

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0610108-9 A2**

(22) Data de Depósito: 12/05/2006
(43) Data da Publicação: 25/05/2010
(RPI 2055)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 295/14
C07D 487/08
C07D 491/08
A61K 31/496
A61P 35/00

(54) Título: **PROMOTORES DE APOPTOSE**

(30) Prioridade Unionista: 12/05/2006 US 11/432.937,
12/05/2005 US 60/680.107, 20/09/2005 US 60/718.618, 12/05/2006
US 11/432.937, 12/05/2006 US 11/432.937, 12/05/2005 US
60/680.107, 12/05/2005 US 60/680.107, 20/09/2005 US 60/718.618

(73) Titular(es): ABBOTT LABORATORIES

(72) Inventor(es): Aaron R. Kunzer, Cheol Min Park, Christopher
L. Lynch, Hong Ding, Milan Bruncko, Steven W. Elmore, William J.
Mccellan, Xiahong Song, Xilu Wang

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2006018799 de 12/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/040650 de 12/04/2007

(57) Resumo: PROMOTORES DE APOPTOSE. São descritos compostos que inibem a atividade de membros de proteína da família antiapoptótica, composições contendo os compostos e métodos para tratar doenças durante as quais ocorre expressão de um ou mais que um membro de proteína da família antiapoptótica.

"PROMOTORES DE APOPTOSE"

CAMPO DE INVENÇÃO

A invenção compreende compostos, que inibem a atividade de membros de proteína da família Bcl-2 antiapoptótica, composições contendo os compostos e métodos para tratar doenças durante as quais são expressos um ou mais que um de um membro de proteína da família antiapoptótica.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Membros de proteína da família antiapoptótica estão associados a várias doenças e assim estão sendo investigados como potenciais alvos de fármacos terapêuticos. Alvos importantes na terapia de intervenção são a família Bcl-2 de proteínas, que inclui, por exemplo, Bcl-2, Bcl-X1 e 15 Bcl-w. Recentemente, inibidores da família Bcl-2 foram relatados na literatura, vide, por exemplo, WO 2005/049594, Patente US 6.720.338 e Patente US 7.030.115. Embora essa técnica ensine inibidores tendo alta ligação à enzima alvo, isso é somente um dos muitos parâmetros que deve ser 20 considerado quando um composto é investigado para posterior ou contínuo desenvolvimento de fármacos. Esta invenção é direcionada a uma série de compostos que promove apoptose e que demonstra propriedades melhoradas e inesperadas com respeito à potência celular, biodisponibilidade oral, 25 atividade farmacodinâmica, e/ou eficácia.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 mostra antitumorgênese comparativa do EXEMPLO 1, etoposídeo e combinações deste em linfoma de

célula B.

A Figura 2 mostra antitumorgênese comparativa do EXEMPLO 1, vincristina e combinações desta em linfoma de célula B.

5 A Figura 3 mostra antitumorgênese comparativa do EXEMPLO 1, CHOP e combinações deste em linfoma de célula B.

A Figura 4 mostra antitumorgênese comparativa do EXEMPLO 1, rituximabe e combinações deste em linfoma de célula B.

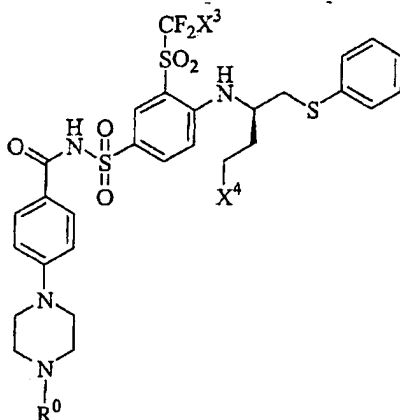
10 A Figura 5 mostra antitumorgênese comparativa do EXEMPLO 1, rapamicina e combinações desta em linfoma de célula B.

A Figura 6 mostra antitumorgênese comparativa do EXEMPLO 1, R-CHOP e combinações deste em linfoma de célula
15 do manto.

A Figura 7 mostra antitumorgênese comparativa do EXEMPLO 1, bortemozibe e combinações deste em linfoma de célula B.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

20 Uma modalidade desta invenção compreende compostos tendo a fórmula (II)

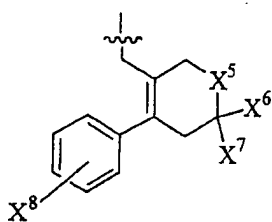


(II),

e sais, pró-medicamentos, sais de pró-medicamentos e metabólitos farmacologicamente aceitáveis destes,

em que X^3 é Cl ou F;

X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ila ou 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ila, e R^0 é



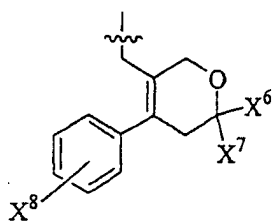
; em que

X^5 é CH_2 , $C(CH_3)_2$ ou CH_2CH_2 ;

X^6 e X^7 são ambos hidrogênio ou são ambos metila; e

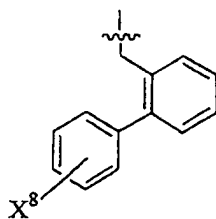
X^8 é F, Cl, Br ou I; ou

10 X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ ou 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ila, e R^0 é



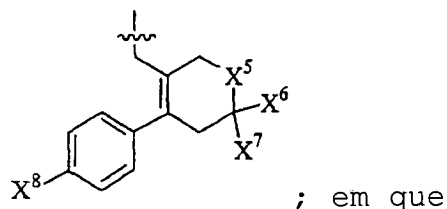
; ou

X^4 e $N(CH_3)_2$ ou morfolin-1-ila, e R^0 é



Uma outra modalidade compreende compostos tendo a fórmula (II) e sais, pró-medicamentos, sais de pró-medicamentos e metabólitos farmacologicamente aceitáveis destes, em que C^3 é Cl ou F;

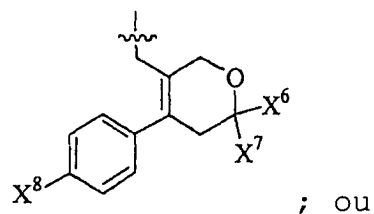
5 X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ila ou 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ila, e R^0 é



X^5 é CH_2 , $C(CH_3)_2$ ou CH_2CH_2 ;

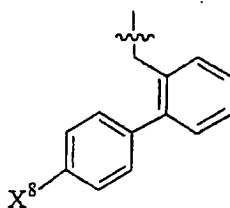
10 X^6 e X^7 são ambos hidrogênio ou são ambos metila; e X^8 é F, Cl, Br ou I; ou

X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ ou 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ila, e R^0 é



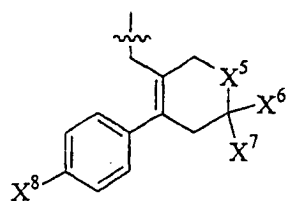
15

X^4 é $N(CH_3)_2$ ou morfolin-1-ila, e R^0 é



Ainda, uma outra modalidade compreende compostos tendo a fórmula (II), e sais, pró-medicamentos, sais de pró-medicamentos e metabólitos farmacologicamente aceitáveis destes, em que X é Cl ou F;

- 5 X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ila ou 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ila, e R^0 é



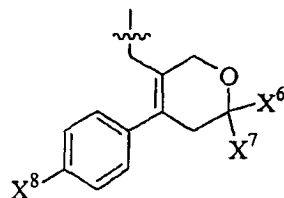
, em que X^5 é CH_2 , $C(CH_3)_2$ ou CH_2CH_2 , e X^6 e X^7 são ambos hidrogênio ou ambos metila; e

- 10 X^8 é F, Cl, Br ou I.

Ainda, uma outra modalidade compreende compostos tendo a fórmula (II), e sais, pró-medicamentos, sais de pró-medicamentos e metabólitos farmacologicamente aceitáveis destes, em que X^3 é Cl ou F;

- 15 X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, ou 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ila;

R^0 é

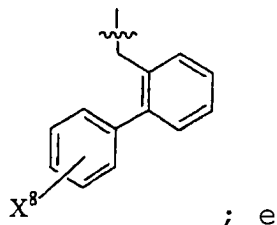


; em que X^6 e X^7 são ambos hidrogênio ou são ambos metila; e X^8 é F, Cl, Br ou I.

- 20 Ainda, uma outra modalidade compreende compostos tendo a fórmula (II), e sais, pró-medicamentos, sais de pró-medicamentos e metabólitos farmacologicamente aceitáveis destes, em que X^3 é Cl ou F;

X^4 é $N(CH_3)_3$ ou morfolin-1-ila;

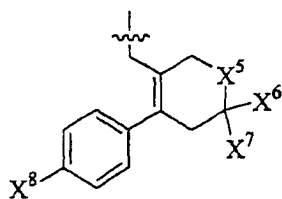
R^0 é



X^8 é F, Cl, Br ou I.

Ainda, uma outra modalidade compreende um composto
 5 tendo a fórmula (II), e sais, pró-medicamentos, sais de pró-
 medicamentos e metabólitos farmacêuticamente aceitáveis
 deste, em que X^3 é F; X^4 é morfolin-1-ila;

R^0 é



, em que X^5 é $C(CH_3)_2$; X^6 e X^7 são ambos
 10 metila; e X^8 é cloro.

Ainda, uma outra modalidade compreende

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-cicloex-
 1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-
 (morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-
 15 ((trifluormetil) sulfonil)benzenossulfonamida,

3-((cloro(diflúor)metil) sulfonil)-N-(4-(4-((2-(4-
 clorofenil)-4,4-dimetilcicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-
 il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)
 metil)propil)amino)benzenossulfonamida,

20 3-((cloro(diflúor)metil) sulfonil)-N-(4-(4-((2-(4-
 clorofenil)-1-cicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)
 benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)

metil)propil)amino)benzenossulfonamida,

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-

5 ((trifluormetil)sulfonil)benzenossulfonamida,

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-cicloepten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluormetil)sulfonil)benzenossulfonamida,

10 3-((cloro(diflúor)metil)sulfonil)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)cicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenossulfonamida,

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)cicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluormetil)sulfonil)benzenossulfonamida,

4-(((1R)-3-(7-azabicciclo[2.2.1]hept-7-il)-1-((fenilsulfanil)metil)[propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)cicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-((trifluormetitisulfonitibenzenossulfonamida,

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)cicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluormetil)sulfonil)benzenossulfonamida,

25 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)

amino)-3-((trifluormetil)sulfonil)benzenossulfonamida,

3-((cloro(diflúor)metil)sulfonil)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilcicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)

benzenossulfonamida,

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)cicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluormetil)sulfonil)benzenossulfonamida,

3-((cloro(diflúor)metil)sulfonil)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)cicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenossulfonamida,

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluormetil)sulfonil)benzenossulfonamida,

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)cicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1,4-oxazepan-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluormetil)sulfonil)benzenossulfonamida,

4-(((1R)-3-(azepan-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)[propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-cicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(trifluormetil)sulfonil)benzenossulfonamida,

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)cicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-

((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluormetil)
sulfonil)benzenossulfonamida,

3-((cloro(diflúor)metil)sulfonil)-N-(4-(4-((2-(4-
clorofenil)cicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-
5 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)
amino)benzenossulfonamida,

3-((cloro(diflúor)metil)sulfonil)-N-(4-(4-((2-(4-
clorofenil)-5,5-dimetilcicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-
il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)
10 metil)propil)amino)benzenossulfonamida,

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-cicloex-
1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-
(dinietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-
(trifluormetil)sulfonil)benzenossulfonamida,

15 N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-diidro-2H-piran-3-
il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-
1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluormetil)
sulfonil)benzenossulfonamida,

3-((cloro(diflúor)metil)sulfonil)-N-(4-(4-((2-(4-
20 clorofenil)-4,4-dimetilcicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-
il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-
(fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenossulfonamida,

3-((cloro(diflúor)metil)sulfonil)-N-(4-(4-((2-(4-
clorofenil)-5,5-dimetilcicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-
25 il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-
(fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenossulfonamida,

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloex-1-
en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-

4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-

((trifluormetil)sulfonil)benzenosulfonamida,

3-((cloro(diflúor)metil)sulfonil)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-

5 il)benzoil)-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]

hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)

benzenossulfonamida,

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)cicloex-1-en-1-il)

metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-

10 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluormetil)

sulfonil)benzenossulfonamida,

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)cicloex-1-en-1-il)

metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)

metil)-3-(pirrolidin-1-il)propil)amino)-3-((trifluormetil)

15 sulfonil)benzenossulfonamida,

3-((cloro(diflúor)metil)sulfonil)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-

il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)

metil)propil)amino)benzenossulfonamida,

20 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)cicloex-1-en-1-il)

metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)

metil)-3-(pirrolidin-1-il)propil)amino)-3-((trifluormetil)

sulfonil)benzenossulfonamida,

3-((cloro(diflúor)metil)sulfonil)-N-(4-(4-((2-(4-

25 clorofenil)-5,5-dimetilcicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-

il)benzoil)-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-

1-il)propil)amino)benzenossulfonamida,

3-((cloro(diflúor)metil)sulfonil)-N-(4-(4-((2-(4-

clorofenil)-4,4-dimetilcicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propil)amino)benzenossulfonamida,

3-((cloro(diflúor)metil)sulfonil)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propil)amino)benzenossulfonamida,

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)cicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)atnino)-3-((trifluormetil)sulfonil)benzenossulfonamida,

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propil)amino)-3-((trifluormetil)sulfonil)benzenossulfonamida,

3-((cloro(diflúor)metil)sulfonil)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)cicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propil)amino)benzenossulfonamida,

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluormetil)sulfonil)benzenossulfonamida,

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluormetil)sulfonil)benzenossulfonamida,

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1-piperazinil)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluormetil)sulfonil)benzenossulfonamida e

5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1-piperazinil)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluormetil)sulfonil)benzenossulfonamida,

e sais, pró-medicamentos, sais de pró-medicamentos
10 e metabólitos farmacêuticamente aceitáveis destes.

Ainda, uma outra modalidade compreende composições para o tratamento de doenças durante as quais são expressas uma ou mais que uma de proteína Bcl-X_L antiapoptótica, proteína Bcl-2 antiapoptótica ou proteína Bcl-w
15 antiapoptótica, em que as ditas proteínas compreendem um excipiente e uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto tendo a fórmula (II).

Ainda, uma outra modalidade compreende métodos para tratar doenças em um paciente durante as quais são
20 expressas uma ou mais que uma de proteína Bcl-X_L antiapoptótica, proteína Bcl-2 antiapoptótica ou proteína Bcl-w antiapoptótica, em que os ditos métodos compreendem administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto tendo a fórmula (II).

25 Ainda, uma outra modalidade compreende composições compreendendo um excipiente e uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto tendo a fórmula (II) para tratar doenças de crescimento celular anormal e/ou

apoptose desregulada, tal como câncer, mesotelioma, câncer da bexiga, câncer pancreático, câncer de pele, câncer da cabeça ou pescoço, melanoma cutâneo ou intra-ocular, câncer do ovário, câncer da mama, câncer uterino, carcinoma das

5 trompas de Falópio, carcinoma do endométrio, carcinoma da cérvix, carcinoma da vagina, carcinoma da vulva, câncer ósseo, câncer do ovário, câncer da cervical, câncer do cólon, câncer retal, câncer da região anal, câncer do estômago, câncer gastrointestinal (gástrico, colorretal, e

10 duodenal), leucemia linfocítica crônica, câncer esofágico, câncer do intestino delgado, câncer do sistema endócrino, câncer de glândula da tireóide, câncer da glândula paratireóide, câncer da glândula adrenal, sarcoma do tecido liso, câncer da uretra, câncer do pênis, câncer testicular,

15 câncer hepatocelular (duto hepático e biliar), tumor do sistema nervoso central primário ou secundário, tumor do cérebro primário ou secundário, doença de Hodgkins, leucemia crônica ou aguda, leucemia mielóide crônica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular,

20 malignidades linfocíticas de origem em célula T ou B, melanoma, mieloma múltiplo, câncer oral, câncer do ovário, câncer do pulmão de não pequena célula, câncer da próstata, câncer do pulmão da pequena célula, câncer do rim e uretra, carcinoma de célula renal, carcinoma da pelve renal,

25 neoplasmas do sistema nervoso central, linfoma do sistema nervoso central primário, linfoma de não-Hodgkin, tumores do eixo espinhal, glioma do tronco cerebral, adenoma pituitário, câncer adrenocortical, câncer da vesícula

biliar, câncer do baço, colangiocarcinoma, fibrossarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, ou uma combinação destes.

Ainda, uma outra modalidade compreende métodos para tratar mesotelioma, câncer da bexiga, câncer
5 pancreático, câncer de pele, câncer da cabeça ou pescoço, melanoma cutâneo ou intra-ocular, câncer do ovário, câncer da mama, câncer uterino, carcinoma das trompas de Falópio, carcinoma do endométrio, carcinoma da cérvice, carcinoma da vagina, carcinoma da vulva, câncer ósseo, câncer do ovário,
10 câncer da cervical, câncer do cólon, câncer retal, câncer da região anal, câncer do estômago, câncer gastrintestinal (gástrico, colorretal, e duodenal), leucemia linfocítica crônica, câncer esofágico, câncer do intestino delgado, câncer do sistema endócrino, câncer de glândula da tireóide,
15 câncer da glândula paratireóide, câncer da glândula adrenal, sarcoma do tecido liso, câncer da uretra, câncer do pênis, câncer testicular, câncer hepatocelular (duto hepático e biliar), tumor do sistema nervoso central primário ou secundário, tumor do cérebro primário ou secundário, doença
20 de Hodgkins, leucemia crônica ou aguda, leucemia mielóide crônica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfóides de origem em célula T ou B, melanoma, mieloma múltiplo, câncer oral, câncer do ovário, câncer do pulmão de não pequena célula,
25 câncer da próstata, câncer do pulmão da pequena célula, câncer do rim e uretra, carcinoma de célula renal, carcinoma da pelve renal, neoplasmas do sistema nervoso central, linfoma do sistema nervoso central primário, linfoma de não-

Hodgkin, tumores do eixo espinhal, glioma do tronco cerebral, adenoma pituitário, câncer adrenocortical, câncer da vesícula biliar, câncer do baço, colangiocarcinoma, fibrossarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, ou uma
5 combinação de um ou mais dos cânceres acima em um paciente, em que os dito métodos compreendem administrar a ele uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto tendo a fórmula (II).

Ainda, uma outra modalidade compreende composições
10 para tratar câncer da bexiga, câncer do cérebro, câncer da medula óssea, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, câncer colorretal, câncer esofágico, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfóides de origem em célula T ou B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, câncer
15 oral, câncer do ovário, câncer do pulmão da não pequena célula, câncer da próstata, câncer do pulmão da pequena célula e câncer do baço, em que as ditas composições compreendem um excipiente e uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto tendo a fórmula (II).

20 Ainda, uma outra modalidade compreende métodos para tratar câncer da bexiga, câncer cerebral, câncer da mama, câncer da medula óssea, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, câncer colorretal, câncer esofágico, câncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma
25 folicular, malignidades linfóides de origem em célula T ou B, leucemia mielógena, câncer oral, câncer do ovário, câncer do pulmão de não pequena célula, câncer da próstata, câncer do pulmão de pequena célula e câncer do baço em um paciente,

em que os ditos métodos compreendem administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto tendo a fórmula (II).

Ainda, uma outra modalidade da invenção compreende
5 composições para tratar doenças em um paciente durante as
quais são expressas uma ou mais que uma de proteína Bcl-X_L
antiapoptótica, proteína Bcl-2 antiapoptótica ou proteína
Bcl-w antiapoptótica, em que as ditas composições
compreendem um excipiente e uma quantidade terapeuticamente
10 eficaz do composto da fórmula (II) e uma quantidade
terapeuticamente eficaz de um agente terapêutico adicional
ou mais que um agente terapêutico adicional.

Ainda, uma outra modalidade compreende métodos
para tratar doenças em paciente durante as quais são
15 expressas uma ou mais que uma de proteína Bcl-X_L
antiapoptótica, proteína Bcl-2 antiapoptótica ou proteína
Bcl-w antiapoptótica, em que os referidos métodos
compreendem administrar ao paciente uma quantidade
terapeuticamente eficaz de um composto tendo a fórmula (II)
20 e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente
terapêutico adicional ou mais que um agente terapêutico
adicional.

