquil, alcóxi, halogênio, hidroxil, hidroxialquil, amino, aminoalquil, nitro, ciano, haloalquil, haloalcóxi, $-OCO-CH_2-O-$ alquil, $-OP(O)(O-$ alquil) $_2$ ou $-CH_2-OP(O)(O-$ alquil) $_2$;

R_2 , em cada ocorrência, é independentemente um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre alquil ou cicloalquil; em que o substituinte, em cada ocorrência, é independentemente halogênio, alcoxi, hidroxil, hidroxialquil, haloalquil ou haloalcóxi;

R_3 , em cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, halogênio, alquil, haloalquil, haloalcóxi, alcóxi, $-NR_aR_b$, hidroxil ou hidroxialquil;

R_a é hidrogênio ou alquil;

R_b é hidrogênio, alquil, acil, hidroxialquil, $-SO_2-$ alquil ou cicloalquil opcionalmente substituído; e

“m” e “n” são independentemente 1 ou 2.

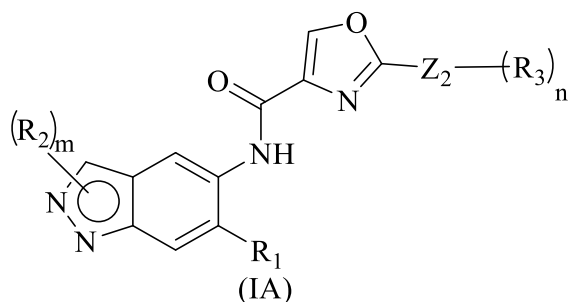
2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que Z_1 é um heteroaril de 5 ou 6 membros.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que Z_1 é um heteroaril opcionalmente substituído, **caracterizado** pelo fato de que o substituinte opcional é alquil.

4. Método, de acordo com qualquer reivindicação anterior, **caracterizado** pelo fato de que Z_1 é tetrazolil, tienil, triazolil, pirrolil, piridil, piranil, pirazinil, piridazinil, pirimidil, imidazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, furanil e pirazolil.

5. Método, de acordo com qualquer reivindicação anterior, **caracterizado** pelo fato de que Z_1 é selecionado dentre piridil e oxazolil.

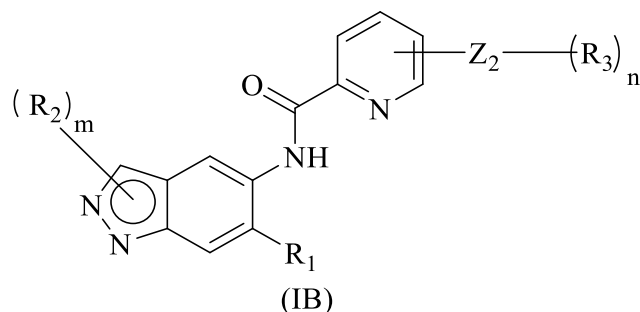
6. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é representado pela fórmula (IA)



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , “m” e “n” são tal como definidos na reivindicação 1.

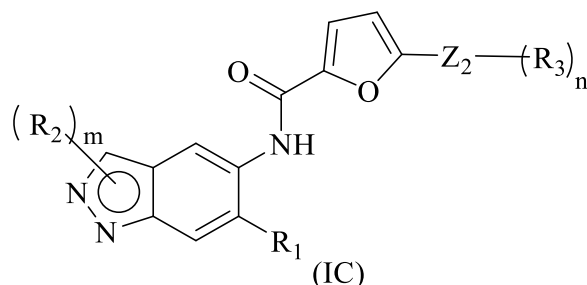
7. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é representado pela fórmula (IB)



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , “m” e “n” são tal como definidos na reivindicação 1.

8. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é representado pela fórmula (IC)



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , “m” e “n” são tal como definidos na reivindicação 1.

9. Método, de acordo com qualquer reivindicação anterior, **caracterizado** pelo fato de que Z_2 é um heterocicloalquil de 5 ou 6 membros ou heteroaril de 5 ou 6 membros.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, **caracterizado** pelo fato de que Z_2 é um heterocicloalquil ou uma ligação direta.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, **caracterizado** pelo fato de que Z_2 é azetidil, oxetanil, imidazolidinil, pirrolidinil, oxazolidinil, tiazolidinil, pirazolidinil, tetra-hidrofuranil, piperidinil, piperazinil, tetra-hidropiranil, morfolinil, tiomorfolinil, 1,4-dioxanil, tetrazolil, tienil, triazolil, pirrolil, piridil, piranil, pirazinil, piridazinil, pirimidil, piperazinil, imidazolil,

oxadiazolil, tiadiazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, furanil e pirazolil.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, **caracterizado** pelo fato de que Z_2 é piridil, pirazolil, pirrolidinil ou uma ligação direta.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, **caracterizado** pelo fato de que Z_2 é uma ligação direta.

14. Método, de acordo com qualquer reivindicação anterior, **caracterizado** pelo fato de que m é 1 e n é 1 ou 2.

15. Método, de acordo com qualquer reivindicação anterior, **caracterizado** pelo fato de que m e n são cada um 1.

16. Método, de acordo com qualquer reivindicação anterior, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é selecionado dentre ciano, cicloalquil, halogênio, $-NR_aR_b$, aril e heterociclil.

17. Método, de acordo com qualquer reivindicação anterior, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é selecionado dentre ciano, cicloalquil, aril e heterociclil.

18. Método, de acordo com qualquer reivindicação anterior, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é selecionado dentre ciclopropil, ciclo-hexil, piperidinil e morfolinil.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-17, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é heterociclil opcionalmente substituído; em que o substituinte é halogênio, hidroxil, hidroxialquil ou amino.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-17, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é azetidil, piperidinil, morfolinil, pirrolidinil ou azepanil opcionalmente substituídos.

21. Método, de acordo com qualquer reivindicação anterior, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é piperidinil ou morfolinil opcionalmente substituídos.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-17, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é fenil opcionalmente substituído; em que o

substituinte é halogênio.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-17, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é ciano ou cicloalquil.

24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-18, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é ciclopropil ou ciclo-hexil.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é $-NR_aR_b$; R_a é hidrogênio; R_b é cicloalquil opcionalmente substituído; em que o substituinte é hidroxil.

26. Método, de acordo com qualquer reivindicação anterior, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é alquil opcionalmente substituído e o substituinte é alcóxi.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-25, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é ciclopropil ou ciclopentil.

