

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2008.04.14	(73) Titular(es): THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN OFFICE OF TECHNOLOGY TRANSFER, UNIVERSITY OF MICHIGAN, 1600 HURON PARKWAY, 2NDFLOO ANN ARBOR, MI 48109- 2590 US
(30) Prioridade(s): 2007.04.13 US 923348 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2010.01.06	
(45) Data e BPI da concessão: 2014.07.02 193/2014	(72) Inventor(es): SHAOMENG WANG US YUEFENG PENG US HAIYING SUN US QIAN CAI US ZANETA NIKOLOVSKA-COLESKA US
	(74) Mandatário: ÁLVARO ALBANO DUARTE CATANA AVENIDA MARQUÊS DE TOMAR, Nº 44, 6º 1069-229 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **MIMÉTICOS BICÍCLICOS DIAZO DE SMAC E UTILIZAÇÕES DESTES**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A MIMÉTICOS BICÍCLICOS DIAZO DE SMAC QUE FUNCIONAM COMO INIBIDORES DO INIBIDOR DE PROTEÍNAS DE APOPTOSE. A INVENÇÃO REFERE-SE TAMBÉM À UTILIZAÇÃO DESTES MIMÉTICOS PARA INDUÇÃO DE MORTE CELULAR APOPTÓTICA E PARA SENSIBILIZAÇÃO DE CÉLULAS A INDUTORES DE APOPTOSE.

RESUMO

"MIMÉTICOS BICÍCLICOS DIAZO DE SMAC E UTILIZAÇÕES DESTES"

A invenção refere-se a miméticos bicíclicos diazo de Smac que funcionam como inibidores do inibidor de Proteínas de Apoptose. A invenção refere-se também à utilização destes miméticos para indução de morte celular apoptótica e para sensibilização de células a indutores de apoptose.

DESCRIÇÃO

"MIMÉTICOS BICÍCLICOS DIAZO DE SMAC E UTILIZAÇÕES DESTES"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo da Invenção

Esta invenção está no campo da química medicinal. Em particular, a invenção refere-se a miméticos conformacionalmente constrangidos da sequência N-terminal de Smac que funcionam como inibidores do Inibidor de Proteínas de Apoptose. A invenção refere-se também à utilização destes miméticos para indução ou sensibilização de células para a indução de morte celular apoptótica.

Técnica Relacionada

O fenótipo agressivo de células de cancro é o resultado de uma variedade de alterações genéticas e epigenéticas levando à desregulação de vias de sinalização intracelular (Ponder, *Nature* 411: 336 (2001)). O ponto em comum para todas as células de cancro, no entanto, é a sua incapacidade para executar um programa apoptótico, e a falta de apoptose apropriada devido a defeitos na maquinaria de apoptose normal é uma marca característica do cancro (Lowe et al., *Carcinogenesis* 21: 485 (2000)). A maioria das terapias actuais de cancro, incluindo agentes quimioterapêuticos, radiação e imunoterapia, funciona através da indução indirecta de apoptose em células de cancro. A incapacidade das células de cancro para executar um programa apoptótico devido a defeitos na maquinaria apoptótica normal é assim frequentemente associada a um

aumento na resistência à apoptose induzida por quimioterapia, radiação, ou imunoterapia. A resistência primária ou adquirida de cancro humano de diferentes origens a protocolos actuais de tratamento devido a defeitos de apoptose é um dos principais problemas na terapia de cancro actual (Lowe *et al.*, *Carcinogenesis* 21: 485 (2000); Nicholson, *Nature* 407: 810 (2000)). Assim, os esforços actuais e futuros para a concepção e o desenvolvimento de novas terapias moleculares anticancro específicas do alvo para melhorar a sobrevivência e a qualidade de vida de pacientes de cancro deve incluir estratégias que visem especificamente a resistência das células de cancro à apoptose. A este respeito, atingir reguladores negativos cruciais que desempenhem um papel central na inibição directa da apoptose em células de cancro representa uma estratégia terapêutica muito promissora para a concepção de novos fármacos anticancro.

Duas classes de reguladores negativos centrais de apoptose foram identificadas. A primeira classe de reguladores é a família de proteínas Bcl-2, tal como exemplificada por duas potentes moléculas anti-apoptóticas, proteínas Bcl-2 e Bcl-XL (Adams *et al.*, *Science* 281: 1322 (1998); Reed, *Adv. Pharmacol.* 41: 501 (1997); Reed *et al.*, *Adv. Pharmacol.* 41: 501 (1997); Reed *et al.*, *J. Cell. Biochem.* 60: 23 (1996)). As estratégias terapêuticas para atingir Bcl-2 e Bcl-XL em cancro para restaurar a sensibilidade das células de cancro e superar a resistência das células de cancro a apoptose têm sido extensivamente revistas (Adams *et al.*, *Science* 281: 1322 (1998); Reed, *Adv. Pharmacol.* 41: 501 (1997); Reed *et al.*, *J. Cell. Biochem.* 60: 23 (1996)). Vários laboratórios estão interessados na concepção de inibidores de pequena molécula de Bcl-2 e Bcl-XL.

A segunda classe de reguladores negativos centrais de apoptose é o inibidor de proteínas de apoptose (IAP) (Deveraux *et al.*, *Genes Dev.* 13: 239 (1999); Salvesen *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 3: 401 (2002)). Esta classe inclui proteínas tais como XIAP, cIAP-1, cIAP-2, ML-IAP, HIAP, KIAP, TSIAP, NAIP, survivina, livina, ILP-2, apolone e BRUCE. As proteínas IAP suprimem potencialmente a apoptose induzida por uma grande variedade de estímulos apoptóticos, incluindo agentes quimioterapêuticos, radiação e imunoterapia em células de cancro.

IAP ligado ao X (XIAP) é o inibidor mais potente em supressão de apoptose entre todos os membros IAP (Holcik *et al.*, *Apoptosis* 6:253 (2001); LaCasse *et al.*, *Oncogene* 17:3247 (1998); Takahashi *et al.*, *J. Biol. Chem.* 273: 7787 (1998); Deveraux *et al.*, *Nature* 388: 300 (1997); Sun *et al.*, *Nature* 401: 818 (1999); Deveraux *et al.*, *EMBO J.* 18: 5242 (1999); Asselin *et al.*, *Cancer Res.* 61: 1862 (2001)). XIAP desempenha um papel chave na regulação negativa da apoptose tanto nas vias mediadas por receptores de morte como mediadas por mitocôndrias. XIAP funciona como um potente inibidor endógeno de apoptose ligando-se directamente e fortemente inibindo três membros da família de enzimas caspases, caspase-3, 7, e 9 (Takahashi *et al.*, *J. Biol. Chem.* 273: 7787 (1998); Deveraux *et al.*, *Nature* 388: 300 (1997); Sun *et al.*, *Nature* 401: 818 (1999); Deveraux *et al.*, *EMBO J.* 18: 5242 (1999); Asselin *et al.*, *Cancer Res.* 61: 1862 (2001); Riedl *et al.*, *Cell* 104: 791 (2001); Chai *et al.*, *Cell* 104: 769 (2001); Huang *et al.*, *Cell* 104: 781 (2001)). XIAP contém três domínios de repetição de baculovírus inibidores de apoptose (BIR), bem como um dedo RING C-terminal. O terceiro domínio BIR (BIR3)

dirige-se selectivamente a caspase-9, a caspase iniciadora na via mitocondrial, enquanto a região ligadora entre BIR1 e BIR2 inibe tanto a caspase-3 como a caspase-7 (Salvesen *et al.* *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 3: 401 (2002)). Embora a ligação a XIAP impeça a activação de todas as três caspases, é aparente que a interacção com a caspase-9 é a mais crítica para a sua inibição da apoptose (Ekert *et al.*, *J. Cell Biol.* 152: 483 (2001); Srinivasula *et al.*, *Nature* 410: 112 (2001)). Como XIAP bloqueia a apoptose na fase efectora a jusante, um ponto em que convergem múltiplas vias de sinalização, estratégias para atingir XIAP podem revelar-se especialmente eficazes para superar a resistência das células de cancro a apoptose (Fulda *et al.* *Nature Med.* 8: 808 (2002); Arnt *et al.*, *J. Biol. Chem.* 277: 44236 (2002)).

Embora o papel exacto de XIAP em cada tipo de cancro esteja longe de estar completamente compreendido, há evidências que indicam que XIAP é amplamente sobre-expressa em muitos tipos de cancro e pode ter um papel importante na resistência das células de cancro a uma variedade de agentes terapêuticos actuais (Holcik *et al.*, *Apoptosis* 6: 253 (2001); LaCasse *et al.*, *Oncogene* 17: 3247 (1998)).

Verificou-se que a proteína XIAP é expressa na maioria das linhas celulares de cancro humano NCI 60 (Tamm *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 6: 1796 (2000)). A análise de amostras de tumores em 78 pacientes não tratados mostrou anteriormente que aqueles com níveis mais baixos de XIAP tiveram uma sobrevivência significativamente maior (Tamm *et al.* *Clin. Cancro Res.* 6: 1796 (2000)). Verificou-se que XIAP é expressa em glioma maligno humano (Wagenknecht *et al.*, *Cell Death Differ.* 6: 370 (1999); Fulda *et al.*, *Nature Med.* 8:

808 (2002)). Verificou-se que XIAP é expressa em células de cancro da próstata humano e bloqueia a apoptose relacionada com ligando Apo2/factor de necrose tumoral induzindo apoptose mediada por ligando de células de cancro da próstata na presença de activação mitocondrial (McEleny *et al.*, *Prostate* 51: 133 (2002); Ng *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 1: 1051 (2002)). XIAP é sobre-expressa em cancro do pulmão de células não pequenas (NSCLC) em pacientes e tem sido implicada na patogénese de NSCLC (Hofmann *et al.*, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 128: 554 (2002)). A expressão de XIAP e a falta de sub-regulação de XIAP após tratamento com cisplatina foram implicadas na resistência à cisplatina de cancro do ovário humano (Li *et al.*, *Endocrinology* 142: 370 (2001); Cheng *et al.*, *Drug Resist. Update* 5: 131 (2002)). Tomados em conjunto, estes dados sugerem que XIAP pode desempenhar um papel importante na resistência de vários cancros humanos a agentes terapêuticos actuais.

A integridade da parede dos vasos sanguíneos é essencial para a homeostasia vascular e a função dos órgãos. Um equilíbrio dinâmico entre a sobrevivência e a apoptose das células endoteliais contribui para esta integridade durante o desenvolvimento vascular e a angiogénese patológica. Foi demonstrado que cIAP-1 é essencial para a manutenção da sobrevivência das células endoteliais e a homeostasia dos vasos sanguíneos durante o desenvolvimento vascular (Santoro *et al.*, *Nature Genetics*, 39: 1397 (2007)). Como tal, cIAP-1 pode desempenhar um papel importante no controlo de angiogénese e na homeostasia dos vasos sanguíneos durante a embriogénese, regeneração e tumorigénese.

A apoptose não é um processo único, em vez disso está envolvida com várias vias de sinalização diferentes, por vezes interligadas, conduzindo à degradação da célula. As vias envolvidas numa forma particular de apoptose dependem de muitos factores, tais como o insulto ou insultos que iniciam o processo. Outros factores incluem a activação ou sobre-activação de receptores específicos, tais como a activação de receptores de "morte" através de factor de necrose tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$), ligando de indução de apoptose relacionado com o factor de necrose tumoral (TRAIL ou Apo2L), ou ligando FAS. Outro factor determinante é o tipo de célula que está envolvido, uma vez que se mostram diferentes vias de sinalização para as chamadas células de tipo I e tipo II após activação do receptor de Fas ou $\text{TNF}\alpha$.

Mostrou-se que TRAIL (Apo2L) é um indutor selectivo e potente de apoptose em células de cancro (mas não em células normais) após ligação a qualquer um dos dois receptores de TRAIL pró-apoptóticos, TRAIL-R1 (ou DR4) (Pan *et al.*, *Science* 276: 111 (1997)) ou TRAIL-R2 (KILLER, ou DR5) (Wu *et al.*, *Nat. Genet.* 17: 141-143 (1997); Pan *et al.*, *Science* 277: 815 (1997); Walczak *et al.*, *EMBO J.* 16: 5386 (1997)). A activação dos receptores de morte pró-apoptóticos por TRAIL induz a formação de complexo de sinalização indutor de morte (DISC), que consiste no receptor FADD como um adaptador (Kischkel *et al.*, *Immunity* 12: 611 (2000); Kuang *et al.*, *J. Biol. Chem.* 275: 25065 (2000)), e caspase-8 como uma caspase iniciadora. Uma vez formado o DISC, a caspase-8 é auto-processada e activada através de proximidade induzida (Medema *et al.*, *EMBO J.* 16: 2794 (1997); Muzio *et al.*, *J. Biol. Chem.* 273: 2926 (1998)).

TRAIL tem gerado grande interesse como um potencial terapêutico de cancro (French *et al.*, *Nat. Med.* 5: 146 (1999)), devido a atingir selectivamente células de cancro, enquanto a maioria das células normais parece ser resistente a TRAIL (Ashkenazi *et al.*, *Science* 281: 1305 (1998); Walczak *et al.*, *Nat. Med.* 5: 157 (1999)). A administração sistémica de TRAIL provou ser segura e eficaz a matar tumores xenoenxertados da mama ou do cólon e a prolongar a sobrevivência em ratinhos (Walczak *et al.* *Nat. Med.* 5: 157 (1999)). Embora TRAIL possa matar especificamente muitos tipos de células de cancro, muitos outros exibem resistência a TRAIL (Kim *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 6: 335 (2000); Zhang *et al.*, *Cancer Res.* 59: 2747 (1999)). Além disso, células de cancro foram mortas através da aplicação de anticorpos (monoclonais ou policlonais) que reconhecem especificamente TRAIL-R1 ou TRAIL-R2.

Numerosos mecanismos foram identificados como potenciais factores responsáveis pela resistência a TRAIL. Tais mecanismos existem a vários níveis, incluindo ao nível do receptor, ao nível das mitocôndrias, ao nível pós-mitocôndria e ao nível de DISC. Por exemplo, a perda de expressão de caspase-8 (Teitz *et al.*, *Nat. Med.* 6: 529 (2000); Griffith *et al.*, *J. Immunol.* 161: 2833 (1998)), ou a elevada expressão da proteína inibidora de FLICE celular (cFLIP) (Kim *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 6: 335 (2000); Zhang *et al.*, *Cancer Res.* 59: 2747 1999; Kataoka *et al.*, *J. Immunol.* 161: 3936 (1998)) torna as células de cancro resistentes a TRAIL. Yeh *et al.* mostraram que fibroblastos embrionários de ratinho deficientes em cFLIP são particularmente sensíveis a apoptose medida por receptores (Yeh *et al.*, *Immunity* 12: 533 (2000)). São conhecidas várias variantes de processamento de cFLIP, incluindo uma

variante de processamento curta, cFLIP-S, e uma variante de processamento mais longa, cFLIP-L. Mostrou-se que fibroblastos embrionários de ratinho deficientes em cFLIP se tornam resistentes a apoptose induzida por TRAIL em resultado de transdução mediada por retrovírus de cFLIP-S (Bin *et al.*, *FEBS Lett.* 510: 37 (2002)).

Embora TRAIL represente um candidato potencialmente promissor para activação de receptor de morte selectiva para tumores (isto é, induz apoptose de preferência em células tumorais mas não em tecidos normais), muitas células de cancro são resistentes a fármacos indutores de apoptose, tal como discutido acima. Como resultado, o tratamento com tais fármacos requer frequentemente co-tratamento com irradiação e/ou químicos citotóxicos para alcançar um efeito terapêutico. No entanto, tanto a radiação como a quimioterapia têm efeitos secundários significativos, e são geralmente, se possível, evitados.

Assim, existe a necessidade de um agente que possa selectivamente e eficazmente sensibilizar células tumorais a fármacos selectivos indutores de apoptose tais como TRAIL ou anticorpos de receptores de TRAIL, sem também sensibilizar células normais circundantes. Um tal agente também seria útil para reduzir ou prevenir a resistência a fármacos normalmente associada ao uso de fármacos de cancro apoptóticos mediados por receptores, melhorando assim a sua eficácia e eliminando a necessidade de terapias de combinação.

Recentemente, Smac/DIABLO (activador secundário de caspases derivado de mitocôndrias) foi identificado como uma proteína libertada a partir de mitocôndrias para o citosol

em resposta a estímulos apoptóticos (Budihardjo *et al.*, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 15: 269 (1999); Du *et al.*, *Cell* 102: 33 (2000)). Smac é sintetizado com uma sequência de direccionamento mitocondrial N-terminal que é removida proteoliticamente durante a maturação no polipéptido maduro. Mostrou-se que Smac interage directamente com XIAP e outras IAP e destrói a sua ligação às caspases e facilita a activação de caspases. Smac é um potente inibidor endógeno de XIAP.

Estruturas tridimensionais (3D) experimentais de alta resolução do domínio BIR3 de XIAP em complexo com a proteína e o péptido Smac foram recentemente determinadas (Sun *et al.*, *J. Biol. Chem.* 275: 36152 (2000); Wu *et al.*, *Nature* 408: 1008 (2000)) (Figura 1). O tetrapéptido N-terminal de Smac (Ala-Val-Pro-Ile, ou AVPI (SEQ ID NO:1)) reconhece um sulco na superfície do domínio BIR3 de XIAP através de várias interacções de pontes de hidrogénio e de contactos de van der Waals. Também se demonstrou que a interacção entre BIR3 e a caspase-9 envolve quatro resíduos (Ala-Thr-Pro-Phe, ou ATPF (SEQ ID NO:2)) no terminal amino da subunidade pequena da caspase-9 no mesmo sulco na superfície do domínio BIR3. Vários estudos recentes demonstraram de forma convincente que Smac promove a actividade catalítica de caspase-9 através da competição com a caspase-9 pelo mesmo sulco de ligação na superfície do domínio BIR3 (Ekert *et al.*, *J. Cell Biol.* 152: 483 (2001); Srinivasula *et al.*, *Nature* 410: 112. (2001)).

Ao contrário da maioria das interacções proteína-proteína, a interacção Smac-XIAP é mediada apenas por quatro resíduos de aminoácidos na proteína Smac e um sulco superficial bem definido no domínio BIR3 de XIAP. O valor de K_d do péptido

de Smac AVPI (SEQ ID NO:1) para BIR3 de XIAP ($K_d = 0,4 \mu\text{M}$) é essencialmente o mesmo que o da proteína madura Smac ($K_d = 0,42 \mu\text{M}$). Este local de interacção bem definido é ideal para a concepção de pequenas moléculas não peptídicas, semelhantes a fármacos que imitem a ligação de Smac a XIAP.

Mostrou-se recentemente que um péptido de Smac permeável nas células, que consiste nos primeiros quatro resíduos de aminoácidos (AVPI (SEQ ID NO:1)) do terminal N de Smac preso a um péptido transportador para facilitar a distribuição intracelular, sensibiliza várias células tumorais *in vitro* e células de glioma maligno *in vivo* para apoptose induzida por ligação a receptores de morte ou fármacos citotóxicos (Fulda et al. *Nature Med.* 8: 808 (2002)). É importante notar que este péptido de Smac aumentou fortemente a actividade anti-tumoral de Apo2L/TRAIL num modelo de xenoenxerto de glioma maligno intracraniano *in vivo*. A erradicação completa de tumores estabelecidos e a sobrevivência dos ratinhos apenas foram conseguidas através de tratamento combinado com péptidos de Smac e Apo2L/TRAIL. De importância, o péptido de Smac não tem toxicidade detectável no tecido normal do cérebro.

Um segundo estudo independente recente mostrou também que péptidos consistindo nos primeiros quatro a oito resíduos de aminoácidos do terminal N de Smac presos a um péptido transportador diferente aumentaram a indução de apoptose e os efeitos anti-proliferativos a longo prazo de diversos fármacos quimioterapêuticos, incluindo paclitaxel, etopósido, SN-38, e doxorubicina em MCF-7 e outras linhas celulares de cancro da mama humano (Arnt et al., *J. Biol. Chem.* 277: 44236 (2002)). Este estudo mostrou

conclusivamente que XIAP e cIAP-1 são os alvos moleculares primários para estes péptidos nas células.

Um terceiro estudo demonstrou que um péptido de Smac dos primeiros sete resíduos N-terminais presos a poliarginina restaurou a actividade do apoptossoma e reverteu a resistência à apoptose de células de cancro do pulmão de células não pequenas H460 (Yang *et al.*, *Cancer Res.* 63: 831 (2003)). Mostrou-se que XIAP é responsável pelo defeito na actividade do apoptossoma e na supressão da actividade da caspase em células H460. Quando utilizado em combinação com quimioterapia, o péptido de Smac permeável nas células regrediu o crescimento de tumores *in vivo* com pouca toxicidade em murídeo. Tomados em conjunto, estes estudos independentes recentes sugerem fortemente que um mimético de Smac permeável nas células, potente e estável, pode ter grande potencial terapêutico para o tratamento de cancro da mama humano e de outros tipos de cancro.

Os inibidores baseados em péptidos são ferramentas úteis para elucidar a função anti-apoptótica dos IAP e o papel dos IAP na resposta das células de cancro a agentes quimioterapêuticos. Mas os inibidores baseados em péptidos têm em geral limitações intrínsecas como agentes terapêuticos potencialmente úteis. Estas limitações incluem a sua fraca permeabilidade nas células e fraca estabilidade *in vivo*. De facto, nestes três estudos publicados utilizando inibidores peptídicos baseados em Smac, os péptidos tiveram de ser fundidos com péptidos transportadores para os tornar relativamente permeáveis nas células.

WO2005069894 e WO2006010118 descrevem ambos miméticos de Smac conformacionalmente constrangidos que funcionam como inibidores de IAP. Estas divulgações relacionam-se também com a utilização destes miméticos para indução de morte celular apoptótica e para sensibilização de células a indutores de apoptose.

Para superar as limitações intrínsecas dos inibidores baseado em péptidos, a presente invenção envolve a concepção de miméticos de Smac conformacionalmente constrangidos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É geralmente aceite que a incapacidade das células de cancro ou das suas células de suporte para sofrer apoptose em resposta a lesões genéticas ou exposição a indutores de apoptose (tais como agentes anticancro e radiação) é um factor importante no aparecimento e na progressão do cancro. Pensa-se que a indução de apoptose em células de cancro ou nas suas células de suporte (p. ex., células neovasculares na vasculatura do tumor) seja um mecanismo universal de acção para virtualmente todos os fármacos terapêuticos de cancro eficazes ou terapias de radiação no mercado ou na prática actualmente. Uma razão para a incapacidade de uma célula sofrer apoptose é o aumento da expressão e acumulação de IAP.

A presente invenção contempla que a exposição de animais sofrendo de cancro ou outros distúrbios hiperproliferativos ou doenças associadas a desregulação de apoptose a quantidades terapêuticamente eficazes de um ou mais fármacos (p. ex., pequenas moléculas) que inibam a

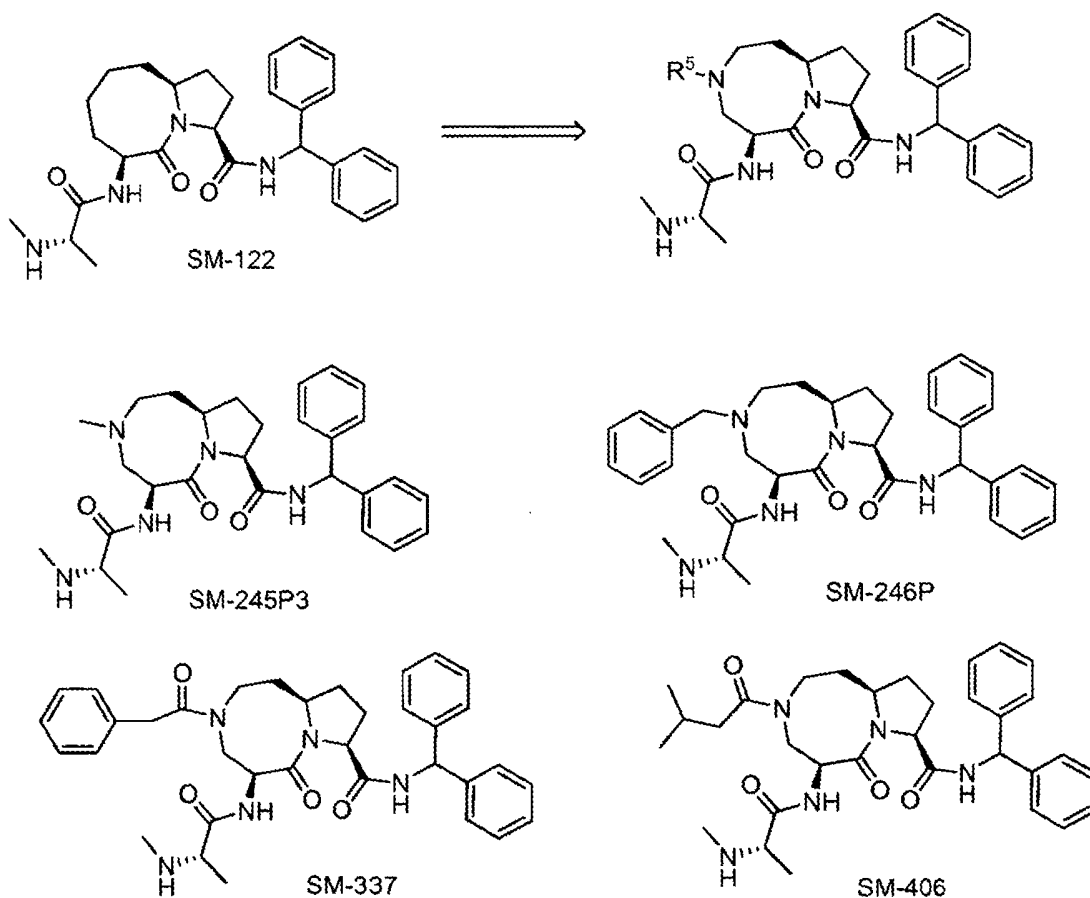
função ou as funções dos IAP, matará as células doentes ou de suporte definitivas (as células cuja sobrevivência continuada é dependente da hiperactividade ou sobre-expressão de IAP) e/ou tornará tais células numa população mais susceptível à actividade de indução de morte celular de fármacos terapêuticos de cancro ou terapias de radiação. A presente invenção contempla que inibidores de IAP satisfazem uma necessidade não satisfeita para o tratamento de vários tipos de cancro, quando administrados como monoterapia para induzir apoptose em células de cancro dependentes da função de IAP, ou quando administrados numa relação temporal com outros fármacos terapêuticos de cancro de indução de morte celular ou terapias de radiação de modo a tornar uma grande proporção das células de cancro ou células de suporte susceptíveis à execução do programa de apoptose em comparação com a correspondente proporção de células num animal tratado apenas com o fármaco terapêutico de cancro ou terapia de radiação sozinhos.

