



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

(11) PI 0810522-7 B1



(22) Data do Depósito: 14/04/2008

(45) Data de Concessão: 04/02/2020

(54) Título: COMPOSTOS MIMÉTICOS DIAZO BICÍCLICOS DE SMAC, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E KIT COMPREENDENDO DITOS COMPOSTOS E USO DOS MESMOS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER

(51) Int.Cl.: A61K 31/55; A61P 35/00; C07D 487/00.

(30) Prioridade Unionista: 13/04/2007 US 60/923.348.

(73) Titular(es): THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN.

(72) Inventor(es): SHAOMENG WANG; YUEFENG PENG; HAIYING SUN; QIAN CAI; ZANETA NIKOLOVSKA-COLESKA; JIANFENG LU; SU QIU.

(86) Pedido PCT: PCT US2008060215 de 14/04/2008

(87) Publicação PCT: WO 2008/128171 de 23/10/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 09/10/2009

(57) Resumo: COMPOSTOS MIMÉTICOS DIAZO BICÍCLICOS DE SMAC, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E KIT COMPREENDENDO DITOS COMPOSTOS E USO DOS MESMOS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER A invenção se refere aos miméticos diazo bicíclicos de Smac que funcionam como inibidores de Proteínas Inibidoras de Apoptose. A invenção também se refere ao uso dos miméticos para indução da morte celular apoptótica e para sensibilização das células indutoras de apoptose.

“COMPOSTOS MIMÉTICOS DIAZO BICÍCLICOS DE SMAC, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E KIT COMPREENDENDO DITOS COMPOSTOS E USO DOS MESMOS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER”

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Campo da invenção

[001]Esta invenção se refere ao campo da química médica. Especificamente, a invenção se refere aos miméticos conformacionalmente contidos da sequência de término N de Smac que funcionam como inibidores do Inibidor das Proteínas Apoptóticas. A invenção também se refere ao emprego destes miméticos para induzir ou sensibilizar as células à indução da morte celular apoptótica.

Técnica Correlata

[002]O fenótipo de célula cancerígena agressiva é o resultado de uma variedade de alterações genéticas e epigênicas conduzindo a desregulação das vias de sinalização intracelular (Ponder, *Nature* 411:336 (2001)). O fator comum para todas as células cancerígenas, contudo, é a sua falência em executar um programa apoptótico e a falta de apoptose apropriada devido aos defeitos na maquinaria de apoptose normal serem uma marca para atestar autenticidade do câncer (Lowe e outros, *Carcinogenesis* 21:485 (2000)). A maioria das terapias contra o câncer atuais, incluindo os agentes quimioterapêuticos, radiação, e imunoterapia, trabalham por indução indireta da apoptose nas células cancerígenas. A incapacidade das células cancerígenas de executarem um programa apoptótico devido aos defeitos na maquinaria apoptótica normal está assim frequentemente associada a um aumento na resistência à quimioterapia, radiação ou apoptose induzida por imunoterapia. A resistência primária ou adquirida do câncer humano de diferentes origens aos protocolos de tratamento atuais devido aos defeitos da apoptose é um problema maior na terapia contra o câncer atual (Lowe e outros, *Carcinogenesis* 21:485 (2000); Nicholson, *Nature* 407:810 (2000)). Consequentemente, esforços atuais e futuros na direção do

projeto e desenvolvimento de novas terapias anticâncer específicas para alvo molecular que aperfeiçoem sobrevivência e qualidade de vida dos pacientes com câncer devem incluir estratégias que tenham como alvo específico a resistência da célula cancerígena a apoptose. Com relação a isto, o alvejamento dos reguladores negativos cruciais que desempenham um papel central na inibição direta da apoptose nas células cancerígenas representa uma estratégia terapêutica altamente promissora para o novo projeto de medicamento anticâncer.

[003]Duas classes de reguladores negativos centrais de apoptose foram identificadas. A primeira classe dos reguladores é a da família Bcl-2 das proteínas, conforme exemplificada pelas duas moléculas antiapoptóticas poentes, proteínas Bcl-2 e Bcl-XL (Adams *e outros*, *Science* 281:1322 (1998); Reed, *Adv. Pharmacol.* 41:501 (1997); Reed *e outros*, *J. Cell. Biochem.* 60:23 (1996)). Estratégias terapêuticas para alvejamento de Bcl-2 e Bcl-XL no câncer para restaurar a sensibilidade da célula cancerígena e superar a resistência das células cancerígenas à apoptose foram extensivamente revistas (Adams *e outros*, *Science* 281:1322 (1998); Reed, *Adv. Pharmacol.* 41:501 (1997); Reed *e outros*, *J. Cell. Biochem.* 60:23 (1996)). Vários laboratórios estão interessados no projeto de inibidores de molécula pequena de Bcl-2 e Bcl-XL.

[004]A segunda classe de reguladores negativos centrais de apoptose se constitui no inibidor de proteínas de apoptose (IAPs) (Deveraux *e outros*, *Genes Dev.* 13:239 (1999); Salvesen *e outros*, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 3:401 (2002)). Esta classe inclui proteínas, tais como, XIAP, cIAP-1, cIAP-2, ML-IAP, HIAP, KIAP, TSIAP, NAIP, survivina, livina, ILP-2, apolona e BRUCE. Proteínas de IAP suprimem potencialmente a apoptose induzida por uma grande variedade de estímulos apoptóticos, incluindo agentes quimioterapêuticos, radiação, e imunoterapia nas células cancerígenas.

[005]IAP ligado a X (XIAP) constitui um inibidor mais potente na supressão

da apoptose entre todos os elementos de IAP (Holcik e outros, *Apoptosis* 6:253 (2001); LaCasse e outros, *Oncogene* 17:3247 (1998); Takahashi e outros, *J. Biol. Chem.* 273:7787 (1998); Deveraux e outros, *Nature* 388:300 (1997); Sun e outros, *Nature* 401:818 (1999); Deveraux e outros, *EMBO J.* 18:5242 (1999); Asselin e outros, *câncer Res.* 61:1862 (2001)). XIAP desempenha um papel chave na regulação negativa da apoptose em ambas as vias mediada por mitocôndrios e a mediada por receptor. As funções de XIAP como um inibidor de apoptose endógeno potente por ligação direta e inibição potencial dos três elementos da família da caspase das enzimas, caspase-3, -7, e -9 (Takahashi e outros, *J. Biol. Chem.* 273:7787 (1998); Deveraux e outros, *Nature* 388:300 (1997); Sun e outros, *Nature* 401:818 (1999); Deveraux e outros, *EMBO J.* 18:5242 (1999); Asselin e outros, *câncer Res.* 61:1862 (2001); Riedl e outros, *Cell* 104:791 (2001); Chai e outros, *Cell* 104:769 (2001); Huang e outros, *Cell* 104:781 (2001)). XIAP contém três domínios de repetição de apoptose de inibidor de baculovírus (BIR), bem como, ramificação RING de término C. O terceiro domínio BIR (BIR3) alveja seletivamente a caspase 9, a caspase inibidora na via de mitocôndrios, considerando-se que a região de ligante entre BIR1 e BIR2 inibe ambas a caspase-3 e caspase-7 (Salvesen e outros, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 3:401 (2002)). Embora a ligação a XIAP impeça a ativação de todas as três caspases, fica claro que a interação com a caspase-9 é a mais importante para sua inibição de apoptose (Ekert e outros, *J. Cell Biol.* 152:483 (2001); Srinivasula e outros, *Nature* 410:112 (2001)). Uma vez que, XIAP bloqueia a apoptose na fase efetora a jusante, um ponto onde as vias de sinalização múltiplas convergem, as estratégias alvejando XIAP podem provar ser especialmente efetivas para superar a resistência das células cancerígenas à apoptose (Fulda e outros, *Nature Med.* 8:808 (2002); Arnt e outros, *J. Biol. Chem.* 277:44236 (2002)).

[006]Embora o papel preciso de XIAP em cada tipo de câncer esteja longe de ser completamente entendido, evidência indica que XIAP é amplamente super

expresso em muitos tipos de câncer e pode desempenhar um papel importante na resistência das células cancerígenas para uma variedade de agentes terapêuticos atuais (Holcik e outros, *apoptose* 6:253 (2001); LaCasse e outros, *Oncogene* 17:3247 (1998)).

[007]Foi verificado que a proteína de XIAP na maioria das linhagens de células cancerígenas humanas NCI 60 (Tamm e outros, *Clin. Cancer Res.* 6:1796 (2000)). Análise das amostras tumorais em 78 pacientes não tratados anteriormente mostrou que aqueles com níveis mais baixos de XIAP possuíam sobrevivência significativamente mais longa (Tamm e outros, *Clin. Cancer Res.* 6:1796 (2000)). Foi verificado que XIAP foi expresso em glioma maligno humano (Wagenknecht e outros, *Cell Death Differ.* 6:370 (1999); Fulda e outros, *Nature Med.* 8:808 (2002)). Foi verificado que XIAP é expresso nas células cancerígenas da próstata humana e bloqueia apoptose relacionada ao fator de necrose de ligante/tumor induzindo apoptose mediada por ligante das células cancerígenas da próstata, na presença de ativação dos mitocôndrios (McEleny e outros, *Prostate* 51:133 (2002); Ng e outros, *Mol. Cancer Ther.* 1:1051 (2002)). XIAP é superexpresso no câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC) em pacientes e vem sendo implicado na patogênese de NSCLC (Hofmann e outros, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 128:554 (2002)). A expressão de XIAP e falta de infra-regulação de XIAP quando do tratamento com cisplatina foi implicada na resistência à cisplatina do câncer ovariano humano (Li e outros, *Endocrinology* 142:370 (2001); Cheng e outros, *Drug Resist. Update* 5:131 (2002)). Tomados em conjunto, estes dados sugerem que XIAP pode desempenhar um papel importante na resistência dos vários cânceres humanos para agentes terapêuticos correntes.

[008]A integridade da parede do vaso sanguíneo é essencial à homeostase vascular e função do órgão. Um equilíbrio dinâmico entre sobrevivência da célula endotelial e apoptose contribui para esta integridade durante o desenvolvimento

vascular e angiogênese patológica. Foi mostrado que cIAP-1 é essencial para manter a sobrevivência da célula endotelial e homeostase do vaso sanguíneo durante o desenvolvimento vascular (Santoro *e outros*, *Nature Genetics* 39:1397 (2007)). Como tal, cIAP-1 pode desempenhar um papel importante no controle da angiogênese e homeostase do vaso sanguíneo durante embriogênese, regeneração e tumorigênese.

[009]A apoptose não é um processo simples, ao invés disto, está envolvido com várias vias de sinalização diferentes, algumas vezes interconectadas, conduzindo à degradação celular. As vias envolvidas em uma forma específica de apoptose dependem de muitos fatores, tais como, a carga ou cargas que iniciam o processo. Outros fatores incluem a ativação ou superativação dos receptores específicos, tais como, a ativação dos receptores de “morte” pelo fator alfa de necrose tumoral (TNF α), ligante de indução de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral (TRAIL ou Apo2L), ou ligante FAS. Outro fator determinante é o tipo de célula que está envolvido, uma vez que vias de sinalização diferentes são mostradas para as assim chamadas células do tipo I e tipo II após ativação do receptor de Fas ou TNF α .

[0010]TRAIL (Apo2L) mostrou ser um indutor seletivo e potente da apoptose nas células cancerígenas (porém não nas células normais) quando da ligação a cada um dos dois receptores pró-apoptóticos de TRAIL, TRAIL-R1 (ou DR4) (Pan *e outros*, *Science* 276:111 (1997)) ou TRAIL-R2 (KILLER, ou DR5) (Wu *e outros*, *Nat. Genet.* 17:141-143 (1997); Pan *e outros*, *Science* 277:815 (1997); Walczak *e outros*, *EMBO J.* 16:5386 (1997)). A ativação dos receptores de morte pró-apoptótica por TRAIL induz a formação do complexo de sinalização de indução de morte (DISC), que consiste no receptor FADD como um adaptador (Kischkel *e outros*, *Immunity* 12:611 (2000); Kuang *e outros*, *J. Biol. Chem.* 275:25065 (2000)), e caspase-8 como uma caspase iniciadora. Uma vez que o DISC é formado, a caspase-8 é autoproc-

sada e ativada por proximidade induzida (Medema e outros, *EMBO J.* 16:2794 (1997); Muzio e outros, *J. Biol. Chem.* 273:2926 (1998)).

[0011]TRAIL gerou interesse significativo como agente terapêutico em potencial (French e outros, *Nat. Med.* 5:146 (1999)) em razão de seu alvejamento seletivo das células cancerígenas, considerando-se que a maioria das células normais parecem ser resistentes ao TRAIL (Ashkenazi e outros, *Science* 281:1305 (1998); Walczak e outros, *Nat. Med.* 5:157 (1999)). A administração sistêmica de TRAIL provou ser segura e eficaz no extermínio de tumores da xenoenxertados da mama e cólon e prolongamento da sobrevivência em camundongos (Walczak e outros, *Nat. Med.* 5:157 (1999)). Embora TRAIL possa exterminar especificamente muitos tipos de células cancerígenas, muitos outros mostram resistência ao TRAIL (Kim e outros, *Clin. Cancer Res.* 6:335 (2000); Zhang e outros, *câncer Res.* 59:2747 (1999)). Além disto, as células cancerígenas foram exterminadas por aplicação dos anticorpos (monoclonal ou policlonal) que especificamente reconheceram tanto TRAIL-R1 quanto TRAIL-R2.

[0012]Vários mecanismos foram identificados como fatores em potencial responsáveis pela resistência ao TRAIL. Tais mecanismos existem em vários níveis, incluindo ao nível do receptor, nível de mitocôndrias, nível pós mitocôndrias e no nível de DISC. Por exemplo, a perda da expressão de caspase-8 (Teitz e outros, *Nat. Med.* 6:529 (2000); Griffith e outros, *J. Immunol.* 161:2833 (1998)), ou alta expressão da proteína inibidora de FLICE celular (cFLIP) (Kim e outros, *Clin. Cancer Res.* 6:335 (2000); Zhang e outros, *câncer Res.* 59:2747 1999; Kataoka e outros, *J. Immunol.* 161:3936 (1998)) torna as células cancerígenas resistentes ao TRAIL. Yeh e outros mostraram que fibroblastos embrionários de camundongo deficientes de cFLIP são especificamente sensíveis à apoptose mediada pelo receptor (Yeh e outros, *Immunity* 12:533 (2000)). Inúmeras variantes de recomposição de cFLIP são conhecidas, incluindo uma variante de recomposição curta, cFLIP-S, e uma variante

de recomposição mais longa, cFLIP-L. Foi demonstrado que os fibroblastos embrionários de camundongo deficientes de cFLIP se tornaram resistentes à apoptose induzida por TRAIL como resultado da transdução mediada por retrovirais de cFLIP-S (Bin e outros, *FEBS Lett.* 510:37 (2002)).

[0013]Embora TRAIL represente um candidato potencialmente promissor para ativação do receptor de morte seletiva do tumor (isto é, ele induz apoptose preferivelmente nas células tumorais, porém não nos tecidos normais), muitas células cancerígenas são resistentes aos medicamentos de indução de apoptose, conforme discutido acima. Como resultado, o tratamento com tais medicamentos frequentemente requer co-tratamento com irradiação e/ou substâncias químicas citotóxicas para obtenção de um efeito terapêutico. Contudo, ambas a radiação e quimioterapia possuem efeitos colaterais significativos e são geralmente evitadas, caso possível.

[0014]Assim, existe a necessidade de um agente que possa sensibilizar seletiva e eficazmente as células tumorais para medicamentos seletivos de indução de apoptose, tais como, TRAIL ou anticorpos de receptor de TRAIL, sem também sensibilizarem as células normais circundantes. Tal agente também seria útil para reduzir ou prevenir a resistência ao medicamento geralmente associada ao uso dos medicamentos cancerígenos apoptóticos mediados por receptor, assim aperfeiçoando sua eficácia e eliminando a necessidade das terapias de combinação.

[0015]Recentemente, Smac/DIABLO (segundo ativador derivado de mitocôndrios de caspases) foi identificado como uma proteína liberada dos mitocôndrios no citosol, em resposta aos estímulos apoptóticos (Budihardjo e outros, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 15:269 (1999); Du e outros, *Cell* 102:33 (2000)). Smac é sintetizado com uma sequência de alvejamento de mitocôndrios de terminal N que é proteoliticamente removida durante maturação no polipeptídeo maduro. Smac mostrou interagir diretamente com XIAP e outros IAPs e interrompe sua ligação com as caspases e facilita a ativação da caspase. Smac é um inibidor endógeno potente de XIAP.

[0016]Estruturas de alta resolução, tridimensionais e experimentais (3D) do domínio BIR3 de XIAP no complexo com a proteína Smac e peptídeo foram determinadas recentemente (Sun e outros, *J. Biol. Chem.* 275:36152 (2000); Wu e outros, *Nature* 408:1008 (2000)) (Figure 1). O tetrapeptídeo de término N de Smac (Ala-Val-Pro-Ile, ou AVPI (SEQ ID NO:1)) reconhece uma ranhura de superfície no domínio BIR3 de XIAP através de várias interações de ligação de hidrogênio e contatos de van der Waals. A interação entre BIR3 e caspase-9 também mostrou envolver quatro resíduos (Ala-Thr-Pro-Phe, ou ATPF (SEQ ID NO:2)) nos terminos amino da subunidade pequena de caspase-9 para a mesma ranhura de superfície no domínio BIR3. Vários estudos recentes demonstraram convincentemente que Smac promove a atividade catalítica de caspase-9 por competição com caspase-9 para a mesma ranhura de ligação na superfície do domínio BIR3 (Ekert e outros, *J. Cell Biol.* 152:483 (2001); Srinivasula e outros, *Nature* 410:112 (2001)).

[0017]Diferente da maioria das interações proteína-proteína, a interação Smac-XIAP é mediada por apenas quatro resíduos de aminoácido na proteína Smac e uma ranhura de superfície bem definida no domínio BIR3 de XIAP. O valor K_d de AVPI do peptídeo de Smac (SEQ ID NO:1) para XIAP BIR3 ($K_d = 0,4 \mu\text{M}$) é essencialmente o mesmo que o da proteína Smac madura ($K_d = 0,42 \mu\text{M}$). Este sítio de interação bem definido é ideal para o projeto de não peptídeo, moléculas pequenas semelhantes a medicamento que imitam a ligação de Smac ao XIAP.

[0018]Um peptídeo de Smac permeável a célula, que consiste nos primeiros quatro resíduos de aminoácido (AVPI (SEQ ID NO:1)) do término N de Smac aprisionado a um peptídeo veículo para facilitar a distribuição intracelular, foi mostrado recentemente para sensibilizar várias células tumorais *in vitro* e células de glioma maligno *in vivo* para apoptose induzida por ligação de receptor de extermínio ou medicamentos citotóxicos (Fulda e outros, *Nature Med.* 8:808 (2002)). De modo importante, este peptídeo de Smac melhorou fortemente a atividade antitumoral de

Apo2L/TRAIL em um modelo de xenoinxerto de glioma maligno intracraniano *in vivo*. A erradicação completa dos tumores estabilizados e sobrevivência dos camundongos foi apenas obtida quando do tratamento combinado com peptídeo de Smac e Apo2L/TRAIL. O peptídeo de Smac não possui toxicidade detectável com relação ao tecido cerebral normal que seja significativa.

[0019]Um segundo estudo independente recente também mostrou peptídeos consistindo nos primeiros quatro a oito resíduos de aminoácido do término N de Smac aprisionado com relação a um peptídeo veículo diferente melhorou a indução da apoptose e os efeitos antiproliferativos de longo prazo dos diversos medicamentos quimioterapêuticos, incluindo paclitaxel, etoposídeo, SN-38, e doxorubicina em MCF-7 e outras linhagens de células cancerígenas de mama humanas (Arnt e outros, *J. Biol. Chem.* 277:44236 (2002). Este estudo mostrou, conclusivamente, que XIAP e cIAP-1 são os salvos moleculares primários para estes peptídeos nas células.

[0020]Um terceiro estudo mostrou que um peptídeo de Smac dos primeiros sete resíduos de término N aprisionado para poliarginina restaurou a atividade do apoptossoma e reverteu a resistência à apoptose em células H460 cancerígenas de pulmão de célula não pequena (Yang e outros, *câncer Res.* 63:831 (2003)). XIAP mostrou ser responsável pelo defeito na atividade do apoptossoma e supressão da atividade da caspase nas células H460. Quando usado em combinação com a quimioterapia, o peptídeo de Smac permeável à célula regrediu o crescimento do tumor *in vivo* com pouca toxicidade ao murino. Tomados em conjunto, estes estudos independentes recentes sugerem fortemente que um mimético de Smac permeável a célula, estável, potente pode ter potencial terapêutico grande para o tratamento de câncer de mama em seres humanos e outros tipos de câncer.

[0021]Inibidores à base de peptídeo são ferramentas úteis para elucidar a função antiapoptótica dos IAPs e o papel dos IAPs na resposta das células cancerígenas aos agentes quimioterapêuticos. Porém os inibidores à base de peptídeo em

geral possuem limitações intrínsecas como agentes terapêuticos potencialmente úteis. Estas limitações incluem sua fraca permeabilidade à célula e fraca estabilidade *in vivo*. Na realidade, nestes três estudos publicados empregando inibidores de peptídeo à base de Smac, os peptídeos tinham de ser fundidos aos peptídeos veículo para tornar os mesmos relativamente permeáveis à célula.

[0022]De modo a superar as limitações intrínsecas dos inibidores à base de peptídeo, a presente invenção envolve o projeto de miméticos de Smac conformacionalmente contido.

Sumário da Invenção

[0023]É geralmente aceito que a incapacidade das células cancerígenas ou de suas células de suporte de sofrerem apoptose em resposta às lesões genéticas ou exposição aos indutores de apoptose (tais como, agentes anticâncer e radiação) é um fator principal no início e progressão do câncer. Acredita-se que a indução da apoptose nas células cancerígenas ou suas células de suporte (por exemplo, células neovasculares na vasculatura tumoral) seja um mecanismo universal de ação para virtualmente todos os medicamentos terapêuticos anticâncer efetivos ou terapias de radiação no mercado ou em prática atualmente. Uma razão para a incapacidade de uma célula de sofrer apoptose é a expressão aumentada e acúmulo de IAPs.

[0024]A presente invenção contempla que a exposição dos animais que sofrem de câncer ou outros transtornos hiperproliferativos ou doenças associadas à desregulação da apoptose as quantidades terapêuticamente eficazes de medicamento(s) (por exemplo, moléculas pequenas) que inibem a(s) função(ões) de IAPs exterminarão as células doentes ou células de suporte completas (aquelas células cuja sobrevivência contínua depende da superatividade ou superexpressão dos IAPs) e/ou tornam tais células uma população mais suscetível à atividade de indução de morte celular dos medicamentos terapêuticos cancerígenos ou terapias de radiação. A presente invenção contempla que os inibidores de IAPs atingem uma necessidade

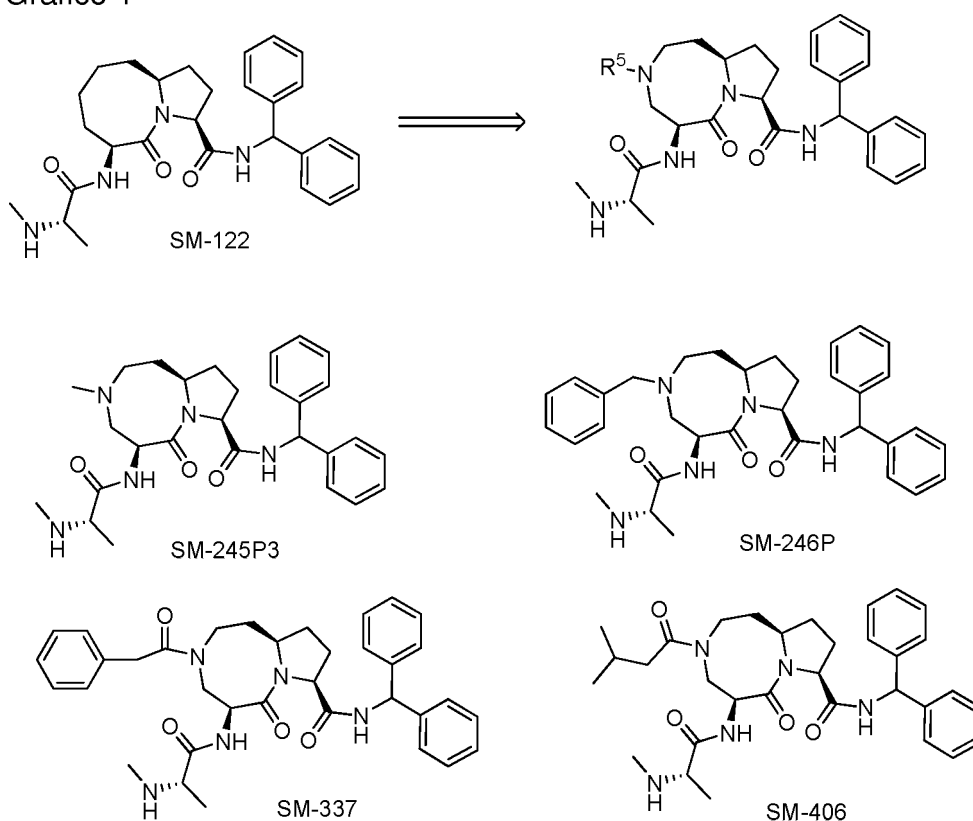
não satisfeita para o tratamento de múltiplos tipos de câncer, tanto quando administrados como monoterapia para induzir apoptose nas células cancerígenas dependentes da função de IAP ou quando administrados em uma relação temporal com outros medicamentos terapêuticos que induzem a morte da célula cancerígena ou terapias de radiação, de modo a render uma proporção maior de células cancerígenas ou células de suporte suscetíveis à execução do programa de apoptose em comparação à proporção correspondente de células e um animal tratado apenas com medicamento terapêutico anticâncer ou terapia de radiação apenas.

[0025]A presente invenção também contempla que o tratamento de animais que sofrem de doenças associadas à célula endotelial (por exemplo, angiogênese tumoral, retinopatias e aterosclerose) com quantidades terapeuticamente eficazes de medicamento(s) (por exemplo, moléculas pequenas) que inibem a função(ões) dos IAPs (por exemplo, cIAP-1) pode prevenir ou inibir angiogênese e interromper a homeostase do vaso sanguíneo durante desenvolvimento vascular em condições patológicas. Transtornos específicos que podem ser tratados com os compostos da invenção incluem degeneração macular, artrite reumatóide, psoríase, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, rejeição de enxerto córneo, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolenticular, rubeose, síndrome de Osler-Webber, angiogênese miocárdica, neovascularização da placa, telangiectasia, articulações hemofílicas, angiofibroma, granulação de ferida, adesões intestinais, aterosclerose, escleroderma e cicatrizes hipertróficas.

[0026]Os depositantes verificaram que a inserção de NR⁵ no sistema de anel bicíclico possui determinada influência inesperada na ligação com XIAP, quando comparada aos análogos carbocíclicos (por exemplo, SM-122) (Gráfico 1). Por exemplo, a afinidade de ligação ao XIAP BIR3 e a atividade celular nas linhagens de célula cancerígenas MDA-MB-231 e SK-OV-3 de SM-245P3 (R⁵ = Me) e SM-246P (R⁵ = Bn) são inferiores aquelas de SM-122. Surpreendentemente, a afinidade de

ligação ao XIAP BIR3 e a atividade celular em MDA-MB-231 e linhagens de células cancerígenas SK-OV-3 de SM-337 ($R^5 = \text{COCH}_2\text{Ph}$) e SM-406 ($R^5 = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) são iguais ou melhores que de SM-122. Além de determinadas propriedades biológicas, os depositantes verificaram que SM-406 e outros análogos correlatos mostram um aperfeiçoamento inesperado na biodisponibilidade em relação ao SM-122.

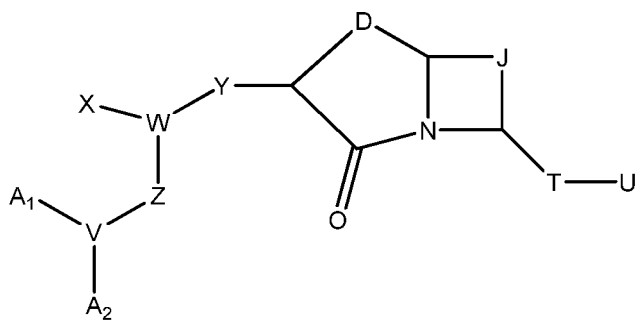
Gráfico 1



[0027] Os depositantes também verificaram que os compostos da presente invenção, quando combinados com outros agentes anticâncer (por exemplo, Tykerb®, taxotere, gemcitabina, mitoxantrona, etoposídeo) revelam aperfeiçoamentos inesperados na atividade *in vitro* nas linhagens de células cancerígenas. Além disto, os depositantes verificaram que os compostos da presente invenção, quando combinados com outros agentes anticâncer (por exemplo, Tykerb®, taxotere, gemcitabina) revelam reduções surpreendentes no volume médio do tumor nos modelos de xenoinxerto de câncer *in vivo*. Assim, em determinadas modalidades da inven-

ção, o tratamento em combinação dos animais com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da presente invenção e um curso de um agente anticâncer ou procedimentos de radiação produz uma resposta tumoral maior e benefício clínico em tais animais, em comparação aos animais tratados com o composto ou medicamentos/radiação anticâncer sozinhos. Colocado de outra forma, uma vez que os compostos da presente invenção diminuem o limite apoptótico de todas as células que expressam IAPs, a proporção das células que executam sucessivamente o programa de apoptose, em resposta à atividade de indução da apoptose dos medicamentos/radiação anticâncer é aumentada. Alternativamente, os compostos da presente invenção podem ser usados para permitir administração de uma dose mais baixa e, portanto menos tóxica e mais tolerável de um agente anticâncer e/ou radiação para produzir a mesma resposta tumoral/benefício clínico que a dose convencional do agente anticâncer/radiação sozinhos. Uma vez que as doses para todos os medicamentos anticâncer aprovados e tratamentos de radiação são conhecidos, a presente invenção contempla as várias combinações dos mesmos com os compostos da presente invenção. Também, uma vez que os compostos da presente invenção atuam pelo menos em parte pela inibição dos IAPs, a exposição das células cancerígenas e células de sustentação às quantidades terapêuticamente eficazes dos compostos pode ser ligada temporalmente para coincidir com as tentativas das células de executar o programa de apoptose em resposta ao agente anticâncer ou terapia de radiação. Assim, em algumas concretizações, a administração das composições da presente invenção, em conexão com determinadas relações temporais, provê práticas terapêuticas especialmente eficazes.

[0028]A presente invenção se refere aos miméticos dos miméticos de SMac que são úteis para inibir a atividade das proteínas IAP e entre outros aumentar a sensibilidade das células aos indutores de apoptose. Em uma modalidade específica, os miméticos de Smac são compostos da fórmula I:



onde:

A₁ e A₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e alquila opcionalmente substituída, onde A₂ estará ausente quando V for O;

V é selecionado do grupo consistindo em N, CH e O;

W é selecionado do grupo consistindo em CH e N;

X é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila C₁₋₃ opcionalmente substituída;

Y é selecionado do grupo consistindo em CONH, NHCO, C(O)O, OC(O), (CH₂)₁₋₃, onde um ou mais grupos CH₂ podem ser substituídos por O, S, ou NR¹, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

Z é (CR¹R²)_r;

D é (CR¹R²)_n-NR⁵-(CR³R⁴)_m;

J é selecionado do grupo consistindo em alquilenila opcionalmente substituída
da e
(CR¹R²)_p-R⁶-(CR³R⁴)_q;

T é selecionado do grupo consistindo em C=O, C=S, C=NR¹, S, S=O, SO₂, O, NR¹, CR¹R², carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

U é selecionado do grupo consistindo em H, NR¹R², N(R¹)COR⁷, OR¹, SR¹, alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída e heteroarila;

n, m, p e q são independentemente selecionados do grupo consistindo em 0-

5;

r é 0-3;

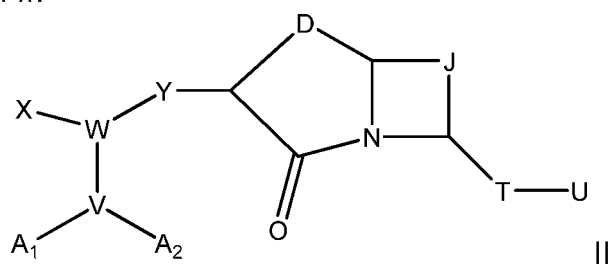
R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

R^5 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, heteroalquila opcionalmente substituída, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e COR^7 ;

R^6 é selecionado do grupo consistindo em O, S, NR^1 , CR^1R^2 , $C=O$, $C=S$ e $C=NR^1$; e

R^7 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; ou um sal farmaceuticamente aceitável ou promedicamento do mesmo.

[0029] Em outra modalidade, miméticos de Smac são compostos apresentando a fórmula geral II:



onde:

A_1 e A_2 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e alquila opcionalmente substituída, onde A_2 estará ausente quando V for O;

V é selecionado do grupo consistindo em N, CH e O;

W é selecionado do grupo consistindo em CH e N;

X é alquila C₁₋₃ opcionalmente substituída;

Y é selecionado do grupo consistindo em CONH, C(O)O, (CH₂)₁₋₃ onde um ou mais grupos CH₂ podem ser substituídos por O, S, ou NR¹, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

D é (CR¹R²)_n-NR⁵-(CR³R⁴)_m;

J é selecionado do grupo consistindo em alquilenila opcionalmente substituída e (CR¹R²)_p-R⁶-(CR³R⁴)_q;

T é selecionado do grupo consistindo em C=O, C=S, C=NR¹, S, O, NR¹, CR¹R², carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

U é selecionado do grupo consistindo em H, NR¹R², OR¹, SR¹, alquila opcionalmente substituída e arila opcionalmente substituída;

n, m, p e q são independentemente selecionados dentre 0-5;

R¹, R², R³ e R⁴ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

R⁵ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, heteroalquila opcionalmente substituída, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e COR⁷;

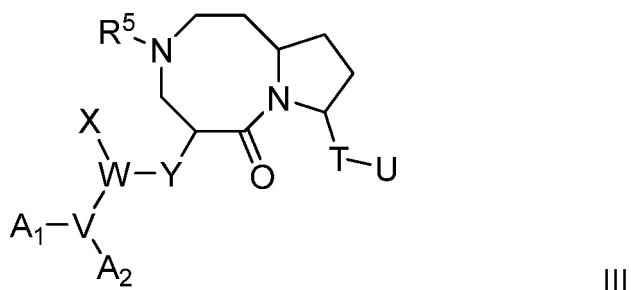
R⁶ é selecionado do grupo consistindo em O, S, NR¹, CR¹R², C=O, C=S e C=NR¹;

R⁷ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou promedicamento do mesmo.

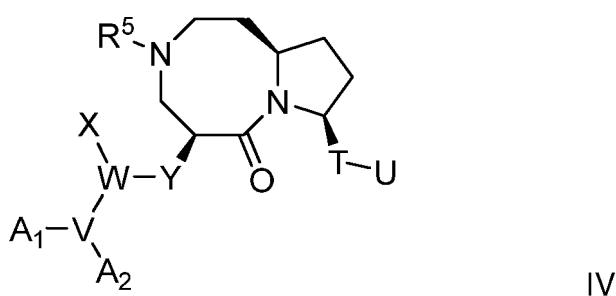
[0030] Em uma modalidade, os substituintes opcionais não incluem ácido carboxílico, cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila, halo, hidroxila ou haloalquila, ou arila opcionalmente substituída com um grupo arila, e um grupo heterocíclico opcionalmente substituído não inclui oxopiperizinila.

[0031] Em outra modalidade específica, miméticos de Smac são compostos da fórmula III:



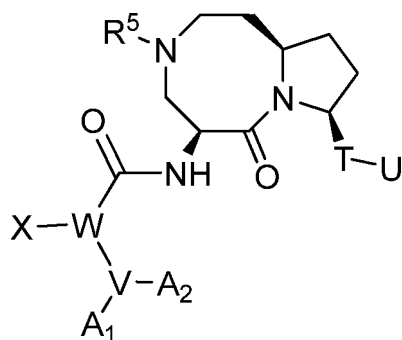
onde A₁, A₂, V, W, X, Y, R⁵, T e U apresentam os significados conforme descritos acima para fórmula I; ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou promedicamentos dos mesmos.

[0032] Em outra modalidade específica, miméticos de Smac são compostos da fórmula IV:



onde A₁, A₂, V, W, X, Y, R⁵, T e U apresentam os significados conforme descritos acima para fórmula I; ou um sal farmaceuticamente aceitável ou promedicamento do mesmo.

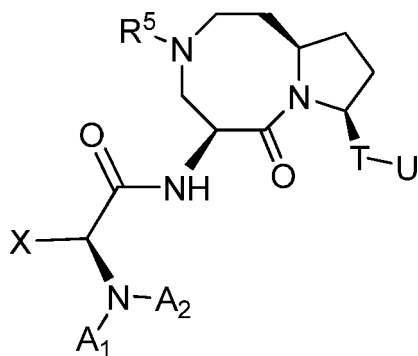
[0033] Em outra modalidade específica, miméticos de Smac são compostos da fórmula V:



V

onde A_1 , A_2 , V , W , X , R^5 , T e U apresentam os significados conforme descritos acima para fórmula I; ou um sal farmaceuticamente aceitável ou promedicamento do mesmo.

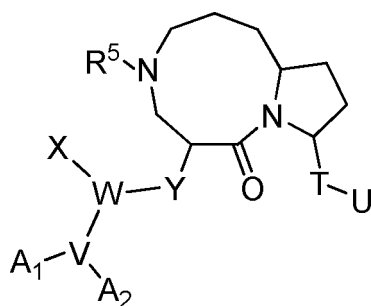
[0034] Em outra modalidade específica, miméticos de Smac são compostos da fórmula VI:



VI

onde A_1 , A_2 , R^5 , T e U apresentam os significados conforme descritos acima para fórmula I, e X é alquila opcionalmente substituída; ou um sal farmaceuticamente aceitável ou promedicamento do mesmo.

[0035] Em outra modalidade específica, miméticos de Smac são compostos da fórmula VII:

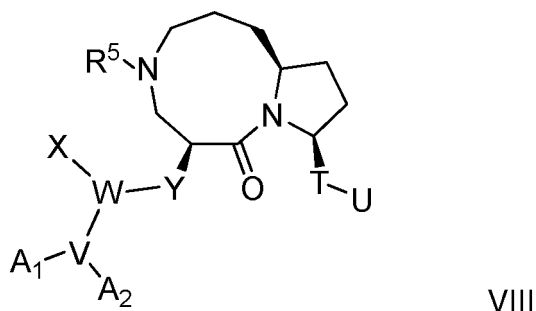


VII

onde A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T e U possuem os mesmos significados confor-

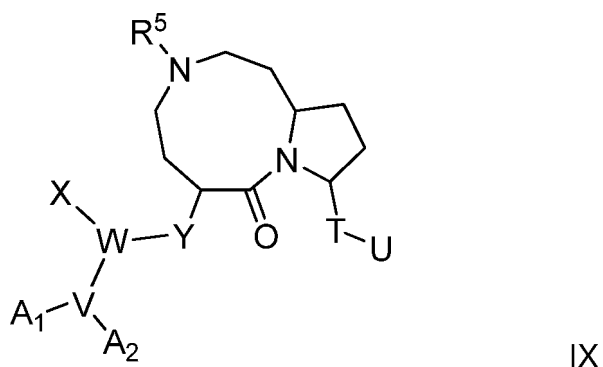
me descritos acima para fórmula I; ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-medicamento do mesmo.

[0036]Em outra modalidade específica, miméticos de Smac são compostos da fórmula VIII:



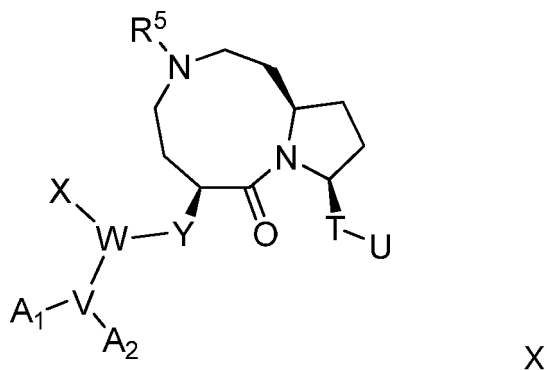
onde A₁, A₂, V, W, X, Y, R⁵, T e U possuem os mesmos significados conforme descritos acima para fórmula I; ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-medicamento do mesmo.

[0037]Em outra modalidade específica, miméticos de Smac são compostos da fórmula IX:



onde A₁, A₂, V, W, X, Y, R⁵, T e U possuem os mesmos significados conforme descritos acima para fórmula I; ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-medicamento do mesmo.

[0038]Em outra modalidade específica, miméticos de Smac são compostos da fórmula X:



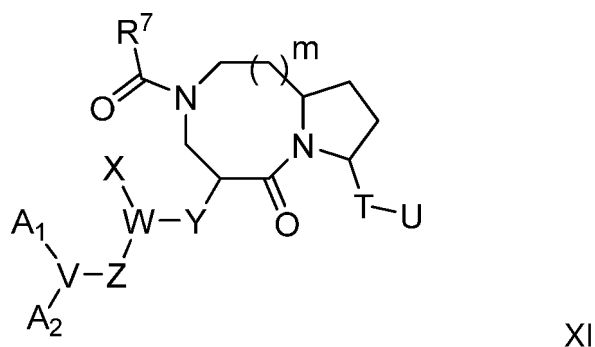
onde A₁, A₂, V, W, X, Y, R⁵, T e U possuem os mesmos significados conforme descritos acima para fórmula I; ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-medicamento do mesmo.

[0039]A invenção se refere aos compostos representados pelas fórmulas I-X que são inibidores da proteínas IAP. A invenção se refere ao emprego dos compostos da invenção de modo a induzir apoptose nas células e inibir angiogênese. A invenção também se refere ao emprego dos compostos da invenção para sensibilizar as células aos indutores de apoptose. Os compostos são úteis para o tratamento, melhora ou prevenção dos transtornos sensíveis à indução de morte apoptótica da célula, por exemplo, transtornos caracterizados por desregulação da apoptose, incluindo doenças hiperproliferativas tais como, câncer. Em determinadas modalidades, os compostos podem ser usados para tratar, melhorar ou prevenir o câncer, isto é caracterizados pela resistência às terapias contra o câncer (por exemplo, aqueles que são quimiorresistente, resistentes à radiação, resistentes aos hormônios e semelhantes). Em outras modalidades, os compostos podem ser usados para tratar doenças hiperproliferativas caracterizadas por superexpressão dos IAPs. Em outras modalidades, os compostos podem ser usados como um método para prevenção ou inibição de angiogênese em animais que necessitem.

[0040]A presente invenção provê composições farmacêuticas compreendendo compostos das fórmulas I-X em uma quantidade terapeuticamente eficaz, de modo a induzir apoptose nas células ou sensibilizar as células aos indutores de apoptose.

[0041]A invenção provê, adicionalmente, kits compreendendo um composto da fórmula I e instruções para administração do composto a um animal. Os kits podem conter, opcionalmente, outros agentes terapêuticos, por exemplo, agentes anti-câncer ou agentes moduladores de apoptose.

[0042]A presente invenção também provê processo para preparação de um composto da fórmula XI:



onde

A₁ e A₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e alquila opcionalmente substituída, onde A₂ estará ausente quando V for O;

V é selecionado do grupo consistindo em N, CH e O;

W é selecionado do grupo consistindo em CH e N;

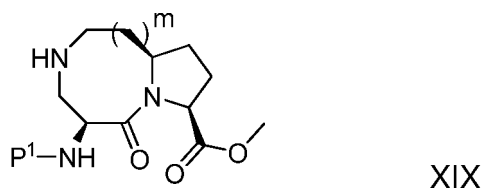
X é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila C₁₋₃ opcionalmente substituída;

Y é selecionado do grupo consistindo em CONH, NHCO, C(O)O, OC(O), (CH₂)₁₋₃, onde um ou mais grupos CH₂ podem ser substituídos por O, S, ou NR¹, ari-la opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

Z é (CR¹R²)_r;

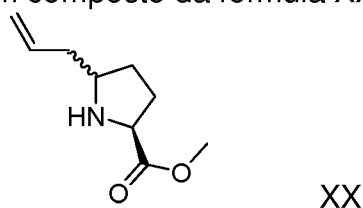
T é selecionado do grupo consistindo em C=O, C=S, C=NR¹, S, S=O, SO₂, O, NR¹, CR¹R², carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, ari-la opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

U é selecionado do grupo consistindo em H, NR¹R², N(R¹)COR⁷, OR¹, SR¹,

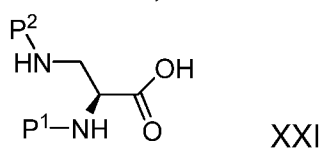


onde m é 1 ou 2, e P^1 é um grupo de proteção amina compreendendo:

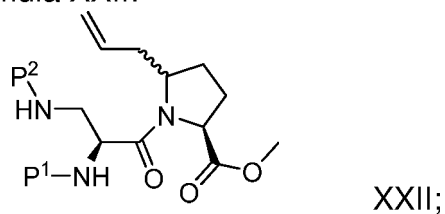
a) condensação de um composto da fórmula XX:



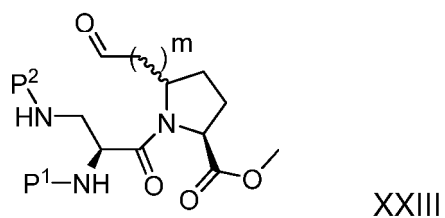
com um composto da fórmula XXI,



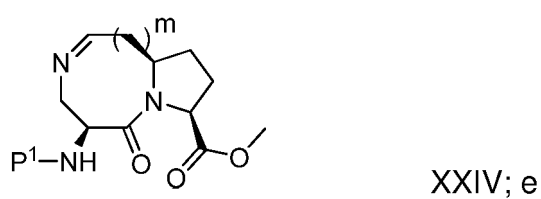
onde P^1 e P^2 são grupos de proteção amina e P^1 não é igual a P^2 , para fornecer um composto da fórmula XXII:



b) conversão do alceno da fórmula XXII em um aldeído, para fornecer um composto da fórmula XXIII:



c) remoção de P^2 de um composto da fórmula XXIII para fornecer um composto da fórmula XXIV:



d) redução da ligação dupla de C=N de um composto da fórmula XXIV, para fornecer um composto da fórmula XIX.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0043]A figura 1 é um gráfico ilustrando a atividade antitumor de SM-406 (AT-406) em um modelo de xenoenxerto de câncer de mama.

[0044]A figura 2 é um gráfico ilustrando a atividade antitumor de SM-406 (AT-406) e taxotere em um modelo de xenoenxerto de câncer de próstata.

[0045]A figura 3 é um gráfico ilustrando a atividade antitumor de SM-406 (AT-406) e Tykerb® em um modelo de xenoenxerto de câncer de próstata.

[0046]A figura 4 é um gráfico ilustrando a atividade antitumor de SM-406 (AT-406) e taxotere em um modelo de xenoenxerto de câncer de mama.

[0047]A figura 5 é um gráfico ilustrando a atividade antitumor de SM-406 (AT-406) e Tykerb® em um modelo de xenoenxerto de câncer de mama.

[0048]A figura 6 é um gráfico ilustrando a atividade antitumor de SM-406 (AT-406) e gemcitabina em um modelo de xenoenxerto de câncer pancreático.

[0049]A figura 7 é um gráfico ilustrando estudos de otimização de programação de dose de SM-406 (AT-406) em um modelo de xenoenxerto de câncer de mama.

[0050]A figura 8 é um gráfico ilustrando a inibição do desenvolvimento da célula por SM-406 na linhagem de célula de câncer de mama MDA-MB-231 e linhagens de célula de câncer ovariano SK-OV-3 e OVCAR-4 e linhagem de célula de câncer de melanoma SK-Mel-2.

[0051]A figura 9 é um gráfico ilustrando a inibição do desenvolvimento da célula por SM-406 em linhagens de células de leucemia HL-60 e SR.

[0052]A figura 10 é um gráfico ilustrando a inibição do desenvolvimento da célula por SM-406 em linhagens de células de câncer de mama em seres humanos BT-549, MDA-MB-415, SUM-159, MDA-MB-468, MDA-MB-453 e 2LMP.

[0053]A figura 11 é um gráfico ilustrando a inibição do desenvolvimento da célula de TNF α em combinação com SM-406 em linhagem de célula de câncer de mama em seres humanos MDA-MB-436.

[0054]A figura 12 é um gráfico ilustrando a inibição do desenvolvimento da célula frTNF α em combinação com SM-406 em linhagem de célula de câncer de mama em seres humanos SUM-159.

[0055]A figura 13 é um gráfico ilustrando a inibição do desenvolvimento da célula por TRAIL em combinação com SM-406 em linhagem de célula pancreática em seres humanos Panc-1.

[0056]A figura 14 é um gráfico ilustrando a inibição do desenvolvimento da célula por TRAIL em combinação com SM-406 em linhagem de célula de câncer de mama em seres humanos MDA-MB-231(2LMP).

[0057]A figura 15 é um gráfico ilustrando a inibição do desenvolvimento da célula por gemcitabina em combinação com SM-406 em linhagem de célula pancreática em seres humanos Panc-1.

[0058]A figura 16 é um gráfico ilustrando a inibição do desenvolvimento da célula por mitoxantrona em combinação com SM-406 em linhagem de célula pancreática em seres humanos Panc-1.

[0059]A figura 17 é um gráfico ilustrando a inibição do desenvolvimento da célula por SM-406 em combinação com roscovitina (Ros) na linhagem de célula de próstata de seres humanos PC3.

[0060]A figura 18 é um gráfico ilustrando a inibição do desenvolvimento da célula de taxotere (TXT) em combinação com SM-406 em linhagem de célula de câncer de mama em seres humanos MDA-MB-453.

[0061]A figura 19 é um gráfico ilustrando a inibição do desenvolvimento da célula de VP-16 em combinação com SM-406 em linhagem de célula pancreática em seres humanos Panc-1.

[0062]A figura 20 é uma figura ilustrando o efeito dos miméticos de SMac em uma proteína cIAP-1 nas células cancerígenas MDA-MB-231.

[0063]A figura 21 é uma figura ilustrando o efeito dos miméticos de SMac nas proteínas cIAP-1/2 nas células cancerígenas SK-OV-3.