28. Método, de acordo com qualquer reivindicação anterior, **caracterizado** pelo fato de que R_3 é hidrogênio, halogênio, alquil, alcóxi, $-NR_aR_b$, hidroxil ou hidroxialquil; e R_a e R_b são tal como definidos na reivindicação 1.

29. Método, de acordo com qualquer reivindicação anterior, **caracterizado** pelo fato de que R_3 é selecionado dentre hidrogênio, halogênio, alquil, alcóxi e hidroxil.

30. Método, de acordo com qualquer reivindicação anterior, **caracterizado** pelo fato de que R_3 é selecionado dentre hidrogênio, alquil e $-NR_aR_b$.

31. Método, de acordo com qualquer reivindicação anterior, **caracterizado** pelo fato de que R_3 é H.

32. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto da fórmula (I) é selecionado dentre:

N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;

N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(1-metil-6-(piperidin-1-il)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-ciclopentil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-ciano-2-ciclopentil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-ciclopentil-6-ciclopropil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-ciclopentil-6-ciclopropil-2H-indazol-5-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
N-(2-ciclopentil-6-morfolino-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2,2,2-trifluoroacetato de 6'-amino-N-(2-ciclopentil-6-morfolino-2H-indazol-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
N-(6-(3-fluorofenil)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(6-ciclo-hexil-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 6'-fluoro-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
Cloridrato de N-(6-ciclo-hexil-2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
2'-fluoro-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-cloropiridin-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(6-ciclopropil-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-

metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(1-ciclopentil-6-ciclopropil-1H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
N-(2-ciclopentil-6-ciclopropil-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
N-(2-ciclopentil-6-ciclopropil-2H-indazol-5-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-2-(3-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
6-bromo-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
6-cloro-5-metil-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida
N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-ciclopentil-6-ciclopropil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-ciclopentil-6-ciclopropil-2H-indazol-5-il)-2-(3-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-ciclopentil-6-ciclopropil-2H-indazol-5-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 6'-amino-3-metil-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
5-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
N-(1-ciclopropil-6-(piperidin-1-il)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-

il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-hidroxi piridin-3-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
2,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
(S)-6-(1-(2-hidroxi propil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
N-(1,6-diciclopropil-1H-indazol-5-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(1,6-diciclopropil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)-6-(3-hidroxi pirrolidin-1-il)picolinamida;
(R)-6-(3-hidroxi pirrolidin-1-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
(S)-6-(3-hidroxi pirrolidin-1-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
6-(3-hidroxi pirrolidin-1-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)picolinamida;
(R)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
(R)-6-(1-(2-hidroxi propil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

(S)-N-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)-6-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
(S)-N-(6-ciclopropil-2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(6-ciclopropil-2-metil-2H-indazol-5-il)picolinamida;
(S)-N-(6-ciclopropil-2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida;
(S)-N-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(6-ciclopropil-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(6-ciclopropil-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-6-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
6-((2-hidroxipropil)amino)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(azetidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(azetidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-

il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(1-metil-6-(pirrolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-metil-6-(pirrolidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
N-(6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
N-(6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
N-(6-(azepan-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(azepan-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2,3-dimetil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(1,3-dimetil-6-(piperidin-1-il)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2,3-dimetil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(6-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)-1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)amino)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-

metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-6-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(6-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metoxipiridin-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;

Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(6-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de (R)-2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
2-metoxiacetato de 1-(1,3-dimetil-5-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il;
Cloridrato de N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-hidroxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(1-(2-hidroxietil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-

5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-(2-(metilamino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)-2-(2-(metilamino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-(metilsulfonamido)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-N-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;
(1-(1-metil-5-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)fosfato de dietila; e
((1-(2-metil-5-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)fosfato de dietila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um estereoisômero destes.

33. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é selecionado dentre:

N-(2-ciclopentil-6-morfolino-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

(R)-6-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metil-6-(piperidin-1-il)-2H-indazol-5-il)picolinamida;

N-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2,3-dimetil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida; e

N-(2-ciclopentil-6-ciclopropil-2H-indazol-5-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida.

34. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é selecionado dentre

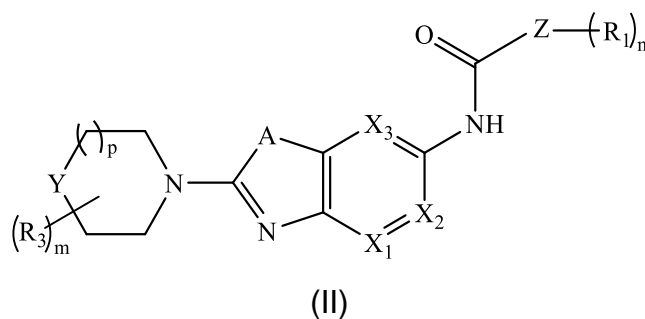
N-(6-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)oxazol-4-carboxamida;

N-(6-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida; e

(S)-N-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida.

35. Método **caracterizado** pelo fato de que é de tratamento ou prevenção de câncer em um sujeito, compreendendo a administração ao sujeito de um composto de Fórmula (II) em conjunto com um inibidor de linfoma de células B 2 (BCL-2):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que

X_1 e X_3 são independentemente CH ou N; X_2 é CR_2 ou N; desde que um e não mais do que um dentre X_1 , X_2 ou X_3 seja N;

A é O ou S;

Y é -CH₂- ou O;

Z é aril ou heterociclil;

R₁, em cada ocorrência, é independentemente halo ou heterociclil opcionalmente substituído; em que o substituinte é alquil, alcóxi, aminoalquil, halo, hidroxil, hidroxialquil ou -NR_aR_b;

R₂ é hidrogênio, cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído ou -NR_aR_b; em que o substituinte é alquil, amino, halo ou hidroxil;

R₃, em cada ocorrência, é alquil ou hidroxil;

R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquil, acil ou heterociclil;

“m” e “n” são independentemente 0, 1 ou 2;

“p” é 0 ou 1.

36. Método, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que

A é O ou S;

Y é -CH₂- ou O;

Z é aril ou heterociclil;

R₁, em cada ocorrência, é independentemente halo ou heterociclil opcionalmente substituído, em que o substituinte é alquil, aminoalquil, halo ou -NR_aR_b; em que R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquil ou heterociclil;

R₂ é hidrogênio, cicloalquil, heterociclil ou -NR_aR_b;

“m” é 0; e

“n” é 1.