Ainda uma outra modalidade compreende composições
para tratar mesotiolona, câncer da bexiga, câncer
25 pancreático, câncer de pele, câncer da cabeça ou pescoço,
melanoma cutâneo ou intra-ocular, câncer do ovário, câncer
da mama, câncer uterino, carcinoma das trompas de Falópio,
carcinoma do endométrio, carcinoma da cérvix, carcinoma da

vagina, carcinoma da vulva, câncer ósseo, câncer do ovário, câncer da cervical, câncer do cólon, câncer retal, câncer da região anal, câncer do estômago, câncer gastrointestinal (gástrico, colorretal, e duodenal), leucemia linfocítica

5 crônica, câncer esofágico, câncer do intestino delgado, câncer do sistema endócrino, câncer de glândula da tireóide, câncer da glândula paratireóide, câncer da glândula adrenal, sarcoma do tecido liso, câncer da uretra, câncer do pênis, câncer testicular, câncer hepatocelular (duto hepático e

10 biliar), tumor do sistema nervoso central primário ou secundário, tumor do cérebro primário ou secundário, doença de Hodgkins, leucemia crônica ou aguda, leucemia mielóide crônica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfóides de origem em

15 célula T ou B, melanoma, mieloma múltiplo, câncer oral, câncer do ovário, câncer do pulmão de não pequena célula, câncer da próstata, câncer do pulmão da pequena célula, câncer do rim e uretra, carcinoma de célula renal, carcinoma da pelve renal, neoplasmas do sistema nervoso central,

20 linfoma do sistema nervoso central primário, linfoma de não-Hodgkin, tumores do eixo espinhal, glioma do tronco cerebral, adenoma pituitário, câncer adrenocortical, câncer da vesícula biliar, câncer do baço, colangiocarcinoma, fibrossarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, ou uma

25 combinação de um ou mais dos cânceres acima, em que as ditas composições compreendem um excipiente e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto tendo a fórmula (II) e um agente terapêutico adicional ou mais que um agente

terapêutico adicional.

Ainda uma outra modalidade compreende métodos para tratar mesotiolona, câncer da bexiga, câncer pancreático, câncer de pele, câncer da cabeça ou pescoço, melanoma
5 cutâneo ou intra-ocular, câncer do ovário, câncer da mama, câncer uterino, carcinoma das trompas de Falópio, carcinoma do endométrio, carcinoma da cérvix, carcinoma da vagina, carcinoma da vulva, câncer ósseo, câncer do ovário, câncer da cervical, câncer do cólon, câncer retal, câncer da região
10 anal, câncer do estômago, câncer gastrintestinal (gástrico, colorretal, e duodenal), leucemia linfocítica crônica, câncer esofágico, câncer do intestino delgado, câncer do sistema endócrino, câncer de glândula da tireóide, câncer da glândula paratireóide, câncer da glândula adrenal, sarcoma
15 do tecido liso, câncer da uretra, câncer do pênis, câncer testicular, câncer hepatocelular (duto hepático e biliar), tumor do sistema nervoso central primário ou secundário, tumor do cérebro primário ou secundário, doença de Hodgkins, leucemia crônica ou aguda, leucemia mielóide crônica,
20 linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfóides de origem em célula T ou B, melanoma, mieloma múltiplo, câncer oral, câncer do ovário, câncer do pulmão de não pequena célula, câncer da próstata, câncer do pulmão da pequena célula, câncer do rim
25 e uretra, carcinoma de célula renal, carcinoma da pelve renal, neoplasmas do sistema nervoso central, linfoma do sistema nervoso central primário, linfoma de não-Hodgkin, tumores do eixo espinhal, glioma do tronco cerebral, adenoma

pituitário, câncer adrenocortical, câncer da vesícula biliar, câncer do baço, colangiocarcinoma, fibrossarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, ou uma combinação de um ou mais dos cânceres acima em um paciente, em que os ditos
5 métodos compreendem administrar a ele uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto tendo a fórmula (II) e um agente terapêutico adicional ou mais que um agente terapêutico adicional.

Ainda, uma outra modalidade compreende tratar
10 mesotiolona, câncer da bexiga, câncer pancreático, câncer de pele, câncer da cabeça ou pescoço, melanoma cutâneo ou intra-ocular, câncer do ovário, câncer da mama, câncer uterino, carcinoma das trompas de Falópio, carcinoma do endométrio, carcinoma da cérvix, carcinoma da vagina,
15 carcinoma da vulva, câncer ósseo, câncer do ovário, câncer da cervical, câncer do cólon, câncer retal, câncer da região anal, câncer do estômago, câncer gastrintestinal (gástrico, colorretal, e duodenal), leucemia linfocítica crônica, câncer esofágico, câncer do intestino delgado, câncer do
20 sistema endócrino, câncer de glândula da tireóide, câncer da glândula paratireóide, câncer da glândula adrenal, sarcoma do tecido liso, câncer da uretra, câncer do pênis, câncer testicular, câncer hepatocelular (duto hepático e biliar), tumor do sistema nervoso central primário ou secundário,
25 tumor do cérebro primário ou secundário, doença de Hodgkins, leucemia crônica ou aguda, leucemia mielóide crônica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfóides de origem em célula T ou

B, melanoma, mieloma múltiplo, câncer oral, câncer do ovário, câncer do pulmão de não pequena célula, câncer da próstata, câncer do pulmão da pequena célula, câncer do rim e uretra, carcinoma de célula renal, carcinoma da pelve renal, neoplasmas do sistema nervoso central, linfoma do sistema nervoso central primário, linfoma de não-Hodgkin, tumores do eixo espinhal, glioma do tronco cerebral, adenoma pituitário, câncer adrenocortical, câncer da vesícula biliar, câncer do baço, colangiocarcinoma, fibrossarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, ou uma combinação de um ou mais dos cânceres acima em um paciente, em que os ditos métodos compreendem administrar a ele quantidades terapêuticamente eficazes de um composto tendo a fórmula (II) e um ou mais que um de etoposídeo, vincristina, CHOP, rituximabê, rapamicina, R-CHOP ou bortezomibe.

Ainda um outro método compreende métodos para tratar linfoma de célula B em um paciente, o qual compreende administrar a ele, quantidades terapêuticamente eficazes de um composto tendo a fórmula (II) e etoposídeo.

Ainda, uma outra modalidade compreende métodos para tratar linfoma de célula B em um paciente, os quais compreendem administrar a ele quantidades terapêuticamente eficazes de um composto tendo a fórmula (II) e vincristina.

Ainda, uma outra modalidade compreende métodos para tratar linfoma de célula B em um paciente, os quais compreendem administrar a ele quantidades terapêuticamente eficazes de um composto tendo a fórmula (II) e CHOP.

Ainda, uma outra modalidade compreende métodos

para tratar linfoma de célula B em um paciente, os quais compreendem administrar a ele quantidades terapeuticamente eficazes de um composto tendo a fórmula (II) e rituximabe.

Ainda, uma outra modalidade compreende métodos
5 para tratar linfoma de célula B em um paciente, os quais compreendem administrar a ele quantidades terapeuticamente eficazes de um composto tendo a fórmula (II) e rapamicina.

Ainda, uma outra modalidade compreende métodos
para tratar linfoma de célula de manto em um paciente, os
10 quais compreendem administrar a ele quantidades terapeuticamente eficazes de um composto tendo a fórmula (II) e R-CHOP.

Ainda, uma outra modalidade compreende métodos
para tratar linfoma de célula de manto em um paciente, os
15 quais compreendem administrar a ele quantidades terapeuticamente eficazes de um composto tendo a fórmula (II) e bortezomibe.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Várias frações dos compostos são aqui
20 representadas por identificadores (letras maiúsculas com sobrescritos numéricos e/ou alfabéticos) e podem ser especificamente englobados.

É para ser entendido que valências próprias são mantidas para todas as frações e combinações destas e que
25 frações monovalentes tendo mais que um átomo são ligadas através de suas extremidades da esquerda.

É também para ser entendido que uma modalidade específica de uma fração variável pode ser igual ou

diferente de uma outra modalidade específica tendo o mesmo identificador.

O termo "antitumorigênese", como usado aqui, significa redução do crescimento de tumor.

5 Os compostos desta invenção podem conter átomos de carbono assimetricamente substituídos na configuração R ou S, em que os termos "R" e "S" são conforme definidos em Purê Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Os compostos tendo átomos de carbono assimetricamente substituídos com quantidades iguais
10 de configurações R e S são racêmicos nesses átomos. Átomos tendo excesso de uma configuração sobre o outro são designados como a configuração em excesso, preferivelmente um excesso de cerca de 85% a 90%, mais preferivelmente um excesso de cerca de 95% a 99%, e ainda mais preferivelmente
15 um excesso maior que cerca de 99%. Por conseguinte, esta invenção tem como objetivo englobar misturas racêmicas e diastereoisômeros relativos e absolutos dos seus compostos.

Os compostos desta invenção podem conter também duplas ligações carbono-carbono ou duplas ligações carbono-nitrogênio na configuração Z ou E, onde o termo "Z"
20 representa os dois maiores substituintes no mesmo lado de uma dupla ligação carbono-carbono ou carbono-nitrogênio e o termo "E" representa os dois maiores substituintes nos lados opostos de uma dupla ligação carbono-carbono ou carbono-nitrogênio. Os compostos desta invenção podem existir também
25 como uma mistura de isômeros "Z" e "E".

Os compostos desta invenção podem existir também como tautômeros ou misturas de equilíbrio destes, em que um

próton de um composto de desloca de um átomo para o outro. Exemplos de tautômeros incluem, mas sem limitação, ceto-enol, fenol-ceto, oxima-nitroso, nitro-aci, imina-enamina, e similares.

5 Os compostos tendo a fórmula (II) tendo frações NH, C(O)OH, OH ou SH podem ter ligados a eles frações formadores de pró-medicamentos. As frações formadoras de pró-medicamentos são formadas por processos metabólicos e liberam os compostos tendo os NH, C(O)OH, OH ou SH liberados
10 *in vivo*. Pró-medicamentos são úteis para ajustar tais propriedades farmacocinéticas dos compostos como solubilidade e/ou hidrofobicidade, absorção no trato gastrointestinal, biodisponibilidade, penetração no tecido, e taxa de depuração.

15 Os metabólitos dos compostos tendo a fórmula (II), produzidos por processos metabólicos, *in vitro* ou *in vivo*, podem ser também úteis para tratar doenças associadas à expressão de um membro da proteína da família antiapoptótica, tal como de proteína Bcl-X_L, proteína Bcl-2
20 ou proteína Bcl-w.

Os compostos tendo a fórmula (II) podem ser radiomarcados com um isótopo radiativo de carbono (i.e. ¹³C), hidrogênio (i.e., ³H), nitrogênio (i.e., ¹⁵N), fósforo (i.e., ³²P), enxofre (i.e., ³⁵S) ou iodo (i.e., ¹²⁵I).
25 Isótopos radiativos podem ser incorporados nos compostos tendo a fórmula (II) por reação dos mesmos e um agente derivatizador radiativo ou por incorporação de um intermediário radiomarcado em suas sínteses. Os compostos

radiomarcados de fórmula (II) são úteis tanto para aplicações de prognóstico como de diagnóstico, bem como para formação de imagem *in vivo* ou *in vitro*.

Certos compostos precursores, que podem ser
5 metabolizados *in vitro* ou *in vivo* para formar compostos tendo a fórmula (II) podem também ser úteis para tratar doenças associadas com a expressão de um membro de proteína da família antiapoptótica tal como a proteína BCl-X₁, proteína Bcl-1 ou proteína BCl-w.

10 Os compostos tendo a fórmula (II) podem existir como sais de adição de ácido, sais de adição de base ou zwitterions. Sais dos compostos tendo a fórmula (II) são preparados durante seu isolamento ou seguinte à sua purificação. Sais de adição de ácido são aqueles derivados
15 da reação de um composto tendo a fórmula (II) com ácido. Por conseguinte, sais incluindo os sais de acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digliconato, formiato, fumarato,
20 glicerofosfato, glutamato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilenossulfonato, metanossulfonato, naftilenossulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato,
25 succinato, tartarato, tiocianato, tricloroacético, trifluoracético, para-toluenossulfonato e undecanoato dos compostos tendo a fórmula (II) têm por objetivo serem englobados por esta invenção. Sais de adição de ácido são

aqueles derivados da reação dos compostos tendo a fórmula (II) com o bicarbonato, carbonato, hidróxido ou fosfato de cátions tais como lítio, sódio, potássio, cálcio e magnésio.

Os compostos tendo a fórmula (II) podem ser administrados, por exemplo, bucalmente, oftalmicamente, oralmente, osmoticamente, parentalmente (intramuscularmente, intraperitonalmente, intraesternalmente, intravenosamente, subcutaneamente), retalmente, tipicamente, transdermicamente, vaginalmente e intra-arterialmente, bem como injeção intra-articular, infusão, e colocação no corpo, tal como, por exemplo, na vasculatura por meio de, por exemplo, um stent.

Quantidades terapeuticamente eficazes de um composto tendo a fórmula (II) dependem de quem recebe o tratamento, da doença tratada e da sua gravidade, da composição que a compreende, do tempo de administração, via de administração, duração do tratamento, potência, taxa de depuração e se ou não um outro fármaco está sendo co-administrado. A quantidade de um composto tendo a fórmula (II) usada para preparar uma composição a ser administrada diariamente a um paciente em uma dose simples ou em doses divididas é de cerca de 0,03 a cerca de 200 mg/kg de peso corporal. Composições de doses simples contêm essas quantidades ou uma combinação de submúltiplos destas.

Os compostos tendo a fórmula (II) podem ser administrados com ou sem excipiente. Os excipientes incluem, mas sem limitação, encapsuladores e aditivos, tais como aceleradores de absorção, antioxidantes, ligantes, tampões,

agentes de revestimento, agentes corantes, diluentes, agentes desintegradores, emulsificantes, diluidores, cargas, agentes aromatizantes, umectantes, lubrificantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de liberação, agentes
5 esterilizantes, adoçantes, solubilizantes, agentes molhantes, misturas destes e similares.

Os excipientes para a preparação das composições compreendendo um composto tendo a fórmula (II) a ser administrado oralmente incluem, mas sem limitação, ágar,
10 ácido algínico, hidróxido de alumínio, álcool benzílico, benzoato de benzila, 1,3-butileno glicol, carbômeros, óleo de mamona, celulose, acetato de celulose, manteiga de cacau, amido de milho, óleo de milho, óleo de algodão, crosspovidona, diglicerídeos, etanol, etil celulose,
15 laureato de etila, oleato de etila, ésteres de ácido graxo, gelatina, óleo de germe, glicose, óleo de amendoim triturado, hidroxipropilmetil celulose, isopropanol, solução salina isotônica, lactose, hidróxido de magnésio, estearato de magnésio, malte, manitol, monoglicerídeos, óleo de oliva,
20 óleo de amendoim, sais de fosfato de potássio, amido de batata, povidona, propileno glicol, solução de Ringer, óleo de açafrão, óleo de gergelim, carboximetil celulose sódica, sais de fosfato de sódio, lauril sulfato de sódio, sódio sorbitol, óleo de soja, ácidos esteáricos, fumarato de
25 estearila, sacarose, tensoativos, talco, tragacanto, álcool tetraidrofurfurílico, triglicerídeos, água, misturas destes e similares. Os excipientes para preparação das composições compreendendo um composto que tem a fórmula (II) a serem

administradas oftálmica ou oralmente incluem, mas sem
limitação, 1,3-butileno-glicol, óleo de mamona, óleo de
milho, óleo de algodão, etanol, ésteres de ácido graxo de
sorbitan, óleo de germe, óleo de amendoim triturado,
5 glicerol, isopropanol, óleo de oliva, polietileno glicóis,
propileno glicol, óleo de gergelim, glicerol, isopropanol,
óleo de oliva, polietileno glicóis, propileno glicol, óleo
de gergelim, água, misturas destes e similares. Os
excipientes para preparação de composições compreendendo um
10 composto que tem a fórmula (II) a serem administradas
osmoticamente incluem, mas sem limitação,
clorofluoriidrocarbonetos, etanol, água, misturas destes e
similares. Os excipientes para preparação de composições
compreendendo um composto que tem a fórmula (II) a serem
15 administradas parenteralmente incluem, mas sem limitação,
1,3-butanodiol, óleo de mamona, óleo de milho, óleo de
algodão, dextrose, óleo de germe, óleo de amendoim
triturado, lipossomas, ácido oléico, óleo de oliva, óleo de
amendoim, solução de Ringer, óleo de açafrão, óleo de
20 gergelim, óleo de soja, U.S.P. ou solução de cloreto de
sódio isotônica, água, misturas, misturas destes e
similares. Os excipientes para preparação de composições
compreendendo um composto tendo a fórmula (II) a serem
administradas retal ou vaginalmente incluem, mas sem
25 limitação, manteiga de cacau, polietileno glicol, cera,
misturas destes e similares.

Esta invenção compreende também métodos
terapêuticos em combinação para tratar condições mórbidas

que envolvem crescimento celular anormal e/ou apoptose desregulada, tal como câncer, em um paciente, os quais compreendem administrar a ele uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto tendo a fórmula (II) e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais que um de agentes terapêuticos adicionais ou radiação ionizante.

Os métodos terapêuticos em combinação incluem administrar composições de um composto tendo a fórmula (II) e um ou mais que um de agentes terapêuticos ou radiação ionizante a um paciente, usando qualquer regime de dosagem e/ou de programação desejado.

Os compostos tendo a fórmula (II) podem ser administrados com um ou mais que um de agentes terapêuticos adicionais, em que os agentes terapêuticos adicionais incluem radiação ionizante ou agentes quimioterapêuticos, em que os agentes quimioterapêuticos incluem, mas sem limitação, carboplatina, cisplatina, ciclofosfamida, dacarbazina, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, etoposídeo, fludarabina, irinotecana, CHOP (C: Cytosan® (ciclofosfamida); H: Adriamycin® (hidroxorrubicina); O: Vincristina (Oncovin®; P: prednisona), paclitaxel, rapamicina, Rituxin® (rituximabe), vincristina e similares.

Espera-se que os compostos tendo a fórmula (II) sejam também úteis como agentes quimioterapêuticos em combinação com agentes terapêuticos que incluem, mas sem limitação, inibidores de angiogênese, agentes antiproliferativos, inibidores de quinase, inibidores de

tirosina quinase receptor, inibidores de aurora quinase,
 inibidores de quinase similares a pólo, inibidores de bcr-
 abl quinase, inibidores de fator de crescimento, inibidores
 de COX-2, fármacos antiinflamatórios não esteroidais
 5 NSAIDS), agentes antimitóticos, agentes de alquilação,
 antimetabólitos, antibióticos de intercalação, agentes
 contendo platina, inibidores de fator de crescimento,
 radiação ionizante, inibidores de ciclo celular, enzimas,
 inibidores de topoisomerase, modificadores de resposta
 10 biológica, substâncias imunológicas, anticorpos, terapias
 hormonais, retinóides/alcalóides de plantas deltoídes,
 inibidores de proteassoma, inibidores de HSP-90, inibidores
 de inibidores de histona desacetilase (HDAC), análogos de
 purina, análogos de pirimidina, inibidores de MEK,
 15 inibidores de CDK, inibidores de receptor de ErbB2,
 inibidores de mTOR e combinações destes, bem como outros
 agentes antitumorais.

Inibidores de angiogênese incluem, mas sem
 limitação, inibidores de EGFR, inibidores de PDGFR,
 20 inibidores de VEGFR, inibidores de TIE2, inibidores de
 IGF1R, inibidores de matriz de metaloproteinase 2 (MMP-2),

inibidores de matriz de metaloproteinase 9 (MMP-
 9), análogos de trombospondina tal como trombospondina-1 e
 N-Ac-Sar-Gly-Val-D-alloIle-Thr-Nva-Ile-Arg-PRO-NHCH₂CH₃ ou
 25 um sal destes e análogos de N-Ac-Sar,Gly-Val-D-alloIle-Thr-
 Nva-Ile-Arg-Pro-NHCH₂CH₃ tal como N-Ac-GlyVal-D-allo-Ser-
 Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ ou um sal destes.