[0064]A figura 22 é uma figura ilustrando a indução da apoptose por SM-406 em células de câncer de mama MDA-MB-231.

[0065]A figura 23 é uma figura ilustrando a indução da apoptose por SM-406 em células de câncer ovarianas SK-OV-3.

[0066]A figura 24 é uma figura ilustrando a indução da apoptose por SM-406 em células de câncer pancreáticas Panc-1.

[0067]A figura 25 é um gráfico ilustrando a inibição do crescimento do tumor por SM-406 no modelo xenográfico MDA-MB-231 de câncer de mama em seres humanos em camundongos imunodeficientes combinados graves (SCID).

[0068]A figura 26 é um gráfico ilustrando a inibição do crescimento do tumor por SM-406 no modelo de xenoenxerto PC-3 de câncer de próstata em seres humanos em camundongos nus.

[0069]A figura 27 é um gráfico ilustrando a inibição do crescimento do tumor por SM-406 no modelo de xenoenxerto 2LMP de câncer de mama em seres humanos em camundongos nus.

[0070]A figura 28 é uma série de gráficos ilustrando as curvas de ligação competitivas de SM-406 e SM-428 para domínios BIR3 dos quatro elementos das proteínas IAPs ((A) XIAP; (B) cIAP1; (C) cIAP2; (D) ML-IAP) conforme determinado empregando um ensaio de ligação com base na polarização por fluorescência.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0071]A presente invenção se refere aos compostos conformacionalmente contidos representados pelas fórmulas I-X, que são miméticos de SMac e funcionam como inibidores dos IAPs. Estes compostos sensibilizam as células aos indutores de

apoptose e, em alguns casos, propriamente, induzem a apoptose por inibição dos IAPs. Portanto, a invenção se refere aos métodos de sensibilização das células aos indutores de apoptose e aos métodos de indução de apoptose nas células, compreendendo contato das células com um composto das fórmulas I-X sozinho ou em combinação com um indutor de apoptose. A invenção se refere, adicionalmente, aos métodos de tratamento, melhora ou prevenção dos transtornos em um animal, transtornos estes sensíveis à indução da apoptose compreendendo administração ao animal de um composto das fórmulas I-X e um indutor de apoptose. Tais transtornos incluem aqueles caracterizados pela desregulação da apoptose e aqueles caracterizados pela superexpressão dos IAPs. A invenção se refere, adicionalmente, aos métodos para prevenção ou inibição da angiogênese em um animal que necessite dos mesmos compreendendo administração a um animal de um composto das fórmulas I-X.

[0072]O termo “proteínas IAP,” conforme empregado no presente documento se refere a qualquer elemento conhecido do Inibidor da família das Proteínas Apoptóticas, incluindo, porém não limitado ao XIAP, cIAP-1, cIAP-2, ML-IAP, HIAP, TSIAP, KIAP, NAIP, survivina, livina, ILP-2, apolon e BRUCE.

[0073]O termo “superexpressão dos IAPs,” conforme empregado no presente documento se refere a um nível elevado (por exemplo, nível aberrante) de RNAs codificando proteína(s) IAP nas células em comparação às células patológicas expressando níveis basais de RNAs codificando proteínas IAP ou possuindo níveis basais de proteínas IAP. Os métodos para detecção dos níveis de RNAs codificando proteínas IAP ou níveis de proteínas IAP em uma célula incluem, porém não estão limitados ao Western blotting usando anticorpos de proteína IAP, métodos imunistoquímicos e métodos de ampliação de ácido nucléico ou deleção de RNA direto. Tão importante quanto o nível absoluto de proteínas IAP nas células é a determinação que elas superexpressam as proteínas IAP, assim também é o nível rela-

tivo das proteínas IAP para outras moléculas de sinalização pró-apoptóticas (por exemplo, proteínas da família Bcl-2 pró-apoptóticas) dentro de tais células. Quando o equilíbrio destas duas for tal que, não fossem os níveis das proteínas de IAP, as moléculas de sinalização pró-apoptóticas seriam suficientes para fazer com que as células executassem o programa de apoptose e morressem, ditas células seriam dependentes das proteínas IAP para sua sobrevivência. Em tais células, a exposição a uma quantidade eficaz de inibição de um inibidor da proteína IAP seria suficiente para fazer com que as células executassem o programa de apoptose e morressem. Assim, o termo “superexpressão de uma proteína IAP” também se refere às células que, devido aos níveis relativos de sinais pró-apoptóticos e sinais antiapoptóticos, sofrem apoptose em resposta à inibição das quantidades eficazes dos compostos que inibem a função das proteínas IAP.

[0074]Os termos “agente anticâncer” e “medicamento anticâncer” conforme usados no presente documento se referem a quaisquer agentes terapêuticos (por exemplo, compostos quimioterapêuticos e/ou compostos terapêuticos moleculares), terapias de radiação ou intervenções cirúrgicas usados no tratamento das doenças hiperproliferativas, tais como, câncer (por exemplo, em mamíferos).

[0075]O termo “promedicamento” conforme empregado no presente documento se refere a um derivado farmacologicamente inativo de uma molécula de “promedicamento” que requer biotransformação (por exemplo, tanto espontânea quanto enzimática) dentro do sistema fisiológico para distribuir ou para converter (por exemplo, enzimática, fisiológica, mecânica, eletromagneticamente) o promedicamento no medicamento ativo. Promedicamentos são projetados para superar os problemas associados à estabilidade, toxicidade, falta de especificidade ou biodisponibilidade limitada. Promedicamentos exemplares compreendem uma molécula de medicamento ativo propriamente e um grupo de mascaramento químico (por exemplo, um grupo de suprime reversivelmente a atividade do medicamento). Alguns me-

dicamentos preferidos são variações ou derivados de compostos que possuem grupos cliváveis sob condições metabólicas. Promedicamentos exemplares se tornam farmacologicamente ativos *in vivo* ou *in vitro* quando eles sofrem solvólise sob condições fisiológicas ou sofrem degradação enzimática ou outra transformação bioquímica (por exemplo, fosforilação, hidrogenação, desidrogenação, glicosilação). Os promedicamentos frequentemente oferecem desvantagens de solubilidade, compatibilidade de tecido, ou distribuição retardada no organismo dos mamíferos. (Vide, por exemplo, Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam (1985); e Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, CA (1992)). Promedicamentos comuns incluem derivados ácidos, tais como, ésteres preparados por reação dos ácidos de origem com um álcool apropriado (por exemplo, um álcool inferior), amidas preparadas por reação do composto ácido de origem com uma amina, ou grupos básicos reagidos para formar um derivado de base acilada (por exemplo, alquilamida inferior).

[0076]O termo “sal farmacologicamente aceitável,” conforme empregado no presente documento se refere a qualquer sal (por exemplo, obtido por reação com um ácido ou uma base) de um composto da presente invenção que é fisiologicamente tolerado no animal alvo (por exemplo, um mamífero). Os sais dos compostos da presente invenção podem ser derivados de ácidos orgânicos ou inorgânicos e bases. Exemplos de ácidos incluem, porém não estão limitados ao ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maléico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfônico, tartárico, acético, cítrico, metanossulfônico, etanossulfônico, fórmico, benzoico, malônico, sulfônico, naftaleno-2-sulfônico, ácido benzenossulfônico e semelhantes. Outros ácidos, tais como, oxálico, enquanto não propriamente farmacologicamente aceitáveis, podem ser empregados na preparação dos sais úteis como intermediários na obtenção dos compostos da invenção e seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis.

[0077]Exemplos de bases incluem, porém não são limitados aos hidróxidos de metal alcalino (por exemplo, sódio), metal alcalino terroso (por exemplo, magnésio), hidróxidos, amônia e compostos da fórmula NW_4^+ , onde W é alquila C_{1-4} e semelhantes.

[0078]Exemplos de sais incluem, porém não estão limitados a: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforssulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilssulfato, etanossulfonato, fumarato, flucoeptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, cloreto, brometo, iodeto, 2-hidroxietanossulfonato, lactato, maleato, mesilato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato e semelhantes. Outros exemplos de sais incluem anions dos compostos da presente invenção compostos com um cátion apropriado, tal como, Na^+ , NH_4^+ , e NW_4^+ (onde W é um grupo alquila C_{1-4}), e semelhantes. Para uso terapêutico, sais dos compostos da presente invenção são contemplados como sendo farmacologicamente aceitáveis. Contudo, sais de ácidos e bases que são não farmacologicamente aceitáveis podem também encontrar uso, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto farmacologicamente aceitável.

[0079]O termo “quantidade terapeuticamente eficaz,” conforme empregado no presente documento se refere aquela quantidade de agente terapêutico suficiente para resultar em melhora de um ou mais sintomas de um transtorno ou prevenir o avanço de um transtorno ou causar regressão do transtorno. Por exemplo, com relação ao tratamento do câncer, a quantidade terapeuticamente eficaz preferivelmente se refere à quantidade de um agente terapêutico que diminui a taxa de crescimento do tumor, diminui a massa do tumor, diminui o número de metástases, aumenta o tempo de progressão do tumor ou aumenta o tempo de sobrevivência em pelo menos 5%, preferivelmente pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo

menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 95% ou pelo menos 100%.

[0080]Os termos “sensibiliza” e “sensibilização,” conforme empregados no presente documento se referem ao ato de tornar, através da administração de um primeiro agente (por exemplo, um composto da fórmula I), um animal ou uma célula dentro de um animal mais suscetível ou mais sensível aos efeitos biológicos (por exemplo, promoção ou retardo de um aspecto da função celular incluindo, porém não limitado à divisão celular, crescimento celular, proliferação, invasão, angiogênese ou apoptose) de um segundo agente. O efeito sensibilizante de um primeiro agente em uma célula alvo pode ser medido como a diferença no efeito biológico pretendido (por exemplo, promoção ou retardo de um aspecto da função celular incluindo, porém não limitado ao crescimento da célula, proliferação, invasão, angiogênese ou apoptose) observado quando da administração de um segundo agente com e sem administração do primeiro agente. A resposta da célula sensibilizada pode ser aumentada em pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, pelo menos 100%, pelo menos 150%, pelo menos 200%, pelo menos 350%, pelo menos 300%, pelo menos 350%, pelo menos 400%, pelo menos 450%, ou pelo menos 500% em relação à resposta na ausência do primeiro agente.

[0081]O termo “desregulação da apoptose” conforme empregado no presente documento se refere a qualquer aberração na capacidade (por exemplo, predisposição) de uma célula de sofrer morte da célula através da apoptose. A desregulação da apoptose é associada ou induzida por uma variedade de condições incluindo, por exemplo, transtornos autoimunes (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, doença de hospedeiro versus enxerto, miastenia grave, ou sín-

drome de Sjögren), condições inflamatórias crônicas (por exemplo, psoríase, asma ou doença de Crohn), transtornos hiperproliferativos (por exemplo, tumores, linfomas de célula B, ou linfomas de célula T), infecções viróticas (por exemplo, herpes, papiloma ou HIV), e outras condições, tais como, osteoartrite e aterosclerose. Deve ser observado que, quando a desregulação é induzida por ou associada a uma infecção virótica, a infecção virótica pode ou não ser detectável na hora em que a desregulação ocorre ou é observada. Isto é, a desregulação induzida por vírus pode ocorrer mesmo após o desaparecimento dos sintomas da infecção virótica.

[0082]O termo "angiogênese," conforme empregado no presente documento significa a geração de novos vasos sanguíneos em um tecido ou órgão. O termo "antiangiogênese," conforme empregado no presente documento se refere à prevenção ou redução do crescimento de novos vasos sanguíneos. Exemplos de doenças ou transtornos associados à angiogênese que podem ser tratados com os compostos da invenção incluem degeneração macular, artrite reumatóide, psoríase, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, rejeição de enxerto córneo, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolenticular, rubeose, síndrome de Osler-Webber, angiogênese miocárdial, neovascularização da placa, telangiectasia, articulações hemofílicas, angiofibroma, granulação de ferida, adesões intestinais, aterosclerose, escleroderma e cicatrizes hipertróficas.

[0083]O termo "doença hiperproliferativa" conforme empregado no presente documento se refere a qualquer condição na qual uma população localizada de células proliferativas em um animal não é governada pelas limitações comuns do crescimento normal. Exemplos de transtornos hiperproliferativos incluem, porém não estão restritos aos cânceres (por exemplo, tumores, neoplasmos, linfomas e semelhantes) ou transtornos autoimunes. Um neoplasma é dito como sendo benigno se ele não sofre invasão ou metástase e maligno se ele sofre algum dos citados. Uma célula "metastática" significa que a célula pode invadir e destruir as estruturas vizinhas

do corpo. Hiperplasia é uma forma de proliferação celular envolvendo um aumento no número de células em um tecido ou órgão sem alteração significativa na estrutura ou função. Metaplasia é uma forma de crescimento de célula controlado no qual um tipo de célula completamente diferenciado substitui outro tipo de célula completamente diferenciado por outro tipo de célula diferenciado. Em outra modalidade, a doença hiperproliferativa é artrite reumatóide, doença inflamatória dos rins, osteoartrite, leiomiomas, adenomas, lipomas, hemangiomas, fibromas, oclusão vascular, restenose, aterosclerose, lesões pré-neoplásticas (tais como, hiperplasia adenomatosa e neoplasia intraepitelial prostática), carcinoma *in situ*, leucoplasia capilar oral ou psoríase.

[0084]O crescimento patológico das células linfóides ativadas frequentemente resulta em um transtorno autoimune ou uma condição inflamatória crônica. Conforme empregado no presente documento, o termo “transtorno autoimune” se refere a qualquer condição na qual um organismo produz anticorpos ou células imunes que reconhecem as moléculas próprias do organismo, células ou tecidos. Exemplos não limitantes de transtornos autoimunes incluem anemia hemolítica, hepatite autoimune, doença de Berger ou nefropatia por IgA, Espru celíaco, síndrome de fadiga crônica, doença de Crohn, dermatomiosite, fibromialgia, doença de hospedeiro versus enxerto, doença de Grave, tireoidite de Hashimoto, púrpura trombocitopênica idiopática, líquen plano, esclerose múltipla, miastenia grave, psoríase, febre reumática, artrite reumática, escleroderma, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes tipo 1, colite ulcerativa, vitiligo e semelhantes.

[0085]O termo “doença neoplástica” conforme empregado no presente documento se refere a qualquer crescimento anormal das células sendo benigno (não cancerígeno) ou maligno (cancerígeno).

[0086]O termo “agente antineoplástico,” conforme empregado no presente documento se refere a qualquer composto que retarda a proliferação, crescimento

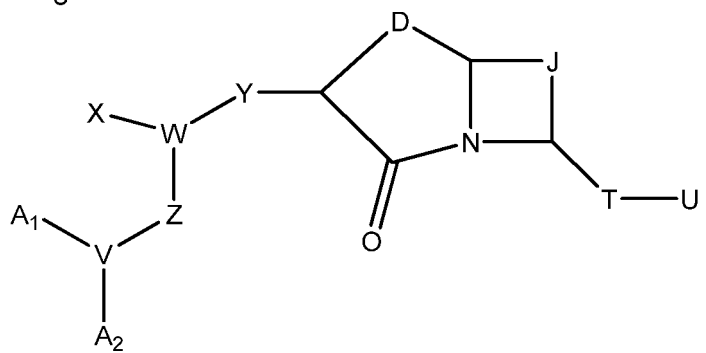
ou dispersão de um neoplasma alvejado (por exemplo, maligno).

[0087]Os termos “impede,” “previne” e “prevenção,” conforme empregados no presente documento se referem à diminuição na ocorrência de células patológicas (por exemplo, células hiperproliferativas ou neoplásticas) em um animal. A prevenção pode ser completa, por exemplo, a ausência total de células patológicas em um indivíduo. A prevenção pode também ser parcial, tal que a ocorrência de células patológicas em um indivíduo seja inferior a que ocorreria sem a presente invenção.

[0088]O termo “agentes de modulação de apoptose” conforme empregado no presente documento se refere aos agentes que estão envolvidos na modulação (por exemplo, inibição, diminuição, aumento, promoção) da apoptose. Em uma modalidade, o agente de modulação de apoptose é um indutor de apoptose. O termo “indutor de apoptose” conforme empregado no presente documento se refere a um agente que induz apoptose nas células (por exemplo, células cancerígenas), tornando aquelas células mais suscetíveis à execução do programa de apoptose. Em uma modalidade, um agente que induz a apoptose é um agente anticâncer. Exemplos de agentes de modulação de apoptose incluem proteínas que compreendem um domínio de extermínio, tal como, porém não limitado ao Fas/CD95, TRAMP, TNF RI, DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, FADD, e RIP. Outros exemplos de agentes de modulação apoptótica incluem, porém não estão limitados ao TNF α , ligante de Fas, anticorpos para Fas/CD95 e outros receptores da família TNF, TRAIL (também conhecido como ligante Apo2 ou Apo2L/TRAIL), agonistas (por exemplo, anticorpos agonísticos monoclonais ou policlonais) de TRAIL-R1 ou TRAIL-R2, Bcl-2, p53, BAX, BAD, Akt, CAD, PI3 cinase, PP1, e proteínas caspase. Agentes de modulação incluem, amplamente, agonistas e antagonistas dos receptores da família de TNF e ligantes da família de TNF. Agentes de modulação da apoptose podem ser solúveis ou ligados por membranas (por exemplo ligante ou receptor). Os agentes de modulação da apoptose preferidos são indutores da apoptose, tais como, TNF ou um ligante

relacionado ao TNF, especificamente um ligante de TRAMP, um ligante de FAS/CD95, um ligante de TNFR-1, ou TRAIL

[0089] Os inibidores dos IAPs da presente invenção são miméticos de Smac possuindo a fórmula geral:



onde:

A₁ e A₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e alquila opcionalmente substituída, onde A₂ estará ausente quando V for O;

V é selecionado do grupo consistindo em N, CH e O;

W é selecionado do grupo consistindo em CH e N;

X é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila C₁₋₃ opcionalmente substituída;

Y é selecionado do grupo consistindo em CONH, NHCO, C(O)O, OC(O), (CH₂)₁₋₃, onde um ou mais grupos CH₂ podem ser substituídos por O, S, ou NR¹, ari-la opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

Z é (CR¹R²)_r;

D é (CR¹R²)_n-NR⁵-(CR³R⁴)_m;

J é selecionado do grupo consistindo em alquilenila opcionalmente substituída
e
(CR¹R²)_p-R⁶-(CR³R⁴)_q;

T é selecionado do grupo consistindo em C=O, C=S, C=NR¹, S, S=O, SO₂, O, NR¹, CR¹R², carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente

substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

U é selecionado do grupo consistindo em H, NR^1R^2 , $\text{N}(\text{R}^1)\text{COR}^7$, OR^1 , SR^1 , alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída e heteroarila;

n, m, p e q são independentemente selecionados do grupo consistindo em 0-5;

r é 0-3;

R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

R^5 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, heteroalquila opcionalmente substituída, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e COR^7 ;

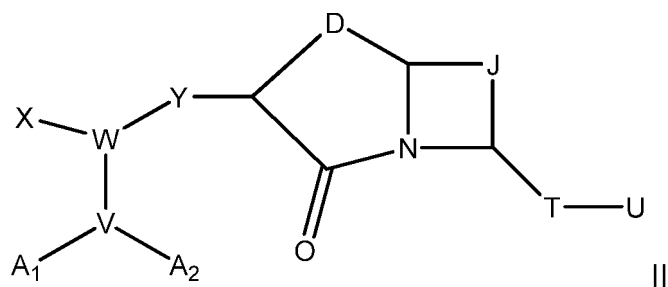
R^6 é selecionado do grupo consistindo em O, S, NR^1 , CR^1R^2 , $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$ e $\text{C}=\text{NR}^1$; e

R^7 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou promedicamento do mesmo.

[0090]Em uma modalidade, R^1 é alquila opcionalmente substituída onde os substituintes opcionais são selecionados do grupo consistindo em arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila ou heteroarila, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, haloalquila e arila.

[0091]Em outra modalidade específica, miméticos de Smac são compostos da fórmula II:



onde:

A₁ e A₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e alquila opcionalmente substituída, onde A₂ estará ausente quando V for O;

V é selecionado do grupo consistindo em N, CH e O;

W é selecionado do grupo consistindo em CH e N;

X é alquila C₁₋₃ opcionalmente substituída;

Y é selecionado do grupo consistindo em CONH, C(O)O, (CH₂)₁₋₃ onde um ou mais grupos CH₂ podem ser substituídos por O, S, ou NR¹, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

D é (CR¹R²)_n-NR⁵-(CR³R⁴)_m;

J é selecionado do grupo consistindo em alquilenila opcionalmente substituída
da e
(CR¹R²)_p-R⁶-(CR³R⁴)_q;

T é selecionado do grupo consistindo em C=O, C=S, C=NR¹, S, O, NR¹, CR¹R², carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

U é selecionado do grupo consistindo em H, NR¹R², OR¹, SR¹, alquila opcionalmente substituída e arila opcionalmente substituída;

n, m, p e q são independentemente selecionados dentre 0-5;

R¹, R², R³ e R⁴ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e he-

teroarila opcionalmente substituída;

R^5 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, heteroalquila opcionalmente substituída, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e COR^7 ;

R^6 é selecionado do grupo consistindo em O, S, NR^1 , CR^1R^2 , $C=O$, $C=S$ e $C=NR^1$; e

R^7 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

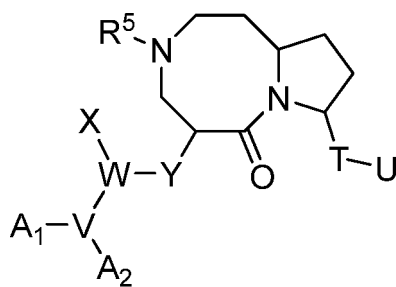
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou promedicamento do mesmo.

[0092]Em uma modalidade, os substituintes opcionais não incluem ácido carboxílico, cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila, halo, hidroxila ou haloalquila ou arila opcionalmente substituída com um grupo arila e um grupo heterocíclico opcionalmente substituído não inclua oxopiperizinila.

[0093]Em uma modalidade adicional, n e m são independentemente selecionados dentre 0-4 tal que, a soma de n e m seja 3 ou 4. Em uma modalidade adicional, p e q são independentemente selecionados dentre 0 e 1 tal que, $p + 1$ seja 1. Em uma modalidade adicional, n e m são independentemente selecionados dentre 0-4 tal que, a soma de n e m seja 3 ou 4 e p e q são independentemente selecionados dentre 0 e 1 tal que, $p + 1$ seja 1. Em uma modalidade adicional, n e m são independentemente selecionados dentre 0-4 tal que, a soma de n e m seja 3 ou 4, p e q são independentemente selecionados dentre 0 e 1 tal que, $p + 1$ seja 1 e T é $C=O$. Em uma modalidade adicional, n e m são independentemente selecionados dentre 0-4 tal que, a soma de n e m seja 3 ou 4, p e q são independentemente selecionados dentre 0 e 1 tal que, $p + 1$ seja 1 e U é NR^1R^2 . Em uma modalidade adicional, n e m são independentemente selecionados dentre 0-4 tal que, a soma de n e m seja 3 ou

4, p e q são independentemente selecionados dentre 0 e 1 tal que, $p + 1$ seja 1 e R^6 é CH_2 . Em uma modalidade adicional, n e m são independentemente selecionados dentre 0-4 tal que, a soma de n e m seja 3 ou 4, p e q são independentemente selecionados dentre 0 e 1 tal que, $p + 1$ seja 1, Y é CONH, W é CH e V é N. Em outra modalidade, R^1 é alquila opcionalmente substituída onde os substituintes opcionais são selecionados do grupo consistindo em arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila ou heteroarila e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, haloalquila e arila.

[0094] Em outra modalidade específica, miméticos de Smac são compostos da fórmula III:



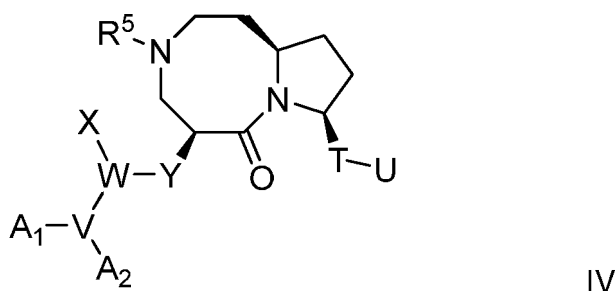
III

onde A_1 , A_2 , V, W, X, Y, R^5 , T e U apresentam os significados conforme descritos acima para fórmula I; ou sais farmacologicamente aceitáveis ou promedicamentos dos mesmos.

[0095] Em uma modalidade, A_1 , A_2 , V, W, X, Y, R^5 , T e U apresentam os significados conforme descritos acima para fórmula II. Em outra modalidade, W é CH, V é N, T é C=O, U é NR^1R^2 e R^5 é COR^7 . Em outra modalidade, A_1 é alquila opcionalmente substituída e A_2 é hidrogênio. Em outra modalidade, R^1 é selecionado do grupo consistindo em carbocíclico opcionalmente substituído e alquila opcionalmente substituída onde os substituintes opcionais são selecionados do grupo consistindo em arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila ou heteroarila, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, haloalquila e arila. Em outra modalidade, R^1 é alquila opcionalmente substituída onde os substituintes opcionais são arila opcionalmente substi-

tuída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila ou heteroarila, e R^2 é hidrogênio. Em outra modalidade, R^1 é $-\text{CHPh}_2$. Em outra modalidade, R^7 é alquila opcionalmente substituída. Em outra modalidade, R^7 é $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$.

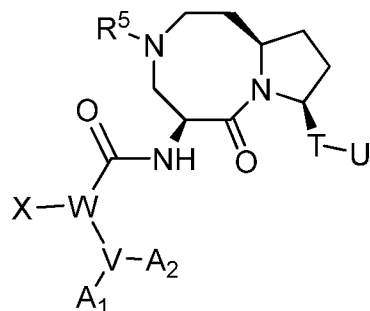
[0096] Em outra modalidade específica, miméticos de Smac são compostos da fórmula IV:



onde A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T e U apresentam os significados conforme descritos acima para fórmula I; ou um sal farmaceuticamente aceitável ou promedicação do mesmo.

[0097] Em uma modalidade, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T e U apresentam os significados conforme descritos acima para fórmula II. Em outra modalidade, W é CH , V é N , T é $\text{C}=\text{O}$, U é NR^1R^2 e R^5 é COR^7 . Em outra modalidade, A_1 é alquila opcionalmente substituída e A_2 é hidrogênio. Em outra modalidade, R^1 é selecionado do grupo consistindo em carbocíclico opcionalmente substituído e alquila opcionalmente substituída onde os substituintes opcionais são selecionados do grupo consistindo em arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila ou heteroarila, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, haloalquila e arila. Em outra modalidade, R^1 é alquila opcionalmente substituída onde os substituintes opcionais são arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila ou heteroarila e R^2 é hidrogênio. Em outra modalidade, R^1 é $-\text{CHPh}_2$. Em outra modalidade, R^7 é alquila opcionalmente substituída. Em outra modalidade, R^7 é $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

[0098] Em outra modalidade específica, miméticos de Smac são compostos da fórmula V:

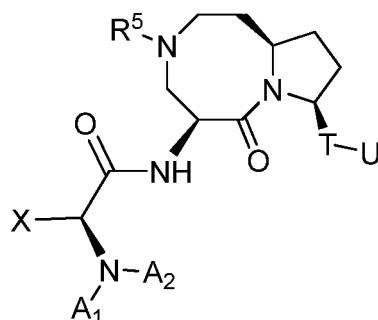


V

onde A_1 , A_2 , V , W , X , R^5 , T e U apresentam os significados conforme descritos acima para fórmula I; ou um sal farmaceuticamente aceitável ou promedicamento do mesmo.

[0099] Em uma modalidade, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T e U apresentam os significados conforme descritos acima para fórmula II. Em outra modalidade, W é CH , V é N , T é $C=O$, U é NR^1R^2 e R^5 é COR^7 . Em outra modalidade, A_1 é alquila opcionalmente substituída e A_2 é hidrogênio. Em outra modalidade, R^1 é selecionado do grupo consistindo em carbocíclico opcionalmente substituído e alquila opcionalmente substituída onde os substituintes opcionais são selecionados do grupo consistindo em arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila ou heteroarila, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, haloalquila e arila. Em outra modalidade, R^1 é alquila opcionalmente substituída onde os substituintes opcionais são arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila ou heteroarila, e R^2 é hidrogênio. Em outra modalidade, R^1 é $-CHPh_2$. Em outra modalidade, R^7 é alquila opcionalmente substituída. Em outra modalidade, R^7 é $-CH_2CH(CH_3)_2$.

[00100] Em outra modalidade específica, miméticos de Smac são compostos da fórmula VI:

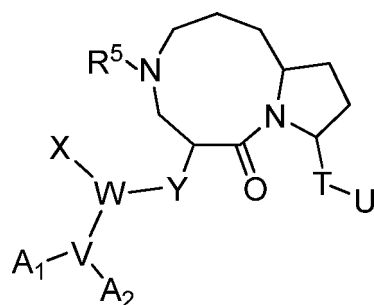


VI

onde A_1 , A_2 , R^5 , T e U apresentam os significados conforme descritos acima para fórmula I, e X é alquila opcionalmente substituída; ou um sal farmaceuticamente aceitável ou promedicamento do mesmo.

[00101] Em uma modalidade, A_1 , A_2 , X, R^5 , T e U apresentam os significados conforme descritos acima para fórmula II. Em outra modalidade, T é C=O, U é NR^1R^2 e R^5 é COR^7 . Em outra modalidade, A_1 é alquila opcionalmente substituída e A_2 é hidrogênio. Em outra modalidade, R^1 é selecionado do grupo consistindo em carbocíclico opcionalmente substituído e alquila opcionalmente substituída onde os substituintes opcionais são selecionados do grupo consistindo em arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila ou heteroarila, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, haloalquila e arila. Em outra modalidade, R^1 é alquila opcionalmente substituída onde os substituintes opcionais são arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila ou heteroarila, e R^2 é hidrogênio. Em outra modalidade, R^1 é $-CHPh_2$. Em outra modalidade, R^7 é alquila opcionalmente substituída. Em outra modalidade, R^7 é $-CH_2CH(CH_3)_2$.

[00102] Em outra modalidade específica, miméticos de Smac são compostos da fórmula VII:

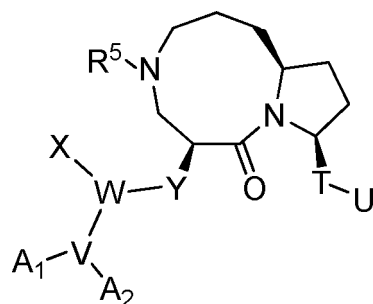


VII

onde A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T e U possuem os mesmos significados conforme descritos acima para fórmula I; ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-medicamento do mesmo.

[00103] Em uma modalidade, W é CH , V é N , T é $C=O$, U é NR^1R^2 e R^5 é COR^7 . Em outra modalidade, Y é $CONH$. Em outra modalidade, A_1 é alquila opcionalmente substituída e A_2 é hidrogênio. Em outra modalidade, R^1 é selecionado do grupo consistindo em carbocíclico opcionalmente substituído e alquila opcionalmente substituída onde os substituintes opcionais são selecionados do grupo consistindo em arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila ou heteroarila, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, haloalquila e arila. Em outra modalidade, R^1 é alquila opcionalmente substituída onde os substituintes opcionais são arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila ou heteroarila, e R^2 é hidrogênio. Em outra modalidade, R^1 é $-CHPh_2$. Em outra modalidade, R^7 é alquila opcionalmente substituída. Em outra modalidade, R^7 é $-CH_2CH(CH_3)_2$.

[00104] Em outra modalidade específica, miméticos de Smac são compostos da fórmula VIII:



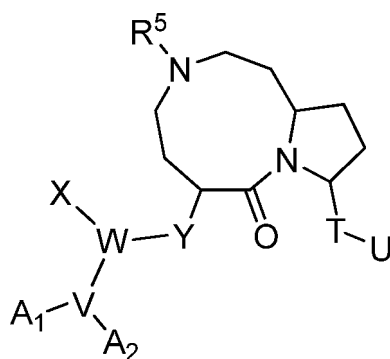
VIII

onde A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T e U possuem os mesmos significados confor-

me descritos acima para fórmula I; ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-medicamento do mesmo.

[00105]Em uma modalidade, W é CH, V é N, T é C=O, U é NR¹R² e R⁵ é COR⁷. Em outra modalidade, Y é CONH. Em outra modalidade, A₁ é alquila opcionalmente substituída e A₂ é hidrogênio. Em outra modalidade, R¹ é selecionado do grupo consistindo em carbocíclico opcionalmente substituído e alquila opcionalmente substituída onde os substituintes opcionais são selecionados do grupo consistindo em arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila ou heteroarila, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, haloalquila e arila. Em outra modalidade, R¹ é alquila opcionalmente substituída onde os substituintes opcionais são arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila ou heteroarila, e R² é hidrogênio. Em outra modalidade, R¹ é -CHPh₂. Em outra modalidade, R⁷ é alquila opcionalmente substituída. Em outra modalidade, R⁷ é -CH₂CH(CH₃)₂.

[00106]Em outra modalidade específica, miméticos de Smac são compostos da fórmula IX:



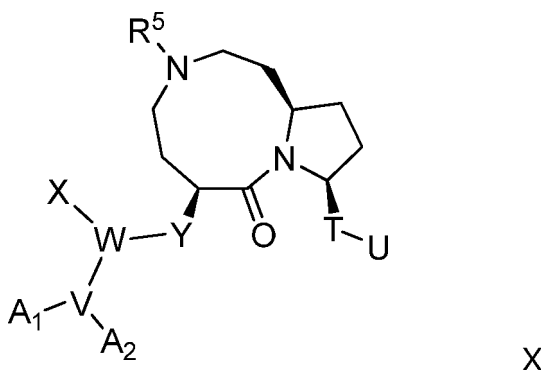
IX

onde A₁, A₂, V, W, X, Y, R⁵, T e U possuem os mesmos significados conforme descritos acima para fórmula I; ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-medicamento do mesmo.

[00107]Em uma modalidade, W é CH, V é N, T é C=O, U é NR¹R² e R⁵ é COR⁷. Em outra modalidade, Y é CONH. Em outra modalidade, A₁ é alquila opcionalmente substituída e A₂ é hidrogênio. Em outra modalidade, R¹ é selecionado do

grupo consistindo em carbocíclico opcionalmente substituído e alquila opcionalmente substituída onde os substituintes opcionais são selecionados do grupo consistindo em arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila ou heteroarila, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, haloalquila e arila. Em uma outra modalidade, R^1 é alquila opcionalmente substituída onde os substituintes opcionais são arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila ou heteroarila, e R^2 é hidrogênio. Em outra modalidade, R^1 é $-\text{CHPh}_2$. Em outra modalidade, R^7 é alquila opcionalmente substituída. Em outra modalidade, R^7 é $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

[00108] Em outra modalidade específica, miméticos de Smac são compostos da fórmula X:



onde A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T e U possuem os mesmos significados conforme descritos acima para fórmula I; ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-medicamento do mesmo.

[00109] Em uma modalidade, W é CH , V é N , T é C=O , U é NR^1R^2 e R^5 é COR^7 . Em outra modalidade, Y é CONH . Em outra modalidade, A_1 é alquila opcionalmente substituída e A_2 é hidrogênio. Em outra modalidade, R^1 é selecionado do grupo consistindo em carbocíclico opcionalmente substituído e alquila opcionalmente substituída onde os substituintes opcionais são selecionados do grupo consistindo em arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila ou heteroarila, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, haloalquila e arila. Em outra modalidade, R^1 é alquila opcio-

nalmente substituída onde os substituintes opcionais são arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila ou heteroarila, e R^2 é hidrogênio. Em outra modalidade, R^1 é $-\text{CHPh}_2$. Em outra modalidade, R^7 é alquila opcionalmente substituída. Em outra modalidade, R^7 é $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

[00110] Grupos alquila úteis incluem grupos alquila C_{1-18} de cadeia linear ou ramificada, especialmente metila, etila, propila, isopropila, *t*-butila, sec-butila, 3-pentila e grupos 3-hexila. Em uma modalidade, a alquila é um grupo alquila C_{1-6} .

[00111] O termo "alquenila" se refere a um radical alquila divalente contendo 1, 2, 3 ou 4 grupos metileno conforme exemplificado por $-(\text{CH}_2)_4-$.

[00112] Grupos alquinila incluem grupos alquila C_{2-18} de cadeia linear ou ramificada, especialmente etenila, propenila, isopropenila, butenila, isobutenila e hexenila.

[00113] Grupos alquinila úteis são grupos alquinila C_{2-18} , especialmente etinila, propinila, butinila e grupos 2-butinila.

[00114] Grupos cicloalquila úteis incluem grupos cicloalquila C_{3-10} . Grupos cicloalquila típicos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, adamantila e norbornila.

[00115] Grupos arila úteis incluem arila C_6-14 , especialmente grupos fenila (abreviada como "Ph"), naftila, fenantrenila, antracenila, indenila, azulenila, bifenila, bifenilenila e fluorenila.

[00116] Grupos heteroarila úteis incluem grupos heteroarila C_{5-14} , especialmente tienila, benzo[b]tienila, nafto[2,3-b]tienila, tiantrenila, furila, piranila, isobenzofuranila, cromenila, xantenila, fenoxantenila, 2H-pirrolila, pirrolila, imidazolila, triazolila, pirazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, indolizinila, isoindolila, 3H-indolila, indolila, indazolila, purinila, 4H-quinolizinila, isoquinolila, quinolila, ftalzinila, naftiridinila, quinozalinila, cinolinila, pteridinila, carbazolila, β -carbolinila, fenantridinila, acridinila, perimidinila, fenantrolinila, fenazinila, isotiazolila, fenotiazinila, isoxazolila,

la, furazanila, fenoxazinila, 1,4-diidroquinoxalina-2,3-diona, 7-aminoisocoumarina, pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, 1,2-benzoisoxazol-3-ila, benzimidazolila, 2-oxindolila, e 2-oxobenzimidazolila. Quando o grupo heteroarila contém um átomo de nitrogênio em um anel, tal átomo de nitrogênio pode estar na forma de um N-óxido, por exemplo, um N-óxido de piridila, N-óxido de pirazinila, N-óxido de pirimidinila e semelhantes.

[00117]Substituintes opcionais incluem uma ou mais alquila; halo; hidroxila; ácido carboxílico (isto é, $-\text{CO}_2\text{H}$ e sais dos mesmos); haloalquila; cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila, halo, hidroxila ou haloalquila; arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, halo, haloalquila, arila ou heteroarila; arilóxi opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, haloalquila ou heteroarila; aralquila; heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, haloalquila, e arila; heteroarilóxi opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquila inferior, haloalquila e arila; alcóxi; alquiltio; ariltio; amido; amino; acilóxi; arilacilóxi opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquila inferior, haloalquila e arila; difenilfosfinilóxi opcionalmente substituído com um ou mais grupo alquila inferior, halo ou haloalquila; heterociclo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquila inferior, haloalquila e arila; heterocicloalcóxi opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquila inferior, haloalquila e arila; heterocicloalquila parcialmente insaturada opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila inferior, haloalquila e arila; ou heterocicloalquilóxi parcialmente insaturado opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquila inferior, haloalquila e arila.

[00118]Grupos carbocíclicos saturados ou parcialmente insaturados úteis são grupos cicloalquila conforme definido acima, bem como grupos cicloalquenila, tais como, ciclopentenila, cicloeptenila e ciclooctenila. Grupos carbocíclico também incluem grupos possuindo grupos arila substituídos, opcionalmente fundidos, tais

como, tetralina.

[00119] Grupos halo ou halogênio úteis incluem flúor, cloro, bromo e iodo.

[00120] Grupos araquila e heteroaraquila úteis incluem quaisquer dos grupos alquila C₁₋₁₈ mencionados acima, substituídos por um ou mais dos grupos arila C₆₋₁₄ substituídos opcionalmente mencionados acima ou grupos heteroarila. Em uma modalidade, a araquila é substituída com dois grupos arila C₆₋₁₄ opcionalmente substituídos. Em outra modalidade, a araquila é substituída com um grupo arila C₆₋₁₄ opcionalmente substituído é um grupo fenila opcionalmente substituído. Em uma modalidade, o grupo arila C₆₋₁₄ opcionalmente substituído é um grupo fenila opcionalmente substituído. Grupos araquila úteis incluem benzila (abreviada como Bn), fenetila e naftilmetila.

[00121] Grupos haloalquila úteis incluem grupos alquila C₁₋₁₀ substituídos por um ou mais átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo, por exemplo, grupos fluormetila, difluormetila, trifluormetila, pentafluoretila, 1,1-difluoretila, clorometila, clorofluormetila e triclorometila.

[00122] Grupos alcóxi úteis incluem oxigênio substituído por m dos grupos alquila C₁₋₁₈ mencionados acima.

[00123] Grupos alquiltio úteis incluem enxofre substituído por um dentre os grupos alquila C₁₋₁₈ mencionados acima. Também estão incluídos os sulfóxidos e sulfonas de tais grupos alquiltio.

[00124] Grupos amido úteis incluem carbonilamido, bem como qualquer acila C₁₋₆ (alcanoil) anexados a um nitrogênio amino, por exemplo, acetamido, propionamido, butanoilamido, pentanoilamido, hexanoilamido, bem como, grupos acila C₂₋₆ substituídos com arila.

[00125] Grupos acilóxi úteis se constituem em qualquer acila C₁₋₆ (alcanoil) anexado a um grupo óxi (-O-), por exemplo, formilóxi, acetóxi, propionoiloxi, butanoiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi e semelhantes.

[00126] Grupos arilacilóxi úteis incluem quaisquer dos grupos arila mencionados acima substituídos em quaisquer dos grupos acilóxi mencionados acima, por exemplo, grupos 2,6-diclorobenzoilóxi, 2,6-difluorbenzoilóxi e 2,6-di-(trifluormetil)-benzoilóxi.

[00127] Grupos amino úteis incluem -NH_2 , -NHR_{11} , e $\text{-NR}_{11}\text{R}_{12}$, onde R_{11} e R_{12} são grupos alquila C_{1-18} ou grupos cicloalquila, conforme definidos acima.

[00128] Grupos heterocíclicos parcialmente saturados ou insaturados úteis incluem grupos tetraidrofuranoila, piranila, piperidinila, piperizinila, oxopiperizinila, pirrolidinila, imidazolidinila, imidazolinila, indolinila, isoindolinila, quinuclidinila, morfolinila, isocromanila, cromanila, pirazolidinila, pirazolinila, tetronoila e tetramoila.

[00129] Grupos arileno úteis incluem arileno C_{6-14} , especialmente grupos fenileno, naftileno, fenantrenileno, antracenileno, indenileno, azulenileno, bifenileno, bifenilenileno e fluorenileno.

[00130] Grupos heteroarileno úteis incluem grupos heteroarila dissustituídos, tais como, 2,5-tienileno, 2,4-imidazoileno e 1,3-triazolileno.

[00131] O termo "grupo abandonador" conforme empregado no presente documento se refere a um átomo ou grupo que se destaca de um átomo ou grupo no qual é considerado como sendo residual ou parte principal do substrato em uma reação específica. Nas reações de acoplamento amida, grupos abandonadores exemplares incluem, -F , -Cl , -Br , -OH , $\text{-OC}_6\text{F}_5$, alquila -O(CO) e semelhantes. Em uma modalidade, o grupo abandonador é -Cl . Em outra modalidade, o grupo abandonador é uma forma ativada de -OH (por exemplo, OBt , O-acilisouréia). Um agente de ativação (por exemplo, dicitloexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), benzotriazol-1-ilóxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PyBop)) pode ser empregado para ativar um ácido carboxílico (isto é, o grupo abandonador é -OH) na direção da formação amida. Tais agentes de ativação são bem conhecidos dos versados na técnica da síntese orgânica. Outros agentes

de ativação são bem conhecidos dos versados na técnica das sínteses orgânicas. Outros aditivos, tais como, N-hidroxibenzotriazol (HOBt) ou N-hidroxisuccinimida (HOSu), podem também ser adicionados para otimizar os parâmetros de reação (por exemplo, razão, rendimento, pureza, racemização).

[00132]O termo "isolado" conforme empregado no presente documento quando se referindo ao produto de um dispositivo de reação química significa que o produto desejado ou produtos são separados dos componentes indesejados da mistura de reação (por exemplo, solventes, materiais de partida, reagentes químicos antes de uma transformação química subsequente. O(s) produto(s) desejado(s) de uma reação química podem ser separados dos componentes indesejados por uma variedade de métodos, por exemplo, filtração através de celute ou gel de sílica por remoção dos componentes voláteis (por exemplo, solvente).

[00133]O termo "grupo de proteção amina" conforme empregado no presente documento se refere a um grupo que bloqueia (isto é, protege), a funcionalidade amina, enquanto as reações são realizadas nos outros grupos funcionais ou partes da molécula. Os versados na técnica estarão familiarizados com a seleção, anexação e clivagem dos grupos de proteção amina e apreciarão que muitos grupos de proteção diferentes são conhecidos na técnica, a adequabilidade de um grupo de proteção ou outro dependendo, especificamente, do esquema sintético planejado. Os tratados com relação à questão estão disponíveis para consulta, tais como, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3ª Ed., pp. 17-245 (J. Wiley & Sons, 1999), a revelação do qual é incorporada como referência. Grupos de proteção amina apropriados incluem o grupo carbobenzióxi (Cbz), *t*-butiloxicarbonil (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonila (Fmoc) e grupo benzila (Bn).

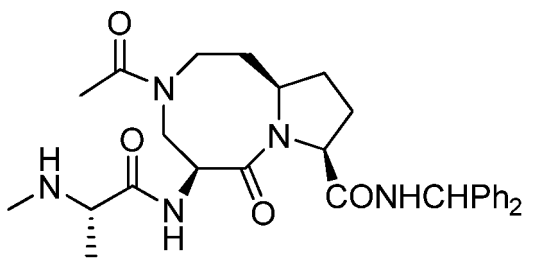
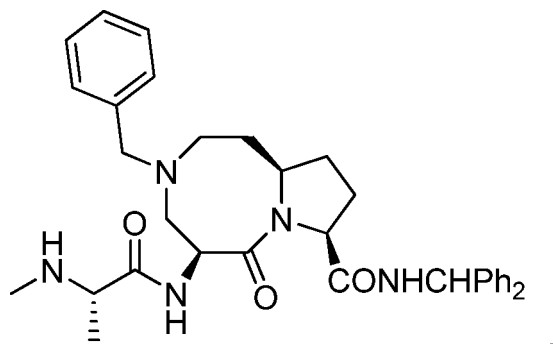
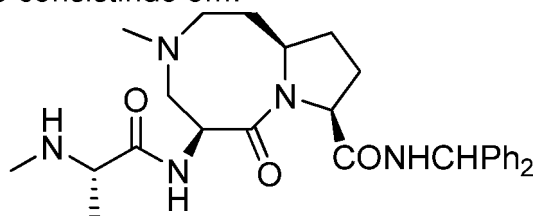
[00134]O termo "cerca de" conforme empregado no presente documento inclui o número citador $\pm 10\%$. Assim, "cerca de 10" significa 9 a 11.

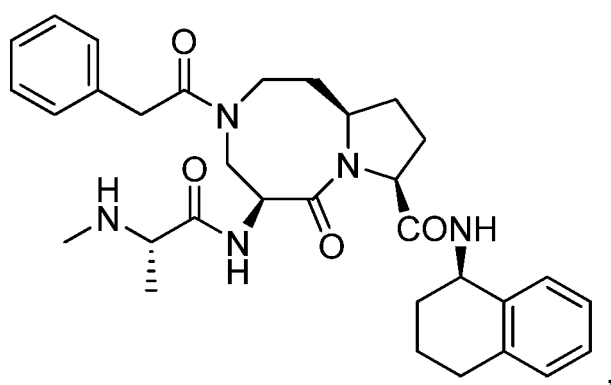
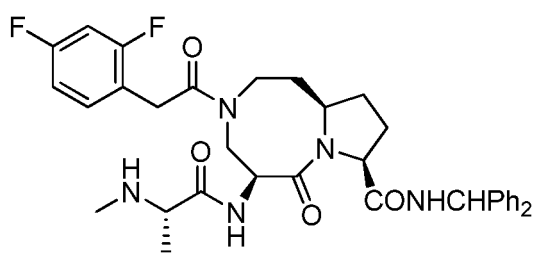
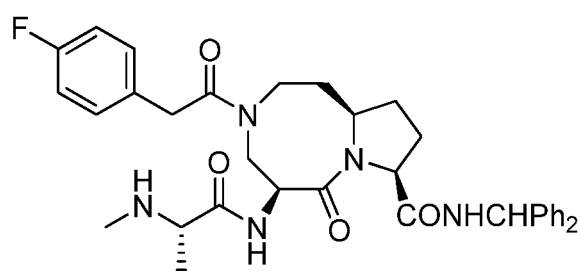
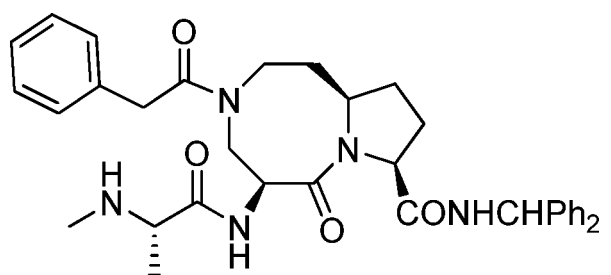
[00135]Através de todo o relatório descritivo, grupos de substituintes opcio-

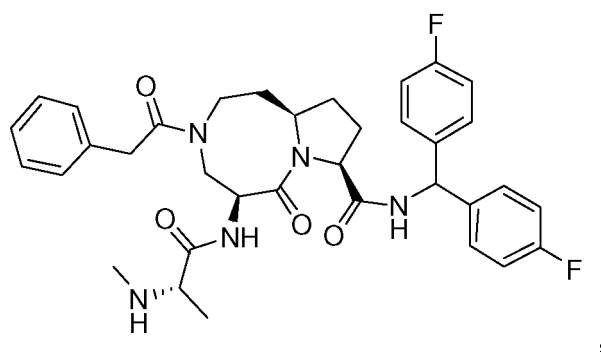
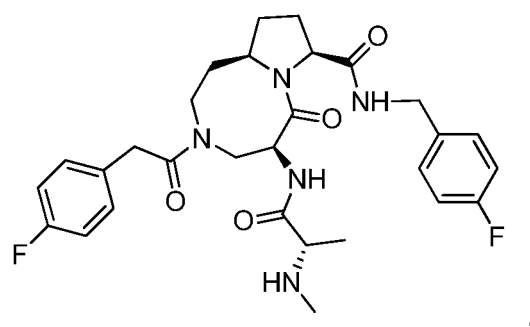
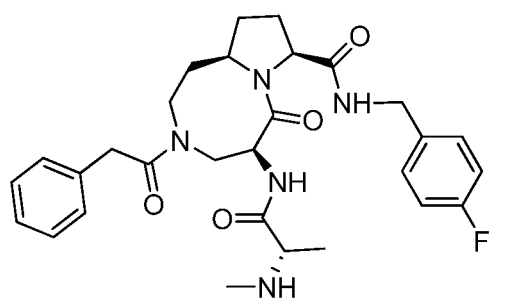
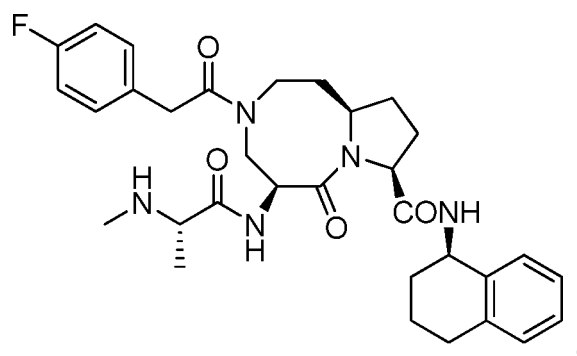
nais dos mesmos são escolhidos para prover frações estáveis e compostos.