37. Método, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que

A é O ou S;

Y é -CH₂- ou O;

Z é aril ou heterociclil;

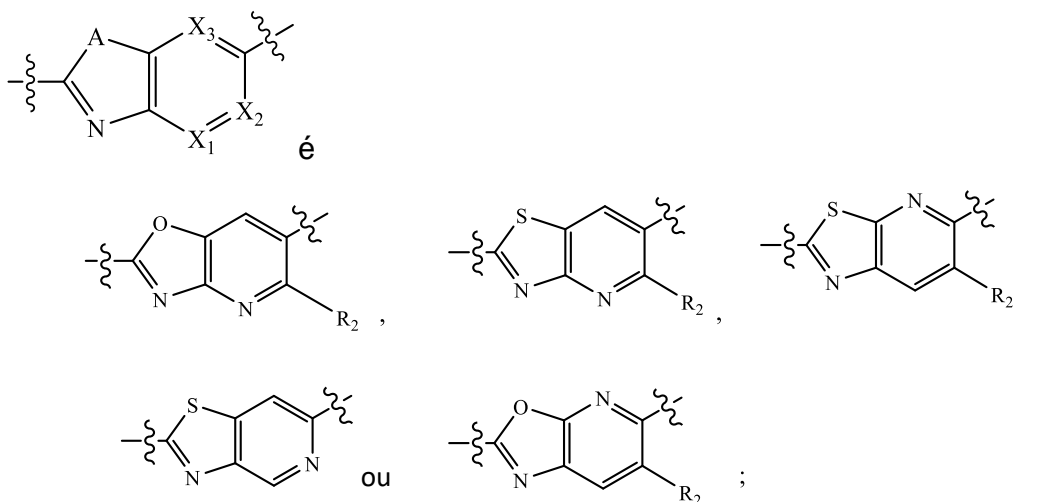
R_1 , em cada ocorrência, é independentemente halo ou heterociclil opcionalmente substituído, em que o substituinte é alquil, aminoalquil, halo ou $-NR_aR_b$; em que R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquil ou heterociclil;

R_2 é hidrogênio, cicloalquil, heterociclil opcionalmente substituído ou $-NR_aR_b$, em que o substituinte é selecionado dentre amino, halo ou hidroxil;

“m” e “n” são independentemente 0, 1 ou 2; e

“p” é 0 ou 1.

38. Método, de acordo com a reivindicação 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, **caracterizado** pelo fato de que o grupo



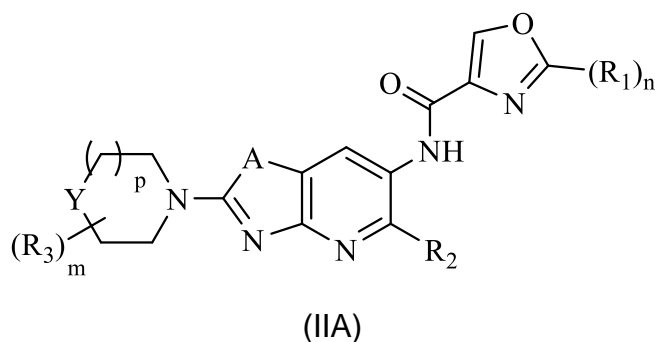
em que R_2 é tal como definidos na reivindicação 35.

39. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35-38, **caracterizado** pelo fato de que Z é aril ou heterociclil com 5 ou 6 membros.

40. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35-38, **caracterizado** pelo fato de que Z é um heterociclil opcionalmente substituído selecionado dentre fenil, furanil, tienil, pirrolil, pirazolil, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, 1H-tetrazolil, oxadiazolil, triazolil, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, azetidinil, oxetanil, imidazolidinil, pirrolidinil, oxazolidinil,

tiazolidinil, pirazolidinil, tetra-hidrofuranil, piperidinil, piperazinil, tetra-hidropiranil, morfolinil, tiomorfolinil, 1,4-dioxanil, dioxidotiomorfolinil, oxapiperazinil, oxapiperidinil, tetra-hidrofuril, tetra-hidropiranil, tetra-hidrotiofenil, di-hidropiranil e azabicyclo[3.2.1]octanil; cada um dos quais é opcionalmente substituído com alquil, alcóxi, halo, hidroxil, hidroxialquil ou $-NR_aR_b$; e R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquil ou acil.

41. Método, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que é representado pela fórmula (IIA):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que A, Y, R_1 , R_2 , R_3 , “m”, “p” e “n” são tal como definidos na reivindicação 35.

42. Método, de acordo com a reivindicação 41, **caracterizado** pelo fato de que

A é O ou S;

Y é $-CH_2-$ ou O;

R_1 , em cada ocorrência, é independentemente halo ou heterociclil opcionalmente substituído, em que o substituinte é alquil, aminoalquil, halo ou $-NR_aR_b$; em que R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquil ou heterociclil;

R_2 é hidrogênio, cicloalquil, heterociclil ou $-NR_aR_b$;

“m” é 0; e

“n” é 1.

43. Método, de acordo com a reivindicação 41, **caracterizado** pelo

fato de que

A é O ou S;

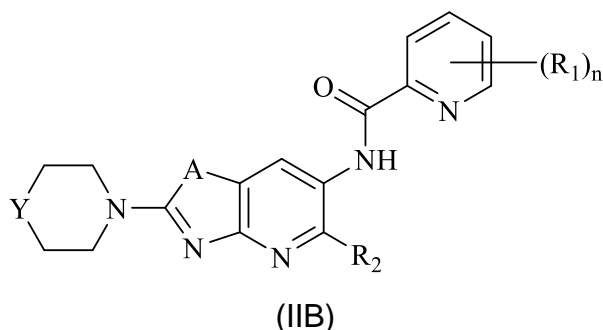
Y é -CH₂- ou O;

R₁, em cada ocorrência, é independentemente halo ou heterociclil opcionalmente substituído, em que o substituinte é alquil, alcóxi, aminoalquil, halo, hidroxil ou -NR_aR_b; em que R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquil ou heterociclil;

R₂ é hidrogênio, cicloalquil, heterociclil opcionalmente substituído ou -NR_aR_b, em que o substituinte é selecionado dentre amino, halo ou hidroxil; e

“m” e “n” são independentemente 0, 1 ou 2.

44. Método, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que é representado por (IIB):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que A, Y, R₁, R₂ e “n” são tal como definidos na reivindicação 35.