Exemplos de inibidores de EGFR incluem, mas sem

limitação, Iressa (gefitinibe), Tarceva (erlotinibe ou OSI-774), Erbitux (cetuximab), EMD-7200, ABX-EGF, HR3, anticorpos de IgA, TP-38 (IVAX), proteína de fusão de EGFR, vacina EGF, imunolipossomas anti-EGFr e Tykerb (lapatinibe).

5 Exemplos de inibidores de PDGFR incluem, mas sem limitação, CP-673,451 e CP-868596.

Exemplos de inibidores de VEGFR incluem, mas sem limitação, Avastin (bevacizumabe), Sutent (sunitinibe, SUII248), Nexavar (sorafenibe, BAY43-9006), CP-547,632, axitinibe (AG13736), Zactima (vandetanibe, ZD-6474), AEE788, 10 AZD-2171, VEGF-Trap, Vatalanibe (PTK-787, ZK-222584), Macugen, IM862, Pazopanibe (GW786034), ABT-869 E Angiozima.

Exemplos de análogos de trombospondina incluem, mas sem limitação, TSP-1 e ABT-510.

15 Exemplos de inibidores de aurora quinase incluem, mas sem limitação, VX-680, AZD-1152 e MLN-8054.

Exemplo de inibidores de quinase similares a pólo incluem, mas sem limitação, BI-2536.

Exemplos de inibidores de bcr-abl quinase incluem, 20 mas sem limitação, Gleevec (imatinibe) e Dasatinibe (BMS354825).

Exemplos de agentes contendo platina incluem, mas sem limitação, cisplatina, Parpalatina (carboplatina), eptaplatina, lobaplatina, nedaplatina, Eloxatina 25 (oxaliplatina) ou satraplatina.

Exemplos de inibidores de mTOR incluem, mas sem limitação, CCI-779, rapamicina, tensirolimus, everolimus, RAD001, e AP-23573.

Exemplos de inibidores de HSP-90 incluem, mas sem
 limitação, geldanamicina, radicicol, 17-AAG, KOS-953, 17-
 DMAG, CNF-101, CNF-1010, 17-AAG-nab, NCS-683664, Mycograb,
 CNF-2024, PU3, PU24FC1, VER49009, IPI-504, SNX-2112 e ST-
 5 9090.

Exemplos de inibidores de histona desacetilase (HDAC)
 incluem, mas sem limitação, ácido hidroxâmico de
 suberoilanolida (SAHA), MS-275, ácido valpróico, TSA, LAQ-
 824, Trapoxina e Depsipeptídeo.

10 Exemplos de inibidores de MEK incluem, mas sem
 limitação, PD325901, ARRY-142886, ARRY-438162 e PD98059.

Exemplos de inibidores de CDK incluem, mas sem
 limitação, flavopiridol, MCS-5A, CVT-2584, seliciclibe (CYC-
 202, R-roscovitina), ZK-304709, PHA-690509, BMI-1040, GPC-
 15 286199, BMS-387,032, PD0332991 e AZD-5438.

Exemplos de inibidores de COX-2 incluem, mas sem
 limitação, CELEBREXTM (celecoxibe), parecoxibe, deracoxibe,
 ABT-963, MK-663 (etoricoxibe), COX-189 (Lumiracoxibe),
 BMS347070, RS 57067, NS-398, NS-398, Bextra (valdecoxibe),
 20 paracoxibe, Vioxx (rofecoxibe), SD-8381, 4-Metil-2-(3,4-
 dimetilfenil)-1-(4-sulfanoil)-fenil-1H-pirrol, T-614, JTE-
 522, S-2474, SVT-2016, CT-3, SC-58125 e Arcoxia
 (etoricoxibe).

Exemplos de fármacos antiinflamatórios não
 25 esteroidais (NSAIDS) incluem, mas sem limitação, Salsalato
 (Amigesic), Diflunisal (Dolobid), Ibuprofeno (motrin),
 Cetoprofeno (Orudis), Nabumetona (Relafen), Piroxicam
 (Feldene), Naproxeno (Aleve, Naprosyn), Diclofenaco

(Voltaren), Indometacina (Indocin), Sulindaco (Clinoril), Tolmetina (Tolectin), Etodolaco (Lodine), Cetorolaco (Toradol) e Oxaprozina (Daypro).

Exemplos de inibidores de receptores de ErbB2 incluem, mas sem limitação, CP-724-714, CI-1033, (carnertinibe), Herceptin (trastuzumabe), Omitarg (2C4, petuzumabe), TAK-165, GW-572016 (Ionafernibe), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (Vacina HER2), APC8024 (Vacina HER2), anticorpo anti-HER/neu bi-específico, B7.her2IgG3, anticorpos AS HER2 bi-específicos, trifuncionais, mAB AR-209 e mAB 2B-1.

Exemplos de agentes de alquilação incluem, mas sem limitação, N-óxido de mostarda nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, Clorambucila, melfalano, bussulfano, mitobronitol, carboquona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, AMD-473, altretamina, AP-5280, apaziquona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glifosfamida, KW-2170, mafosfamida, e mitolactol, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), Bussulfano, Treossulfano, Decarbazina e Temozolomida.

Exemplos de antimetabólitos incluem, mas sem limitação, metotrexato, 6-mercaptopurina ribosídeo, mercaptopurina, análogos de uracila tal como 5-fluoruracila (5-FU) sozinho ou em combinação com leucovorina, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, Alimta (permetrexedo dissódico, LY231514, MTA), Gemzar (gencitabina),

fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etnilcitidina, citosina-arabinosídeo, hidroxiuréia, TS-1, melfalano, nelarabina, nolatrexedo, ocfosato, premetrexedo dissódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexedo, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina, vinorelbina, ácido micofenólico, tiazofurina, Ribavirina, EICAR, hidroxiuréia e deferroxamina.

Exemplos de antibióticos incluem antibióticos de intercalação, mas sem limitação, aclarrubicina, actinomicinas tal como actinomicina D, anrubicina, anamicina, adriamicina, bleomicina a, bleomicina b, daunorrubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirbucina, glarbuicina, idarrubicina, mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalamero, estreptozocina, valrubicina, zinostatina e combinações destes.

Exemplos de agentes inibidores de topoisomerase incluem, mas sem limitação, um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em aclarrubicina, amonafida, belotecano, camptotecina, 1-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecano, irinotecano HCl (Camptosar), edotecarina, epirrubicina (Ellence), etoposídeo, exatecano, gimatecano, lurtotecano, oratecina (Supergen), BN-80915, mitoxantrona, pirarbucina, pixantrona, rubitecano, sobuzoxano, SN-38, tafluposídeo e topotecano.

Exemplos de anticorpos incluem, mas sem limitação, Rituximabe, Cetuximabe, Bevacizumabe, Trastuzimabe,

anticorpos CD40 específicos e anticorpos IGF1R específicos.

Exemplos de terapias hormonais incluem, mas sem limitação, exemestano (Aromasin), acetato de leuprolida, anastrozol (Arimidex), fosrelina (Zoladex), goserelina, doxercalciferol, fadrozol, formestano, citrato de tamoxifeno (tamoxifeno), Csodex, Abarelix, Trelstar, finasterida, fulvestranto, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol, flutamida, bicalutamida, megesterol, mifepristona, nilutamida, dexametasona, predisona e outros glicocorticóides.

Exemplos de retinóides/deltóides incluem, mas sem limitação, seocalcitol (EB 1089, CB 1093), lexacalcitrol (KH 1060), fenretinida, Alirretinoína, Bexaroteno e LGD-1550.

Exemplos de alcalóides de plantas incluem, mas sem limitação, vincristina, vimblastina, vindesina e vinorelbina.

Exemplos de inibidores de proteassoma incluem, mas sem limitação, bortezomibe (Velcade), MG132, NPI-0052 e PR-171.

Exemplos de agentes imunológicas incluem, mas sem limitação, interferons e vários outros agentes imunointensificadores. Os interferons incluem interferon alfa, interferon alfa-2a interferon alfa-2b, interferon beta, interferon gama-1a interferon gama-1b (Actimmune), ou interferon gama-n1 e combinações destes. Outros agentes incluem filgrastim, lentinano, sizofilano, TheraCys, ubenimex, WF-10, aldesleucina, alemtuzumab, BAM-002, decarbazina, daclizumab, denileucina, gentuzumabe,

ozogamicina, ibritumomabe, imiquimode, lenograstim, lentinano, vacina contra melanoma (Corixa), molgramostim, Onco VAC-CL, sargaramostim, tasonermina, tecleucina, timalasina, tositumomabe, Virulizina, Z-100, epratuzumabe, 5 mitunomomabe, oregovomabe, pentumomabe (Y-muHMFG1), Provenge (Dendreon), anticorpos CTLA4 (antígeno 4 linfocítico citotóxico) e agentes capazes de bloquear CTLA4 tal como MDX-010.

Exemplos de modificadores de resposta biológica 10 são agentes que modificam os mecanismos de defesa dos organismos vivos ou respostas biológicas, tais como sobrevivência, crescimento, ou diferenciação de células teciduais para dirigi-las para terem atividade antitumoral. Tais agentes incluem crestina, lentinano, sizofirano, 15 picibanil e ubenimex.

Exemplos de análogos de pirimidina incluem, mas sem limitação, 5-Fluoruracila, Floxuridina, Doxifluridina, Ratitrexedo, citarabina (ara C), Citosina-arabinosídeo, Fludarabina e Gencitabina.

20 Exemplos de análogos de purina incluem, mas sem limitação, Mercaptopurina e tioguanina.

Exemplos de agentes antimitóticos incluem, mas sem limitação, ABT-751, paclitaxel, docetaxel, epotilona D (KOS-862) e ZK-EPO.

25 Os compostos da presente invenção são também destinados ao uso como radiosensibilizador que aumenta a eficácia da radioterapia. Exemplos de radioterapia incluem, mas sem limitação, radioterapia de feixe externo (XBRT), ou

teleterapia, braquiterapia ou radioterapia de fonte vedada, radioterapia de fonte não vedada.

Adicionalmente, os compostos tendo a fórmula (II) podem ser combinados com outros agentes antitumorais

5 selecionados dos seguintes agentes: Genasense, Panitumumabe, Zevalina, Bexar (Corixa), Abarelix, Alimta, EPO0906, discodermolida, Neovastate, enzastaurina, Combrestatina A4P, ZD-6126, AVE-8062, DMXAA, Thymitaq, Temodar, Revlimida, Cypat, Histerelin, Pleanizis, Atrasentam, Satraplatina,

10 talomida (Talidomida), teratope, Temilifeno, ABI-007, Evista, Atamestano, Xyotax, Targretina, Triazona, Aposina, Nevastate, Cepleno, Oratecina, Virulizina, Gastroimuno, DX-8951f, Onconase, BEC2, Xcytrin, CeaVac, NewTrexin, OvaRex, Osidem, Advexina, RSRL 3 (efaproxiral, Cotara, NBI-3001 (IL-

15 4), Canvaxina, vacina GMK, PEG Interferon A, Taxoprexina, agentes para terapia gênica tal como TNFerade (GeneVac), Interferon-alfa, Interferon-gama, Fator de Necrose Tumoral, Lovastatina, estaurosporina, dactinomicina, zorrubicina, Bosentano, ampligen, ácido ibandrônico, miltefosina, L-

20 asparaginase, procarbazina, hidroxocarbamida, pegaspargase, pentostatina, tazarotna, Telcita, tretinoína, acitretina, ácido zolendrônico, halofuginona, rebimastate, removabe, esqualamina, ucraína, paditaxel, Zinecard, Vitaxina, antraciclinas, antifolatos, agentes antiestrogênio, agentes

25 antimicrotúbulos, anti-androgênios, inibidores de aromatase, inibidores de Ca^{2+} adenosina trifosfato(ATP)ase, análogos de citosina, inibidores de deldiidrofolato redutase, inibidores de ácido desoxorribonucléico (DNA), inibidores de

topoisomerase, inibidores de (HSP)-90, agentes
 imunoterapêuticos, inibidores de monofosfato de inosina
 (IMP) desidrogenase, inibidores de isoprenilação, agonistas
 de hormônio liberador de hormônio luteinizante, inibidores
 5 de alvo mamífero de rapomicina, inibidores de resistência a
 multi-fármacos (MDR), mitomicinas, terapias fotodinâmicas,
 inibidores de ribonuclotídeo redutase, miméticos de
 trombospondina, alcalóides da vinca, análogos da vitamina
 D3, 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, N-(4-(3-amino-1H-
 10 indazol-4-il)fenil)-N'-(2-flúor-5-metilfenil)uréia ou seu
 sal, N-(4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-N'-(2-
 flúor-5-(trifluormetil)fenil)uréia ou um sal deste,
 campatecinas, CB1093, CHIR258, CNF-101, CNF-1001, CP547632,
 demetoxiipocrelina A, 17-dimetilaminoetilamino-17-
 15 demetoxigeldanamicina, EB 1089, eotilona D, epirrubicina, 5-
 etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida (EICAR),
 erlotinibe, N-(2-(4-hidroxianilino)-3-piridinil)-4-
 metoxibenzenossulfonamida ou sal desta, imatinabe, IPI-504,
 KH 1060, LAQ824, lomustina, 1-metil-4-fenilpiridínio, MLN-
 20 518, nitrosouréias, fotossensibilizador Pc4, ftalocianina,
 plicamicina, retinóides tais como feuretinida, sunitiniba,
 taxol, teniposídeo, tapsigargina, tricostatina A, verapamil,
 vertoporfina, ZK-EP, inibidores de quinase similares a Pólo,
 inibidores de proteassomas ou combinações destes.

25 Peptídeos BAX e BAD são reportados por Zhang, H.
 C., Nimmer, P., Rosenberg, S.H. Ng, S. C., e Joseph, M.
 (2002) em Development of a High-Throughput Fluorescence
 Polarization Assay for Bcl-x(L). Analytical Biochemistry

307, 70-75.

Afinidade de ligação dos compostos tendo a fórmula (II) à proteína Bcl-X_L é indicativa de sua inibição desta proteína. Para determinar a afinidade de ligação dos compostos tendo a fórmula (II) à proteína Bcl-X_L, exemplos representativos foram diluídos em DMSO para concentrações entre 100 µM e 1 pM e adicionados a cada poço de uma placa de microtítulo de 96 poços. Uma mistura compreendendo 125 µL por poço de tampão de ensaio (tampão de fosfato 20 mM (pH 7,4), EDTA 1mM, NaCl 50 nM, PF-68 a 0,05%), 6nM de proteína Bcl-X_L (preparada conforme descrição em Science 1997, 275, 983-986), peptídeo BAD marcado com fluoresceína 1nM (preparada em casa) e a solução de DMSO do composto foram misturados por 2 minutos e colocados em uma Analisador LJJL (LJJL Bio Systems, CA). Um controle negativo (DMSO, peptídeo BAD 15nM, tampão de ensaio) e um controle positivo (DMSO, peptídeo BAD 1nM, Bcl-X_L 6nM, tampão de ensaio) foram usados para determinar a faixa do ensaio. Polarização foi medida em temperatura ambiente usando uma lâmpada de Fluoresceína contínua (excitação em 485 nm, emissão em 530 nm). A percentagem de inibição foi determinada por $(1 - ((\text{valor de mP de controle negativo do poço}) / \text{faixa})) \times 100\%$. Os resultados são mostrados na TABELA 1.

A afinidade de ligação dos compostos tendo a fórmula (II) com a proteína Bcl-2 é indicativa de sua inibição da atividade desta proteína. Para determinar se a afinidade de ligação dos compostos tendo fórmula (II) à Bcl-2, exemplos representativos foram diluídos em DMSO para

concentrações entre 10 μ M e 10 pM e adicionados a cada poço de uma placa de microtítulo de 96 poços. Uma mistura compreendendo 125 L por poço de tampão de ensaio (tampão de fosfato 20mM (pH 7,4), EDTA 1mM, NaCl 50mM, PF-68 a 0,05%),
5 10nM de proteína Bcl-2 (preparada de acordo com o procedimento descrito em PNAS 2001, 98, 3012-3017), peptídeo BAX marcado com fluoresceína 1nM (preparado em casa) e a solução de DMSO do EXEMPLO representativo foram agitados por 2 minutos e colocados em uma Analisador LJL (LJL Bio
10 Systems, CA.). A polarização foi medida em temperatura ambiente usando uma lâmpada de Fluoresceína contínua (excitação em 485 nm, emissão 530 nm). Os resultados são também mostrados na TABELA 1.

Esses dados demonstram a utilidade dos compostos,
15 tendo fórmula (II), como ligantes e como inibidores de proteína BCL-X_L e Bcl-1 antiapoptótica.

Espera-se que, devido aos compostos tendo a fórmula (II) se ligarem a e inibirem a atividade de BCL-X_L e Bcl-2, eles tenham também a mesma utilidade como inibidores
20 de membros de proteína da família antiapoptótica tendo homologia estrutural próxima à BCL-X_L e Bcl-2, tal como, por exemplo, a proteína Bcl-w antiapoptótica.

Por conseguinte, espera-se que os compostos tendo a fórmula (II) tenham utilidade no tratamento de doenças
25 durante as quais a proteína Bcl-X_L antiapoptótica, a proteína Bcl-2 antiapoptótica, a proteína Bcl-w antiapoptótica ou uma combinação destas é expressa.

Determinação da Eficácia Celular em Linhagem de
Célula de Tumor Humano

Células de carcinoma pulmonar de pequena célula humano NCI-H146 (ATCC, Manassas, VA.) foram revestidas, 5 50.000 células por poço, em placas de cultura de tecido de 96 poços em um volume total de 100 µL de meio de cultura de tecido suplementado com soro humano a 10% (Invitrogen, Carlsbad, CA.) em vez de soro fetal bovino e tratadas com 2 vezes de diluição em série dos compostos de interesse de 10 10µM a 0,020µM. Cada concentração foi testada em duplicata, pelo menos 3 momentos separados. O número de células viáveis depois da 48 horas de tratamento com os compostos foi determinado usando o ensaio MTS de proliferação ativa de célula não radiativa CellTiter 96® Aqueous, de acordo com as 15 recomendações do fabricante (Promega Corp., Madison, WI). Os resultados são também mostrados na TABELA 1.

Avaliação Farmacocinética dos Compostos
Selecionados em Rato

O comportamento farmacocinético dos compostos 20 desta invenção foi determinado depois de uma dose intravenosa simples de 2 mg/kg ou oral de 5 mg/kg em ratos machos (n=3 por grupo) Sprague-Dawley. Os compostos foram preparados como 2 mg/mL de solução em DMSO a 105 em formulação de PEG-400 tanto para a administração oral como 25 intravenosa. A dose de 1 mL/kg foi administrada com um bolo lento (cerca de 1 a 2 minutos) na veia jugular de um rato sob éter anestésico leve. A dose oral foi administrada por gavagem. Amostras de sangue em série foram obtidas da cauda

de cada rato antes de 0,1 (somente IV), 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8 e 24 horas depois da dosagem. As amostras heparinizadas foram inteiramente misturadas e colocadas em banho de gelo. Plasma foi separado por centrifugação e armazenado congelado antes da análise. Os resultados são também fornecidos na TABELA 1.

Os compostos de interesse foram separados do plasma usando precipitação de proteína com acetonitrila. Uma alíquota de plasma (100-200 µL de amostra ou padrão *spiked*) foi combinada com 50 µL de padrão interno (análogo relacionado estruturalmente em acetonitrila) e 1 mL de acetonitrila em uma placa de poços fundos de 96 mL. As placas foram turbilhonadas por 30 segundos, seguido por centrifugação (3.500 rpm x 15 minutos, 4°C). Em um modo automatizado, o sobrenadante foi transferido para uma placa limpa de 96 poços. As amostras foram evaporadas para quase seca em um Micro-VapTM sob corrente de nitrogênio seco sobre aquecimento baixo (~37°C). As amostras foram reconstituídas por turbilhonamento com 0,2 mL de DMSO a 5% em acetonitrila. Uma alíquota de 0,1 a 0,2 mL de acetonitrila: 0,1% de ácido trifluoracético (20:80, em volume) foi adicionado a cada poço, seguida por 30 segundos adicionais de turbilhonamento. As placas foram centrifugadas (3.500 rpm x 15 minutos, 4°C) antes da análise de HPLC-MS/MS. As amostras foram analisadas simultaneamente com padrões de plasma *spiked*. Todas as amostras de cada estudo foram analisadas com uma batelada simples em LC-MS/MS.