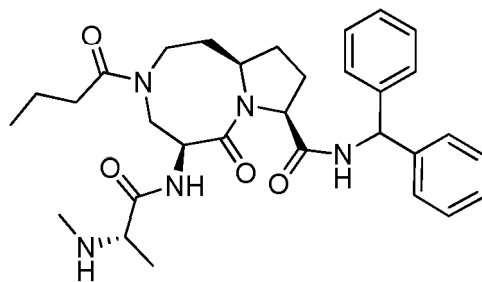
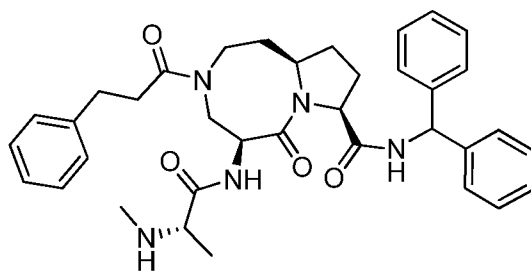
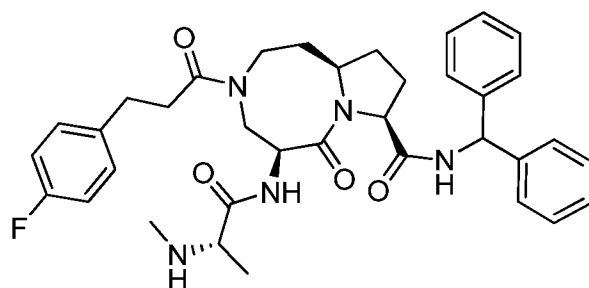
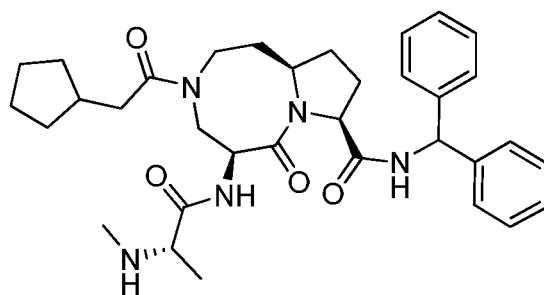
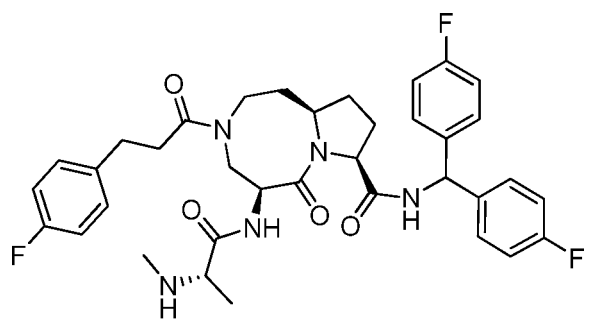
[00136]Determinados compostos da presente invenção podem existir como estereoisômeros incluindo isômeros ópticos. A invenção inclui todos estereoisômeros, ambos como preparações estereoisômeras individuais puras e preparações enriquecidas de cada um e ambas misturas racêmicas de tais estereoisômeros, bem como enantiômeros individuais que podem ser separados de acordo com os métodos que são bem conhecidos dos versados na técnica.

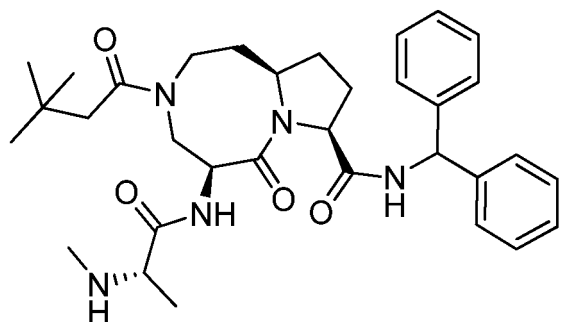
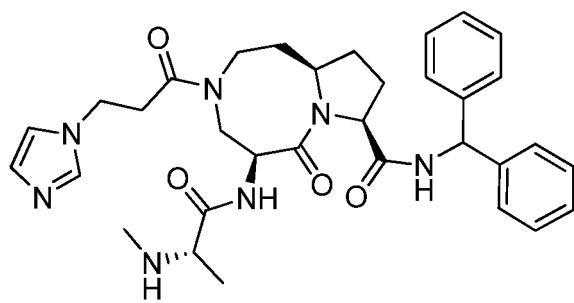
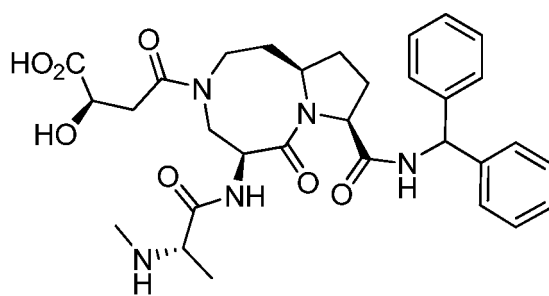
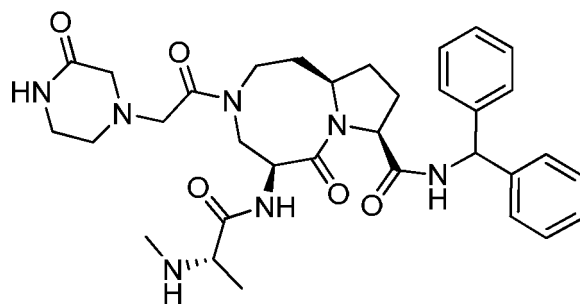
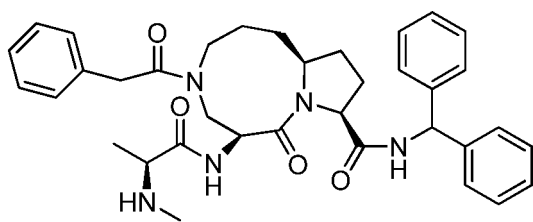
[00137]Em determinadas modalidades da invenção o composto da fórmula I é selecionado do grupo consistindo em:

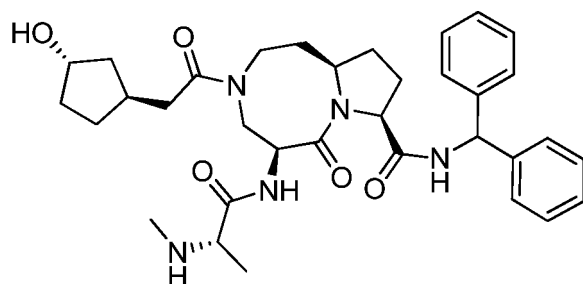




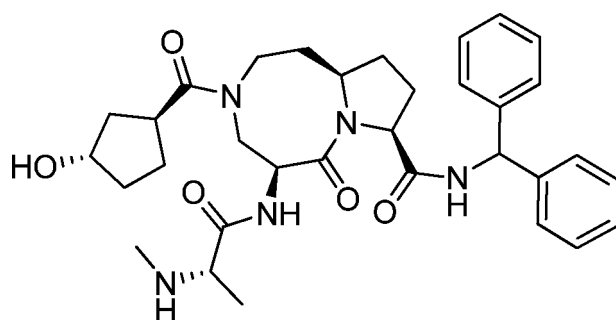




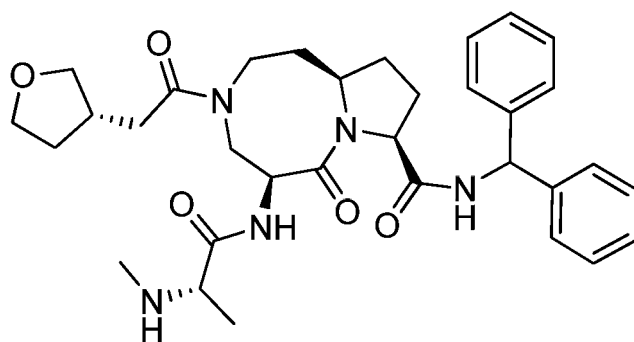




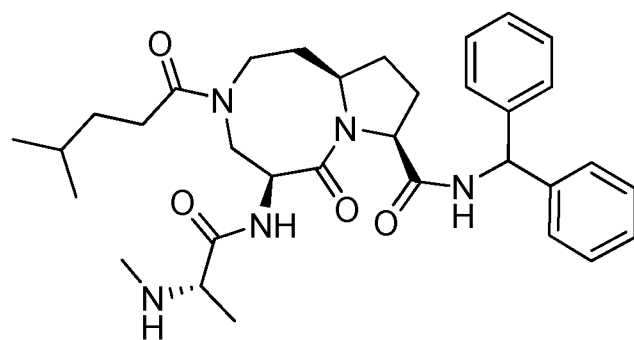
,



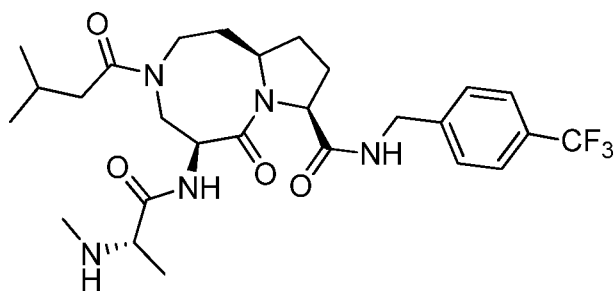
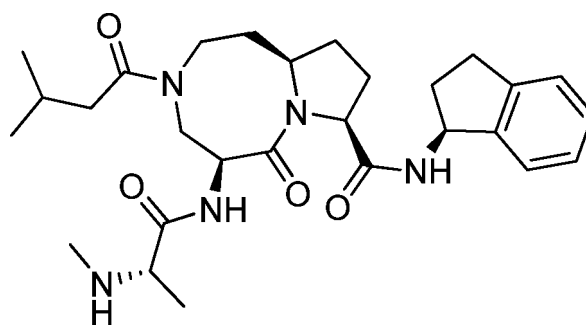
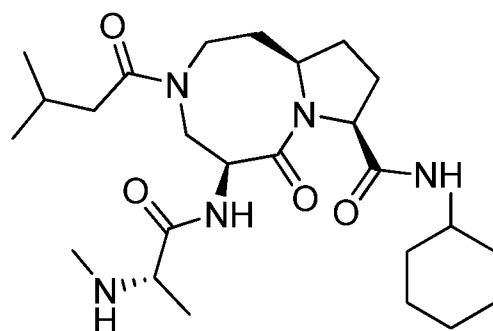
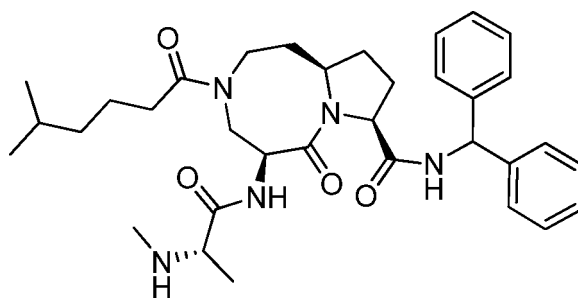
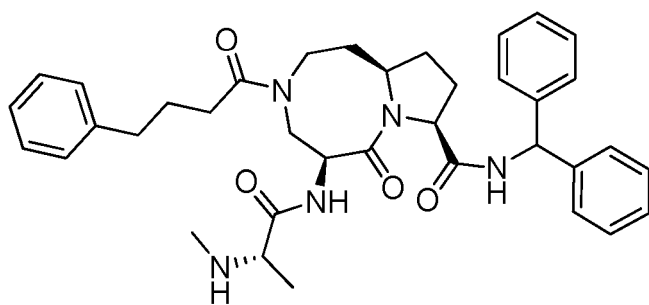
,

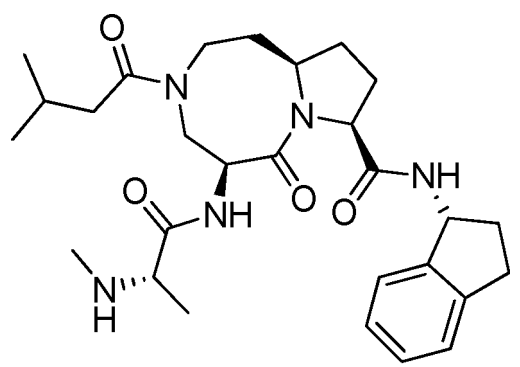
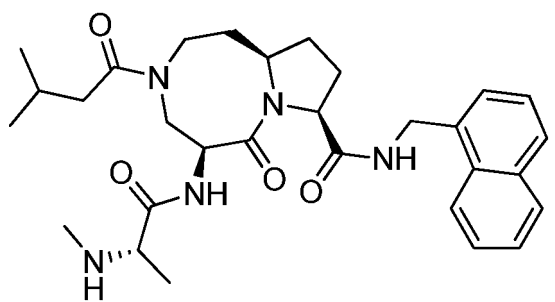
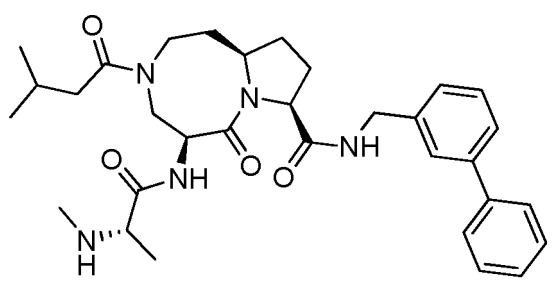
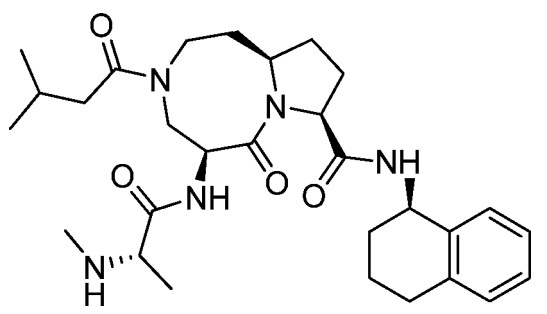


,

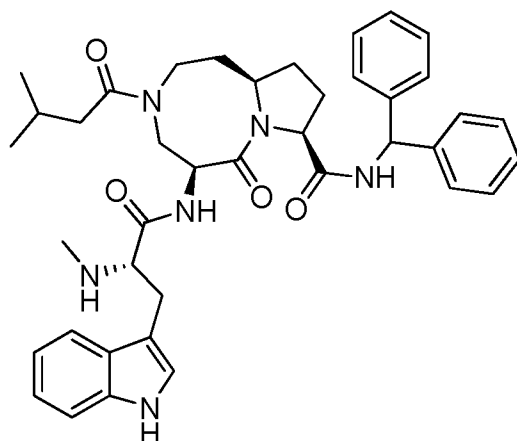


,

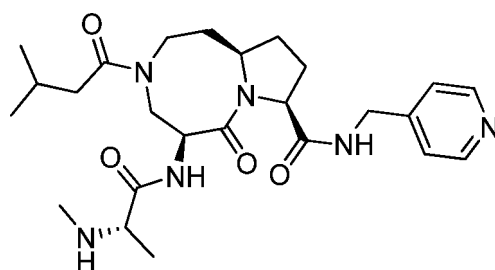




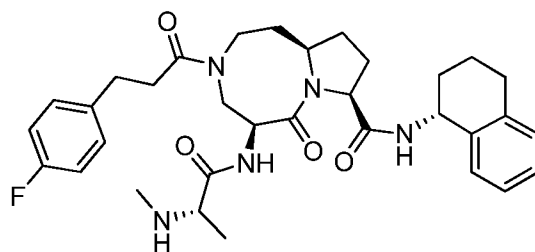




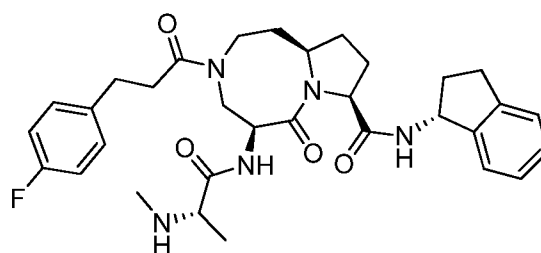
,



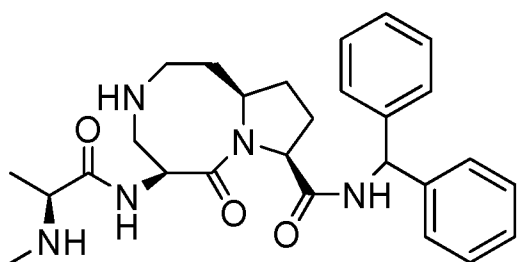
,



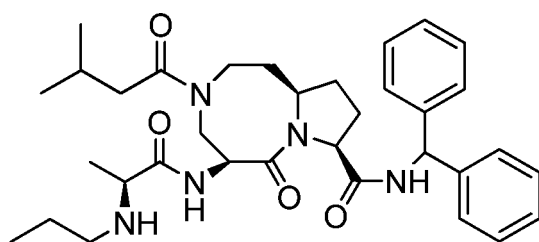
,



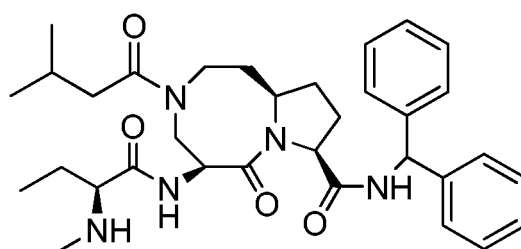
,



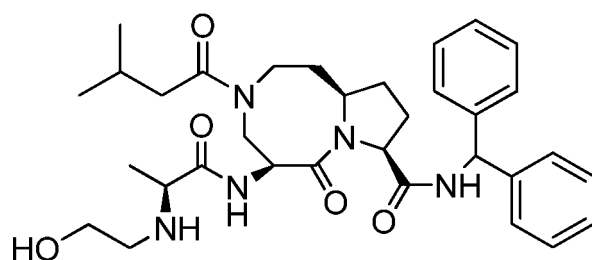
,



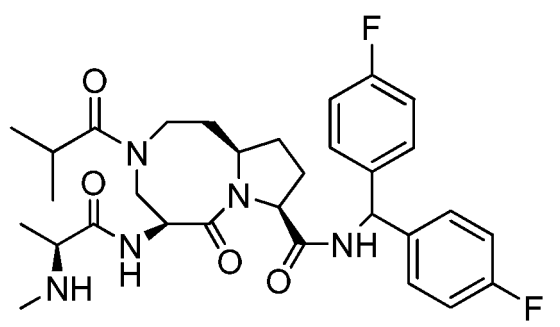
,



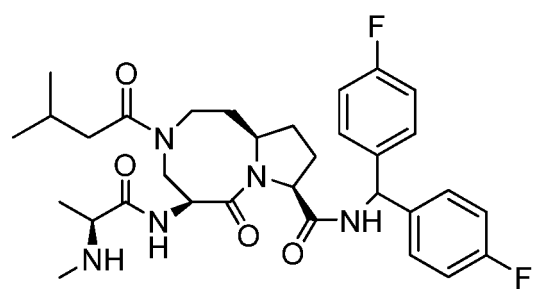
,



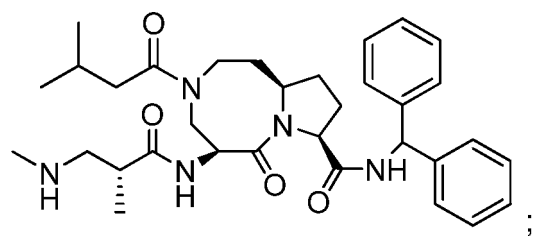
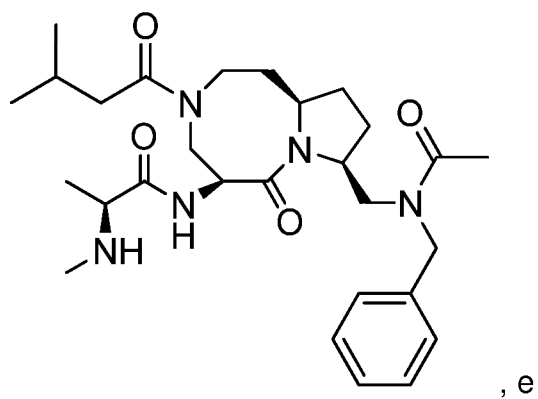
,



,

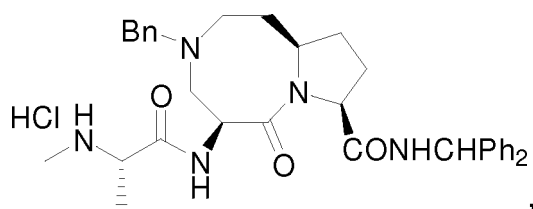
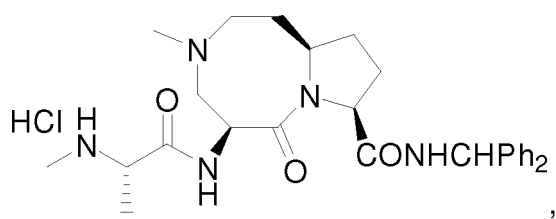


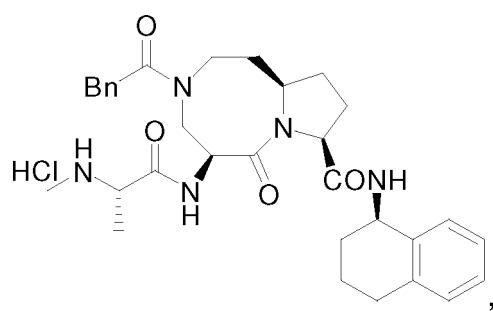
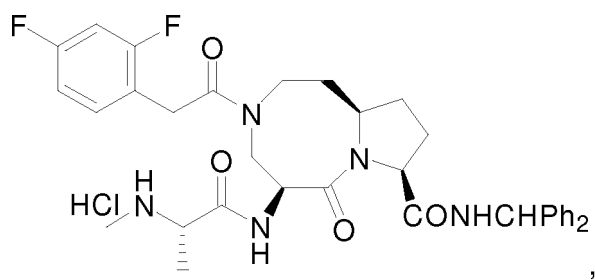
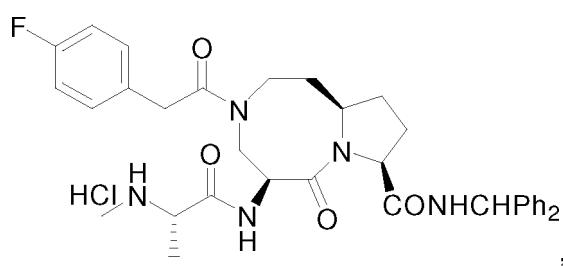
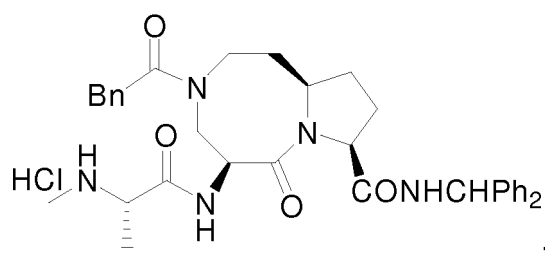
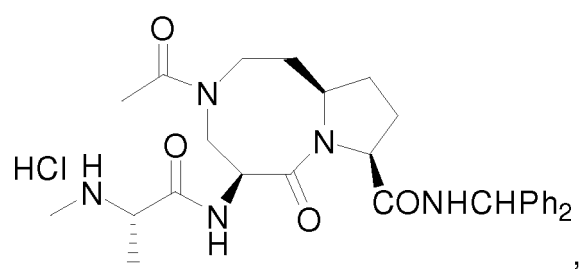
,

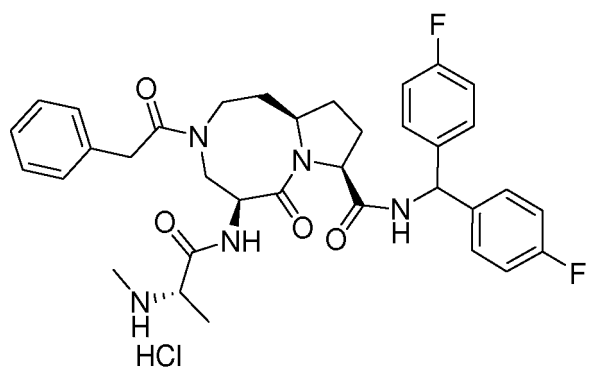
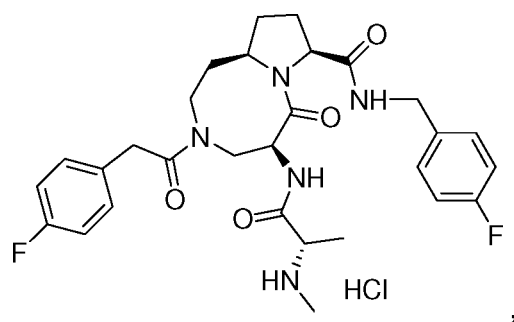
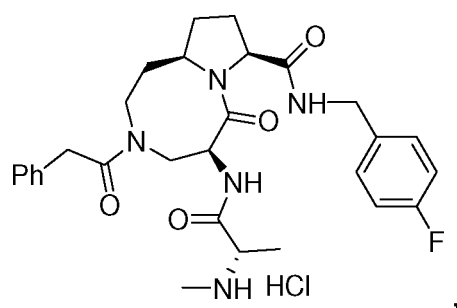
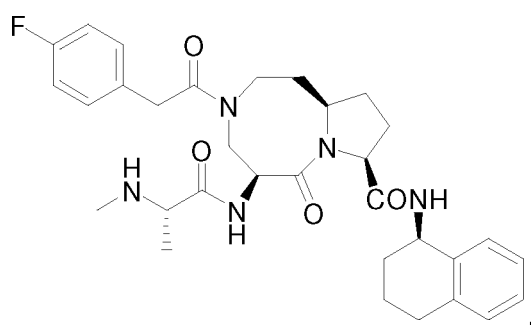


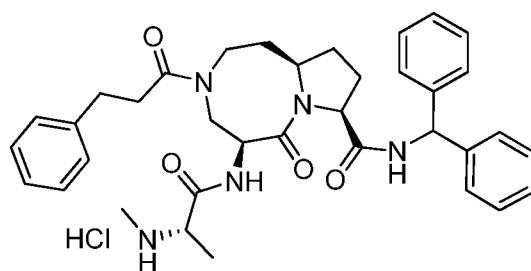
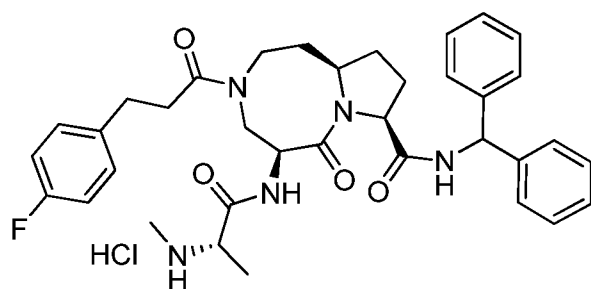
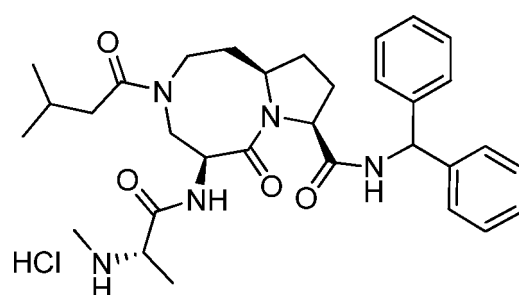
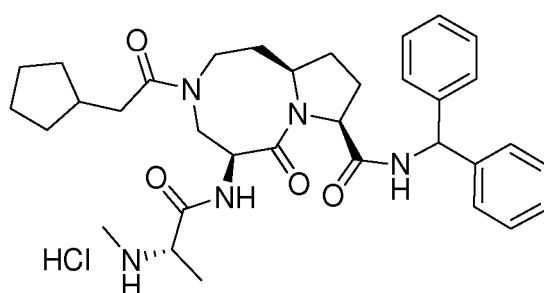
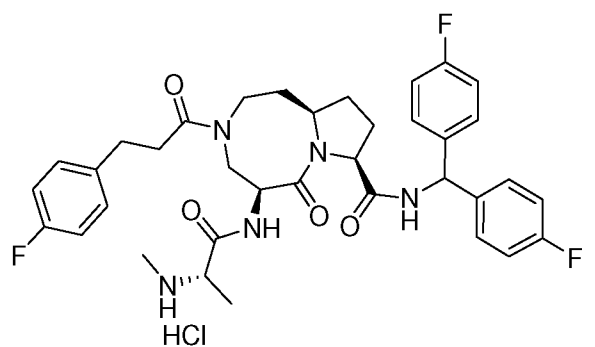
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou promedicamento do mesmo.

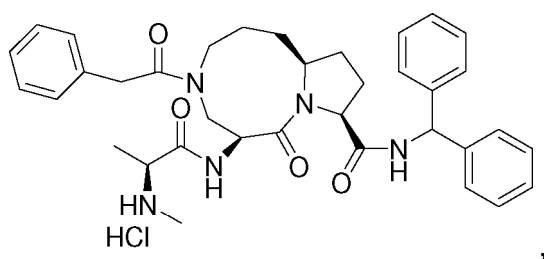
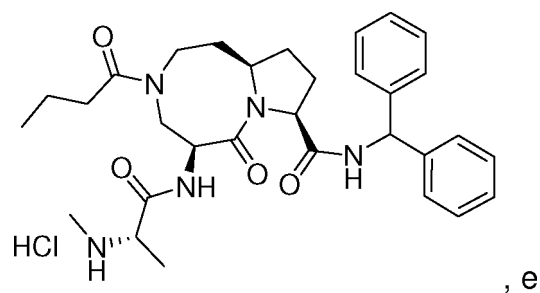
[00138] Em outra modalidade da invenção o composto da fórmula II é selecionado do grupo consistindo em:





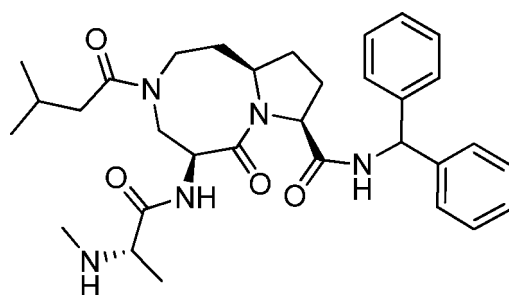






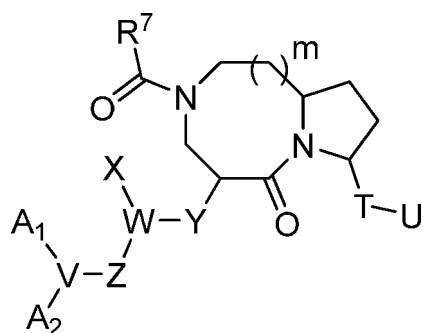
ou a base livre do mesmo, ou outro sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um promedicamento do mesmo.

[00139]Em outra modalidade da invenção, o composto da fórmula I é:



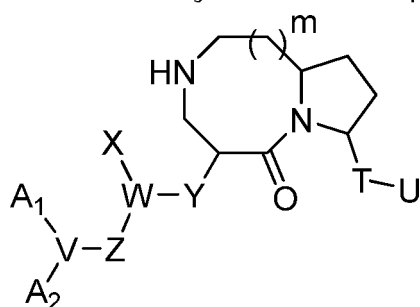
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou promedicamento do mesmo.

[00140]A presente invenção também se refere a um processo para a preparação de um composto da fórmula XI:



XI

compreendendo condensação de um composto da fórmula XII:



XII

com $R^7\text{CO-L}$, onde A_1 , A_2 , V , W , X , Y , Z , T , U e R^7 apresentam os significados conforme descritos acima para fórmula I, m é 1 ou 2, e L é um grupo abandonador. Em uma modalidade, L é Cl ou OBt . Em uma modalidade, Z é $(\text{CR}^1\text{R}^2)_r$ e r é 0. Em outra modalidade, m é 1.

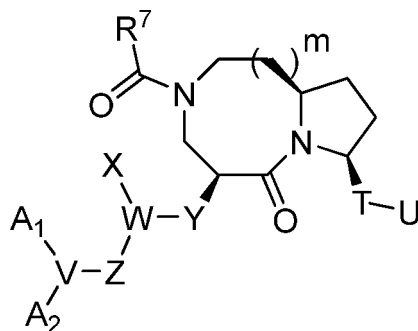
[00141]Em uma modalidade, a reação de condensação é conduzida em um solvente orgânico inerte tal como acetonitrila, benzeno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,2,-dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilssulfoxido, dioxano, diclorometano, N-metil-2-pirrolidinona ou tetraidrofurano. Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada em tetraidrofurano. Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada em diclorometano. Em uma modalidade, a reação de condensação é realizada em cerca de -20°C a cerca de 25°C . Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada em cerca de 20°C . Em uma modalidade, a reação de condensação está completa em cerca de 1 hora a cerca de 48 horas. Em outra modalidade, a reação de condensação está completa em cerca de 12 horas.

[00142]Em uma modalidade, L é $-\text{OH}$. Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada na presença de um agente de ativação. Em outra modali-

dade, o agente de ativação é dicitloexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ou benzotriazol-1-ilóxi)tripirrolidinofosfônio hexafluorofosfato. Em outra modalidade, o agente de ativação é 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada na presença de um agente de ativação e um aditivo que otimiza os parâmetros de reação, tais como, pureza e rendimento. Em outra modalidade, o aditivo é N-hidroxibenzotriazol.

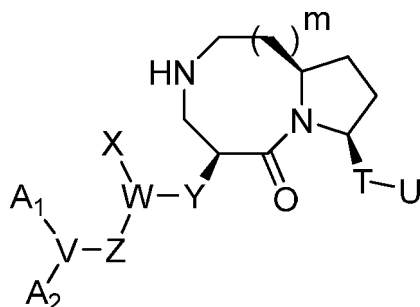
[00143]O progresso da reação de condensação entre um composto da fórmula XII e R^7CO-L pode ser monitorado por métodos analíticos conhecidos na técnica, tais como TLC, LC, LC/MS, HPLC, NMR, etc. Um composto da fórmula XI pode ser isolado e purificado por quaisquer meios conhecidos na técnica, tais como, cromatografia de coluna de fase reversa e normal (por exemplo, cromatografia de coluna sobre gel de sílica ou HPLC de fase inversa), cristalização, extração, etc. O produto assim isolado pode ser submetido à purificação adicional (por exemplo, recristalização) até o nível desejado de pureza ser obtido. Em uma modalidade, um composto da fórmula XI possui uma pureza de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais.

[00144]Em outra modalidade, a invenção pertence a um processo para a preparação de um composto da fórmula XIII:



XIII

compreendendo condensação de um composto da fórmula XIV:



XIV

com $R^7\text{CO-L}$, onde A_1 , A_2 , V , W , X , Y , Z , T e U apresentam os significados conforme descritos acima para fórmula I, m é 1 ou 2, e L é um grupo abandonador. Em uma modalidade, L é Cl ou OBt . Em uma modalidade, Z é $(\text{CR}^1\text{R}^2)_r$ e r é 0. Em outra modalidade, m é 1.

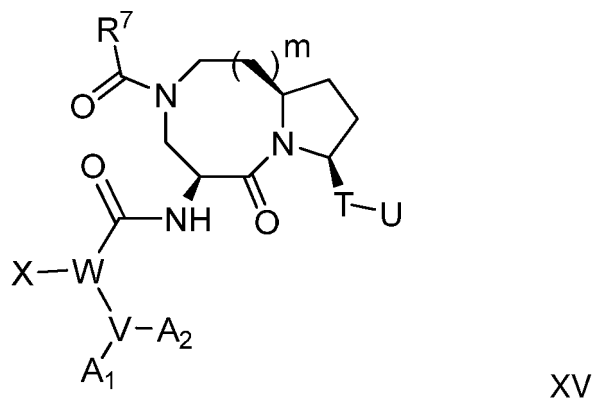
[00145] Em uma modalidade, a reação de condensação é conduzida em um solvente orgânico inerte, tal como acetonitrila, benzeno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,2-dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilssulfoxido, dioxano, diclorometano, N-metil-2-pirrolidinona ou tetraidrofurano. Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada em tetraidrofurano. Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada em diclorometano. Em uma modalidade, a reação de condensação é realizada em cerca de -20°C a cerca de 25°C . Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada em cerca de 20°C . Em uma modalidade, a reação de condensação está completa em cerca de 1 hora a cerca de 48 horas. Em outra modalidade, a reação de condensação está completa em cerca de 12 horas.

[00146] Em uma modalidade, L é $-\text{OH}$ ou $-\text{OBt}$. Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada na presença de um agente de ativação. Em outra modalidade, o agente de ativação é dicitloexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ou benzotriazol-1-ilóxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato. Em outra modalidade, o agente de ativação é 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada na presença de um agente de ativação e um aditivo que otimiza os parâmetros de reação, tais como, pureza e rendimento. Em outra modalidade, o aditivo é

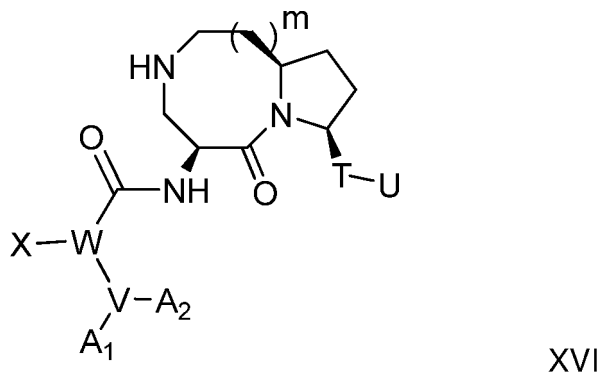
N-hidroxibenzotriazol.

[00147]O progresso da reação de condensação entre um composto da fórmula XIV e $R^7\text{CO-L}$ pode ser monitorado por métodos analíticos conhecidos na técnica, tais como TLC, LC, LC/MS, HPLC, NMR, etc. Um composto da fórmula XIII pode ser isolado e purificado por quaisquer meios conhecidos na técnica, tais como, cromatografia de coluna de fase normal e inversa (por exemplo, cromatografia de coluna sobre gel de sílica ou HPLC de fase inversa), cristalização, extração, etc. O produto assim isolado pode ser submetido à purificação adicional (por exemplo, recristalização) até o nível desejado de pureza ser obtido. Em uma modalidade, um composto da fórmula XIII possui uma pureza de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais.

[00148]Em outra modalidade, a invenção pertence a um processo para a preparação de um composto da fórmula XV:



compreendendo condensação de um composto da fórmula XVI:



com $R^7\text{CO-L}$, onde A_1 , A_2 , V, W, X, T, U e R^7 apresentam os significados

conforme descritos acima para fórmula I, m é 1 ou 2, e L é um grupo abandonador. Em uma modalidade, L é Cl, OH ou OBt. Em uma modalidade, m é 1.

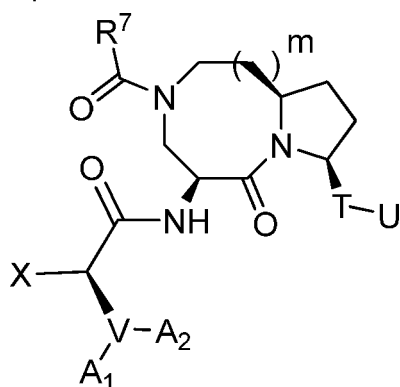
[00149]Em uma modalidade, a reação de condensação é conduzida em um solvente orgânico inerte tal como acetonitrila, benzeno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,2,-dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilssulfoxido, dioxano, diclorometano, N-metil-2-pirrolidinona ou tetraidrofurano. Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada em tetraidrofurano. Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada em diclorometano. Em uma modalidade, a reação de condensação é realizada em cerca de -20°C a cerca de 25°C. Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada em cerca de 20°C. Em uma modalidade, a reação de condensação está completa em cerca de 1 hora a cerca de 48 horas. Em outra modalidade, a reação de condensação está completa em cerca de 12 horas.

[00150]Em uma modalidade, L é -OH ou -OBt. Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada na presença de um agente de ativação. Em outra modalidade, o agente de ativação é dicitloexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ou benzotriazol-1-ilóxi)tripirrolidinofosfônio hexafluorofosfato. Em outra modalidade, o agente de ativação é 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada na presença de um agente de ativação e um aditivo que otimiza os parâmetros de reação, tais como, pureza e rendimento. Em outra modalidade, o aditivo é N-hidroxibenzotriazol.

[00151]O progresso da reação de condensação entre um composto da fórmula XIV e R^7CO-L pode ser monitorado por métodos analíticos conhecidos na técnica, tais como TLC, LC, LC/MS, HPLC, NMR, etc. Um composto da fórmula XV pode ser isolado e purificado por quaisquer meios conhecidos na técnica tal como cromatografia de coluna de fase normal e inversa (por exemplo, cromatografia de coluna sobre gel de sílica ou HPLC de fase inversa), cristalização, extração, etc. O pro-

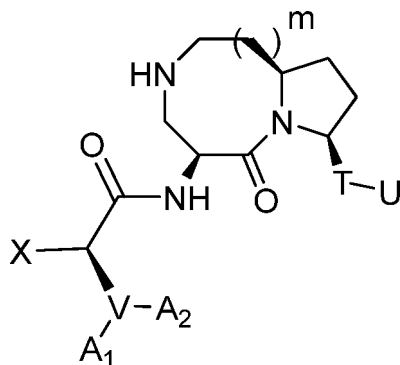
duto assim isolado pode ser submetido à purificação adicional (por exemplo, recristalização) até o nível desejado de pureza ser obtido. Em uma modalidade, um composto da fórmula XV possui uma pureza de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais.

[00152] Em outra modalidade, a invenção pertence a um processo para a preparação de um composto da fórmula XVII:



XVII

compreendendo condensação de um composto da fórmula XVIII:



XVIII

com $R^7\text{CO-L}$, onde A_1 , A_2 , V , X , T , U e R^7 apresentam os significados conforme descritos acima para fórmula I, m é 1 ou 2, e L é um grupo abandonador. Em uma modalidade, L é Cl , OH ou OBt . Em uma modalidade, m é 1.

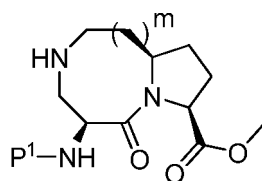
[00153] Em uma modalidade, a reação de condensação é conduzida em um solvente orgânico inerte, tal como acetonitrila, benzeno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,2-dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilssulfoxido, dioxano, diclorometano, N-metil-2-pirrolidinona ou tetraidrofurano. Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada em tetraidrofurano. Em outra modalidade, a reação de

condensação é realizada em diclorometano. Em uma modalidade, a reação de condensação é realizada em cerca de -20°C a cerca de 25°C. Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada em cerca de 20°C. Em uma modalidade, a reação de condensação está completa em cerca de 1 hora a cerca de 48 horas. Em outra modalidade, a reação de condensação está completa em cerca de 12 horas.

[00154]Em uma modalidade, L é -OH ou -OBt. Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada na presença de um agente de ativação. Em outra modalidade, o agente de ativação é dicitloexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ou benzotriazol-1-ilóxi)tripirrolidinofosfônio hexafluorofosfato. Em outra modalidade, o agente de ativação é 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada na presença de um agente de ativação e um aditivo que otimiza os parâmetros de reação, tais como, pureza e rendimento. Em outra modalidade, o aditivo é N-hidroxibenzotriazol.

[00155]O progresso da reação de condensação entre um composto da fórmula XVIII e R^7CO-L pode ser monitorado por métodos analíticos conhecidos na técnica, tais como TLC, LC, LC/MS, HPLC, NMR, etc. Um composto da fórmula XVII pode ser isolado e purificado por quaisquer meios conhecidos na técnica tal como cromatografia de coluna de fase normal e inversa (por exemplo, cromatografia de coluna sobre gel de sílica ou HPLC de fase inversa), cristalização, extração, etc. O produto assim isolado pode ser submetido à purificação adicional (por exemplo, recristalização) até o nível desejado de pureza ser obtido. Em uma modalidade, um composto da fórmula XVII possui uma pureza de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais.

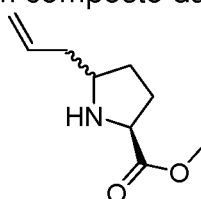
[00156]A presente invenção também se refere à preparação de um composto da fórmula XIX:



XIX

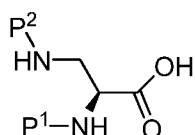
onde m é 1 ou 2, e P^1 é um grupo de proteção amina compreendendo:

a) condensação de um composto da fórmula XX:



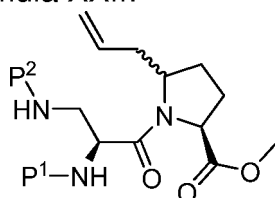
XX

com um composto da fórmula XXI,



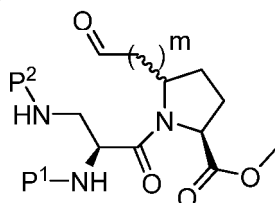
XXI

onde P^1 e P^2 são grupos de proteção amina e P^1 não é igual a P^2 , para fornecer um composto da fórmula XXII:



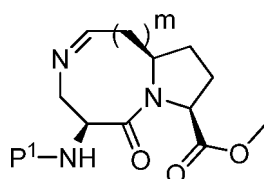
XXII;

b) conversão do alceno da fórmula XXII em um aldeído, para fornecer um composto da fórmula XXIII;



XXIII

c) remoção do grupo de proteção amina P^2 de um composto da fórmula XXIII para fornecer um composto da fórmula XXIV;



XXIV; e

d) redução da ligação dupla de C=N de um composto da fórmula XXIV, para fornecer um composto da fórmula XIX.

[00157]Em uma modalidade, um composto da fórmula XXI é ácido *N*- α -(*t*-butoxilcarbonil)-*N*- β -(benzoxilcarbonil)-*L*-diamino-propiónico (Boc-Dap(Z)-OH). Em uma modalidade, a condensação de um composto da fórmula XX com um composto da fórmula XXI é realizada na presença de um agente de ativação. Em outra modalidade, o agente de ativação é dicitloexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ou benzotriazol-1-ilóxi)tripirrolidinofosfônio hexafluorofosfato. Em outra modalidade, o agente de ativação é 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada na presença de um agente de ativação e um aditivo que otimiza os parâmetros de reação, tais como, pureza e rendimento. Em outra modalidade, o aditivo é N-hidroxibenzotriazol.

[00158]Os grupos de proteção amina P¹ e P² que são apropriados para uso nos processos da presente invenção são bem conhecidos, tais como, porém não limitados a trifluoracetila, *t*-butoxicarbonila (Boc), benziloxicarbonila (CBz), aliloxicarbonila (Alloc), tritila (trifenilmetila), 9-fluorenilmetilenoxicarbonila (Fmoc) e semelhantes. Tais grupos são geralmente capazes de serem seletivamente introduzidos e removidos empregando condições de reação brandas que não interfiram com outras porções dos compostos alvo. Estes grupos de proteção podem ser introduzidos ou removidos em um estágio conveniente empregando métodos conhecidos da técnica. As propriedades químicas de tais grupos de proteção, métodos para sua introdução e sua remoção são conhecidos na técnica e podem ser encontrados, por exemplo, em Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3^a Ed., pp. 17-245 (J. Wiley & Sons, 1999), no presente documento incorporado por referência em sua totalidade.

[00159]Em uma modalidade, P¹ e P² são selecionados do grupo consistindo

em trifluoracetila, t-butoxicarbonila (Boc), benziloxycarbonila (CBz), aliloxycarbonila (Alloc), tritila (trifenilmetila) e 9-fluorenilmetilenoxycarbonila (Fmoc), tal que, P^1 não é igual a P^2 . Em uma modalidade, P^1 e P^2 são grupos de proteção ortogonais, isto é, o grupo de proteção P^1 é capaz de ser removido seletivamente na presença do grupo de proteção P^2 ou o grupo de proteção P^2 é capaz de ser seletivamente removido na presença de o grupo de proteção P^1 . As estratégias do grupo de proteção ortogonal são conhecidas na técnica. Em uma modalidade, P^1 é t-butoxicarbonila (Boc). Em uma modalidade, P^2 é benziloxycarbonila (CBz). Em uma modalidade, P^1 é t-butoxicarbonila (Boc) e P^2 é benziloxycarbonila (CBz).

[00160]Em uma modalidade, a condensação de um composto da fórmula XX com um composto da fórmula XXI é conduzida em um solvente orgânico inerte, tal como, acetonitrila, benzeno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,2,-dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilssulfoxido, dioxano, diclorometano, N-metil-2-pirrolidinona ou tetraidrofurano. Em outra modalidade, a condensação de um composto da fórmula XX com um composto da fórmula XXI é realizada em tetraidrofurano. Em outra modalidade, a condensação de um composto da fórmula XX com um composto da fórmula XXI é realizada em dicloroemetano.

[00161]Em uma modalidade, a condensação de um composto da fórmula XX com um composto da fórmula XXI é realizada em cerca de -20°C a cerca de 30°C . Em outra modalidade, a reação de condensação é realizada em cerca de 20 a cerca de 30°C . Em uma modalidade, a reação de condensação está completa em cerca de 1 hora a cerca de 48 horas. Em outra modalidade, a reação de condensação está completa em cerca de 12 horas.