45. Método, de acordo com a Reivindicação 44, **caracterizado** pelo fato de que

A é O ou S;

Y é -CH₂- ou O;

R₁, em cada ocorrência, é independentemente halo ou heterociclil opcionalmente substituído, em que o substituinte é alquil, aminoalquil, halo ou -NR_aR_b; em que R_a e R_b são independentemente

hidrogênio, alquil ou heterociclil;

R_2 é hidrogênio, cicloalquil, heterociclil ou $-NR_aR_b$; e

“n” é 1.

46. Método, de acordo com a reivindicação 44, **caracterizado** pelo fato de que

A é O ou S;

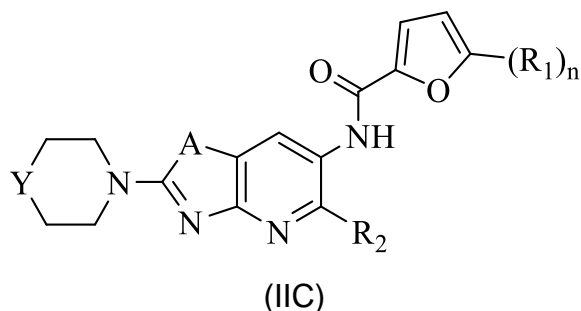
Y é $-\text{CH}_2-$ ou O;

R_1 , em cada ocorrência, é independentemente halo ou heterociclil opcionalmente substituído, em que o substituinte é alquil, alcóxi, aminoalquil, halo, hidroxil ou $-NR_aR_b$; em que R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquil ou heterociclil;

R_2 é hidrogênio, cicloalquil, heterociclil opcionalmente substituído ou $-NR_aR_b$, em que o substituinte é selecionado dentre amino, halo ou hidroxil; e

“m” e “n” são independentemente 0, 1 ou 2.

47. Método da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que é um composto de fórmula (IIC)



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que A, Y, R_1 , R_2 e “n” são tal como definidos na reivindicação

35.

48. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35-47, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é um heterociclil opcionalmente substituído; em que o substituinte é alquil, alcóxi, aminoalquil, halo, hidroxil, hidroxialquil ou $-NR_aR_b$; e R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou acil.

49. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36-47, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é um heterociclil opcionalmente substituído; em que o substituinte é alquil, aminoalquil, halo ou $-NR_aR_b$; e R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou acil.

50. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35-47, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é um heterociclil opcionalmente substituído; e o substituinte é alquil, aminoalquil, halo ou $-NR_aR_b$; em que R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquil ou heterociclil.

51. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35-47, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é um heterociclil opcionalmente substituído; em que o substituinte é alquil, alcóxi, aminoalquil, halo, hidroxil ou $-NR_aR_b$; e R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquil ou heterociclil.

52. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 48-51, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é piridil, pirazolil, pirrolidinil ou piperidinil.

53. Método, de acordo com a reivindicação 50, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é pirazolil opcionalmente substituído, em que o substituinte é alquil, hidroxil ou $-NR_aR_b$.

54. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35-47, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é halo.

55. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35-54, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é hidrogênio, cicloalquil, heterociclil ou $-NR_aR_b$.

56. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35-54, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é hidrogênio, cicloalquil, heterociclil opcionalmente substituído ou $-NR_aR_b$, em que o substituinte é selecionado dentre amino, halo ou hidroxil.

57. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35-54, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é um heterociclil opcionalmente substituído selecionado dentre piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, piperazinil, azetidinil, pirazolil, furanil ou azabiciclo[3.2.1]octanil; em que o substituinte é hidroxil,

halo, alquil ou amino.

58. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35-54, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é piperidinil, pirrolidinil, morfolinil ou piperazinil.

59. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35-54, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é hidrogênio.

60. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35-54, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é um cicloalquil.

61. Método, de acordo com a reivindicação 60, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é ciclopropil.

62. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 61, **caracterizado** pelo fato de que R_3 é alquil.

63. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35-62, **caracterizado** pelo fato de que m é 0 e p é 1.

64. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35-62, **caracterizado** pelo fato de que m é 0 ou 2 e p é 0 ou 1.

65. Método, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que o composto da fórmula (II) é selecionado dentre:

6'-amino-N-(2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
Cloridrato de 6'-amino-N-(5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
Cloridrato de N-(5-ciclopropil-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-

pirazol-4-il)picolinamida;
2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
6-cloro-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
2-(2-cloropiridin-4-il)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-3-ilamino)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4 carboxamida;
6'-amino-N-(2-morfolino-oxazolo[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
6'-amino-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-c]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
6'-amino-N-(2-morfolinotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
6'-amino-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;
N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
3-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-5-fluoro-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)benzamida;
2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-5-fluoro-N-(2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)benzamida;
2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;

N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2,5-dimorfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-hidroxipiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-hidroxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metoxipiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(3-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(3-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(6-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-

b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
(S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolino-oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(5-ciclopropil-2-morfolino-oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(5-(piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(2-(2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)oxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

Cloridrato de N-(2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
Cloridrato de N-(2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-hidroxipiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metoxipiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(6-metilpiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(3-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
(S)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-

b]piridin-6-il)picolinamida;
(S)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)picolinamida;
(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)picolinamida;
(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1-(2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
(S)-N-(5-ciclopropil-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(1-(2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;

(S)-N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)picolinamida;
N-(5-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofeno-2-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
N-(5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
5-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)furan-2-carboxamida;
N-(5-(azepan-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)thiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-

metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
(S)-6-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
Cloridrato de N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-fluorofenil)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;

(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofeno-2-carboxamida;
N-(5-(azetidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-(piperidin-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
5-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)furan-2-carboxamida;
N-(5-(azetidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
(R)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
N-(5-(furan-3-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(1H-pirazol-4-il)tiázolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-

metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3. 2. 1]octan-8-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5-(piperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 5-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)furan-3-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida; e
Cloridrato de N-(5-(2-hidroxipiridin-4-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um estereoisômero destes.

66. Método, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que o composto da fórmula (II) é selecionado dentre

6'-amino-N-(2-morfolino-oxazolo[5,4-b]piridin-5-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida;

N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;

Cloridrato de N-(2,5-di(piperidin-1-il)oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida; e

(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida.