Os compostos de interesse e o padrão interno foram

separados um do outro e contaminantes co-extraídos em uma coluna de 5 μm CN Keystone Betasil de 50 x 3 mm com uma fase móvel de acetonitrila:0,1% de ácido trifluoracético (50:50, em volume) em uma vazão de 0,7 mL/min. A análise foi realizada em um Analisador de Massa Biomolecular Sciex API 300TM usando uma interface de nebulizador aquecida. Áreas de pico dos compostos título e padrões internos foram determinados usando o software Sciex MacQuanTM. Curvas de calibração foram derivadas da razão da área de pico (fármaco parente/padrão interno) dos padrões de plasma de rato *spiked* usando regressão linear de quadrados mínimos da razão versus a concentração teórica. Os métodos eram geralmente lineares na faixa da curva padrão (coeficientes de correlação >0,99) com um limite de quantificação estimado de 0,01 $\mu\text{g/mL}$. Os dados de concentração de plasma para cada animal foram submetidos à adaptação de curva multi-exponencial WinNonlin. A área sob a curva de concentração de plasma de 0 a t horas (tempo de última concentração de plasma mensurável) depois de dosagem (ASC_{0-t}) foi calculada usando a regra trapezoidal linear para os perfis de concentração de plasma-tempo. A área residual são extrapolada para o infinito, determinada como a concentração de plasma medida final (C_t) dividida pela constante de taxa de eliminação terminal (β), foi adicionada à ASC_{0-t} para produzir a área total sob a curva. Os resultados são também mostrados na TABELA 1.

TABELA 1

Ex.	Ki (Bcl-2)	Ki (Bcl-X _L)	EC ₅₀	ASC _{0-∞}	ASC/EC ₅₀
1	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,0891 μM	4,88 μM	56,2
2	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,2907 μM	8,54 μM	241
3	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,02876 μM	4,92 μM	143,6
4	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,05868 μM	6,09 μM	108
5	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,03884 μM	2,11 μM	57,4
6	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,00916 μM	0,89 μM	91,6
7	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,0589 μM	3,66 μM	65,6
8	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,02123 μM	1,05 μM	51,7
9	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,1366 μM	1,80 μM	137,5
10	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,03421 μM	2,45 μM	72,6
11	≤ 0,002 μM	≤ 0,003 μM	0,02055 μM	2,41 μM	116,9
12	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,02707 μM	2,01 μM	76,3

13	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,01900 μM	2,04 μM	108,6
14	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,03089 μM	4,06 μM	110,6
15	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,00985 μM	1,49 μM	127,3
16	$\leq 0,002 \mu\text{M}$	$\leq 0,002 \mu\text{M}$	0,37390 μM	2,81 μM	63,3
17	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,02872 μM	1,01 μM	30,7
18	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,01582 μM	0,7 μM	39,5
19	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,1582 μM	7,06 μM	450,3
20	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,02766 μM	2,9 μM	112,4
21	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,06425 μM	2,13 μM	28,2
22	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,11922 μM	4,92 μM	32,4
23	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,05281 μM	4,27 μM	67,1
24	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,04429 μM	9,67 μM	181,5
25	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,01640 μM	2,06 μM	102
26	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,02434 μM	0,91 μM	33

27	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,01854 μM	1,94 μM	112,4
28	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,02420 μM	7,42 μM	260,5
29	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,02982 μM	1,64 μM	58,2
30	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,03165 μM	3,31 μM	107,3
31	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,13040 μM	4,97 μM	390,9
32	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,01872 μM	1,33 μM	73,9
33	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,03778 μM	2,81 μM	79,8
34	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,20030 μM	10,6 μM	552,6
35	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,00764 μM	1,19 μM	164,5
36	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,07094 μM	8,47 μM	102,9
37	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,2707 μM	5,12 μM	155,7
38	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,03900 μM	0,67 μM	17,05
39	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	$\leq 0,001 \mu\text{M}$	0,083 μM	1,66 μM	19,96

Os compostos da presente invenção foram também testados contra os compostos descritos no WO 2005/049954,

identificados aqui como EXEMPLOS A-N, por determinação da potência à exposição. Essa medida, algumas vezes relatada como EC_{50}/ASC , é bem conhecida daqueles versados na técnica de descoberta farmacêutica de fármacos e desenvolvimento de fármacos como uma medição útil da atividade farmacodinâmica.

Os exemplos da presente invenção e os compostos descritos no WO 2005/049594 foram testados tanto em ensaio de célula H146 como para avaliação farmacocinética em rato, ambos como previamente descritos. Os resultados são mostrados nas Tabelas 2 e 3. Como pode ser visto com referência aos dados, os compostos da presente invenção têm um perfil farmacocinético mais preferido em comparação com os compostos conhecidos da técnica. Desses resultados podem ser tiradas numerosas observações. Pode ser observado que os compostos tendo uma fração NO_2 na posição W^1 tendem a ter de boa a excelente potência celular. Contudo, quando a biodisponibilidade oral desses mesmos compostos é determinada, pode ser visto que a exposição é fraca, resultando em razões de EC_{50}/ASC de 0,5 a 19,7. Por outro lado, quando os compostos tendo uma fração CF_3 na posição W^1 são testados no ensaio celular, os resultados demonstram que esses derivados têm uma tendência relativamente fraca enquanto ao mesmo tempo têm exposição oral adequada. Novamente, essa combinação proporciona razões globais de cerca de 2,8 a cerca de <7,4. Surpreendentemente, os compostos da presente invenção demonstram potência celular em igualdade com os compostos tendo uma fração NO_2 enquanto é mantida a biodisponibilidade oral dos compostos tendo a

fração CF₃. As razões resultantes para os compostos da invenção são de cerca de 20 a cerca de 550.

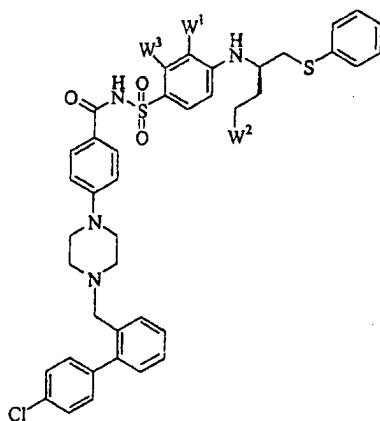


TABELA 2

Ex.	W ¹	W ²	W ³	H146 EC ₅₀ , (μM)	C _{max} , (μM)	ASC, (μM)	ASC/EC ₅₀
38	SO ₂ CF ₃	N(CH ₃) ₂	H	0,039	0,072	0,665	16,9
A	CF ₃	N(CH ₃) ₂	H	1,599	0,371	4,412	2,8
B	NO ₂	N(CH ₃) ₂	H	0,063	0,039	0,283	4,5
C	CO ₂ CF ₃	N(CH ₃) ₂	H	2,011	0,094	0,989	0,5
D	CN	N(CH ₃) ₂	H	1,807	0,315	1,917	1,1
E	CF ₃	N(CH ₃) ₂	F	7,329	0,386	3,827	0,5
39	SO ₂ CF ₃		H	0,083	0,290	1,657	20,0
F	NO ₂		H	0,974	0,195	1,157	1,2
G	CF ₃		H	> 1,00	0,592	7,365	< 7,4

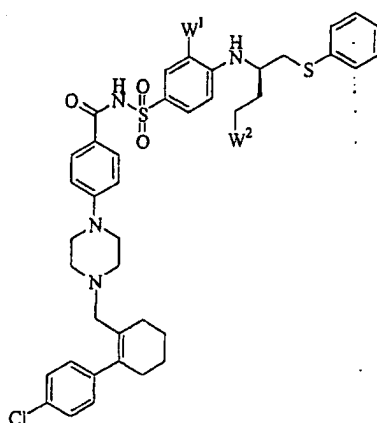


TABELA 3

Ex.	W ¹	W ²	H146 EC ₅₀ , (μM)	C _{max} , (μM)	ASC, (μM)	ASC/EC ₅₀
18	SO ₂ CF ₂ Cl	N(CH ₃) ₂	0,015	0,059	0,609	39,5
26	SO ₂ CF ₃	N(CH ₃) ₂	0,024	0,097	0,803	33,0
H	NO ₂	N(CH ₃) ₂	0,026	0,057	0,507	19,7
I	CF ₃	N(CH ₃) ₂	0,410	0,215	1,973	4,8
3	SO ₂ CF ₂ Cl		0,029	0,385	4,131	143,6
7	SO ₂ CF ₃		0,059	0,518	3,867	65,6
K	NO ₂		0,094	0,267	1,977	21,0
6	SO ₂ CF ₂ Cl		0,010	0,113	0,913	91,6
9	SO ₂ CF ₃		0,014	0,156	1,878	137,5
L	NO ₂		0,028	0,047	0,402	14,3
8	SO ₂ CF ₃		0,021	0,071	1,098	51,7
M	NO ₂		0,049	0,077	0,368	7,5
33	SO ₂ CF ₃	N(<i>i</i> -Pr)CH ₃	0,038	0,129	3,013	79,8
N	NO ₂	N(<i>i</i> -Pr)CH ₃	0,034	0,0367	0,615	18,2

i-Pr significa isopropila.

Como mostrados nas Figuras 1 a 7, estudos pertencentes à eficácia do EXEMPLO 1 em combinação com etoposídeo, vincristina, CHOP, rituximabe, rituximabe com CHOP, rapamicina, e velcade demonstraram que o EXEMPLO 1
5 aumentou sinergicamente a eficácia destes agentes citotóxicos durante a terapia em combinação.

Ainda, combinações compreendendo o EXEMPLO 1 e vincristina resultaram em 10% de completa regressão de tumor.

10 Ainda, combinações compreendendo o EXEMPLO 1 e rituximabe resultaram em 70% de completa regressão de tumor, ao passo que não foram observadas regressões para rituximabe sozinho.

Ainda, combinações compreendendo o EXEMPLO 1 e
15 rapamicina resultaram em 70% de completa regressão de tumor, ao passo que 10% de regressões de tumor foram observadas para rapamicina sozinho.

Ainda, combinações compreendendo os EXEMPLO 1 e rituximabe com CHOP resultaram em 90% de regressão completa
20 de tumor, ao passo que 10% de regressões de tumor foram observadas para rituximabe com CHOP sozinho.

Ainda, combinações compreendendo o EXEMPLO 1 e bortexomide resultaram em 10% de completa regressão de tumor ao passo que nenhuma regressão de tumor foi observada para
25 bortexomibe sozinho.

Doenças durante as quais proteína Bcl-X_L antiapoptótica, proteína Bcl-2 antiapoptótica, proteína Bcl-w antiapoptótica ou uma combinação destas é expressa

incluem, mas sem limitação, câncer e distúrbio auto-imunes, em que câncer inclui, mas sem limitação, neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiossarcoma, astrocitoma, mielomonocítica e promielocítica), leucemia de células T aguda, carcinoma de célula basal, carcinoma do duto biliar, câncer da bexiga, câncer do cérebro, câncer da mama, carcinoma broncogênico, câncer cervical, condrossarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crônica, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielocítica (granulocítica) crônica, câncer colorretal, craniofaringioma, cistadenocarcinoma linfoma de grande célula B difusa, alterações disproliferativas (displasias e metaplasias), carcinoma embrional, câncer do endométrio, endoteliossarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, câncer esofágico, câncer da mama positivo para receptor de estrogênio, trombocitemia essencial, tumor de Ewing, fibrossarcoma, linfoma folicular, câncer testicular de célula germe, glioma, doença de cadeia pesada, hemangioblastoma, hepatoma, câncer hepatocelular, câncer da próstata insensível a hormônio, leiomiossarcoma, lipossarcoma, carcinoma do pulmão, linfagioendoteliossarcoma, linfangiossarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (Hodgkin e não Hodgkin), malignidades e distúrbios hiperproliferativos da bexiga, mama, cólon, pulmão, ovários, pâncreas, próstata, pele e útero, malignidades linfóides de origem em célula T ou em célula B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma,

melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiplo, leucemia mielógena, mieloma, mixossarcoma, neuroblastoma, câncer do pulmão de não pequena célula, oligodendroglioma, câncer oral, sarcoma osteogênico, câncer do ovário, câncer

5 pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, câncer da próstata, carcinoma de célula renal, retinoblastoma, rabdomiossarcoma, sarcoma, carcinoma da glândula sebácea, carcinoma do pulmão de

10 pequena célula, tumores sólidos (carcinomas e sarcomas), carcinoma de célula escamosa de câncer do pulmão de pequena célula, sinovioma, carcinoma da glândula sudorípara, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, câncer uterino e tumor de Wilms, (Câncer Res., 2000, 60, 6101-10 and Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co.,

15 Filadélfica (1985)); distúrbios auto-imunes incluem, mas sem limitação, síndrome da doença de imunodeficiência adquirida, síndrome linfoproliferativa auto-imune, anemia hemolítica, doenças inflamatórias, e trombocitopenia (Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3:378-384; Br. J. Haematol.

20 ,setembro de 200; 110(3): 584-90; Blood, 15 de fevereiro de 2000; 95(4):1283-92; e New England Journal of Medicine, setembro de 2004; 351(14): 1409-1418).

Espera-se também que os compostos tendo a fórmula (II) inibam o crescimento de células derivadas de câncer ou

25 de neoplasma tais como câncer da mama (incluindo câncer da mama positivo para receptor de estrogênio), câncer colorretal, câncer do endométrio, câncer do pulmão (incluindo câncer do pulmão de não pequena célula), linfoma

(incluindo célula folicular ou grande célula B difusa), linfoma (incluindo linfoma de não Hodgkin), neuroblastoma, câncer do ovário, câncer da próstata (incluindo câncer da próstata insensível a hormônio), câncer testicular
 5 (incluindo câncer testicular de célula germe).

Espera-se também que os compostos tendo a fórmula (II) inibam o crescimento de célula derivadas de câncer pediátrico ou neoplasma tais como rabdomiossarcoma embrional, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia
 10 mielógena aguda pediátrica, rabdomiossarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma de grande célula anaplásico pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratóide/rabdóide pediátrico atípico do sistema nervoso central, leucemia aguda
 15 bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitts, cânceres pediátricos da família de Ewing de tumores tais como tumores neuroectodermas primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm de histologia favorável pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma
 20 pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatose derivado de neuroblastoma pediátrico, cânceres pré-célula B pediátricos (tal como leucemia), osteossarcoma pediátrico, tumor do rim rabdóide pediátrico, rabdomiossarcoma pediátrico, e cânceres de célula T pediátricos tal como
 25 linfoma e câncer de pele (Pedido de Patente US 10/988.338, de comum propriedade), Câncer Res., 2000, 60, 6101-10); distúrbios auto-imunes incluem, mas sem limitação, síndrome da doença de imunodeficiência adquirida, síndrome

linfoproliferativa auto-imune, anemia hemolítica, doenças inflamatórias, e trombocitopenia (Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3:378-384; Br. J. Haematol., setembro de 2000; 110(3): 584-90; Blood, 15 de fevereiro de 2000; 95(4): 1283-92; e New England Journal of Medicine, setembro de 2004; 351(14): 1409-1418).

Os compostos tendo a fórmula (II) podem ser feitos por processos químicos sintéticos, cujos exemplos são mostrados abaixo. Deve ser entendido que a ordem das etapas nos processos pode variar, que os reagentes, solventes e condições reacionais podem ser usados no lugar daqueles especificamente mencionados, e que frações vulneráveis podem ser protegidas e desprotegidas, conforme necessário.

Grupos protetores para $C(O)OH$ incluem, mas sem limitação, acetoximetila, alila, benzoilmetila, benzila, benzoiloximetila, ter-butila, ter-butildifenilsilila, difenilmetila, ciclobutila, cicloexila, ciclopentila, ciclopropila, difenilmetilsilila, etila, para-metoxibenzila, metoximetila, metoxietoximetila, metila, metiltiometa, naftila, para-nitrobenzila, fenila, n-propila, 2,2,2-triclorofenila, trietilsilila, 2-(trimetilsilil)etila, 2-(trimetilsilil)etoximetila, trifenilmetila e similares.

Grupos protetores para frações $C(O)$ e $C(OH)$ incluem, mas sem limitação, 1,3-dioxilcetal, deitilcetal, dimetilcetal, 1,3-ditilanilcetal, O-metiloxima, O-feniloxima e similares.

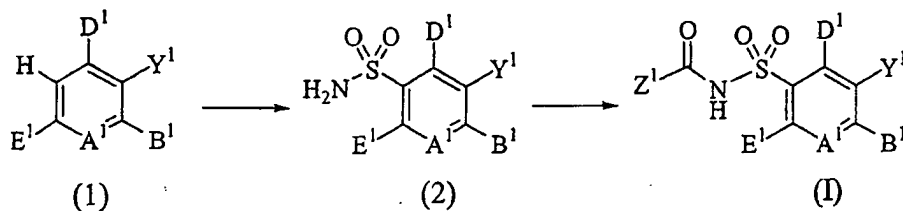
Grupos protetores para frações NH incluem, mas sem limitação, acetila, alanila, benzoíla, benzil(fenilmetila),

benzilideno, benziloxicarbonila (Cbz), ter-butoxicarbonila (Boc), 3,4-dimetoxibenziloxicarbonila, difenilmetila, difenilfosforila, formila, metanossulfonila, para-metoxibenziloxicarbonila, fenilacetila, ftaloíla, succinila,
 5 tricloroetoxicarbonila, trietilsilila, trifluoracetila, trimetilsilila, trifenilmetila, trifenilsilila, para-toluenossulfonila e similares.

Grupos protetores para frações OH e SH incluem, mas sem limitação, acetila, alila, aliloxicarbonila, benziloxicarbonila (Cbz), benzoíla, benzila, ter-butila,
 10 ter-butildimetilsilila, ter-butildifenilsilila, 3,4-dimetoxibenzila, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonila, 1,1-dimetil-2-propenila, difenilmetila, formula, metanossulfonila, metoxiacetila, 4-metoxibenziloxicarbonila, para-metoxibenzila, metoxicarbonila, metila, para-
 15 toluenossulfonila, 2,2,2-tricloroetoxicarbonila, 2,2,2-tricloroetila, trietilsilila, trifluoracetila, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonila, 2-trimetilsililetila, trifenilmetila, 2-(trifenilfosfônio)etoxicarbonila e
 20 similares.