A presente invenção contempla também que o tratamento de animais sofrendo de doenças associadas a células endoteliais (p. ex., angiogénese tumoral, retinopatias e aterosclerose) com quantidades terapeuticamente eficazes de um ou mais fármacos (p. ex., pequenas moléculas) que inibem a função ou funções dos IAP (p. ex., cIAP-1), pode evitar ou inibir a angiogénese e perturbar a homeostasia dos vasos sanguíneos durante o desenvolvimento vascular em condições patológicas. Distúrbios particulares que podem ser tratados com os compostos da invenção incluem degeneração macular, artrite reumatóide, psoríase, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, rejeição de enxerto da córnea, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolenticular, rubeose, Síndrome de Osler-Webber, angiogénese do

miocárdio, neovascularização de placas, telangiectasia, articulações de hemofílicos, angiofibroma, granulação de feridas, aderências intestinais, aterosclerose, esclerodermia e cicatrizes hipertróficas.

Os requerentes verificaram que a inserção de NR⁵ no sistema de anéis bicíclico tem certa influência inesperada na ligação a XIAP em comparação com os análogos carbocíclicos (p. ex., SM-122) (Quadro 1). Por exemplo, a afinidade de ligação a BIR3 de XIAP e a actividade celular nas linhas celulares de cancro MDA-MB-231 e SK-OV-3 de SM-245P3 (R⁵ = Me) e SM-246P (R⁵ = Bn) são inferiores às de SM-122. Surpreendentemente, a afinidade de ligação a BIR3 de XIAP e a actividade celular nas linhas celulares de cancro MDA-MB-231 e SK-OV-3 de SM-337 (R⁵ = COCH₂Ph) e SM-406 (R⁵ = COCH₂CH(CH₃)₂) são iguais ou melhores que as de SM-122. Além de certas propriedades biológicas, os Requerentes verificaram que SM-406 e outros análogos relacionados apresentam uma inesperada melhoria na biodisponibilidade oral relativamente a SM-122.

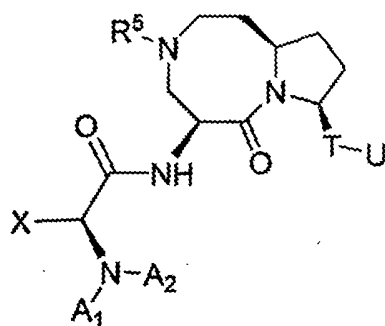
Quadro 1



Os requerentes verificaram também que os compostos da presente invenção quando combinados com outros agentes anticâncer (p. ex., Tykerb®, Taxotere, gemcitabina, mitoxantrona, etopósido) apresentam melhorias inesperadas na actividade *in vitro* em linhas celulares de cancro. Além disso, os Requerentes verificaram que os compostos da presente invenção quando combinados com outros agentes anticâncer (p. ex., Tykerb®, Taxotere, gemcitabina) apresentam reduções surpreendentes no volume médio do tumor em modelos de xenoinxerto de cancro *in vivo*. Assim, em certas formas de realização da invenção, o tratamento de combinação de animais com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção e um curso de um agente anticâncer ou radiação produz uma maior resposta do tumor e benefício clínico em tais animais, em comparação

com os tratados com o composto ou os fármacos anticancro/radiação sozinhos. De outra forma, como os compostos da presente invenção baixam o limiar apoptótico de todas as células que expressam IAP, a proporção das células que executam com sucesso o programa de apoptose em resposta à actividade de indução de apoptose de fármacos anticancro/radiação é aumentada. Alternativamente, os compostos da presente invenção podem ser utilizados para permitir a administração de uma dose inferior, e portanto menos tóxica e mais tolerável, de um agente anticancro e/ou radiação para produzir a mesma resposta do tumor/benefício clínico que a dose convencional do agente anticancro/radiação sozinho. Uma vez que as doses para todos os fármacos anticancro aprovados e tratamentos de radiação são conhecidas, a presente invenção contempla as várias combinações destas com os compostos da presente invenção. Também, uma vez que os compostos da presente invenção actuam pelo menos em parte através da inibição de IAP, a exposição de células de cancro e células de suporte a quantidades terapeuticamente eficazes dos compostos pode ser temporariamente ligada para coincidir com as tentativas das células para executar o programa de apoptose em resposta ao agente anticancro ou terapia de radiação. Assim, nalgumas formas de realização, a administração das composições da presente invenção em ligação com certas relações temporais, proporciona práticas terapêuticas especialmente eficazes.

A presente invenção refere-se a miméticos de Smac que são úteis para inibição de proteínas IAP e *inter alia* aumento da sensibilidade das células a indutores de apoptose. Numa forma de realização particular, os miméticos de Smac são compostos de Fórmula VI:



VI

em que:

A_1 e A_2 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio e alquilo opcionalmente substituído;

X é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio e alquilo C_{1-3} opcionalmente substituído;

T é $C=O$;

U é NR^1R^2 ;

cada um de R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído e heteroarilo opcionalmente substituído;

R^5 é COR^7 ; e

R^7 é $-CH_2CH(CH_3)_2$;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

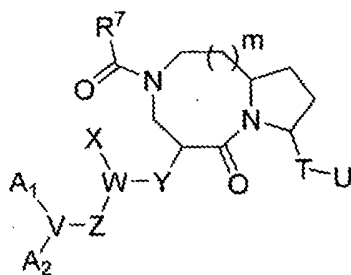
A invenção refere-se a compostos representados pela Fórmula VI que são inibidores de proteínas IAP. A invenção refere-se aos compostos da invenção para utilização em indução de apoptose em células e inibição de angiogénese. A invenção refere-se também aos compostos da invenção para utilização em sensibilização de células a indutores de apoptose. Os compostos são úteis para o tratamento, a melhoria, ou a prevenção de distúrbios responsivos a indução de morte

celular apoptótica, p. ex., distúrbios caracterizados por desregulação de apoptose, incluindo doenças hiperproliferativas tais como cancro. Em certas formas de realização, os compostos podem ser utilizados para tratar, melhorar, ou prevenir cancro que seja caracterizado por resistência a terapias de cancro (p. ex., os que são resistentes à quimioterapia, resistentes a radiação, resistentes a hormonas, e semelhantes). Noutras formas de realização, os compostos podem ser utilizados para tratar doenças hiperproliferativas caracterizadas por sobre-expressão de IAP. Noutras formas de realização, os compostos podem ser usados como um método de prevenção ou inibição de angiogénese em animais a necessitar destas.

A presente invenção proporciona composições farmacêuticas compreendendo os compostos de Fórmula VI numa quantidade terapeuticamente eficaz para induzir apoptose em células ou para sensibilizar células a indutores de apoptose.

A invenção proporciona ainda estojos compreendendo um composto de Fórmula VI e instruções para administração do composto a um animal. Os estojos podem conter opcionalmente outros agentes terapêuticos, p. ex., agentes anticancro ou agentes de modulação de apoptose.

A presente invenção proporciona também um processo para preparação de um composto de Fórmula XI:



XI

em que:

A_1 e A_2 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio e alquilo opcionalmente substituído;

V é N;

W é CH;

X é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio e alquilo C_{1-3} opcionalmente substituído;

Y é $NHCO$;

Z é $(CR^1R^2)_r$ quando r é 0;

T é $C=O$;

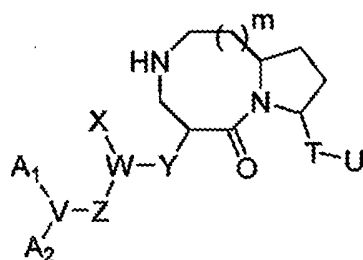
U é NR^1R^2 ;

m é 1;

cada um de R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído e heteroarilo opcionalmente substituído; e

R^7 é $-CH_2CH(CH_3)_2$;

compreendendo a condensação de um composto de Fórmula XII:



XII

em que A_1 , A_2 , V , W , X , Y , Z , T , U e m têm os significados descritos acima para a Fórmula XI,

com R^7CO-L ,

em que:

R^7 é $-CH_2CH(CH_3)_2$; e

L é um grupo de saída, para formar um composto de Fórmula XI.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A **Fig. 1** é um gráfico ilustrando a actividade anti-tumoral de SM-406 (AT-406) num modelo de xenoenxerto de cancro da mama.

A **Fig. 2** é um gráfico ilustrando a actividade anti-tumoral de SM-406 (AT-406) e taxotere num modelo de xenoenxerto de cancro da próstata.

A **Fig. 3** é um gráfico ilustrando a actividade anti-tumoral de SM-406 (AT-406) e Tykerb® num modelo de xenoenxerto de cancro da próstata.

A **Fig. 4** é um gráfico ilustrando a actividade anti-tumoral de SM-406 (AT-406) e taxotere num modelo de xenoenxerto de cancro da mama.

A **Fig. 5** é um gráfico ilustrando a actividade anti-tumoral de SM-406 (AT-406) e Tykerb® num modelo de xenoenxerto de cancro da mama.

A **Fig. 6** é um gráfico ilustrando a actividade anti-tumoral de SM-406 (AT-406) e gemcitabina num modelo de xenoenxerto de cancro pancreático.

A **Fig. 7** é um gráfico ilustrando estudos de optimização do programa de doses de SM-406 (AT-406) num modelo de xenoenxerto de cancro da mama.

A **Fig. 8** é um gráfico ilustrando a inibição do crescimento celular através de SM-406 na linha celular de cancro da mama MDA-MB-231, e nas linhas celulares de cancro do ovário SK-OV-3 e OVCAR-4 e na linha celular de cancro melanoma SK-Mel-2.

A **Fig. 9** é um gráfico ilustrando a inibição do crescimento celular através de SM-406 nas linhas celulares de leucemia HL-60 e SR.

A **Fig. 10** é um gráfico ilustrando a inibição do crescimento celular através de SM-406 nas linhas celulares de cancro da mama humano BT-549, MDA-MB-415, SUM-159, MDA-MB-468, MDA-MB-453 e 2LMP.

A **Fig. 11** é um gráfico ilustrando a inibição do crescimento celular de TNF α em combinação com SM-406 na linha celular de cancro da mama humano MDA-MB-436.

A **Fig. 12** é um gráfico ilustrando a inibição do crescimento celular de TNF α em combinação com SM-406 na linha celular de cancro da mama humano SUM-159.

A **Fig. 13** é um gráfico ilustrando a inibição do crescimento celular através de TRAIL em combinação com SM-406 na linha celular pancreática humana Panc-1.

A **Fig. 14** é um gráfico ilustrando a inibição do crescimento celular através de TRAIL em combinação com SM-406 na linha celular de cancro da mama humano MDA-MB-23 (2LMP).

A **Fig. 15** é um gráfico ilustrando a inibição do crescimento celular através de gemcitabina em combinação com SM-406 na linha celular pancreática humana Panc-1.

A **Fig. 16** é um gráfico ilustrando a inibição do crescimento celular através de mitoxantrona em combinação com SM-406 na linha celular pancreática humana Panc-1.

A **Fig. 17** é um gráfico ilustrando a inibição do crescimento celular através de SM-406 em combinação com roscovitina (Ros) na linha celular da próstata humana PC3.

A **Fig. 18** é um gráfico ilustrando a inibição do crescimento celular de taxotere (TXT) em combinação com SM-406 na linha celular de cancro da mama humano MDA-MB-453.

A **Fig. 19** é um gráfico ilustrando a inibição do crescimento celular de VP-16 em combinação com SM-406 na linha celular pancreática humana Panc-1.

A **Fig. 20** é uma figura ilustrando o efeito de miméticos de Smac na proteína cIAP-1 em células de cancro MDA-MB-231.

A **Fig. 21** é uma figura ilustrando o efeito de miméticos de Smac em proteínas cIAP-1/2 em células de cancro SK-OV-3.

A **Fig. 22** é uma figura ilustrando a indução de apoptose através de SM-406 em células de cancro da mama MDA-MB-231.

A **Fig. 23** é uma figura ilustrando a indução de apoptose através de SM-406 em células de cancro do ovário SK-OV-3.

A **Fig. 24** é uma figura ilustrando a indução de apoptose através de SM-406 em células de cancro pancreático Panc-1.

A **Fig. 25** é um gráfico ilustrando a inibição do crescimento tumoral através de SM-406 no modelo de xenoenxerto MDA-MB-231 de cancro da mama humano em ratinhos com imunodeficiência grave combinada (SCID).

A **Fig. 26** é um gráfico ilustrando a inibição do crescimento tumoral através de SM-406 no modelo de xenoenxerto PC-3 de cancro da próstata humano em ratinhos nus.

A **Fig. 27** é um gráfico ilustrando a inibição do crescimento tumoral através de SM-406 no modelo de xenoenxerto 2LMP de cancro da mama humano em ratinhos nus.

A **Fig. 28** é uma série de gráficos ilustrando as curvas de ligação competitiva de SM-406 e SM-428 a domínios BIR3 de quatro membros de proteínas IAP ((A) XIAP; (B) cIAP1; (C) cIAP2; (D) ML-IAP) determinadas utilizando um ensaio de ligação baseado em polarização da fluorescência.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos conformacionalmente constrangidos representados pela Fórmula VI, que são miméticos de Smac e funcionam como inibidores de IAP. Estes compostos sensibilizam as células a indutores de apoptose e, nalguns casos, eles próprios induzem apoptose através da inibição de IAP. Portanto, a invenção refere-se aos compostos de Fórmula VI para

utilização em métodos de sensibilização de células a indutores de apoptose e a métodos de indução de apoptose em células, compreendendo o contacto das células com um composto de Fórmula VI sozinho ou em combinação com um indutor de apoptose. A invenção refere-se ainda a compostos de Fórmula VI para utilização em métodos de tratamento, melhoria, ou prevenção de distúrbios num animal que são responsivos à indução de apoptose compreendendo a administração ao animal de um composto de Fórmula VI e um indutor de apoptose. Tais distúrbios incluem os caracterizados por uma desregulação de apoptose e os caracterizados por sobre-expressão de IAP. A invenção refere-se ainda a compostos de Fórmula VI para utilização em métodos de prevenção ou inibição de angiogénese num animal a necessitar destas compreendendo a administração a um animal de um composto de Fórmula VI.

O termo "proteínas IAP", tal como aqui utilizado, refere-se a qualquer membro da família de Proteínas Inibidoras de Apoptose, incluindo, mas não limitado a, XIAP, cIAP-1, cIAP-2, ML-IAP, HIAP, TSIAP, KIAP, NAIP, survivina, livina, ILP-2, apolon, e BRUCE.

O termo "sobre-expressão de IAP", tal como aqui utilizado, refere-se a um nível elevado (p. ex., nível aberrante) de ARNm codificando para uma proteína ou proteínas IAP, e/ou a níveis elevados de proteína ou proteínas IAP em células em comparação com células não patológicas correspondentes semelhantes expressando níveis basais de ARNm codificando proteínas IAP ou possuindo níveis basais de proteínas IAP. Métodos para detecção dos níveis de ARNm codificando proteínas IAP ou níveis de proteínas IAP numa célula incluem, mas não se limitam a, *Western blotting* utilizando

anticorpos de proteína IAP, métodos imuno-histoquímicos, e métodos de amplificação de ácidos nucleicos ou detecção directa de ARN. Tão importante como o nível absoluto de proteínas IAP nas células é a determinação de que sobre-expressam proteínas IAP, como é também o nível relativo de proteínas IAP para outras moléculas de sinalização pró-apoptóticas (p. ex., proteínas pró-apoptóticas da família Bcl-2) dentro de tais células. Quando o equilíbrio destas duas é tal que, se não fosse pelos níveis das proteínas IAP, as moléculas de sinalização pró-apoptóticas seriam suficientes para fazer com que as células executassem o programa de apoptose e morressem, as referidas células seriam dependentes das proteínas IAP para a sua sobrevivência. Em tais células, a exposição a uma quantidade eficaz de inibição de um inibidor de proteína IAP será suficiente para fazer com que as células executem o programa de apoptose e morram. Assim, o termo "sobre-expressão de uma proteína IAP" refere-se também a células que, devido aos níveis relativos de sinais pró-apoptóticos e sinais anti-apoptóticos, sofrem apoptose em resposta a quantidades de inibição eficazes de compostos que inibem a função das proteínas IAP.

Os termos "agente anticancro" e "fármaco anticancro", tal como aqui utilizados, referem-se a quaisquer agentes terapêuticos (p. ex., compostos quimioterapêuticos e/ou compostos terapêuticos moleculares), terapias de radiação, ou intervenções cirúrgicas, utilizadas no tratamento de doenças hiperproliferativas tais como cancro (p. ex., em mamíferos).

O termo "sal farmacologicamente aceitável", tal como aqui utilizado, refere-se a qualquer sal (p. ex., obtido através

de reacção com um ácido ou uma base) de um composto da presente invenção que seja fisiologicamente tolerado no animal alvo (p. ex., um mamífero). Os sais dos compostos da presente invenção podem ser derivados de ácidos e bases inorgânicos ou orgânicos. Exemplos de ácidos incluem, mas não se limitam a, ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanossulfónico, etanossulfónico, fórmico, benzóico, malónico, sulfónico, naftaleno-2-sulfónico, benzenossulfónico, e semelhantes. Outros ácidos, tais como oxálico, embora não em si mesmos farmacêuticamente aceitáveis, possam ser empregues na preparação de sais úteis como intermediários na obtenção dos compostos da invenção e seus sais de adição ácida farmacêuticamente aceitáveis.

Exemplos de bases incluem, mas não estão limitados a, hidróxidos de metais alcali (p. ex., sódio), hidróxidos de metais de terras alcalinas (p. ex., magnésio), amónia, e compostos de Fórmula NW_4^+ , em que W é alquilo C_{1-4} , e semelhantes.

Exemplos de sais incluem, mas não se limitam a: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzeno-sulfonato, bissulfato, butirato, citrato, canforato, canfor-sulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, fluco-heptanoato, glicerofosfato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, cloreto, brometo, iodeto, 2-hidroxietano-sulfonato, lactato, maleato, mesilato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato,

propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato, e semelhantes. Outros exemplos de sais incluem aniões dos compostos da presente invenção compostos com um catião adequado tal como Na^+ , NH_4^+ , e NW_4^+ (em que W é um grupo alquilo C_{1-4}), e semelhantes. Para utilização terapêutica, os sais dos compostos da presente invenção estão contemplados como sendo farmacologicamente aceitáveis. No entanto, os sais de ácidos e bases que são não farmacologicamente aceitáveis podem também ter utilização, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto farmacologicamente aceitável.

O termo "quantidade terapêuticamente eficaz", tal como aqui utilizado, refere-se à quantidade do agente terapêutico suficiente para resultar em melhoria de um ou mais sintomas de um distúrbio, ou prevenir o avanço de um distúrbio, ou causar regressão do distúrbio. Por exemplo, em relação ao tratamento de cancro, uma quantidade terapêuticamente eficaz refere-se de preferência à quantidade de um agente terapêutico que diminui a taxa do crescimento tumoral, diminui a massa tumoral, diminui o número de metástases, aumenta o tempo para a progressão do tumor, ou aumenta o tempo de sobrevivência em pelo menos 5%, de preferência pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, ou pelo menos 100%.

O termo "sensibilizar" e "sensibilização", tal como aqui utilizados, referem-se a tornar, através da administração de um primeiro agente (p. ex., um composto de Fórmula I),

um animal ou uma célula num animal mais susceptível, ou mais responsivo, aos efeitos biológicos (p. ex., promoção ou retardamento de um aspecto da função celular incluindo, mas não limitado a, divisão celular, crescimento celular, proliferação, invasão, angiogénese, ou apoptose) de um segundo agente. O efeito de sensibilização de um primeiro agente numa célula alvo pode ser medido como a diferença no efeito biológico pretendido (p. ex., promoção ou retardamento de um aspecto da função celular incluindo, mas não limitado a, crescimento celular, proliferação, invasão, angiogénese, ou apoptose) observado após administração de um segundo agente com e sem administração do primeiro agente. A resposta da célula sensibilizada pode ser aumentada em pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, pelo menos 100%, pelo menos 150%, pelo menos 200%, pelo menos 350%, pelo menos 300%, pelo menos 350%, pelo menos 400%, pelo menos 450%, ou pelo menos 500% em relação à resposta na ausência do primeiro agente.

O termo "desregulação da apoptose", tal como aqui utilizado, refere-se a qualquer aberração na capacidade (p. ex., predisposição) de uma célula para sofrer morte celular através de apoptose. A desregulação da apoptose está associada a ou é induzida por uma variedade de condições, incluindo por exemplo, distúrbios auto-imunes (p. ex., lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide, doença de enxerto versus hospedeiro, miastenia grave, ou síndrome de Sjögren), condições inflamatórias crónicas (p. ex., psoríase, asma ou doença de Crohn), distúrbios hiperproliferativos (p. ex., tumores, linfomas de células B, ou linfomas de células T), infecções virais (p. ex.,

herpes, papiloma, ou HIV), e outras condições tais como osteoartrite e aterosclerose. Deve notar-se que quando a desregulação é induzida por ou associada a uma infecção viral, a infecção viral pode ou não ser detectável no momento em que a desregulação ocorre ou é observada. Isto é, a desregulação induzida por vírus pode ocorrer mesmo após o desaparecimento dos sintomas de infecção viral.

O termo "angiogénese", tal como aqui utilizado significa a geração de novos vasos sanguíneos num tecido ou órgão. O termo "anti-angiogénese", tal como aqui utilizado, refere-se a prevenção ou redução do crescimento de novos vasos sanguíneos. Exemplos de doenças ou distúrbios associados a angiogénese que podem ser tratados com os compostos da invenção incluem degeneração macular, artrite reumatóide, psoríase, retinopatia diabética, retinopatia de prematuridade, rejeição de enxerto da córnea, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolenticular, rubeose, Síndrome de Osler-Webber, angiogénese do miocárdio, neovascularização de placas, telangiectasia, articulações de hemofílicos, angiofibroma, granulação de feridas, aderências intestinais, aterosclerose, esclerodermia e cicatrizes hipertróficas.

O termo "doença hiperproliferativa", tal como aqui utilizado, refere-se a qualquer condição na qual uma população localizada de células em proliferação num animal não é governada pelas limitações usuais do crescimento normal. Exemplos de distúrbios hiperproliferativos incluem, mas não estão restringidos a cancros (p. ex., tumores, neoplasmas, linfomas e semelhantes) ou distúrbios auto-imunes. Um neoplasma é referido como sendo benigno se não sofrer invasão ou metástase e maligno se sofrer uma destas.

Uma célula "metastática" significa que a célula pode invadir e destruir estruturas corporais vizinhas. A hiperplasia é uma forma de proliferação celular envolvendo um aumento no número de células num tecido ou órgão, sem alteração significativa na estrutura ou função. A metaplasia é uma forma de crescimento celular controlado em que um tipo de célula totalmente diferenciada substitui outro tipo de célula diferenciada. Noutra forma de realização, a doença hiperproliferativa é artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino, osteoartrite, leiomiomas, adenomas, lipomas, hemangiomas, fibromas, oclusão vascular, restenose, aterosclerose, lesões pré-neoplásicas (tais como hiperplasia adenomatosa e neoplasia intra-epitelial prostática), carcinoma *in situ*, leucoplasia pilosa oral ou psoríase.

O crescimento patológico de células linfóides activadas resulta frequentemente num distúrbio auto-imune ou numa condição inflamatória crónica. Tal como aqui utilizado, o termo "distúrbio auto-imune" refere-se a qualquer condição na qual um organismo produz anticorpos ou células imunitárias que reconhecem as moléculas, as células ou os tecidos do próprio organismo. Exemplos não limitantes de distúrbios auto-imunes incluem anemia hemolítica auto-imune, hepatite auto-imune, doença de Berger, ou nefropatia de IgA, doença celíaca, síndrome de fadiga crónica, doença de Crohn, dermatomiosite, fibromialgia, doença do enxerto versus hospedeiro, doença de Grave, tiroidite de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, líquen plano, esclerose múltipla, miastenia grave, psoríase, febre reumática, artrite reumática, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistémico, diabetes tipo 1, colite ulcerosa, vitiligo e semelhantes.

O termo "doença neoplásica", tal como aqui utilizado, refere-se a qualquer crescimento anormal de células, sendo benigno (não canceroso) ou maligno (canceroso).

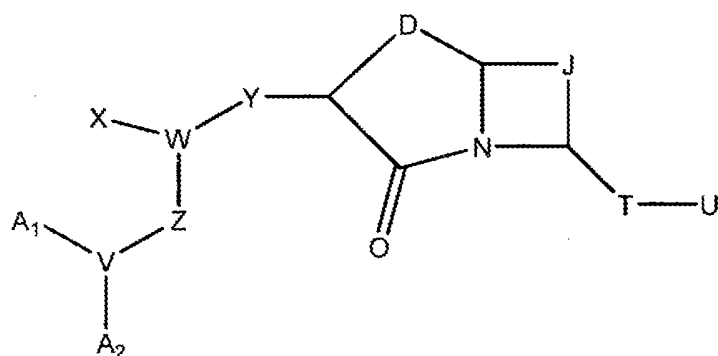
O termo "agente antineoplásico", tal como aqui utilizado, refere-se a qualquer composto que retarde a proliferação, o crescimento ou a disseminação de um neoplasma (p. ex., maligno) alvo.

Os termos "prevenir" e "prevenção", tal como aqui utilizados, referem-se a uma diminuição na ocorrência de células patológicas (p. ex., células hiperproliferativas ou neoplásicas) num animal. A prevenção pode ser completa, p. ex., a ausência total de células patológicas num indivíduo. A prevenção pode também ser parcial, de modo a que a ocorrência de células patológicas num indivíduo seja menor que a que teria ocorrido sem a presente invenção.