67. Método, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que o composto da fórmula (II) é selecionado dentre:

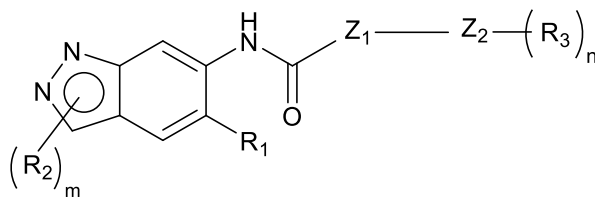
N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;

N-(5-(azepan-1-il)-2-morfolinotiazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolino-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida; e

N-(2,5-di(piperidin-1-il)tiазolo[4,5-b]piridin-6-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida.

68. Método **caracterizado** pelo fato de que é de tratamento ou prevenção de câncer em um sujeito, compreendendo a administração ao sujeito de um composto de Fórmula (III) em conjunto com um inibidor de linfoma de células B 2 (BCL-2):



(III)

ou um sal farmacologicamente aceitável deste;

em que

Z_1 é cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído ou está ausente;

Z_2 é cicloalquil, aril ou heterociclil opcionalmente substituídos;

R_1 é hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, amino, halo, ciano, cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído ou heterociclilalquil opcionalmente substituído;

R_2 , em cada ocorrência, é hidrogênio, halogênio, amino, alquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído ou heterociclilalquil opcionalmente substituído;

R_3 , em cada ocorrência, é hidróxi, halogênio, alquil opcionalmente substituído, alcóxi opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído ou $-NR_aR_b$;

R_a e R_b , independentemente para cada ocorrência, são hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, acil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído ou heterociclilalquil opcionalmente substituído;

m , em cada ocorrência, é 0, 1 ou 2; e

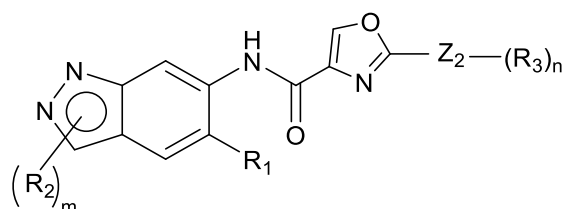
n , em cada ocorrência, é 0, 1, ou 2.

69. Método, de acordo com a reivindicação 68, **caracterizado** pelo fato de que Z_1 é um heterociclil opcionalmente substituído.

70. Método, de acordo com a reivindicação 68 ou 70, **caracterizado** pelo fato de que Z_1 é um heterociclil selecionado dentre tetrazolil, tienil, triazolil, pirrolil, piridil, piranil, pirazinil, piridazinil, pirimidil, imidazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, furanil, pirazolil, benzisoxazolil, benzotiazolil, benzofuranil, benzotienil, benzotriazinil, ftalazinil, tiantreno, dibenzofuranil, dibenzotienil, benzimidazolil, indolil, isoindolil, indazolil,

quinolinil, isoquinolinil, quinazolinil, quinoxalinil, purinil, pteridinil, 9H-carbazolil, α -carbolina, indolizinil, benzoisotiazolil, benzoxazolil, pirrolopiridil, furopiridinil, purinil, benzotriadiazolil, benzooxadiazolil, benzotriazolil, benzotriadiazolil, carbazolil, dibenzotienil, acridinil e pirazolopirimidil.

71. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-70, **caracterizado** pelo fato de que é representado pela fórmula (IIIA)

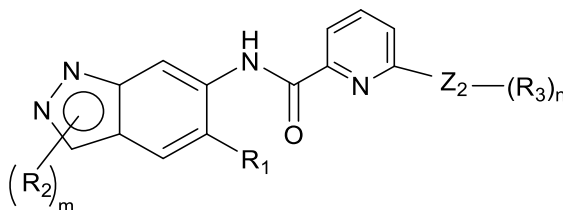


(IIIA)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , m e n são tal como definidos na reivindicação 68.

72. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-70, **caracterizado** pelo fato de que é representado pela fórmula (IIIB)



(IIIB)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , m e n são tal como definidos na reivindicação 68.

73. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-72, **caracterizado** pelo fato de que Z_2 um heterociclil.

74. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-73, **caracterizado** pelo fato de que Z_2 um heterociclil selecionado dentre azetidil, oxetanil, imidazolidinil, pirrolidinil, oxazolidinil, tiazolidinil, pirazolidinil, tetra-

hidrofurânil, piperidinil, piperazinil, tetra-hidropiranil, morfolinil, tiomorfolinil, 1,4-dioxanil, tetrazolil, tienil, triazolil, pirrolil, piridinil, tetra-hidropiridinil, piranil, pirazinil, piridazinil, pirimidil, piperazinil, imidazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, furanil, pirazolil, indolinil, indolinilmetil, 2-aza-biciclo[2.2.2]octanil, cromanil, xantenil ou pirrolopiridil.

75. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-74, **caracterizado** pelo fato de que Z_2 é pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, piridinil, pirimidil, tetra-hidropiridinil ou pirrolopiridil.

76. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-75, **caracterizado** pelo fato de que Z_2 é pirrolidinil ou piridinil.

77. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-76, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é um heterociclil opcionalmente substituído.

78. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-77, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é um heterociclil; opcionalmente substituído com halogênio, hidroxil ou hidroxialquil.

79. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-78, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é azetidil, piperidinil, morfolinil, pirrolidinil ou azabicyclooctanil opcionalmente substituídos.

80. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-79, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é piperidinil.

81. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-80, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é um alquil opcionalmente substituído.

82. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-81, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é um alquil, opcionalmente substituído com um heterociclil.

83. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-80, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é hidrogênio.

84. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-80, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é um ciclopropil.

85. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-84,

caracterizado pelo fato de que R_3 é halogênio, alquil, haloalquil, $-NR_aR_b$, cicloalquil, hidroxil ou hidroxialquil; e R_a e R_b são tal como definidos na reivindicação 113.

86. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-85, **caracterizado** pelo fato de que R_3 é metil, hidroxil ou amino.

87. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-86, **caracterizado** pelo fato de que R_3 é hidroxil ou amino.

88. Método, de acordo com a reivindicação 68, **caracterizado** pelo fato de que

Z_1 é um cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído;

Z_2 é cicloalquil, aril ou heterociclil opcionalmente substituídos;

R_1 é hidrogênio, alquil, amino, halo, ciano, cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, arilalquil ou heterociclilalquil;

R_2 é amino, alquil, cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, arilalquil ou heterociclilalquil;

R_3 é hidróxi, alquil, alcóxi ou $-NR_aR_b$;

R_a e R_b , independentemente para cada ocorrência, são hidrogênio, alquil, cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterociclil opcionalmente substituído, arilalquil ou heterociclilalquil;

m é 1; e

n é 1.