[00162]Em outra modalidade, o alceno da fórmula XXII é tratado com ozônio para fornecer o aldeído da fórmula XXIII, e m é 1. Em uma modalidade, a reação com ozônio é realizada em um solvente orgânico inerte, tal como, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, dioxano, diclorometano ou tetraidrofurano. Em outra modalidade, a re-

ação com ozônio é realizada em diclorometano. Em uma modalidade, a reação com ozônio é realizada em cerca de -100°C a cerca de 0°C. Em outra modalidade, a reação com ozônio é realizada em cerca de -78°C. Em uma modalidade, a reação com ozônio está completa quando a cor da mistura de reação se tornar azul, indicando uma quantidade excessiva de ozônio na solução.

[00163]Em uma modalidade, o alceno da fórmula XXII é primeiro convertido em um álcool primário e o álcool é oxidado para fornecer um aldeído da fórmula XXIII e m é 2. Em uma modalidade, o alceno da fórmula XXII é convertido em um álcool primário através da hidroboração. Em uma modalidade, a hidroboração é realizada em um solvente orgânico inerte, tal como, acetonitrila, benzeno, 1,2-dimetoxietano, dioxano ou tetraidrofurano. Em outra modalidade, a hidroboração é realizada em tetraidrofurano. Em outra modalidade, a hidroboração é realizada empregando 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-BBN). Em uma modalidade, o álcool primário é oxidado no aldeído com periodinano de Dess-Martin para fornecer um aldeído da fórmula XXIII e m é 2. Em uma modalidade, a oxidação é realizada em um solvente orgânico inerte, tal como, diclorometano. Em uma modalidade, a oxidação é realizada em cerca de -20°C a cerca de 25°C. Em outra modalidade, a oxidação é realizada em cerca de 20°C. Em uma modalidade, a oxidação está completa em cerca de 1 hora a cerca de 48 horas. Em outra modalidade, a oxidação está completa em cerca de 12 horas.

[00164]Em uma modalidade, P² é um grupo Cbz. Em outra modalidade, P² é CBz e é clivado por hidrogenação em relação ao paládio sobre carbono. Em uma modalidade, a hidrogenação é realizada em metanol, etanol, metanol, etanol, 1-butanol, 2-butanol, 3-butanol, t-butanol, 1-propanol ou 2-propanol. Em outra modalidade, a hidrogenação é realizada em 2-propanol. Em uma concretização, a hidrogenação é realizada em cerca de 0°C a cerca de 40°C. Em outra modalidade, a hidrogenação é realizada em cerca de 20°C a cerca de 30°C. Em uma modalidade, a hi-

drogenação está completa em cerca de 1 hora a cerca de 24 horas. Em outra modalidade, a hidrogenação está completa em cerca de 12 horas.

[00165]Em uma modalidade, um composto da fórmula XXIV é isolado antes da redução da ligação dupla C=N. Em uma modalidade, um composto da fórmula XXIV é isolado por filtração através de celite. Em uma modalidade, um composto da fórmula XXIV é isolado por filtração através de celite seguido por evaporação do solvente(s).

[00166]Em uma modalidade, a ligação dupla C=N de um composto da fórmula XXIV é reduzida com H₂ e paládio sobre carbono, Na(CN)BH₃ or NaBH(OAc)₃. Em outra modalidade, o agente de redução é NaBH(OAc)₃. Em uma modalidade, a redução é realizada em um solvente orgânico inerte tal como metanol, etanol, 1-butanol, 2-butanol, 3-butanol, t-butanol, 1-propanol, 2-propanol, acetonitrila, benzeno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,2-dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilssulfoxido, dioxano, diclorometano, N-metil-2-pirrolidinona ou tetraidrofurano. Em outra modalidade, a redução é realizada em tetraidrofurano. Em uma modalidade, a redução é realizada em cerca de 0°C a cerca de 25°C. Em outra modalidade, a redução é realizada em cerca de 20°C a cerca de 30°C. Em uma modalidade, a redução está completa em cerca de 1 hora a cerca de 24 horas. Em outra modalidade, a reação com ozônio está completa em cerca de 12 horas.

[00167]O progresso de qualquer uma das reações acima para a preparação de um composto da fórmula XIX pode ser monitorado por métodos analíticos conhecidos na técnica, tais como TLC, LC, LC/MS, HPLC, NMR, etc. Um composto da fórmula XIX pode ser isolado e purificado por quaisquer meios conhecidos na técnica, tais como, cromatografia de coluna de fase normal e inversa (por exemplo, cromatografia de coluna sobre gel de sílica ou HPLC de fase inversa), cristalização, extração, etc. O produto assim isolado pode ser submetido à purificação adicional (por exemplo, recristalização) até o nível desejado de pureza ser obtido. Em uma modali-

dade, um composto da fórmula XIX possui uma pureza de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais.

[00168]Os compostos desta invenção podem ser preparados empregando métodos conhecidos dos versados na técnica. Especificamente, os compostos das fórmulas I-XXIII podem ser preparados conforme ilustrado pelas reações exemplares nos Exemplos.

[00169]Um aspecto importante da presente invenção é que os compostos das fórmulas I-X induzem apoptose e também potencializam a indução da apoptose em resposta aos sinais de indução da apoptose. Portanto, é contemplado que estes compostos sensibilizam células aos indutores de apoptose, incluindo células que são resistentes a tais indutores. Os inibidores de IAP da presente invenção podem ser usados de modo a induzir apoptose em qualquer transtorno que pode ser tratado, aliviado ou prevenido por indução da apoptose. Assim, a presente invenção provê composições e métodos para alvejamento de animais caracterizado como superexpressão de uma proteína de IAP.

[00170]Em algumas das modalidades, as células (por exemplo, células cancerígenas) mostram níveis elevados de expressão das proteínas IAP quando comparados às amostras não patológicas (por exemplo, células não cancerígenas). Em outras modalidades, as células manifestam, operacionalmente, níveis de expressão elevados de proteínas IAP em virtude da execução do programa de apoptose e extermínio em resposta a inibição de uma quantidade eficaz de um composto das fórmulas I-X, dita resposta ocorrendo, pelo menos em parte, devido à dependência de tais células na função da proteína IAP quanto a sua sobrevivência.

[00171]Em outra modalidade, a invenção se refere à modulação de um estado associado à apoptose que está associada a um ou mais agentes de modulação de apoptose. Exemplos de agentes de modulação de apoptose incluem, porém não estão limitados ao Fas/CD95, TRAMP, TNF RI, DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6,

FADD, RIP, TNF α , ligante Fas, TRAIL, anticorpos para TRAIL-R1 ou TRAIL-R2, Bcl-2, p53, BAX, BAD, Akt, CAD, PI3 quinase, PP1, e proteínas caspase. Outros agentes envolvidos na fase inicial, de decisão e de degradação da apoptose também estão incluídos. Exemplos de agentes de modulação de apoptose incluem agentes, a atividade, presença ou alteração na concentração dos quais, pode-se modular a apoptose em um indivíduo. Agentes de modulação de apoptose preferidos são indutores de apoptose, tais como, TNF ou um ligante relacionado ao TNF, especificamente um ligante de TRAMP, um ligante de FAS/CD95, um ligante de TNFR-1, ou TRAIL.

[00172]Em algumas modalidades, as composições e métodos da presente invenção são usados para tratar células doentes, tecidos, órgãos ou condições patológicas e/ou estados de doença em um animal (por exemplo, um indivíduo mamífero incluindo, porém não limitado aos seres humanos e animais veterinários). Com relação a isto, várias doenças e patologias são receptivas ao tratamento ou profilaxia usando os presentes métodos e composições. Uma lista exemplar não limitante destas doenças e condições inclui, porém não está limitada ao câncer de mama, câncer de próstata, linfoma, câncer de pele, câncer pancreático, câncer de cólon, melanoma, melanoma maligno, câncer ovariano, câncer do cérebro, carcinoma cerebral primário, câncer de cabeça e pescoço, glioma, glioblastoma, câncer hepático, câncer de bexiga, câncer de pulmão de célula não pequena, carcinoma de cabeça e pescoço, carcinoma de mama, carcinoma ovariano, carcinoma de pulmão, carcinoma de pulmão de célula pequena, Tumor de Wilms, cervical carcinoma, carcinoma testicular, carcinoma de bexiga, carcinoma pancreático, carcinoma estomacal, carcinoma de cólon, carcinoma prostático, carcinoma genitourinário, carcinoma da tireóide, carcinoma esofageano, mieloma, mieloma múltiplo, carcinoma adrenal, carcinoma de célula renal, endometrial carcinoma, carcinoma de córtex adrenal, insulinoma pancreático maligno, carcinoma carcinóide maligno, coriocarcinoma, micose fungóide,

hipercalcemia maligna, hiperplasia cervical, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielogenosa crônica, leucemia granulocítica crônica, leucemia granulocítica aguda, leucemia de célula capilar, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Kaposi, policitemia vera, trombocitose essencial, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, sarcoma de tecido mole, sarcoma osteogênico, macroglobulinemia primária e retinoblastoma e semelhantes, doenças autoimunes mediadas por células T e B; doenças inflamatórias; infecções (por exemplo, como agentes antiulcerativos, por exemplo, no contexto de infecção por *H. pylori*); doenças hiperproliferativas; AIDS; condições degenerativas; doenças vasculares (por exemplo, varicose primária) e semelhantes. Os compostos da presente invenção podem também ser úteis no tratamento das doenças nas quais existe um defeito na morte celular programada ou no maquinário apoptótico, por exemplo, esclerose múltipla, asma, arterosclerose e semelhantes. Em algumas concretizações, as células cancerígenas sendo tratadas são metastáticas. Em outras modalidades, as células cancerígenas sendo tratadas são resistentes aos agentes anticâncer.

[00173]Em algumas modalidades, infecções apropriadas para o tratamento com as composições e métodos da presente invenção incluem, porém não são limitadas às infecções causadas por vírus, bactérias, fungos, micoplasma, Príons e semelhantes.

[00174]Algumas modalidades da presente invenção fornecem métodos para administração de uma quantidade eficaz de um composto das fórmulas I-X e pelo menos um agente terapêutico adicional (incluindo, porém não limitado aos quimioterapêuticos antineoplásticos, agentes de modulação de apoptose, antimicrobianos, antiviróticos, antifungos e agentes antiinflamatórios) e/ou técnica terapêutica (por exemplo, intervenção cirúrgica e/ou radioterapias).

[00175]Vários agentes anticâncer apropriados são contemplados para uso

nos métodos da presente invenção. Na realidade, a presente invenção contempla, porém não está limitada à administração de vários agentes anticâncer, tais como: agentes que incluem apoptose; polinucleotídeos (por exemplo, antissentido, ribozimas, RNAs); polipeptídeos (por exemplo, enzimas e anticorpos); miméticos biológicos (por exemplo, gossipol ou miméticos BH3); agentes que ligam (por exemplo, oligomerizam ou complexam) com uma proteína da família Bcl-2, tal como, Bax; alcalóides; agentes alquilantes; antibióticos antitumor; antimetabólicos; hormônios; compostos platina; anticorpos monoclonais ou policlonais (por exemplo, anticorpos conjugados com medicamentos anticâncer, toxinas, defensinas), toxinas; radionuclídeos; modificadores de resposta biológica (por exemplo, interferons (por exemplo, IFN- α) e interleucinas (por exemplo, IL-2)); agentes imunoterapêuticos adotivos; fatores do crescimento hematopoiético; agentes que induzem diferenciação da célula tumoral (por exemplo, ácido all-trans-retinóico); reagentes de terapia gênica (por exemplo, reagentes de terapia antissentido e nucleotídeos); vacinas tumorais; inibidores de angiogênese; inibidores de proteossoma; moduladores de proteossoma; moduladores de NF-KB; compostos anti-CDK; inibidores de HDAC e semelhantes. Vários outros exemplos de compostos quimioterapêuticos e terapias anticâncer apropriadas para coadministração com os compostos revelados são conhecidos daqueles versados na técnica.

[00176]Em determinadas modalidades, agentes anticâncer compreendem agentes que induzem ou estimulam apoptose. Agentes que induzem apoptose incluem, porém não estão limitados à radiação (por exemplo, raios X, raios gama, UV); fator de necrose tumoral, fatores relacionados ao (TNF) (por exemplo, proteínas do receptor da família de TNF, ligantes da família de TNF, TRAIL, anticorpos para TRAIL-R1 ou TRAIL-R2); inibidores de quinase (por exemplo, receptor epidérmico de fator de crescimento (EGFR), inibidor de quinase, inibidor de quinase do receptor de fator de crescimento de fibroblasto (FGFR), inibidor de quinase de receptor de fator

de crescimento derivado de plaqueta (PDGFR) e inibidores de Bcr-Abl cinase (tais como, GLEEVEC)); moléculas de antissentido; anticorpos (por exemplo, HERCEPTIN, RITUXAN, ZEVALIN, e AVASTIN); antiestrogênios (por exemplo, raloxifeno e tamoxifen); antiandrogênios (por exemplo, flutamida, bicalutamida, finasterida, aminoglutetamida, cetoconazol e corticosteróides); inibidores de ciclooxigenase 2 (COX-2), (por exemplo, celecoxib, meloxicam, NS-398, e medicamentos antiinflamatórios não esteróides (NSAIDs)); medicamentos antiinflamatórios (por exemplo, butazolidina, DECADRON, DELTASONE, dexametasona, dexametasona intensol, DEXONA, HEXADROL, hidroxicloroquina, METICORTEN, ORADEXON, ORASONE, oxifenbutazona, PEDIAPRED, fenilbutazona, PLAQUENIL, prednisolona, prednisona, PRELONE e TANDEARIL); e medicamentos quimioterapêuticos contra o câncer (por exemplo, irinotecano (CAMPTOSAR), CPT-11, fludarabina (FLUDARA), dacarbazina (DTIC), dexametasona, mitoxantrona, MYLOTARG, VP-16, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, 5-FU, doxorubicina, gemcitabina, bortezomib, gefitinib, bevacizumab, TAXOTERE ou TAXOL); moléculas de sinalização celular; ceramidas e citocinas; estaurosporina e semelhantes.

[00177] Ainda em outras modalidades, as composições e métodos da presente invenção fornecem um composto das fórmulas I-X e pelo menos um agente anti-hiperproliferativo ou agente antineoplástico selecionado dos agentes de alquilação, antimetabólitos e produtos naturais (por exemplo, ervas e outras plantas e/ou compostos derivados de animais).

[00178] Agentes alquilantes apropriados para uso nas presentes composições e métodos incluem, porém não são limitados a: mostardas nitrogenadas (por exemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan (L-sarcolisina); e clorambucila); 2) etileniminas e metilmelaminas (por exemplo, hexametilmelamina e tiotepa); 3) sulfonatos de alquila (por exemplo, bussulfano); 4) nitrosouréias (por exemplo, carmustina (BCNU); lomustina (CCNU); semustina (metil-CCNU); e estrept-

tozocina (estreptozotocina)); e 5) triazenos (por exemplo, dacarbazina (DTIC; dimetil-triazenoimid-azolecarboxamida).

[00179]Em algumas modalidades, antimetabólitos apropriados para uso nas presentes composições e métodos incluem, porém não estão limitados a: 1) análogos de ácido fólico (por exemplo, metotrexato (ametopterina)); 2) análogos de pirimidina (por exemplo, fluoruracil (5-fluoruracil; 5-FU), floxuridina (fluorde-oxiuridina; FudR), e citarabina (citosina arabinosídeo)); e 3) análogos de purina (por exemplo, mercaptopurina (6-mercaptopurina; 6-MP), tioguanina (6-tioguanina; TG), e pentostatina (2'-deoxicoformicina)).

[00180]Ainda em modalidades adicionais, agentes quimioterapêuticos apropriados para uso nas composições e métodos da presente invenção incluem, porém não estão limitados a: 1) vinca alcalóides (por exemplo, vinblastina (VLB), vincristina); 2) epipodofilotoxinas (por exemplo, etoposídeo e teniposídeo); 3) antibióticos (por exemplo, dactinomicina (actinomicina D), daunorubicina (daunomicina; rubidomicina), doxorubicina, bleomicina, plicamicina (mitramicina), e mitomicina (mitomicina C)); 4) enzimas (por exemplo, L-asparaginase); 5) modificadores de resposta biológica (por exemplo, interferon-alfa); 6) complexos de coordenação de platina (por exemplo, cisplatina (cis-DDP) e carboplatina); 7) antracenodionas (por exemplo, mitoxantrona); 8) uréias substituídas (por exemplo, hidroxíureia); 9) derivados de metilidrazina (por exemplo, procarbazina (N-metilidrazina; MIH)); 10) supressores adrenocorticais (por exemplo, prednisona); (por exemplo mitotano (o, p'-DDD) e aminoglutetimida); 11) adrenocorticosteróides (por exemplo, prednisona); 12) progestinas (por exemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona e acetato megestrol); 13) estrogênios (por exemplo, dietilestilbestrol e estradiol etinil); 14) antiestrogênios (por exemplo, tamoxifeno); 15) androgênios (por exemplo, propionato de testosterona e fluoximesterona); 16) antiandrogênios (por exemplo, flutamida) e 17) análogos do hormônio de liberação de gonadotropina (por exemplo, leupro-

lido).

[00181]Qualquer agente oncolítico que seja rotineiramente usado em um contexto de terapia do câncer encontra uso nas composições e métodos da presente invenção. A U.S. Food and Drug Administration mantém um formulário de agentes oncolíticos aprovados para uso nos Estados Unidos. Agências de contraparte internacionais para o USFDA mantêm formulários semelhantes. A tabela 1 provê uma lista de agentes antineoplásticos exemplares aprovados para uso nos Estados Unidos. Os versados na técnica apreciarão que os “rótulos dos produtos” necessários em todos os quimioterapêuticos aprovados descrevem indicações aprovadas, informações de dosagem, dados de toxicidade e semelhantes para os agentes exemplares.

Tabela 1

Aldelesleucina (des-alanil-1, serina-125 interleucina humana-2)	Proleukin	Chiron Corp., Emeryville, CA
Alemtuzumab (IgG1κ anticorpo anti CD52)	Campath	Millennium and ILEX Partners, LP, Cambridge, MA
Alitretinoína (ácido 9-cis-retinóico)	Panretin	Lige Pharmaceuticals, Inc., San Diego CA
Alopurinol (sal 1,5-diidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona monossódio)	Ziloprim	GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC
Altretamina (N,N,N',N',N'',N'',-hexametil-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina)	Hexaleno	US Bioscience, West Conshohocken, PA

Amifostina (etanotiol, éster 2-[(3-aminopropil)amino]-, dihidrogênio fosfato)	Ethyol	US Bioscience
Anastrozol (1,3-Benzenodiacetonitrila, α , α , α' , α' -tetrametil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil))	Arimidex	AstraZeneca Pharmaceuticals, LP, Wilmington, DE
Trióxido arsênico	Trisenox	Cell Therapeutic, Inc., Seattle, WA
Asparaginase (L-asparagine amidoidrolase, tipo EC-2)	Elspar	Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ
BCG Live (preparação liofilizada de uma cepa atenuada de <i>Mycobacterium bovis</i> (<i>Bacillus Calmette-Guérin</i> [BCG], subcepa Montreal)	TICE BCG	Organon Teknika, Corp., Durham, NC
Cápsulas bexaroteno (ácido 4-[1-(5,6,7,8-tetraidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil) etenil] benzóico)	Targretin	Lige Pharmaceuticals
bexarotene gel	Targretin	Lige Pharmaceuticals
Bleomicina (antibióticos glicopeptídeo citotóxico produzido por <i>Streptomyces verticillus</i> ; bleomicina A ₂ e bleomicina B ₂)	Blenoxane	Bristol-Myers Squibb Co., NY, NY
Capecitabina (5'-desóxi-5-flúor-N-[(pentilóxi)carbonil]-citidina)	Xeloda	Roche

Carboplatina (platina, diamina [1,1-ciclobutanodicarboxilato(2-)-0, 0']-, (SP-4-2))	Paraplatin	Bristol-Myers Squibb
Carmustina (1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosouréia)	BCNU, BiCNU	Bristol-Myers Squibb
Carmustina com Implante de Polifeprosan 20	Gliadel Wafer	Guilford Pharmaceuticals, Inc., Baltimore, MD
Celecoxib (como 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il] benzenossulfonamida)	Celebrex	Searle Pharmaceuticals, England
Clorambucil (ácido 4-[bis(2cloroetil)amino]benzenobutanóico)	Leukeran	GlaxoSmithKline
Cisplatina (PtCl ₂ H ₆ N ₂)	Platinol	Bristol-Myers Squibb
Cladribina (2-cloro-2'-desóxi-b-D-adenosina)	Leustatin, 2-CdA	R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute, Raritan, NJ
Ciclofosfamida (2-[bis(2-cloroetil)amino]tetraidro-2H-13,2-oxazafosforina 2-óxido monoidrato)	Cytosan, Neosar	Bristol-Myers Squibb
Citarabina (1-b-D-Arabinofuranosilcitosina, C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₅)	Cytosar-U	Pharmacia & Upjohn Company

Citarabina lipossômica	DepoCyt	Skye Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA
Dacarbazina (5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida (DTIC))	DTIC-Dome	Bayer AG, Leverkusen, Germany
Dactinomicina, actinomicina D (actinomicina produzida por <i>Streptomyces parvulus</i> , C ₆₂ H ₈₆ N ₁₂ O ₁₆)	Cosmegen	Merck
Darbepoetina alfa (peptídeo recombinante)	Aranesp	Amgen, Inc., Thousand Oaks, CA
daunorubicina lipossômica (cloridrato de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideóxi- α -L-lixo-hexopiranosil)óxi]-7,8,9,10-tetraidro-6,8,11-trihidróxi-1-metóxi-5,12-de naftacenodiona)	DanuoXome	Nexstar Pharmaceuticals, Inc., Boulder, CO
HCl de daunorubicina, daunomicina (cloridrato de (1S,3S)-3-Acetil-1,2,3,4,6,11-hexaidro-3,5,12-triidróxi-10-metóxi-6,11-dioxo-1-naftacenil 3-amino-2,3,6-trideóxi-(α)-L-lixo-hexopiranosidídeo)	Cerubidine	Wyeth Ayerst, Madison, NJ
Denileucina diftotox (peptídeo recombinante)	Ontak	Seragen, Inc., Hopkinton, MA
Dexrazoxano (((S)-4,4'-(1-metil-1,2-etanodiol)bis-2,6-piperazinediona)	Zinecard	Pharmacia & Upjohn Company

Docetaxel ((2R,3S)-N-carbóxi-3-fenilisoserina, éster N-t-butílico, 13-éster com 5b-20-epóxi-12a,4,7b,10b,13a-hexahidróxitax-11-en-9-ona-4-acetato 2-benzoato, triidrato)	Taxotere	Aventis Pharmaceuticals, Inc., Bridgewater, NJ
HCl de doxorubicina (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideóxi-a-L-lyxohexopiranosil)óxi]-8-glicolil-7,8,9,10-tetraidro-6,8,11-triidróxi-1-metóxi-5,12-cloridrato de nafenodiona)	Adriamicina, Rubex	Pharmacia & Upjohn Company
doxorubicina	Adriamicina PFS Injeção intravenosa	Pharmacia & Upjohn Company
doxorubicina lipossômica	Doxil	Sequus Pharmaceuticals, Inc., Menlo park, CA
Propionato de dromostanolona (propionato de 17b-Hidróxi-2a-metil-5a-androstan-3-ona)	Dromostanolone	Eli Lilly & Company, Indianapolis, IN
Propionato de dromostanolona	Injeção de Masterone	Syntex, Corp., Palo Alto, CA
Solução de Elliott B	Solução de Elliott B	Orphan Medical, Inc

Epirubicina (cloridrato de (8S-cis)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi-a-L-arabino-hexopiranosil)óxi]-7,8,9,10-tetraidro-6,8,11-triidróxi-8-(hidróxiacetil)-1-metóxi-5,12-naftacenodiona)	Ellence	Pharmacia & Upjohn Company
Epoetin alfa (peptídeo recombinante)	Epogen	Amgen, Inc
Estramustina (estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol(17(beta))-3-[bis(2-cloroetil)carbamato] 17-(fosfato de diidrogênio), sal dissódico, monodrato ou estra-diol 3-[carbamato de bis(2-cloroetil)] 17-(fosfato de diidrogênio), sal de dissódio, monodrato)	Emcyt	Pharmacia & Upjohn Company
Fosfato de etoposídeo (4'-Demetilepipodofilotoxina 9-[4,6-O-(R)-etilideno-(beta)-D-glucopiranosídeo], 4'-(fosfato de diidrogênio))	Etopophos	Bristol-Myers Squibb
Etoposídeo, VP-16 (4'-demetilepipodofilotoxina 9-[4,6-O-(R)-etilideno-(beta)-D-glucopiranosídeo])	Vepesid	Bristol-Myers Squibb
Exemestano (6-metilenandrosta-1,4-dieno-3,17-diona)	Aromasin	Pharmacia & Upjohn Company
Filgrastima (r-metHuG-CSF)	Neupogen	Amgen, Inc
floxuridina (intraarterial) (2'-desóxi-5-fluoruridina)	FUDR	Roche

Fludarabina (análogo de nucleotídeo fluorado do agente anti-virótico vidarabina, 9-b -D-arabinofuranosiladenina (ara-A))	Fludara	Berlex Laboratories, Inc., Cedar Knolls, NJ
Fluoruracil, 5-FU (5-flúor-2,4(1H,3H)-pirimidinediona)	Adrucil	ICN Pharmaceuticals, Inc., Humacao, Puerto Rico
Fulvestrant (7-alfa-[9-(4,4,5,5,5-penta fluoropentilssulfínil)nonil]estra-1,3,5-(10)-trieno-3,17-beta-diol)	Faslodex	IPR Pharmaceuticals, Guayama, Puerto Rico
Gemcitabina (monocloridrato de 2'-desóxi-2', 2'-difluorocitidina isômero-b))	Gemzar	Eli Lilly
Gemtuzumab Ozogamicina (anti-CD33 hP67,6)	Mylotarg	Wyeth Ayerst
Acetato de goserelina (sal acetato de [D-Ser(But) ⁶ ,Azgly ¹⁰]LHRH; acetato de piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH ₂ [C ₅₉ H ₈₄ N ₁₈ O ₁₄ •(C ₂ H ₄ O ₂) _x])	Zoladex Implant	AstraZeneca Pharmaceuticals
Hidróxiurea	Hydrea	Bristol-Myers Squibb

Ibritumomab Tiuxetan (imunoconjugado resultando de uma ligação covalente de tiouréia entre o anticorpo monoclonal Ibritumomab e o ligante quelador tiuxetan [N-[2-bis(carboximetil)amino]-3-(p-isotiocianatofenil)-propil]-[N-[2-bis(carboximetil)amino]-2-(metil)-etil]glicina)	Zevalin	Biogen IDEC, Inc., Cambridge MA
Idarubicina (5,12-Naftacenodiona, 9-acetil-7-[(3-amino-2,3,6-trideóxi-(alfa)-L-lixo-hexopiranosil)óxi]-7,8,9,10-tetraidro-6,9,11-triidoxidrocloroeto, (7S-cis))	Idamicina	Pharmacia & Upjohn Company
Ifosfamida (3-(2-cloroetil)-2-[(2-cloroetil)amino]tetraidro-2H-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido)	IFEX	Bristol-Myers Squibb
Mesilato de imatinib (metanossulfonato de 4-[(4-Metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida)	Gleevec	Novartis AG, Basel, Switzerland
Interferon alfa-2a (peptídeo recombinante)	Roferon-A	Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, NJ
Interferon alfa-2b (peptídeo recombinante)	Intron A (Lyophilized Betaseron)	Schering AG, Berlin, Germany

HCl de Irinotecano (Triidrato cloridrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidróxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonilóxi]-1H-pirano[3',4';6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H) diona)	Camp- tosar	Pharmacia & Upjohn Company
Lenalidomida 3-(4-amino-1-oxo 1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	Revlimid	Celgene
Letrozol (4,4'-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetileno) dibenzonitrila)	Femara	Novartis
Leucovorina (Ácido L-glutâmico, N[4][(2amino-5-formil-1,4,5,6,7,8hexaidro4oxo6-pteridinil)metil]amino]benzoil], sal de cálcio (1:1))	Wellco- vorin, Leuco- vorin	Immunex, Corp., Seattle, WA
HCl Levamisol Monocloridrato de tiazol ((-)-(S)-2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo[2,1-b] C ₁₁ H ₁₂ N ₂ S·HCl)	Ergamisol	Janssen Research Encontradoation, Titusville, NJ
Lomustina (1-(2-cloro-etil)-3-cicloexil-1-nitrosouréia)	CeeNU	Bristol-Myers Squibb
Mecloretamina, mostarda nitrogenada (cloridrato de 2-cloro-N-(2-cloroetil)-N-metiletanamina)	Mustarg- en	Merck

Acetato de megestrol 17 α (acetiloxi)-6-metilpregna-4,6-dieno-3,20-diona	Megace	Bristol-Myers Squibb
Melfalan, L-PAM (4-[bis(2-cloroetil) amino]-L-fenilalanina)	Alkeran	GlaxoSmithKline
Mercaptopurina, 6-MP (monoidrato de 1,7-diidro-6 H-purina-6-tiona)	Purinethol	GlaxoSmithKline
Mesna (sulfonato de 2-mercaptoetano sódio)	Mesnex	Asta Medica
Metotrexato (ácido N-[4-[[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutâmico)	Methotrexate	Lederle Laboratories
Metoxsalen (9-metóxi-7H-furo[3,2-g][1]-benzopiran-7-ona)	Uvadex	Therakos, Inc., Way Exton, Pa
Mitomicina C	Mutamici-na	Bristol-Myers Squibb
Mitomicina C	Mitozytrex	SuperGen, Inc., Dublin, CA
Mitotana (1,1-dicloro-2-(o-clorofenil)-2-(p-clorofenil) etanol)	Lysodren	Bristol-Myers Squibb
Mitoxantrona (1,4-dihidróxi-5,8-bis[[2-(2-hidróxi-etil)amino]etil]amino]-9,10-antracenodiona diidrocloreto)	No-vantrone	Immunex Corporation
Fenpropionato de nandrolona	Dura-bolin-50	Organon, Inc., West Orange, NJ

Nofetumomab	Verluma	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Germany
Oprelvekin (IL-11)	Neumega	Genetics Institute, Inc., Alexandria, VA
Oxaliplatina (cis-[(1R,2R)-1,2-cicloexanodiamina-N,N'] [oxa- lato(2-)-O,O'] platina)	Eloxatin	Sanofi Synthelabo, Inc., NY, NY
Paclitaxel (éster 5β, 20-epóxi-1,2a, 4,7β, 10β, 13a- hexaidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2- benzoato 13- com (2R, 3S)-N-benzoil-3- fenilisosserina)	TAXOL	Bristol-Myers Squibb
Pamidronato (((3-amino-1-hidroxipropilideno) bis-, pentaidrato de sal dissódio, (APD))	Aredia	Novartis
Pegademase (((monometoxipolietileno glicol succinimidil) 11 - 17 -adenosina desaminase)	Adagen (Peg- ademase Bovine)	Enzon Pharmaceu- ticals, Inc., Bridge- water, NJ
Pegaspargase (monometoxipolietileno glicol succinimidil L- asparaginase)	Oncaspar	Enzon
Pegfilgrastim (conjugado covalente de G-CSF humano de metionila recombinante (Filgrastim) e monome- toxipolietileno glicol)	Neulasta	Amgen, Inc

Pentostatina	Nipent	Parke-Davis Pharmaceutical Co., Rockville, MD
Pipobroman	Vercyte	Abbott Laboratories, Abbott Park, IL
Plicamicina, Mitramicina (antibiótico produzido pela <i>Streptomyces plicatus</i>)	Mithracin	Pfizer, Inc., NY, NY
Porfirmer sódio	Photofrin	QLT Phototherapeutics, Inc., Vancouver, Canada
Procarbazina (monocloridreto de N-isopropil- μ -(2-metilidrazino)-p-toluamida)	Matulane	Sigma Tau Pharmaceuticals, Inc., Gaithersburg, MD
Quinacrina (6-cloro-9-(1-metil-4-dietil-amina) butilamino-2-metoxiacridina)	Atabrine	Abbott Labs
Rasburicase (peptídeo recombinante)	Elitek	Sanofi-Synthelabo, Inc.,
Rituximab (anticorpo anti-CD20 recombinante)	Rituxan	Genentech, Inc., South San Francisco, CA
Sargramostima (peptídeo recombinante)	Prokine	Immunex Corp

Estreptozocina (estreptozocina 2-desóxi-2- [[[(metilnitrosoamino)carbonil]amino] – a (e b) - D-glucopirranose e 220 mg de ácido cítrico ani- droso)	Zanosar	Pharmacia & Upjohn Company
Talco (Mg ₃ Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂)	Sclerosol	Bryan, Corp., Wo- burn, MA
Tamoxifeno ((Z)2-[4-(1,2-difenil-1-butenil) fenoxi]-N, N- dimetiletanamina 2-hidróxi-1,2,3- propanotri- carboxilato (1:1))	Nolvadex	AstraZeneca Pharmaceuticals
Temozolomida (3,4-diidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-as- tetrazina-8-carboxamida)	Temodar	Schering
Teniposido, VM-26 (4'-demetilepipodofilotoxina 9-[4,6-0-(R)-2- teni- lidenó-(beta)-D-glicopiranosídeo])	Vumon	Bristol-Myers Squibb
Testolactona (ácido 13-hidróxi-3-oxo-13,17-secoandrosta- 1,4-dien-17-óico [dgr]-lactona)	Teslac	Bristol-Myers Squibb
Tioguanina, 6-TG (2-amino-1,7-diidro-6 H - purina-6-tiona)	Thiogua- nine	GlaxoSmithKline
Tiotepa (Aziridina, 1,1',1''- fosfinotioilidinetris-, ou Tris (1-aziridinil)sulfeto de fosfina)	Thioplex	Immunex Corpora- tion

HCl de Topotecano ((S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-diidroxi-1H-pirano[3',4',6,7] indolizino [1,2-b] quinolina-monocloridrato de 3,14-(4H,12H)-diona)	Hycamtin	GlaxoSmithKline
Toremifeno (citrato 2-(p-[(Z)-4-cloro-1,2-difenil-1-butenil]-fenóxi)-N,N-dimetiletilamina (1:1))	Fareston	Roberts Pharmaceutical Corp., Eatontown, NJ
Tositumomab, I 131 Tositumomab (anticorpo anti-CD20 IgG2a lambda monoclonal imunoterapêutico de murino recombinante (I 131 é um anticorpo radioimunoterapêutico))	Bexxar	Corixa Corp., Seattle, WA
Trastuzumab (anticorpo monoclonal recombinante IgG ₁ capa anti-HER 2)	Herceptin	Genentech, Inc
Tretinoína, ATRA (ácido all-trans retinóico)	Vesanoid	Roche
Mostarda uracila	Uracil Mustard Capsules	Roberts Labs
Valrubicina, pentanoato de valerato de N-trifluoracetiladriamicina-14 ((2S-cis)-2-[1,2,3,4,6,11-hexaidro-2,5,12-triidróxi-7 metoxi-6,11-dioxo-[[4,2,3,6-tridesóxi-3-[(trifluoracetil)-amino-α-L-lixo-hexopiranosil]oxil]-2-naftacenil]-2-oxoetila)	Valstar	Anthra --> Medeva

Vinblastina, Leurocristina (C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ •H ₂ SO ₄)	Velban	Eli Lilly
Vincristina (C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ •H ₂ SO ₄)	Oncovin	Eli Lilly
Vinorelbina (3',4'-dideidro-4'-desóxi-C'- norvincalcoblastina [R-(R*,R*)-2,3- diidroxibutanodioato (1:2)(sal)])	Navelbine	GlaxoSmithKline
Zoledronato, ácido Zoledrônico ((1-Hidróxi-2-imidazol-1-il-fosfonoetil) monoi- drato do ácido fosfônico)	Zometa	Novartis

[00182]Agentes anticâncer incluem, adicionalmente, compostos que foram identificados como possuindo atividade anticâncer, porém que não estão correntemente aprovados pela U.S. Food and Drug Administration ou outras agências ou estão em avaliação para novos usos. Exemplos incluem, porém não estão limitados ao 3-AP, 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato, 17AAG, 852A, ABI-007, ABR-217620, ABT-751, ADI-PEG 20, AE-941, AG-013736, AGRO100, alanosina, AMG 706, anti-corpo G250, antineoplastons, AP23573, apaziquona, APC8015, atiprimod, ATN-161, atrasenten, azacitidina, BB-10901, BCX-1777, bevacizumab, BG00001, bicalutamida, BMS 247550, bortezomib, briostatina-1, buserelina, calcitriol, CCI-779, CDB-2914, cefixima, cetuximab, CG0070, cilengitida, clofarabina, combretastatina A4 fosfato, CP-675,206, CP-724,714, CpG 7909, curcumina, decitabina, DENSPM, doxercalciferol, E7070, E7389, ecteinascidina 743, efaproxiral, eflornitina, EKB-569, enzastaurina, erlotinib, exisulind, fenretinida, flavopiridol, fludarabina, flutamida, foteustina, FR901228, G17DT, galiximab, gefitinib, genisteína, glufosfamida, GTI-2040, histrelina, HKI-272, homoharringtonina, HSPPC-96, proteína de fusão de hu14,18-interleucina-2, HuMax-CD4, iloprost, imiquimod, infliximab, interleucina-12, IPI-504,

irofulven, ixabepilona, lapatinib, lestaurtinib, leuprolida, LMB-9 imunotoxina, lonafarnib, luniliximab, mafosfamida, MB07133, MDX-010, MLN2704, anticorpo monoclonal 3F8, anticorpo monoclonal J591, motexafina, MS-275, MVA-MUC1-IL2, nilutamida, nitrocamptotecina, diidrocloreto de nolatrexed, nolvadex, NS-9, O6-benzilguanina, oblimersen sódio, ONYX-015, oregovomab, OSI-774, panitumumab, paraplatina, PD-0325901, pemetrexed, PHY906, pioglitazona, pirfenidona, pixantrona, PS-341, PSC 833, PXD101, pirazoloacridina, R115777, RAD001, ranpirnase, análogo de rebecamicina, proteína de rhuAngiostatina, rhuMab 2C4, rosiglitazona, rubitecano, S-1, S-8184, satraplatina, SB-, 15992, SGN-0010, SGN-40, sorafenib, SR31747A, ST1571, SU011248, ácido hidroxâmico de suberoilanolida, suramina, talabostat, tampanel, tariquidar, temsirolimus, imunotoxina TGF α -PE38, talidomida, timalfasina, tipifarnib, tirapazamina, TLK286, trabectedina, trimetrexato glicuronato, TroVax, UCN-1, ácido valpróico, vinflunina, VNP40101M, volociximab, vorinostat, VX-680, ZD1839, ZD6474, zileuton e triclórídrico de zosuquidar.

[00183]Em uma modalidade, o agente anticâncer é selecionado do grupo consistindo em taxotere, gemcitabina, lapatinib (Tykerb®) e etoposido.

[00184]Para uma descrição mais detalhada dos agentes anticâncer e outros agentes terapêuticos, aqueles versados na técnica devem se referir a vários manuais de instrução incluindo, porém não limitado ao Physician's Desk Reference e ao Goodman e Gilman's "Pharmaceutical Basis of Therapeutics" décima edição, Eds. Hardman e outros, 2002.

[00185]A presente invenção provê métodos para administração de um composto das fórmulas I-X com terapia de radiação. A invenção não está limitada pelos tipos, quantidades ou distribuição dos sistemas de administração usados para distribuir a dose terapêutica de radiação a um animal. Por exemplo, o animal pode receber radioterapia de fóton, terapia de radiação de feixe de partícula, outros tipos de radioterapias e suas combinações. Em algumas concretizações, a radiação é distri-

buída ao animal usando um acelerador linear. Ainda em outras concreetizações, a radiação é distribuída usando uma lâmina gama.

[00186]A fonte de radiação pode ser externa ou interna ao animal. A terapia de radiação externa é a mais comum e envolve o direcionamento de um feixe de radiação de alta energia a um sítio de tumor através da pele usando, por exemplo, um acelerador linear. Embora o feixe de radiação seja localizado no sítio do tumor, é claramente impossível evitar a exposição do tecido normal, saudável. Contudo, a radiação externa é geralmente bem tolerada pelos animais. A terapia de radiação interna envolve implante da fonte de emissão de radiação, tais como, contas, fios, microesferas, cápsulas, partículas e semelhantes, dentro do corpo em ou próximo ao sítio do tumor incluindo o uso de sistemas de distribuição que alvejam especificamente as células cancerígenas (por exemplo, usando partículas anexadas aos ligantes de ligação da célula cancerígenas). Tipos de terapia de radiação interna incluem, porém não estão limitados a braquiterapia, irradiação intersticial, irradiação intracavitária, radioimunoterapia e semelhantes.

[00187]O animal pode receber opcionalmente radio sensibilizadores (por exemplo, metronidazol, misonidazol, Budr intraarterial, iododesoxiuridina intravenosa (IudR), nitroimidazol, 4-nitroimidazóis 5 substituídos, 2H-isoindoledionas, [(2-bromoetil)-amino]metil]-nitro-1H-imidazol-1-aldeído, derivados nitroanilina, citotoxinas seletivas hipóxia afínica de DNA, ligante de DNA halogenado, óxidos de 1,2,4 benzotriazina, derivados de 2-nitroimidazol, derivados de nitroazol contendo flúor, benzamida, nicotinamida, intercalador de acridina, derivado de 5-tiotetrazol, 3-nitro-1,2,4-triazol, derivado de 4,5-dinitroimidazol, texafrinas hidroxiladas, cisplatina, mitomicina, tiripazamina, nitrosouréia, mercaptopurina, metotrexato, fluoruracila, bleomicina, vincristina, carboplatina, epirubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, etoposida, paclitaxel, calor (hipertermia), e semelhantes), radioprotectores (por exemplo, cisteamina, fosforotioatos de diidrogênio aminoalquila, amifostina (WR

2721), IL-1, IL-6, e semelhantes). Radiosensibilizadores melhoram o extermínio das células tumorais. Os radioprotetores protegem o tecido saudável dos efeitos danosos da radiação.

[00188]Qualquer tipo de radiação pode ser administrada a um animal, de modo que a dose de radiação seja tolerada pelo paciente sem efeitos colaterais inaceitáveis. Tipos apropriados de radioterapia incluem, por exemplo, radioterapia ionizante (eletromagnética) (por exemplo, raios X ou raios gama) ou terapia de radiação de feixe de partícula (por exemplo, radiação de energia linear alta). A radiação ionizante é definida como a radiação compreendendo partículas ou fótons que possuem energia suficiente para produzir ionização, isto é, ganho ou perda de elétrons (conforme descrito, por exemplo, no US 5.770.581 incorporado ao presente documento como referência em sua totalidade). Os efeitos de radiação podem ser pelo menos parcialmente controlados por um médico. A dose de radiação é preferivelmente fracionada para exposição à célula alvo e toxicidade reduzida.

[00189]A dose total de radiação administrada a um animal é preferivelmente de cerca de ,01 Gray (Gy) a cerca de 100 Gy. Mais preferivelmente, cerca de 10 Gy a cerca de 65 Gy (por exemplo, cerca de 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy, 35 Gy, 40 Gy, 45 Gy, 50 Gy, 55 Gy ou 60 Gy) são administrados com o curso do tratamento. Embora em algumas modalidades uma dose completa de radiação possa ser administrada no curso de um dia, a dose total é de modo ideal fracionada e administrada por vários dias. Desejavelmente, a radioterapia é administrada com o curso de pelo menos 3 dias, por exemplo, pelo menos 5, 7, 10, 14, 17, 21, 25, 28, 32, 35, 38, 42, 46, 52, ou 56 dias (cerca de 1-8 semanas). Consequentemente, uma dose diária de radiação compreenderá aproximadamente 1-5 Gy (por exemplo, cerca de 1 Gy, 1,5 Gy, 1,8 Gy, 2 Gy, 2,5 Gy, 2,8 Gy, 3 Gy, 3,2 Gy, 3,5 Gy, 3,8 Gy, 4 Gy, 4,2 Gy, ou 4,5 Gy), preferivelmente 1-2 Gy (por exemplo, 1,5-2 Gy). A dose diária de radiação seria suficiente para induzir a destruição das células alvejadas. Se esticada por um perío-

do, a radiação preferivelmente não será administrada a cada dia, pelo que, permitindo que o animal repouse e os efeitos da terapia sejam realizados. Por exemplo, a radiação é desejavelmente administrada por 5 dias consecutivos e não é administrada por 2 dias, para cada semana de tratamento, pelo que, permitindo 2 dias de descanso por semana. Contudo, a radiação pode ser administrada 1 dia por semana, 2 dias por semana, 3 dias por semana, 4 dias por semana, 5 dias por semana, 6 dias por semana ou todos os 7 dias na semana, dependendo da sensibilidade do animal e quaisquer efeitos colaterais em potencial. A terapia de radiação pode ser iniciada a qualquer hora no período terapêutico. Preferivelmente, a radiação é iniciada na semana 1 ou semana 2 e é administrada pela duração do período terapêutico. Por exemplo, a radiação é administrada nas semanas de 1-6 ou nas semanas de 2-6 de um período terapêutico compreendendo 6 semanas para tratamento, por exemplo, de um tumor sólido. Alternativamente, a radiação é administrada nas semanas 1-5 ou semanas 2-5 de um período compreendendo 5 semanas. Estas programações de administração radioterapêutica exemplares não se destinam, contudo, a limitar a presente invenção.

[00190]Agentes terapêuticos antimicrobianos podem também ser usados como agentes terapêuticos na presente invenção. Qualquer agente que possa exterminar, inibir ou de outra forma atenuar a função dos organismos microbianos pode se usada, bem como qualquer agente contemplado para ter tais atividades. Agentes antimicrobianos incluem, porém não estão limitados aos antibióticos sintéticos e naturais, anticorpos, proteínas inibidoras (por exemplo, defensinas), ácidos nucleicos de antissentido, agentes de interrupção de membrana e semelhantes, usados sozinhos ou em combinação. Na realidade, qualquer tipo de antibiótico pode ser usado incluindo, porém não limitado aos agentes antibacterianos, agentes antiviróticos, agentes antifúngicas e semelhantes.

[00191]Em algumas modalidades da presente invenção, um composto das

fórmulas I-X e um ou mais agentes terapêuticos ou agentes anticâncer são administrados a um animal sob uma ou mais das seguintes condições: em periodicidades diferentes, em durações diferentes, em concentrações diferentes, por vias de administração diferentes, em uma composição simples, em composições separadas, etc. Em algumas modalidades, o composto é administrado antes do agente terapêutico ou anticâncer, por exemplo, meia, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12, ou 18 horas, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 dias, 1, 2, 3, ou 4 semanas antes da administração do agente terapêutico ou do agente anticâncer. Em algumas modalidades, o composto é administrado após o agente terapêutico ou agente anticâncer, por exemplo, meia, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12, ou 18 horas, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 dias, 1, 2, 3, ou 4 semanas após a administração do agente anticâncer. Em algumas modalidades, o composto e o agente terapêutico ou agente anticâncer são administrados concorrentemente, porém em programações diferentes, por exemplo, o composto é administrado diariamente, enquanto o agente terapêutico ou o agente anticâncer é administrado uma vez por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez a cada três semanas ou uma vez a cada quatro semanas. Em outras modalidades, o composto é administrado, uma vez por semana enquanto o agente terapêutico ou anticâncer é administrado diariamente, uma vez por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez a cada três semanas ou uma vez a cada quatro semanas.

[00192] Composições dentro do escopo desta invenção incluem todas as composições onde os compostos da presente invenção estão contidos em uma quantidade que é eficaz para obter sua finalidade pretendida. Embora as necessidades individuais variem, a determinação das faixas ótimas de quantidades eficazes de cada componente estão dentro dos versados na técnica. Tipicamente, os compostos podem ser administrados aos mamíferos, por exemplo, seres humanos, oralmente em uma dose de 0,0025 a 50 mg/kg, ou uma quantidade equivalente do seu sal farmacologicamente aceitável, por dia, por peso corpóreo do mamífero sendo tratado

por transtornos sensíveis à indução da apoptose. Por exemplo, cerca de 0,01 a cerca de 25 mg/kg são administrados oralmente para tratar, aliviar ou prevenir tais transtornos. Para injeção intramuscular, a dose é geralmente de cerca de metade da dose oral. Por exemplo, uma dose intramuscular apropriada seria de cerca de 0,0025 a cerca de 25 mg/kg, por exemplo, de cerca de 0,01 a cerca de 5 mg/kg.

[00193]A dose oral unitária pode compreender cerca de 0,01 a cerca de 1.000 mg, por exemplo, cerca de 0,1 a cerca de 100 mg do composto. A dose unitária pode ser administrada uma ou mais vezes diariamente como um ou mais comprimidos ou cápsulas, cada um contendo cerca de 0,1 a cerca de 10, convenientemente cerca de 0,25 a 50 mg do composto ou seus solvatos.

[00194]Em uma formulação tópica, o composto pode estar presente em uma concentração de cerca de 0,01 a 100 mg por grama de veículo. Em uma modalidade, o composto está presente em uma concentração de cerca de 0,07-1,0 mg/mL, por exemplo, cerca de 0,1-0,5 mg/mL, por exemplo, cerca de 0,4 mg/mL.

[00195]Além da administração do composto como um químico bruto, os compostos da invenção podem ser administrados como parte de uma preparação farmacêutica contendo veículos farmacêuticamente aceitáveis, compreendendo excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos em preparações que podem ser usadas farmacêuticamente. Preferivelmente, as preparações, especificamente aquelas preparações que podem ser administradas oral ou topicamente e que podem ser usadas para o tipo preferido de administração, tais como, comprimidos, cápsulas, pastilhas de liberação lenta, enxágues bucais e enxágues para língua, géis, suspensões líquidas, cremes rinses para cabelos, géis para cabelos, xampus e também preparações que podem ser administradas retalmente, tais como, supositórios, bem como soluções apropriadas para administração por infusão intravenosa, injeção, tópica ou oralmente, contêm cerca de 0,01 a 99%, por exemplo, cerca de 0,25 a 7% do(s) composto(s) ativos) em conjunto com o excipiente.

[00196]As composições farmacêuticas da invenção podem ser administradas a qualquer animal que possa experimentar os efeitos benéficos dos compostos da invenção. Entre tais animais estão os mamíferos, por exemplo, os seres humanos, embora a invenção não se destine a ser limitada. Outros animais incluem animais de veterinária (vacas, carneiros, porcos, cavalos, cães, gatos e semelhantes).