O termo "agentes moduladores da apoptose", como aqui utilizado, refere-se a agentes que estão envolvidos na modulação (p. ex., inibição, diminuição, aumento, promoção) da apoptose. Numa forma de realização, o agente de modulação da apoptose é um indutor de apoptose. O termo "indutor de apoptose", tal como aqui utilizado, refere-se a um agente que induz apoptose em células (p. ex., células de cancro), tornando essas células mais susceptíveis à execução do programa de apoptose. Numa forma de realização, um agente que induz apoptose é um agente anticancro. Exemplos de agentes moduladores da apoptose incluem proteínas que compreendem um domínio de morte tal como, mas não limitados a, Fas/CD95, TRAMP, TNF RI, DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, FADD, e RIP. Outros exemplos de agentes

moduladores da apoptose incluem, mas não se limitam a, $\text{TNF}\alpha$, ligando Fas, anticorpos para Fas/CD95 e outros receptores da família TNF, TRAIL (também conhecido como Ligando de Apo2 ou Apo2L/TRAIL), agonistas (p. ex., anticorpos agonistas monoclonais ou policlonais) de TRAIL-R1 ou TRAIL-R2, Bcl-2, p53, BAX, BAD, Akt, CAD, PI3-cinase, PP1, e proteínas caspase. Agentes de modulação incluem amplamente agonistas e antagonistas de receptores da família TNF e ligandos da família TNF. Os agentes moduladores da apoptose podem ser solúveis ou ligados à membrana (p. ex. ligando ou receptor). Os agentes moduladores da apoptose preferidos são indutores de apoptose, tais como TNF ou um ligando relacionado com TNF, em particular um ligando TRAMP, um ligando Fas/CD95, um ligando de TNFR-1, ou TRAIL.

São aqui descritos inibidores de IAP que são miméticos de Smac possuindo a Fórmula geral I:



I

em que:

A_1 e A_2 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio e alquilo opcionalmente substituído, em que A_2 está ausente quando V é O ;

V é seleccionado a partir do grupo que consiste em N , CH e O ;

W é seleccionado a partir do grupo que consiste em CH e N ;

X é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio e alquilo C_{1-3} opcionalmente substituído;

Y é seleccionado a partir do grupo que consiste em CONH, NHCO, C(O)O, OC(O), $(CH_2)_{1-3}$, em que um ou mais grupos CH_2 podem ser substituídos por O, S, ou NR^1 , arilo opcionalmente substituído e heteroarilo opcionalmente substituído;

Z é $(CR^1R^2)_r$;

D é $(CR^1R^2)_n-NR^5-(CR^3R^4)_m$;

J é seleccionado a partir do grupo que consiste em alquilenilo opcionalmente substituído e $(CR^1R^2)_p-R^6-(CR^3R^4)_q$;

T é seleccionado a partir do grupo que consiste em C=O, C=S, C=NR¹, S, S=O, SO₂, O, NR', CR¹R², carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído e heteroarilo opcionalmente substituído;

U é seleccionado a partir do grupo que consiste em H, NR¹R², N(R¹)COR⁷, OR', SR¹, alquilo opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído e heteroarilo;

n, m, p e q são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em 0-5;

r é 0-3;

cada R¹, R², R³ e R⁴ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído e heteroarilo opcionalmente substituído;

R⁵ é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, heteroalquilo opcionalmente substituído, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente

substituído, arilo opcionalmente substituído, heteroarilo opcionalmente substituído e COR^7 ;

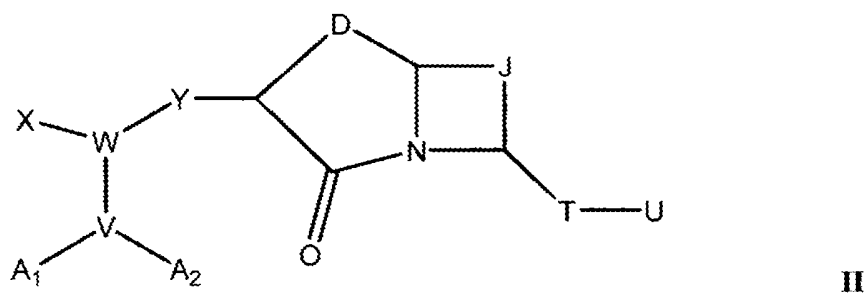
R^6 é seleccionado a partir do grupo que consiste em O, S, NR^1 , CR^1R^2 , C=O , C=S e C=NR^1 ; e

R^7 é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído e heteroarilo opcionalmente substituído;

ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

São também descritos compostos em que R^1 é alquilo opcionalmente substituído em que os substituintes opcionais são seleccionados a partir do grupo que consiste em arilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo ou heteroarilo, e heteroarilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, haloalquilo e arilo.

São também descritos compostos de Fórmula II:



em que:

A_1 e A_2 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio e alquilo opcionalmente substituído, em que A_2 está ausente quando V é O;

V é seleccionado a partir do grupo que consiste em N, CH e O;

W é seleccionado a partir do grupo que consiste em CH e N;

X é alquilo C_{1-3} opcionalmente substituído;

Y é seleccionado a partir do grupo que consiste em CONH, C(O)O, $(CH_2)_{1-3}$ em que um ou mais grupos CH_2 podem ser substituídos por O, S, ou NR^1 , arilo opcionalmente substituído e heteroarilo opcionalmente substituído;

D é $(CR^1R^2)_n-NR^5-(CR^3R^4)_m$;

J é seleccionado a partir do grupo que consiste em alquilenilo opcionalmente substituído e $(CR^1R^2)_p-R^6-(CR^3R^4)_q$;

T é seleccionado a partir do grupo que consiste em C=O, C=S, C=NR', S, O, NR^1 , CR^1R^2 , carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído e heteroarilo opcionalmente substituído;

U é seleccionado a partir do grupo que consiste em H, NR^1R^2 , OR^1 , SR^1 , alquilo opcionalmente substituído e arilo opcionalmente substituído;

n, m, p e q são independentemente seleccionados a partir 0-5;

cada R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído e heteroarilo opcionalmente substituído;

R^5 é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, heteroalquilo opcionalmente substituído, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído, heteroarilo opcionalmente substituído e COR^7 ;

R^6 é seleccionado a partir do grupo que consiste em O, S, NR^1 , CR^1R^2 , C=O, C=S e C=NR¹; e

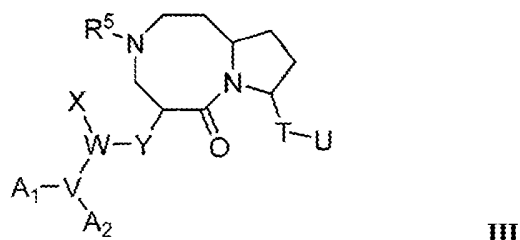
R^7 é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído e heteroarilo opcionalmente substituído; ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

Numa forma de realização descrita, os substituintes opcionais não incluem ácido carboxílico, cicloalquilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo, halo, hidroxilo ou haloalquilo, ou arilo opcionalmente substituído com um grupo arilo, e um grupo heterocíclico opcionalmente substituído não inclui oxopiperizinilo.

Noutra forma de realização descrita, n e m são independentemente seleccionados a partir de 0-4 de modo a que $n + m$ seja 3 ou 4. Noutra forma de realização, p e q são independentemente seleccionados a partir de 0 e 1 de modo a que $p + q$ seja 1. Noutra forma de realização, n e m são independentemente seleccionados a partir de 0-4 de modo a que $n + m$ seja 3 ou 4 e p e q sejam independentemente seleccionados a partir de 0 e 1 de modo a que $p + q$ seja 1. Noutra forma de realização, n e m são independentemente seleccionados a partir de 0-4 de modo a que $n + m$ seja 3 ou 4, p e q sejam independentemente seleccionados a partir de 0 e 1 de modo a que $p + q$ seja 1 e T seja C=O. Noutra forma de realização, n e m são independentemente seleccionados a partir de 0-4 de modo a que $n + m$ seja 3 ou 4, p e q sejam independentemente seleccionados a partir de 0 e 1 de modo a que $p + q$ seja 1 e U seja NR^1R^2 . Noutra forma de realização, n e m são independentemente seleccionados a

partir de 0-4 de modo a que $n + m$ seja 3 ou 4, p e q são independentemente seleccionados a partir de 0 e 1 de modo a que $p + q$ seja 1 e R^6 é CH_2 . Noutra forma de realização, n e m são independentemente seleccionados a partir de 0-4 de modo a que $n + m$ seja 3 ou 4, p e q são independentemente seleccionados a partir de 0 e 1 de modo a que $p + q$ seja 1, Y é CONH , W é CH e V é N . Noutra forma de realização, R^1 é alquilo opcionalmente substituído em que os substituintes opcionais são seleccionados a partir do grupo que consiste em arilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo ou heteroarilo e o heteroarilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, haloalquilo e arilo.

Noutra forma de realização particular descrita, os miméticos de Smac são compostos de Fórmula III:

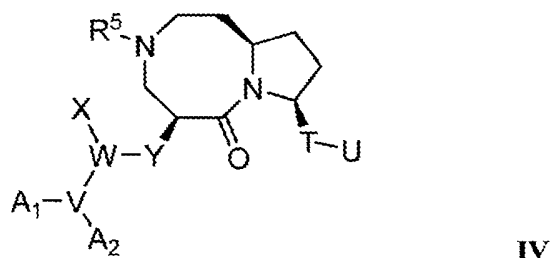


em que A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T e U têm os significados descritos acima para a Fórmula I; ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

Numa forma de realização descrita, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T e U têm os significados descritos acima para a Fórmula II. Noutra forma de realização descrita, W é CH , V é N , T é C=O , U é NR^1R^2 e R^5 é COR^7 . Noutra forma de realização descrita, A_1 é alquilo opcionalmente substituído e A_2 é hidrogénio. Noutra forma de realização descrita, R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em carbocíclico opcionalmente substituído e alquilo opcionalmente

substituído em que os substituintes opcionais são seleccionados a partir do grupo que consiste em arilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo ou heteroarilo, e o heteroarilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, haloalquilo e arilo. Noutra forma de realização, R^1 é alquilo opcionalmente substituído em que os substituintes opcionais são arilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo ou heteroarilo, e R^2 é hidrogénio. Noutra forma de realização, R^1 é $-\text{CHPh}_2$. Noutra forma de realização descrita, R^7 é alquilo opcionalmente substituído. Noutra forma de realização, R^7 é $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$.

Noutra forma de realização particular descrita, os miméticos de Smac são compostos de Fórmula IV:

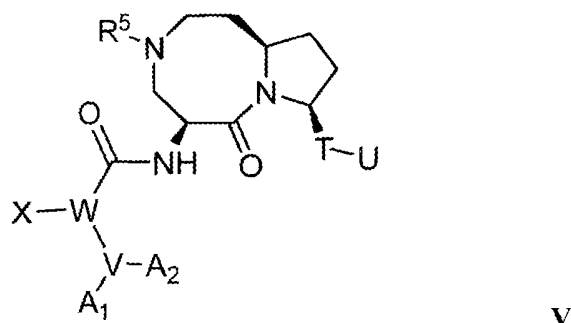


em que A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T e U têm os significados descritos acima para a Fórmula I; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Numa forma de realização descrita, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T e U têm os significados descritos acima para a Fórmula II. Noutra forma de realização descrita, W é CH , V é N , T é $\text{C}=\text{O}$, U é NR^1R^2 e R^5 é COR^7 . Noutra forma de realização descrita, A_1 é alquilo opcionalmente substituído e A_2 é hidrogénio. Noutra forma de realização descrita, R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em carbocíclico opcionalmente substituído e alquilo opcionalmente

substituído em que os substituintes opcionais são seleccionados a partir do grupo que consiste em arilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo ou heteroarilo, e o heteroarilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, haloalquilo e arilo. Noutra forma de realização descrita, R^1 é alquilo opcionalmente substituído em que os substituintes opcionais são arilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo ou heteroarilo, e R^2 é hidrogénio. Noutra forma de realização descrita, R^1 é $-\text{CHPh}_2$. Noutra forma de realização, R^7 é alquilo opcionalmente substituído. Noutra forma de realização descrita, R^7 é $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Noutra forma de realização particular descrita, os miméticos de Smac são compostos de Fórmula V:

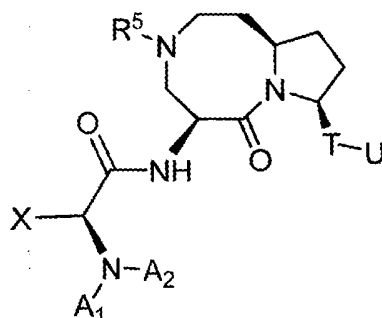


em que A_1 , A_2 , V , W , X , R^5 , T e U têm os significados descritos acima para a Fórmula I; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

São também descritos compostos em que, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T e U têm os significados descritos acima para a Fórmula II. Noutra forma de realização descrita, W é CH , V é N , T é C=O , U é NR^1R^2 e R^5 é COR^7 . Noutra forma de realização descrita, A_1 é alquilo opcionalmente substituído e A_2 é hidrogénio. Noutra forma de realização descrita, R^1

é seleccionado a partir do grupo que consiste em carbocíclico opcionalmente substituído e alquilo opcionalmente substituído em que os substituintes opcionais são seleccionados a partir do grupo que consiste em arilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo ou heteroarilo, e heteroarilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, haloalquilo e arilo. Noutra forma de realização descrita, R^1 é alquilo opcionalmente substituído em que os substituintes opcionais são arilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo ou heteroarilo, e R^2 é hidrogénio. Noutra forma de realização descrita, R^1 é $-\text{CHPh}_2$. Noutra forma de realização, R é alquilo opcionalmente substituído. Noutra forma de realização descrita, R^7 é $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Noutra forma de realização particular, os miméticos de Smac são compostos de Fórmula VI:



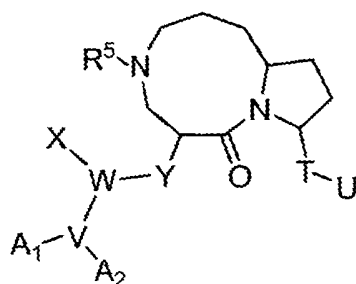
VI

em que A_1 , A_2 , R^5 , T e U têm os significados descritos acima para a Fórmula I, e X é alquilo opcionalmente substituído; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Numa forma de realização descrita, A_1 , A_2 , X, R^5 , T e U têm os significados descritos acima para a Fórmula II. Noutra forma de realização descrita, T é C=O , U é NR^1R^2 e R^5 é COR^7 . Noutra forma de realização, A_1 é alquilo

opcionalmente substituído e A_2 é hidrogénio. Noutra forma de realização, R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em carbocíclico opcionalmente substituído e alquilo opcionalmente substituído em que os substituintes opcionais são seleccionados a partir do grupo que consiste em arilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo ou heteroarilo, e o heteroarilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, haloalquilo e arilo. Noutra forma de realização descrita, R^1 é alquilo opcionalmente substituído em que os substituintes opcionais são arilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo ou heteroarilo, e R é hidrogénio. Noutra forma de realização descrita, R^1 é $-\text{CHPh}_2$. Noutra forma de realização, R^7 é alquilo opcionalmente substituído. Noutra forma de realização, R^7 é $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Noutra forma de realização particular descrita, os miméticos de Smac são compostos de Fórmula VII:



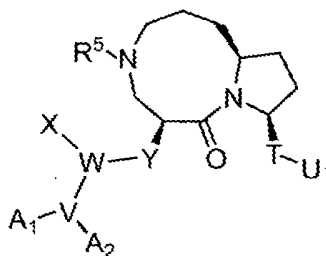
VII

em que A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T e U têm os mesmos significados descritos acima para a Fórmula I; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Numa forma de realização descrita, W é CH , V é N , T é C=O , U é NR^1R^2 e R^5 é COR^7 . Noutra forma de realização, Y é CONH . Noutra forma de realização descrita, A_1 é alquilo opcionalmente substituído e A_2 é hidrogénio. Noutra forma

de realização descrita, R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em carbocíclico opcionalmente substituído e alquilo opcionalmente substituído em que os substituintes opcionais são seleccionados a partir do grupo que consiste em arilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo ou heteroarilo, e o heteroarilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, haloalquilo e arilo. Noutra forma de realização descrita, R^1 é alquilo opcionalmente substituído em que os substituintes opcionais são arilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo ou heteroarilo, e R^2 é hidrogénio. Noutra forma de realização, R é $-\text{CHPh}_2$. Noutra forma de realização descrita, R^7 é alquilo opcionalmente substituído. Noutra forma de realização, R^7 é $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Noutra forma de realização particular descrita, os miméticos de Smac são compostos de Fórmula VIII:



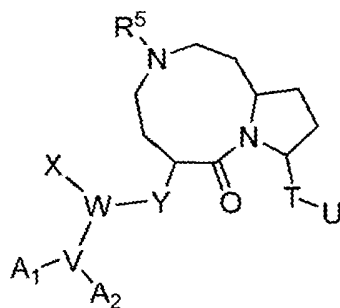
VIII

em que A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T e U têm os mesmos significados descritos acima para a Fórmula I; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Numa forma de realização descrita, W é CH , V é N , T é C=O , U é NR^1R^2 e R^5 é COR^7 . Noutra forma de realização, Y é CONH . Noutra forma de realização descrita, A_1 é alquilo opcionalmente substituído e A_2 é hidrogénio. Noutra forma de realização descrita, R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em carbocíclico opcionalmente substituído e

alquilo opcionalmente substituído em que os substituintes opcionais são seleccionados a partir do grupo que consiste em arilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo ou heteroarilo, e o heteroarilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, haloalquilo e arilo. Noutra forma de realização descrita, R^1 é alquilo opcionalmente substituído em que os substituintes opcionais são arilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo ou heteroarilo, e R^2 é hidrogénio. Noutra forma de realização descrita, R^1 é $-\text{CHPh}_2$. Noutra forma de realização descrita, R^7 é alquilo opcionalmente substituído. Noutra forma de realização, R^7 é $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Noutra forma de realização particular, os miméticos de Smac são compostos de Fórmula IX:



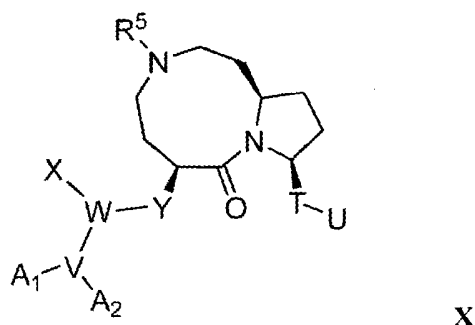
IX

em que A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T e U têm os mesmos significados descritos acima para a Fórmula I; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Numa forma de realização descrita, W é CH , V é N , T é C=O , U é NR^1R^2 e R^5 é COR^7 . Noutra forma de realização, Y é CONH . Noutra forma de realização descrita, A_1 é alquilo opcionalmente substituído e A_2 é hidrogénio. Noutra forma de realização descrita, R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em carbocíclico opcionalmente substituído e alquilo opcionalmente substituído em que os substituintes

opcionais são seleccionados a partir do grupo que consiste em arilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo ou heteroarilo, e heteroarilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, haloalquilo e arilo. Noutra forma de realização descrita, R^1 é alquilo opcionalmente substituído em que os substituintes opcionais são arilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo ou heteroarilo, e R^2 é hidrogénio. Noutra forma de realização, R^1 é $-\text{CHPh}_2$. Noutra forma de realização descrita, R^7 é alquilo opcionalmente substituído. Noutra forma de realização, R^7 é $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Noutra forma de realização particular descrita, os miméticos de Smac são compostos de Fórmula X:



em que A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T e U têm os mesmos significados descritos acima para a Fórmula I; ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

Numa forma de realização descrita, W é CH , V é N , T é C=O , U é NR^1R^2 e R^5 é COR^7 . Noutra forma de realização, Y é CONH . Noutra forma de realização descrita, A_1 é alquilo opcionalmente substituído e A_2 é hidrogénio. Noutra forma de realização descrita, R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em carbocíclico opcionalmente substituído e alquilo opcionalmente substituído em que os substituintes

opcionais são seleccionados a partir do grupo que consiste em arilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo ou heteroarilo, e heteroarilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, haloalquilo e arilo. Noutra forma de realização descrita, R^1 é alquilo opcionalmente substituído em que os substituintes opcionais são arilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo ou heteroarilo, e R^2 é hidrogénio. Noutra forma de realização descrita, R^1 é $-\text{CHPh}_2$. Noutra forma de realização descrita, R^7 é alquilo opcionalmente substituído. Noutra forma de realização, R^7 é $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Grupos alquilo úteis incluem grupos alquilo C_{1-18} de cadeia linear ou ramificada, especialmente grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, sec-butilo, 3-pentilo e 3-hexilo. Numa forma de realização, o alquilo é um grupo alquilo C_{1-6} .

O termo "alquilenilo" refere-se a um radical alquilo bivalente contendo 1, 2, 3 ou 4 grupos metileno unidos tal como exemplificado por $-(\text{CH}_2)_4-$.

Grupos alcenilo úteis incluem grupos alquilo C_{2-18} de cadeia linear ou ramificada, especialmente etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, e hexenilo.

Grupos alcinilo úteis são grupos alcinilo C_{2-18} , especialmente grupos etinilo, propinilo, butinilo e 2-butinilo.

Grupos cicloalquilo úteis incluem grupos cicloalquilo C_{3-10} . Grupos cicloalquilo típicos incluem ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, adamantilo e norbornilo.

Grupos arilo úteis incluem arilo C₆₋₁₄, especialmente grupos fenilo (abreviado como "Ph"), naftilo, fenantrenilo, antraceno, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenilenilo e fluoreno.

Grupos heteroarilo úteis incluem grupos heteroarilo C₅₋₁₄, especialmente tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, pirano, isobenzofurano, cromo, xanteno, fenoxanteno, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purino, 4H-quinolizino, isoquinolilo, quinolilo, ftalazino, naftiridinilo, quinoxalino, cinolino, pteridinilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridino, perimidinilo, fenantrolino, fenazino, isotiazolilo, fenotiazino, isoxazolilo, furazano, fenoxazino, 1,4-di-hidroquinoxalina-2,3-diona, 7-aminoisocumarina, pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, 1,2-benzisoxazol-3-ilo, benzimidazolilo, 2-oxindolilo e 2-oxobenzimidazolilo. Quando o grupo heteroarilo contém um átomo de azoto num anel, tal átomo de azoto pode estar na forma de um N-óxido, p. ex., um N-óxido de piridilo, N-óxido de pirazinilo, N-óxido de pirimidinilo, e semelhantes.

Substituintes opcionais incluem um ou mais grupos alquilo; halo; hidroxilo; ácido carboxílico (isto é, -CO₂H e sais deste); haloalquilo; cicloalquilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo, halo, hidroxilo ou haloalquilo; arilo opcionalmente substituído com um ou mais

grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo, arilo ou heteroarilo; ariloxilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, haloalquilo, ou heteroarilo; aralquilo; heteroarilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, haloalquilo e arilo; heteroariloxilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, haloalquilo e arilo; alcóxido; alquiltio; ariltio; amido; amino; aciloxido; arilaciloxido opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, haloalquilo e arilo; difenilfosfiniloxido opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, halo ou haloalquilo; heterociclo opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, haloalquilo e arilo; heterocicloalcoxido opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, haloalquilo e arilo; heterocicloalquilo parcialmente insaturado opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, haloalquilo e arilo; ou heterocicloalquiloxido parcialmente insaturado opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo inferior, haloalquilo e arilo.

Grupos carbocíclicos saturados ou parcialmente saturados úteis são grupos cicloalquilo tal como definidos acima, bem como grupos cicloalcenilo, tais como ciclopentenilo, ciclo-heptenilo e ciclo-octenilo. Os grupos carbocíclicos também incluem grupos possuindo arilo opcionalmente substituído fundido tais como tetralina.

Grupos halo ou halogénio úteis incluem flúor, cloro, bromo e iodo.

Grupos aralquilo e heteroaralquilo úteis incluem qualquer um dos grupos alquilo C_{1-18} acima mencionados substituído por um ou mais dos grupos arilo C_{6-14} ou grupos heteroarilo opcionalmente substituídos acima mencionados. Numa forma de realização, o aralquilo é substituído com dois grupos arilo C_{6-14} opcionalmente substituídos. Noutra forma de realização, o aralquilo é substituído com um grupo arilo C_{6-14} opcionalmente substituído. Numa forma de realização, o grupo arilo C_{6-14} opcionalmente substituído é um grupo fenilo opcionalmente substituído. Grupos aralquilo úteis incluem benzilo (abreviado como Bn), fenetilo e naftilmetilo.

Grupos haloalquilo úteis incluem grupos alquilo C_{1-10} substituídos por um ou mais átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo, p. ex., os grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, clorometilo, clorofluorometil e triclorometilo.

Grupos alcoxilo úteis incluem oxigénio substituído por um dos grupos alquilo C_{1-18} mencionados acima.

Grupos alquiltio úteis incluem enxofre substituído por um dos grupos alquilo C_{1-18} acima mencionados. Estão também incluídos os sulfóxidos e sulfonas de tais grupos alquiltio.

Grupos amido úteis incluem carbonilamido bem como qualquer acilo C_{1-6} (alcanoílo) ligado a um azoto aminado, p. ex., acetamido, propionamido, butanoilamido, pentanoilamido, hexanoilamido bem como grupos acilo C_{2-6} substituídos com arilo.

Grupos aciloxilo úteis são qualquer acilo C₁₋₆ (alcanoílo) ligado a um grupo oxi (-O-), p. ex., formiloxilo, acetoxilo, propionoiloxilo, butanoiloxilo, pentanoiloxilo, hexanoiloxilo e semelhantes.

Grupos arilaciloxilo úteis incluem qualquer um dos grupos arilo mencionados acima substituído em qualquer um dos grupos aciloxilo mencionados acima, p. ex., os grupos 2,6-diclorobenzoiloxilo, 2,6-difluorobenzoiloxilo e 2,6-di-(trifluorometil)-benzoiloxilo.

Grupos amino úteis incluem -NH₂, -NHR₁₁, e -NR₁₁R₁₂, em que R₁₁ e R₁₂ são grupos alquilo ou cicloalquilo C₁₋₁₈ tal como definido acima.

Grupos heterocíclicos saturados ou parcialmente saturados úteis incluem os grupos tetra-hidrofuranilo, piranilo, piperidinilo, piperizininilo, oxopiperizininilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, isocromanilo, cromanilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, tetronoilo e tetramoilo.

Grupos arileno úteis incluem arileno C₆₋₁₄, especialmente os grupos fenileno, naftileno, fenantrenileno, antracenileno, indenileno, azulenileno, bifenileno, bifenilenileno, e fluorenileno.

Grupos heteroarileno úteis incluem grupos heteroarilo bi-substituídos tais como 2,5-tienileno, 2,4-imidazoileno, e 1,3-triazolileno.