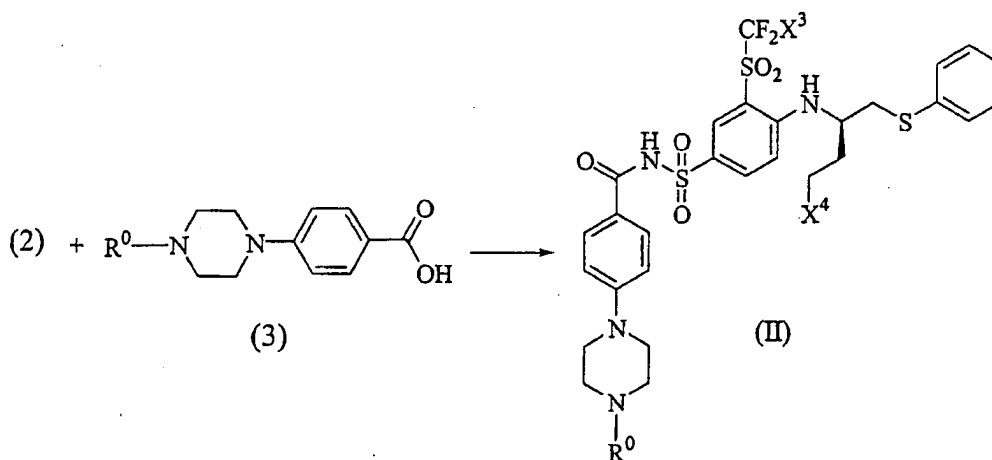
As seguintes abreviaturas têm os significados indicados; ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; AD-mistura- β significa uma mistura de (DHQD₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃ e K₂SO₄); AIBN significa 2,2'-azobis(2-
 25 metilpropionitrila); 9-BBN significa 9-borabíciclo[3.3.1]nonano; (DHQD)₂PHAL significa éter 1,4-ftalazilenadiil dietílico de hidroquinidina; DBU significa 1,8-diazabíciclo[5.4.0]undec-7-eno; DIBAL significa hidreto de

diisobutilalumínio; DIEA significa diisopropiletilamina;
 DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DME significa 1,2-
 dimetoxietano; DMF significa N,N-dimetilformamida; dmpe
 significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO significa
 5 sulfóxido de dimetila; dppb significa 1,4-bis
 (difenilfosfino)butano; dppe significa 1,2-bis
 (difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis
 (difenilfosfino)ferroceno; dppm significa 1,1-bis
 (difenilfosfino)metano; EDAC significa 1-(3-
 10 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa
 fluorenilmetoxycarbonila; HATU significa hexafluorofosfato de
 O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N',N'-tetrametilurônio; HMPA
 significa hexametilfosforamida; IPA significa álcool
 isopropílico; LDAS significa lítio diisopropilamida; LHMS
 15 significa lítio bis(hexametildissililamida); MP-BH₃
 significa metilpoliestireno de cianoboroidreto de
 trietilamônio macroporoso; LAH significa hidreto de lítio
 alumínio; NCS significa N-clorossuccinimida; PyBOP significa
 hexafluorofosfato de benzotriazol-1-
 20 iloxitripirrolidinofosfônio; TDA-1 significa tris(2-(2-
 metoxietóxi)etil)amina; TEA significa trietilamina; TFA
 significa ácido trifluoracético; THF significa
 tetraidrofurano; NCS significa N-clorossuccinimida; NMM
 significa N-metilmorfolina; NMP significa N-
 25 metilpirrolidina; PPh₃ significa trifenilfosfina.

ESQUEMA 1

Como mostrado no ESQUEMA 1, os compostos tendo a fórmula (1) podem ser convertidos em compostos tendo a fórmula (2) através da reação do anterior, ácido

5 clorossulfônico e amônia.

ESQUEMA 2

Os compostos tendo a fórmula (2) podem ser convertidos em compostos tendo a fórmula (II) por reações do anterior e compostos tendo a fórmula (3) e um agente de

10 acoplamento, com ou sem base. Exemplos de agentes de acoplamento incluem EDCI, CDI, e PyBop. Exemplos de bases incluem TEA, DIEA, DMAP, e misturas destes.

Compostos tendo a fórmula (2) podem ser

convertidos em compostos tendo a fórmula (II) por reação do anterior e compostos tendo a fórmula $Z^1\text{-COCl}$ e a base.

Os seguintes exemplos são apresentados para proporcionar o que se acredita ser a mais útil e mais prontamente compreensível descrição dos procedimentos e aspectos conceituais desta invenção.

EXEMPLO 1A

3-(R)-((Carbobenziloxi)amino) - γ -butirolactona, preparada como descrita em J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4943-4952, (62 g) e morfolina (46 mL) em dioxano (700 mL) a 65°C foram agitadas por 24 horas, resfriadas e concentradas. O concentrado foi cromatografado em sílica-gel com 10% de metanol/acetato de etila.

EXEMPLO 1B

O EXEMPLO 1A (16,5 g), dissulfeto de difenila (14,5 g) e tributilfosfina (16,6 mL) em tolueno (250 mL) a 80°C foram agitados por 24 horas, resfriados e concentrados. O concentrado foi cromatografado em sílica-gel com 1:1 de acetato de etila/hexanos.

EXEMPLO 1C

O EXEMPLO 1B (18 g) em HBr a 30% em ácido acético (250 mL) a 25°C foi agitado por 24 horas, concentrado, vertido em HCl 1M e extraído com éter dietílico. O extrato foi extraído com HCl 1M, e este extrato foi resfriado para 0°C, ajustado para pH 12 com KOH e extraído com diclorometano. O extrato foi lavado com salmoura e secado (Na_2SO_4), filtrado e concentrado.

EXEMPLO 1D

O EXEMPLO 1C (45,4 g) em THF (500 mL) a 55°C foi tratado com $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ 1M (650 mL) por 2 horas, agitado por 24 horas, resfriado para 0°C, tratado com metanol (80mL),
5 vertido em metanol (500 mL) e concentrado. Uma mistura do concentrado em metanol (400 mL) foi tratada com metanol saturado com HCl (800 mL), refluxada por 24 horas, resfriada, concentrada, vertida em NaOH 2M e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com NaOH 1M e
10 salmoura e secado (Na_2SO_4), filtrado e concentrado. O concentrado foi cromatografado em sílica-gel com acetato de etila 10% de metanol/acetato de etila e 10% de metanol/10% de acetonitrila/5% de TEA/75% de acetato de etila.

EXEMPLO 1E

15 Cloridrato de metil viologen (1,17 g) em DMF (80 mL) a 25°C foi saturado com iodeto de trifluormetila, tratado com 2-fluorbenzenotiol (9,7 mL) e TEA (20 mL), agitado por 24 horas, diluído com água (240 mL) e extraído com éter dietílico. O extrato foi lavado com NaOH 1M,
20 saturado com cloreto de amônio e salmoura e concentrado.

EXEMPLO 1F

O EXEMPLO 1E (17,346 g) em 1:1:2 de tetracloreto de carbono/acetonitrila/água (800 ml) a 25°C foi tratado com periodato de sódio (56,8 g) e hidrato de cloreto de rutênio
25 (III) (183 mg), agitado por 18 horas, diluído com diclorometano (100 mL) e filtrado através de terra diatomácea (Celite®). O filtrado foi lavado com bicarbonato de sódio saturado e extraído com diclorometano. O extrato

foi lavado com salmoura e secado (MgSO_4), filtrado e concentrado. O filtrado foi filtrado através de sílica-gel.

EXEMPLO 1G

O EXEMPLO 1F (37,3 g) em ácido clorossulfônico
5 (32,8 mL) a 120°C foi agitado por 18 horas, resfriado para 25°C e pipetado sobre gelo picado. A mistura foi extraída com acetato de etila, e o extrato foi lavado com água e salmoura e secado (MgSO_4), filtrado e concentrado.

EXEMPLO 1H

10 O EXEMPLO 1G (23 g) em isopropanol (706 mL) e - 78°C foi tratado com hidróxido de amônio (98 mL) por 1 hora, finalizado com HCl 6M (353 mL), aquecido a 25°C e concentrado. O concentrado foi misturado com água e extraído com acetato de etila. O extrato foi secado (MgSO_4), filtrado
15 e concentrado. O concentrado foi recristalizado de acetato de etila/hexano.

EXEMPLO 1I

O EXEMPLO 1H (13,48 g) e o EXEMPLO 1D (11,56 g) em THF (218 mL) foram tratados com DIEA (15,1 mL), agitados a
20 50°C por 4 horas, resfriados, tratados com bicarbonato de sódio saturado e extraídos com acetato de etila. O extrato foi secado (MgSO_4), filtrado e concentrado. O concentrado foi recristalizado de hexanos/acetato de etila.

EXEMPLO 1J

25 DMF (10 mL) e clorofórmio (80 mL) a 3°C foram tratados com PBr_3 (12 mL), agitados por 20 minutos a 25°C , tratados com 4,4-dimetilciclohexanona (7,15 mg) em clorofórmio (50 mL), agitados por 18 horas, vertidos em

gelo, neutralizados com bicarbonato de sódio sólido e extraídos com éter dietílico. O extrato foi lavado com salmoura e secado (MgSO_4), filtrado e concentrado. O concentrado foi cromatografado em sílica-gel com 0 a 10% de acetato de etila/hexanos.

EXEMPLO 1K

O EXEMPLO 1J (1,7 g) e éster etílico do ácido 4-piperazin-1-ilbenzóico (1,9 g) em metanol (30 mL) foram tratados com cianoboroidreto de sódio (0,6 g), ajustados para pH 5 com ácido acético, agitados por 18 horas, e filtrados através de terra diatomácea (Celite®). O filtrado foi concentrado, e o concentrado foi cromatografado em sílica-gel com 10% de acetato de etila/hexanos.

EXEMPLO 1L

O EXEMPLO 1K (1,1 f), ácido 4-clorofenilborônico (0,6 g), Na_2CO_3 2M (2 mL) e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,1 g) em 7:3:2 de DME/água/etanol (20 mL) foram agitados a 85°C, por 18 horas, filtrados através de terra diatomácea (Celite®) e concentrados. O concentrado foi cromatografado em sílica-gel com 10 a 30% de acetato de etila/hexanos.

EXEMPLO 1M

O EXEMPLO 1L (4,59 g) e LiOH (1,25 g) em dioxano (75 mL) e água (10 mL) foram agitados a 100°, por 18 horas, resfriados para 25°C e concentrados. O concentrado foi dissolvido em água, aquecido para refluxo, neutralizado com HCl 1M (28,5mL), resfriado para 25°C, filtrado e concentrado.

EXEMPLO 1N

O EXEMPLO 1M (31,5 g), o EXEMPLO 1I (39,93 g), EDAC.HCl (20,60 g) e DMAP (13,15 g) em diclorometano (500 mL) a 25°C foram agitados por 18 horas, diluídos com
5 diclorometano, lavados com cloreto de amônio saturado e salmoura e secados (MgSO₄), filtrados e concentrados. O concentrado foi cromatografado em sílica-gel com 0 a 10% de metanol/amônia-diclorometano saturado. RMN ¹R (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,30
10 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,85 (d, 3H), 4,07 (m, 1H), 3,53 (br, 4H), 3,28 (m, 12H), 2,44 (m, 8H), 1,99 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,44 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

EXEMPLO 2A

NaOH em pó (31,2 g), TDA-1 (5 mL) e 2-fluorbenzeno
15 tiol (33,6 mL) em benzeno (400 mL) foram saturados com clorodifluormetano, agitados a 80°C, por 30 minutos e filtrados através de terra diatomácea (Celite®). O filtrado foi lavado com NaHCO₃ e a camada aquosa foi extraída com éter dietílico. Os extratos foram combinados e secados
20 (MgSO₄), filtrado e concentrados.

EXEMPLO 2B

O EXEMPLO 2A (46 g) em 1:1:2 de CCl₄/CH₃CN/água (1,2 l) a 25°C foi tratado com NaIO₄ (156,6 g) e RuCl₃.xH₂O (534 mg), agitado por 18 horas, diluído com diclorometano e
25 filtrado através de terra diatomácea (Celite®). O filtrado foi lavado com NaHCO₃ saturado e secado (Na₂SO₄), filtrado e concentrado. O concentrado foi filtrado através de sílica-gel.

EXEMPLO 2C

O EXEMPLO 2B (25 g) e NCS (17,55 g) em THF (700 mL) a -78°C foram tratados com LHMDs (178,5 mL) por 1 hora, agitados por 1 hora e finalização com cloreto de amônio. A
5 mistura foi extraída com acetato de etila, e o extrato foi lavado com salmoura e secado (MgSO₄), filtrado e concentrado. O concentrado foi cromatografado em sílica-gel com 0 a 5% de acetato de etila/hexanos.

EXEMPLO 2D

10 O EXEMPLO 2C (44 g) em ácido clorossulfônico (36,7 mL) a 120°C foi agitado por 18 horas, resfriado para 25°C, pipetado sobre gelo picado e extraído com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura e secado (MgSO₄), filtrado e concentrado.

EXEMPLO 2E

15 O EXEMPLO 2D (22 g) em isopropanol (700 mL) a -78°C foi tratado com amônia aquosa (90 mL) por 1 hora, agitado por mais uma hora, finalizado com HCl 6M (300 mL), aquecido para 25°C e concentrado. O concentrado foi
20 misturado com água e extraído com acetato de etila. O extrato foi secado (MgSO₄), filtrado e concentrado. O concentrado foi recristalizado de hexanos/acetato de etila.

EXEMPLO 2F

25 O EXEMPLO 2E (2,89 g) e o EXEMPLO 1D (2,39 g) em THF (20 mL) foram tratados com diisopropiletilamina (3,2 mL), agitados a 60°C por 18 horas, resfriados, tratados com bicarbonato de sódio saturado e extraídos com acetato de etila. O extrato foi secado (MgSO₄), filtrado e concentrado.

O concentrado foi cromatografado em sílica-gel com 1,5 a 5% de amônia 7M em metanol/diclorometano.

EXEMPLO 2G

NaH oleoso a 60% (17 g) lavado com hexano em
5 diclorometano (300 mL) a -5°C foi tratado com éster metílico
do ácido 4,4-dimetil-2-oxo-ciclohexanocarboxílico, preparado
como descrito em Tetrahedron (1992), 48 (21), 4459-64,
(53,89 g), agitado por 30 minutos, resfriado para -78°C,
tratado com anidrido trifluormetanossulfônico, aquecido para
10 25°C, agitado por 18 horas, lavado com salmoura e secado
(MgSO₄), filtrado e concentrado.

EXEMPLO 2H

O EXEMPLO 2G (86 g), ácido 4-clorofenilborônico
(50 g), CsF (104 g) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0)
15 (2,5 g) em 2:1 de DME/metanol (600 mL) a 70°C foram agitados
por 18 horas e concentrados. O concentrado foi dissolvido em
éter dietílico, e a solução foi secada (MgSO₄), filtrada e
concentrada. O concentrado foi filtrado através de sílica-
gel com 20% de acetato de etila/hexanos.

20

EXEMPLO 2I

Boroidreto de lítio (18 g) foi tratado com o
EXEMPLO 2H (76 g) em éter dietílico (400 mL) e metanol (23
mL), agitado sob refluxo por 4 horas, resfriado, finalizado
com HCl 1M, diluído com água e extraído com éster dietílico.
25 O extrato foi secado (MgSO₄), filtrado e concentrado. O
concentrado foi cromatografado em sílica-gel com 0 a 30% de
acetato de etila/hexanos.

EXEMPLO 2J

O EXEMPLO 2I (17,5 g) em diclorometano (100 mL) a 0°C foi tratado simultaneamente com cloreto de metanossulfonila (5,6 mL) e TEA (21 mL), agitado por 5 minutos, tratado com éster etílico do ácido 4-piperazin-1-ilbenzóico (17 g), agitado a 25°C por 18 horas, lavado com cloreto de amônio e secado (Na_2SO_4), filtrado e concentrado. O concentrado foi cromatografado em sílica-gel com 10% de acetato de etila/hexanos.

10

EXEMPLO 2K

Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 1L pelo EXEMPLO 2J no EXEMPLO 1M.

EXEMPLO 2L

O EXEMPLO 2K (16,9 g) e o EXEMPLO 2F (22 g) em diclorometano (200 mL) a 25°C foram tratados com EDAC.HCl (11,06 g) e DMPA (7,06 g), agitados por 18 horas, diluídos com diclorometano (400 mL), lavados com cloreto de amônio saturado e salmoura e secados (MgSO_4), filtrados e concentrados. O concentrado foi cromatografado em sílica-gel com 0 A 10% de metano/amônia-diclorometano saturado. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,07 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,29 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,33 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,29 (m, 12H), 1,99 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,42 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EXEMPLO 3A

Este exemplo foi preparado usando 2-bromo-cicloex-

1-enocarbaldeído preparado conforme descrito em Collect. Czech. Chem. Commun., 1961, 26, 3059 no lugar do EXEMPLO 1J, no EXEMPLO 1K.

EXEMPLO 3B

5 Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 1K pelo EXEMPLO 3A no EXEMPLO 1L.

EXEMPLO 3C

 Este exemplo foi preparado substituindo o Exemplo 1L pelo EXEMPLO 3B no EXEMPLO 1M.

10 EXEMPLO 3D

 Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 1M e EXEMPLO 1I, pelos EXEMPLO 3C e EXEMPLO 2F, respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ^1R (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 15 7,34 (m, 2H), 7,27 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,84 (m, 3H), 4,04 (m, 1H), 3,51 (br, 4H), 3,27 (br, 10H), 2,84 (br, 2H), 2,33 (br, 6H), 2,18 (br, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,66 (s, 4H).

EXEMPLO 4A

20 Uma solução de 3-(R)-((carbobenzilóxi)amino)- γ -butirolactona (preparada de acordo com o procedimento descrito em J. AM. Chem. Soc. 1986, 108, 4943-4952, 7,72 g, 32,8 mmols) em THF (100 ml) foi saturada com dimetilamina gasosa, agitada à temperatura ambiente por 16 horas, e 25 concentrada. O resíduo foi filtrado através de um plugue de sílica-gel eluindo com acetona a 50% em hexanos para dar o produto desejado.

EXEMPLO 4B

Uma solução do EXEMPLO 4A (8,45 g, 30,14 mmols) em tolueno (15 mL) foi tratada com tributílfosfina (9,76 mL, 39,20 mmols) e dissulfeto de difenila (7,30 g, 39,30 mmols) e aquecida para 80°C, por 16 horas. A mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 50% de acetato de etila em hexanos para dar o produto desejado.

EXEMPLO 4C

O EXEMPLO 4B (7,5 g) e hidreto de cloreto de bis(ciclopentadienil)zircônio (IV) (10,31 g) em THF (100 mL) a 25°C foram agitados por 20 minutos e concentrados. O concentrado foi cromatografado em sílica-gel com 50% de acetato de etila em hexano.

EXEMPLO 4D

O EXEMPLO 4C (2,87 g) e N-isopropilmetilamina (1,92 g) em 1,2-dicloroetano (50 mL) a 25°C foram tratados com triacetoxiboroidreto de sódio (3 g), agitados por 2 horas, diluídos com acetato de etila, lavados com NaOH 2M, água e salmoura e secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados. O concentrado foi cromatografado em sílica-gel com 15 de metanol/diclorometano.

EXEMPLO 4E

Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 1B pelo EXEMPLO 4D, no EXEMPLO 1C.

EXEMPLO 4F

Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 1D pelo EXEMPLO 4E, no EXEMPLO 1I.

EXEMPLO 4G

Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 1I pelo EXEMPLO 4F, no EXEMPLO 1N. RMN ¹R (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,28 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,13 (m, 6H), 2,75 (m, 2H), 2,28 (m, 6H), 2,04 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,12 (m, 10H), 0,97 (s, 6H).

EXEMPLO 5

Este exemplo foi preparado substituindo, respectivamente, no Exemplo 1N, o EXEMPLO 1M e o EXEMPLO 1I pelo ácido 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclo-1-enilmetil)piperazin-1-il)benzóico, preparado como descrito no Pedido de Patente US 10/988.338 de propriedade comum, e o EXEMPLO 4F. RMN ¹R (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,31 (m, 4H), 2,00 (m, 3H), 1,79 (m, 4H), 1,58 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,12 (m, 6H).

EXEMPLO 6A

Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 1B pelo EXEMPLO 4B no EXEMPLO 1C.

EXEMPLO 6B

O EXEMPLO 6A (6,13 g) em THF (200 mL) a 25°C foi tratado com bicarbonato de di-ter-butila (7 g), agitado por 4 horas e concentrado. O concentrado foi dissolvido em acetato de etila (500 mL), lavado com NaOH 1M, água e

salmoura e secado (Na_2SO_4), filtrado e concentrado. O concentrado em THF (200 mL) a 25°C foi tratado com NaOH 1M (200 mL), agitado por 5 horas e isolado. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila, e os extratos de THF e acetato de etila foram combinados, lavado com água e salmoura, e secado (Na_2SO_4), filtrados e concentrados.

EXEMPLO 6C

Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 5B pelo EXEMPLO 6B, no EXEMPLO 4C.

10 EXEMPLO 6D

Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 4C e N-isopropilmetil amina pelo Exemplo 6C e 2-oxa-5-aza-bicilo[2.2.1]heptano, preparado conforme descrito no Pedido de Patente US 10/988.338 de propriedade comum, no
15 EXEMPLO 4D.

EXEMPLO 6E

O EXEMPLO 6D (7,86 g) em diclorometano (200 mL) a 25°C foi tratado com HCl 2M em éter dietílico (200 mL), agitado por 18 horas e concentrado.

20 EXEMPLO 6F

Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 1D pelo EXEMPLO 6E, no EXEMPLO 2F.