[00197]Os compostos e suas composições farmacêuticas podem ser administrados por quaisquer meios que obtenham seu fim pretendido. Por exemplo, a administração pode ser por meio parenteral, subcutâneo, intravenoso, intramuscular, intraperitoneal, transdérmico, bucal, intratecal, intracranial, intranasal ou vias tópicas. Alternativa ou concorrentemente, a administração pode ser por via oral. A dosagem administrada dependerá da idade, saúde, e peso do receptor, tipo de tratamento concorrente, se qualquer, frequência do tratamento e natureza do efeito desejado.

[00198]As preparações farmacêuticas da presente invenção são fabricadas de um modo propriamente conhecido, por exemplo, por meio de mistura convencional, granulação, fabricação de drágeas, dissolução ou processos de liofilização. Assim, preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas por combinação dos compostos ativos com excipientes sólidos, opcionalmente moagem da mistura resultante e processamento da mistura de grânulos, após adição de auxiliares apropriados, caso desejado ou necessário, para obter comprimidos ou núcleos de drágeas.

[00199]Excipientes apropriados são, especificamente, cargas, tais como, sacarídeos, por exemplo, lactose ou sacarose, manitol ou sorbitol, preparações de celulose e/ou fosfatos de cálcio, por exemplo, fosfato de tricálcio ou fosfato hidrogenado de cálcio, bem como ligantes, tais como, pasta de amido, empregando, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, tragacanto, metil celulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, e/ou polivinil pirrolidona. Caso desejado, os agentes dessintegrantes podem ser adi-

cionados, tais como, os amidos mencionados acima e também amido de carboximetila, polivinil pirrolidona reticulada, ágar ou ácido algínico ou um sal do mesmo, tal como, alginato de sódio. Auxiliares são, acima de tudo, agentes de regulação de fluxo e lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico ou sais dos mesmos, tais como, estearato de magnésio ou estearato de cálcio e/ou polietileno glicol. As cores das drágeas são fornecidas com revestimentos apropriados, que, caso desejado, são resistentes aos sucos gástricos. Para esta finalidade, as soluções de sacarídeo concentradas podem ser usadas, as quais podem conter goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, polietileno glicol e/ou dióxido de titânio, soluções de laquê e solventes orgânicos apropriados ou misturas de solventes. A fim de produzir os revestimentos resistentes aos sucos gástricos, as soluções das preparações de celulose apropriadas, tais como, acetilcelulose ftalase ou ftalato de hidroxipropilmetil-celulose são usadas. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou revestimentos das drágeas, por exemplo, para identificação ou a fim de caracterizar combinações de doses de composto ativo.

[00200]Outras preparações farmacêuticas que podem ser usadas oralmente incluem cápsulas de tração-ajuste fabricadas de gelatina, bem como cápsulas vedadas, macias, fabricadas de gelatina e um plastificante, tal como, glicerol ou sorbitol. As cápsulas de tração-ajuste podem conter os compostos ativos na forma de grânulos que podem ser misturados com cargas, tais como, lactose, ligantes, tais como, amidos e/ou lubrificantes, tais como, talco, ou estearato de magnésio e opcionalmente estabilizantes. Nas cápsulas macias, os compostos ativos são preferivelmente dissolvidos ou suspensos nos líquidos apropriados, tais como, óleos graxos ou parafina líquida. Além disso, os estabilizadores podem ser adicionados.

[00201]Preparações farmacêuticas possíveis que podem ser usadas retalmente incluem, por exemplo, supositórios, que consistem em uma combinação de um ou mais dos compostos ativos com uma base de supositório. Bases para suposi-

tório apropriadas são, por exemplo, triglicerídeos naturais ou sintéticos ou hidrocarbonetos de parafina. Além disso, é também possível usar cápsulas de gelatina retal que consistem em uma combinação de compostos ativos com uma base. Materiais de base possíveis incluem, por exemplo, triglicerídeos líquidos, polietileno glicóis ou hidrocarbonetos parafínicos.

[00202]Formulações apropriadas para administração parenteral incluem soluções aquosas dos compostos ativos na forma solúvel em água, por exemplo, sais solúveis em água e soluções alcalinas. Além disto, suspensões dos compostos ativos como suspensões de injeção oleosa apropriada podem ser administradas. Solventes lipófilos apropriados ou veículos incluem óleos graxos, por exemplo, óleo de gergelim ou ésteres de ácido graxo sintético, por exemplo, oleato de etila ou triglicerídeos ou polietileno glicol-400. Suspensões de injeção aquosa que podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão incluem, por exemplo, carboximetil celulose de sódio, sorbitol e/ou dextrano. Opcionalmente, a suspensão pode também conter estabilizantes.

[00203]As composições tópicas desta invenção são formuladas, preferivelmente, como óleos, cremes, loções, unguentos e semelhantes por escolha dos veículos apropriados. Veículos apropriados incluem óleos vegetais ou minerais, petrolato branco (parafina macia branca), gorduras ou óleos de cadeia ramificada, gorduras animais e álcool de peso molecular alto (superior a C12). Os veículos preferidos são aqueles nos quais o ingrediente ativo é solúvel. Emulsionantes, estabilizantes, umectantes e antioxidantes podem também ser incluídos, bem como agentes que forneçam cor ou fragrância, caso desejado. Adicionalmente, melhoradores de penetração transdérmica podem ser empregados nestas formulações tópicas. Exemplos de tais melhoradores podem ser encontrados nas Patentes US números 3.989.816 e 4.444.762.

[00204]Os cremes são preferivelmente formulados de uma mistura de óleo

mineral, cera de abelha em emulsão e água onde a mistura de ingrediente ativo, dissolvida em uma pequena quantidade de um óleo, tal como óleo de amêndoas é misturada. Um exemplo típico de tal creme é um que inclui cerca de 40 partes de água, cerca de 20 partes de cera de abelha, cerca de 40 partes de óleo mineral e cerca de 1 parte de óleo de amêndoa.

[00205]Os unguentos podem ser formulados por mistura da solução do ingrediente ativo em um óleo vegetal, tal como, óleo de amêndoas com parafina macia aquecida e permitindo que a mistura resfrie. Um exemplo típico de tal unguento é um que inclui cerca de 30% de óleo de amêndoa e cerca de 70% de parafina macia branca em peso.

[00206]As loções podem ser convenientemente preparadas por dissolução do ingrediente ativo em um álcool de peso molecular alto apropriado, tal como, propileno glicol ou polietileno glicol.

[00207]Os exemplos que se seguem são ilustrativos, porém não limitantes, do método e composições da presente invenção. Outras modificações e adaptações apropriadas da variedade de condições e parâmetros normalmente encontrados na terapia clínica e que são óbvios aos versados na técnica estão dentro do espírito e escopo da invenção.

EXEMPLO 1

Síntese de Miméticos Smac Contidos Covalentemente

[00208]Métodos Gerais: Os espectros NMR foram adquiridos em uma frequência de prótons de 300 MHz. Deslocamentos químicos ^1H são reportados com Me_4Si (0,00 ppm), CHCl_3 (7,26 ppm), CD_2HOD (3,31 ppm), ou DHO (4,79 ppm) como padrão interno. Deslocamentos químicos ^{13}C são reportados com CDCl_3 (77,00 ppm), CD_3OD (49,00 ppm), ou 1,4-dioxano (67,16 ppm) como padrão interno. Rotações ópticas foram medidas a temperatura ambiente. Compostos da invenção podem ser purificados por HPLC de fase inversa (0,1% TFA em água e 0,1% TFA em

acetonitrila como o eluente) e isolados como o sal de TFA.

[00209]Procedimento Geral A (condensação entre ácido carboxílico e amina):

[00210]A uma solução dos dois substratos em CH_2Cl_2 (20 mg/mL para o substrato menor) foi adicionado EDC (1,1 eq. por grupo amino), HOBt (1,1 eq. por grupo amino) e N,N-diisopropiletil amina (4 eq. por grupo amino) a 0°C com agitação. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por oito horas e então concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia para fornecer o produto.

[00211]Procedimento Geral B (desproteção do Boc):

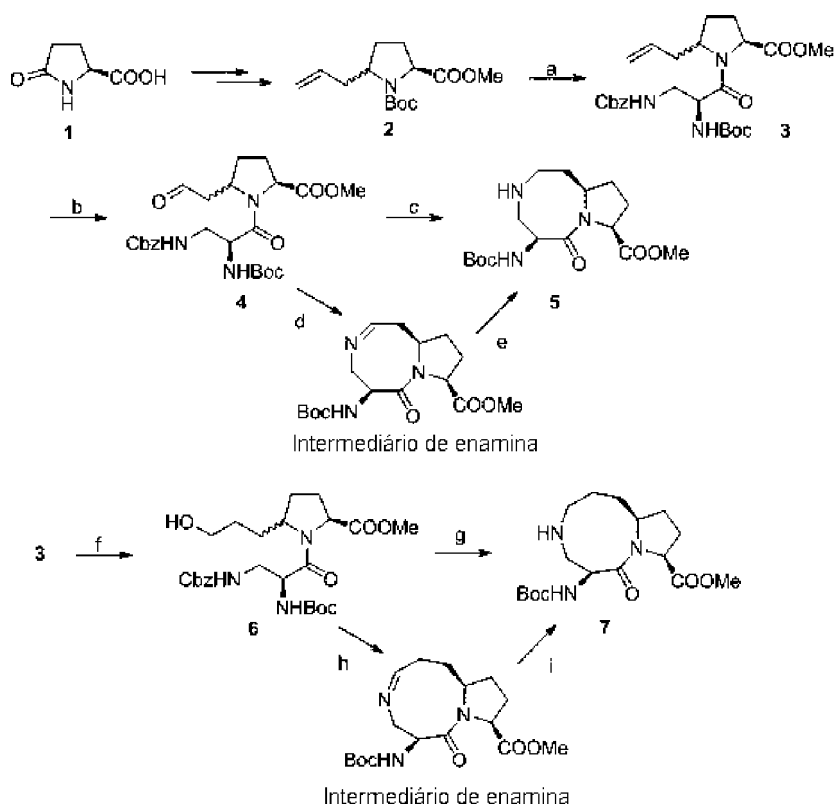
[00212]A uma solução do substrato em metanol (20 mg/mL) foi adicionada uma solução de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 10-20 eq por Boc). A solução foi agitada a temperatura ambiente por toda noite e então condensada para fornecer o produto.

EXEMPLO 2

[00213]Síntese dos Intermediários Miméticos de Smac

[00214]Intermediários na via sintética para miméticos Smac contidos conformacionalmente podem ser sintetizados empregando metodologia descrita nos Esquemas 1-7.

Esquema 1



[00215] Reagentes e Condições: (a) i. 4N HCl em 1,4-dioxano, metanol; ii. Boc-Dap(Z)-OH, EDC, HOBt, *N,N*-diisopropiletilamina, CH₂Cl₂, 52% em duas etapas; (b) O₃, então PPh₃, CH₂Cl₂, 90%; (c) H₂, 10% Pd-C, *i*-PrOH, 41%; (d) H₂, 10% Pd-C, *i*-PrOH; (e) NaBH(OAc)₃, THF; (f) 9-BBN (2 eq), THF, refluxo, 12 horas, então 3 N NaOH (2 eq), 35% H₂O₂ (2,5 eq.), 0°C – temperatura ambiente, 85%; (f) i. periodinano de Dess-Martin, CH₂Cl₂; ii. H₂, 10% Pd-C, *i*-PrOH, 50% sobre duas etapas; (h) H₂, 10% Pd-C, *i*-PrOH; (i) NaBH(OAc)₃, THF.

[00216] A síntese dos intermediários 5 e 7 é mostrada no Esquema 1. Composto 2 pode ser preparado em cinco etapas a partir do ácido piroglutâmico 1 de acordo com os métodos reportados (vide: (1) Zhang, J.; Xiong, C.; Wang, W.; Ying, J.; Hruby, V., *J. Org. Lett.*, 2002, 4 (23), 4029-4032, (2) Polyak, F. and Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 5937-5949, e (3) *Tetrahedron Letters* 2005, 46, 945-947.) como uma mistura de dois diastereoisômeros com o isômero de forma R como o produto principal (a taxa é de cerca de 4:1). A remoção do grupo Boc em 2 seguido por condensação com ácido *N*-α-(*t*-butoxilcarbonil)-*N*-β-(benzoxilcarbonil)-*L*-diamino-

propionico (Boc-Dap(Z)-OH) forneceu amida 3. Oxidação com ozônio da ligação dupla C-C em 3 rendeu aldeído 4. Clivagem do grupo Cbz em 4, intramolecular condensação da amina resultante com o grupo aldeído e redução subsequente da enamina foram realizados em um pote para fornecer o composto 5 sob tempos de reação prolongados. Alternativamente, a desproteção do grupo CBz de 4, ciclização intramolecular, isolamento do intermediário de enamina e redução fornecem 5. Nesta transformação apenas o composto 5 foi obtido e não houve formação detectável deste isômero, sugerindo que o aldeído amino do isômero menor não cicliza sob estas condições.

[00217]A uma solução de composto 2 (540 mg, 2 mmol) em 20 mL de metanol foram adicionados 4 mL de uma solução de 4 N HCl em 1,4-dioxano. A solução foi agitada a temperatura ambiente por toda noite e então concentrada para fornecer um sal de amônio. A uma mistura deste sal em 15 mL de diclorometano foram adicionados 1,17 g (2,4 eq) de Boc-Dap(Z)-OH·DCHA, 460 mg (2,4 mmol) de EDC, 320 mg (2,4 mmol) de HOBt, e 3 mL de *N,N*-diisopropiletil amina. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por toda noite e então condensada. O resíduo foi purificado por cromatografia para fornecer composto 3 (YP-348) (580 mg, 59%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) (isômero principal) δ 7,34-7,28 (m, 5H), 5,80-5,77 (m, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,36-5,33 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 5,19-5,01 (m, 4H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,47-4,44 (m, 1H), 3,76-3,74 (s, 1H), 3,74-3,71 (s, 2H), 2,32-2,30 (m, 1H), 2,16-2,12 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172,4, 170,5, 156,5, 155,2, 136,4, 134,6, 133,8, 128,3, 127,9, 118,5, 117,1, 80,0, 66,6, 59,7, 58,2, 52,6, 43,4, 29,2, 28,1, 26,6.

[00218]O₃ foi borbulhado através de uma solução do composto 3 (490 mg, 1 mmol) em 20 mL de CH₂Cl₂ a -78°C até a cor se tornar azul pálido. O₃ foi borbulhado por 15 minutos mais, antes do ar ser borbulhado para desfazer do O₃ em excesso. Após adição de 3 mL de Et₃N, a mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agi-

tada por 1 hora. O solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia para fornecer aldeído 4 (YP-367) (340 mg, 69%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) (isômero principal) δ 9,78-9,67 (m, 1H), 7,53-7,32 (m, 5H), 5,44 (s, 1/2 H), 5,32 (s, 1/2 H), 5,15-5,06 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,40-4,39 (m, 1H), 3,78-3,76 (s, 3/2 H), 3,76-3,74 (s, 3/2H), 3,48-3,42 (m, 3H), 2,78-2,52 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,06-1,89 (m, 1H), 1,44-1,43 (m, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 200,3, 199,5, 172,6, 172,2, 170,3, 156,5, 136,4, 128,4, 128,0, 66,7, 59,7, 59,1, 54,3, 52,4, 52,3, 48,4, 43,3, 29,6, 28,2, 21,0.

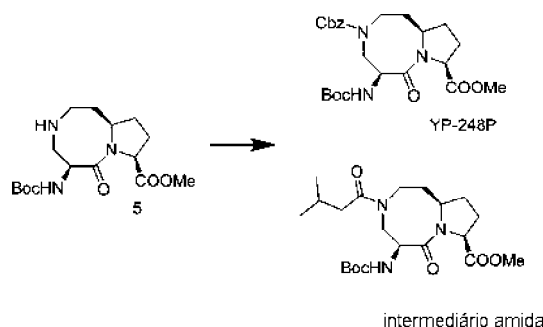
[00219]A uma solução de composto 4 (290 mg, 0,6 mmol) em 20 mL de isopropanol foi adicionado 0,2 g de 10% Pd/C. A mistura foi agitada a temperatura ambiente sob H_2 por toda noite, filtrada através de celite e concentrada. O resíduo foi dissolvido em THF seco. A esta solução foi adicionado $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (380 mg, 1,8 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por toda noite, diluída com CH_2Cl_2 , lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia para fornecer composto 5 (72 mg, 35%). $[\alpha]^{20}_{\text{D}} - 30,2$ ($c = 1,7$, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 5,45 (brd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,52 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,74 (dd, $J = 13,6, 10,9$ Hz, 1), 2,35 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,43 (brs, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 173,42, 170,60, 155,16, 79,68, 59,46, 58,39, 54,92, 52,44, 46,72, 37,45, 32,15, 29,64, 28,29, 26,98.

[00220]Hidroboração da ligação dupla C-C em 3 com 9-BBN seguido por oxidação alcalina do borano resultante forneceu álcool 6. A oxidação de 6 com periodinano Dess-Martin forneceu uma mistura de dois aldeídos, que foi ciclizada no mesmo procedimento que aquele para o composto 5 para fornecer composto 7. Semelhante a 5, durante esta transformação apenas um isômero foi obtido.

[00221]Dados analíticos para composto 7: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} - 23,2$ ($c = 1,0$, CHCl_3); ^1H

NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 5,23 (brd, J = 8,0 Hz, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,65 (dd, J = 9,7, 8,2 Hz), 4,22 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,02-2,80 (m, 4H), 2,38-1,70 (m, 9H), 1,43 (brs, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS) δ 173,38, 171,59, 155,09, 79,68, 62,03, 59,82, 53,72, 53,15, 52,48, 50,09, 34,66, 34,55, 29,47, 28,31, 27,33.

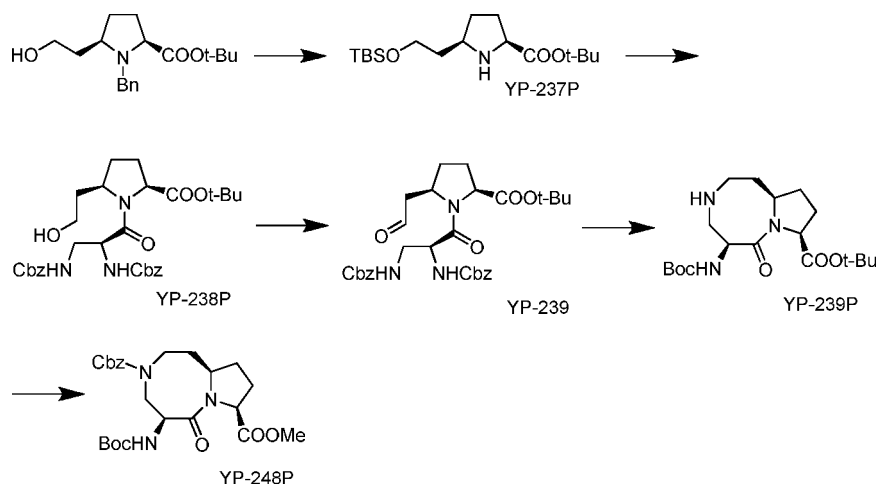
Esquema 2



[00222]Dados analíticos para YP-248P: ¹H NMR mostra que este composto possui dois rotâmeros com uma razão de 2:1. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7,47-7,44 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 4H), 5,65-5,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,31-5,16 (m, 2H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,51-4,46 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,24-4,23 (m, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,61-3,31 (m, 1H), 2,36-2,34 (m, 1H), 2,11-1,76 (m, 6H), 1,44-1,45 (s, 9H).

[00223]Dados analíticos para intermediário amida: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 5,79 (brd, J = 7,0 Hz, 1H), 4,50-4,35 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,32-3,04 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,40-2,26 (m, 2H), 2,25-1,60 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 0,98-0,89 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173,12, 172,52, 168,85, 154,69, 79,80, 59,51, 56,11, 54,38, 53,51, 52,23, 46,18, 42,02, 32,51, 31,12, 28,12, 26,54, 25,81, 22,69, 22,40.

Esquema 3



[00224]Dados analíticos para YP-237P: $[\alpha]^{20}_D$ $-21,5^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 3,71 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H), 3,60 (dd, $J = 9,0, 5,4$ Hz, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95-1,63 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174,5, 80,8, 61,5, 60,6, 57,5, 38,8, 31,8, 30,4, 28,0, 25,9, 18,2, -5,4; HRMS: m/z calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330,2464; encontrado 330,2466.

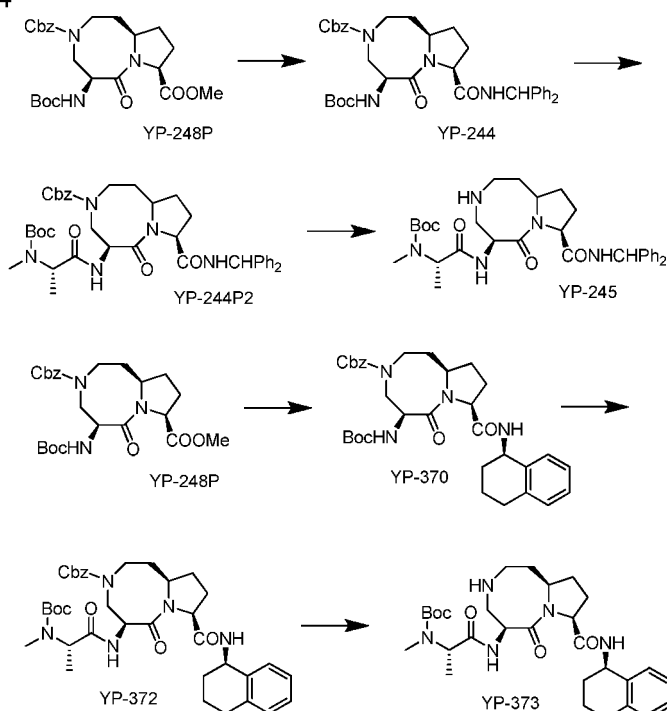
[00225]Dados analíticos para YP-238P: $[\alpha]^{20}_D$ $-90,0^\circ$ ($c = 1,67$, CHCl_3); ^1H NMR mostra que este composto possui dois rotâmeros com uma razão de 1:1. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,28 (m, 5H), 5,59 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,20-5,05 (m, 2H), 4,85 (m, $\frac{1}{2}$ H), 4,65 (m, $\frac{1}{2}$ H), 4,46 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,80 (m, $\frac{1}{2}$ H), 3,70-3,50 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,25 (m, $\frac{1}{2}$ H), 2,32 (m, 1H), 2,20-1,50 (m, 4H), 1,46 (s, 4,5H), 1,44 (s, 4,5H), 1,43 (s, 4,5H), 1,41 (s, 4,5H); HRMS: calculado m/z 558,2791 para $[\text{M}+\text{Na}]^+$; encontrado 558,2794.

[00226]Dados analíticos para YP-239: $[\alpha]^{20}_D$ $-51,6^\circ$ ($c = 1,67$, CHCl_3); ^1H NMR mostra que este composto possui dois rotâmeros com uma razão de 2:1. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 9,76 (s, $\frac{2}{3}$ H), 9,71 (s, $\frac{1}{3}$ H), 7,40-7,28 (m, 5H), 5,72-5,30 (m, 2H), 5,20-4,95 (m, 2H), 4,90-4,25 (m, 3H), 3,52-3,05 (m, 3H), 2,90-1,60 (m, 4H), 1,50-1,35 (m, 18H); HRMS: calculado m/z 556,2635 para $[\text{M}+\text{Na}]^+$; encontrado 556,2629.

[00227]Dados analíticos para YP-239P: $[\alpha]^{20}_D$ $-8,4^\circ$ ($c = 0,65$, CHCl_3); ^1H

NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 5,49 (brd, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,41 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (dd, $J = 13,5, 11,1$ Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,18-1,60 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,44 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171,8, 170,4, 155,2, 81,7, 79,5, 60,6, 58,5, 54,9, 52,3, 46,9, 37,5, 32,1, 28,3, 28,0, 27,0; HRMS: calculado m/z 406,2318 para $[\text{M}+\text{Na}]^+$; encontrado 406,2317.

Esquema 4



[00228]Dados analíticos para YP-244: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,92-7,75 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,37-7,24 (m, 15H), 6,24-6,18 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,76-5,70 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,48-1,47 (s, 9H).

[00229]Dados analíticos para YP-244P2: ^1H NMR mostra que este composto possui dois rotâmeros com uma razão de 1:1. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,83-7,69 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 15H), 6,24-6,18 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,89-4,79 (m, 1H), 4,70-4,62 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,23-4,07 (m, 2H),

3,60-3,47 (1H), 2,82 (s, 3/2 H), 2,79 (s, 3/2 H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,48-2,30 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,51 (s, 9/2 H), 1,49 (s, 9/2 H), 1,38-1,35 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

[00230]Dados analíticos para YP-245: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 9,09-9,07 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,32-7,18 (m, 10H), 6,99-6,80 (br, 1H), 6,23-6,20 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,72-4,67 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,33-4,18 (m, 1H), 3,07-2,94 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,73-2,54 (m, 1H), 2,53-2,38 (m, 1H), 2,31-2,24 (t, $J = 11$ Hz, 1H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,75-1,74 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,35-1,26 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

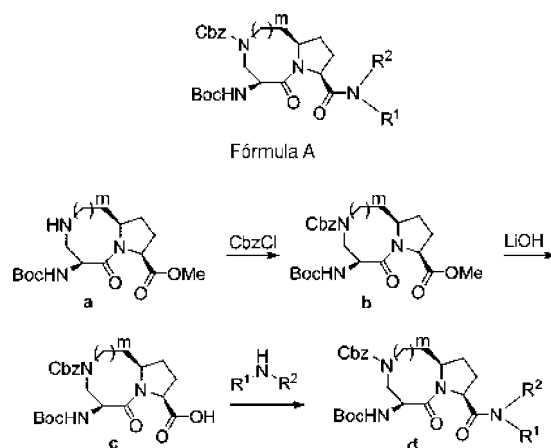
[00231]Dados analíticos para YP-370: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,60-7,05 (m, 9H), 5,78-5,50 (m, 1H), 5,20-5,11 (m, 2H), 4,65-4,30 (m, 2H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,93-2,68 (m, 2H), 2,58-2,40 (m, 1H), 2,28-1,98 (m, 4H), 1,98-1,70 (m, 6H), 1,44 (s, 9H).

[00232]Dados analíticos para YP-372: ^1H NMR mostra que este composto possui dois rotâmeros com uma razão de 1:1. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,45 (m, 1H), 7,36-7,10 (m, 9H), 6,72-6,58 (m, 1H), 5,21-5,14 (t, $J = 9,9$ Hz, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 2H), 3,82-3,60 (m, 1H), 3,20-2,90 (m, 2H), 2,79 (s, 3/2 H), 2,77 (s, 3/2 H), 2,50-2,36 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 4H), 1,89-1,82 (m, 6H), 1,49 (s, 9/2 H), 1,46 (s, 9/2 H), 1,37-1,33 (m, 3H); HRMS: calculado m/z 698,3530 para $[\text{M}+\text{Na}]^+$; encontrado 698,3541.

[00233]Dados analíticos para YP-373: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 8,77-8,75 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,21-7,05 (m, 4H), 6,90-6,73 (br, 1H), 5,06-4,98 (m, 2H), 4,65-4,59 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 3,02-3,01 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,70-2,68 (m, 2H), 2,60-2,48 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 4H), 1,82-1,72 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,32-1,29 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170,6, 168,4, 137,6, 136,4, 129,3, 128,9, 127,2, 125,8, 60,3, 58,2, 54,4, 49,3, 47,4, 46,8, 34,9, 31,8, 29,0, 28,2, 27,6, 18,7, 14,1; HRMS: calculado m/z 564,3162 para

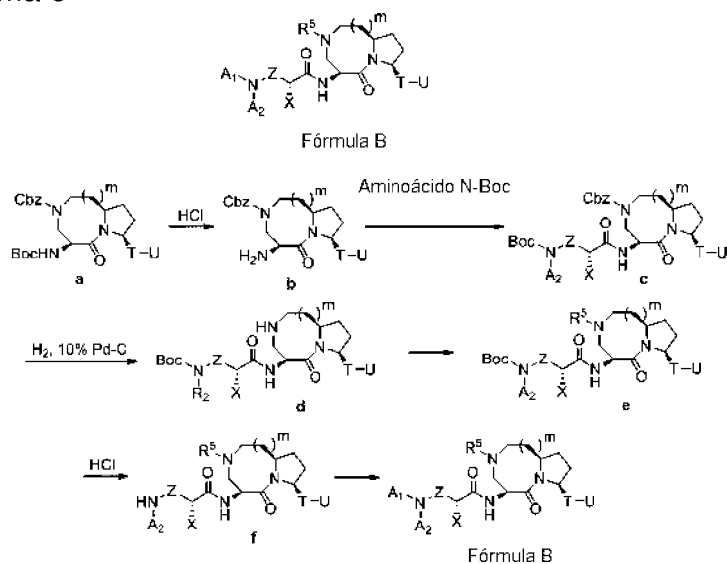
$[M+Na]^+$; encontrado 564,3163.

Esquema 5



[00234]Um composto representado pela fórmula A, onde m é 1-2, e R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída pode ser preparado pelo método mostrado no Esquema 5. Em resumo, a proteção do grupo amino no intermediário a com o grupo de proteção Cbz fornece intermediário b. Hidrólise do grupo éster de b rende o ácido c. Condensação de c com amina NR^1R^2 fornece um composto da fórmula A.

Esquema 6

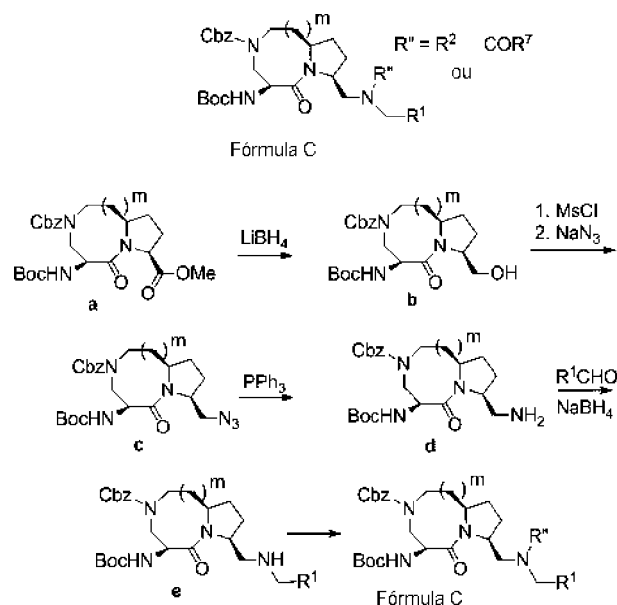


[00235] Um composto representado pela fórmula B onde A_1 , A_2 , Z, X, T, U, m e R^5 apresentam os significados conforme descritos acima para fórmula I, pode ser preparado conforme mostrado no Esquema 6. Em resumo, a remoção do grupo de proteção Boc em a provê amina b. Condensação de b com o aminoácido protegido Boc correspondente fornece amida c. A remoção do grupo de proteção Cbz em c fornece amina d. Introdução de R^5 ao grupo amino em d rendeu e. R^5 pode ser introduzido por substituição de d com haleto de alquila correspondente (por exemplo, MeI) ou por outras reações de deslocamento nucleófilo com eletrófilos apropriados. Quando R^5 é COR^7 , COR^7 pode ser introduzido por condensação de d com R^7CO-L onde L é um grupo abandonador. Por exemplo, R^7CO-L pode ser o ácido carboxílico correspondente (isto é, R^7CO_2H) ou cloreto ácido (isto é, R^7COCl). A remoção do grupo de proteção Boc em e fornece f. Introdução do grupo A_1 por substituição de f com um haleto de alquila ou aminação reductiva f com o aldeído correspondente provê mimético de Smac representado pela fórmula B.

[00236] Em uma modalidade, COR^7 é introduzido por condensação de d com o ácido carboxílico correspondente (isto é, R^7CO_2H). Em outra modalidade, a condensação de R^7CO_2H com d é realizada na presença de um agente de ativação (por exemplo, dicitloexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, benzotriazol-1-ilóxi)tripirrolidinofosfônio hexafluorofosfato). Em outra modalidade, o agente de ativação é 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Em outra modalidade, a condensação de R^7CO_2H com d é realizada na presença de um agente de ativação e um ou mais aditivos adicionais (por exemplo, N-hidroxibenzotriazol) para otimizar os parâmetros de reação, tais como, rendimento. Em uma modalidade, a reação está completa em cerca de 1 hora a cerca de 24 horas. Em uma modalidade, a reação é realizada a temperatura de cerca de $-20^\circ C$ a cerca de $25^\circ C$. Em uma modalidade, a reação é realizada em um solvente orgânico inerte tal como acetonitrila, benzeno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,2,-dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilssulfoxido,

dioxano, diclorometano, N-metil-2-pirrolidinona ou tetraidrofurano.

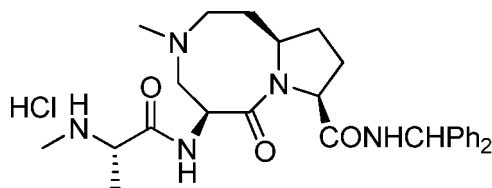
Esquema 7



[00237] Um composto representado pela fórmula C onde m é 1 ou 2, e R^1 , R^2 e R^7 possuem os mesmos significados descritos acima para fórmula I, pode ser sintetizado no método mostrado no Esquema 7. Redução do grupo éster em a rende um álcool b. A mesilação do grupo hidroxila em b seguido por substituição do mesilato resultante com azida de sódio fornece a azida c. A redução da azida com PPh_3 em THF- H_2O provê amina d. A aminação redutiva de d com um aldeído R^1CHO fornece amina e. Introdução de R'' para o grupo amino em e fornece um composto da Fórmula C. Quando R'' é R^2 , ele pode ser anexado ao grupo amino por substituição com haleto de alquila ou outro eletrófilo apropriado ou aminação redutiva de um aldeído. Quando R'' for COR^7 , ele poderá ser introduzido por condensação de e com R^7CO-L onde L é um grupo abandonador. Em uma modalidade, R^7CO-L é um ácido (isto é, R^7CO_2H) ou cloreto ácido (isto é, R^7COCl).

EXEMPLO 3

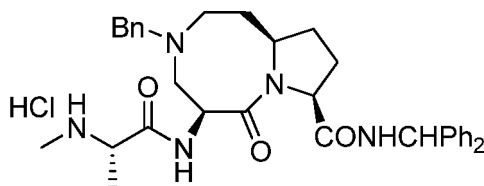
YP-245P3



[00238]Dados analíticos para YP-245P3: ^1H NMR (300 MHz, D_2O , TMS) δ 7,28-7,20 (m, 10H), 5,97 (s, 1H), 5,25 (br, 1H), 4,51 (br, 1H), 3,91-3,84 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,23-3,19 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,40-2,36 (m, 1H), 2,13-1,73 (m, 5H), 1,41-1,38 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); HRMS: m/z calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 492,2975; encontrado 492,2971.

EXEMPLO 4

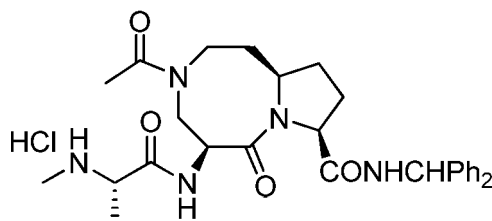
YP-246P



[00239]Dados analíticos para YP-246P: ^1H NMR (300 MHz, D_2O , TMS) δ 7,33-7,13 (m, 15H), 6,03-6,01 (m, 1H), 5,32-5,30 (m, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,85-3,83 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,12-3,08 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,81-1,66 (m, 4H), 1,37-1,35 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); HRMS: m/z calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 568,3288; encontrado 568,3284.

EXEMPLO 5

SM-330

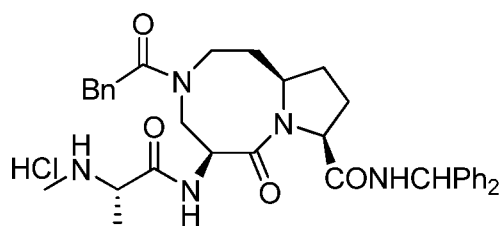


[00240]Dados analíticos para SM-330: ^1H NMR (300 MHz, D_2O , TMS) δ 8,88-8,76 (m, 1H), 7,30-7,18 (m, 10H), 5,95-5,93 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,93-4,91 (m,

1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,93 (s, 2H), 1,81-1,74 (m, 4H), 1,43-1,41 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 175,3, 173,3, 172,9, 170,2, 141,2, 129,2, 128,1, 127,7, 62,3, 62,1, 58,5, 57,8, 57,3, 52,6, 51,8, 32,2, 31,3, 27,5, 21,5, 20,7, 15,5; HRMS: m/z calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 520,2924; encontrado 520,2924.

EXEMPLO 6

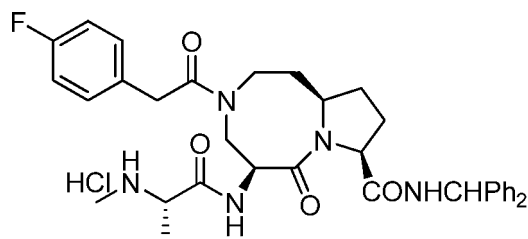
SM-337



[00241]Dados analíticos para SM-337: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , TMS) δ 7,34-7,27 (m, 15H), 6,18-6,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,99-3,82 (m, 4H), 3,50-3,40 (m, 1H), 2,67 (s, 3/2H), 2,66 (s, 3/2H), 2,34 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 3H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,56-1,52 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 174,6, 174,0, 169,6, 169,4, 143,1, 136,4, 130,3, 129,5, 128,6, 128,2, 127,8, 62,7, 58,3, 54,2, 41,6, 33,3, 31,9, 28,2, 16,3.

EXEMPLO 7

SM-350

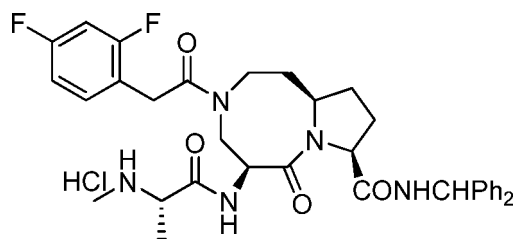


[00242]Dados analíticos para SM-350: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , TMS) δ 8,94-8,92 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 12H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,18-6,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,31 (br, 1H), 4,02-3,76 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,11-1,82 (m, 5H), 1,55-1,53 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 173,2, 170,2, 169,7, 164,8, 161,5, 143,1, 132,5, 131,9, 129,6, 128,6,

128,1, 116,2, 62,7, 58,4, 53,9, 40,5, 33,3, 32,3, 31,8, 28,3, 16,3; HRMS: m/z calculado para $[M+Na]^+$ 636,2962; encontrado 636,2974.

EXEMPLO 8

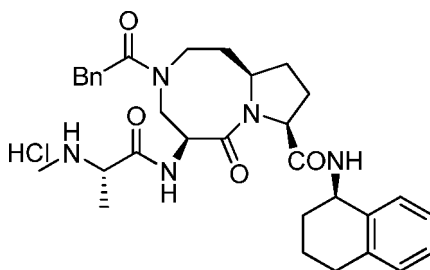
SM-356



[00243]Dados analíticos para SM-356: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , TMS) δ 8,93-8,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38-7,26 (m, 11H), 6,90-6,86 (m, 2H), 6,18-6,16 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,10-5,00 (m, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 4,15-3,91 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,67 (s, 1H), 2,42-2,28 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 5H), 1,55-1,53 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 173,2, 172,4, 170,2, 169,7, 169,4, 143,2, 134,1, 129,6, 128,4, 128,1, 120,1, 112,0, 104,1, 62,7, 58,4, 53,9, 34,2, 33,3, 32,3, 31,7, 28,3, 16,2; HRMS: m/z calculado para $[M+Na]^+$ 654,2868; encontrado 654,2866.

EXEMPLO 9

SM-376

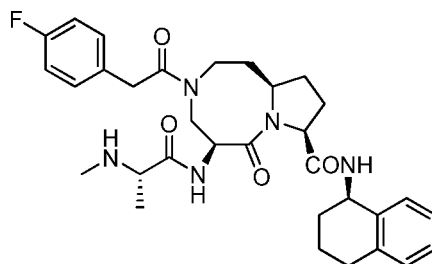


[00244]Dados analíticos para SM-376: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , TMS) δ 8,50-8,43 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,32-7,31 (m, 4H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 3H), 5,09 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,01-3,92 (m, 4H), 3,58-3,42 (m, 1H), 2,83-2,81 (m, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,68 (s, 2H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,09-1,82 (m, 8H), 1,27-1,53 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 174,1, 173,6, 169,6, 169,3, 138,5, 137,9, 136,5, 130,2, 129,8, 128,0, 127,0, 62,9, 58,3, 54,4, 41,6, 32,1,

31,9, 31,4, 30,2, 28,4, 21,7, 16,4; HRMS: m/z calculado para $[M+Na]^+$ 582,3056; encontrado 582,3080.

EXEMPLO 10

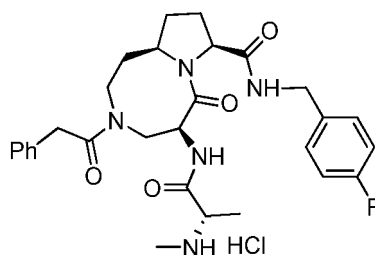
SM-377



[00245]Dados analíticos para SM-377: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , TMS) δ 8,50-8,40 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,15-7,01 (m, 5H), 5,09 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 4H), 2,83-2,81 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,12-1,82 (m, 8H), 1,56-1,53 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 173,8, 173,5, 169,7, 169,3, 138,5, 132,5, 131,8, 129,9, 126,9, 116,3, 62,9, 58,3, 57,8, 54,1, 40,6, 33,4, 32,2, 31,7, 30,2, 28,4, 21,7, 16,3; HRMS: m/z calculado para $[M+H]^+$ 578,3143; encontrado 578,3147.

EXEMPLO 11

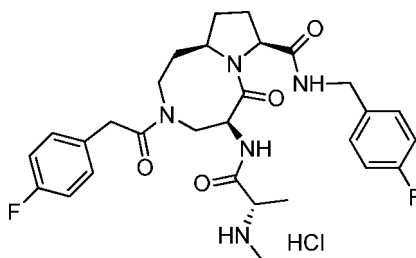
SM-401



[00246]Dados analíticos para SM-401: ^1H NMR ($MeOH-d_4$, 300 MHz) δ 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 5H), 7,05 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,92-3,81 (m, 6H), 3,54 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,16-1,78 (m, 5H), 1,54 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR ($MeOH-d_4$, 300 MHz) δ 173,2, 168,8, 168,5, 164,0, 160,8, 135,3, 129,4, 129,2, 128,8, 126,9, 115,3, 115,0, 62,0, 61,2, 57,3, 57,1, 53,2, 53,0, 42,9, 42,3, 40,7, 32,5, 31,3, 27,5, 15,5.

EXEMPLO 12

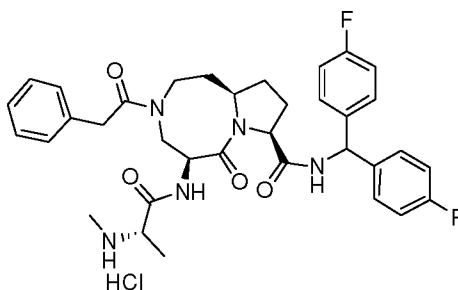
SM-402



[00247] Dados analíticos para SM-402: ^1H NMR ($\text{MeOH-}d_4$, 300 M Hz) δ 8,60 (m, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,02 (m, 4H), 4,52-4,43 (m, 2H), 4,35-4,29 (m, 2H), 4,08-3,80 (m, 6H), 3,54 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,13-1,82 (m, 5H), 1,54 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR ($\text{MeOH-}d_4$, 300 M Hz) δ 173,1, 172,8, 168,8, 168,5, 164,1, 135,1, 131,5, 131,0, 129,2, 115,3, 115,0, 61,9, 57,3, 52,9, 42,3, 39,6, 32,4, 31,3, 30,9, 27,3, 15,3

EXEMPLO 13

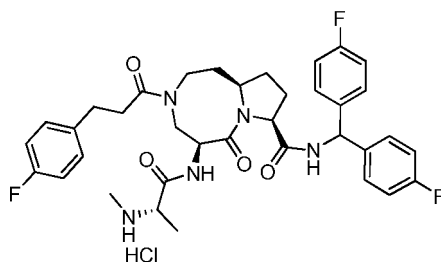
SM-403



[00248] Dados analíticos para SM-403: ^1H NMR ($\text{MeOH-}d_4$, 300 M Hz) δ 7,39-7,22 (m, 9H), 7,08-7,02 (m, 4H), 6,15 (d, $J = 6,0$, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,02-3,66 (m, 6H), 3,59-3,54 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,11-1,80 (m, 5H), 1,53 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR ($\text{MeOH-}d_4$, 300 M Hz) δ 173,4, 172,4, 168,8, 168,4, 164,2, 160,9, 138,1, 135,3, 129,8, 129,7, 129,6, 129,5, 129,4, 129,0, 128,7, 128,6, 126,9, 115,6, 115,3, 115,0, 72,6, 61,9, 57,3, 56,2, 53,1, 47,0, 40,6, 32,3, 31,5, 31,1, 27,4, 15,5.

EXEMPLO 14

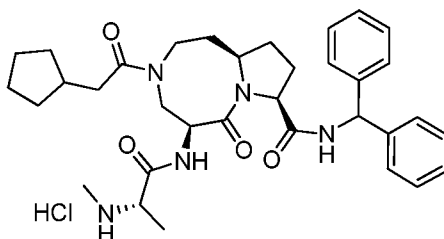
SM-404



[00249]Dados analíticos para SM-404: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7,37-7,25 (m, 6H), 7,11-6,91 (m, 6H), 6,15 (d, $J = 7,5$, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,02-3,60 (m, 6H), 3,51 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,11-1,80 (m, 5H), 1,53 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174,0, 172,4, 168,7, 168,4, 163,7, 160,8, 137,9, 137,4, 130,7, 130,6, 129,9, 129,8, 129,6, 129,5, 115,6, 115,3, 115,1, 115,0, 114,0, 71,5, 67,2, 57,4, 56,0, 55,9, 52,8, 51,7, 35,0, 32,3, 31,5, 31,1, 30,7, 27,4, 15,4.

EXEMPLO 15

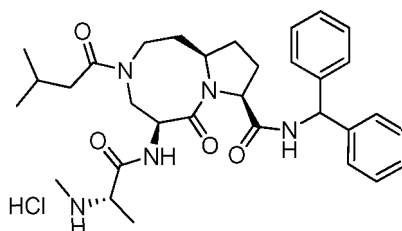
SM-405



[00250]Dados analíticos para SM-405: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7,40-7,25 (m, 10H), 6,15 (s, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,28-4,22 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,68-3,66 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,94-2,92 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,34-2,23 (m, 2H), 2,16-1,79 (m, 7H), 1,66-1,53 (m, 4H), 1,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 176,1, 172,2, 168,8, 168,3, 142,2, 142,1, 132,2, 132,0, 129,1, 128,7, 128,4, 127,9, 127,8, 127,7, 127,5, 127,2, 61,8, 57,5, 57,3, 53,1, 38,9, 38,7, 37,2, 32,5, 32,2, 31,4, 31,0, 27,4, 24,9, 15,3.

EXEMPLO 16

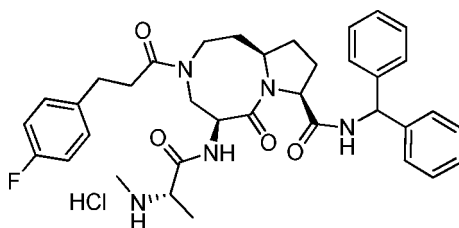
SM-406



[00251]Dados analíticos para SM-406: ^1H NMR ($\text{MeOH-}d_4$, 300 M Hz) δ 7,38-7,25 (m, 10H), 6,14 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,87-3,49 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 5H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,56 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H), 1,00 (m, 6H), ^{13}C NMR ($\text{MeOH-}d_4$, 300 M Hz) δ 175,7, 172,3, 168,8, 168,3, 142,2, 142,1, 132,2, 132,0, 129,1, 129,0, 128,7, 128,4, 127,8, 127,7, 127,5, 127,2, 61,8, 57,4, 57,3, 53,2, 41,7, 38,6, 37,2, 32,2, 31,4, 31,0, 27,4, 26,3, 22,0, 15,3.

EXEMPLO 17

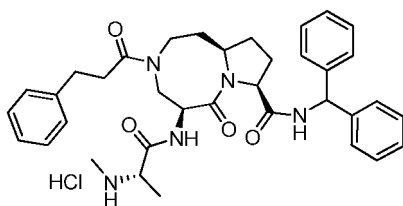
SM-407



[00252]Dados analíticos para SM-407: ^1H NMR ($\text{MeOH-}d_4$, 300 M Hz) δ 7,31-7,27 (m, 12H), 6,94 (m, 2H), 6,15 (m, 1H), 4,82-4,70 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,09-3,58 (m, 5H), 3,36 (m, 1H), 3,05-2,72 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,05-1,81 (m, 5H), 1,56 (m, 3H), ^{13}C NMR ($\text{MeOH-}d_4$, 300 M Hz) δ 173,9, 172,3, 169,4, 168,5, 163,5, 160,2, 142,3, 142,1, 137,5, 132,9, 132,2, 130,8, 130,6, 129,0, 128,6, 127,7, 127,5, 127,3, 115,2, 114,9, 61,9, 57,6, 57,2, 53,1, 52,9, 46,8, 38,2, 35,3, 34,9, 32,4, 31,6, 30,8, 27,5, 15,8.

EXEMPLO 18

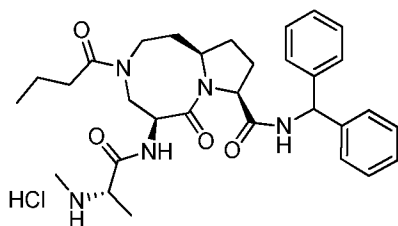
SM-408



[00253]Dados analíticos para SM-408: ^1H NMR ($\text{MeOH-}d_4$, 300 M Hz) δ 7,35-7,16 (m, 15H), 6,18 (m, 1H), 4,82-4,70 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,09-3,58 (m, 5H), 3,30 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,98 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,05-1,81 (m, 5H), 1,56 (m, 3H), ^{13}C NMR ($\text{MeOH-}d_4$, 300 M Hz) δ 174,3, 172,4, 169,0, 168,5, 142,3, 141,8, 132,9, 132,1, 129,1, 128,9, 128,7, 128,5, 127,7, 127,6, 127,3, 126,2, 61,8, 57,4, 57,2, 52,8, 46,6, 34,9, 32,3, 31,7, 30,9, 27,5, 15,4.