O termo "grupo de saída" tal como aqui utilizado refere-se a um átomo ou grupo que se torna destacado de um átomo ou

grupo em que é considerado ser a parte residual ou a parte principal do substrato numa reacção especificada. Em reacções de acoplamento de amidas, grupos de saída exemplares incluem -F, -Cl, -L, -OH, -OC₆F₅, -O(CO)alquilo e semelhantes. Numa forma de realização, o grupo de saída é -Cl. Noutra forma de realização, o grupo de saída é uma forma activada de -OH (p. ex., OBt, O-acilisoureia). Um agente de activação (p. ex., diciclo-hexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfónio (PyBop)) pode ser empregue para activar um ácido carboxílico (i.e., o grupo de saída é -OH) para a formação de amida. Tais agentes de activação são bem conhecidos dos peritos na técnica de síntese orgânica. Outros aditivos, tais como N-hidroxibenzotriazol (HOBt) ou N-hidroxissuccinimida (HOSu), podem também ser adicionados para optimizar os parâmetros da reacção (p. ex., velocidade, rendimento, pureza, racemização).

O termo "isolado", tal como aqui utilizado, quando se refere ao produto de uma reacção química significa que o produto ou os produtos desejados são separados de componentes indesejados da mistura reaccional (p. ex., solventes, materiais de partida, reagentes químicos) antes de uma transformação química subsequente. O produto ou os produtos desejados de uma reacção química podem ser separados de componentes indesejáveis através de uma variedade de métodos, p. ex., filtração através de celite ou sílica-gel, seguida por remoção dos componentes voláteis (p. ex., solventes).

O termo "grupo protector de amina" tal como aqui utilizado refere-se ao grupo que bloqueia (i.e., protege) a

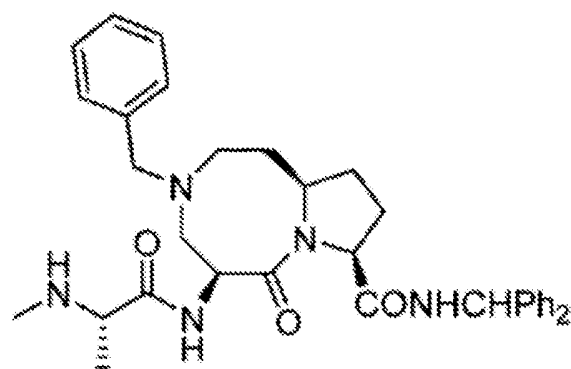
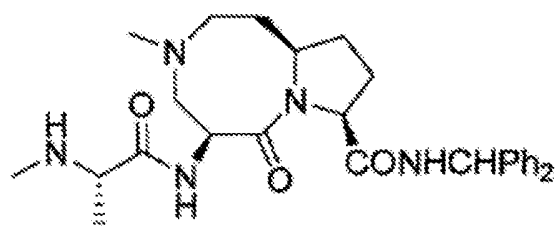
funcionalidade amina enquanto são realizadas reacções noutros grupos funcionais ou partes da molécula. Os peritos na técnica estarão familiarizados com a selecção, ligação, e clivagem de grupos protectores de amina e apreciarão que muitos grupos protectores diferentes são conhecidos na técnica, estando a adequação de um grupo protector ou outro dependente do esquema de síntese planejado em particular. Tratados sobre o assunto estão disponíveis para consulta, tais como Greene e Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a ed., Págs. 17-245 (J. Wiley & Sons, 1999). Grupos protectores de amina adequados incluem o grupo carbobenziloxilo (Cbz), *terc*-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), e benzilo (Bn).

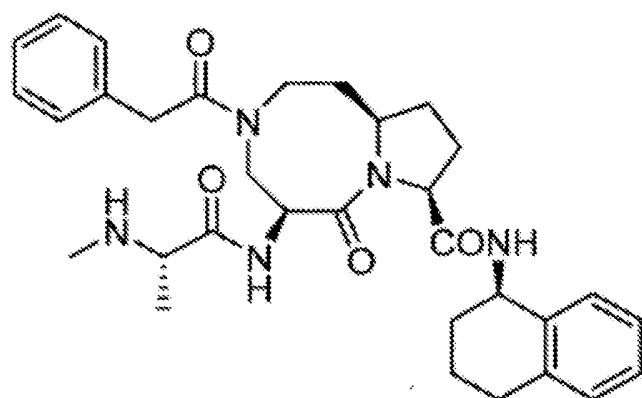
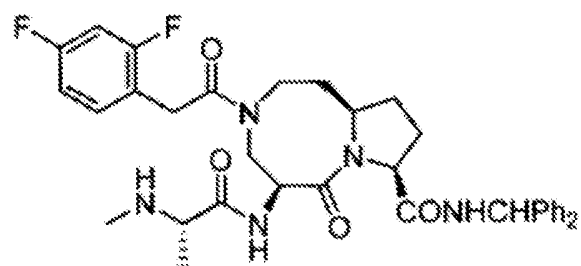
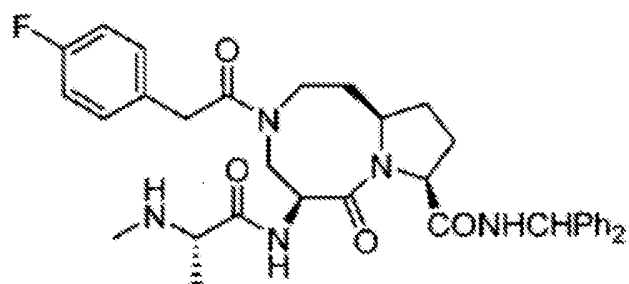
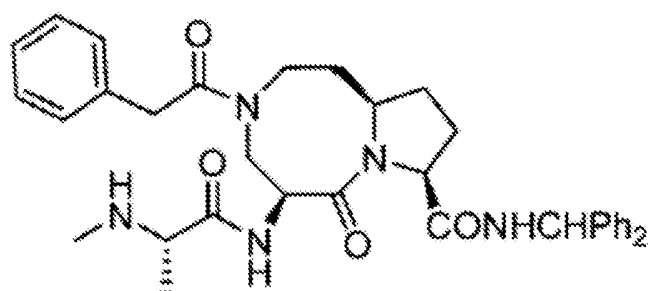
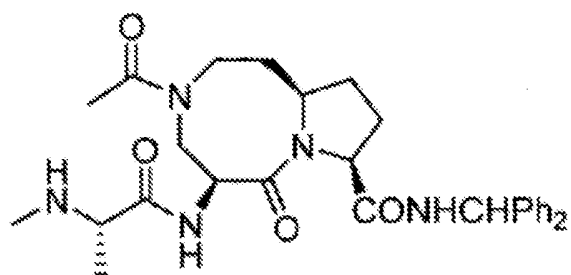
O termo "cerca de", tal como aqui se utiliza, inclui o número citado $\pm 10\%$. Assim, "cerca de 10" significa 9 a 11.

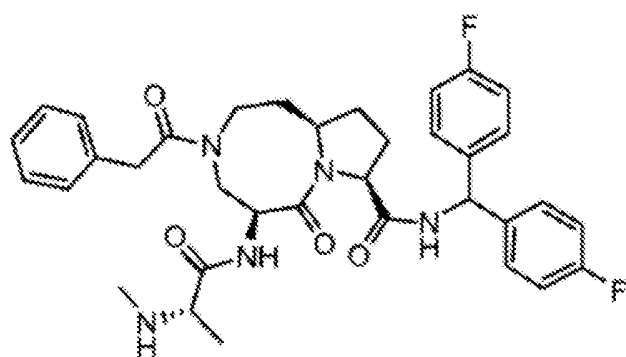
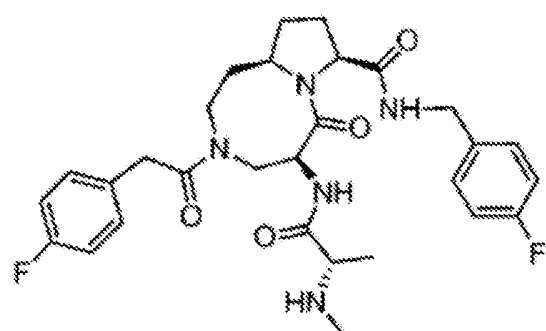
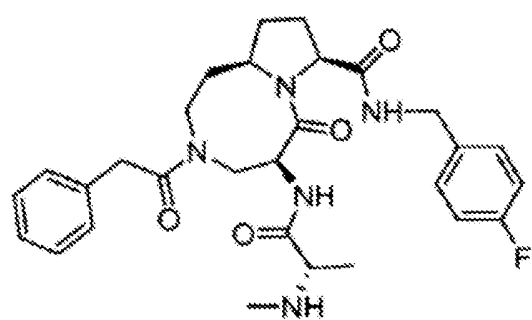
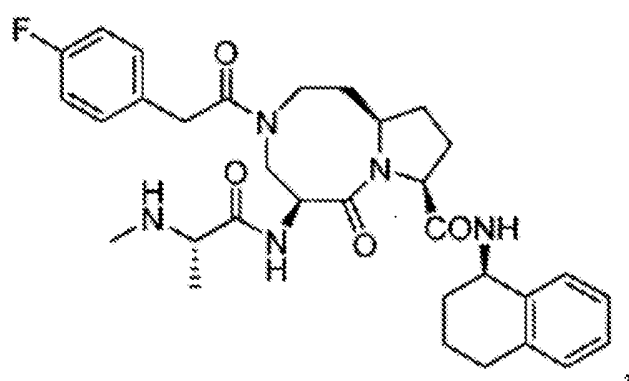
Ao longo da descrição, grupos e substituintes opcionais destes são escolhidos para proporcionar porções e compostos estáveis.

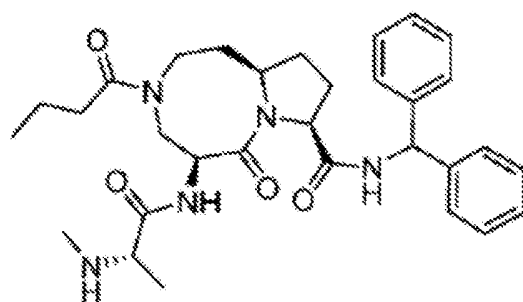
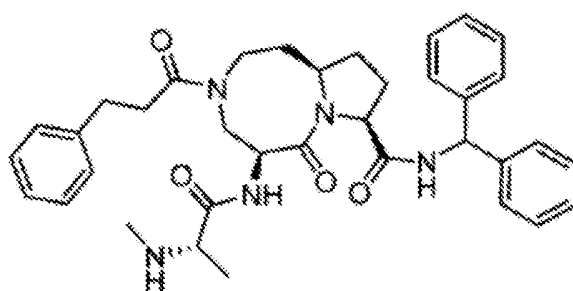
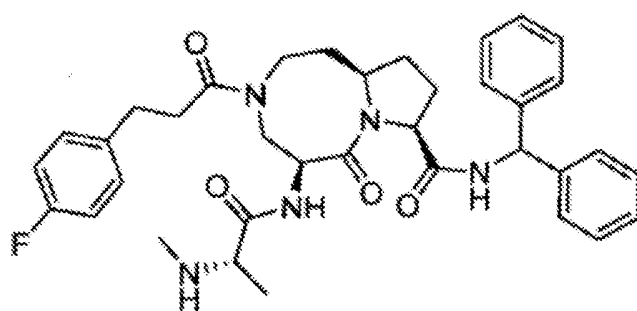
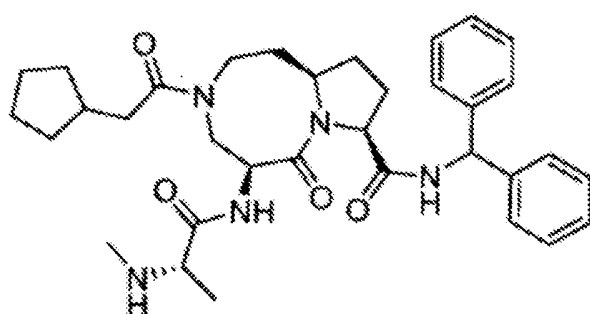
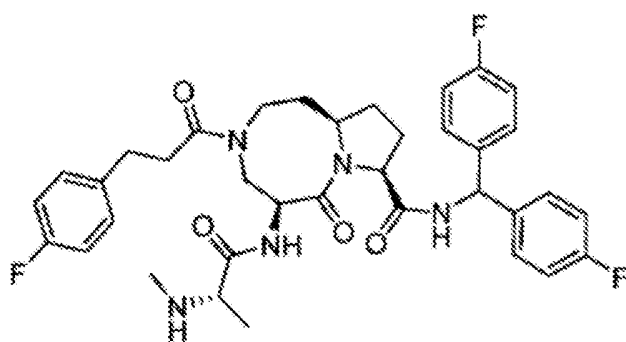
Alguns dos compostos da presente invenção podem existir como estereoisómeros incluindo isómeros ópticos. A invenção inclui todos os estereoisómeros, tanto como preparações de estereoisómeros individuais puros como preparações enriquecidas de cada um, e tanto como misturas racémicas de tais estereoisómeros ou como enantiómeros individuais que podem ser separados de acordo com métodos que são bem conhecidos dos peritos na técnica.

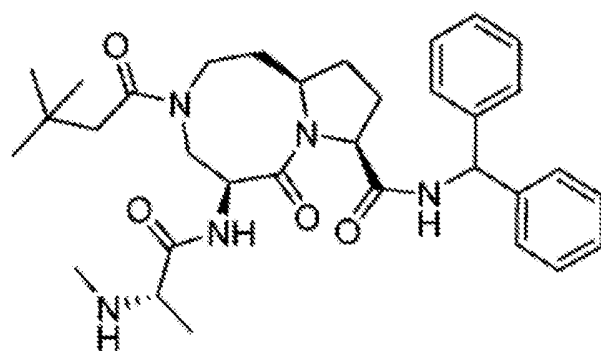
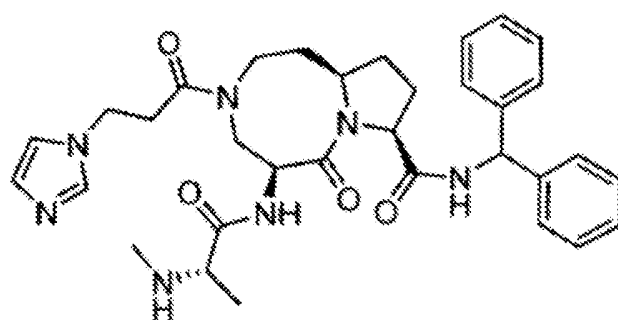
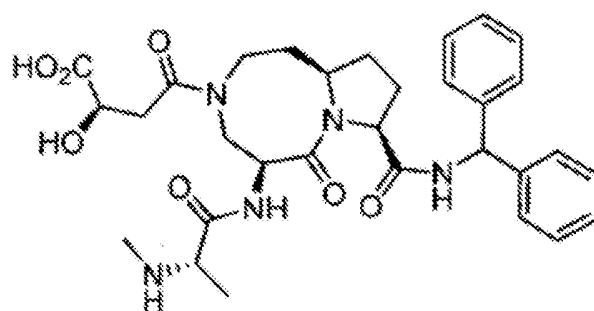
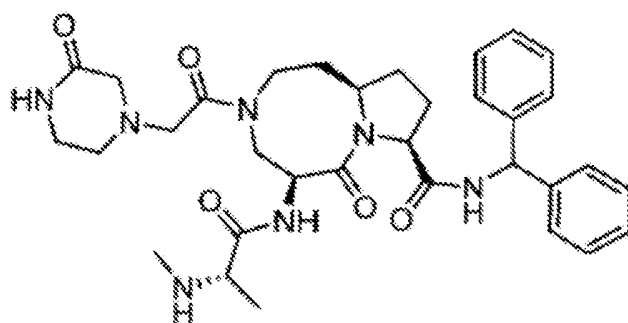
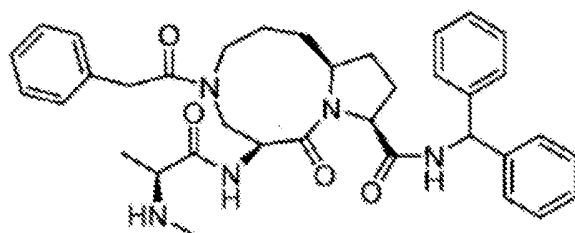
O composto de Fórmula I pode ser seleccionado a partir do grupo que consiste em:

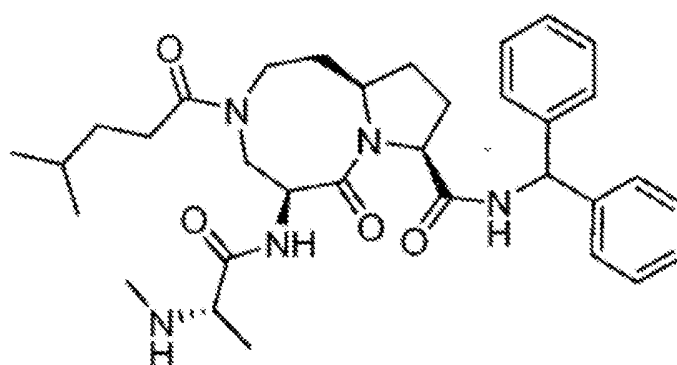
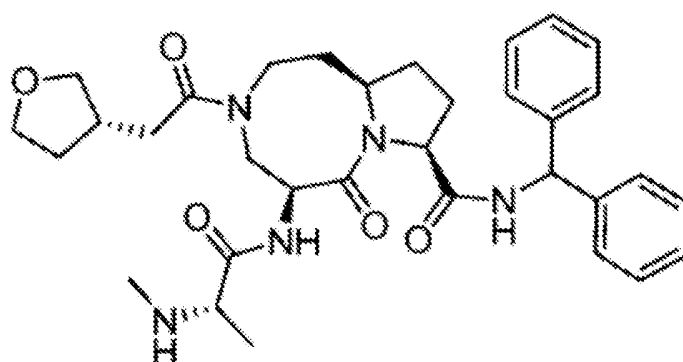
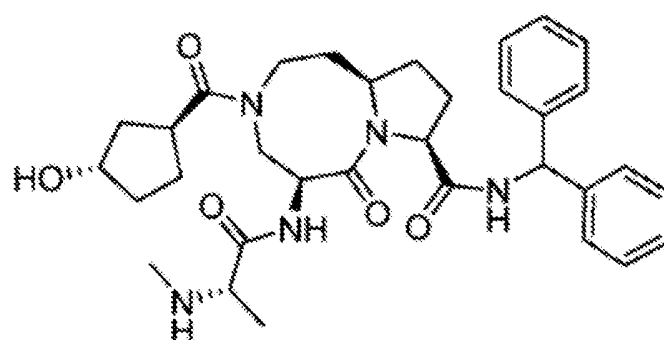
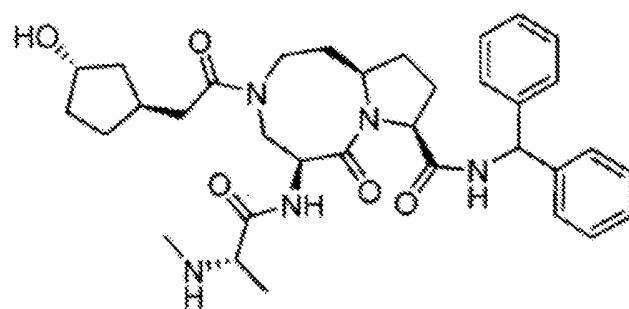


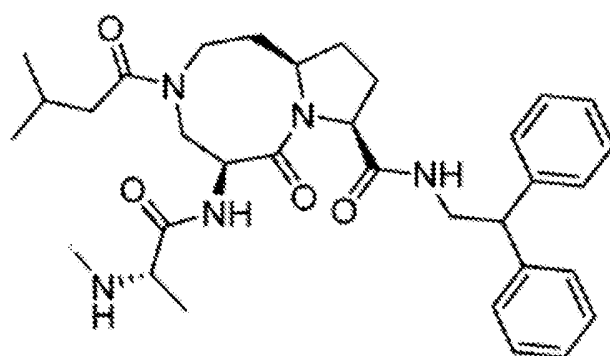
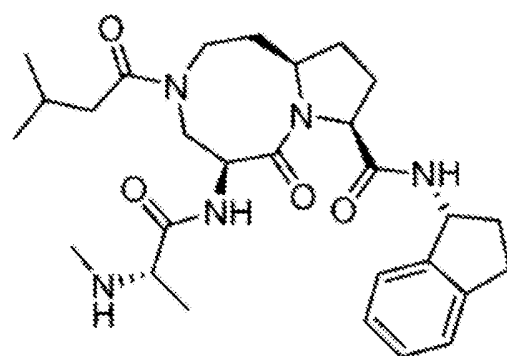
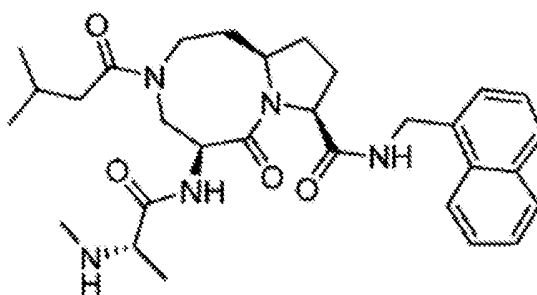
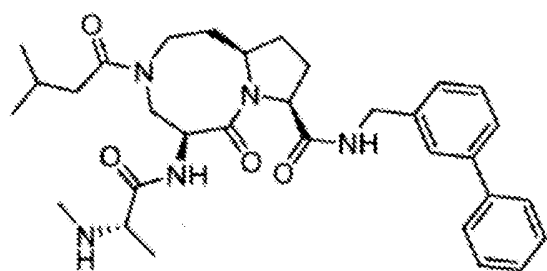
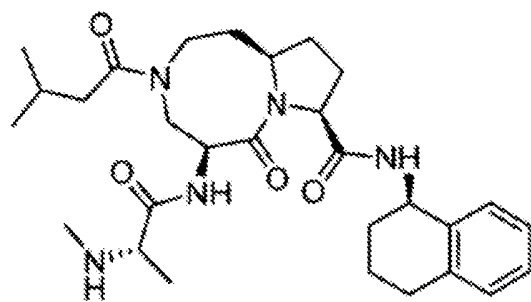


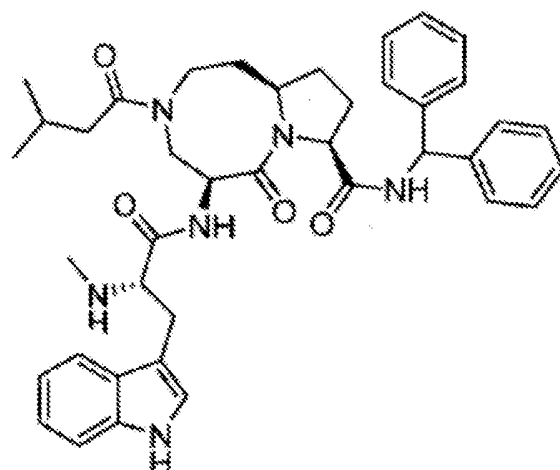
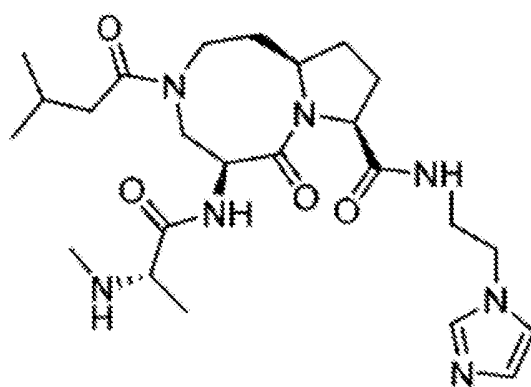
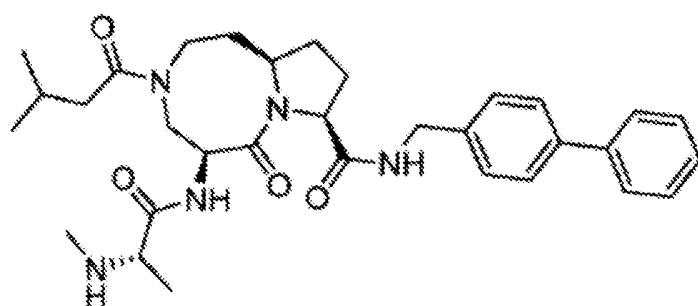
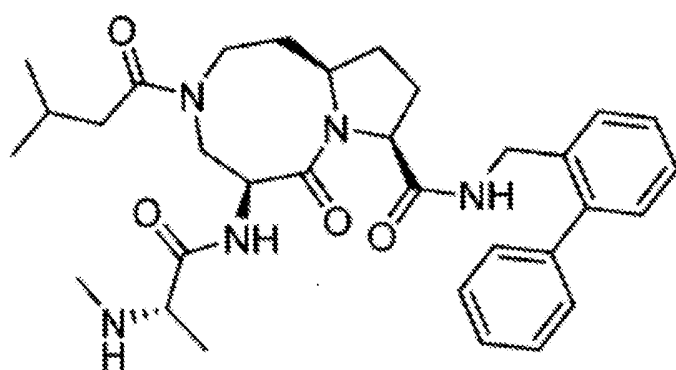