89. Método, de acordo com a reivindicação 68, **caracterizado** pelo fato de que

Z_1 é heterociclil;

Z_2 é heterociclil;

R_1 é heterociclil opcionalmente substituído;

R_2 é alquil;

R₃ é hidróxi, alquil ou amino;

m é 1; e

n é 1.

90. Método, de acordo com a reivindicação 68, **caracterizado** pelo fato de que o composto da fórmula (III) é selecionado dentre:

Cloridrato de N-(1-metil-5-(piperidin-1-il)-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(2-metil-5-(piperidin-1-il)-2H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(2-metil-5-(piperidin-1-il)-2H-indazol-6-il)picolinamida;
(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(1-metil-5-(piperidin-1-il)-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-metil-5-(piperidin-1-il)-2H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(2-metil-5-(piperidin-1-il)-2H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-metil-5-(piperidin-1-il)-2H-indazol-6-il)picolinamida;
(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(1-metil-5-(piperidin-1-il)-1H-indazol-6-il)picolinamida;
(S)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(1-metil-5-(piperidin-1-il)-1H-indazol-6-il)picolinamida;
(S)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(1-metil-5-(piperidin-1-il)-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de (S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(5-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

Cloridrato de N-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(2-acetamidopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de (S)-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)picolinamida;
6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)picolinamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-

il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-2-(2-amino-3-fluoropiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de (R)-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de (S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(piperazin-1-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de (S)-N-(1-etil-5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de (S)-N-(1-ciclopropil-5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de (S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de (S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpirimidin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-5-carboxamida;
Cloridrato de (S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(piperidin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
N-(5-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3. 2. 1]octan-8-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-5-carboxamida;
N-(5-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-5-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

(S)-2-(2-etilpiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de 2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(5-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de (S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(5-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de (S)-2-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;
Cloridrato de N-(5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida; e
Cloridrato de (S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um estereoisômero destes.

91. Método, de acordo com a reivindicação 68, **caracterizado** pelo fato de que o composto da fórmula (III) é selecionado dentre:

(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(2-metil-5-(piperidin-1-il)-2H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;

6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)picolinamida;

Cloridrato de (S)-N-(1-etil-5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida; e

Cloridrato de (S)-N-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpirimidin-4-il)oxazol-4-carboxamida.

92. Método, de acordo com a reivindicação 68, **caracterizado** pelo fato de que o composto da fórmula (III) é selecionado dentre:

Cloridrato de (S)-2-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-N-(5-(3-

hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxazol-4-carboxamida;

Cloridrato de (S)-N-(1-ciclopropil-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida;

Cloridrato de N-(2-metil-5-(piperidin-1-il)-2H-indazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida; e

(S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(1-metil-5-(piperidin-1-il)-1H-indazol-6-il)picolinamida.

93. Método, de acordo com qualquer reivindicação anterior, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) ou macroglobulinemia de Waldenstrom (WM).

94. Método, de acordo com a reivindicação 93, **caracterizado** pelo fato de que o DLBCL ou WM é caracterizado por uma mutação L265P em MYD88.

95. Método, de acordo com a reivindicação 93, **caracterizado** pelo fato de que o método é para o tratamento ou prevenção de DLBCL.

96. Método, de acordo com a reivindicação 95, **caracterizado** pelo fato de que o DLBCL é o subtipo de DLBCL de células B ativadas.

97. Método, de acordo com a reivindicação 94, **caracterizado** pelo fato de que o método é para o tratamento ou prevenção de WM.

98. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 92, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é um linfoma não-Hodgkin.

99. Método, de acordo com a reivindicação 98, **caracterizado pelo fato de que** o linfoma não-Hodgkin é selecionado a partir de linfoma de células do manto (MCL), linfoma de zona marginal (MZL), linfoma folicular (FL), leucemia linfocítica crônica (CLL), linfoma linfocítico de células pequenas (SLL), linfoma do CNS e linfoma testicular.

100. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 92, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é leucemia.

101. Método, de acordo com a reivindicação 100, **caracterizado** pelo fato de que a leucemia é a leucemia mieloide aguda (AML).

102. Método, de acordo com a reivindicação 100, **caracterizado** pelo fato de que a leucemia é leucemia linfoblástica aguda (ALL).

103. Método, de acordo com a reivindicação 100, **caracterizado** pelo fato de que a leucemia é leucemia linfocítica crônica (CLL).

104. Método, de acordo com a reivindicação 100, **caracterizado** pelo fato de que a leucemia é leucemia mielogênica crônica (CML).

105. Método, de acordo com a reivindicação 100, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é uma síndrome mielodisplásica.

106. Método, de acordo com a reivindicação 105, **caracterizado** pelo fato de que a síndrome mielodisplásica é selecionada a partir de anemia refratária, anemia refratária com sideroblastos em anel, anemia refratária com excesso de blastos em transformação e leucemia mielomonocítica crônica.

107. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 92, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é uma neoplasia mieloproliferativa.

108. Método, de acordo com a reivindicação 107, **caracterizado** pelo fato de que a neoplasia mieloproliferativa é selecionada a partir de leucemia mielogênica crônica (CML), leucemia neutrofílica crônica (CNL), policitemia vera (PCV), mielofibrose primária, trombocitemia essencial, trombocitemia essencial, leucemia eosinofílica crônica e mastocitose.

109. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 92, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é um tumor maligno sólido.

110. Método, de acordo com a reivindicação 109, **caracterizado** pelo fato de que o tumor maligno sólido é selecionado a partir de câncer biliar, colangiocarcinoma, câncer de bexiga, câncer de mama, adenocarcinoma da mama, carcinoma papilar da mama, câncer mamário, carcinoma medular da mama, câncer cerebral, meningioma, glioma, astrocitoma, oligodendroglioma, glioblastoma, meduloblastoma, câncer cervical, adenocarcinoma cervical, câncer colorretal, câncer de cólon, câncer retal, adenocarcinoma colorretal, câncer gástrico, adenocarcinoma estomacal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), câncer de cabeça e pescoço, carcinoma de células escamosas de

cabeça e pescoço, câncer de boca, carcinoma de células escamosas oral (OSCC), câncer de rim, nefroblastoma, tumor de Wilms, carcinoma de células renais, câncer de fígado, câncer hepatocelular (HCC), hepatoma maligno, câncer de pulmão, carcinoma broncogênico, câncer de pulmão de células pequenas (SCLC), câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), adenocarcinoma do pulmão, neuroblastoma, neurofibroma, neurofibromatose (NF) tipo 1 ou tipo 2, schwannomatose, câncer neuroendócrino, tumor neuroendócrino gastroenteropancreático (GEP-NET), tumor carcinoide, osteossarcoma, câncer de ovário, cistadenocarcinoma, carcinoma embrionário ovariano, adenocarcinoma ovariano, câncer pancreático, adenocarcinoma pancreático, neoplasia mucinosa intraductal papilar (IPMN), câncer de próstata, adenocarcinoma de próstata, câncer de pele, carcinoma de células escamosas (SCC), ceratoacantoma (A), melanoma, carcinoma basocelular (BCC), histiocitoma fibroso maligno (MFH), lipossarcoma, tumor maligno da bainha do nervo periférico (MPNST), condrossarcoma, fibrossarcoma, mixossarcoma e osteossarcoma.