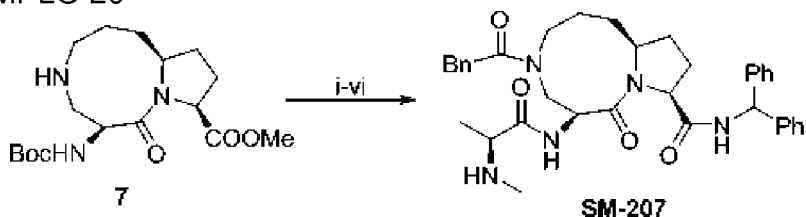
EXEMPLO 19

SM-409



[00254]Dados analíticos para SM-409: ^1H NMR ($\text{MeOH-}d_4$, 300 M Hz) δ 7,37-7,26 (m, 10H), 6,16 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,06-3,92 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,68-3,35 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,05-1,81 (m, 5H), 1,64 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,56 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), ^{13}C NMR ($\text{MeOH-}d_4$, 300 M Hz) δ 175,6, 172,3, 168,7, 168,5, 142,2, 142,1, 132,9, 132,8, 132,2, 132,0, 129,1, 129,0, 128,7, 128,4, 127,7, 127,3, 61,8, 57,4, 57,3, 53,0, 46,9, 35,3, 34,9, 32,4, 31,4, 30,9, 27,3, 18,9, 15,4, 13,3.

EXEMPLO 20

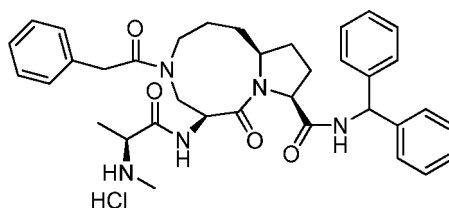


[00255]Reagentes e condições: i. ácido fenilacético, EDC, HOBt, N,N-

diisopropiletilamina, CH_2Cl_2 ; ii. 3N LiOH, 1,4-dioxano, então 1N HCl; iii. Aminodifenilmetano, EDC, HOBt, N,N-diisopropiletilamina, CH_2Cl_2 ; iv. 4N HCl em 1,4-dioxano, v. N-Boc-N-metil alanina, EDC, HOBt, N,N-diisopropiletilamina, CH_2Cl_2 ; vi. 4N HCl em 1,4-dioxano, 62% em seis etapas.

[00256] Condensação de 7 com ácido fenilacético seguido por hidrólise do éster metílico forneceu um ácido que foi condensado com aminodifenilamina restando a amida. A remoção do grupo de proteção Boc nesta amida forneceu um sal de amônio. Condensação deste sal com N-Boc-N-metil-alanina seguido por remoção do grupo de proteção Boc forneceu SH-207.

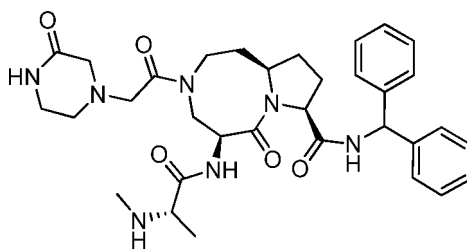
SM-207



[00257] Dados analíticos para SM-207: ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,22-6,80 (m, 15H), 5,95 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,18-3,45 (m, 5H), 3,42-2,85 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,12-0,80 (m, 11H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 174,27, 172,09, 170,94, 169,24, 142,01, 141,83, 141,68, 134,86, 129,32, 128,16, 128,99, 127,76, 127,34, 71,92, 61,13, 58,57, 57,31, 49,77, 49,21, 49,05, 41,46, 31,44, 18,06, 15,73, 15,62.

EXEMPLO 21

SM-412

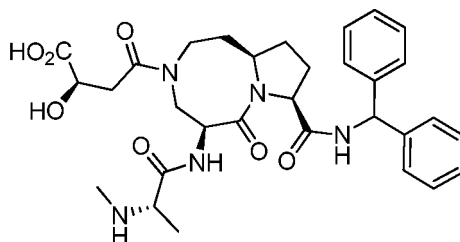


[00258] Dados analíticos para SM-412: ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, 300 MHz) δ 8,81 (m, 1H), 7,41-7,26 (m, 10H), 6,06 (m, 1H), 4,56-4,43 (m, 3H), 4,11 (m, 2H), 3,99-3,76

(m, 4H), 3,58-3,47 (m, 4H), 3,32 (m, 1H), 2,72 (m, 3H), 2,34-1,80 (m, 6H), 1,60 (m, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 172,1, 169,2, 168,7, 164,1, 163,6, 160,2, 142,3, 142,0, 128,7, 128,2, 127,9, 127,7, 127,5, 127,3, 116,3, 62,2, 58,0, 57,8, 53,5, 50,3, 46,4, 37,3, 32,0, 30,8, 27,9, 15,2.

EXEMPLO 22

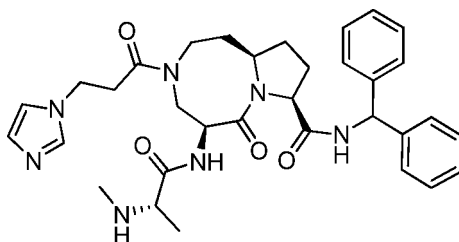
SM-413



[00259]Dados analíticos para SM-413: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 9,00 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,41-7,26 (m, 10H), 6,17 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,75 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,72 (2s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,07-1,80 (m, 5H), 1,54 (d, $J = 7,2\text{ Hz}$, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174,8, 172,4, 171,7, 168,8, 168,5, 142,2, 142,0, 128,7, 128,4, 127,8, 127,7, 127,5, 127,3, 68,2, 61,8, 57,3, 51,7, 46,9, 37,7, 32,2, 30,8, 27,4, 15,2.

EXEMPLO 23

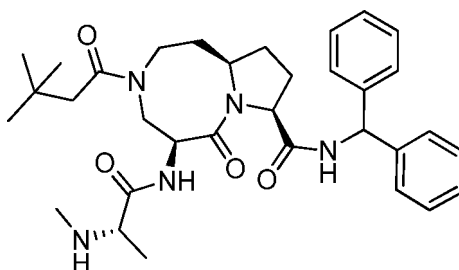
SM-414



[00260]Dados analíticos para SM-414: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 8,80 (m, 1H), 7,41-7,26 (m, 12H), 6,09 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,30-1,80 (m, 6H), 1,54 (m, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 172,2, 171,4, 170,4, 169,1, 168,7, 142,3, 142,2, 136,0, 128,7, 128,4, 128,1, 127,9, 127,6, 127,5, 127,1, 122,4, 119,6, 62,1, 57,6, 57,3, 46,4, 45,4, 33,4, 32,3, 30,8, 27,7, 15,2.

EXEMPLO 24

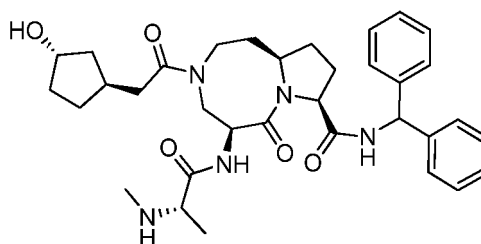
SM-415



[00261]Dados analíticos para SM-415: ^1H NMR ($\text{MeOH-}d_4$, 300 M Hz) δ 8,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 10H), 6,16 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,96 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,15-1,87 (m, 5H), 1,56 (m, 3H), 1,08 (s, 9H), ^{13}C NMR ($\text{MeOH-}d_4$, 300 M Hz) δ 174,2, 172,5, 169,0, 168,4, 142,1, 142,0, 128,7, 128,5, 127,8, 127,7, 127,5, 127,3, 61,7, 57,4, 57,3, 53,1, 51,9, 46,7, 44,6, 32,5, 31,5, 31,2, 30,8, 29,4, 27,2, 15,3.

EXEMPLO 25

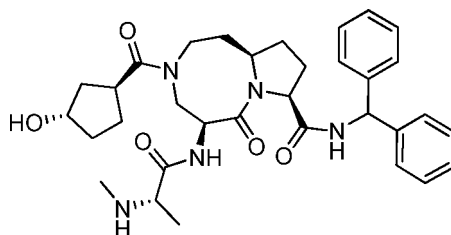
SM-416



[00262]Dados analíticos para SM-416: ^1H NMR ($\text{MeOH-}d_4$, 300 M Hz) δ 8,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 10H), 6,16 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,92 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,60 (m, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,12-1,81 (m, 8H), 1,56 (m, 4H), 1,47 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), ^{13}C NMR ($\text{MeOH-}d_4$, 300 M Hz) δ 174,6, 172,4, 169,5, 168,4, 142,2, 142,0, 128,7, 128,4, 127,8, 127,7, 127,5, 127,3, 73,0, 61,7, 57,3, 57,2, 53,1, 51,9, 46,6, 42,0, 39,4, 34,4, 32,5, 31,2, 30,8, 27,2, 15,2.

EXEMPLO 26

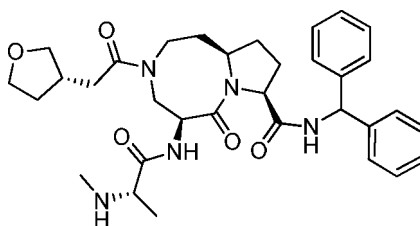
SM-418



[00263]Dados analíticos para SM-418: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7,37-7,25 (m, 10H), 6,16 (m, 1H), 4,89(m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,03-3,83 (m, 3H), 3,66-3,48 (m, 3H), H), 2,70 (m, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,08-1,75 (m, 10H), 1,54 (m, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 177,6, 172,4, 169,2, 168,6, 142,2, 142,0, 128,7, 128,5, 128,4, 127,8, 127,7, 127,6, 127,5, 127,3, 73,4, 61,7, 57,3, 57,1, 53,0, 51,9, 46,9, 39,4, 38,9, 34,7, 32,7, 31,3, 30,8, 28,0, 27,3, 15,2.

EXEMPLO 27

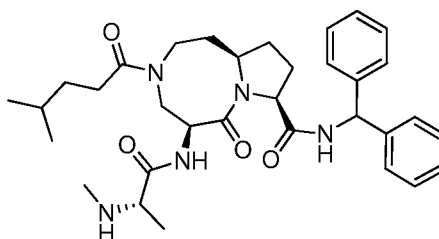
SM-419



[00264]Dados analíticos para SM-419: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7,37-7,25 (m, 10H), 6,16 (m, 1H), 4,89(m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,03-3,71 (m, 5H), 3,55-3,37 (m, 2H), 2,70 (m, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,08-1,75 (m, 6H), 1,54 (m, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 173,5, 172,2, 169,2, 168,6, 142,2, 141,9, 128,8, 128,7, 128,5, 128,4, 128,2, 127,8, 127,7, 127,6, 127,5, 127,3, 127,2, 73,1, 67,5, 61,8, 57,3, 46,6, 37,1, 35,9, 32,5, 32,1, 31,4, 30,8, 27,4, 15,2.

EXEMPLO 28

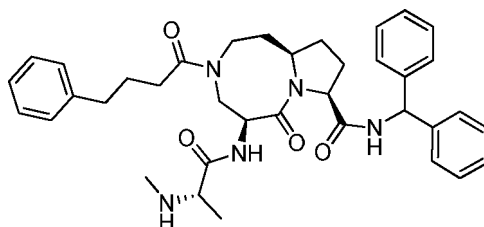
SM-420



[00265]Dados analíticos para SM-420: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7,38-7,25 (m, 10H), 6,16 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,68(s, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 5H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,56 (m, 6H), 1,00 (2d, $J = 6,0\text{Hz}$, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 175,4, 172,4, 168,9, 168,6, 142,2, 142,0, 128,7, 128,5, 127,8, 127,7, 127,5, 127,3, 61,8, 57,3, 53,0, 52,0, 46,6, 34,4, 32,5, 31,5, 30,9, 28,0, 27,3, 22,0, 21,9, 15,3.

EXEMPLO 29

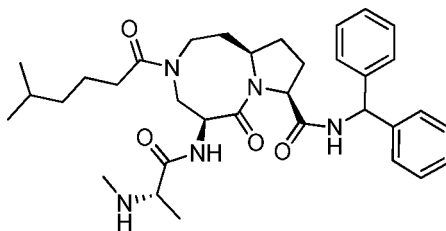
SM-421



[00266]Dados analíticos para SM-421: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 8,95 (m, 1H), 7,38-7,14 (m, 15H), 6,17 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,04-3,85 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,70 (2s, 3H), 2,62 (t, $J = 7,8\text{ Hz}$, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,05-1,81 (m, 7H), 1,54 (d, $J = 7,2\text{ Hz}$, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174,8, 172,3, 169,0, 168,6, 142,2, 142,1, 141,9, 128,7, 128,5, 128,4, 127,8, 127,5, 127,3, 126,0, 61,8, 57,3, 52,8, 52,0, 46,6, 35,2, 32,9, 32,5, 31,8, 31,4, 30,8, 27,2, 15,3.

EXEMPLO 30

SM-422

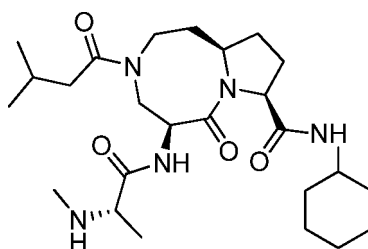


[00267]Dados analíticos para SM-422: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7,38-7,25 (m, 10H), 6,18 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,98 (m,

2H), 3,76 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,70 (2s, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 3H), 1,55 (2d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,27-1,19 (m, 2H), 0,95 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 175,3, 172,4, 169,0, 168,6, 142,2, 142,1, 128,7, 128,5, 127,8, 127,7, 127,5, 127,3, 61,8, 57,4, 57,3, 52,9, 51,9, 46,6, 38,7, 32,9, 32,5, 31,3, 30,8, 28,2, 27,3, 23,5, 22,0, 21,9, 15,3.

EXEMPLO 31

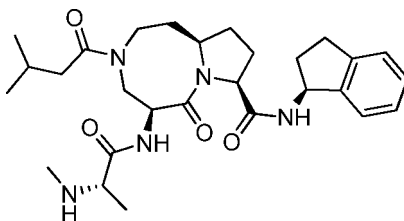
SM-423



[00268]Dados analíticos para SM-423: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 4,84 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,95 (m, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 10H), 1,65 (m, 1H), 1,55 (2d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,16 (m, 6H), 1,00 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174,7, 172,2, 169,1, 168,6, 61,7, 57,3, 57,2, 56,6, 53,2, 50,3, 46,7, 41,8, 32,7, 32,6, 31,3, 30,8, 27,4, 27,2, 26,0, 25,7, 25,1, 22,0, 21,8, 15,2.

EXEMPLO 32

SM-425

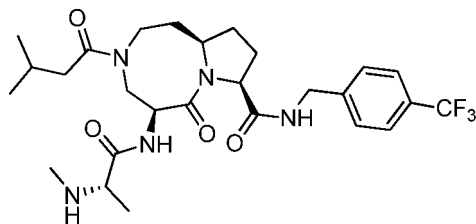


[00269]Dados analíticos para SM-425: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7,25-7,18 (m, 4H), 5,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,55-2,41 (m, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 6H), 1,81 (m, 1H), 1,54 (m, 3H), 1,00 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174,7, 173,1, 169,1, 168,7, 143,6, 143,4, 128,0, 126,7, 124,7, 124,0,

61,8, 57,3, 56,9, 54,9, 53,1, 51,8, 46,8, 42,1, 41,5, 33,3, 32,7, 31,2, 30,8, 30,0, 27,6, 26,1, 25,9, 22,2, 21,9, 15,2.

EXEMPLO 33

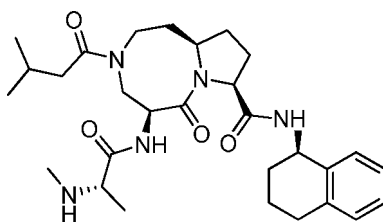
SM-426



[00270]Dados analíticos para SM-426: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7,64-7,55 (m, 4H), 4,65 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,39 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 6H), 1,83 (m, 1H), 1,54 (m, 3H), 0,95 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174,7, 173,5, 169,5, 168,7, 143,6, 143,4, 127,8, 127,5, 125,4, 125,3, 123,0, 61,8, 57,4, 57,2, 56,6, 52,9, 51,8, 46,7, 42,4, 42,1, 41,5, 32,5, 31,3, 30,8, 27,4, 26,2, 23,5, 22,0, 21,9, 15,3.

EXEMPLO 34

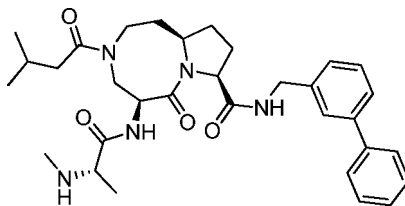
SM-427



[00271]Dados analíticos para SM-427: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7,45 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 3H), 5,07 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,48 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,55 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,30-1,78 (m, 11H), 1,55 (m, 3H), 1,00 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174,7, 172,7, 169,5, 168,5, 137,6, 136,9, 128,8, 127,1, 126,0, 61,9, 57,3, 56,7, 53,2, 51,9, 46,7, 42,1, 41,5, 32,6, 31,2, 30,8, 29,3, 27,4, 26,1, 22,2, 21,9, 20,8, 15,2.

EXEMPLO 35

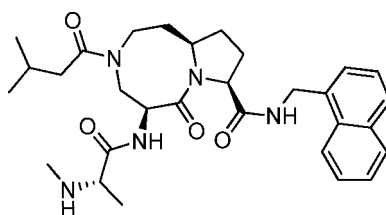
SM-429



[00272]Dados analíticos para SM-429: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7,64 (m, 3H), 7,53-7,32 (m, 6H), 4,87 (m, 1H), 4,55-4,40 (m, 3H), 4,23 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,15-1,78 (m, 7H), 1,53 (2d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,98 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174,8, 173,2, 169,6, 168,7, 141,7, 141,2, 139,6, 129,2, 128,9, 127,5, 127,1, 126,1, 125,9, 61,8, 57,2, 56,5, 53,0, 51,8, 46,7, 43,2, 42,1, 41,5, 35,0, 32,6, 31,2, 30,8, 27,3, 26,0, 22,2, 21,9, 15,3.

EXEMPLO 36

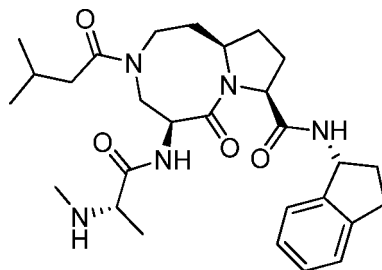
SM-430



[00273]Dados analíticos para SM-430: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 8,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,57-7,43 (m, 4H), 4,87-4,80 (m, 3H), 4,49 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,15-1,78 (m, 7H), 1,53 (2d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,99 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174,7, 173,0, 169,3, 168,7, 134,3, 133,9, 131,7, 128,8, 128,2, 126,4, 125,8, 125,5, 123,4, 61,8, 57,3, 56,7, 53,1, 51,8, 46,7, 42,1, 41,4, 41,3, 35,0, 32,6, 31,1, 30,8, 27,3, 26,2, 22,2, 21,9, 15,2.

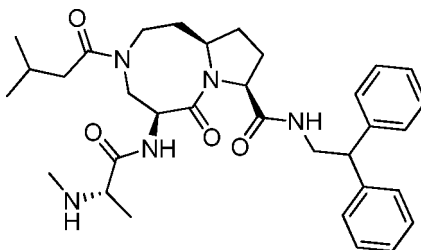
EXEMPLO 37

SM-431



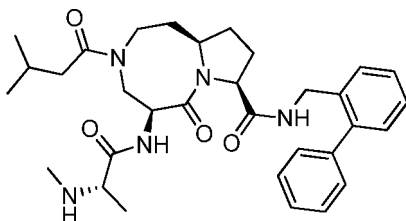
EXEMPLO 38

SM-432



EXEMPLO 39

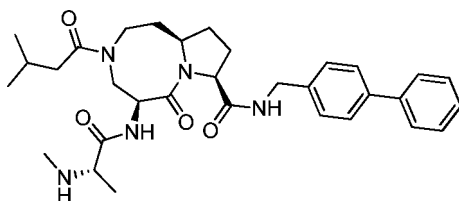
SM-433



[00276]Dados analíticos para SM-433: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7,54-7,22 (m, 9H), 4,86 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,4-4,19 (m, 3H), 4,09-3,84 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,49 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,33-1,74 (m, 8H), 1,53 (2d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,98 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174,7, 173,1, 169,3, 168,7, 141,9, 141,2, 135,6, 130,0, 129,2, 128,3, 128,1, 127,8, 127,3, 61,8, 57,3, 56,9, 53,2, 51,8, 46,7, 42,0, 41,5, 41,3, 35,0, 32,6, 31,2, 30,8, 27,3, 26,0, 22,2, 21,9, 15,2.

EXEMPLO 40

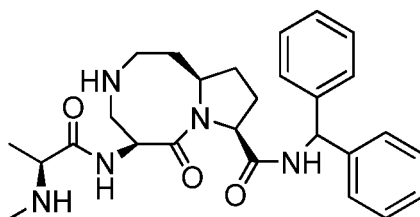
SM-434



[00277]Dados analíticos para SM-434: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7,60 (m, 4H), 7,38 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,57-4,36 (m, 3H), 4,22 (m, 1H), 4,04-3,89 (m, 3H), 3,42 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,49 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,35-1,79 (m, 8H), 1,53 (2d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,98 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174,7, 173,2, 169,2, 168,7, 141,1, 140,3, 138,0, 128,9, 128,0, 127,3, 127,1, 126,9, 61,8, 57,3, 56,9, 53,1, 51,8, 46,7, 42,8, 42,1, 41,5, 35,2, 32,6, 31,2, 30,8, 27,4, 26,0, 22,2, 21,9, 15,2.

EXEMPLO 41

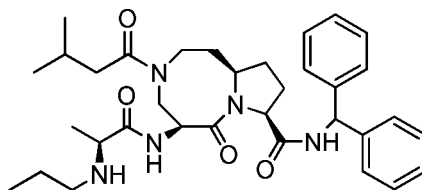
SM-227



[00278]Dados analíticos para SM-227: ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,34-7,12 (m, 10H), 5,92 (brs, 1H), 5,23 (dd, $J = 12,06, 5,34$ Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,20-1,72 (m, 5H), 1,41 (d, $J = 7,05$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 173,93, 170,10, 168,28, 140,81, 140,63, 129,37, 128,33, 128,24, 127,53, 61,31, 59,11, 58,52, 57,15, 48,68, 47,50, 46,10, 31,82, 31,26, 30,94, 27,13, 15,46.

EXEMPLO 42

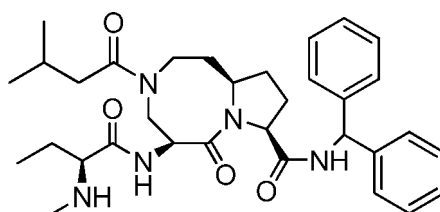
SM-211



[00279]Dados analíticos para SM-211: ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,23-7,02 (m, 10H), 5,85 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,65-3,20 (m, 4H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,27-2,03 (m, 3H), 2,01-1,43 (m, 8H), 1,36 (d, $J = 6,90$ Hz, 3H), 0,78 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,76-0,70 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 176,89, 173,57, 170,10, 170,06, 142,14, 142,08, 129,86, 129,77, 128,72, 128,62, 128,35, 128,21, 62,77, 58,54, 56,95, 49,58, 49,29, 48,82, 48,72, 48,43, 48,14, 43,00, 31,92, 26,74, 22,83, 22,64, 20,33, 16,55, 11,20.

EXEMPLO 43

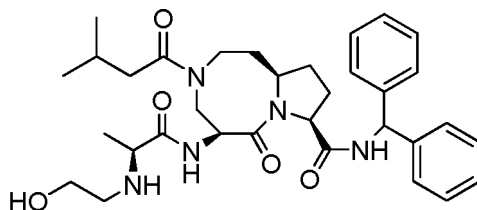
SM-212



[00280]Dados analíticos para SM-212: ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,37-7,16 (m, 10H), 6,12 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,42-3,25 (m, 2H), 2,52-1,70 (m, 14H), 1,52 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 176,45, 173,01, 169,39, 168,33, 141,38, 141,23, 129,27, 129,16, 128,10, 127,73, 127,55, 127,52, 62,77, 62,11, 57,92, 57,01, 52,49, 51,96, 47,58, 46,71, 41,39, 31,82, 27,26, 26,29, 23,69, 22,14, 8,50.

EXEMPLO 44

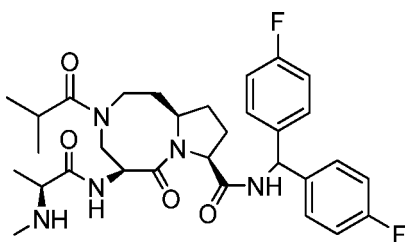
SM-213



[00281]Dados analíticos para SM-213: ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,38-7,20 (m, 10H), 6,05 (s, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,36-4,10 (m, 2H), 3,95-3,40 (m, 4H), 3,28-3,10 (m, 1H), 2,50-1,75 (m, 9H), 1,59 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,01-1,85 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 177,09, 173,01, 169,46, 167,43, 141,52, 141,39, 129,24, 129,16, 128,11, 127,96, 127,78, 127,64, 61,80, 58,06, 57,17, 56,51, 51,72, 49,30, 48,73, 48,25, 47,87, 41,42, 27,32, 26,29, 22,25, 22,15, 21,88, 15,92.

EXEMPLO 45

SM-209

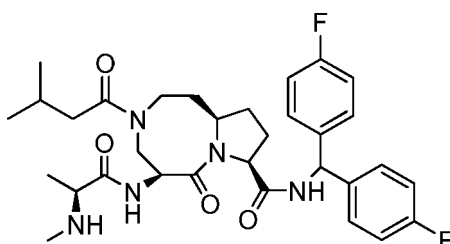


[00282]Dados analíticos para SM-209: ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,22-7,05 (m, 4H), 6,95-6,77 (m, 4H), 5,90 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,13 (m, 1H),

3,97 (m, 1H), 3,85-3,60 (m, 1H), 3,50-3,10 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,30-1,60 (m, 6H), 1,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,12-0,85 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 180,27, 172,52, 169,36, 160,48, 137,37, 137,19, 129,55, 129,45, 115,81, 115,53, 61,98, 57,32, 56,43, 51,92, 49,98, 46,81, 35,07, 32,70, 31,30, 30,82, 27,44, 19,18, 18,76, 15,53.

EXEMPLO 46

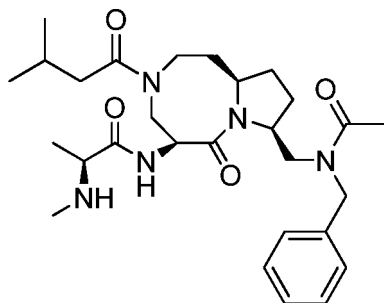
SM-210



[00283]Dados analíticos para SM-210: ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,22-7,03 (m, 4H), 6,95-6,80 (m, 4H), 5,90 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,82-3,15 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,30-1,50 (m, 9H), 1,42 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,82-0,65 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 176,09, 172,70, 169,50, 160,53, 137,27, 137,14, 129,49, 129,35, 115,92, 115,84, 115,80, 115,62, 62,10, 61,80, 58,07, 56,54, 52,26, 46,59, 42,28, 41,38, 32,40, 31,35, 27,43, 25,98, 22,16, 15,59.

EXEMPLO 47

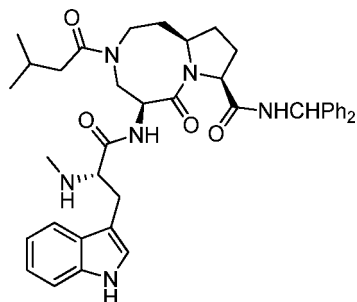
SM-230



[00284]Dados analíticos para SM-230: ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,32-7,16 (m, 3H), 7,12-7,05 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 4,32-4,12 (m, 3H), 4,02-3,20 (m, 5H), 3,10 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,28-1,52 (m, 12H), 1,42-1,39 (m, 3H), 0,82-0,60 (m, 6H).

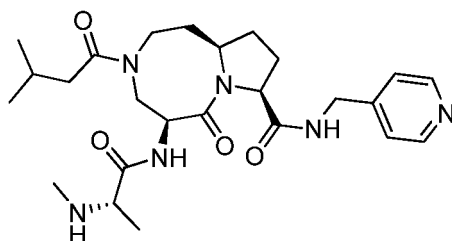
EXEMPLO 48

SM-428



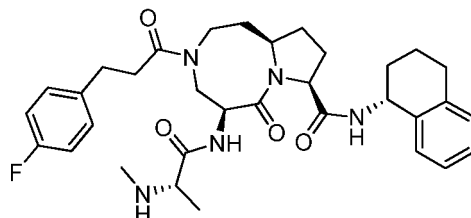
EXEMPLO 49

SM-435



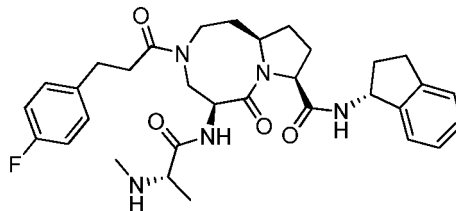
EXEMPLO 50

SM-436



EXEMPLO 51

SM-437



[00285]Dados analíticos para SM-437: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7,45 (m, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 7,02-6,84 (m, 2H), 5,43 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,00-3,77 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,00 (m, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,00-1,75 (m, 6H), 1,54 (d, J = 6,6 Hz, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174,1, 173,0, 169,1, 168,5, 143,6, 143,2, 137,4,

130,6, 127,7, 126,5, 124,5, 124,4, 62,1, 57,3, 54,8, 52,6, 51,6, 46,6, 35,1, 33,4, 32,4, 31,4, 30,8, 30,0, 27,5, 15,2.

EXEMPLO 52

Ligação dos Inibidores ao XIAP

[00286]A fim de testar a capacidade de ligação dos miméticos de Smac contidos conformacionalmente às proteínas IAP, um ensaio de ligação *in vitro* sensível e quantitativo usando o método à base de polarização de fluorescência (FP) foi desenvolvido e usado para determinar a afinidade de ligação dos miméticos de Smac à proteína XIAP (Nikolovska-Coleska e outros, *Anal. Biochem.* 332:261-73 (2004)). Para este ensaio, 5-carboxifluoresceína (5-Fam) foi acoplada à cadeia lateral de lisina do peptídeo Smac mutado, AbuRPF-K-(5-Fam)-NH₂ (denominado SM5F). O valor K_d da ligação do peptídeo SM5F à proteína XIAP BIR3 foi determinado com sendo de 17,92 nM, mostrando que este peptídeo se liga à bolsa de superfície da proteína XIAP com afinidade alta. A proteína BIR3 XIAP de XIAP humana (resíduos 241-356) fundida ao marcador His foi estável e solúvel e foi empregada para o ensaio de ligação à base de FP.

[00287]Os experimentos de FP de ligação dependente de dose foram realizados com diluições em série dos compostos testados em DMSO. Uma amostra de 5 µL das amostras testadas e proteína XIAP BIR3 pré-incubada (30 nM) e peptídeo SM5F (5 nM) no tampão de ensaio (100 mM de fosfato de potássio, pH 7,5; 100 µg/mL de globulina bovina gama; 0,02% de azida de sódio, adquirida na Invitrogen™ Life Technology), foram adicionados em placas de fundo redondo preto, de 96 poços, Dynex (fisher Scientific) para produzir um volume final de 125 µL. Para cada ensaio, a proteína de XIAP BIR3 recombinante contendo controle de peptídeo contendo o controle de peptídeo de ligação e SM5F (equivalente a 0% de inibição) e controle de peptídeo livre contendo apenas SM5F livre (equivalente a 100% de inibição) foi incluída. Os valores de polarização foram medidos após 3 horas de incuba-

ção quando a ligação alcançou o equilíbrio usando um ULTRA READER (Tecan U.S. Inc., Research Triangle Park, NC). Valores IC_{50} , a concentração do inibidor na qual 50% do peptídeo são substituídos foi determinada de um gráfico usando análise de quadrados mínimos não lineares. O ajuste da curva foi realizado usando o software GRAPHAD PRISM (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

[00288]Alternativamente, em um procedimento otimizado, os experimentos FP foram realizados em placas de fundo Redondo preto, Mucrofluor®, Thermo-Labsystems (Fisher Scientific) usando leitor de placa Ultra (Tecan, Research Triangle Park, NC). Os experimentos de ligação dependentes de dose foram realizados com diluições em série dos compostos ativos. Uma amostra de 5 μ L do composto testado e XIAP BIR3 pré-incubado (30 nM) e peptídeo SM5F Smac-Flu (5 nM) no tampão de ensaio (100 mM de fosfato de potássio, pH 7,5; 100 μ g/mL de gama globulina bovina; 0,02% de azida de sódio); foram adicionados em 96 poços para produzir um volume final de 125 μ L. Para cada ensaio, os controles negativos contendo XIAP-BIR3 e SM5F Smac-Flu (equivalente a 0% de inibição) e controles positivos contendo apenas peptídeo Smac-Flu livre (equivalente a 100% de inibição) serão incluídos em cada placa de ensaio. As placas foram misturadas em um agitador por 15 minutos e incubadas a temperatura ambiente por 1-3 horas. Os valores de polarização foram medidos em comprimento de onda de excitação de 485 nm e comprimento de onda de emissão de 530 nm. A porcentagem de inibição derivou da equação de % de inibição = $100[1 - (mP - mP_f) / (mP_b - mP_f)]$, onde mP_f é o controle de peptídeo livre (mP mínimo) e mP_b é o controle de peptídeo de ligação (MP máximo). IC_{50} , a concentração inibidora na qual 50% do peptídeo de ligação são substituídos foi determinada do gráfico usando análise de quadrados mínimos não lineares e ajuste de curva foi realizado usando software de GraphPad Prism®. O valor K_i para um mimético Smac foi derivado do valor de IC_{50} medido e o valor K_d de SM5F usando um método matemático e software especialmente desenvolvido para ensaios à

base de FP.

[00289]Quando testado no ensaio de ligação, os miméticos de Smac contidos conformacionalmente da presente invenção exibiram proteína XIAP BIR3 de afinidade de ligação forte conforme mostrado na Tabela 2. Estas afinidades de ligação foram 10 vezes melhores que a afinidade de ligação do peptídeo Smac natural AVPI (SEQ ID NO: 1) ($1,183 \pm 441$ nM). Estes dados sugerem que os miméticos Smac contidos conformacionalmente atuarão como inibidores potentes da atividade de IAP.

Tabela 2

Denominação	IC ₅₀ (μM)
SM-401	<1
SM-402	<1
SM-403	<1
YP-245P3	<100
YP-246P	<10
SM-330	<1
SM-337	<1
SM-350	<1
SM-356	<1
SM-376	<0,1
SM-377	<0,1
SM-404	<1
SM-405	<1
SM-406	<0,1
SM-407	<1
SM-408	<1
SM-409	<1

SM-412	<10
SM-413	<1
SM-414	<1
SM-415	<1
SM-416	<1
SM-418	<1
SM-419	<1
SM-420	<1
SM-421	<1
SM-422	<1
SM-423	<10
SM-424	<10
SM-425	<1
SM-426	<10
SM-427	<1
SM-428	>10
SM-429	<1
SM-430	<1
SM-431	<1
SM-432	<1
SM-433	<1
SM-434	<10
SM-207	<1
SM-209	<1
SM-210	<1
SM-211	<1
SM-212	<1

SM-213	<1
SM-222	<1
SM-230	<10
SM-227	<1

EXEMPLO 53

Ligação dos Inibidores às Outras Proteínas IAP

[00290]A fim de testar a capacidade de ligação dos miméticos Smac contidos conformacionalmente às outras proteínas IAP, as condições de ensaio de ligação (ML-IAP, cIAP1 e cIAP2) foram desenvolvidas e otimizadas. O domínio cIAP1 BIR3 recombinante (resíduos 253-363), domínio cIAP2 BIR3 (resíduos 238-349) e domínio ML-IAP BIR3 (resíduos 62-179), fundidos a um marcador His foram usados nos ensaios de ligação. Os ensaios de ligação competitivos para outras proteínas IAP foram realizados similarmente como aqueles descritos para XIAP BIR3. Em resumo, o mesmo peptídeo tracejador de SM5F Smac-Flu de alta afinidade foi usado o qual liga cIAP1, cIAP2 e ML-IAP com alta afinidade: 4,1 mM, 6,6 nM e 160 nM, respectivamente. A concentração de proteína que se segue e o tracejador foram usados no ensaio competitivo: 10 nM cIAP1 e 2 nM SM5F, 25 nM cIAP2 e 2 nM SM5F, 300 nM ML-IAP e 5 nM SM5F

EXEMPLO 54

Inibição do Crescimento Celular por Miméticos de Smac Contidos Conformacionalmente

[00291]O efeito dos compostos da presente invenção no crescimento das várias linhagens do câncer foi testado. As células foram semeadas em placas de cultura de célula de fundo plano de 96 poços a uma densidade de 3.000 células/poço com um composto testado e incubado a 37°C em uma atmosfera de 95% de ar e 5% de CO₂ por 4 dias. A taxa de inibição de crescimento celular após tratamento com concentrações diferentes do composto foi determinada usando um kit

WST-8 sal monossódico de (2-(2-metóxi-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4 dissulfofenil)-2H-tetrazólio; Dojindo Molecular Technologies, Inc., Gaithersburg, Maryland). WST-8 foi adicionado a uma concentração final de 10% a cada poço e então as placas foram incubadas a 37°C por 2-3 horas. A absorvência das amostras foi medida a 450 nm usando um Leitor ULTRA Tecan (Molecular Device). A concentração do composto testado que inibiu o crescimento da célula em 50% (IC₅₀) foi calculado por comparação da absorvência nas células não tratadas e nas células tratadas com o composto testado.

[00292]Quando testado contra a linhagem de célula de câncer de mama humano MDA-MB-2131, os compostos da presente invenção exibiram atividade inibidora forte, conforme mostrado na Tabela 3, sugerindo que os compostos são inibidores potentes do crescimento da célula cancerígena. Quando testados contra a linhagem de célula cancerígena ovariana SK-OV-3, os compostos foram mesmo mais potentes (Tabela 3).

Tabela 3

Denominação	MDA-MB-231 IC ₅₀ (μM)	SK-OV-3 IC ₅₀ (μM)
YP-337	<1	<1
YP-376	<1	<1
SM-401	<1	<1
SM-402	<1	<1
SM-403	<1	<1
SM-404	<1	<1
YP-245P3	>1	não testado
YP-246P	>1	não testado
SM-330	<1	não testado
SM-350	<1	<1
SM-356	<1	não testado

SM-377	<1	<1
SM-405	<1	<1
SM-406	<1	<1
SM-407	<1	<1
SM-408	<1	<1
SM-409	<1	<1
SH-207	<1	<1
SM-412	>1	>1
SM-413	<100	<100
SM-414	<100	<100
SM-415	<1	<1
SM-416	<10	<10
SM-418	<10	<10
SM-419	<10	<10
SM-420	<1	<1
SM-421	<1	<1
SM-422	<1	<1
SM-423	<100	<100
SM-424	>10	>10
SM-425	<10	<10
SM-426	<10	<10
SM-427	<1	<1
SM-428	>5	>5
SM-429	<10	<10
SM-430	<10	<10
SM-431	<1	<1
SM-432	<10	<10

SM-433	<10	<10
SM-434	<10	<10
SM-207	<10	<10
SM-209	< 10	< 10
SM-210	<1	<1
SM-211	<10	<10
SM-212	<10	<10
SM-213	<10	<10
SM-222	<1	<1
SM-230	<100	<100
SM-227	<10	<10

EXEMPLO 55

Indução da morte celular por YP-337

[00293]A capacidade do YP-337 de induzir o extermínio celular foi testada nas linhagens de células de câncer de mama MDA-MB-231 e câncer ovariano SK-OV-3 (Tabela 4). As células foram tratadas com YP-337 por 48 horas e a viabilidade celular foi determinada empregando o ensaio de exclusão de azul de tripano.

Tabela 4

	% Aproximada de células mortas após 48 horas	
Concentração (nM)	MDA-MB-231	SK-OV-3
Controle	<5%	<5%
0,1	10%	20%
1	35%	40%
10	60%	65%
100	75%	75%

EXEMPLO 56

Atividade Antitumoral de SM-406 (AT-406) no Modelo de Xenoenxerto de Câncer de Mama

[00294]A capacidade do SM-406 (AT-406) de atuar como agente antitumor foi testada no modelo de xenoenxerto do câncer de mama de MDA-MB-231 (camundongos nus). SM-406 (AT-406) foi administrado qd X 5 por semana por duas semanas. Conforme ilustrado na figura 1, SM-406 (AT-406) em doses de 30, 100 e 200 mg/kg de SM-406 (AT-406) revelou atividade antitumoral. Perda de peso dependente de dose de até 11% foi observada a 100 e 200 mg/kg.

EXEMPLO 57

Atividade Antitumoral de SM-406 (AT-406) e Taxotere em Modelo de Xenoenxerto de Câncer de Próstata

[00295]A capacidade do SM-406 (AT-406) de atuar como um agente antitumor sozinho e em combinação com taxotere foi testada no modelo de xenoenxerto de câncer de próstata PC-3 (camundongos nus). SM-406 (AT-406) foi administrado em qd X 5 por semana, taxotere uma vez por semana, por duas semanas. Conforme ilustrado na figura 2, SM-406 (AT-406) em doses de 100 e 200 mg/kg revelou atividade antitumoral. Além disto, SM-406 (AT-406) (100 mg/kg) em combinação com taxotere (8 mg/kg) mostrou atividade antitumor melhorada.

EXEMPLO 58

Atividade Antitumoral de SM-406 (AT-406) e Tykerb® em Modelo de Xenoenxerto de Câncer de Próstata

[00296]A capacidade do SM-406 (AT-406) de atuar como um agente antitumor sozinho e em combinação com Tykerb® foi testada no modelo de xenoenxerto de câncer de próstata PC-3 (camundongos nus). SM-406 (AT-406) foi administrado a qd X 5 por semana, Tykerb® bid X 5 por semana por duas semanas. Conforme ilustrado na figura 3, SM-406 (AT-406) em doses de 100 e 200 mg/kg revelou ativi-

dade antitumoral. Além disto, SM-406 (AT-406) (100 mg/kg) em combinação com Tykerb® (90 mg/kg) mostrou atividade antitumor melhorada.

EXEMPLO 59

Atividade Antitumoral de SM-406 (AT-406) e Taxotere em Modelo de Xenoenxerto de Câncer de Mama

[00297]A capacidade do SM-406 (AT-406) de atuar como um agente antitumor sozinho e em combinação com taxotere foi testada no modelo de xenoenxerto de câncer de mama 2LMP. SM-406 (AT-406) foi administrado a qd X 5 por semana, taxotere uma vez por semana, por duas semanas. Conforme ilustrado na figura 4, SM-406 (AT-406) a uma dose de 100 mg/kg revelou atividade antitumoral. Além disto, SM-406 (AT-406) (100 mg/kg) em combinação com taxotere (12 mg/kg) revelou atividade antitumoral.

EXEMPLO 60

Atividade Antitumoral de SM-406 (AT-406) e Tykerb® em Modelo de Xenoenxerto de Câncer de Mama

[00298]A capacidade do SM-406 (AT-406) de atuar como um agente antitumor sozinha e em combinação com Tykerb® foi testada no modelo 2LMP de câncer de mama. SM-406 (AT-406) foi administrado em qd X 5 por semana, Tykerb® qd por duas semanas. Conforme ilustrado na figura 5, SM-406 (AT-406) em doses de 30, 100 e 200 mg/kg revelou atividade antitumoral. Além disto, SM-406 (AT-406) (30, 100 e 200 mg/kg) em combinação com Tykerb® (90 mg/kg) mostrou atividade antitumor melhorada.

EXEMPLO 61

Atividade Antitumoral de SM-406 (AT-406) no Modelo de Xenoenxerto de Câncer Pancreático

[00299]A capacidade do SM-406 (AT-406) de atuar como um agente antitumor foi testada no modelo de xenoenxerto pancreático de câncer Panc-1. SM-406

(AT-406) foi administrado a qd X 5 por semana. Conforme ilustrado na figura 6, SM-406 (AT-406) em doses de 30 e 100 mg/kg revelou atividade antitumoral.

EXEMPLO 62

Otimização da Programação de Dose do Modelo de Xenoenxerto de Câncer de Mama SM-406 (AT-406)

[00300]Conforme ilustrado na figura 7, os estudos direcionados à otimização da programação de dosagem de SM-406 (AT-406) no modelo de xenoenxerto do câncer de mama de MDA-MB-231 (camundongos nus) foram realizados empregando 200 mg/kg de SM-406 (AT-406). Administração em qd X 5, dias 1-5 por semana, qd X 3, dias 1-3 por semana ou uma vez por semana produziram atividade antitumor. A perda de peso corporal foi inferior à dosagem semanal (<5%) em comparação às outras programações de dosagem.

EXEMPLO 63

Atividade *In Vitro* de SM-406 nas Linhagens de Células Cancerígenas

[00301]A capacidade do SM-406 de inibir o desenvolvimento da célula como um agente simples foi testada na linhagem de célula de câncer de mama MDA-MB-231, E linhagens de célula de câncer ovariano SK-OV-3 e OVCAR-4 e linhagem de célula de câncer de mama SK-Mel-2. As células foram tratadas por 4 dias. O desenvolvimento da célula foi determinado empregando um ensaio com base em WST. Conforme ilustrado na figura 8, SM-406 inibiu todas as quatro linhagens de câncer de mama com valores IC₅₀ de 82 nM, 238 nM, 6638 nM e 926 nM para MDA-MB-231, SK-OV-3, SK-Mel-2 e OVCAR-4, respectivamente.

EXEMPLO 64

Atividade *In Vitro* de SM-406 em Linhagens de Células Cancerígenas

[00302]A capacidade do SM-406 de inibir o desenvolvimento da célula como um agente simples foi testada nas linhagens de células de leucemia HL-60 e SR. As células foram tratadas por 4 dias. O desenvolvimento da célula foi determinado em-

pregando um ensaio com base em WST. Conforme ilustrado na figura 9, SM-406 inhibited both cell lines com IC₅₀ values of 58 nM and 7290 nM, respectively.

EXEMPLO 65

Atividade *In Vitro* de SM-406 em Linhagens de Células Cancerígenas

[00303]A capacidade do SM-406 de inibir o desenvolvimento da célula como um agente simples foi testada nas linhagens de células de câncer de mama BT-549, MDA-MB-415, SUM-159, MDA-MB-468, MDA-MB-453 e 2LMP em seres humanos. As células foram tratadas por 4 dias. O desenvolvimento da célula foi determinado empregando um ensaio com base em WST. Conforme ilustrado na figura 10, SM-406 inibiu o crescimento celular em todas as seis linhagens celulares.

EXEMPLO 66

Atividade *In Vitro* de SM-406 em Combinação com TNF α em Linhagem de Célula MDA-MB-436

[00304]A capacidade do SM-406 em combinação com TNF α , e SM-428 como um agente simples de inibir o desenvolvimento da célula foi testada na linhagem de célula de câncer de mama em seres humanos MDA-MB-436. As células foram tratadas com TNF α sozinho ou em combinação com diferentes concentrações de SM-406, ou com SM-428 por 4 dias. O desenvolvimento da célula foi determinado empregando um ensaio com base em WST. Conforme ilustrado na figura 11, SM-406 em combinação com TNF α mostrou inibição melhorada do desenvolvimento da célula versus tratamento com TNF α sozinho.

EXEMPLO 67

Atividade *In Vitro* de SM-406 em Combinação com TNF α na Linhagem de Célula SUM-159

[00305]A capacidade do SM-406 em combinação com TNF α , e SM-428 como um agente simples, de inibir o desenvolvimento da célula foi testada na linhagem de célula de câncer de mama em seres humanos SUM-159. As células foram trata-

das com TNF α sozinha ou em combinação com diferentes concentrações de SM-406, ou com SM-428 por 4 dias. O desenvolvimento da célula foi determinado empregando um ensaio com base em WST. Conforme ilustrado na figura 12, SM-406 em combinação com TNF α mostrou inibição melhorada do desenvolvimento da célula versus tratamento com TNF α sozinha.

EXEMPLO 68

Atividade *In Vitro* de SM-406 em Combinação com TRAIL em Linhagem de Célula Panc-1

[00306]A capacidade do SM-406 em combinação com TRAIL de inibir o desenvolvimento da célula foi testada na linhagem celular pancreática humana Panc-1. As células foram tratadas com TRAIL sozinho ou em combinação com diferentes concentrações de SM-406 por 4 dias. O desenvolvimento da célula foi determinado empregando um ensaio com base em WST. Conforme ilustrado na figura 13, SM-406 em combinação com TRAIL mostrou inibição melhorada do desenvolvimento da célula versus tratamento com TRAIL sozinho.

EXEMPLO 69

Atividade *In Vitro* de SM-406 em Combinação com TRAIL na Linhagem de Célula MDA-231 (2LMP)

[00307]A capacidade do SM-406 em combinação com TRAIL de inibir o desenvolvimento da célula foi testada na linhagem de célula de câncer de mama em seres humanos MDA-MB-231(2LMP). As células foram tratadas com TRAIL sozinho ou em combinação com diferentes concentrações de SM-406 por 4 dias. O desenvolvimento da célula foi determinado empregando um ensaio com base em WST. Conforme ilustrado na figura 14, SM-406 em combinação com TRAIL mostrou inibição melhorada do desenvolvimento da célula versus tratamento com TRAIL sozinho.

EXEMPLO 70

Atividade *In Vitro* de SM-406 em Combinação com Gemcitabina em Linha-

gem de Célula Panc-1

[00308]A capacidade do SM-406 em combinação com gemcitabina de inibir o desenvolvimento da célula foi testada na linhagem celular pancreática humana Panc-1. As células foram tratadas com gemcitabina sozinha ou em combinação com diferentes concentrações de SM-406 por 4 dias. O desenvolvimento da célula foi determinado empregando um ensaio com base em WST. Conforme ilustrado na figura 15, SM-406 em combinação com gemcitabina mostrou inibição melhorada do desenvolvimento da célula versus tratamento com gemcitabina sozinha.