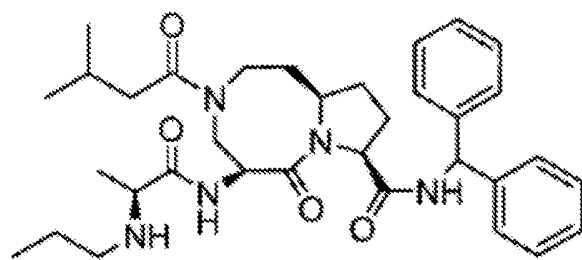
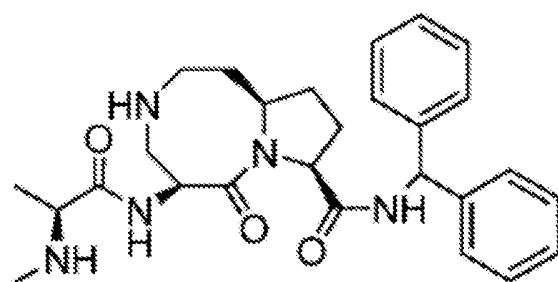
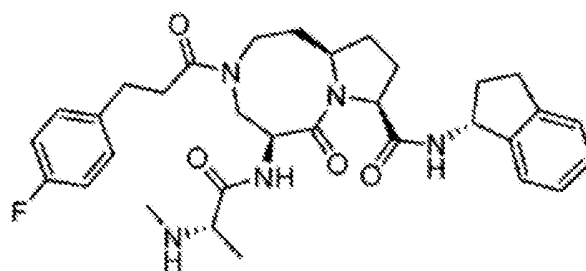
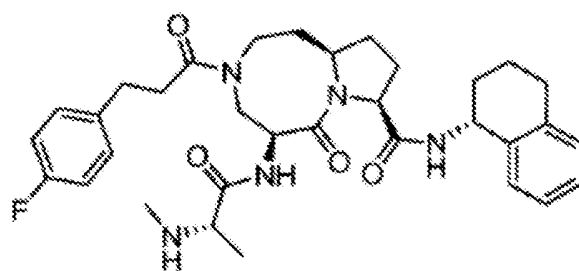
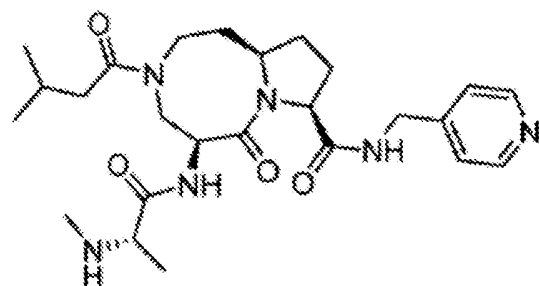


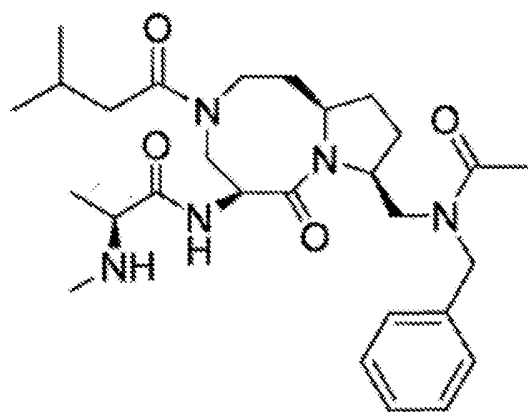
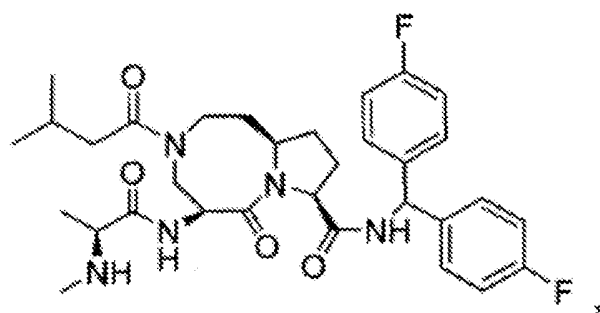
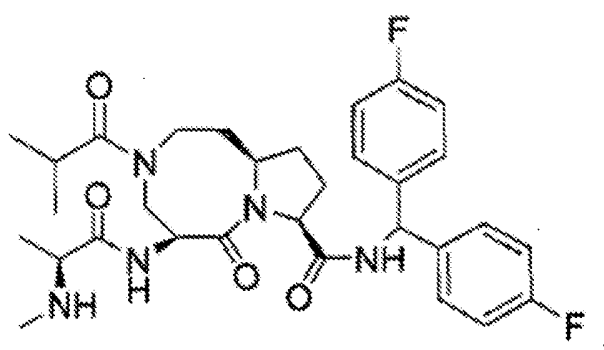
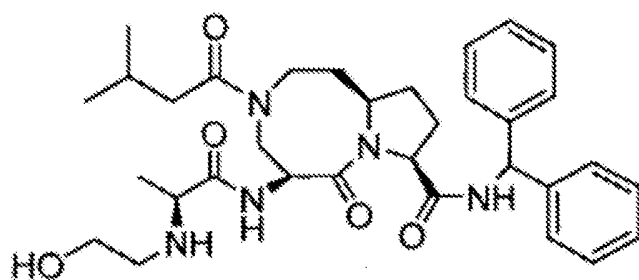
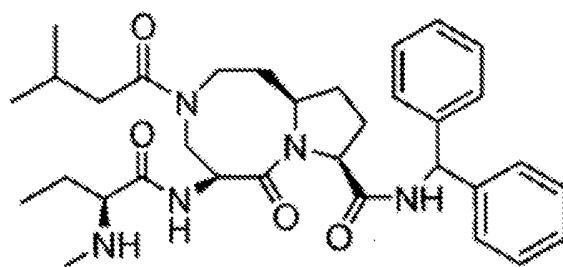




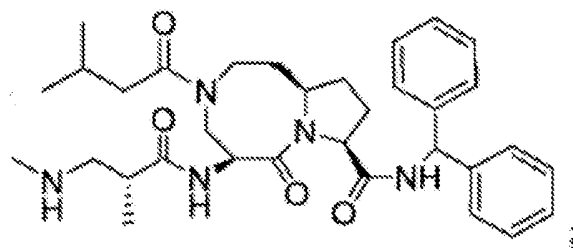






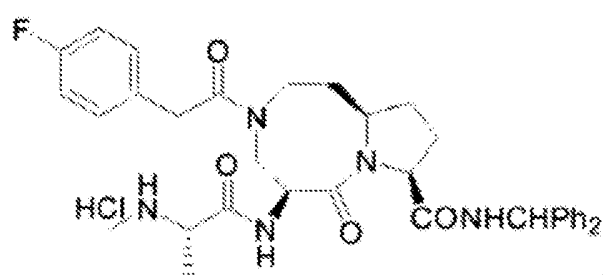
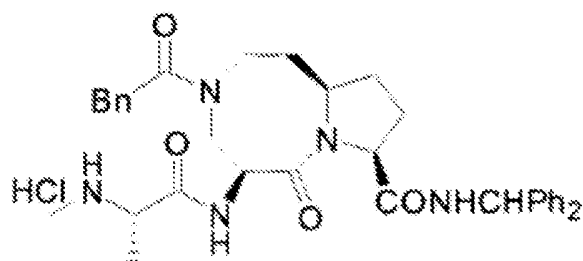
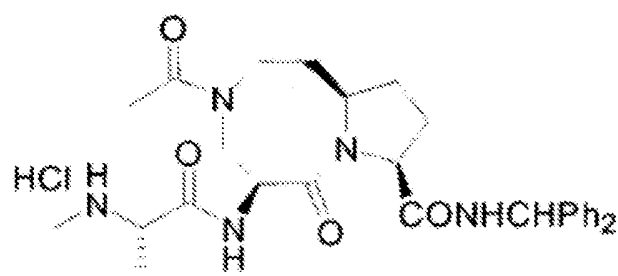
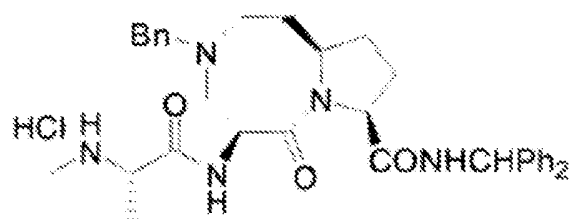
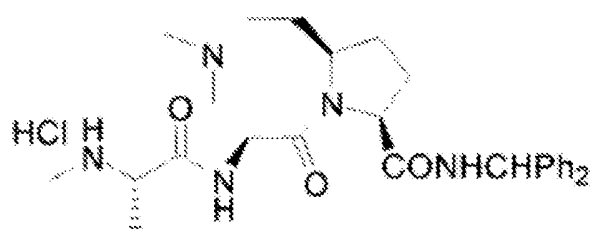


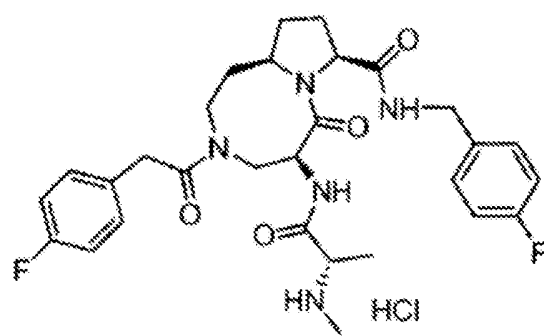
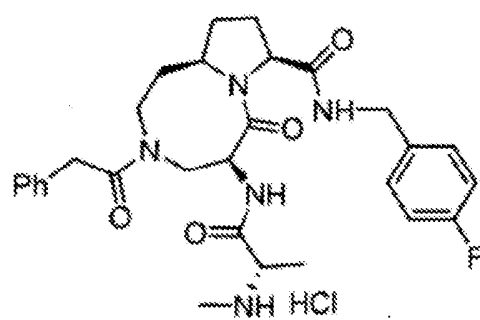
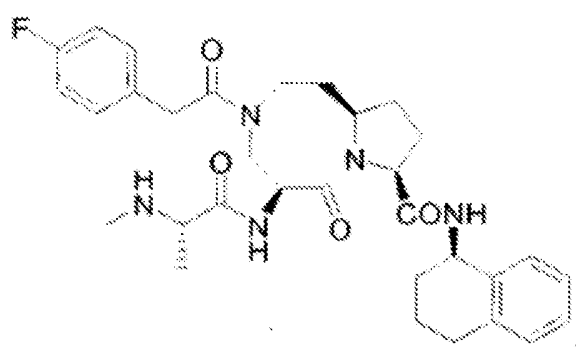
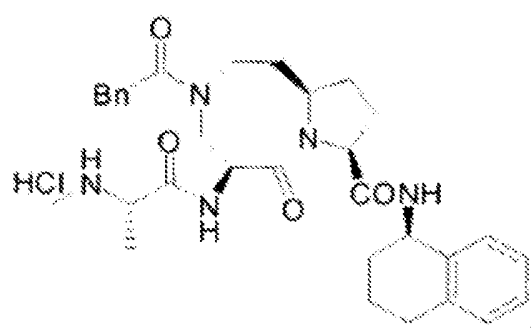
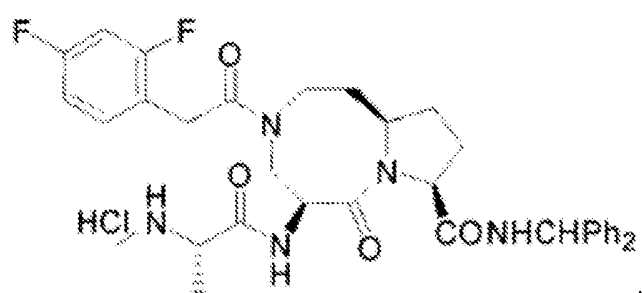
e

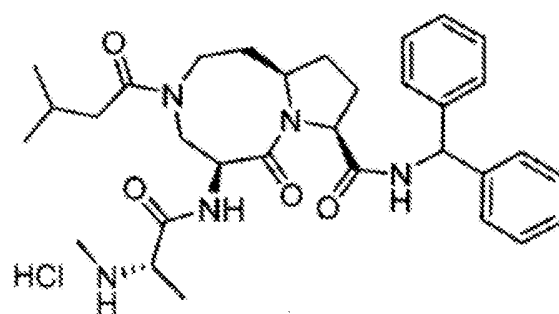
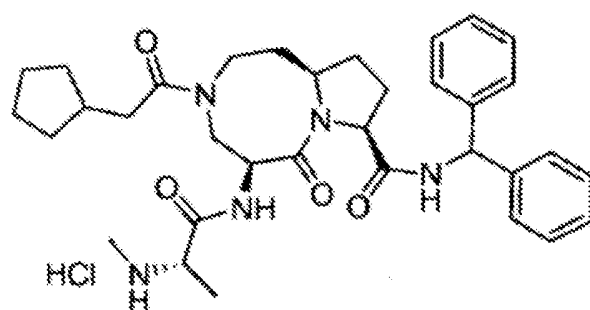
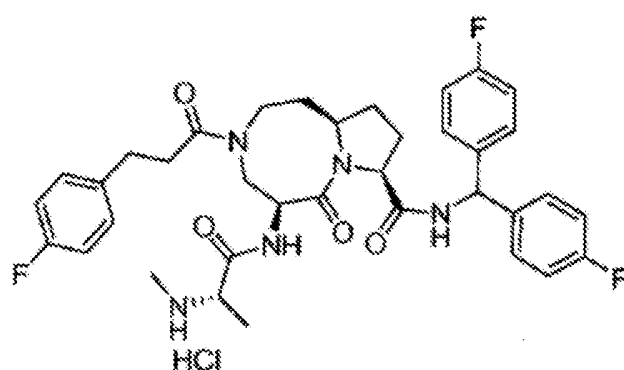
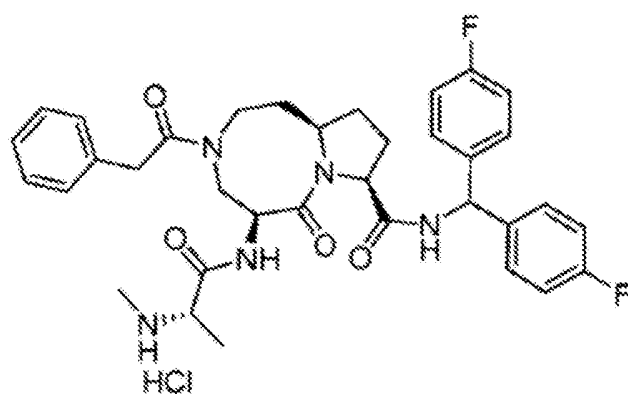


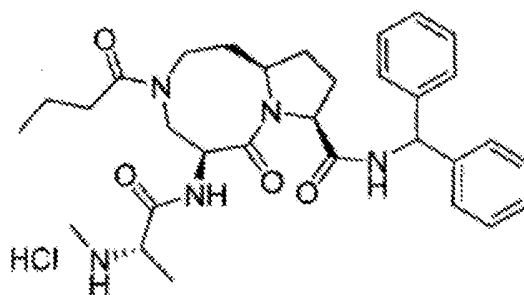
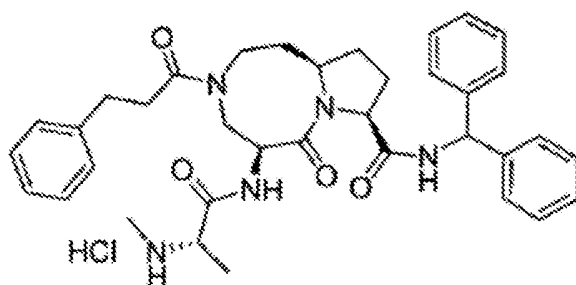
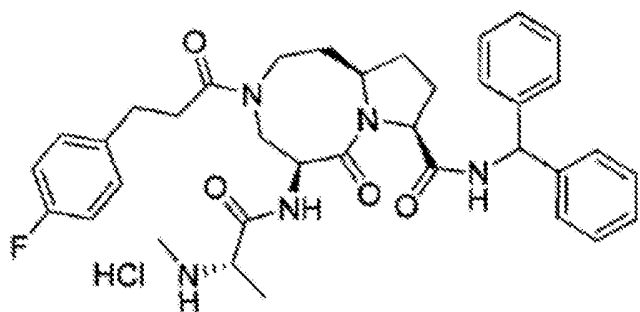
ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

O composto de Fórmula II pode ser seleccionado a partir do grupo que consiste em:

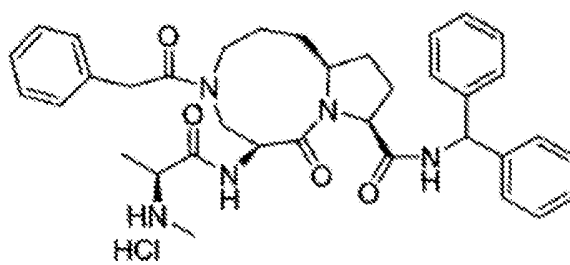






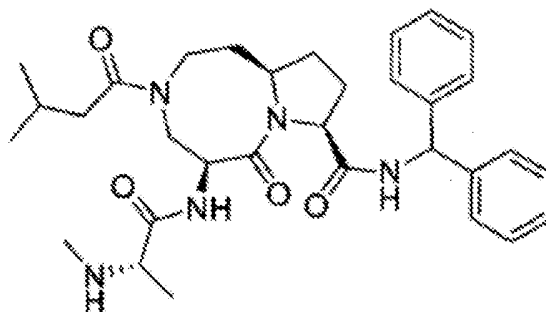


e



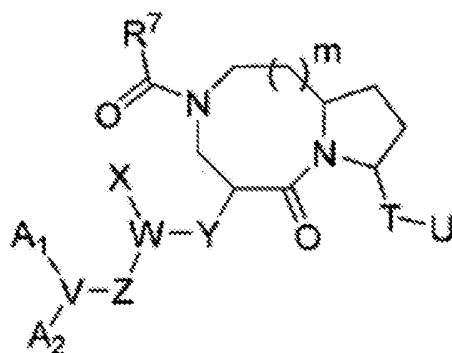
ou a base livre destes, ou outro sal farmacêuticamente aceitável destes.

O composto de Fórmula I pode ser:



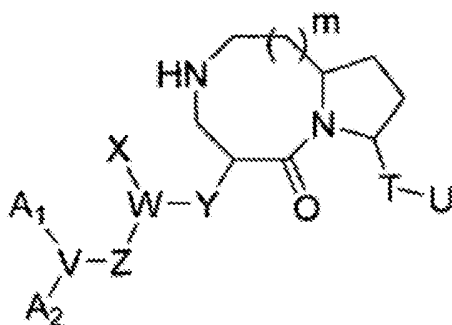
ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

É aqui divulgado um processo para a preparação de um composto de Fórmula XI



XI

compreendendo a condensação de um composto de Fórmula XII



XII

com $R^7\text{CO-L}$, em que A_1 , A_2 , V , W , X , Y , Z , T , U e R^7 têm os significados descritos acima para a Fórmula I, m é 1 ou 2, e L é um grupo de saída. Numa forma de realização, L é Cl ou OBt . Numa forma de realização, Z é (CR^1R^2) , e r é 0. Noutra forma de realização, m é 1.

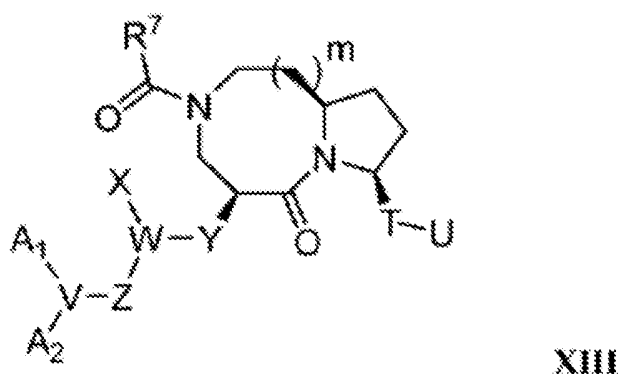
Numa forma de realização, a reacção de condensação é realizada num solvente orgânico inerte tal como acetonitrilo, benzeno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,2,-dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, diclorometano, N-metil-2-pirrolidinona ou tetra-hidrofurano. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada em tetra-hidrofurano. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada em diclorometano. Numa forma de realização, a reacção de condensação é realizada a de cerca de -20°C a cerca de 25°C . Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada a cerca de 20°C . Numa forma de realização, a reacção de condensação está completa em cerca de 1 hora a cerca de 48 horas. Noutra forma de realização, a reacção de condensação está completa em cerca de 12 horas.

Numa forma de realização, L é $-\text{OH}$. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada na presença de um agente de activação. Noutra forma de realização, o agente de activação é diciclo-hexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ou hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfónio. Noutra forma de realização, o agente de activação é 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada na presença de um agente de activação e um aditivo que optimiza parâmetros da reacção tais como pureza e rendimento. Noutra forma de realização, o aditivo é N-hidroxibenzotriazol.

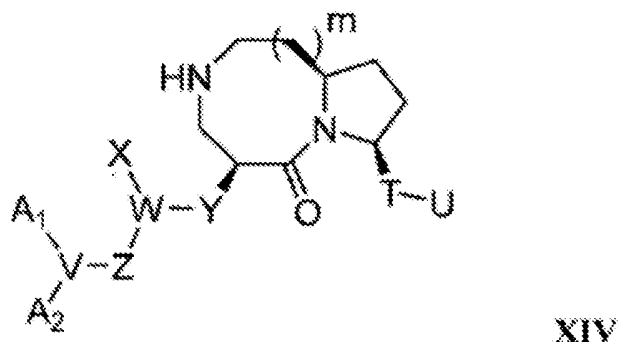
O progresso da reacção de condensação entre um composto de Fórmula XII e $\text{k}^7\text{CO-L}$ pode ser monitorizado através de

métodos analíticos conhecidos na técnica tais como TLC, LC, LC/MS, HPLC, RMN, etc. Um composto de Fórmula XI pode ser isolado e purificado através de qualquer meio conhecido na técnica tal como cromatografia de coluna normal e de fase inversa (p. ex., cromatografia de coluna em sílica-gel ou HPLC de fase inversa), cristalização, extração, etc. O produto assim isolado pode ser submetido a mais purificação (p. ex., recristalização) até ser alcançado o nível de pureza desejado. Numa forma de realização, um composto de Fórmula XI tem uma pureza de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais.

É também aqui divulgado um processo para a preparação de um composto de Fórmula XIII



compreendendo a condensação de um composto de Fórmula XIV



com R^7CO-L , em que A_1 , A_2 , V , W , X , Y , Z , T e U têm os significados descritos acima para a Fórmula I, m é 1 ou 2, e L é um grupo de saída. Numa forma de realização, L é Cl

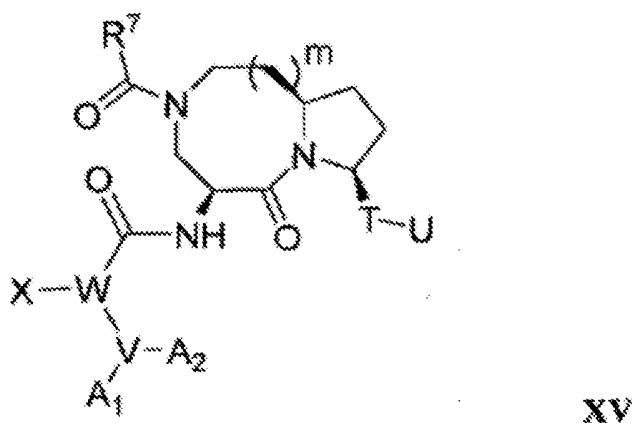
ou OBt. Numa forma de realização, Z é $(CR^1R^2)_r$ e r é 0. Noutra forma de realização, m é 1.

Numa forma de realização, a reacção de condensação é realizada num solvente orgânico inerte tal como acetonitrilo, benzeno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,2,-dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, diclorometano, N-metil-2-pirrolidinona ou tetra-hidrofurano. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada em tetra-hidrofurano. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada em diclorometano. Numa forma de realização, a reacção de condensação é realizada a de cerca de -20°C a cerca de 25°C . Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada a cerca de 20°C . Numa forma de realização, a reacção de condensação está completa em cerca de 1 hora a cerca de 48 horas. Noutra forma de realização, a reacção de condensação está completa em cerca de 12 horas.

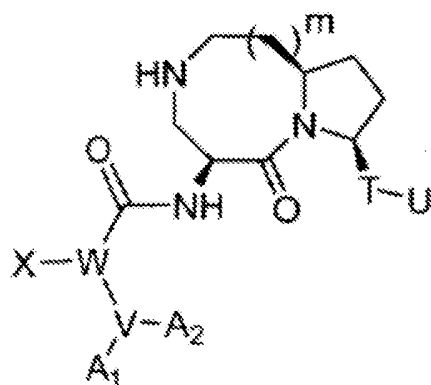
Numa forma de realização, L é $-\text{OH}$ ou $-\text{OBt}$. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada na presença de um agente de activação. Noutra forma de realização, o agente de activação é diciclo-hexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ou hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfónio. Noutra forma de realização, o agente de activação é 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada na presença de um agente de activação e um aditivo que optimiza parâmetros da reacção tais como pureza e rendimento. Noutra forma de realização, o aditivo é N-hidroxibenzotriazol.

O progresso da reacção de condensação entre um composto de Fórmula XIV e R^7CO-L pode ser monitorizado através de métodos analíticos conhecidos na técnica tais como TLC, LC, LC/MS, HPLC, RMN, etc. Um composto de Fórmula XIII pode ser isolado e purificado através de meios conhecidos na técnica tais como cromatografia de coluna normal e de fase inversa (p. ex., cromatografia de coluna em sílica-gel ou HPLC de fase inversa), cristalização, extracção, etc. O produto assim isolado pode ser submetido a maior purificação (p. ex., recristalização) até ser alcançado o nível de pureza desejado. Numa forma de realização, um composto de Fórmula XIII tem uma pureza de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais.

Adicionalmente é aqui divulgado um processo para a preparação de um composto de Fórmula XV:



compreendendo a condensação de um composto de Fórmula XVI

**XVI**

com $R^7\text{CO-L}$, em que A_1 , A_2 , V , W , X , T , U e R^7 têm os significados descritos acima para a Fórmula I, m é 1 ou 2, e L é um grupo de saída. Numa forma de realização, L é Cl , OH ou OBt . Numa forma de realização, m é 1.

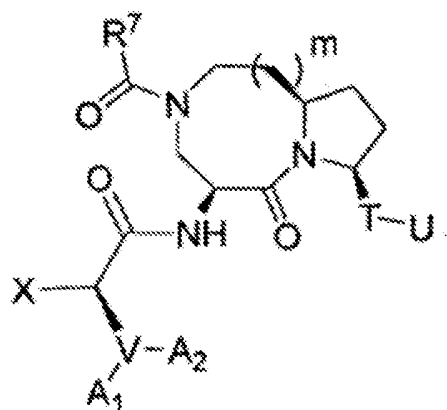
Numa forma de realização, a reacção de condensação é realizada num solvente orgânico inerte tal como acetonitrilo, benzeno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,2,-dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, diclorometano, N-metil-2-pirrolidinona ou tetra-hidrofurano. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada em tetra-hidrofurano. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada em diclorometano. Numa forma de realização, a reacção de condensação é realizada a de cerca de -20°C a cerca de 25°C . Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada a cerca de 20°C . Numa forma de realização, a reacção de condensação está completa em cerca de 1 hora a cerca de 48 horas. Noutra forma de realização, a reacção de condensação está completa em cerca de 12 horas.