111. Método, de acordo com a reivindicação 109, **caracterizado** pelo fato de que o tumor maligno sólido é câncer de mama ou câncer pancreático.

112. Método, de acordo com qualquer reivindicação anterior, **caracterizado** pelo fato de que o inibidor de BCL-2 é venetoclax.

113. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, **caracterizado pelo fato de que** a administração conjunta do inibidor de BCL-2 melhorou a eficácia em comparação com a administração em separada do composto de fórmula (I), do composto de fórmula (II) ou do composto de fórmula (III) e do inibidor de BCL-2.

114. Método, de acordo com qualquer reivindicação anterior, **caracterizado** pelo fato de que a administração conjunta do inibidor de BCL-2 fornece um efeito sinérgico.

115. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações

anteriores, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (I), o composto de fórmula (II) ou o composto de fórmula (III) e o inibidor de BCL-2 são administrados simultaneamente.

116. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1-114, **caracterizado** pelo fato de que o inibidor de BCL-2 é administrado dentro de cerca de 5 minutos a cerca de 168 horas antes ou após a administração do composto de fórmula (I), do composto de fórmula (II) ou do composto de fórmula (III).

FIG. 1

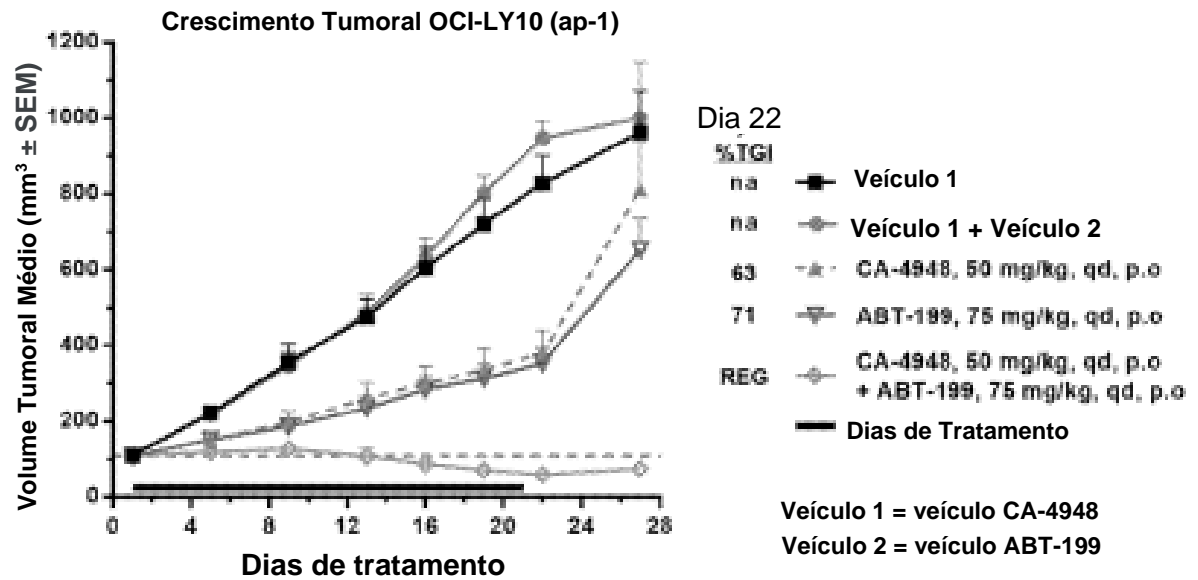


FIG. 2

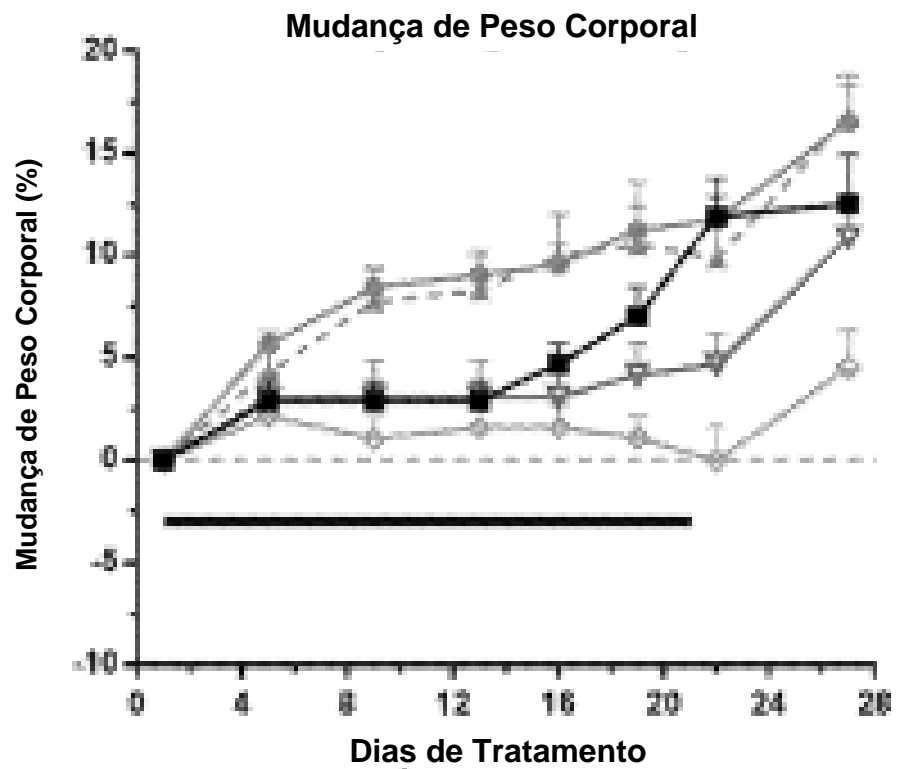


FIG. 3

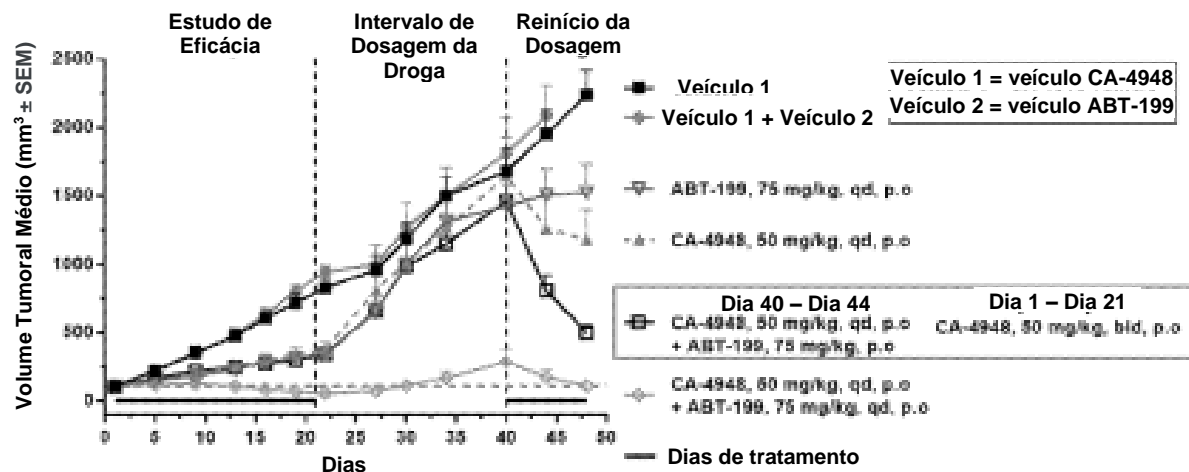


FIG. 4

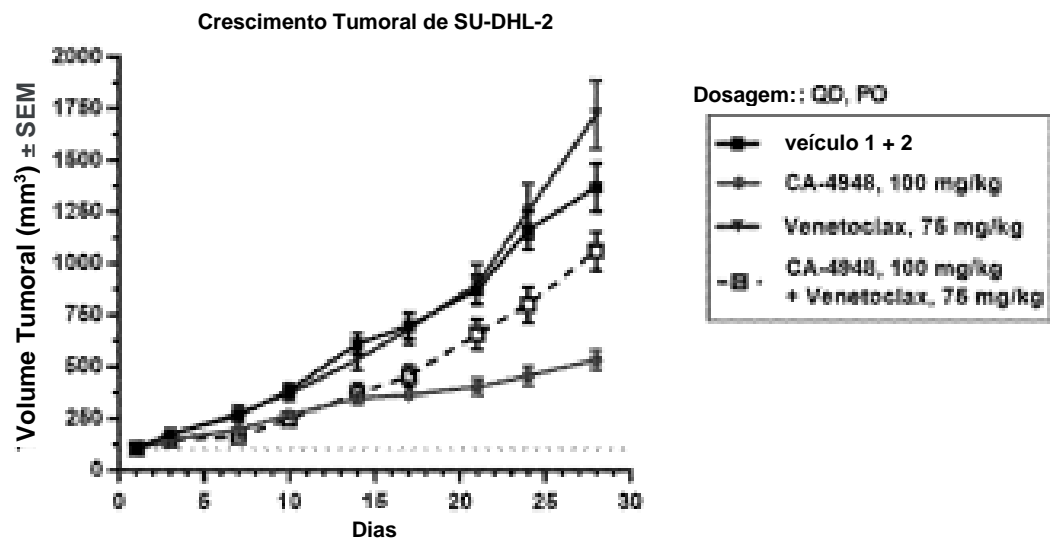
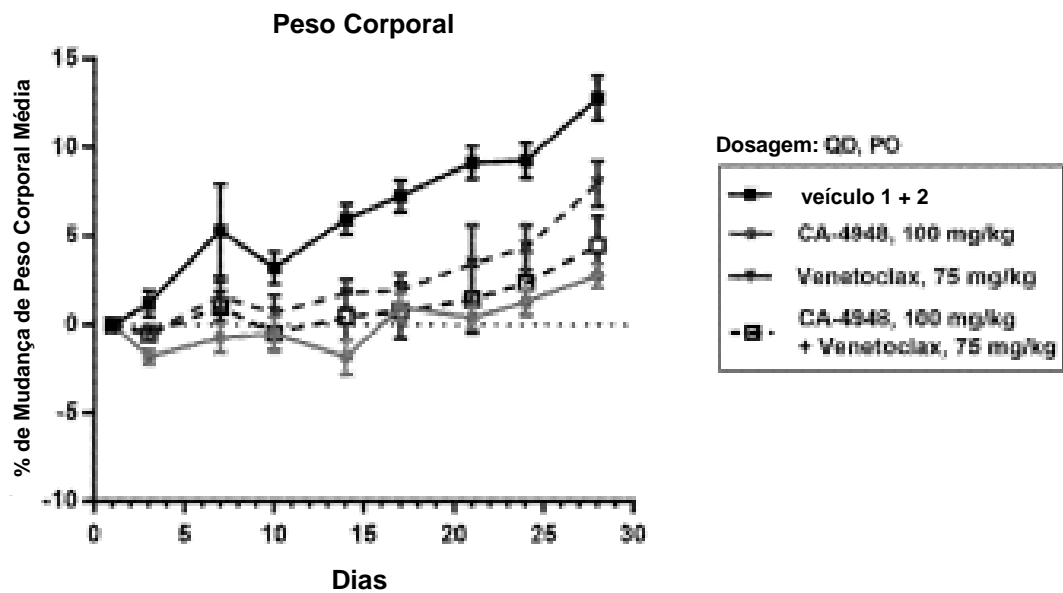


FIG. 5



RESUMO

**“COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES PARA TRATAR DISTÚRBIOS
HEMATOLÓGICOS”**

A presente invenção fornece métodos de tratamento de distúrbios hematológicos e tumores malignos sólidos, utilizando compostos de indazol substituídos e sais farmacologicamente aceitáveis destes. Os compostos inibem as quinases IRAK4 e BCL-2.