EXEMPLO 71

Atividade *In Vitro* de SM-406 em Combinação com Mitoxantrona em Linhagem de Célula Panc-1

[00309]A capacidade do SM-406 em combinação com mitoxantrona de inibir o desenvolvimento da célula foi testada na linhagem celular pancreática humana Panc-1. As células foram tratadas com mitoxantrona sozinha ou em combinação com diferentes concentrações de SM-406 por 4 dias. O desenvolvimento da célula foi determinado empregando um ensaio com base em WST. Conforme ilustrado na figura 16, SM-406 em combinação com mitoxantrona mostrou inibição melhorada do desenvolvimento da célula versus tratamento com mitoxantrona sozinha.

EXEMPLO 72

Atividade *In Vitro* de SM-406 em Combinação com Roscovitina na Linhagem Celular de PC3

[00310]A capacidade do SM-406 em combinação com roscovitina (Ros) de inibir o desenvolvimento da célula foi testada na linhagem PC3 de célula de próstata humana. As células foram tratadas com SM-406 sozinho ou em combinação com diferentes concentrações de roscovitina por 4 dias. O desenvolvimento da célula foi determinado empregando um ensaio com base em WST. Conforme ilustrado na figura 17, SM-406 em combinação com roscovitina inibiu o crescimento celular.

EXEMPLO 73

Atividade *In Vitro* de SM-406 em Combinação com Taxotere na Linhagem de Célula MDA-MB-453

[00311]A capacidade do SM-406 em combinação com taxotere (TXT) de inibir o desenvolvimento da célula foi testada na linhagem de célula de câncer de mama em seres humanos MDA-MB-453. As células foram tratadas somente com TXT ou em combinação com diferentes concentrações de SM-406 por 4 dias. O desenvolvimento da célula foi determinado empregando um ensaio com base em WST. Conforme ilustrado na figura 18, SM-406 em combinação com taxotere mostrou inibição melhorada do desenvolvimento da célula versus tratamento com taxotere sozinha.

EXEMPLO 74

Atividade *In Vitro* de SM-406 em Combinação com VP-16 em Linhagem de Célula Panc-1

[00312]A capacidade do SM-406 em combinação com VP-16 de inibir o desenvolvimento da célula foi testada na linhagem celular pancreática humana Panc-1. As células foram tratadas com VP-16 sozinho ou em combinação com diferentes concentrações de SM-406 por 4 dias. O desenvolvimento da célula foi determinado empregando um ensaio com base em WST. Conforme ilustrado na figura 19, SM-406 em combinação com VP-16 mostrou inibição melhorada do desenvolvimento da célula versus tratamento com VP-16 sozinho.

EXEMPLO 75

Efeito de SM-406 em uma proteína clAP-1 nas Células MDA-MB-231

[00313]O efeito de SM-406 e SM-428 foi medido em uma proteína clAP-1 nas células cancerígenas MDA-MB-231. As células foram tratadas com SM-406 ou SM-428 em concentrações e pontos de tempo diferentes. Os níveis de proteína foram analisados por Western blottings. Conforme ilustrado na figura 20, SM-406 re-

duziu os níveis das proteínas cIAP-1.

EXEMPLO 76

Efeito de SM-406 nas Proteínas cIAP-1 e cIAP-2 nas Células SK-OV-3

[00314]O efeito de SM-406 e SM-428 foi medido nas proteínas cIAP-1 e cIAP-2 nas células cancerígenas SK-OV-3. As células foram tratadas com SM-406 ou SM-428 em concentrações e pontos de tempo diferentes. Os níveis de proteína foram analisados por Western blotting. Conforme ilustrado na figura 21, SM-406 reduziu os níveis de proteína cIAP-1 e cIAP-2.

EXEMPLO 77

Indução da Apoptose por Células SM-406 em MDA-MB-231

[00315]A indução da apoptose por SM-406 ou SM-428 foi medido nas células de câncer de mama MDA-MB-231. As células foram tratadas com SM-406 ou SM-428 por diferentes períodos de tempo e a apoptose foi analisada por mancha-mento de FITC Annexin V/iodeto de propídio usando um citômetro de fluxo. Confor-me ilustrado na figura 22, 3 μ M de SM-406 induziram apoptose nas células de cânc-er de mama MDA-MB-231.

EXEMPLO 78

Indução de apoptose por SM-406 em Células SK-OV-3

[00316]A indução da apoptose por SM-406 ou SM-428 foi medida nas célu-las cancerígenas SK-OV-3 ovarianas. As células foram tratadas com SM-406 ou SM-428 em concentrações diferentes. A apoptose foi analisada por mancha-mento de FITC Annexin V/iodeto de propídio usando um citômetro de fluxo. Conforme ilustrado na figura 23, 0,1, 0,3, 1 e 3 μ M de SM-406 induziram apoptose nas células de câncer ovariano SK-OV3.

EXEMPLO 79

Indução da Apoptose por SM-406 em Células Panc-1

[00317]A indução da apoptose por SM-406 ou SM-428 foi medida nas célu-

las cancerígenas pancreáticas Panc-1. As células foram tratadas com SM-406 ou SM-428 em concentrações diferentes. A apoptose foi analisada por mancha de FITC Annexin V/iodeto de propídio usando um citômetro de fluxo. Conforme ilustrado na figura 24, 0,3, 1 e 3 μM de SM-406 induziram apoptose nas células cancerígenas pancreáticas Panc-1.

EXEMPLO 80

Atividade Antitumoral de SM-406 em Modelo de Xenoenxerto MDA-MB-231

[00318]A capacidade do SM-406 de atuar como um agente antitumor foi testada no modelo de xenoenxerto MDA-MB-231 de câncer de mama humano em camundongos imunodeficientes combinados graves (SCID). O tratamento foi iniciado quando os tumores cresceram a um tamanho médio de 150 mm^3 . SM-406 foi fornecido diariamente, 5 dias por semana por 2 semanas através da via oral. Taxotere foi fornecido intravenosamente (i.v.) uma vez por semana, por 2 semanas. Conforme ilustrado na figura 25, SM-406 revelou atividade antitumoral em 30 e 100 mg/kg PO.

EXEMPLO 81

[00319]Atividade Antitumoral de SM-406 em Modelo de Xenoenxerto PC-3

[00320]A capacidade do SM-406 de atuar como um agente antitumor foi testada no modelo de xenoenxerto PC-3 de câncer de próstata humana em camundongos nus. O tratamento foi iniciado quando os tumores cresceram a um tamanho médio de 100 mm^3 . SM-406 foi fornecido diariamente, 5 dias na semana, por 2 semanas através de gavagem oral, entre os dias 15-25 e por mais 2 semanas entre os dias 43-53. Taxotere foi fornecido intravenosamente (i.v.) uma vez por semana por 3 semanas nos dias 16, 23 e 44. Conforme ilustrado na figura 26, SM-406 sozinho ou em combinação com taxotere revelou atividade antitumoral.

EXEMPLO 82

Atividade Antitumoral de SM-406 em Modelo de Xenoenxerto de 2LMP

[00321]A capacidade do SM-406 de atuar como um agente antitumor foi testada no modelo de xenoenxerto 2LMP de câncer de mama humano em camundongos nus. SM-406 foi fornecido diariamente por 10 dias tanto intraperitoneal (i.p.) quanto oralmente (p.o.) entre os dias 16-26. Taxotere foi fornecido intravenosamente (i.v.) uma vez por semana por duas semanas. O ligante de indução de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral (TNF) (TRAIL) era i.p. uma vez por dia por 10 dias entre os dias 16-26. Conforme ilustrado na figura 27, SM-406 sozinho ou em combinação com TRAIL revelou atividade antitumoral.

EXEMPLO 83

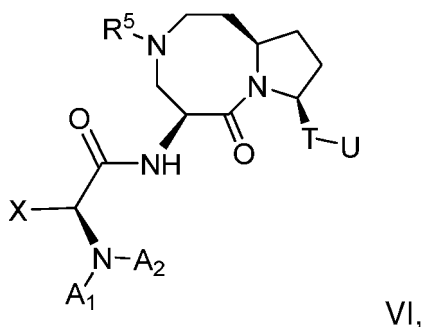
Ligação de SM-406 aos Domínios BIR3 das Proteínas IAP

[00322]As curvas de ligação competitivas de SM-406 e SM-428 aos domínios BIR3 dos quatro elementos das proteínas IAP foram determinados usando um ensaio de ligação com base em fluorescência-polarização. As proteínas IAP testadas incluíram: (A) XIAP; (B) cIAP1; (C) cIAP2; (D) ML-IAP. Conforme ilustrado na figura 28, SM-406 se ligada a todas quatro proteínas de IAP.

[00323]Tendo assim descrito a invenção completamente, será entendido pelos versados na técnica que a mesma pode ser realizada dentro de uma ampla gama de equivalentes de condições, formulações e outros parâmetros, sem afetar o escopo da invenção ou qualquer concretização da mesma. Todas as patentes, pedidos de patente e publicações citadas aqui são incorporadas como referência em sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula VI:



em que:

A₁ e A₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e alquila opcionalmente substituída;

X é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila C₁₋₃ opcionalmente substituída;

T é C=O;

U é NR¹R²;

R¹ e R² são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; e

R⁵ é COR⁷; e

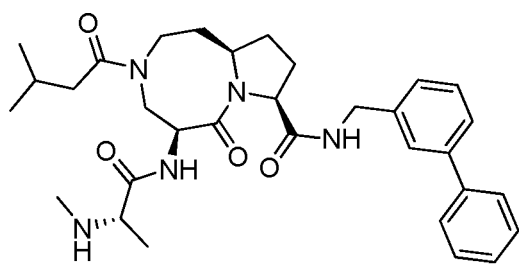
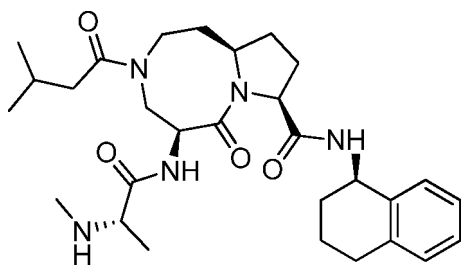
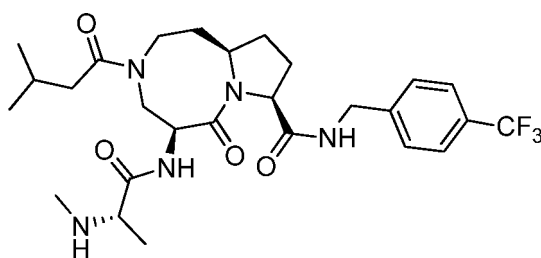
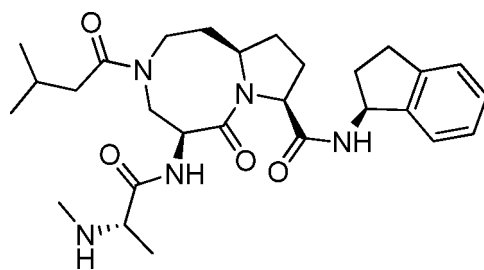
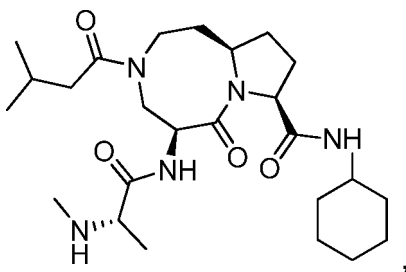
R⁷ é CH₂CH(CH₃)₂;

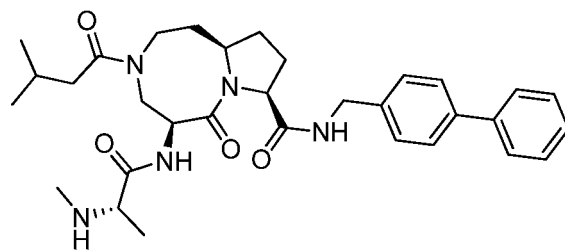
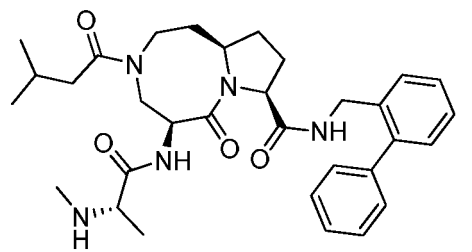
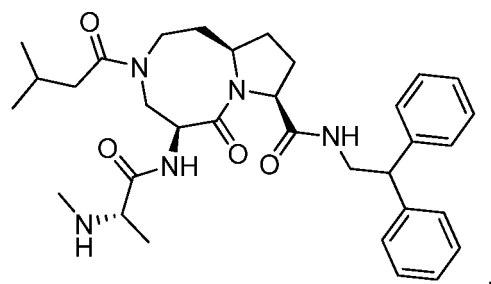
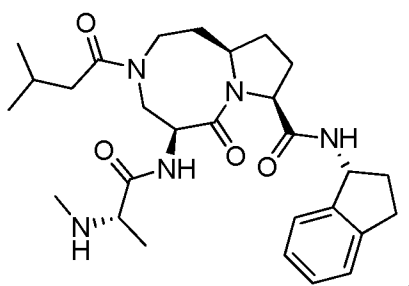
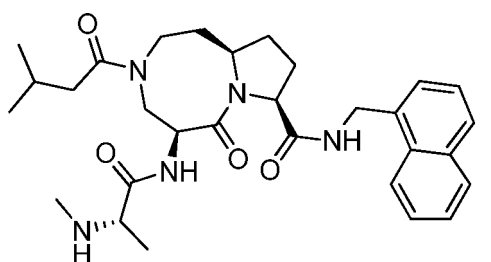
ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

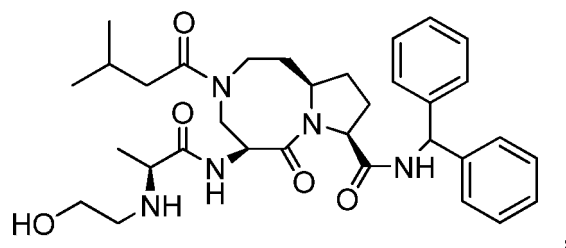
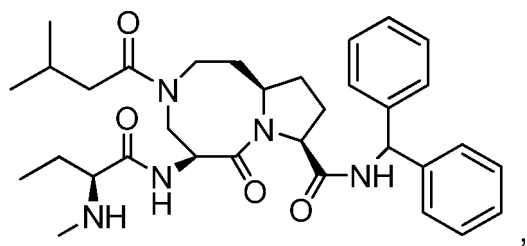
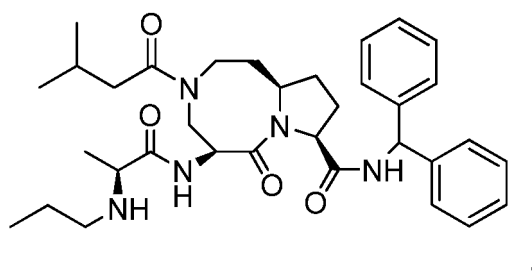
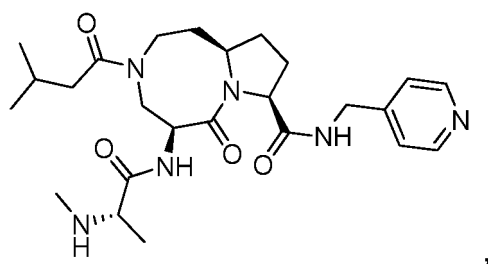
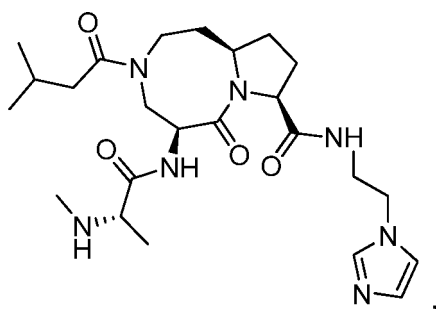
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é alquila opcionalmente substituída, em que os substituintes opcionais são arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila C₁₋₆, halo, haloalquila ou heteroarila, e R² é hidrogênio, e R⁷ é CH₂CH(CH₃)₂, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

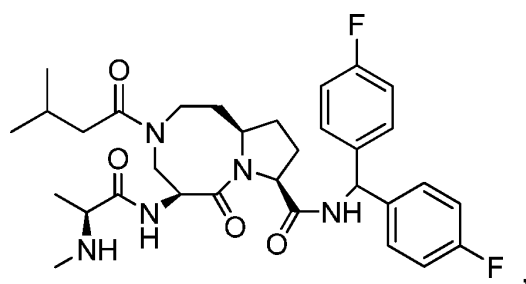
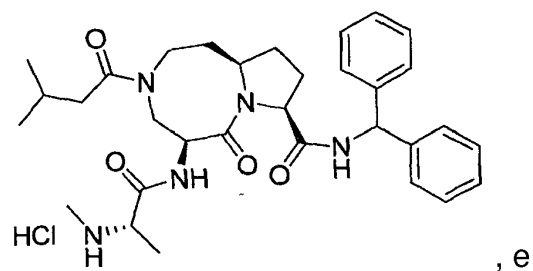
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato

de que é selecionado do grupo consistindo em:



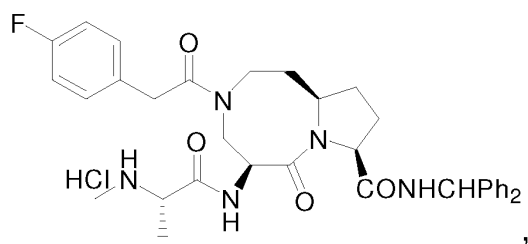
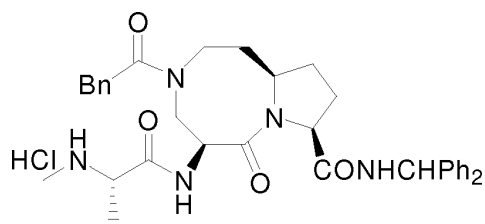
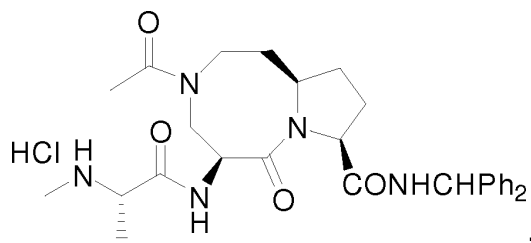


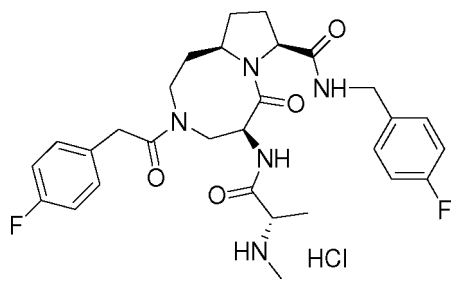
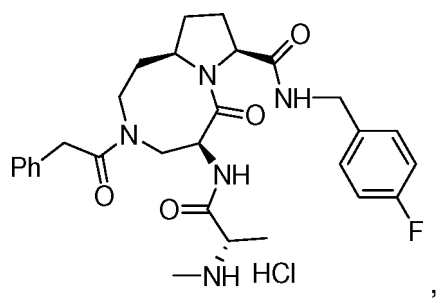
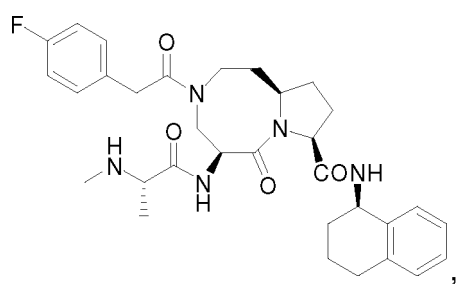
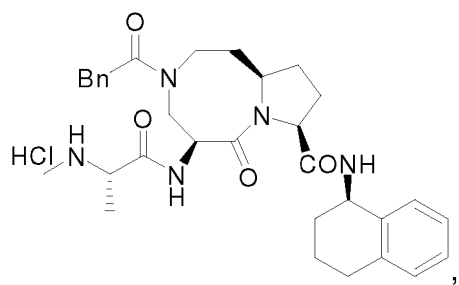
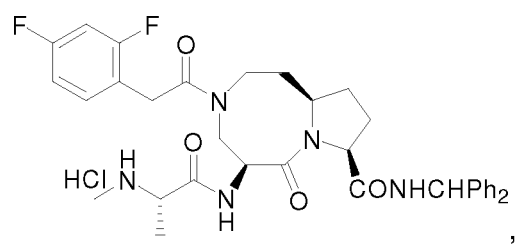


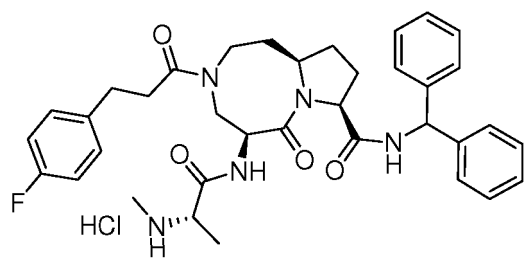
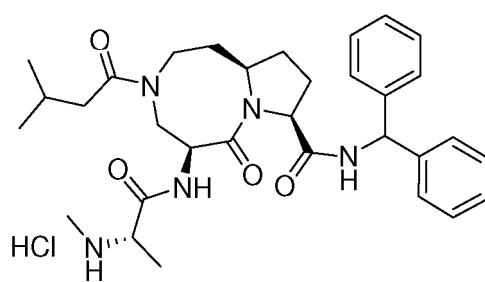
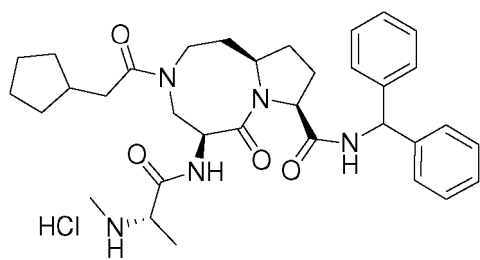
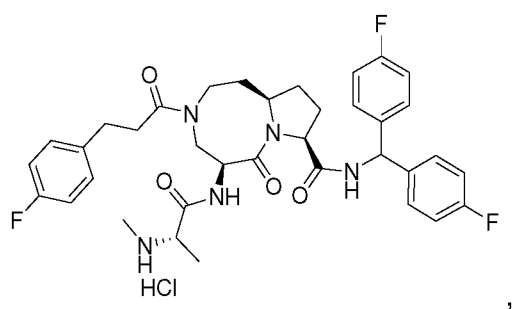
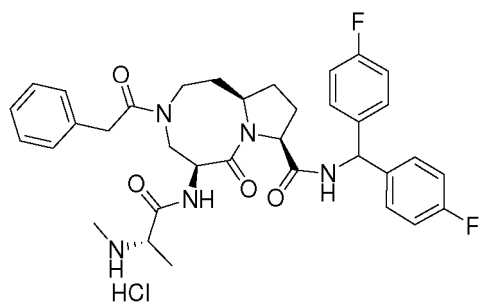


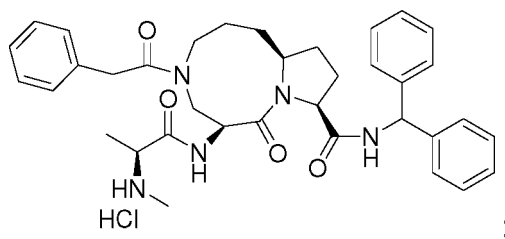
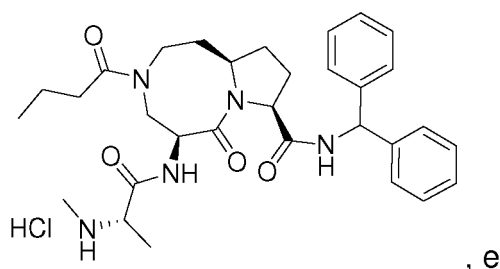
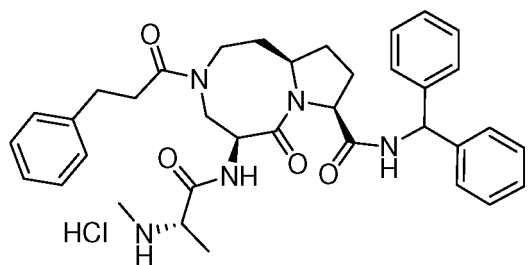
ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

4. Composto **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:



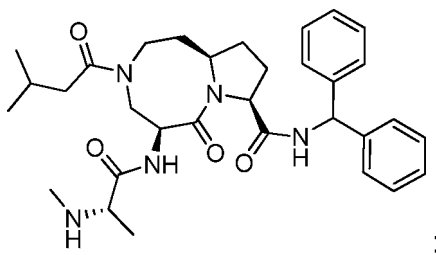






ou a base livre destes ou outro sal farmaceuticamente aceitável destes.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

6. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

7. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para preparar um medicamento para tratar,

aliviar ou prevenir câncer em um animal, em que o câncer é selecionado a partir do grupo consistindo em câncer de mama, câncer de próstata, linfoma, câncer de pele, câncer pancreático, câncer de cólon, melanoma, melanoma maligno, câncer ovariano, câncer do cérebro, carcinoma cerebral primário, câncer de cabeça e pescoço, glioma, glioblastoma, câncer hepático, câncer de bexiga, câncer de pulmão de célula não pequena, carcinoma de cabeça e pescoço, carcinoma de mama, carcinoma ovariano, carcinoma de pulmão, carcinoma de pulmão de célula pequena, Tumor de Wilms, carcinoma cervical, carcinoma testicular, carcinoma de bexiga, carcinoma pancreático, carcinoma estomacal, carcinoma de cólon, carcinoma prostático, carcinoma genitourinário, carcinoma da tireoide, carcinoma esofageano, mieloma, mieloma múltiplo, carcinoma adrenal, carcinoma de célula renal, carcinoma endometrial, carcinoma de córtex adrenal, insulino carcinoma pancreático maligno, carcinoma carcinóide maligno, coriocarcinoma, micose fungóide, hipercalcemia maligna, hiperplasia cervical, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielogenosa crônica, leucemia granulocítica crônica, leucemia granulocítica aguda, leucemia de célula capilar, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Kaposi, policitemia vera, trombocitose essencial, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, sarcoma de tecido mole, sarcoma osteogênico, macroglobulinemia primária e retinoblastoma.

8. Kit **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, e instruções para administração do dito composto a um animal.

9. Kit, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende adicionalmente um agente anticâncer.

Fig. 1

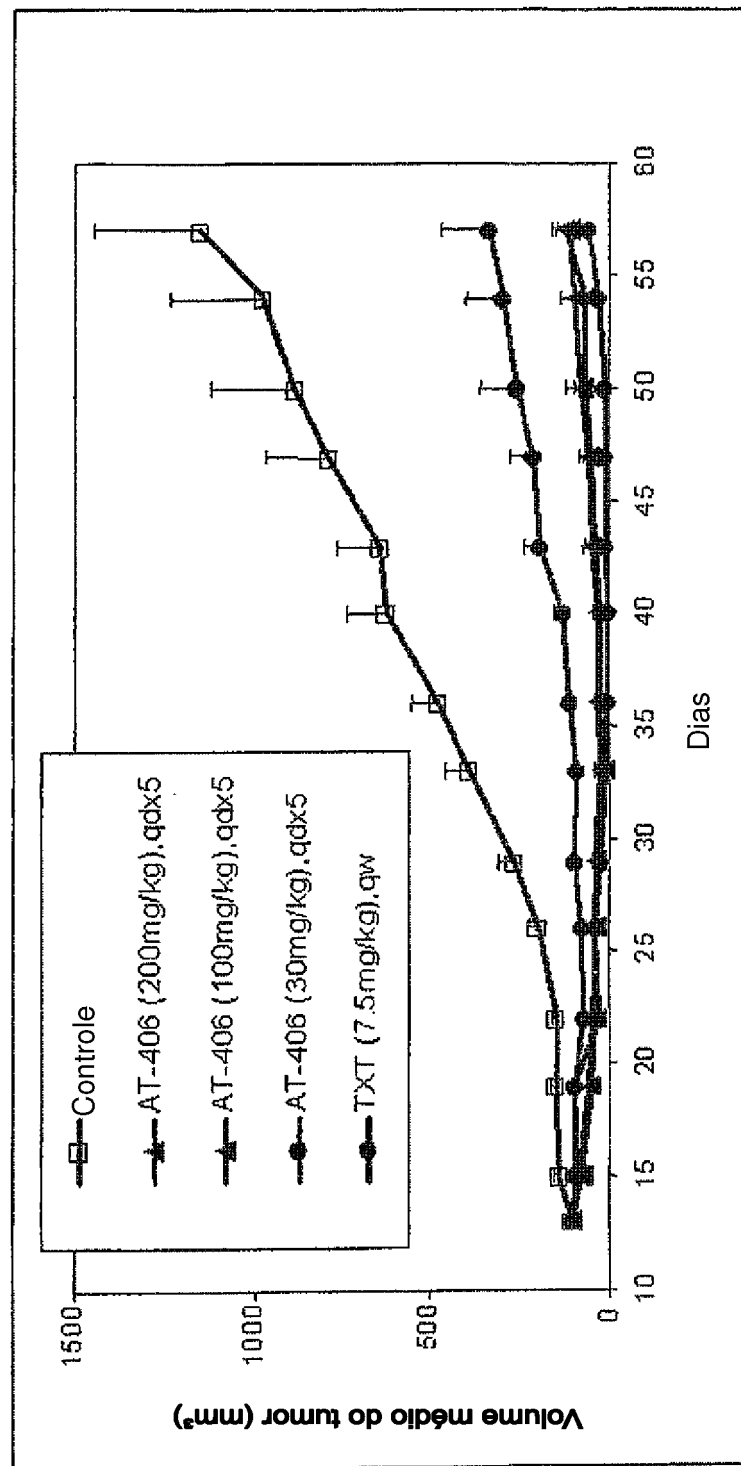
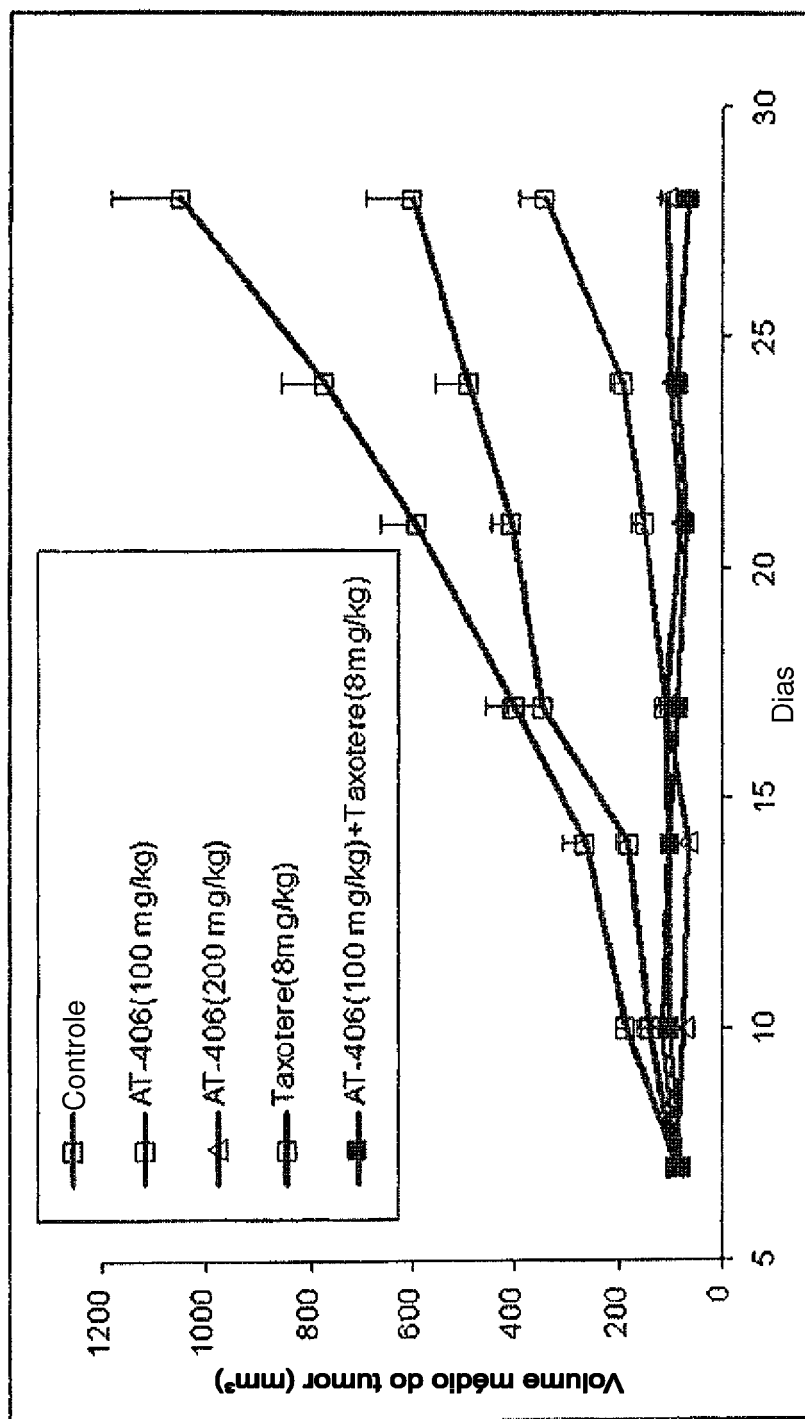