Numa forma de realização, L é $-\text{OH}$ ou $-\text{OBt}$. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada na presença de um agente de activação. Noutra forma de

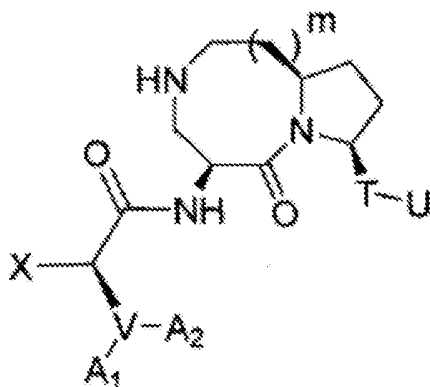
realização, o agente de activação é diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ou hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfónio. Noutra forma de realização, o agente de activação é 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada na presença de um agente de activação e um aditivo que optimiza parâmetros da reacção tais como pureza e rendimento. Noutra forma de realização, o aditivo é N-hidroxibenzotriazol.

O progresso da reacção de condensação entre um composto de Fórmula XIV e R^7CO-L pode ser monitorizado através de métodos analíticos conhecidos na técnica tais como TLC, LC, LC/MS, HPLC, RMN, etc. Um composto de Fórmula XV pode ser isolado e purificado através de meios conhecidos na técnica tais como cromatografia de coluna normal e de fase inversa (p. ex., cromatografia de coluna em sílica-gel ou HPLC de fase inversa), cristalização, extracção, etc. O produto assim isolado pode ser submetido a maior purificação (p. ex., recristalização) até ser alcançado o nível de pureza desejado. Numa forma de realização, um composto de Fórmula XV tem uma pureza de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais.

Adicionalmente é aqui divulgado um processo para a preparação de um composto de Fórmula XVII

**XVII**

compreendendo a condensação de um composto de Fórmula XVIII

**XVIII**

com $R^7\text{CO-L}$, em que A_1 , A_2 , V , X , T , U e R^7 têm os significados descritos acima para a Fórmula I, m é 1 ou 2, e L é um grupo de saída. Numa forma de realização, L é Cl , OH ou OBt . Numa forma de realização, m é 1.

Numa forma de realização, a reacção de condensação é realizada num solvente orgânico inerte tal como acetonitrilo, benzeno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,2,-dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, diclorometano, N-metil-2-pirrolidinona ou tetra-hidrofurano. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada em tetra-hidrofurano. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada em diclorometano. Numa forma de realização, a reacção de condensação é realizada a de cerca de -20°C a cerca de

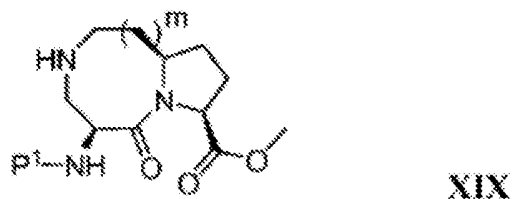
25°C. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada a cerca de 20°C. Numa forma de realização, a reacção de condensação está completa em cerca de 1 hora a cerca de 48 horas. Noutra forma de realização, a reacção de condensação está completa em cerca de 12 horas.

Numa forma de realização, L é -OH ou -OBt. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada na presença de um agente de activação. Noutra forma de realização, o agente de activação é diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ou hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfónio. Noutra forma de realização, o agente de activação é 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada na presença de um agente de activação e um aditivo que otimiza parâmetros da reacção tais como pureza e rendimento. Noutra forma de realização, o aditivo é N-hidroxibenzotriazol.

O progresso da reacção de condensação entre um composto de Fórmula XVIII e R^7CO-L pode ser monitorizado através de métodos analíticos conhecidos na técnica tais como TLC, LC, LC/MS, HPLC, RMN, etc. Um composto de Fórmula XVII pode ser isolado e purificado através de meios conhecidos na técnica tais como cromatografia de coluna normal e de fase inversa (p. ex., cromatografia de coluna em sílica-gel ou HPLC de fase inversa), cristalização, extracção, etc. O produto assim isolado pode ser submetido a maior purificação (p. ex., recristalização) até ser alcançado o nível de pureza desejado. Numa forma de realização, um composto de Fórmula

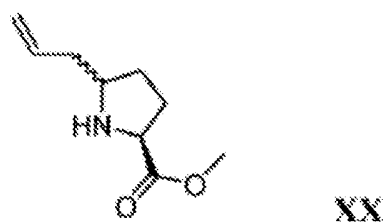
XVII tem uma pureza de 90%, 91 %, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais.

A divulgação aqui refere-se também à preparação de um composto de Fórmula XIX

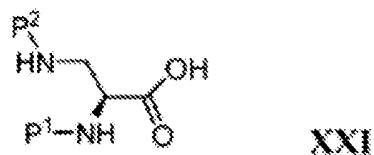


em que m é 1 ou 2, e P¹ é um grupo protector de amina compreendendo:

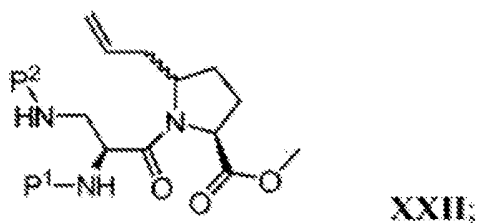
a) a condensação de um composto de Fórmula XX



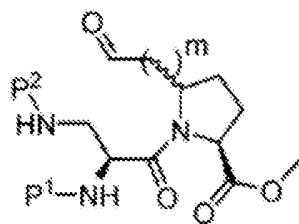
com um composto de Fórmula XXI,



em que P¹ e P² são grupos protectores de amina, e P¹ não é igual a P², para dar um composto de Fórmula XXII

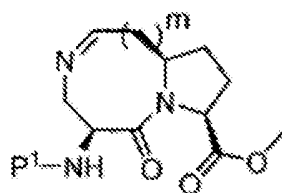


b) a conversão do alceno de fórmula XXII num aldeído, para dar um composto de Fórmula XXIII;



XXIII

c) a remoção do grupo protector de amina P^2 de um composto de Fórmula XXIII para dar um composto de Fórmula XXIV;



XXIV;

e

d) a redução da ligação dupla $C=N$ de um composto de Fórmula XXIV, para dar um composto de Fórmula XIX.

Numa forma de realização, um composto de Fórmula XXI é ácido $N\text{-}\alpha\text{-(terc-butoxilcarbonil)-N-}\beta\text{-(benzoxilcarbonil)-L-diamino-propiónico}$ (Boc-Dap(Z)-OH). Numa forma de realização, a condensação de um composto de Fórmula XX com um composto de Fórmula XXI é realizada na presença de um agente de activação. Noutra forma de realização, o agente de activação é diciclo-hexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ou hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfónio. Noutra forma de realização, o agente de activação é 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada na presença de um agente de activação e um aditivo que optimiza parâmetros da reacção tais como pureza e rendimento. Noutra forma de realização, o aditivo é N-hidroxibenzotriazol.

Os grupos protectores de amina P^1 e P^2 que são adequados para utilização nos processos da presente invenção são bem conhecidos, tais como mas não se limitando a trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (Boc), benziloxicarbonilo (CBz), aliloxicarbonilo (Alloc), tritil(trifenilmetilo), 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc) e semelhantes. Tais grupos são geralmente capazes de ser introduzidos e removidos selectivamente utilizando condições reaccionais suaves que não interferem com outras porções dos compostos sujeitos. Estes grupos protectores podem ser introduzidos ou removidos numa fase conveniente utilizando métodos conhecidos da técnica. As propriedades químicas de tais grupos protectores, os métodos para a sua introdução e a sua remoção são conhecidos na técnica e podem ser verificados, por exemplo, em Greene e Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., pág. 17-245 (J. Wiley & Sons, 1999), aqui incorporado por referência na sua totalidade.

Numa forma de realização, P^1 e P^2 são seleccionados a partir do grupo que consiste em trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (Boc), benziloxicarbonilo (CBz), aliloxicarbonilo (Alloc), tritil(trifenilmetilo) e 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc) de modo a que P^1 não seja igual a P^2 . Numa forma de realização, P^1 e P^2 são grupos protectores ortogonais, i.e., o grupo protector P^1 é capaz de ser selectivamente removido na presença do grupo protector P^2 ou o grupo protector P^2 é capaz de ser selectivamente removido na presença do grupo protector P^1 . As estratégias de grupo protector ortogonal são conhecidas da técnica. Numa forma de realização, P^1 é t-butoxicarbonilo (Boc). Numa forma de realização, P^2 é

benziloxicarbonilo (CBz). Numa forma de realização, P¹ é t-butoxicarbonilo (Boc) e P² é benziloxicarbonilo (CBz).

Numa forma de realização, a condensação de um composto de Fórmula XX com um composto de Fórmula XXI é realizada num solvente orgânico inerte tal como acetonitrilo, benzeno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,2,-dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, diclorometano, N-metil-2-pirrolidinona ou tetra-hidrofurano. Noutra forma de realização, a condensação de um composto de Fórmula XX com um composto de Fórmula XXI é realizada em tetra-hidrofurano. Noutra forma de realização, a condensação de um composto de Fórmula XX com um composto de Fórmula XXI é realizada em diclorometano.

Numa forma de realização, a condensação de um composto de Fórmula XX com um composto de Fórmula XXI é realizada a de cerca de -20°C a cerca de 30°C. Noutra forma de realização, a reacção de condensação é realizada a de cerca de 20 a cerca de 30°C. Numa forma de realização, a reacção de condensação está completa em cerca de 1 hora a cerca de 48 horas. Noutra forma de realização, a reacção de condensação está completa em cerca de 12 horas.

Noutra forma de realização, o alceno de Fórmula XXII é tratado com ozono para dar o aldeído de Fórmula XXIII, e m é 1. Numa forma de realização, a reacção com ozono é realizada num solvente orgânico inerte tal como clorofórmio, 1,2-dicloroetano, dioxano, diclorometano ou tetra-hidrofurano. Noutra forma de realização, a reacção com ozono é realizada em diclorometano. Numa forma de realização, a reacção com ozono é realizada a de cerca de -100°C a cerca de 0°C. Noutra forma de realização, a reacção

com ozono é realizada a cerca de -78°C . Numa forma de realização, a reacção com ozono está completa quando a cor da mistura reaccional se torna azul, indicando uma quantidade excessiva de ozono em solução.

Numa forma de realização, o alceno de fórmula XXII é primeiro convertido num álcool primário e o álcool é oxidado para dar um aldeído de Fórmula XXI, e m é 2. Numa forma de realização, o alceno de Fórmula XXII é convertido num álcool primário através de hidroboração. Numa forma de realização, a hidroboração é realizada num solvente orgânico inerte tal como acetonitrilo, benzeno, 1,2,-dimetoxietano, dioxano, ou tetra-hidrofurano. Noutra forma de realização, a hidroboração é realizada em tetra-hidrofurano. Noutra forma de realização, a hidroboração é realizada utilizando 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN). Numa forma de realização, o álcool primário é oxidado no aldeído com periodinano de Dess-Martin para dar um aldeído de Fórmula XXIII, e m é 2. Numa forma de realização, a oxidação é realizada num solvente orgânico inerte tal como diclorometano. Numa forma de realização, a oxidação é realizada a de cerca de -20°C a cerca de 25°C . Noutra forma de realização, a oxidação é realizada a cerca de 20°C . Numa forma de realização, a oxidação está completa em cerca de 1 hora a cerca de 48 horas. Noutra forma de realização, a oxidação está completa em cerca de 12 horas.

Numa forma de realização, P^2 é um grupo Cbz. Noutra forma de realização, P^2 é CBz e é clivado através de hidrogenação sobre paládio em carbono. Numa forma de realização, a hidrogenação é realizada em metanol, etanol, 1-butanol, 2-butanol, 3-butanol, terc-butanol, 1-propanol ou 2-propanol. Noutra forma de realização, a hidrogenação é realizada em

2-propanol. Numa forma de realização, a hidrogenação é realizada a de cerca de 0°C a cerca de 40°C. Noutra forma de realização, a hidrogenação é realizada a de cerca de 20°C a cerca de 30°C. Numa forma de realização, a hidrogenação está completa em cerca de 1 hora a cerca de 24 horas. Noutra forma de realização, a hidrogenação está completa em cerca de 12 horas.

Numa forma de realização, um composto de Fórmula XXIV é isolado antes da redução da ligação dupla C=N. Numa forma de realização, um composto de Fórmula XXIV é isolado por filtração através de celite. Numa forma de realização, um composto de Fórmula XXIV é isolado por filtração através de celite seguido de evaporação do solvente ou dos solventes.

Numa forma de realização, a ligação dupla C=N de um composto de Fórmula XXIV é reduzida com H₂ e paládio em carbono, Na(CN)BH₃ ou NaBH(OAc)₃. Noutra forma de realização, o agente redutor é NaBH(OAc)₃. Numa forma de realização, a redução é realizada num solvente orgânico inerte tal como metanol, etanol, 1-butanol, 2-butanol, 3-butanol, *terc*-butanol, 1-propanol, 2-propanol, acetonitrilo, benzeno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,2,-dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, diclorometano, N-metil-2-pirrolidinona ou tetra-hidrofurano. Noutra forma de realização, a redução é realizada em tetra-hidrofurano. Numa forma de realização, a redução é realizada a de cerca de 0°C a cerca de 25°C. Noutra forma de realização, a redução é realizada a de cerca de 20°C a cerca de 30°C. Numa forma de realização, a redução está completa em cerca de 1 hora a cerca de 24 horas. Noutra forma de realização, a reacção com ozono está completa em cerca de 12 horas.

O progresso de qualquer uma das reacções acima para a preparação de um composto de Fórmula XIX pode ser monitorizado através de métodos analíticos conhecidos na técnica tais como TLC, LC, LC/MS, HPLC, RMN, etc. Um composto de Fórmula XIX pode ser isolado e purificado através de meios conhecidos na técnica tais como cromatografia de coluna normal e de fase inversa (p. ex., cromatografia de coluna em sílica-gel ou HPLC de fase inversa), cristalização, extracção, etc. O produto assim isolado pode ser submetido a maior purificação (p. ex., recristalização) até ser alcançado o nível de pureza desejado. Numa forma de realização, um composto de Fórmula XIX tem uma pureza de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais.

Os compostos desta invenção podem ser preparados utilizando métodos conhecidos dos peritos na técnica. Especificamente, compostos de Fórmula VI podem ser preparados tal como ilustrado pelas reacções exemplares nos Exemplos.

Um aspecto importante da presente invenção é que os compostos de Fórmula VI induzem apoptose e também potenciam a indução de apoptose em resposta a sinais de indução de apoptose. Portanto, está contemplado que estes compostos sensibilizam as células a indutores de apoptose, incluindo células que são resistentes a tais indutores. Os inibidores de IAP da presente invenção podem ser utilizados para induzir apoptose em qualquer distúrbio que possa ser tratado, melhorado, ou prevenido através da indução de apoptose. Assim, a presente invenção proporciona composições e métodos para se dirigirem a animais caracterizados como sobre-expressando uma proteína IAP.

Nalgumas das formas de realização, as células (p. ex., células de cancro) mostram elevados níveis de expressão de proteínas IAP em comparação com amostras não patológicas (p. ex., células não cancerosas). Noutras formas de realização, as células manifestam operacionalmente níveis elevados de expressão de proteínas IAP em virtude da execução do programa de apoptose e morte, em resposta a uma quantidade eficaz de inibição de um composto de Fórmula VI, a referida resposta ocorrendo, pelo menos em parte, devido à dependência de tais células da função da proteína IAP para a sua sobrevivência.

Noutra forma de realização, a invenção refere-se a compostos de Fórmula VI para utilização em modulação de um estado associado a apoptose que esteja associado a um ou mais agentes moduladores da apoptose. Exemplos de agentes moduladores da apoptose incluem, mas não se limitam a, Fas/CD95, TRAMP, TNF RI, DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, FADD, RIP, TNF α , ligando Fas, TRAIL, anticorpos para TRAIL-R1 ou TRAIL-R2, Bcl-2, p53, BAX, BAD, Akt, CAD, PI3-cinase, PP1, e proteínas caspase. Outros agentes envolvidos na fase de iniciação, decisão e degradação da apoptose estão também incluídos. Exemplos de agentes moduladores de apoptose incluem agentes cuja actividade, presença, ou modificação na concentração podem modular a apoptose num sujeito. Os agentes de modulação de apoptose preferidos são indutores de apoptose, tais como TNF ou um ligando relacionado com TNF, particularmente um ligando TRAMP, um ligando Fas/CD95, um ligando de TNFR-1, ou TRAIL.

Nalgumas formas de realização, as composições e os compostos da presente invenção são utilizados para tratar células, tecidos ou órgãos doentes ou condições patológicas

e/ou estados de doença num animal (p. ex., um sujeito mamífero incluindo, mas não limitado a humanos e animais veterinários). A este respeito, várias doenças e patologias são passíveis de tratamento ou profilaxia utilizando os presentes métodos e composições. Uma lista exemplar não limitativa destas doenças e condições inclui, mas não se limita a, cancro da mama, cancro da próstata, linfoma, cancro da pele, cancro pancreático, cancro do cólon, melanoma, melanoma maligno, cancro do ovário, cancro do cérebro, carcinoma cerebral primário, cancro da cabeça ou do pescoço, glioma, glioblastoma, cancro do fígado, cancro da bexiga, cancro do pulmão de células não pequenas, carcinoma da cabeça ou do pescoço, carcinoma da mama, carcinoma do ovário, carcinoma do pulmão, carcinoma do pulmão de células pequenas, tumor de Wilms, carcinoma do colo do útero, carcinoma testicular, carcinoma da bexiga, carcinoma pancreático, carcinoma do estômago, carcinoma do cólon, carcinoma da próstata, carcinoma genito-urinário, carcinoma da tiróide, carcinoma do esófago, mieloma, mieloma múltiplo, carcinoma supra-renal, carcinoma das células renais, carcinoma do endométrio, carcinoma do córtex supra-renal, insulinoma do pâncreas maligno, carcinoma carcinóide maligno, coriocarcinoma, micose fungóide, hipercalcemia maligna, hiperplasia do colo do útero, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielóide aguda, leucemia mielóide crónica, leucemia granulocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia de células pilosas, neuroblastoma, rabdomiossarcoma, sarcoma de Kaposi, policitemia vera, trombocitose essencial, doença de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, sarcoma de tecidos moles, sarcoma osteogénico, macroglobulinemia primária e retinoblastoma, e semelhantes, doenças auto-imunes mediadas

por células T e B; doenças inflamatórias; infecções (p. ex., como agentes anti-ulcerosos, p. ex., no contexto de infecção por *H. pylori*); doenças hiperproliferativas; SIDA; doenças degenerativas; doenças vasculares (p. ex., varicose primária) e semelhantes. Os compostos da presente invenção podem também ser úteis no tratamento de doenças em que existe um defeito na morte celular programada ou na maquinaria apoptótica, p. ex., esclerose múltipla, asma, arteriosclerose e semelhantes. Nalgumas formas de realização, as células de cancro a tratar são metastáticas. Noutras formas de realização, as células de cancro a tratar são resistentes a agentes anticancro.

Nalgumas formas de realização, infecções adequadas para tratamento com as composições e os métodos da presente invenção incluem, mas não se limitam a, infecções causadas por vírus, bactérias, fungos, micoplasma, priões, e semelhantes.

Algumas formas de realização da presente invenção proporcionam compostos de Fórmula VI para utilização em métodos para administração de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula VI e de pelo menos um agente terapêutico adicional (incluindo, mas não limitado a, antineoplásicos quimioterapêuticos, agentes moduladores da apoptose, agentes antimicrobianos, antivirais, antifúngicos, e anti-inflamatórios) e/ou técnica terapêutica (p. ex., intervenção cirúrgica, e/ou radioterapias).

Vários agentes anticancro adequados estão contemplados para utilização nos métodos da presente invenção. De facto, a presente invenção contempla, mas não está limitada a,

administração de vários agentes anticancro, tais como: agentes que induzem apoptose; polinucleótidos (p. ex., anti-sentido, ribozimas, siRNA); polipéptidos (p. ex., enzimas e anticorpos); miméticos biológicos (p. ex., gossipol ou miméticos de BH3); agentes que se ligam (p. ex., oligomerizam ou complexam) com uma proteína da família Bcl-2 tal como Bax; alcalóides; agentes alquilantes; antibióticos anti-tumorais; anti-metabolitos; hormonas; compostos de platina; anticorpos monoclonais ou policlonais (p. ex., anticorpos conjugados com fármacos anticancro, toxinas, defensinas), toxinas; radionuclídeos; modificadores da resposta biológica (p. ex., interferões (p. ex., IFN- α) e interleucinas (p. ex., IL-2)); agentes de imunoterapia adoptiva; factores de crescimento hematopoéticos; agentes que induzem a diferenciação de células tumorais (p. ex., ácido *al-trans*-retinóico); reagentes de terapia génica (p. ex., reagentes e nucleótidos de terapia anti-sentido); vacinas tumorais; inibidores da angiogénese; inibidores de proteossomas; moduladores de NF-KB; compostos anti-CDK; inibidores de HDAC; e semelhantes. Numerosos outros exemplos de compostos quimioterapêuticos e terapias anticancro adequadas para co-administração com os compostos divulgados são conhecidos dos peritos na técnica.

Em certas formas de realização, os agentes anticancro compreendem agentes que induzem ou estimulam apoptose. Agentes que induzem apoptose incluem, mas não se limitam a, radiação (p. ex., raios X, raios gama, UV); factores relacionados com o factor de necrose tumoral (TNF) (p. ex., proteínas receptoras da família TNF, ligandos da família TNF, TRAIL, anticorpos para TRAIL-R1 ou TRAIL-R2); inibidores de cinases (p. ex., inibidor do receptor cinase

do factor de crescimento epidérmico (EGFR), inibidor do receptor cinase do factor de crescimento vascular (VGFR), inibidor do receptor cinase do factor de crescimento de fibroblastos (FGFR), inibidor do receptor cinase do factor de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), e inibidores das cinases Bcr-Abl (tais como GLEEVEC)); moléculas anti-sentido; anticorpos (p. ex., HERCEPTIN, RITUXAN, ZEVALIN, e AVASTIN); anti-estrogénios (p. ex., raloxifeno e tamoxifeno); anti-androgénios (p. ex., flutamida, bicalutamida, finasteride, aminoglutetamida, cetoconazol, e corticosteróides); inibidores da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) (p. ex., celecoxib, meloxicam, NS-398, e fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINE)); fármacos anti-inflamatórios (p. ex., butazolidina, DECADRON, DELTASONE, dexametasona, dexametasona intensol, DEXONE, HEXADROL, hidroxiclороquina, METICORTEN, ORADEXON, ORASONE, oxifenbutazona, PEDIAPRED, fenilbutazona, PLAQUENIL, prednisolona, prednisona, PRELONE, e TANDEARIL); e fármacos quimioterapêuticos de cancro (p. ex., irinotecano (CAMPTOSAR), CPT-11, fludarabina (FLUDARA), dacarbazina (DTIC), dexametasona, mitoxantrona, MILOTARG, VP-16, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, 5-FU, doxorubicina, gemcitabina, bortezomib, gefitinib, bevacizumab, TAXOTERE ou TAXOL); moléculas de sinalização celular; ceramidas e citocinas; estaurosporina, e semelhantes.

Ainda noutras formas de realização, a composições e os compostos para utilização em métodos da presente invenção proporcionam um composto de Fórmula VI e pelo menos um agente anti-hiperproliferativo ou antineoplásico seleccionado a partir de agentes alquilantes, anti-

metabolitos e produtos naturais (p. ex., ervas e outros compostos derivados de plantas e/ou animais).

Agentes de alquilação adequados para utilização nas presentes composições e métodos incluem, mas não se limitam a: 1) mostardas de azoto (p. ex., mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano (L-sarcolisina) e clorambucilo); 2) etileniminas e metilmelaminas (p. ex., hexametilmelamina e tiotepa); 3) sulfonatos de alquilo (p. ex., bussulfano); 4) nitrosoureas (p. ex., carmustina (BCNU); lomustina (CCNU); semustina (metil-CCNU) e estreptozocina (estreptozotocina)); e 5) triazenos (p. ex., dacarbazina (DTIC; dimetiltriazenoimid-azolcarboxamida).

Nalgumas formas de realização, anti-metabolitos adequados para utilização nas presentes composições e métodos incluem, mas não se limitam a: 1) análogos de ácido fólico (p. ex., metotrexato (ametofterina)); 2) análogos de pirimidina (p. ex., fluorouracilo (5-fluorouracilo, 5-FU), floxuridina (fluorode-oxiuridina; FudR), e citarabina (arabinósido de citosina)); e 3) análogos de purina (p. ex., mercaptopurina (6-mercaptopurina, 6-MP), tioguanina (6-tioguanina; TG) e pentostatina (2'-desoxicoformicina)).

Ainda noutras formas de realização, agentes quimioterapêuticos adequados para utilização nas composições e nos métodos da presente invenção incluem, mas não se limitam a: 1) alcalóides vinca (p. ex., vinblastina (VLB), vincristina); 2) epipodofilotoxinas (p. ex., etopósido e tenipósido); 3) antibióticos (p. ex., dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina (daunomicina; rubidomicina), doxorubicina, bleomicina, plicamicina (mitramicina), e mitomicina (mitomicina C)); 4)

enzimas (p. ex., L-asparaginase); 5) modificadores da resposta biológica (p. ex., interferão-alfa); 6) complexos de coordenação de platina (p. ex., cisplatina (cis-DDP) e carboplatina); 7) antracenodionas (p. ex., mitoxantrona); 8) ureias substituídas (p. ex., hidroxiiureia); 9) derivados de metil-hidrazina (p. ex., procarbazona (N-metil-hidrazina; MIH)); 10) supressores supra-renais (p. ex., mitotano (o,p'-DDD) e aminoglutetimida); 11) adrenocorticosteróides (p. ex., prednisona); 12) progestinas (p. ex., caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, e acetato de megestrol); 13) estrogénios (p. ex., caproato, acetato de medroxiprogesterona, e acetato de megestrol); 13) estrogénios (p. ex., dietilstilbestrol e etinil-estradiol); 14) anti-estrogénios (p. ex., tamoxifeno); 15) androgénios (p. ex., propionato de testosterona e fluoximesterona); 16) anti-androgénios (p. ex., flutamida): e 17) análogos da hormona de libertação da gonadotrofina (p. ex., leuprolide).