EXEMPLO 6G

Este exemplo foi preparado por substituição de o
25 EXEMPLO 1I e o EXEMPLO 1M pelo EXEMPLO 6F e EXEMPLO 3C, no EXEMPLO 1N. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,07 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,21 (m, 1H),

4,09 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,18 (m, 6H), 2,86 (m, 4H), 2,75 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,88 (m, 4H), 1,66 (m, 4H).

EXEMPLO 7

5 Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 1M pelo EXEMPLO 3C no EXEMPLO 1N. RMN ¹R (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,31 (m, 7H), 7,18 (tt, 1H), 7,12 (dt, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,82 (m, 3H), 4,04 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,26 (m, 10H), 2,82 (m, 10
2H), 2,30 (m, 10H), 1,94 (m, 1H), 1,72 (m, 5H).

EXEMPLO 8A

Uma solução de ácido 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-fenilsulfanilbutírico, preparado de acordo com a Pedido de Patente US 10/988.338 de comum
15 propriedade e HATU em DMF foi tratada com 7-azabicyclo[2.2.1]heptano (preparado conforme descrito em Org. Lett., 2001, 3, 1371-1374); e N-metilmorfolina, agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, diluída com acetato de etila, lavada com HCl a 1,5%, NaHCO₃ (aquoso), H₂O e
20 salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para dar o produto desejado.

EXEMPLO 8B

Uma solução do EXEMPLO 8A em THF foi tratada com dietil amina, agitada à temperatura ambiente por 2 horas e
25 concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com CH₂Cl₂ (saturado com NH₃), seguido por acetato de etila para dar o produto desejado.

EXEMPLO 8C

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 1C pelo EXEMPLO 8B no EXEMPLO 1D.

EXEMPLO 8D

5 Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 1D pelo EXEMPLO 8C no EXEMPLO 1I.

EXEMPLO 8E

Este exemplo foi preparado por substituição de o EXEMPLO 1I e o EXEMPLO 1M pelo EXEMPLO 8D e EXEMPLO 3C, 10 respectivamente no EXEMPLO 1N. RMN ^1R (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,19 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,31 (m 6H), 7,20 (tt, 1H), 7,12 (dt, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,90 (br, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,96 (m, 21H).

15

EXEMPLO 9A

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 1D pelo EXEMPLO 8E no EXEMPLO 1I.

EXEMPLO 9B

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 20 1I e o EXEMPLO 1M pelo EXEMPLO 9A e o EXEMPLO 3C, respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ^1R (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,32 (m 7H), 7,20 (tt, 1H), 7,12 (dt, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,78 (d, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,26 (m, 25 2H), 3,14 (m, 4H), 2,80 (br, 2H), 2,78 (m, 4H), 1,97 (m, 14H).

EXEMPLO 10

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO

1I pelo EXEMPLO 9A no EXEMPLO 1N. RMN 1R (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,33 (m 7H), 7,20 (tt, 1H), 7,12 (dt, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,79 (d, 3H), 4,44 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,02 (m, 13H), 2,25 (m, 6H), 1,99 (m, 6H), 1,43 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

EXEMPLO 11

Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 1I pelo EXEMPLO 6F no EXEMPLO 1N. RMN 1R (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,33 (m 7H), 7,20 (tt, 1H), 7,12 (dt, 2H), 6,81 (m, 4H), 4,41 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,02 (m, 13H), 2,25 (m, 6H), 1,99 (m, 6H), 1,43 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

EXEMPLO 12

Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 1M e EXEMPLO 1I pelo ácido 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclopt - 1-enilmetil)piperazin-1-il)benzóico, preparado como descrito no Pedido de Patente US 10/988.338 de comum propriedade, e EXEMPLO 9A, respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN 1R (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,32 (m 7H), 7,19 (tt, 1H), 7,09 (dt, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,79 (d, 3H), 4,45 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,04 (m, 8H), 2,34 (m, 8H), 1,85 (m, 7H), 1,54 (m, 5H).

EXEMPLO 13

Este exemplo foi preparado por substituição de o EXEMPLO 1M e EXEMPLO 1I pelo ácido 4-(4-(2-(4-clorofenil)

cicloept-1-enilmetil)piperazin-1-il)benzóico, preparado como descrito no Pedido de Patente US 10/988.338 de comum propriedade, e EXEMPLO 6F, respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ¹R (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,32 (m 7H), 7,20 (tt, 1H), 7,09 (dt, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,79 (d, 3H), 4,45 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,07 (m, 8H), 2,33 (m, 8H), 1,85 (m, 7H), 1,54 (m, 5H).

EXEMPLO 14

Este exemplo foi preparado por substituição de o EXEMPLO 1M e o EXEMPLO 1I pelo EXEMPLO 2K e EXEMPLO 4F, respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ¹R (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,33 (m 7H), 7,20 (tt, 1H), 7,09 (dt, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,28 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,23 (m, 8H), 2,02 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 1,08 (m, 6H), 0,96 (s, 6H).

EXEMPLO 15A

Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 4C e N-isopropil-N-metilamina pelo EXEMPLO 6C e 1,4-oxazepano, no EXEMPLO 4D.

EXEMPLO 15B

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 6D pelo EXEMPLO 15A, no EXEMPLO 6E.

EXEMPLO 15C

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 1D pelo EXEMPLO 15B, no EXEMPLO 1I.

EXEMPLO 15D

Este exemplo foi preparado por substituição de o
EXEMPLO 1I e o EXEMPLO 1M pelo EXEMPLO 15C e EXEMPLO 3C,
respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ^1R (400 MHz, CDCl_3) δ
5 8,32 (s, 1H), 8,01 (br, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,34 (t, 4H),
7,24 (m, 3H), 6,99 (m, 3H), 6,67 (br, 3H), 3,97 (br, 1H),
3,88 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,73-3,23 (br m, 12H), 3,14 (m,
6H), 2,29 (s, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,74 (s, 4H).

EXEMPLO 16A

10 Este exemplo foi preparado por substituição de N-
isopropila-N-metilamina por azepano, no EXEMPLO 4D.

EXEMPLO 15B

Este exemplo foi preparado por substituição de o
EXEMPLO 4D pelo EXEMPLO 16A no EXEMPLO 4E.

15 EXEMPLO 16C

Este exemplo foi preparado por substituição de o
EXEMPLO 1D pelo EXEMPLO 16A, no EXEMPLO 1I.

EXEMPLO 16D

20 Este exemplo foi preparado por substituição de o
EXEMPLO 1I e o EXEMPLO 1M pelo EXEMPLO 16C e o EXEMPLO 3C,
respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ^1R (400 MHz, CDCl_3) δ
8,33 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,34 (t, 4H), 7,23
(m, 3H), 6,98 (m, 3H), 6,67 (m, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,82-3,19
(br m, 10H), 3,12 (s, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,55 (br, 2H), 2,29
25 (s, 4H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 3H), 1,74 (s, 8H), 1,60 (m,
2H).

EXEMPLO 17A

Este exemplo foi preparado por substituição de o

EXEMPLO 1C pelo EXEMPLO 6A, no EXEMPLO 1D.

EXEMPLO 17B

Este exemplo foi preparado por substituição de o EXEMPLO 1D pelo EXEMPLO 17B, no EXEMPLO 1I.

5

EXEMPLO 17C

Este exemplo foi preparado por substituição de o EXEMPLO 1M e o EXEMPLO 1I pelo ácido 4-(4-(2-(4-clorofenil)cicloept-1-enilmetil)piperazin-1-il)benzóico, preparado como descrito no Pedido de Patente US 10/988.338 de comum
10 propriedade, e EXEMPLO 17B, respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ¹R (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,58 (brs, 1H), 9,46 (brs, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,13 (m, 4H), 6,96 (m, 3H), 4,12 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,15 (m,
15 4H), 3,02 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,46 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,57 (m, 4H).

EXEMPLO 18A

Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 1H e o EXEMPLO 1D pelo EXEMPLO 2E e EXEMPLO 17B, no
20 EXEMPLO 1I.

EXEMPLO 18B

Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 1I e o EXEMPLO 1M pelo Exemplo 18A e EXEMPLO 3C, respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ¹R (400 MHz, DMSO-d₆) δ
25 9,60 (brs, 1H), 9,47 (brs, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 6,96 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,15 (m, 2H),

3,02 (m, 1H), 2,74 (s, 6H), 2,25 (d, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,71 (m, 4H).

EXEMPLO 19

Este exemplo foi preparado por substituição do
5 EXEMPLO 1I pelo EXEMPLO 2F, no EXEMPLO 1N. RMN ^1R (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,27 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,85 (m, 3H), 4,05 (m, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,23 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,34 (m, 8H), 2,22 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,96
10 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,44 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

EXEMPLO 20

Este exemplo foi preparado por substituição do
EXEMPLO 1I pelo EXEMPLO 17B, no EXEMPLO 1N. RMN ^1R (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,46 (brs, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,76
15 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,14 (s, 4H), 6,95 (m, 3H), 4,11 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,73 (s, 6H), 2,27 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,47 (t, 2H), 1,00 (s, 6H).

EXEMPLO 21

20 Este exemplo foi preparado por substituição do
EXEMPLO 1M pelo ácido 4-(4-(4-(4-clorofenil)-5,6-diidro-2H-piran-3-ilmetil)piperazin-1-il)benzóico, preparado como descrito no Pedido de Patente US 10/988.338 de comum propriedade, no EXEMPLO 1N. RMN ^1R (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27
25 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,37 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,36 (m, 6H), 3,07 (m, 3H), 2,68 (s, 2H), 2,59 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,93 (m,

2H).

EXEMPLO 22A

Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 2E pelo EXEMPLO 4E no EXEMPLO 2F.

5

EXEMPLO 22

Este exemplo foi preparado por substituição de o EXEMPLO 1M e EXEMPLO 1I pelo EXEMPLO 2K e EXEMPLO 22A, respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ^1R (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (brs, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 10 7,42 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,97 (m, 3H), 4,11 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,12 (m, 6H), 2,84 (m, 3H), 2,63 (m, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,07 (m, 4H), 1,49 (t, 2H), 1,16 (m, 6H), 0,97 (s, 6H).

EXEMPLO 23

15 Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 1I pelo EXEMPLO 22A, no EXEMPLO 1N. RMN ^1R (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (brs, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 6,97 (m, 3H), 4,11 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,13 (m, 6H), 20 2,84 (m, 2H), 2,63 (m, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,07 (m, 4H), 1,48 (t, 2H), 1,17 (m, 6H), 1,00 (s, 6H).

EXEMPLO 24

Este exemplo foi preparado por substituição de o EXEMPLO 1M pelo EXEMPLO 2K, no EXEMPLO 1N. RMN ^1R (500 MHz, 25 DMSO- d_6) δ 12,14 (brs, 1 H), 9,89 (brs, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,96 (m, 3H), 4,12 (m, 1H), 3,93 (m, 3H), 3,63 (m, 4H), 2,93 (m, 10H), 2,24 (m,

2H), 2,09 (m, 4H), 1,48 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

EXEMPLO 25

Este exemplo foi preparado por substituição de o
EXEMPLO 1M e o EXEMPLO 1I pelo EXEMPLO 2K e EXEMPLO 6F,
5 respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ^1R (500 MHz, DMSO- d_6) δ
9,58 (brs, 1H), 9,39 (brs, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H),
7,77 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,14
(m, 4H), 6,97 (m, 3H), 4,63 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,13 (m,
1H), 3,92 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,01 (m, 6H),
10 2,25 (m, 2H), 2,04 (m, 6H), 1,49 (m, 2H), 0,98 (s, 6H).

EXEMPLO 26

Este exemplo foi preparado por substituição de o
EXEMPLO 1I e o EXEMPLO 1M pelo EXEMPLO 17B e EXEMPLO 3C,
respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ^1R (500 MHz, DMSO- d_6) δ
15 9,49 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H),
7,36 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,84
(m, 2H), 6,78 (d, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,12
(brs, 4H), 2,81 (brs, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,46 (s, 6H), 2,28
(s, 4H), 2,19 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,65 (m,
20 4H).

EXEMPLO 27A

Este exemplo foi preparado por substituição de N-
isopropiletilamina por pirrolidona no EXEMPLO 4D.

EXEMPLO 27B

25 Este exemplo foi preparado por substituição de o
EXEMPLO 4D pelo EXEMPLO 27A, no EXEMPLO 4E.

EXEMPLO 27C

Este exemplo foi preparado por substituição de o

EXEMPLO 1D pelo EXEMPLO 27B, no EXEMPLO 1I.

EXEMPLO 27D

Este exemplo foi preparado por substituição de o
EXEMPLO 1I e o EXEMPLO 1M pelo EXEMPLO 27C e EXEMPLO 3C,
5 respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ^1R (400 MHz, DMSO- d_6) δ
8,08 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,36 (m, 4H),
7,30 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,77
(d, 2H), 6,72 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,12
(brs, 4H), 2,97 (m, 6H), 2,76 (s, 1H), 2,28 (brs, 4H), 2,19,
10 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,82 (brs, 4H), 1,65
(m, 4H).

EXEMPLO 28

Este exemplo foi preparado por substituição de o
EXEMPLO 1M e o EXEMPLO 1I pelo EXEMPLO 2K e EXEMPLO 17B,
15 respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ^1R (500 MHz, DMSO- d_6) δ
9,59 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H),
7,36 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,21 (tt, 1H), 7,09 (d, 2H),
6,83 (d, 1H), 6,78 (d, 3H), 3,97 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,13
(brs, 4H), 2,90 (brs, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,28
20 (brs, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,42
(t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EXEMPLO 29

Este exemplo foi preparado por substituição do
EXEMPLO 1M e o EXEMPLO 1I pelo ácido 4-(4-(2-(4-clorofenil)
25 ciclo-1-enilmetil)piperazin-1-il)benzóico, preparado como
descrito no Pedido de Patente US 10/988.338 de comum
propriedade, e EXEMPLO 27C, respectivamente, no EXEMPLO 1N.
RMN ^1R (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,60 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H),

7,94 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,30 (t, 2H),
 7,20 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,77 (d, 3H), 3,99
 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,12 (brs, 4H), 2,80 (m, 5H), 2,76
 (s, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,31 (brs, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,89
 5 (m, 1H), 1,77 (brs, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,51 (m, 2H).

EXEMPLO 30A

Este exemplo foi preparado por substituição de o
 EXEMPLO 1H e o EXEMPLO 1D pelo EXEMPLO 2E e EXEMPLO 27B, no
 EXEMPLO 1I.

10

EXEMPLO 30B

Este exemplo foi preparado por substituição de o
 EXEMPLO 1I e EXEMPLO 1D pelo EXEMPLO 30A, no EXEMPLO 1N. RMN
¹R (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (brs, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,93
 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,21 (t,
 15 1H), 7,12 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,77 (d, 3H), 3,99 (m, 1H),
 3,26 (m, 2H), 3,12 (brs, 4H), 2,80 (m, 5H), 2,76 (s, 2H),
 2,27 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 1,99 (m, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,77
 (brs, 4H), 1,43 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

EXEMPLO 31

20

Este exemplo foi preparado por substituição de o
 EXEMPLO 1M e o EXEMPLO 1I pelo EXEMPLO 2K e EXEMPLO 30A,
 respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ¹R (400 MHz, DMSO-d₆) δ
 9,52 (brs, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H),
 7,36 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,81
 25 (d, 1H), 6,77 (d, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,12
 (brs, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,75 (m, 5H), 2,26 (m, 4H), 2,20
 (m, 2H), 1,99 (m, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,76 (brs, 4H), 1,42
 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EXEMPLO 32

Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 1M e o EXEMPLO 1I pelo ácido 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclo-1-enilmetil)piperazin-1-il)benzóico, preparado como
5 descrito no Pedido de Patente US 10/988.338 de comum propriedade, e EXEMPLO 30A, respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ¹R (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,50 (brs, 25 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,77 (d, 3H), 3,99
10 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,12 (brs, 4H), 2,80 (m, 5H), 2,76 (s, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,31 (brs, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,76 (brs, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,51 (m, 2H).

EXEMPLO 33

Este exemplo foi preparado por substituição de o
15 EXEMPLO 1I e o EXEMPLO 1M pelo EXEMPLO 4F e EXEMPLO 3C, respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ¹R (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,39-7,34 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,20 (tt, 1H), 7,13 (dt, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,70 (m, 1H), 3,99 (m, 1H),
20 3,37-3,26 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,68-2,53 (m, 2H), 2,34-2,13 (m, 10H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,66 (s, 4H), 1,13 (m, 6H).

EXEMPLO 34

Este exemplo foi preparado por substituição de o
25 EXEMPLO 1M e o EXEMPLO 1I pelo EXEMPLO 2K e EXEMPLO 27C, respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ¹R (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,53 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,40-7,34 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,20 (tt, 1H), 7,09 (d,

2H), 6,89 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,38-3,27 (m, 4H), 3,20-2,84 (m, 10H), 2,79 (s, 2H), 2,27 (s, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

5

EXEMPLO 35

Este exemplo foi preparado por substituição de o EXEMPLO 1M e o EXEMPLO 1I pelo EXEMPLO 3C e EXEMPLO 30A, respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ^1R (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,06 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 10 7,30 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,77 (d, 3H), 3,97 (m, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,78 (m, 6H), 2,27 (s, 4H), 2,18 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,76 (s, 4H), 1,66 (s, 4H).

EXEMPLO 36

15

Este exemplo foi preparado por substituição de o EXEMPLO 1M e o EXEMPLO 1I pelo EXEMPLO 2K e EXEMPLO 9A, respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ^1R (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,33 (m, 6H), 7,21 (m, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,78 (m, 3H), 3,99 20 (m, 1H), 3,14 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 3H), 2,58 (s, 6H), 2,28 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EXEMPLO 37

Este exemplo foi preparado por substituição de o 25 EXEMPLO 1M e o EXEMPLO 1I pelo EXEMPLO 2K e EXEMPLO 17B, respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ^1R (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,33 (m, 6H), 7,21 (m, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,78 (m, 3H), 3,99

(m, 1H), 3,14 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 3H), 2,58 (s, 6H), 2,28 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EXEMPLO 38

5 Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 1M e o EXEMPLO 1I pelo ácido 4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-1-piperazinil)benzóico, preparado como descrito no Pedido de Patente US 10/988.338 de comum propriedade, e EXEMPLO 17B, respectivamente, no EXEMPLO 1N. RMN ¹R (400
10 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,76 (d, 3H), 7,52 (d, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,16 (t, 2H), 6,96 (m, 3H), 4,25 (br, 2H), 4,12 (rn, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,10 (br, 8H), 2,74 (s, 6H), 2,10 (m, 2H).

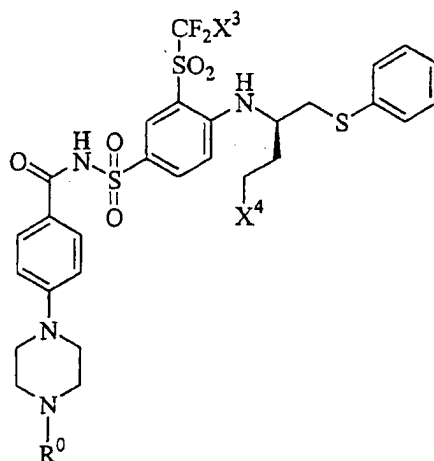
EXEMPLO 39

15 Este exemplo foi preparado por substituição do EXEMPLO 1M pelo ácido 4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-1-piperazinil)benzóico, preparado como descrito no Pedido de Patente US 10/988.338 de comum propriedade, no EXEMPLO 1N. RMN ¹R (400
20 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,76(d, 2H), 7,52 (m, 5H), 7,14 (m, 8H), 6,96 (m, 3H), 4,29 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,10 (m, 8H), 2,13 (m, 2H).