Fig. 2



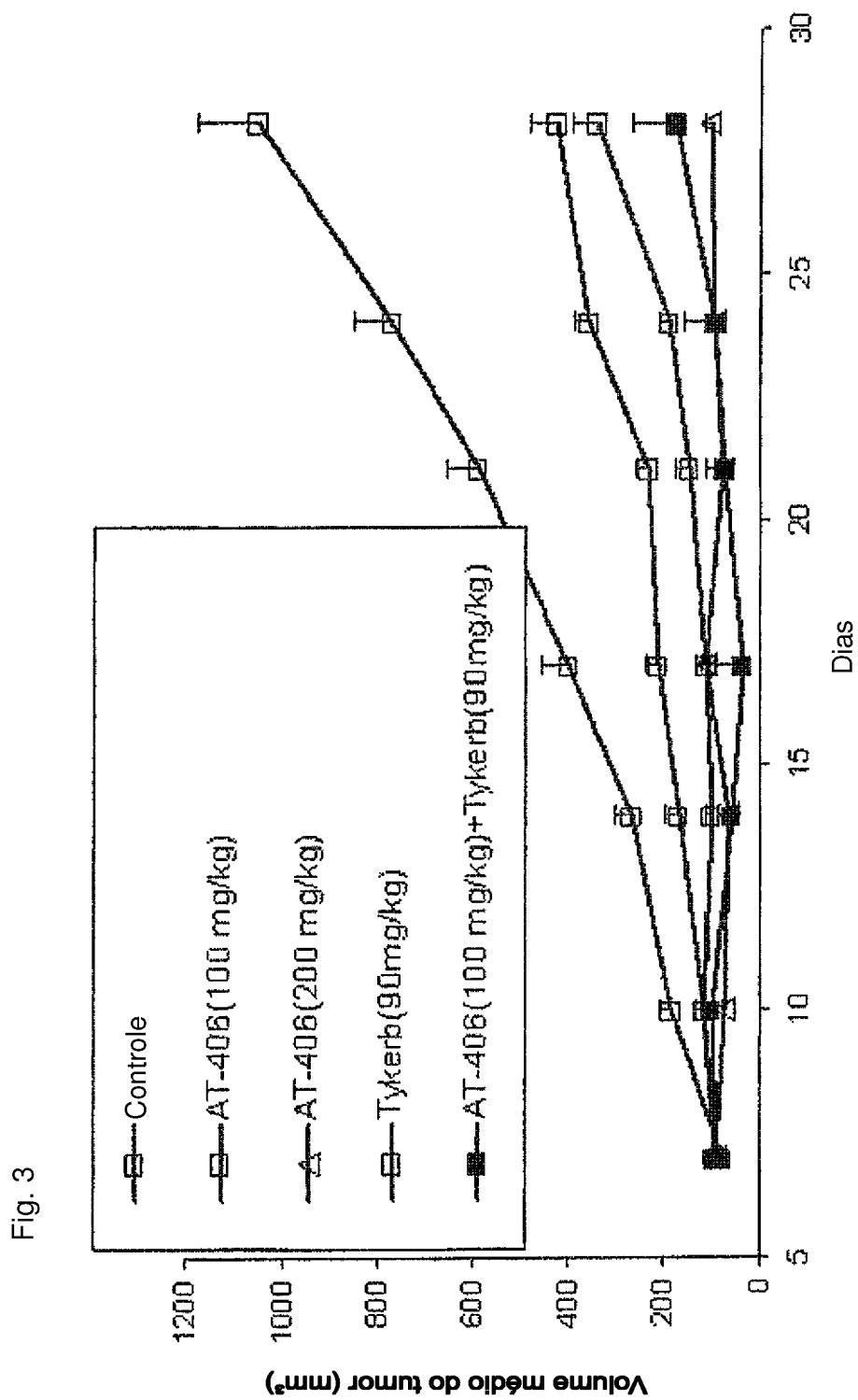


Fig. 4

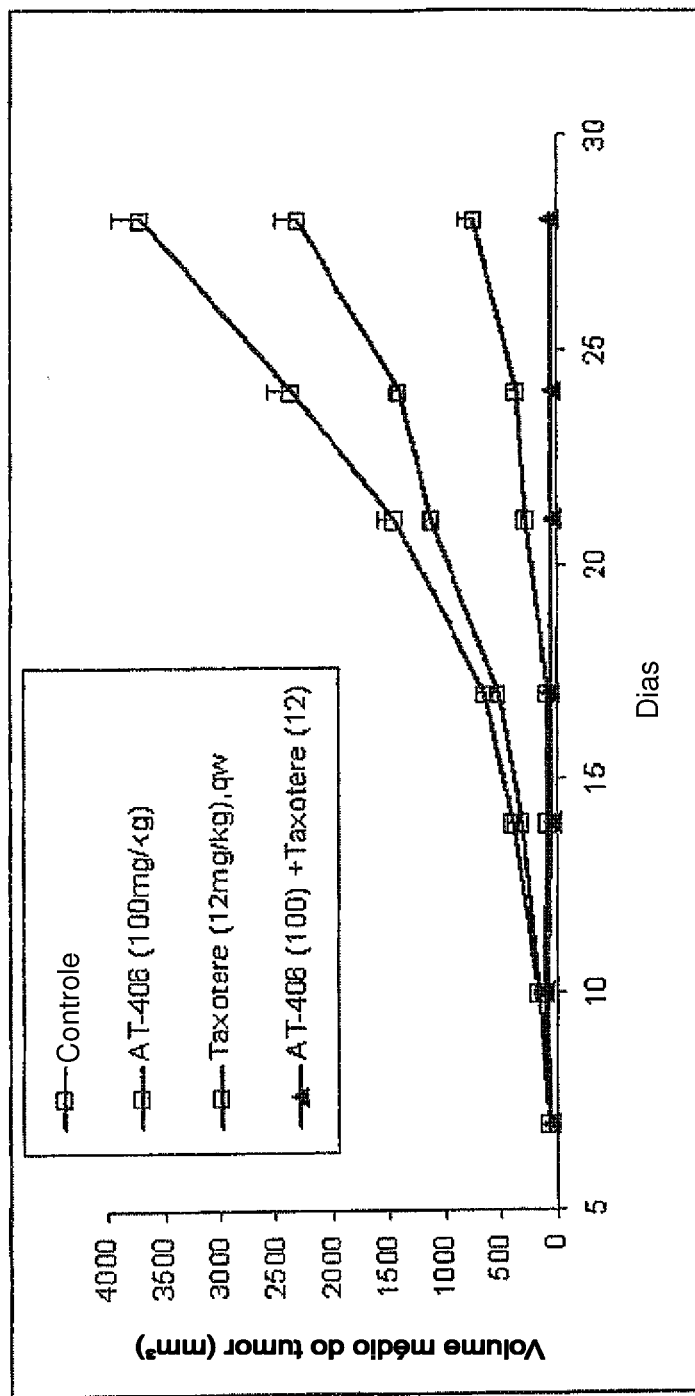


Fig. 5

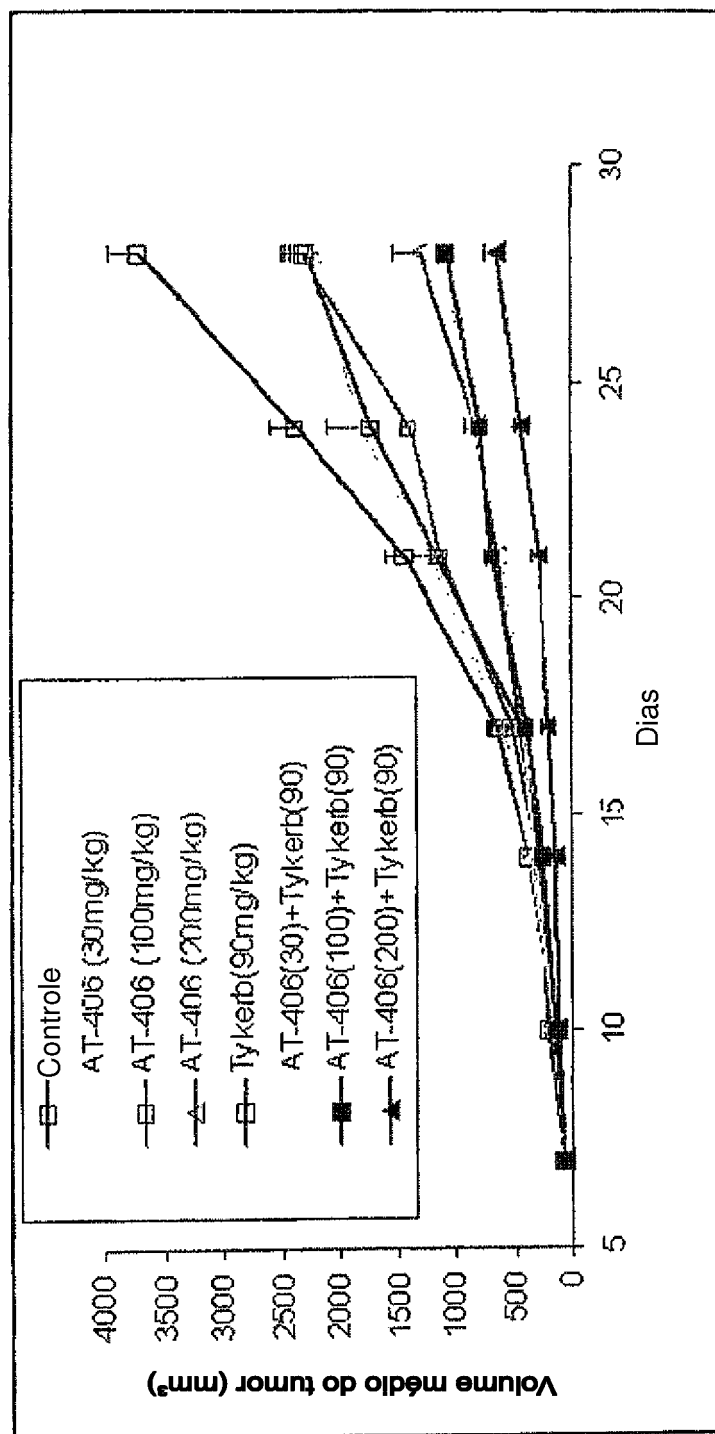


Fig. 6

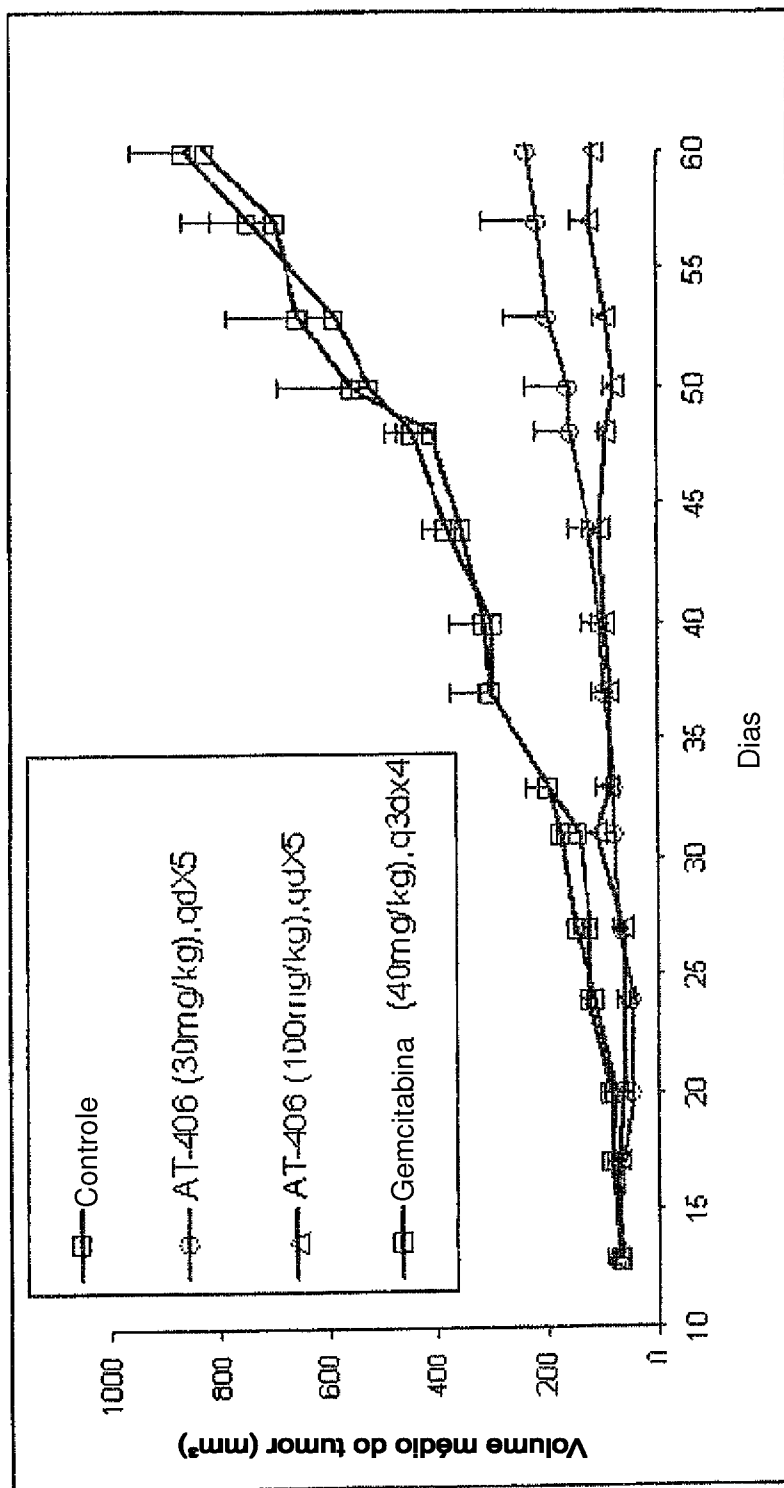


Fig. 7

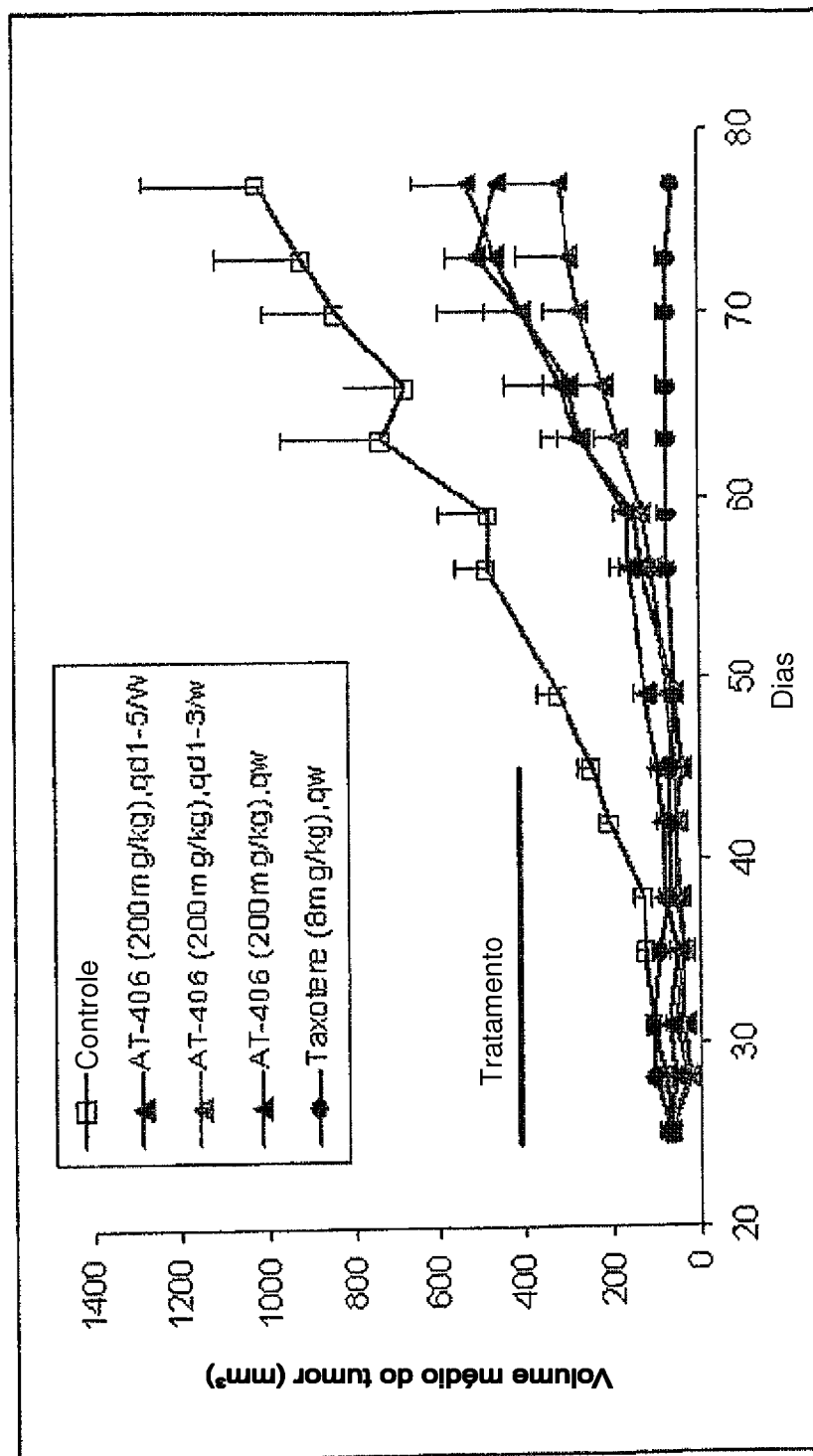


Fig. 8

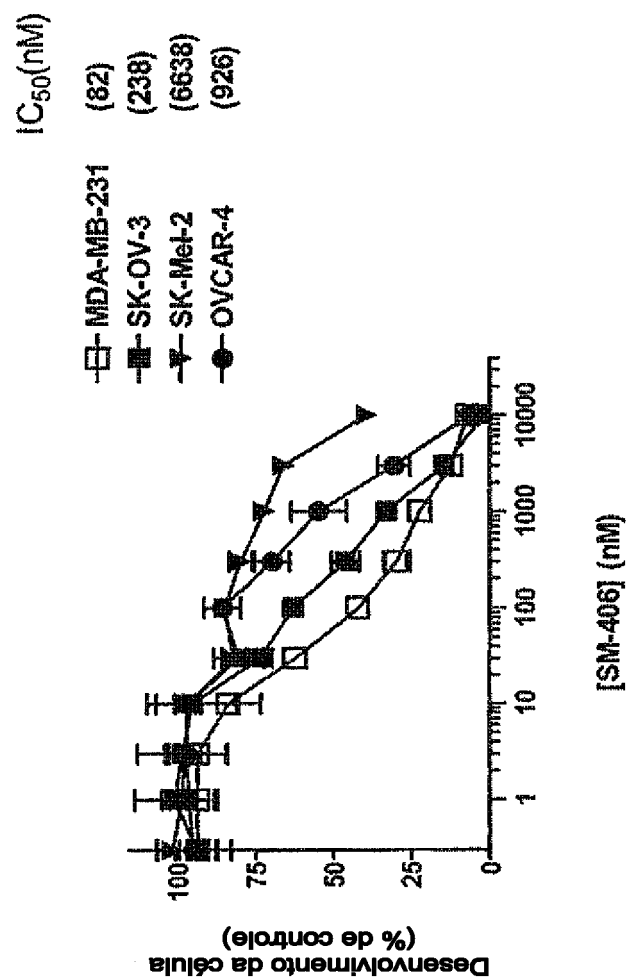


Fig. 9

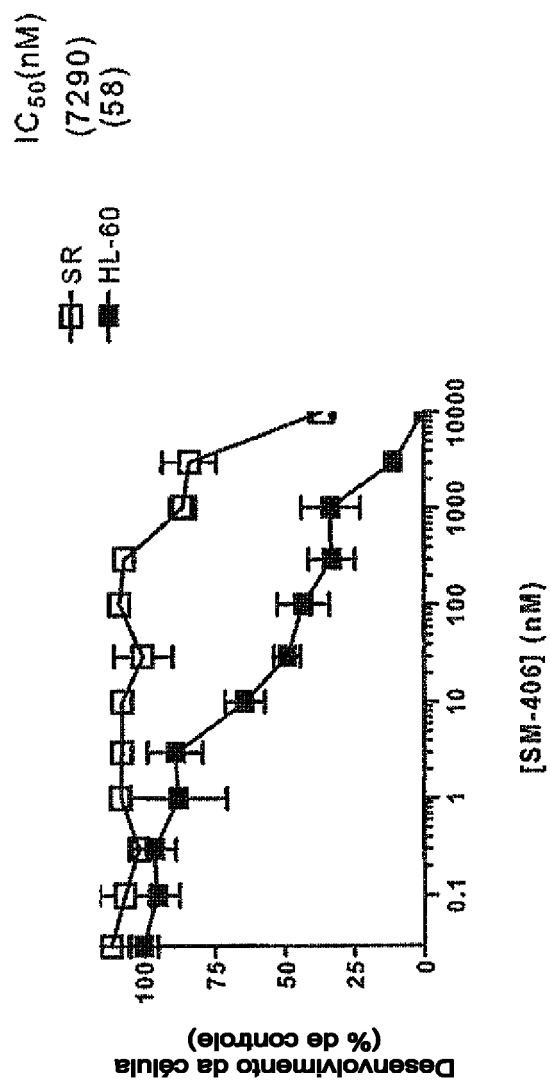


Fig. 10

Linhagens de células de câncer de mama em seres humanos

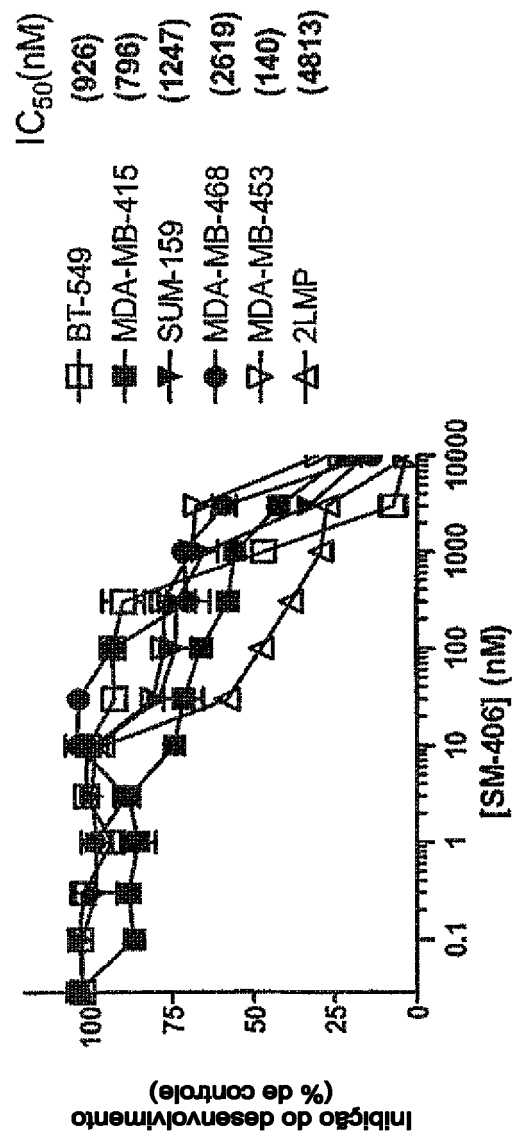


Fig. 11

Linhagem de célula de câncer de mama em seres humanos MDA-MB-436

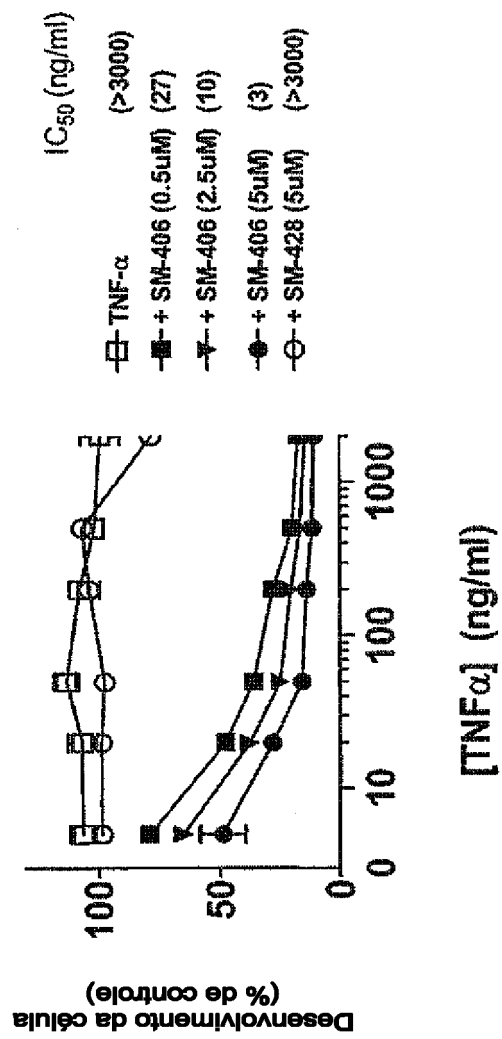


Fig. 12

Linhagem de célula de câncer de mama em seres humanos SUM-159

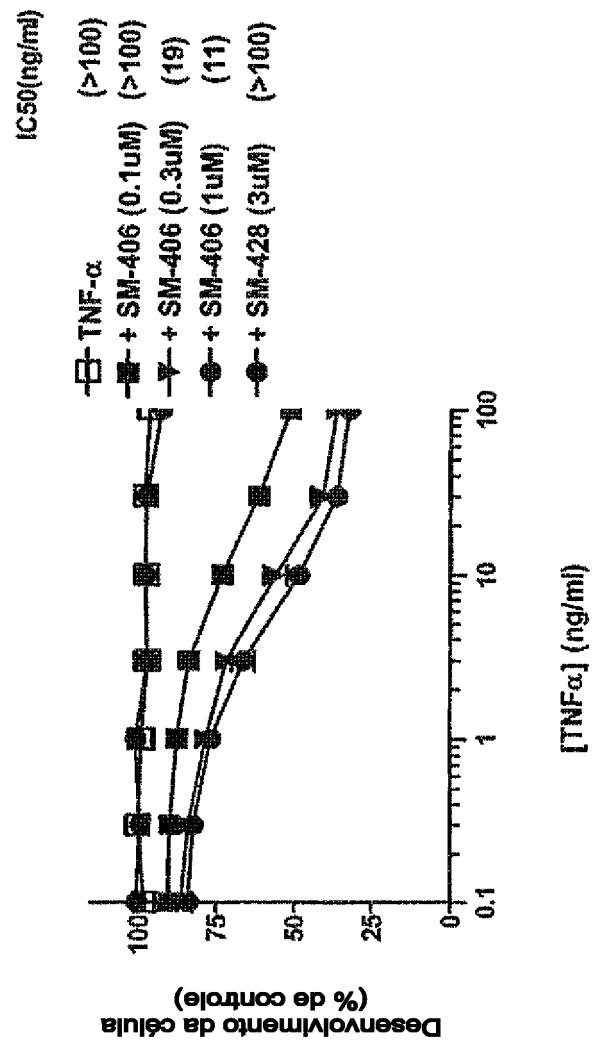


Fig. 13

Linagem de célula de câncer de pâncreas em seres humanos PANC-1

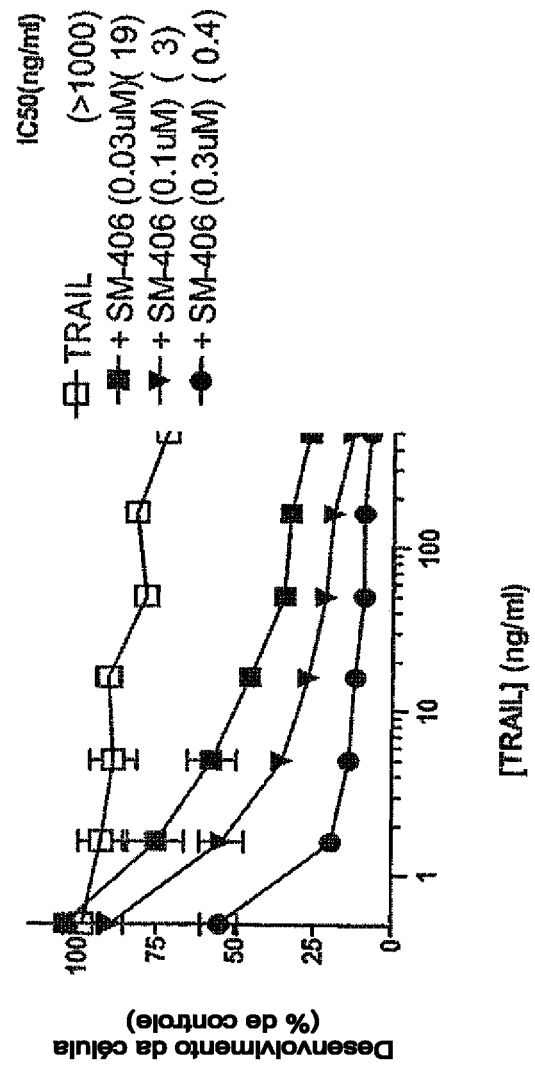


Fig. 14

Linhagem de célula de câncer de mama em seres humanos MDA-MB-231(2LMP)

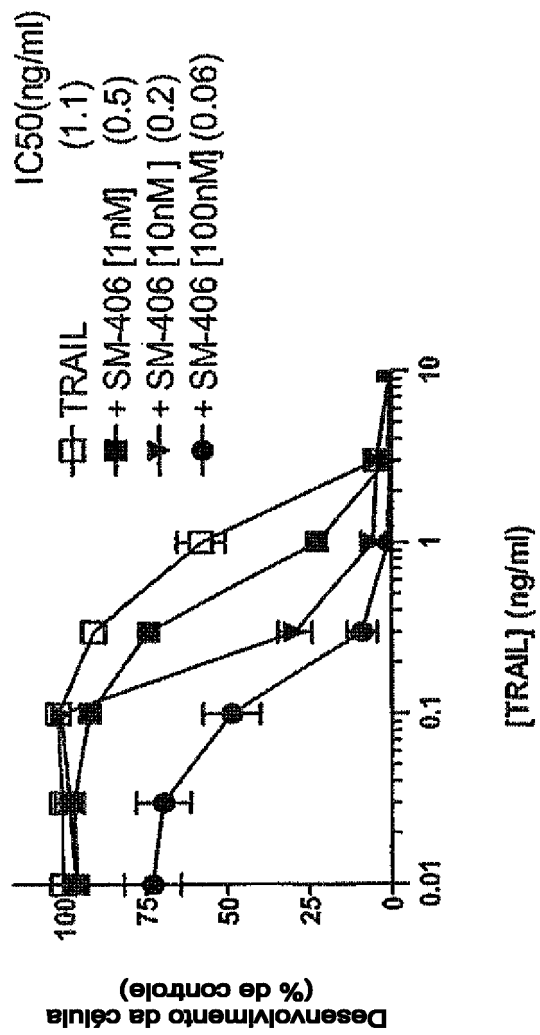


Fig. 15

Linhagem de célula de câncer de pâncreas em seres humanos PANC-1

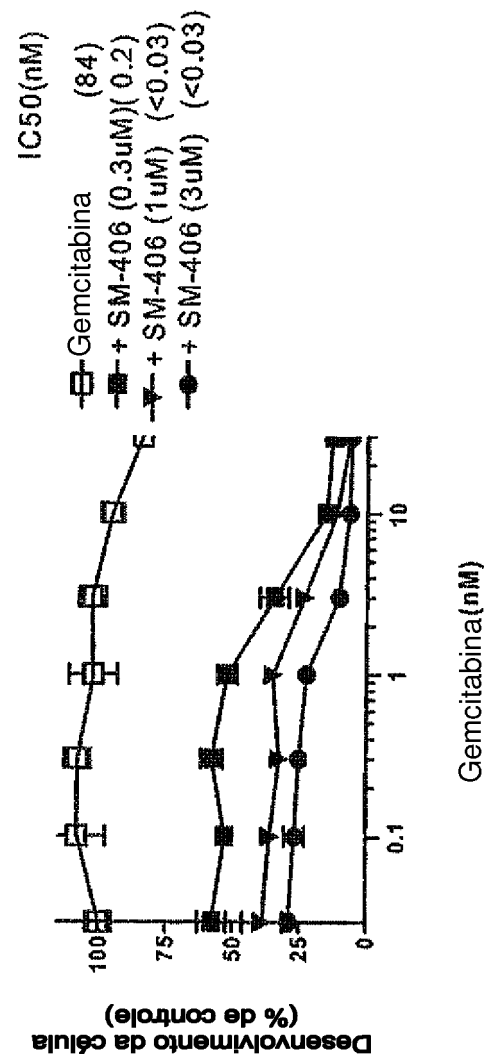


Fig. 16

Linhagem de célula de câncer de pâncreas em seres humanos PANC-1

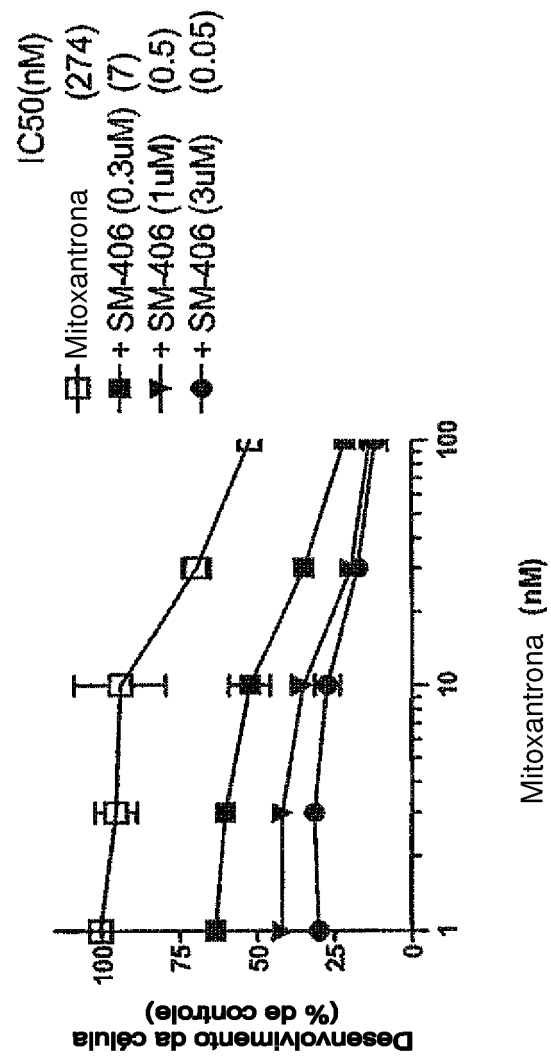


Fig. 17

Linhagem de célula de câncer de próstata de seres humanos PC3

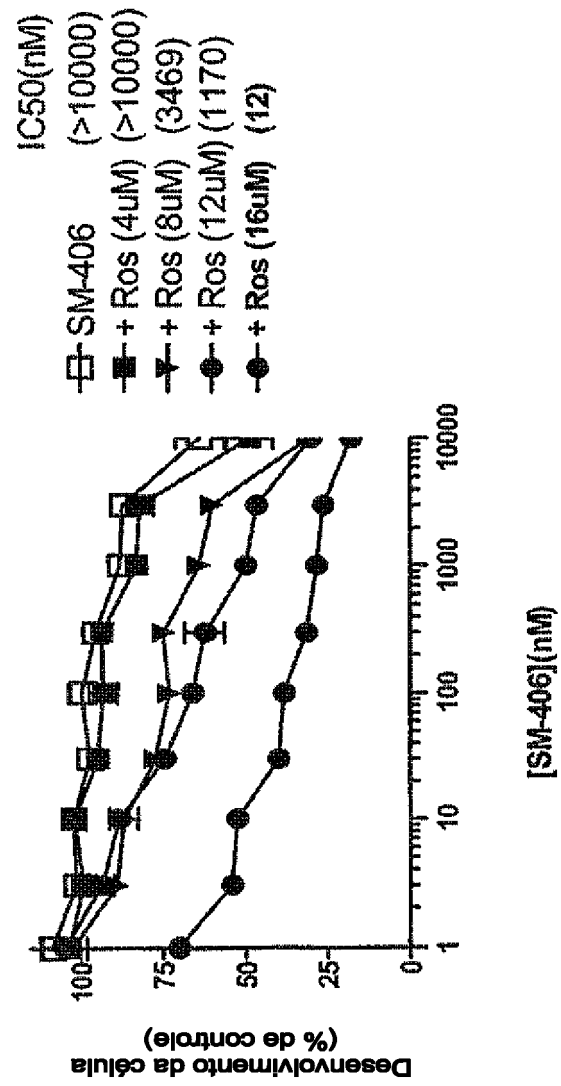


Fig. 18

Linhagem de célula de câncer de mama em seres humanos MDA-MB-453

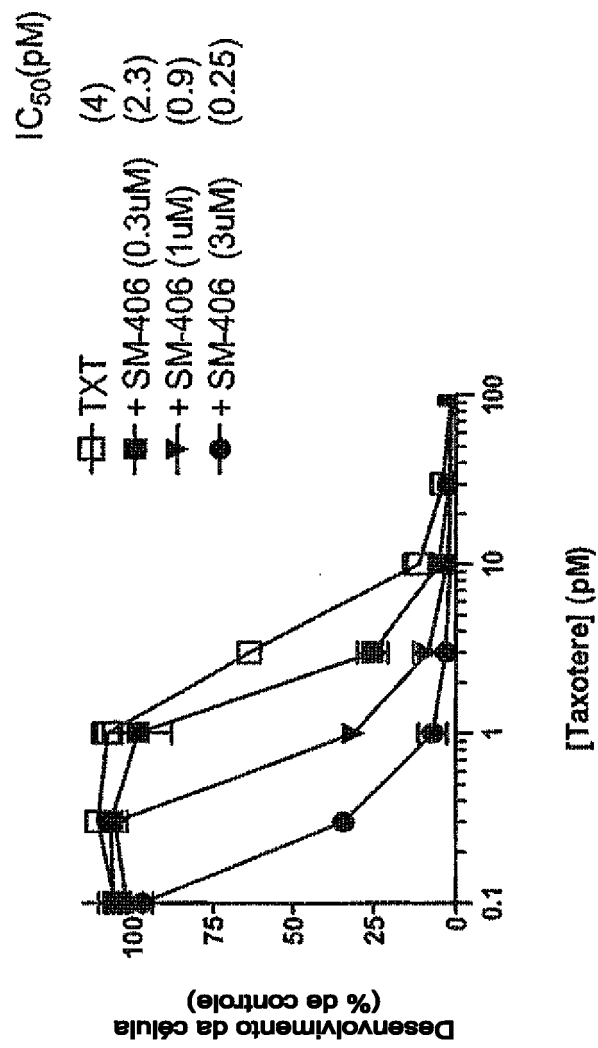


Fig. 19

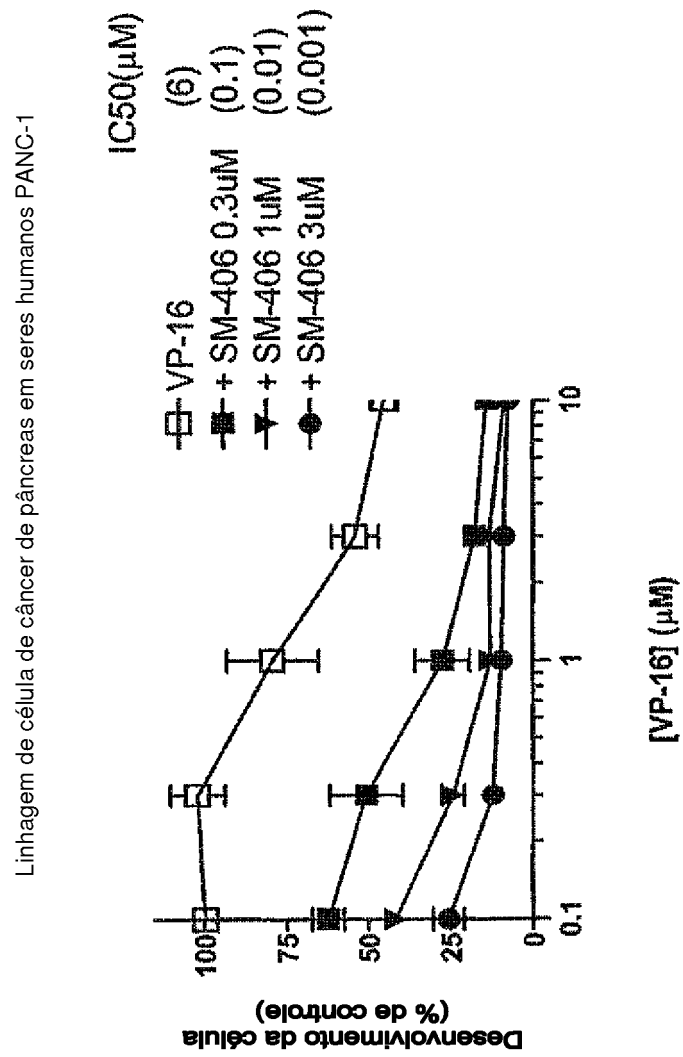


Fig. 20

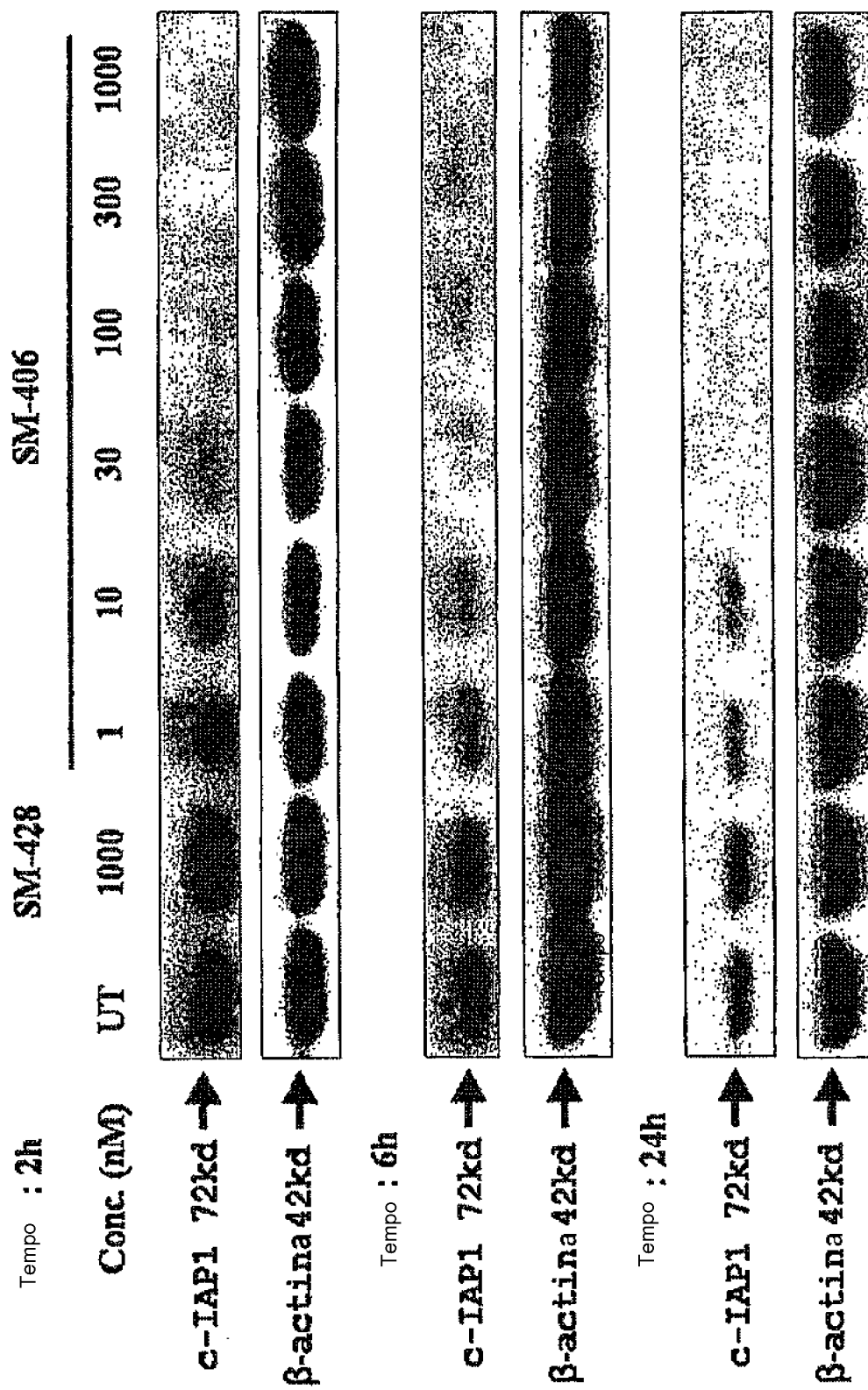


Fig. 21

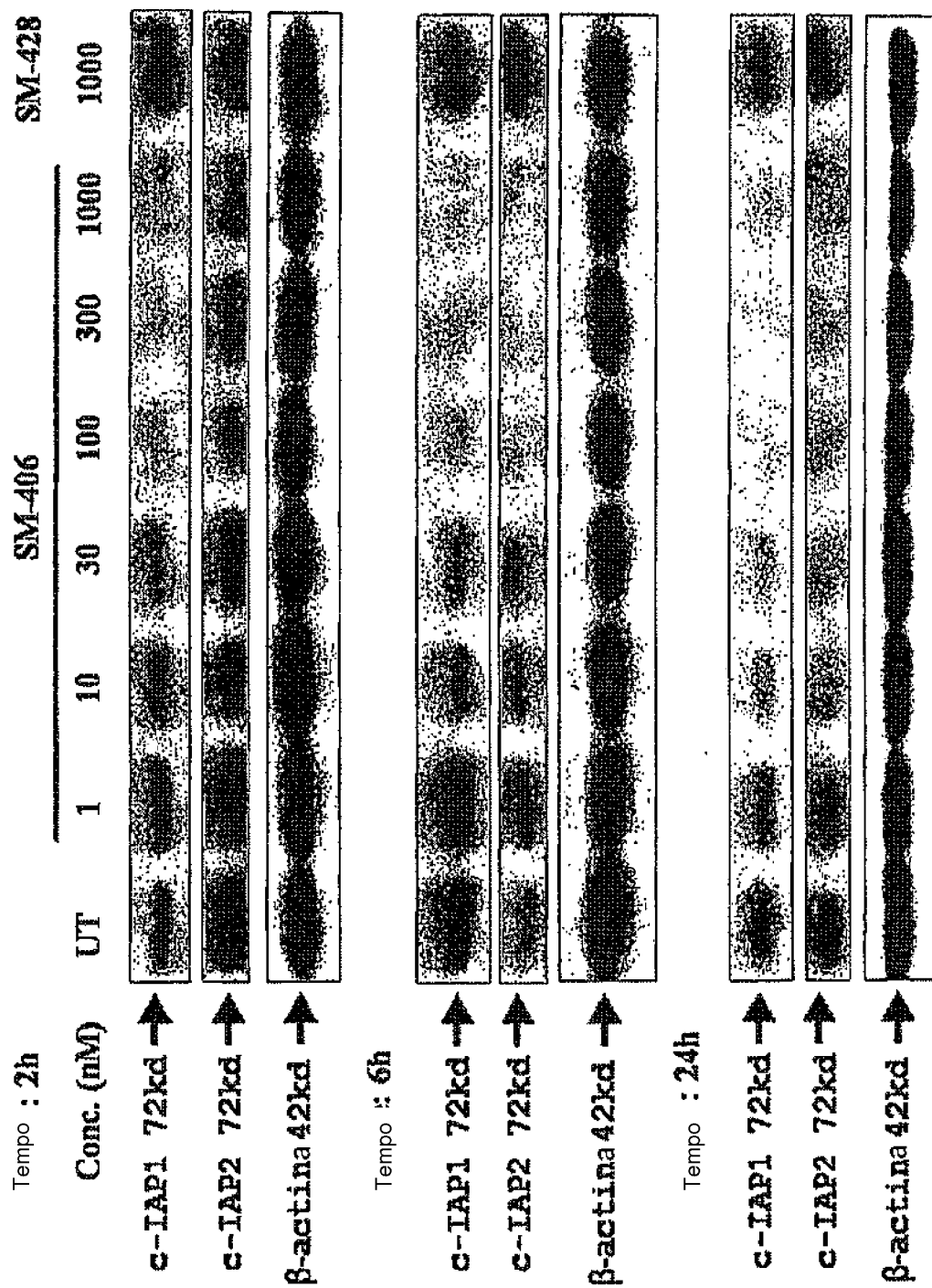


Fig. 22

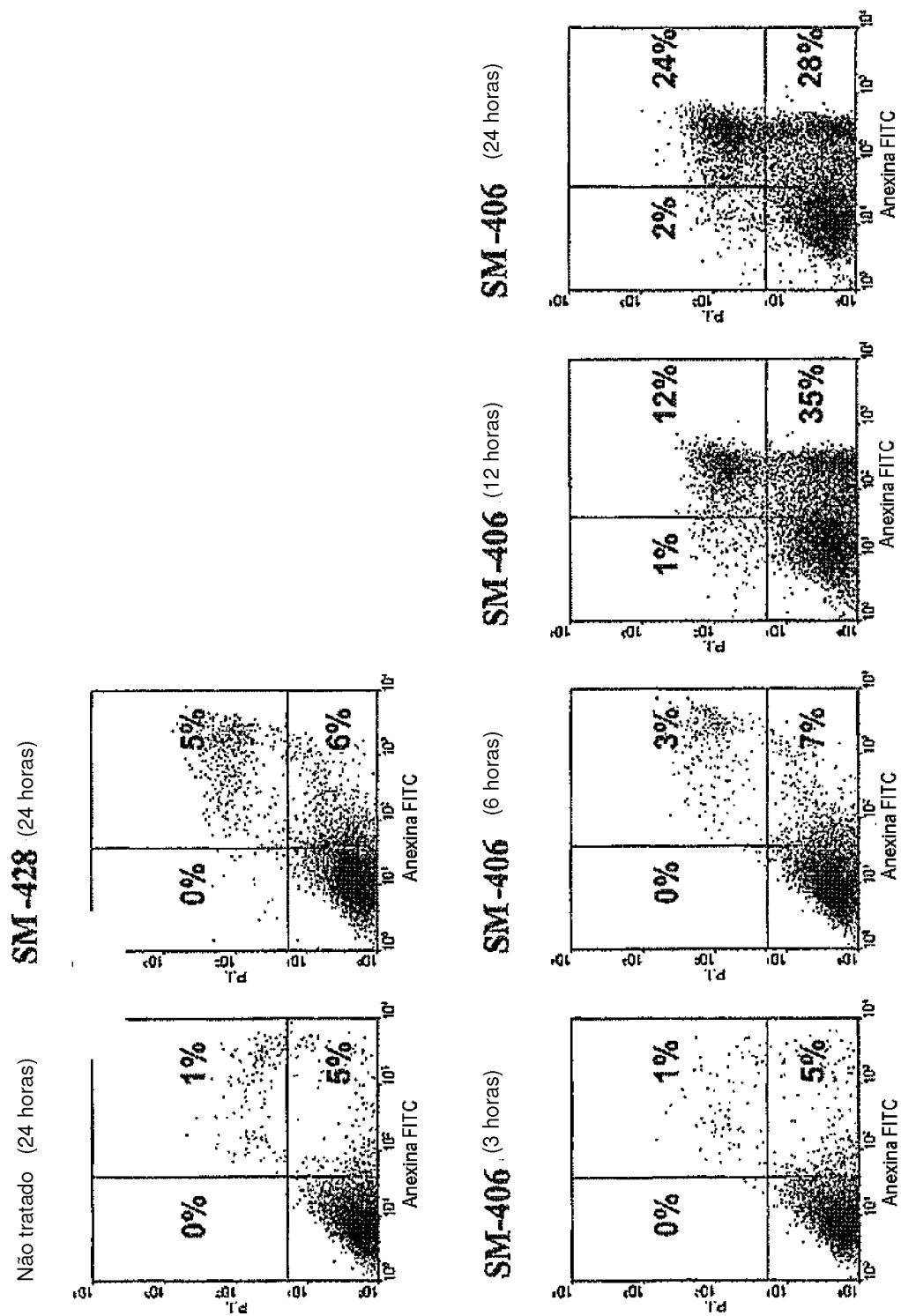


Fig. 23

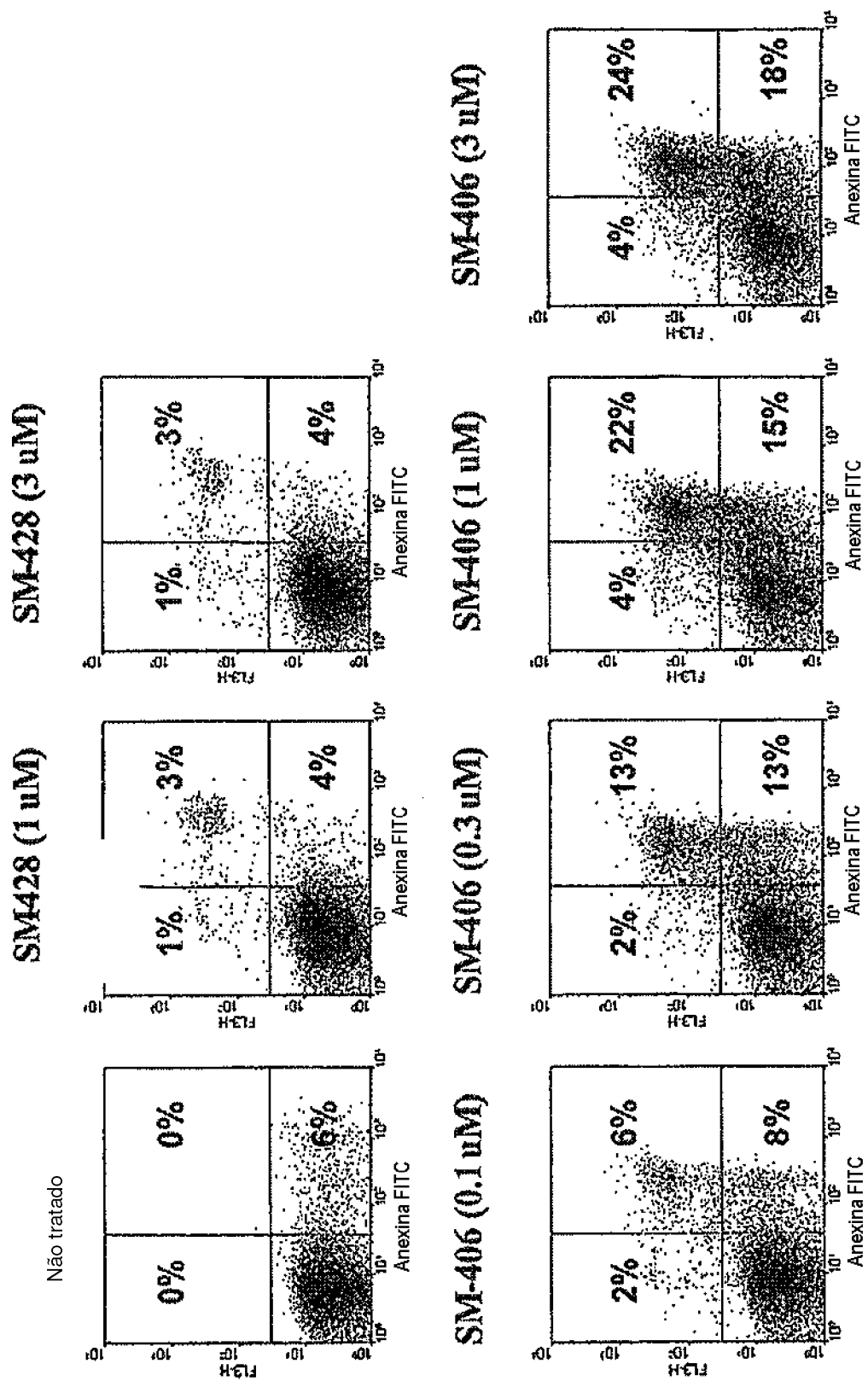


Fig. 24

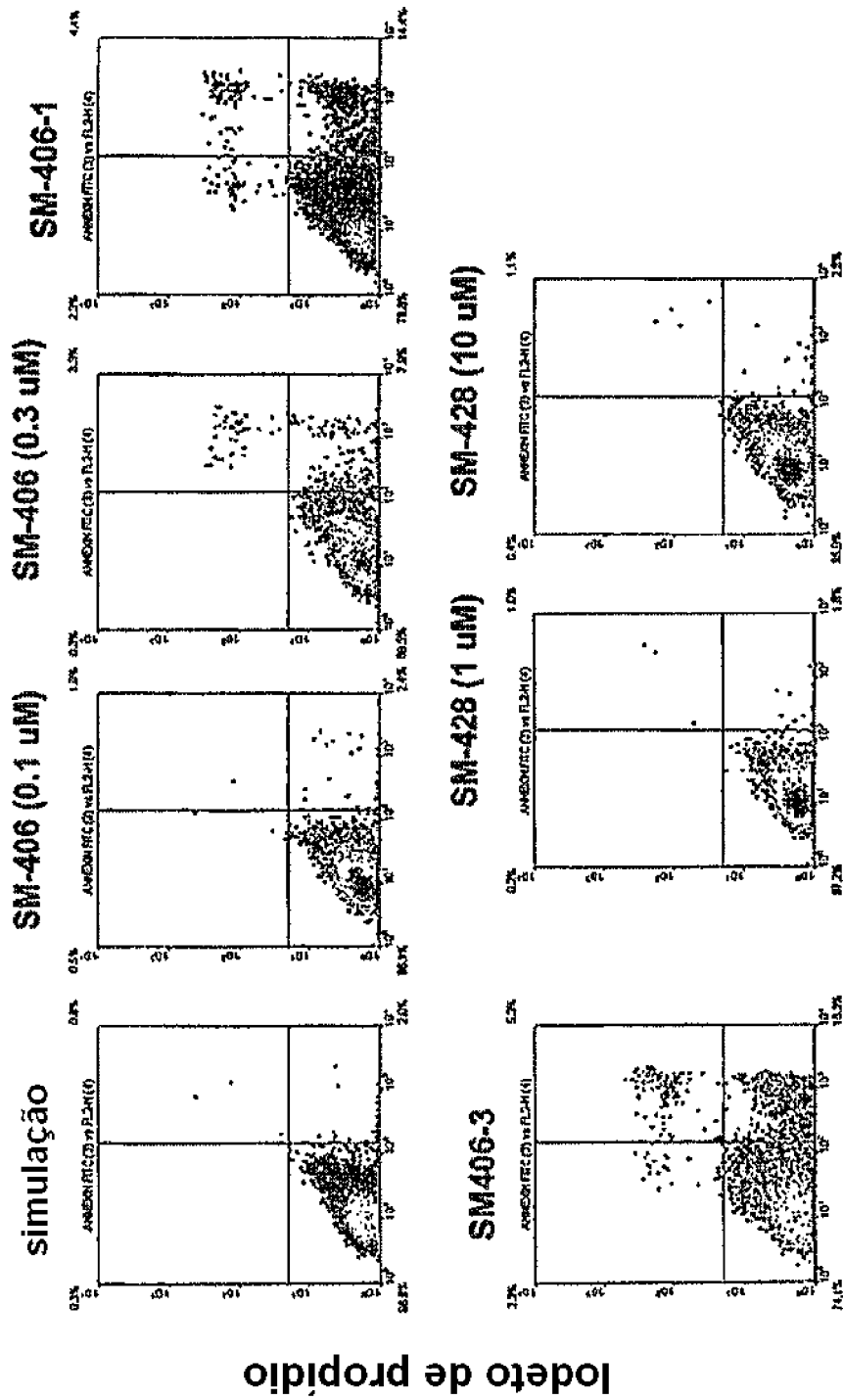


Fig. 25

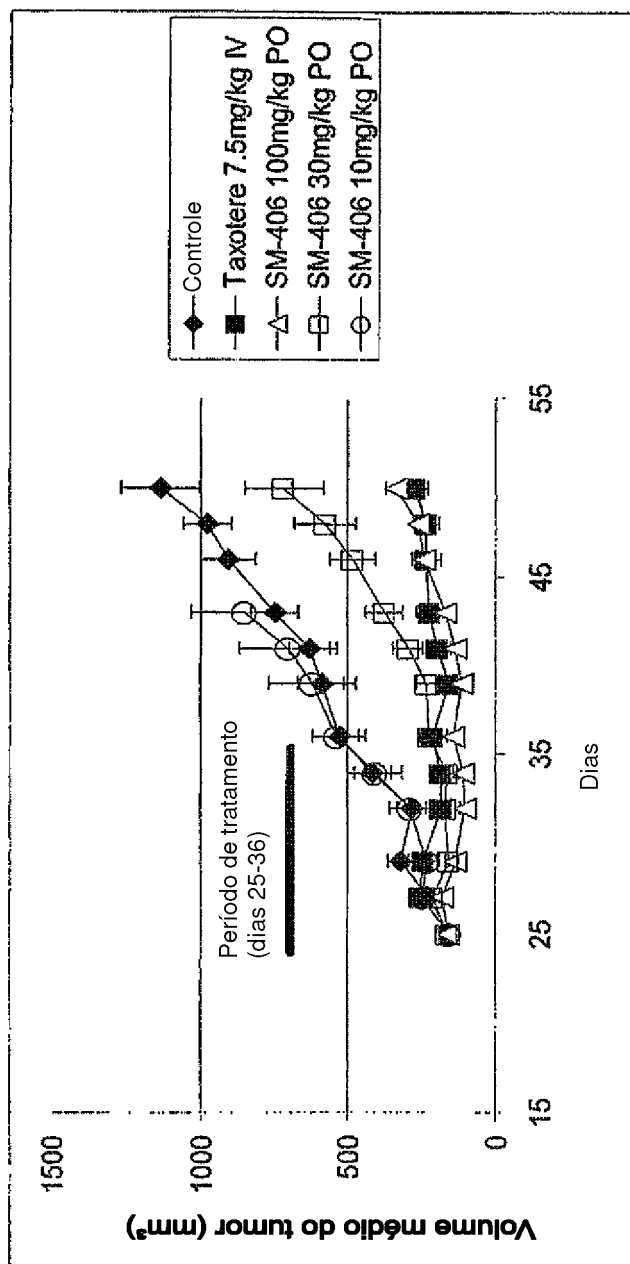


Fig. 26

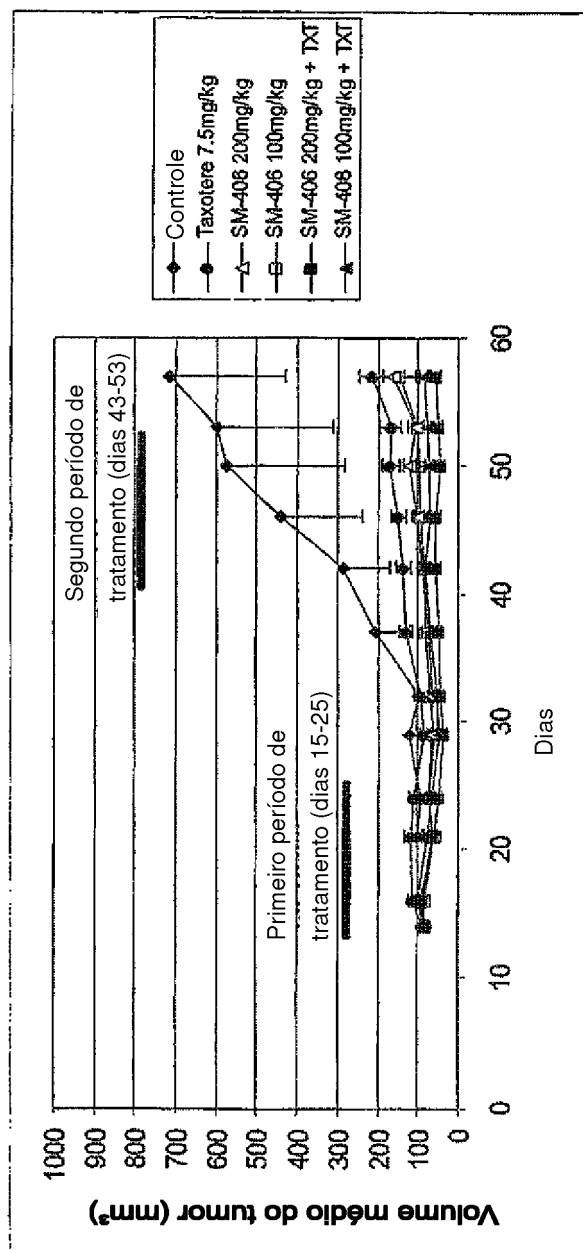


Fig. 27

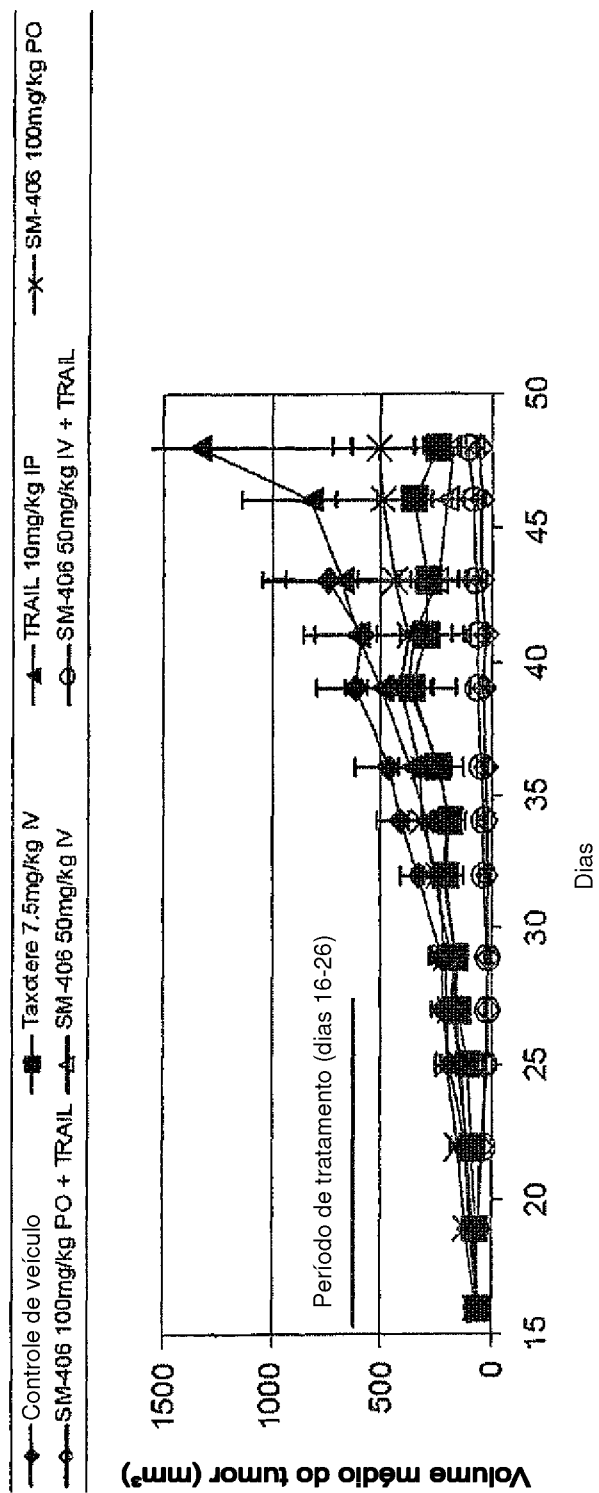


Fig. 28