Qualquer agente oncolítico que seja rotineiramente utilizado num contexto de terapia de cancro tem aplicação nas composições e nos métodos da presente invenção. Por exemplo, a U.S. Food and Drug Administration mantém um formulário dos agentes oncolíticos aprovados para utilização nos Estados Unidos. As agências internacionais equivalentes à U.S.F.D.A. mantêm formulários semelhantes. A Tabela 1 proporciona uma lista de agentes antineoplásicos exemplares aprovados para utilização nos EUA. Os peritos na técnica apreciarão que os "rótulos dos produtos" exigidos em todos os quimioterapêuticos aprovados nos EUA descrevem as indicações aprovadas, informação de dosagem, dados de toxicidade, e semelhantes, para os agentes exemplares.

Tabela 1

Aldesleucina (des-alanil-1, serina-125 interleucina-2 humana)	Proleukin	Chiron Corp., Emeryville, CA
Alemtuzumab (anticorpo IgG1κ anti-CD52)	Campath	Millennium e ILEX Partners, LP, Cambridge, MA
Alitretinoína (ácido 9- <i>cis</i> -retinóico)	Panretin	Ligand Pharmaceuticals , Inc., San Diego CA
Alopurinol (sal monossódico de 1,5-di- hidro-4H-pirazolo[3,4- d]pirimidin-4-ona)	Zyloprim	GlaxoSmithKline , Research Triangle Park, NC
Altretamina (N,N,N',N',N'',N''-hexametil- 1,3,5-triazina-2,4,6-triamina)	Hexalen	US Bioscience, West Conshohocken, PA
Amifostina (etanotiol, 2-[(3- aminopropil) amino]-, di- hidrogenofosfato (éster))	Ethyol	US Bioscience
Anastrozol (1,3- Benzenodiacetonitrilo,a,a,a',a'- tetrametil-5-(1H-1,2,4-triazol- 1-ilmetil))	Arimidex	AstraZeneca Pharmaceuti- cals, LP, Wilmington, DE
Trióxido de arsénico	Trisenox	Cell Therapeutic,

		Inc., Seattle, WA
Asparaginase (L-asparagina-amido-hidrolase, tipo EC-2)	Elspar	Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ
BCG Vivo (preparação liofilizada de uma estirpe atenuada de <i>Mycobacterium bovis</i> (<i>Bacillus de Calmette-Guérin</i> [BCG], subestirpe Montreal)	TICE BCG	Organon Teknika, Corp., Durham, NC
cápsulas de bexaroteno ácido (4-[1-(5,6,7,8-tetra-hidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)etenil]benzóico)	Targretin	Ligand Pharmaceuticals
gel de bexaroteno	Targretin	Ligand Pharmaceuticals
Bleomicina (antibióticos glicopeptídicos citotóxicos produzidos por <i>Streptomyces verticillus</i> ; bleomicina A ₂ e bleomicina B ₂)	Blenoxane	Bristol-Myers Squibb Co., NY, NY
Capecitabina (5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)carbonil]-citidina)	Xeloda	Roche
Carboplatina (platina, diamina-[1,1-ciclobutanodicarboxilato(2-)-0,0']-, (SP-4-2))	Paraplatin	Bristol-Myers Squibb
Carmustina (1,3-bis(2-cloroetil)-1-	BCNU, BiCNU	Bristol-Myers Squibb

nitrosoureia)		
Carmustina com Implante de Polifeprosan 20	Gliadel Wafer	Guilford Pharmaceuticals, Inc., Baltimore, MD
Celecoxib (como 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida)	Celebrex	Searle Pharmaceuticals, Inglaterra
Clorambucilo (ácido 4-[bis(2-cloretil) amino]benzenobutanóico)	Leukeran	GlaxoSmith-Kline
Cisplatina ($\text{PtCl}_2\text{H}_6\text{N}_2$)	Platinol	Bristol-Myers Squibb
Cladribina (2-cloro-2'-desoxi-b-D-adenosina)	Leustatin, 2-CdA	R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute, Raritan, NJ
Ciclofosfamida 2-óxido mono-hidratado de (2-[bis(2-cloroetil) amino]tetra-hidro-2H-1,3,2-oxazafosforina)	Cytosan, Neosar	Bristol-Myers Squibb
Citarabina (1-b-D-Arabinofuranosilcitosina, $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$)	Cytosar-U	Pharmacia & Upjohn Company
citarabina lipossómica	DepoCyt	Skye Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA
Dacarbazina;	DTIC-Dome	Bayer AG,

(5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida (DTIC))		Leverkusen, Alemanha
Dactinomicina, actinomicina D (actinomicina produzida por <i>Streptomyces parvullus</i> , C ₆₂ H ₈₆ N ₁₂ O ₁₆)	Cosmegen	Merck
Darbepoetina alfa (péptido recombinante)	Aranesp	Amgen, Inc., Thousand Oaks, CA
daunorrubicina lipossômica (cloridrato de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-à-L-lixo-hexopiranosil)oxil]-7,8,9,10-tetra-hidro-6,8,11-tri-hidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenodiona)	DanuoXome	Nexstar Pharmaceuti- cals, Inc., Boulder, CO
Daunorrubicina-HCl, daunomicina (Cloridrato de (1S,3S)-3-acetil-1,2,3,4,6,11-hexa-hidro-3,5,12-tri-hidroxi-10-metoxi-6,11-dioxo-1-naftacenil-3-amino-2,3,6-tridesoxi-(alfa)-L-lixo-hexopiranósido)	Cerubidine	Wyeth Ayerst, Madison, NJ
Denileucina diftitox (péptido recombinante)	Ontak	Seragen, Inc., Hopkinton, MA
Dexrazoxano ((S)-4,4'-(1-metil-1,2-etanodiil)bis-2,6-piperazinadiona)	Zinecard	Pharmacia & Upjohn Company
Docetaxel (4-acetato 2-benzoato tri-hidratado de (2R,3S)-N-carboxi-	Taxotere	Aventis Pharmaceuticals , Inc.,

3-fenilisoserina, N-terc-butiléster, 13-éster com 5b-20-epoxi-12a,4,7b,10b,13a-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona)		Bridgewater, NJ
Doxombicina-HCl (cloridrato de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolil-7,8,9,10-tetra-hidro-6,8,11-tri-hidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenodiona)	Adriamicina , Rubex	Pharmacia & Upjohn Company
doxombicina	Injeção intravenosa de Adriamicin PFS	Pharmacia & Upjohn Company
doxorubicina lipossômica	Doxil	Sequus Pharmaceuti- cals, Inc., Menlo park, CA
propionato de dromostanolona (Propionato de 17b-hidroxi-2a-metil-5a-androstan-3-ona)	Dromostanol one	Eli Lilly & Company, Indianapolis, IN
propionato de dromostanolona	Injeção de Masterone	Syntex, Corp., Palo Alto, CA
Solução B de Elliott	Solução B de Elliott	Orphan Medical, Inc
Epirubicina (cloridrato de (8S-cis)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-L-arabino-hexopiranosil)oxi]-	Ellence	Pharmacia & Upjohn Company

7,8,9,10-tetra-hidro-6,8,11-tri-hidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-metoxi-5,12-naftacenodiona)		
Epoetina alfa (péptido recombinante)	Epogen	Amgen, Inc
Estramustina (estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol(17(beta))- , 3-[bis(2-cloroetil)carbamato] 17-(di-hidrogenofosfato), sal dissódico, mono-hidratado, ou 3-[bis(2-cloroetil)carbamato de estradiol] 17-(di-hidrogenofosfato), sal dissódico, mono-hidratado)	Emcyt	Pharmacia & Upjohn Company
Fosfato de etopósido (9-[4,6-O-(R)-Etilideno-(beta)-D-glucopiranosídeo] de 4'-demetilepipodofilotoxina, 4'-(di-hidrogenofosfato))	Etopophos	Bristol-Myers Squibb
etopósido, VP-16 (9-[4,6-O-(R)-etilideno-(beta)-D-glucopiranosídeo] de 4'-demetilepipodofilotoxina)	Vepesid	Bristol-Myers Squibb
Exemestano (6-metilenandrosta-1,4-dieno-3,17-diona)	Aromasin	Pharmacia & Upjohn Company
Filgrastim (r-metHuG-CSF)	Neupogen	Amgen, Inc
floxuridina (intra-arterial) (2'-desoxi-5-fluorouridina)	FUDR	Roche
Fludarabina (análogo nucleotídico fluorado	Fludara	Berlex Laboratories,

do agente antiviral vidarabina, 9-b-D-arabinofuranosiladenina (ara-A))		Inc., Cedar Knolls, NJ
Fluorouracilo, 5-FU (5-fluoro-2,4(1H,3H)- pirimidinadiona)	Adrucil	ICN Pharmaceuti- cals, Inc., Humacao, Puerto Rico
Fulvestrant (7-alfa-[9-(4,4,5,5,5-penta fluoropentilsulfinil)nonil]estra- -1,3,5-(10)-trieno-3,17-beta- diol)	Faslodex	IPR Pharmaceuti- cals, Guayama, Puerto Rico
Gemcitabina (monocloridrato de 2'-doxi- 2',2'-difluorocitidina (isómero b))	Gemzar	Eli Lilly
Gemtuzumab Ozogamicina (anti-CD33 hP67.6)	Mylotarg	Wyeth Ayerst
Acetato de goserelina (sal acetato de acetato de [D- Ser(But) ⁶ ,Azgli ¹⁰]LHRH; piro-Glu- His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu- Arg-Pro-Azgly-NH ₂ [C ₅₉ H ₈₄ N ₁₈ O ₁₄ • (C ₂ H ₄ O ₂) _x	Implante Zoladex	AstraZeneca Pharmaceuti- cals
Hidroxiureia	Hidrea	Bristol-Myers Squibb
Ibritumomab Tiuxetan (imunoconjugado resultante de uma ligação covalente de tioureia entre o anticorpo monoclonal Ibritumomab e o	Zevalin	Biogen IDEC, Inc., Cambridge MA

ligador-quelante tiuxetan [N-[2-bis(carboximetil)amino]-3-(p-isotiocianatofenil)-propil]-[N-[2-bis(carboximetil)amino]-2-(metil)-etil]glicina)		
Idarrubicina (5,12-Naftacenodiona, 9-acetil-7-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-(alfa)-L-lixo-hexopiranosil)oxil]-7,8,9,10-tetra-hidro-6,9,11-tri-hidroxiclорidrato, (7S-cis))	Idamicina	Pharmacia & Upjohn Company
Ifosamida (2-óxido de 3-(2-cloroetil)-2-[(2-cloroetil)amino]tetra-hidro-2H-1,3,2-oxazafosforina)	IFEX	Bristol-Myers Squibb
Mesilato de Imatinib (Metanossulfonato 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida)	Gleevec	Novartis AG, Basel, Suíça
Interferão alfa-2a (péptido recombinante)	Roferon-A	Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, NJ
Interferão alfa-2b (péptido recombinante)	Intron A (Betaseron Liofilizado)	Schering AG, Berlin, Alemanha
Irinotecano-HCl (cloridrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperi-	Camptosar	Pharmacia & Upjohn Company

dinopiperidino) carboniloxi]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)diona tri-hidratado)		
Lenalidomida 3-(4-amino-1-oxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona	Revlimid	Celgene
Letrozol (4,4'-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetileno)dibenzonitrilo)	Femara	Novartis
Leucovorina (Ácido L-glutâmico, N[4[[2-amino-5-formil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-4-oxo-6-pteridinil)metil]amino]benzoil], sal de cálcio (1:1))	Wellcovorin Leucovorin	Immunex, Corp., Seattle, WA
Levamisol-HCl (monocloridrato de (-)-(S)-2,3,5,6-tetra-hidro-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol C ₁₁ H ₁₂ N ₂ S·HCl)	Ergamisol	Janssen Research Foundation, Titusville, NJ
Lomustina (1-(2-cloro-etil)-3-ciclo-hexil-1-nitrosoureia)	CeeNU	Bristol-Myers Squibb
Mecloretamina, mostarda de azoto (cloridrato de 2-cloro-N-(2-cloroetil)-N-metiletanamina)	Mustargen	Merck
Acetato de Megestrol 17α(acetiloxi)-6-metilpregna-4,6-dieno-3,20-diona	Megace	Bristol-Myers Squibb
Melfalano, L-PAM	Alkeran	GlaxoSmith-

(4-[bis(2-cloroetil) amino]-L-fenilalanina)		Kline
Mercaptopurina, 6-MP (1,7-di-hidro-6H-purina-6-tiona mono-hidratada)	Purinethol	GlaxoSmith-Kline
Mesna (sulfonato de 2-mercaptoetano sódico)	Mesnex	Asta Medica
Metotrexato (L-ácido N-[4-[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benz oil]-glutâmico)	Methotrexate	Lederle Laboratories
Metoxsalen (9-metoxi-7H-furo[3,2-g][1]-benzopiran-7-ona)	Uvadex	Therakos, Inc., Way Exton, Pa
Mitomicina C	Mutamycin	Bristol-Myers Squibb
mitomicina C	Mitozytrex	SuperGen, Inc., Dublin, CA
Mitotano (1,1-dicloro-2-(o-clorofenil)-2-(p-clorofenil)etano)	Lysodren	Bristol-Myers Squibb
Mitoxantrona (dicloridrato de 1,4-di-hidroxi-5,8-bis[[2-[(2-hidroxietil) amino]etil]amino]-9,10-antracenodiona)	Novantrone	Immunex Corporation
Fenpropionato de nandrolona	Durabolin-50	Organon, Inc., West Orange, NJ
Nofetumomab	Verluma	Boehringer Ingelheim

		Pharma KG, Alemanha
Oprelvekin (IL-11)	Neumega	Genetics Institute, Inc., Alexandria, VA
Oxaliplatina (cis-[(1R,2R)-1,2-ciclo- hexanodiamina-N,N'] [oxalato(2-) -O,O'] platina)	Eloxatin	Sanofi Synthelabo, Inc., NY, NY
Paclitaxel (5β, 20-Epoxi-1.2a,4,7β,10β,13a- hexa-hidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13- éster com (2R,3S)-N-benzoil-3- fenilisoserina)	TAXOL	Bristol-Myers Squibb
Pamidronato (ácido fosfónico (3-amino-1- hidroxipropilideno)bis-, sal dissódico, penta-hidratado, (APD))	Aredia	Novartis
Pegademase ((monometoxipolietilenoglicol- succinimidil) 11-17-adenosina- desaminase)	Adagen (Pegademase Bovina)	Enzon Pharmaceuti- cals, Inc., Bridgewater, NJ
Pegaspargase (monometoxipolietilenoglicol- succinimidil-L-asparaginase)	Oncaspar	Enzon
Pegfilgrastim (conjugado covalente de G-CSF humano de metionilo recombinante)	Neulasta	Amgen, Inc

(Filgrastim) monometoxipolietilenoglicol)	e	
Pentostatina	Nipent	Parke-Davis Pharmaceutical Co., Rockville, MD
Pipobromano	Vercyte	Abbott Laboratories, Abbott Park, IL
Plicamicina, Mitramicina (antibiótico produzido por <i>Streptomyces plicatus</i>)	Mithracin	Pfizer, Inc., NY, NY
Porfimer sódico	Photofrin	QLT Phototerapêutic os, Inc., Vancouver, Canadá
Procarbazina (monocloridrato de N-isopropil- μ-(2-metil-hidrazino)-p- toluamida)	Matulane	Sigma Tau Pharmaceuticals , Inc., Gaithersburg, MD
Quinacrina (6-cloro-9-(1-metil-4-dietil- amina)butilamino-2- metoxiacridina)	Atabrine	Abbott Labs
Rasburicase (péptido recombinante)	Elitek	Sanofi- Synthelabo, Inc.,
Rituximab (anticorpo anti-CD20 recombinante)	Rituxan	Genentech, Inc., South San Francisco, CA

Sargramostim (péptido recombinante)	Prokine	Immunex Corp
Estreptozocina (estreptozocina 2-desoxi-2- [[(metilnitrosoamino) carbonil] am ino]-a (e b)-D-glucopiranoose e 220 mg de ácido cítrico anidro)	Zanosar	Pharmacia & Upjohn Company
Talco ($\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$)	Sclerosol	Bryan, Corp., Woburn, MA
Tamoxifeno ((Z) 2-[4-(1,2-difenil-1-butenil) fenoxi]-N,N-dimetiletanamina 2- hidroxi-1,2,3- propanotricarboxilato (1:1))	Nolvadex	AstraZeneca Pharmaceuti- cals
Temozolomida (3,4-di-hidro-3-metil-4- oxoimidazo[5,1-d]-as-tetrazina- 8-carboxamida)	Temodar	Schering
Tenipósido, VM-26 (4'-demetilepipodofilotoxina-9- [4,6-0-(R)-2-tenilideno-(beta)- D-glucopiranósido])	Vumon	Bristol-Myers Squibb
Testolactona (ácido 13-hidroxi-3-oxo-13,17- secoandrosta-1,4-dien-17-óico [gr]-lactona)	Teslac	Bristol-Myers Squibb
Tioguanina, 6-TG (2-amino-1,7-di-hidro-6H-purina- 6-tiona)	Tioguanine	GlaxoSmith- Kline
Tiotepa (Aziridina, 1,1',1"-	Tioplex	Immunex Corporation

fosfinotioilidinetris-, ou sulfureto de Tris(1- aziridinil) fosfina)		
Fopotecano-HCl (monocloridrato de (S)-10- [(dimetilamino)metil]-4-etil- 4,9-di-hidroxi-1H- pirano[3',4':6,7] indolizino[1,2-b]quinolina-3,14- (4H,12H)-diona)	Hycamtin	GlaxoSmith- Kline
Toremifeno (2-(p-[(Z)-4-cloro-1,2-difenil- 1-butenil]-fenoxi)-N,N- dimetiletilamina citrato (1:1))	Fareston	Roberts Pharmaceutical Corp., Eatontown, NJ
Tositumomab, I 131 Tositumomab (anticorpo monoclonal anti-CD20 IgG _{2a} lambda imunoterapêutico de murídeo recombinante, (I 131 é um anticorpo radioimunoterapêutico))	Bexxar	Corixa Corp., Seattle, WA
Trastuzumab (anticorpo monoclonal anti-HER2 IgG ₁ kapa recombinante)	Herceptin	Genentech, Inc
Tretinoína, ATRA (ácido retinóico al-trans)	Vesanoid	Roche
Mostarda de Uracilo	Cápsulas de Mostarda de Uracilo	Roberts Labs
Valrubicina, N- trifluoroacetiladriamicina-14- valerato (pentanoato de (2S-cis)-2-	Valstar	Anthra -> Medeva

[1,2,3,4,6,11-hexa-hidro-2,5,12-tri-hidroxi-7 metoxi-6,11-dioxo-[[4-2,3,6-tridesoxi-3-[(trifluoroacetil)-amino- α -L-lixo-hexopiranosil]oxil]-2-naftacenil]-2-oxoetilo)		
Vinblastina, Leurocristina ($C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$)	Velban	Eli Lilly
Vincristina ($C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$)	Oncovin	Eli Lilly
Vinorelbina (3',4'-di-desidro-4'-desoxi-C'-nomincaleucoblastina [R-(R*,R*)-2,3-di-hidroxibutanodioato (1:2) (sal)])	Navelbine	GlaxoSmith-Kline
Zoledronato, Ácido zoledrónico (Ácido (1-hidroxi-2-imidazol-1-il-fosfonoetil))fosfónico mono-hidratado	Zometa	Novartis

Os agentes anticâncer incluem ainda compostos que foram identificados como tendo actividade anticâncer mas não estão actualmente aprovados pela U.S. Food and Drug Administration ou outras agências equivalentes ou estão sob avaliação para novas utilizações. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, 3-AP, 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato, 17AAG, 852A, ABI-007, ABR-217620, ABT-751, ADI-PEG 20, AE-941, AG-013736, AGRO100, alanosina, AMG 706, anticorpo G250, antineoplastões, AP23573, apaziquona, APC8015, atiprimod, ATN-161, atrasenten, azacitidina, BB-10901, BCX-1777, bevacizumab, BG00001, bicalutamida, BMS 247550, bortezomib, briostatina-1, buserelina, calcitriol, CCI-779, CDB-2914, cefixime, cetuximab, CG0070,

cilengitide, clofarabina, fosfato de combretastatina A4, CP-675,206, CP-724,714, CpG 7909, curcumina, decitabina, DENSPM, doxercalciferol, E7070, E7389, ecteinascidina 743, efaproxiral, eflornitina, EKB-569, enzastaurina, erlotinib, exisulind, fenretinide, flavopiridol, fludarabina, flutamida, fotemustina, FR901228, G17DT, galiximab, gefitinib, genisteína, glufosfamida, GTI-2040, histrelina, HKI-272, homo-harringtonina, HSPPC-96, proteína de fusão hu14.18-interleucina-2, HuMax-CD4, iloprost, imiquimod, infliximab, interleucina-12, IPI-504, irofulveno, ixabepilona, lapatinib, lestaurtinib, leuprolide, LMB-9 imunotoxina, lonafarnib, luniliximab, mafosfamida, MB07133, MDX-010, MLN2704, anticorpo monoclonal 3F8, anticorpo monoclonal J591, motexafin, MS-275, MVA-MUC1-IL2, nilutamida, nitrocamptotecina, di-cloridrato de nolatrexed, nolvadex, NS-9, O6-benzilguanina, oblimersen sódico, ONYX-015, oregovomab, OSI-774, panitumumab, paraplatina, PD-0325901, pemetrexed, PHY906, pioglitazona, pirfenidona, pixantrona, PS-341, PSC 833, PXD101, pirazoloacridina, R115777, RAD001, ranpirnase, análogo da rebecamicina, proteína rhuAngiostatina, rhuMab 2C4, rosiglitazona, rubitecano, S-1, S-8184, satraplatina, SB-, 15992, SGN-0010, SGN-40, sorafenib, SR31747A, ST1571, SU011248, ácido hidroxâmico de suberoilanolide, suramina, talabostat, talampanel, tariquidar, temsirolimus, imunotoxina TGFa-PE38, talidomida, timalfasin, tipifarnib, tirapazamina, TLK286, trabectedina, glucuronato de trimetrexato, TroVax, UCN-1, ácido valpróico, vinflunina, VNP40101M, volociximab, vorinostat, VX-680, ZD1839, ZD6474, zileuton, e tricloridrato de zosuquidar.

Numa forma de realização, o agente anticancro é seleccionado a partir do grupo que consiste em taxotere, gemcitabina, lapatinib (Tykerb®) e etopósido.

Para uma descrição mais detalhada dos agentes anticancro e outros agentes terapêuticos, os peritos na técnica são direccionados para vários manuais instrutivos incluindo, mas não limitados a, "Physician's Desk Reference e "Pharmaceutical Basis de Therapeutics" de Goodman e Gilman décima edição, Eds. Hardman *et al.*, 2002.

A presente invenção proporciona compostos para utilização em métodos para administração de um composto de Fórmula VI com terapia de radiação. A invenção não está limitada pelos tipos, quantidades, ou sistemas de distribuição e administração utilizados para distribuir a dose terapêutica de radiação a um animal. Por exemplo, o animal pode receber radioterapia de fotões, terapia de radiação de feixe de partículas, outros tipos de radioterapias, e combinações destas. Nalgumas formas de realização, a radiação é distribuída ao animal utilizando um acelerador linear. Ainda noutras formas de realização, a radiação é distribuída utilizando uma faca gama.

A fonte de radiação pode ser externa ou interna ao animal. A terapia de radiação externa é muito comum e envolve a direcção de um feixe de elevada energia de radiação para um local de tumor através da pele utilizando, por exemplo, um acelerador linear. Embora o feixe de radiação se localize no local do tumor, é quase impossível evitar a exposição de tecido normal, saudável. No entanto, a radiação externa é geralmente bem tolerada pelos animais. A terapia de radiação interna envolve o implante de uma fonte emissora

de radiação, tal como contas, fios, pastilhas, cápsulas, partículas, e semelhantes, dentro do corpo no, ou próximo do local do tumor incluindo a utilização de sistemas de distribuição que se dirijam especificamente células de cancro (p. ex., utilizando partículas ligadas a ligandos que se ligam a células de cancro). Tais implantes podem ser removidos após tratamento, ou deixados no corpo inactivos. Tipos de terapia de radiação interna incluem, mas não estão limitados a: braquiterapia, irradiação intersticial, irradiação intracavidade, radioimunoterapia, e semelhantes.

O animal pode receber opcionalmente radiosensibilizantes (p. ex., metronidazol, misonidazol, BudR intra-arterial, iododesoxiuridina intravenosa (IudR), nitroimidazol, 4-nitroimidazóis substituídos em 5, 2H-isoindoledionas, [[(2-bromoetil)-amino]metil]-nitro-1H-imidazol-1-etanol, derivados de nitroanilina, citotoxinas selectivas de hipóxia com afinidade para ADN, ligando de ADN halogenado, óxidos de 1,2,4-benzotriazina, derivados de 2-nitroimidazol, derivados de nitroazol contendo flúor, benzamida, nicotinamida, acridina-intercalante, derivado de 5-tiotretazol, 3-nitro-1,2,4-triazol, derivado de 4,5-dinitroimidazol, texafrinas hidroxiladas, cisplatina, mitomicina, tiripazamina, nitrosoureia, mercaptopurina, metotrexato, fluorouracilo, bleomicina, vincristina, carboplatina, epirrubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, etopósido, paclitaxel, calor (hipertermia), e semelhantes), radioprotectores (p. ex., cisteamina, di-hidrogenofosforotioatos de aminoalquilo, amifostina (WR 2721), IL-1, IL-6, e semelhantes). Os radiosensibilizantes aumentam a morte das células tumorais. Os radioprotectores protegem o tecido saudável dos efeitos prejudiciais da radiação.

Qualquer tipo de radiação pode ser administrado a um animal, desde que a dose de radiação seja tolerada pelo paciente sem efeitos secundários negativos inaceitáveis. Tipos adequados de radioterapia incluem, por exemplo, radioterapia ionizante (electromagnética) (p. ex., raios X ou raios gama) ou terapia de radiação de feixe de partículas (p. ex., radiação de elevada energia linear). A radiação ionizante é definida como radiação compreendendo partículas ou fótons que têm energia suficiente para produzir ionização, i.e., ganho ou perda de electrões (tal como descrito, por exemplo, em U.S. 5,770,581). Os efeitos de radiação podem ser pelo menos parcialmente controlados pelo médico. A dose de radiação é de preferência fraccionada para máxima exposição das células alvo e reduzida toxicidade.