 O acima tem o objetivo de ilustrar a invenção sem ser limitativo. Variações e alterações óbvias para aquele
25 versado na técnica estão englobadas pelo escopo da invenção conforme definido nas reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

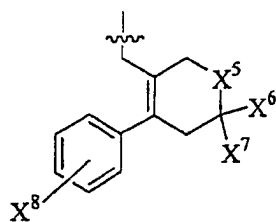
1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter a fórmula (II)



(II),

ou um sal terapeuticamente eficaz deste, em que X^3
5 é Cl ou F;

X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ila ou 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ila, e R^0 é



; em que

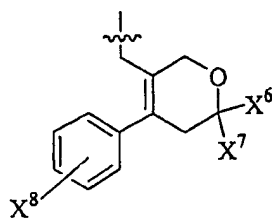
10 X^5 é CH_2 , $C(CH_3)_2$ ou CH_2CH_2 ;

X^6 e X^7 são ambos hidrogênio ou são ambos metila; e

X^8 é F, Cl, Br ou I; ou

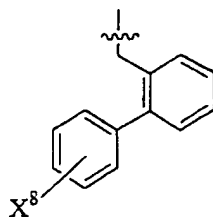
X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ ou 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ila, e R^0

15 é



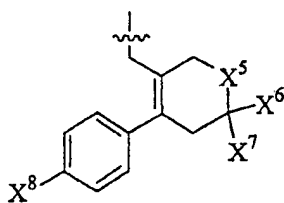
; ou

X^4 e $N(CH_3)_2$ ou morfolin-1-ila, e R^0 é



2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal terapeuticamente aceitável deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que C_3 é Cl ou F;

X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicciclo[2.2.1]heptan-1-ila ou 2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-ila, e R^0 é



; em que

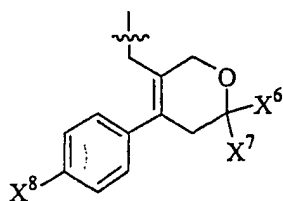
10 X^5 é CH_2 , $C(CH_3)_2$ ou CH_2CH_2 ;

X^6 e X^7 são ambos hidrogênio ou são ambos metila; e

X^8 é F, Cl, Br ou I; ou

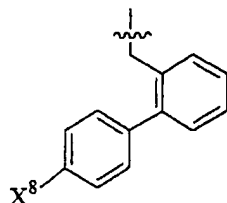
X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ ou 7-azabicciclo[2.2.1]hepan-1-ila, e

15 R^0 é



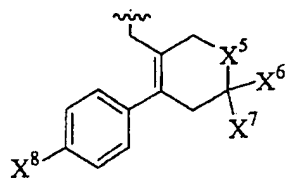
; ou

X^4 é $N(CH_3)_2$ ou morfolin-1-ila, e R^0 é



3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal terapeuticamente aceitável deste, **CARACTERIZADO** pelo
5 fato de que X_3 é Cl ou F;

X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ila ou 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ila, e R^0 é



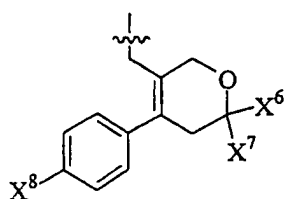
; em que X^5 é CH_2 , $C(CH_3)_2$ ou CH_2CH_2 ; X^6 e X^7

10 são ambos hidrogênio ou são ambos metila; e

X^8 é F, Cl, Br ou I.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal terapeuticamente eficaz deste, **CARACTERIZADO** pelo
fato de que X^3 é Cl ou F;

15 X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ila ou 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ila, e R^0 é

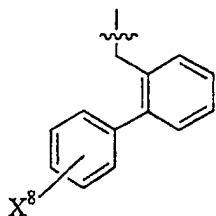


; em que X^6 e X^7 são ambos hidrogênio ou são ambos metila; e

X^8 é F, Cl, Br ou I.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal terapeuticamente eficaz deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X^3 é Cl ou F;

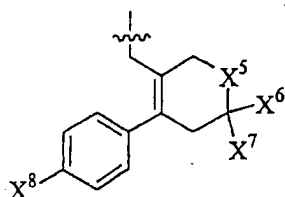
X^4 é $N(CH_3)_2$ ou morfolina; R^0 é



; e

X^8 é F, Cl, Br ou I.

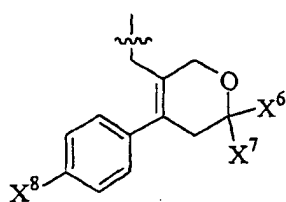
10 6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal terapeuticamente eficaz deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X^3 é F; X^4 é morfolin-1-il; R^0 é



, em que X^5 é $C(CH_3)_2$. X^6 e X^7 são ambos metila; e X^8 é Cl.

15 7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal terapeuticamente eficaz deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X^3 é Cl ou F;

X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ ou 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ila; R^0 é

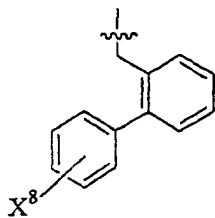


, em que X^6 e X^7 são ambos hidrogênio ou são ambos metila; e

X^8 é F, Cl, Br ou I.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal terapeuticamente eficaz deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X^3 é Cl ou F;

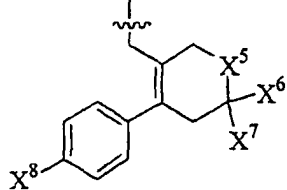
X^4 é $N(CH_3)_2$ ou morfolin-1-ila; R^0 é



; e

X^8 é F, Cl, Br ou I.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal terapeuticamente eficaz deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X^3 é Cl ou F; X^4 é morfolin-1-ila; R^0 é



, em que X^5 é $C(CH_3)_2$; X^6 e X^7 são ambos metila; e

X^8 é Cl.

10. Composição, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um excipiente e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto conforme definido na reivindicação 1.

11. Método para tratar câncer da bexiga, câncer do cérebro, câncer da mama, câncer da medula óssea, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, câncer colorretal,

câncer esofágico, câncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfóides de origem em célula T ou célula B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, câncer oral, câncer do ovário, câncer do pulmão de não pequena célula, câncer da próstata, câncer do pulmão de pequena célula ou câncer do baço em um paciente, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto conforme definido na reivindicação 1.

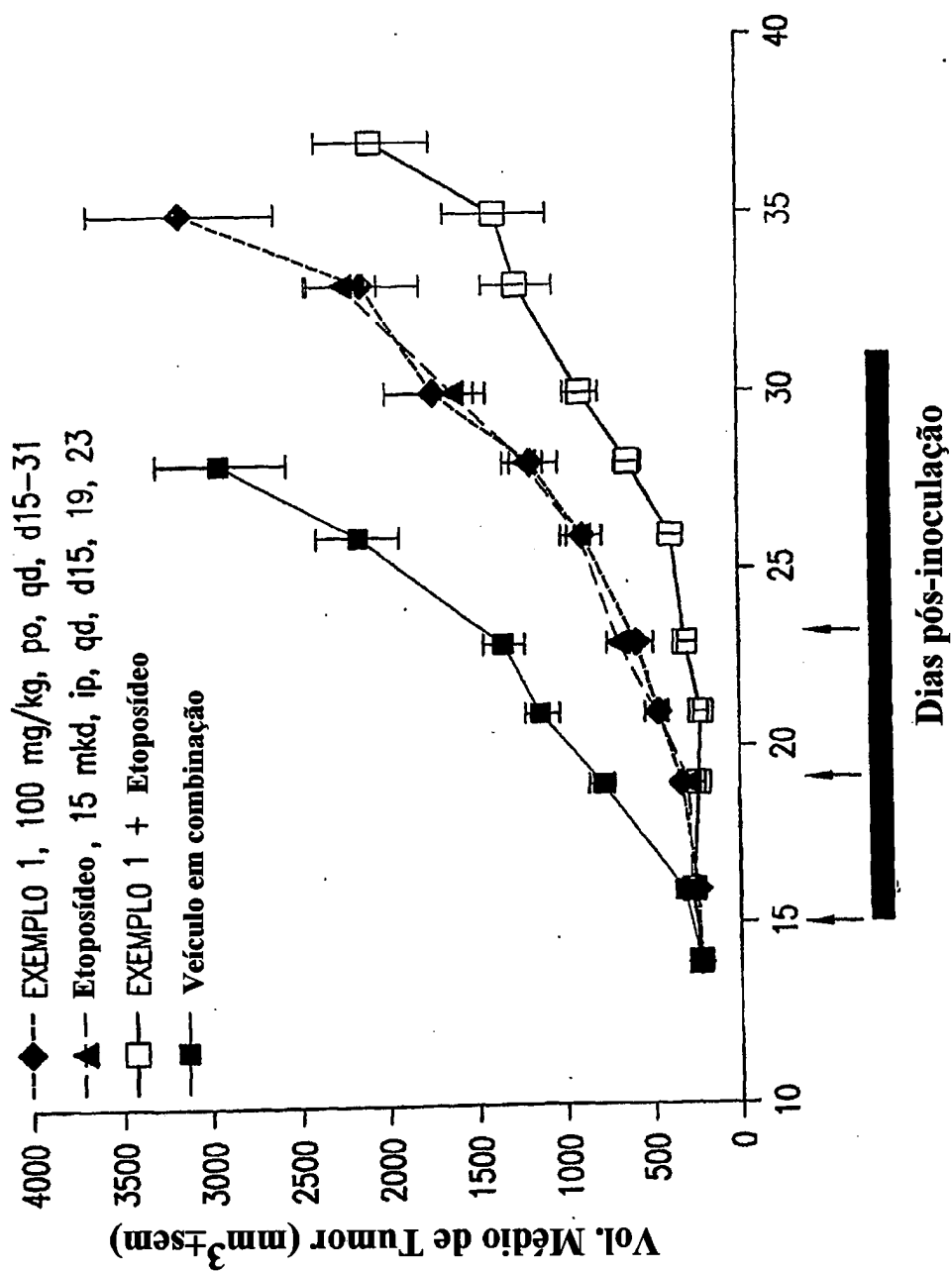


FIG.1

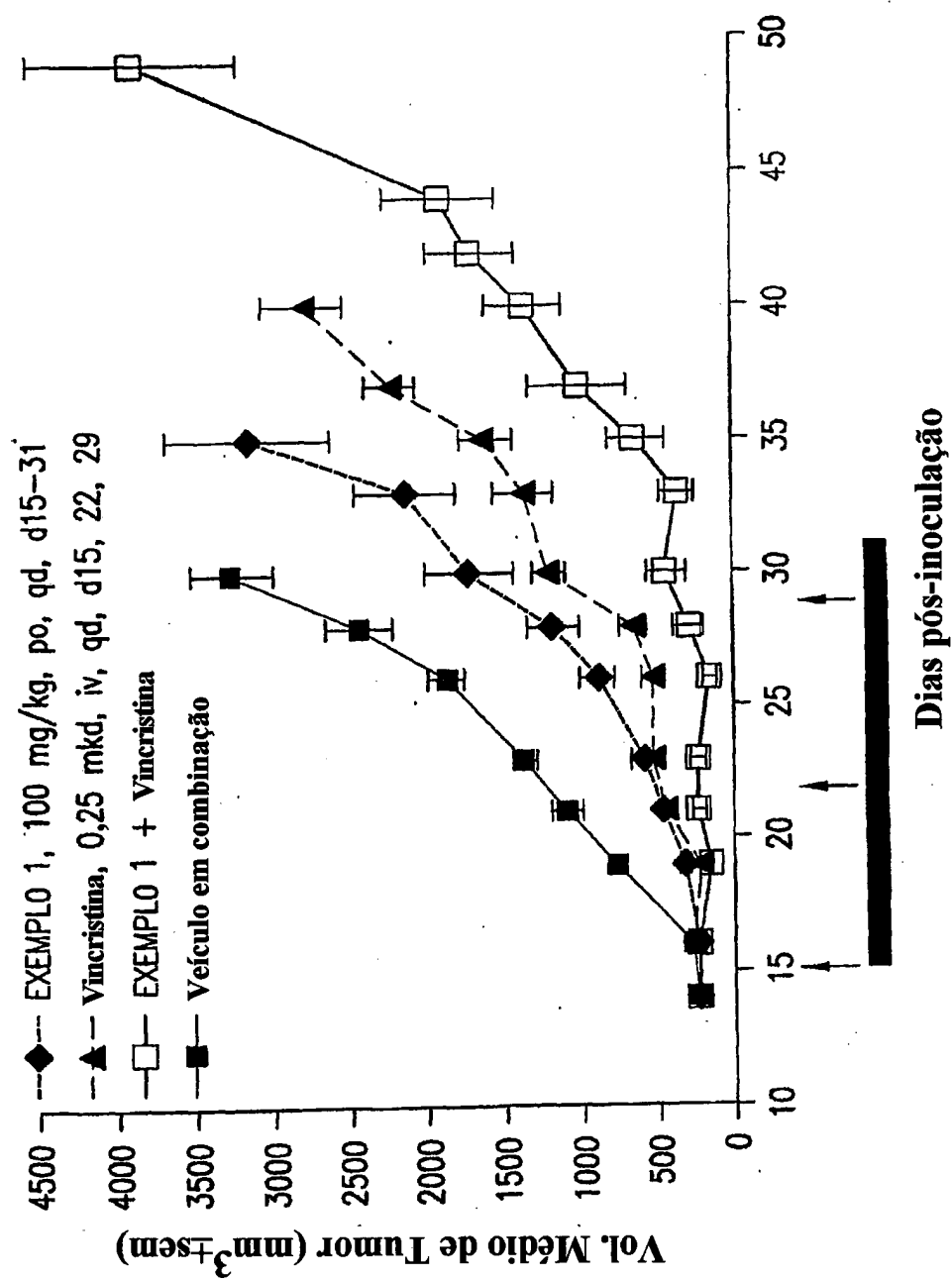


FIG.2

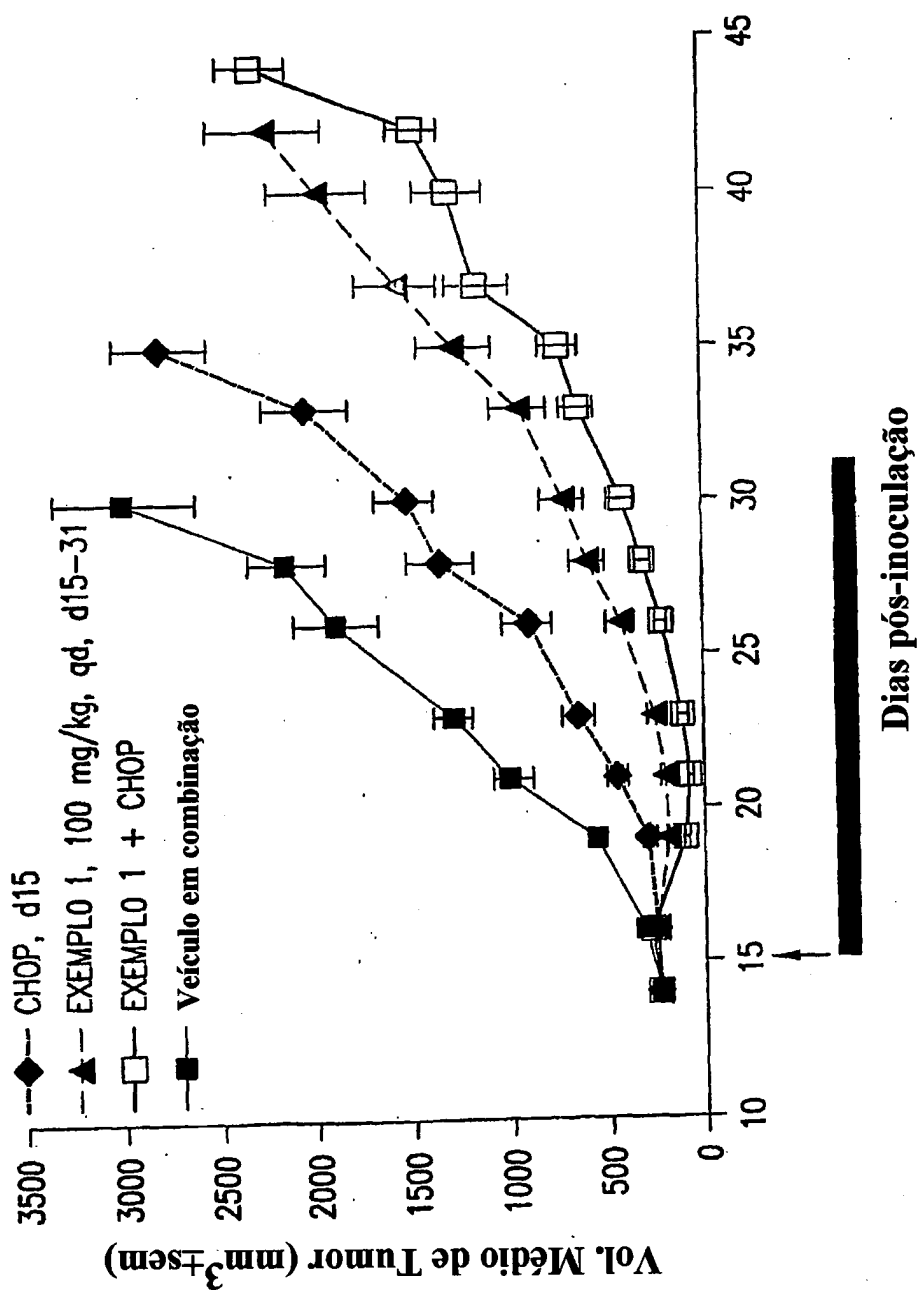
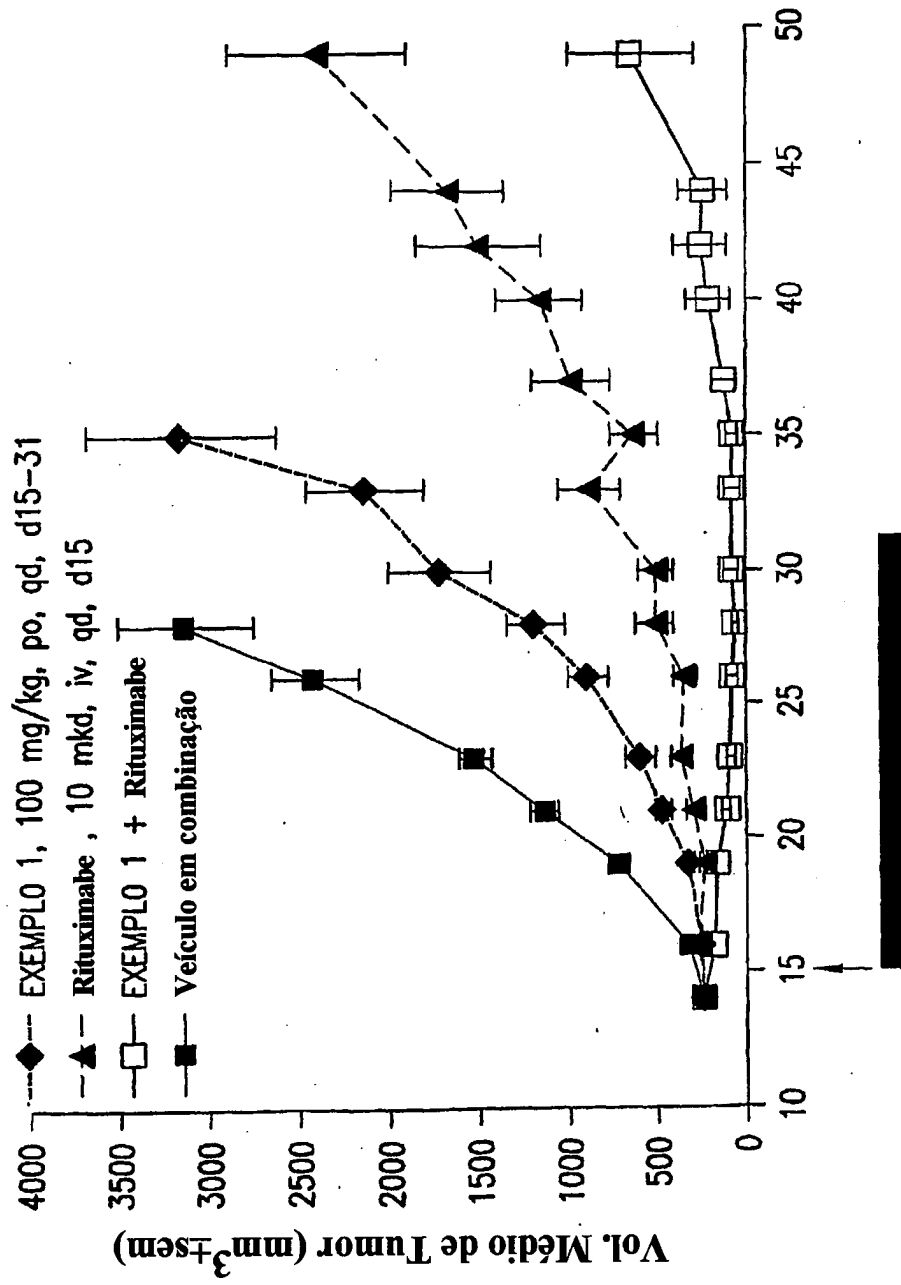


FIG.3



Dias pós-inoculação

FIG.4

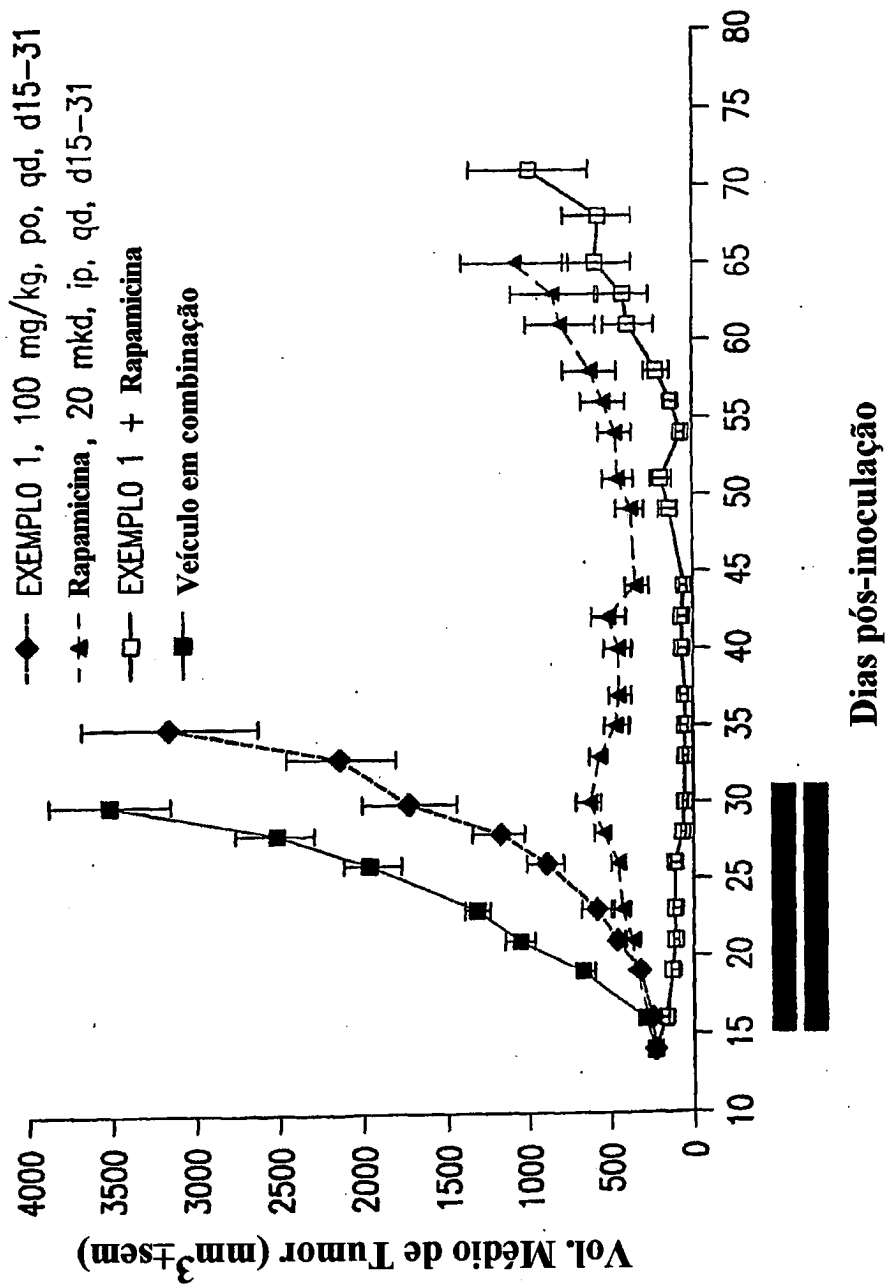
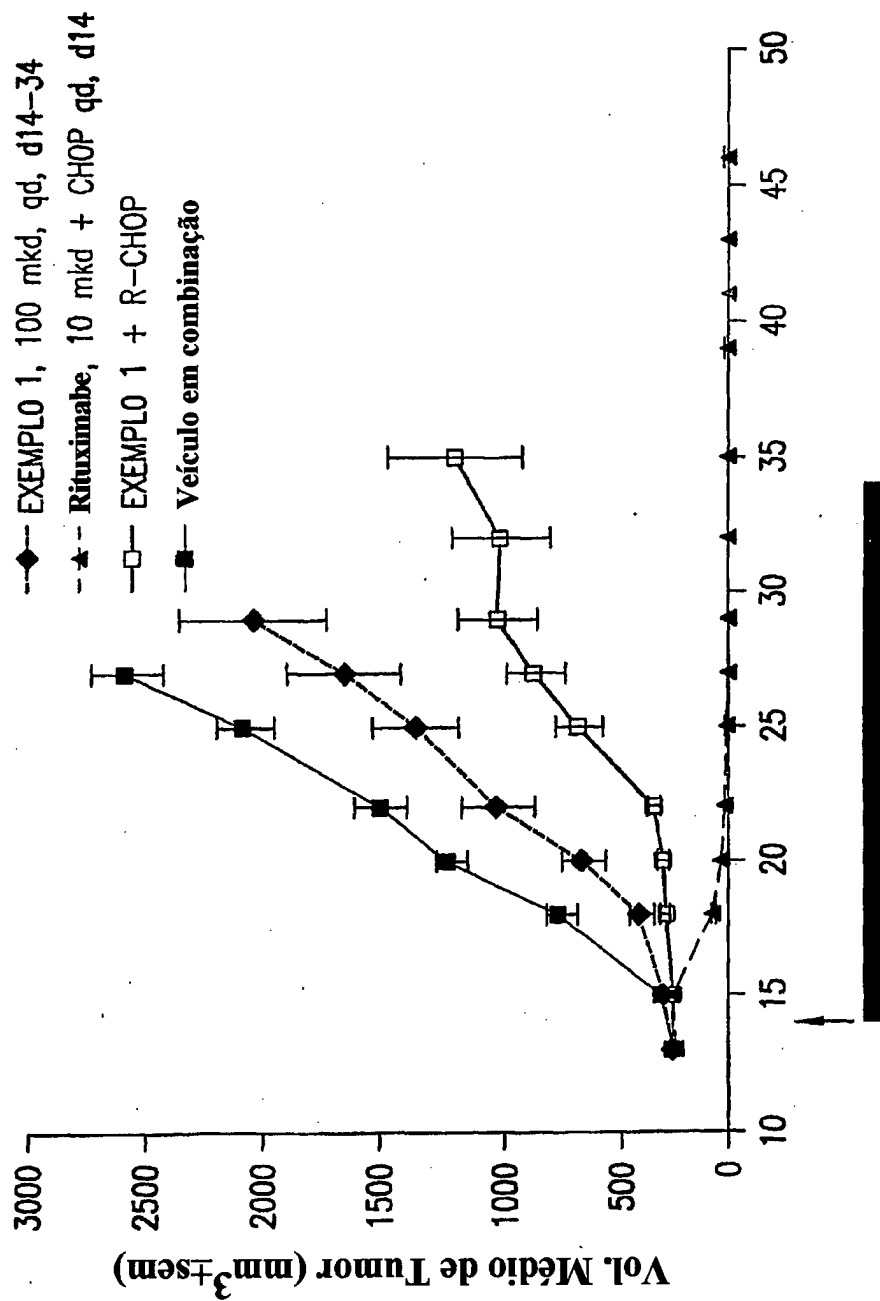


FIG.5



Dias pós-inoculação

FIG.6

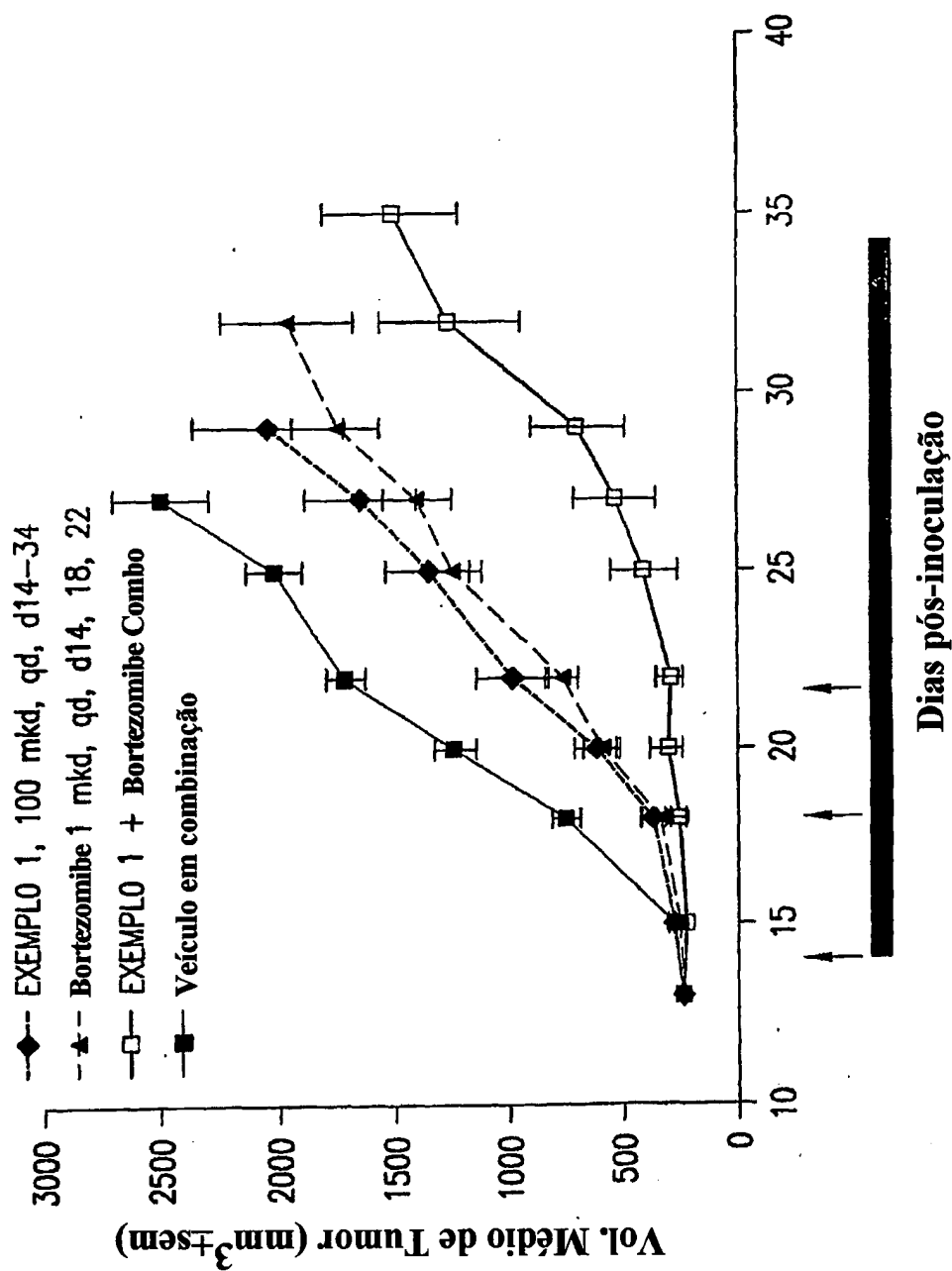


FIG.7

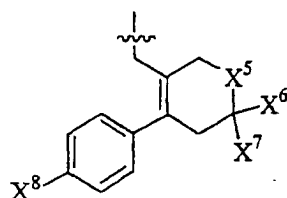
RESUMO

"PROMOTORES DE APOPTOSE"

São descritos compostos que inibem a atividade de membros de proteína da família antiapoptótica, composições
5 contendo os compostos e métodos para tratar doenças durante as quais ocorre expressão de um ou mais que um membro de proteína da família antiapoptótica.

Uma outra modalidade compreende compostos tendo a fórmula (II) e sais, pró-medicamentos, sais de pró-medicamentos e metabólitos farmacologicamente aceitáveis destes, em que X^3 é Cl ou F;

- 5 X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ila ou 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ila, e R^0 é

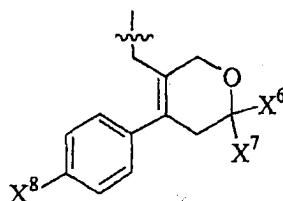


; em que

X^5 é CH_2 , $C(CH_3)_2$ ou CH_2CH_2 ;

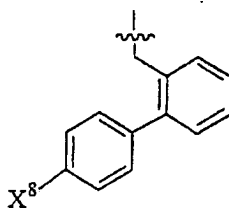
- 10 X^6 e X^7 são ambos hidrogênio ou são ambos metila; e X^8 é F, Cl, Br ou I; ou

X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ ou 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ila, e R^0 é



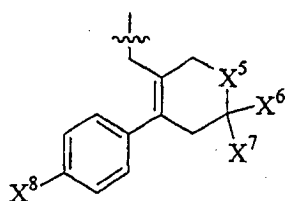
; ou

X^4 é $N(CH_3)_2$ ou morfolin-1-ila, e R^0 é



Ainda, uma outra modalidade compreende compostos tendo a fórmula (II), e sais, pró-medicamentos, sais de pró-medicamentos e metabólitos farmacologicamente aceitáveis destes, em que X^3 é Cl ou F;

- 5 X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ila ou 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ila, e R^0 é



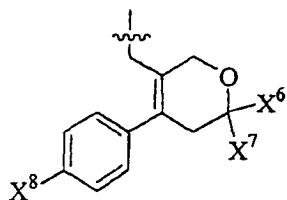
, em que X^5 é CH_2 , $C(CH_3)_2$ ou CH_2CH_2 , e X^6 e X^7 são ambos hidrogênio ou ambos metila; e

- 10 X^8 é F, Cl, Br ou I.

Ainda, uma outra modalidade compreende compostos tendo a fórmula (II), e sais, pró-medicamentos, sais de pró-medicamentos e metabólitos farmacologicamente aceitáveis destes, em que X^3 é Cl ou F;

- 15 X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, ou 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ila;

R^0 é

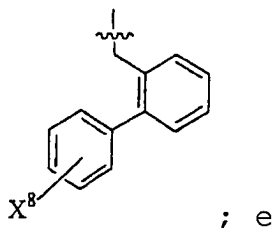


; em que X^6 e X^7 são ambos hidrogênio ou são ambos metila; e X^8 é F, Cl, Br ou I.

- 20 Ainda, uma outra modalidade compreende compostos tendo a fórmula (II), e sais, pró-medicamentos, sais de pró-medicamentos e metabólitos farmacologicamente aceitáveis destes, em que X^3 é Cl ou F;

X^4 é $N(CH_3)_3$ ou morfolin-1-ila;

R^0 é

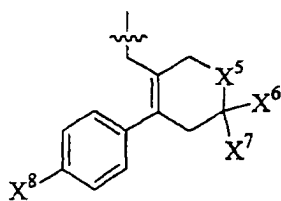


; e

X^8 é F, Cl, Br ou I.

Ainda, uma outra modalidade compreende um composto
5 tendo a fórmula (II), e sais, pró-medicamentos, sais de pró-
medicamentos e metabólitos farmacologicamente aceitáveis
deste, em que X^3 é F; X^4 é morfolin-1-ila;

R^0 é



, em que X^5 é $C(CH_3)_2$; X^6 e X^7 são ambos

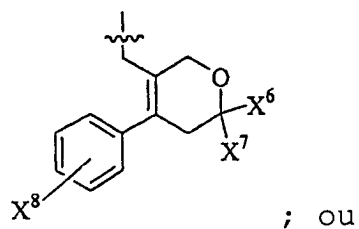
10 metila; e X^8 é Cl.

Ainda, uma outra modalidade compreende

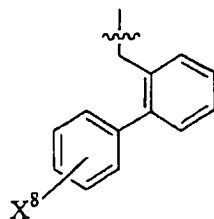
N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-cicloex-
1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-
(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-
15 ((trifluormetil) sulfonil)benzenossulfonamida,

3-((cloro(diflúor)metil) sulfonil)-N-(4-(4-((2-(4-
clorofenil)-4,4-dimetilcicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-
il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)
metil)propil)amino)benzenossulfonamida,

20 3-((cloro(diflúor)metil) sulfonil)-N-(4-(4-((2-(4-
clorofenil)-1-cicloex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)
benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)

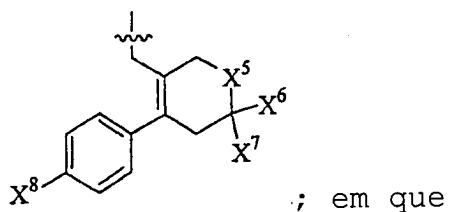


X^4 e $N(CH_3)_2$ ou morfolin-1-ila, e R^0 é

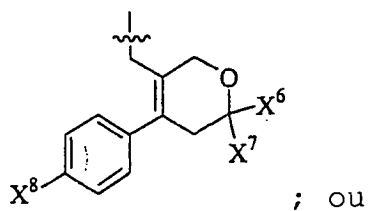


2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal terapeuticamente aceitável deste, **CARACTERIZADO** pelo
5 fato de que X^3 é Cl ou F;

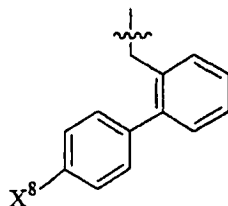
X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicciclo[2.2.1]heptan-1-ila ou 2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-ila, e R^0 é



10 X^5 é CH_2 , $C(CH_3)_2$ ou CH_2CH_2 ;
 X^6 e X^7 são ambos hidrogênio ou são ambos metila; e
 X^8 é F, Cl, Br ou I; ou
 X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ ou 7-azabicciclo[2.2.1]hepan-1-ila, e
 15 R^0 é

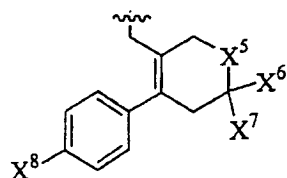


X^4 é $N(CH_3)_2$ ou morfolin-1-ila, e R^0 é



3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal terapeuticamente aceitável deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X^3 é Cl ou F;

X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ila ou 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ila, e R^0 é

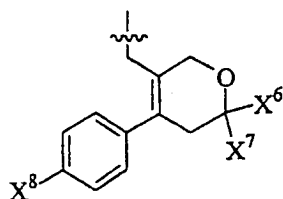


; em que X^5 é CH_2 , $C(CH_3)_2$ ou CH_2CH_2 ; X^6 e X^7 são ambos hidrogênio ou são ambos metila; e

X^8 é F, Cl, Br ou I.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal terapeuticamente eficaz deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X^3 é Cl ou F;

X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ ou 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ila e R^0 é

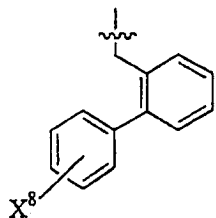


; em que X^6 e X^7 são ambos hidrogênio ou são ambos metila; e

X^8 é F, Cl, Br ou I.

5 Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal terapeuticamente eficaz deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X^3 é Cl ou F;

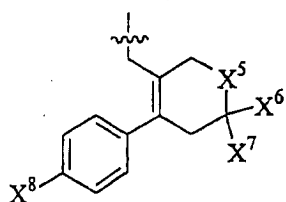
X^4 é $N(CH_3)_2$ ou morfolin-1-ila; R^0 é



; e

X^8 é F, Cl, Br ou I.

10 Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal terapeuticamente eficaz deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X^3 é F; X^4 é morfolin-1-il; R^0 é



, em que X^5 é $C(CH_3)_2$. X^6 e X^7 são ambos metila; e X^8 é Cl.

15 Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal terapeuticamente eficaz deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X^3 é Cl ou F;

X^4 é azepan-1-ila, morfolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ ou 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ila; R^0 é

20 é