A dose total de radiação administrada a um animal é de preferência de cerca de 0,01 Gray (Gy) a cerca de 100 Gy. De maior preferência, cerca de 10 Gy a cerca de 65 Gy (p. ex., cerca de 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy, 35 Gy, 40 Gy, 45 Gy, 50 Gy, 55 Gy, ou 60 Gy) são administrados ao longo do curso de tratamento. Enquanto nalgumas formas de realização uma dose completa de dose de radiação pode ser administrada ao longo de um dia, a dose total é idealmente fraccionada e administrada ao longo de vários dias. Desejavelmente, a radioterapia é administrada ao longo de pelo menos 3 dias, p. ex., pelo menos 5, 7, 10, 14, 17, 21, 25, 28, 32, 35, 38, 42, 46, 52, ou 56 dias (cerca de 1-8 semanas). Assim, uma dose diária de radiação compreenderá aproximadamente 1-5 Gy (p. ex., cerca de 1 Gy, 1,5 Gy, 1,8 Gy, 2 Gy, 2,5 Gy, 2,8 Gy, 3 Gy, 3,2 Gy, 3,5 Gy, 3,8 Gy, 4 Gy, 4,2 Gy, ou 4,5 Gy), de preferência 1-2 Gy (p. ex., 1,5-2 Gy). A dose diária de radiação deve ser suficiente para induzir a destruição das células alvo. Se esticado ao longo de um

período, a radiação não é de preferência administrada todos os dias, permitindo assim que o animal repouse dos efeitos da terapia a realizar. Por exemplo, a radiação é desejavelmente administrada em 5 dias consecutivos, e não administrada em 2 dias, para cada semana de tratamento, permitindo assim 2 dias de repouso por semana. No entanto, a radiação pode ser administrada 1 dia/semana, 2 dias/semana, 3 dias/semana, 4 dias/semana, 5 dias/semana, 6 dias/semana, ou todos os 7 dias/semana, dependendo da capacidade de resposta do animal e quaisquer potenciais efeitos secundários. A terapia de radiação pode ser iniciada a qualquer momento no período terapêutico. De preferência, a radiação é iniciada na semana 1 ou semana 2, e é administrada durante o tempo restante do período terapêutico. Por exemplo, a radiação é administrada nas semanas 1-6 ou nas semanas 2-6 de um período terapêutico compreendendo 6 semanas para tratamento, por exemplo, de um tumor sólido. Alternativamente, a radiação é administrada nas semanas 1-5 ou nas semanas 2-5 de um período terapêutico compreendendo 5 semanas. Estes esquemas de administração de radioterapia exemplares não pretendem, no entanto, limitar a presente invenção.

Agentes terapêuticos antimicrobianos podem também ser utilizados como agentes terapêuticos na presente invenção. Qualquer agente que possa matar, inibir, ou de outro modo atenuar a função de organismos microbianos pode ser utilizado, bem como qualquer agente contemplado como tendo tais actividades. Agentes antimicrobianos incluem, mas não se limitam a, antibióticos naturais e sintéticos, anticorpos, proteínas inibidoras (p. ex., defensinas), ácidos nucleicos anti-sentido, agentes de ruptura da membrana e semelhantes, utilizados sozinhos ou em combinação. De facto, qualquer tipo de antibiótico pode ser usado incluindo, mas não limitado a, agentes

antibacterianos, agentes antivirais, agentes antifúngicos e semelhantes.

Nalgumas formas de realização da presente invenção, um composto de Fórmula VI e um ou mais agentes terapêuticos ou agentes anticâncer são administrados a um animal sob uma ou mais das seguintes condições: a diferentes periodicidades, a diferentes durações, a diferentes concentrações, através de diferentes vias de administração, numa única composição, em composições separadas, etc. Nalgumas formas de realização, o composto é administrado antes do agente terapêutico ou anticâncer, p. ex., 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12, ou 18 horas, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 dias, 1, 2, 3, ou 4 semanas antes da administração do agente terapêutico ou agente anticâncer. Nalgumas formas de realização, o composto é administrado após o agente terapêutico ou anticâncer, p. ex., 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12, ou 18 horas, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 dias, 1, 2, 3, ou 4 semanas após a administração do agente anticâncer. Nalgumas formas de realização, o composto e o agente terapêutico ou anticâncer são administrados concomitantemente mas em esquemas diferentes, p. ex., o composto é administrado diariamente, enquanto o agente terapêutico ou anticâncer é administrado uma vez por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez a cada três semanas, ou uma vez a cada quatro semanas. Noutras formas de realização, o composto é administrado uma vez por semana enquanto o agente terapêutico ou anticâncer é administrado diariamente, uma vez por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez a cada três semanas, ou uma vez a cada quatro semanas.

As composições farmacêuticas dentro do âmbito da presente invenção incluem todas as composições em que os compostos

da presente invenção estão contidos numa quantidade que é eficaz para atingir a sua finalidade. Enquanto as necessidades individuais variam, a determinação dos intervalos óptimos das quantidades eficazes de cada componente está dentro da perícia na técnica. Tipicamente, os compostos podem ser administrados a mamíferos, p. ex., humanos, oralmente numa dose de 0,0025 a 50 mg/kg, ou numa quantidade equivalente do sal farmacêuticamente aceitável destes, por dia do peso corporal do mamífero a tratar para os distúrbios responsivos à indução de apoptose. Por exemplo, cerca de 0,01 a cerca de 25 mg/kg são administrados por vial oral para tratar, melhorar, ou prevenir tais distúrbios. Para injeção intramuscular, a dose é geralmente de cerca de metade da dose oral. Por exemplo, uma dose intramuscular adequada seria cerca de 0,0025 a cerca de 25 mg/kg, p. ex., de cerca de 0,01 a cerca de 5 mg/kg.

A unidade de dose oral pode compreender de cerca de 0,01 a cerca de 1000 mg, p. ex., cerca de 0,1 a cerca de 100 mg do composto. A unidade de dose pode ser administrada uma ou mais vezes ao dia, como um ou mais comprimidos ou cápsulas contendo cada um de cerca de 0,1 a cerca de 10, convenientemente cerca de 0,25 a 50 mg do composto ou seus solvatos.

Numa formulação tópica, o composto pode estar presente numa concentração de cerca de 0,01 a 100 mg por grama de transportador. Numa forma de realização, o composto está presente numa concentração de cerca de 0,07-1,0 mg/mL, p. ex., cerca de 0,1-0,5 mg/mL, p. ex., cerca de 0,4 mg/mL.

Além da administração do composto como um produto químico em bruto, os compostos da invenção podem ser administrados como parte de uma preparação farmacêutica contendo transportadores farmacêuticamente aceitáveis adequados compreendendo excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos em preparações que possam ser utilizadas farmacêuticamente. De preferência, as preparações, particularmente as preparações que podem ser administradas por via oral ou por via tópica e que podem ser utilizadas para o tipo de administração preferido, tais como comprimidos, drageias, pastilhas e cápsulas de libertação lenta, colutórios e lavagens bucais, géis, suspensões líquidas, lavagens do cabelo, géis do cabelo, champôs e também preparações que podem ser administradas por via rectal, tais como supositórios, bem como soluções adequadas para administração por infusão intravenosa, injeção, por via tópica ou oral, contêm de cerca de 0,01 a 99 por cento, p. ex., de cerca de 0,25 a 75 por cento de composto ou compostos activos, juntamente com o excipiente.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser administradas a qualquer animal que possa experimentar os efeitos benéficos dos compostos da invenção. Em primeiro lugar entre esses animais estão mamíferos, p. ex., humanos, embora não se pretenda que a invenção esteja tão limitada. Outros animais incluem animais veterinários (vacas, ovelhas, porcos, cavalos, cães, gatos e semelhantes).

Os compostos e as composições farmacêuticas destes podem ser administrados através de quaisquer meios que atinjam a sua finalidade. Por exemplo, a administração pode ser por via parentérica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal, intratecal,

intracraniana, intranasal ou tópica. Alternativamente, ou concorrentemente, a administração pode ser pela via oral. A dosagem administrada será dependente da idade, da saúde, e do peso do receptor, do tipo de tratamento concorrente, se houver algum, da frequência de tratamento, e da natureza do efeito desejado.

As preparações farmacêuticas da presente invenção são fabricadas de uma forma que é ela própria conhecida, por exemplo, através de processos convencionais de mistura, granulação, fabrico de drageias, dissolução, ou liofilização. Assim, preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas por combinação dos compostos activos com excipientes sólidos, opcionalmente triturando a mistura resultante e processando a mistura de grânulos após adição de auxiliares adequados, se desejado ou necessário, para obter comprimidos ou núcleos de drageias.

Os excipientes adequados são, em particular, enchimentos tais como sacáridos, por exemplo lactose ou sacarose, manitol ou sorbitol, preparações de celulose e/ou fosfatos de cálcio, por exemplo fosfato de tricálcio ou hidrogenofosfato de cálcio, bem como aglomerantes tais como pasta de amido, utilizando, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma adragante, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica, e/ou polivinilpirrolidona. Se desejado, podem ser adicionados agentes de desintegração tais como os amidos acima mencionados e também carboximetilamido, polivinilpirrolidona reticulada, agar, ou ácido algínico ou um sal destes, tais como alginato de sódio. Os auxiliares são, acima de tudo, agentes reguladores de fluxo e lubrificantes, por exemplo, sílica,

talco, ácido esteárico ou sais destes, tais como estearato de magnésio ou estearato de cálcio, e/ou polietilenoglicol. Os núcleos das drageias são proporcionados com revestimentos adequados que, se desejado, são resistentes aos sucos gástricos. Para esta finalidade, podem ser utilizadas soluções concentradas de sacáridos, que podem opcionalmente conter goma-arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol e/ou dióxido de titânio, soluções de laca e solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes. Para produzir revestimentos resistentes aos sucos gástricos, são utilizadas soluções de preparações de celulose adequadas tais como ftalato de acetilcelulose ou ftalato de hidroxipropilmetilcelulose. Materiais corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos revestimentos dos comprimidos ou das drageias, por exemplo, para identificação ou para caracterizar combinações de doses de composto activo.

Outras preparações farmacêuticas que podem ser utilizadas oralmente incluem cápsulas de encaixe feitas de gelatina, bem como cápsulas seladas, moles feitas de gelatina e um plastificante tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de encaixe podem conter os compostos activos sob a forma de grânulos que podem ser misturados com enchimentos tais como lactose, aglomerantes tais como amidos, e/ou lubrificantes tais como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Em cápsulas moles, os compostos activos são de preferência dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, tais como óleos gordos, ou parafina líquida. Além disso, podem ser adicionados estabilizantes.

Possíveis preparações farmacêuticas que podem ser utilizadas por via rectal incluem, por exemplo,

supositórios, que consistem numa combinação de um ou mais dos compostos activos com uma base de supositórios. Bases de supositórios adequadas são, por exemplo, triglicéridos naturais ou sintéticos, ou hidrocarbonetos de parafina. Além disso, é também possível utilizar cápsulas rectais de gelatina que consistem numa combinação dos compostos activos com uma base. Possíveis materiais de base incluem, por exemplo, triglicéridos líquidos, polietilenoglicóis, ou hidrocarbonetos de parafina.

Formulações adequadas para administração parentérica incluem soluções aquosas dos compostos activos em formas solúveis em água, por exemplo, sais solúveis em água e soluções alcalinas. Além disso, podem ser administradas suspensões dos compostos activos como suspensões oleosas adequadas para injeção apropriadas. Solventes ou veículos lipofílicos adequados incluem ácidos gordos, por exemplo, óleo de sésamo, ou ésteres de ácidos gordos sintéticos, por exemplo, oleato de etilo ou triglicéridos ou polietilenoglicol-400. As suspensões aquosas para injeção podem conter substâncias que aumentem a viscosidade da suspensão incluindo, por exemplo, carboximetilcelulose sódica, sorbitol, e/ou dextrano. Opcionalmente, a suspensão pode também conter estabilizantes.

As composições tópicas de presente Invenção são formuladas de preferência como óleos, cremes, loções, pomadas e semelhantes através da escolha dos transportadores apropriados. Transportadores adequados incluem óleos vegetais ou minerais, vaselina (parafina branca mole), gorduras ou óleos de cadeia ramificada, gorduras animais e álcool de elevado peso molecular (superior a C12). Os transportadores preferidos são aqueles em que o ingrediente

activo é solúvel. Emulsionantes, estabilizantes, humectantes e antioxidantes podem também ser incluídos bem como agentes dando cor ou fragrância, se desejado. Adicionalmente, potenciadores de penetração transdérmica podem ser empregues nestas formulações tópicas. Exemplos de tais potenciadores podem ser encontrados em Pat. U.S. Nos. 3,989,816 e 4,444,762.

Os cremes são de preferência formulados a partir de uma mistura de óleo mineral, cera de abelha auto-emulsionante e água em cuja mistura o ingrediente activo, dissolvido numa pequena quantidade de um óleo tal como óleo de amêndoa, é misturado. Um exemplo típico de tal creme é um que inclui cerca de 40 partes de água, cerca de 20 partes de cera de abelha, cerca de 40 partes de óleo mineral e cerca de 1 parte de óleo de amêndoa.

As pomadas podem ser formuladas através de mistura de uma solução do ingrediente activo num óleo vegetal tal como óleo de amêndoa com parafina mole quente e deixando a mistura arrefecer. Um exemplo típico de uma tal pomada é uma que inclua cerca de 30% de óleo de amêndoa e cerca de 70% de parafina mole branca em peso.

As loções podem ser convenientemente preparadas através da dissolução do ingrediente activo, num álcool de elevado peso molecular adequado tal como propilenoglicol ou polietilenoglicol.

Os seguintes exemplos são ilustrativos, e não limitantes, do método e das composições da presente invenção.

EXEMPLO 1

Síntese de Miméticos de Smac Covalentemente Constrangidos

Métodos Gerais: os espectros de RMN foram adquiridos a uma frequência de prótons de 300 MHz. Os deslocamentos químicos de ^1H são relatados com Me_4Si (0,00 ppm), CHCl_3 (7,26 ppm), CD_2HOD (3,31 ppm), ou DHO (4,79 ppm) como padrões internos. Os deslocamentos químicos de ^{13}C são relatados como CDCl_3 (77,00 ppm), CD_3OD (49,00 ppm), ou 1,4-dioxano (67,16 ppm) como padrões internos. As rotações ópticas foram medidas à temperatura ambiente. Os compostos da invenção podem ser purificados através de HPLC de fase inversa (TFA a 0,1% em água e TFA a 0,1% em acetonitrilo como eluente) e isolados como o sal de TFA.

Procedimento geral A (condensação entre ácido carboxílico e amina):

A uma solução dos dois substratos em CH_2Cl_2 (20 mg/mL para o substrato menor) foi adicionado EDC (1,1 eq por grupo amino), HOBT (1,1 eq por grupo amino) e N,N-diisopropiletilamina (4 eq por grupo amino) a 0°C com agitação. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante oito horas e depois concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia para dar o produto.

Procedimento geral B (desprotecção de Boc):

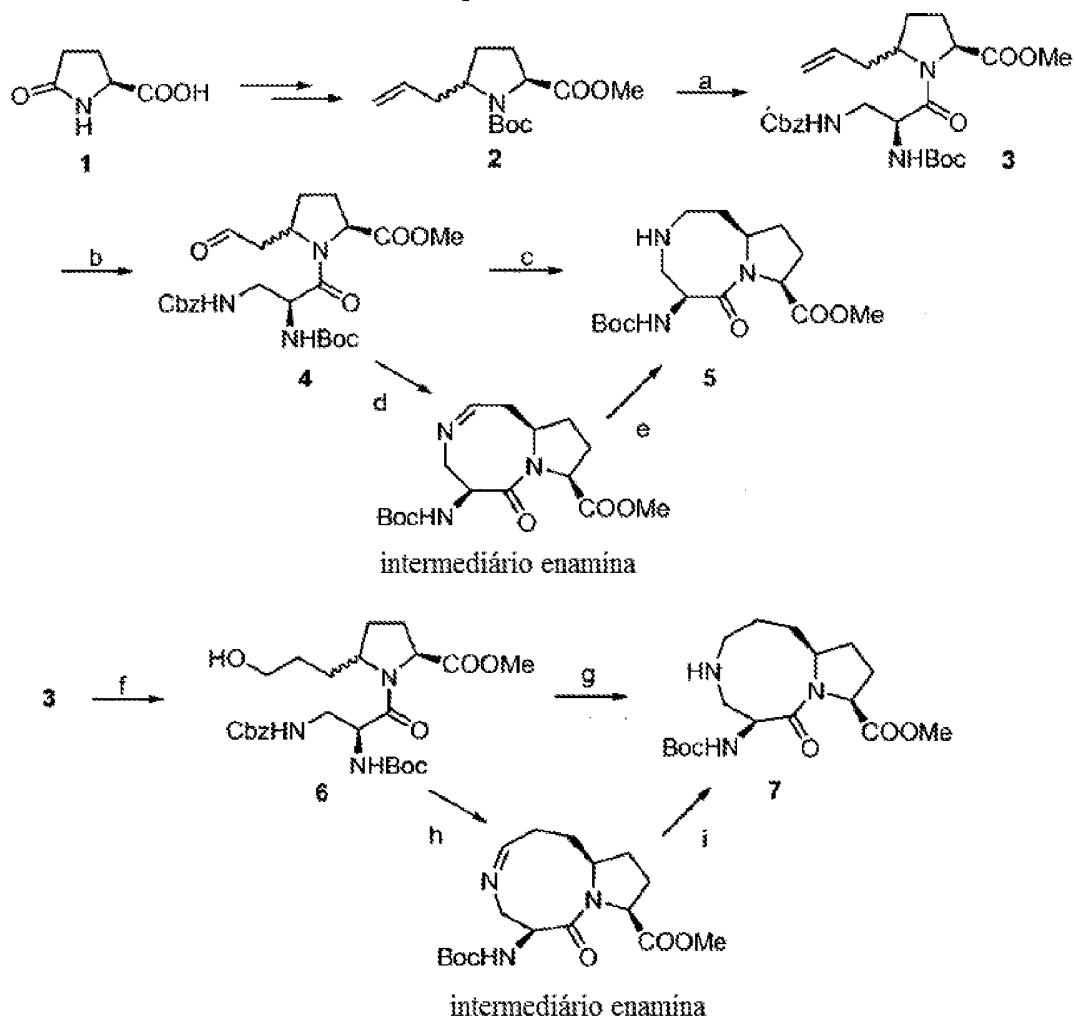
A uma solução do substrato em metanol (20 mg/mL) foi adicionada uma solução de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 10-20 eq por Boc). A solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e depois condensada para dar o produto.

EXEMPLO 2

Síntese de Intermediários dos Miméticos de Smac

Os intermediários na via sintética para miméticos de Smac conformacionalmente constrangidos podem ser sintetizados utilizando a metodologia descrita nos Esquemas 1-7.

Esquema 1



Reagentes e condições: (a) i. HCl 4 N em 1,4-dioxano, metanol; ii. Boc-Dap(Z)-OH, EDC, HOBT, *N,N*-diisopropiletilamina, CH₂Cl₂, 52% ao longo de dois passos; (b) O₃, depois PPh₃, CH₂Cl₂, 90%; (c) H₂, 10% Pd-C, *i*-PrOH, 41%; (d) H₂, Pd-C a 10%, *i*-PrOH; (e) NaBH(OAc)₃, THF; (f) 9-BBN (2 eq), THF, refluxo, 12 h, depois NaOH 3 N (2 eq), H₂O₂ a 35% (2,5 eq), 0°C - ta, 85%; (f) i. periodinano de

Dess-Martin, CH_2Cl_2 ; ii. H_2 , Pd-C a 10%, *i*-PrOH, 50% ao longo de dois passos; (h) H_2 , Pd-C a 10%, *i*-PrOH; (i) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, THF.

A síntese dos intermediários **5** e **7** é mostrada no Esquema 1. O Composto **2** pode ser preparado em cinco passos a partir do ácido piroglutâmico **1** de acordo com métodos relatados (ver: (1) Zhang, J.; Xiong, C.; Wang, W.; Ying, J.; Hruby, V., *J. Org. Lett.*, 2002, 4(23): 4029-4032, (2) Polyak, F. e Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* 1998, 63: 5937-5949, e (3) *Tetrahedron Letters* 2005, 46: 945-947) como uma mistura de dois diastereoisómeros com o isómero de forma *R* como principal produto (a razão é de cerca de 4:1). A remoção do grupo Boc em **2** seguida de condensação com ácido *N*- α -(*terc*-butoxilcarbonil)-*N*- β -(benzoxilcarbonil)-*L*-diaminopropiônico (Boc-Dap(Z)-OH) deu a amida **3**. A oxidação do ozono da ligação dupla C-C em **3** rendeu o aldeído **4**. A clivagem do grupo Cbz em **4**, a condensação intramolecular da amina resultante com o grupo aldeído e a subsequente redução da enamina foram realizadas num vaso para dar o composto **5** sob tempos de reacção prolongados. Alternativamente, a desprotecção do grupo CBz de **4**, a ciclização intramolecular, o isolamento do intermediário enamina e a redução proporcionam **5**. Nesta transformação apenas o composto **5** foi obtido e não houve formação detectável do seu isómero, sugerindo que o aldeído amino do isómero menor não cicliza sob estas condições.

A uma solução de composto **2** (540 mg, 2 mmol) em 20 mL de metanol foram adicionados 4 mL de uma solução de HCl 4 N em 1,4-dioxano. A solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e depois concentrada para dar um sal de amónio. A uma mistura deste sal em 15 mL de diclorometano foram adicionados 1,17 g (2,4 eq) de Boc-Dap(Z)-OH-DCHA, 460 mg (2,4 mmol) de EDC, 320 mg (2,4 mmol) de HOBT, e 3 mL de *N,N*-diisopropiletilamina. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e

depois condensada. O resíduo foi purificado através de cromatografia para dar o composto **3** (YP-348) (580 mg, 59%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS) (isómero principal) δ 7,34-7,28 (m, 5H), 5,80-5,77 (m, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,36-5,33 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 5,19-5,01 (m, 4H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,47-4,44 (m, 1H), 3,76-3,74 (s, 1H), 3,74-3,71 (s, 2H), 2,32-2,30 (m, 1H), 2,16-2,12 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 172,4, 170,5, 156,5, 155,2, 136,4, 134,6, 133,8, 128,3, 127,9, 118,5, 117,1, 80,0, 66,6, 59,7, 58,2, 52,6, 43,4, 29,2, 28,1, 26,6.

Foi borbulhado O_3 através de uma solução de composto **3** (490 mg, 1 mmol) em 20 mL de CH_2Cl_2 a -78°C até a cor se tornar azul pálido. Foi borbulhado O_3 durante mais 15 min antes de ser borbulhado ar para libertar o O_3 em excesso. Após adição de 3 mL de Et_3N , a mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e mexida durante 1 h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia para dar o aldeído **4** (YP-367) (340 mg, 69%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS) (isómero principal) δ 9,78-9,67 (m, 1H), 7,53-7,32 (m, 5H), 5,44 (s, 1/2 H), 5,32 (s, 1/2 H), 5,15-5,06 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,40-4,39 (m, 1H), 3,78-3,76 (s, 3/2 H), 3,76-3,74 (s, 3/2H), 3,48-3,42 (m, 3H), 2,78-2,52 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,06-1,89 (m, 1H), 1,44-1,43 (m, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 200,3, 199,5, 172,6, 172,2, 170,3, 156,5, 136,4, 128,4, 128,0, 66,7, 59,7, 59,1, 54,3, 52,4, 52,3, 48,4, 43,3, 29,6, 28,2, 21,0.

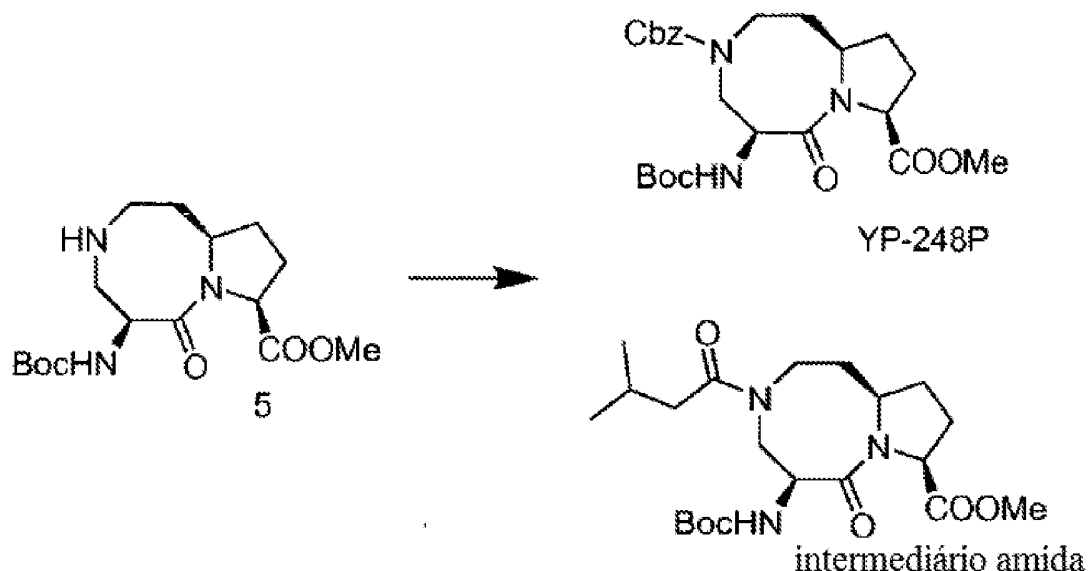
A uma solução de composto **4** (290 mg, 0,6 mmol) em 20 mL de isopropanol foram adicionados 0,2 g de Pd/C a 10%. A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob H_2 de um dia para o outro, filtrada através de celite e concentrada. O resíduo foi dissolvido em THF seco. A esta solução foram adicionados $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (380 mg, 1,8 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, diluída com CH_2Cl_2 , lavada com solução salina, seca sobre

Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia para dar o composto **5** (72 mg, 35%). $[\alpha]^{20}_{\text{D}} - 30,2$ ($c = 1,7$, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 5,45 (L, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,52 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,74 (dd, $J = 13,6, 10,9$ Hz, 1), 2,35 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,43 (L, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, TMS) δ 173,42, 170,60, 155,16, 79,68, 59,46, 58,39, 54,92, 52,44, 46,72, 37,45, 32,15, 29,64, 28,29, 26,98.

A hidroboração da ligação dupla C-C em **3** com 9-BBN seguido de oxidação alcalina do borano resultante originou o álcool **6**. A oxidação de **6** com periodinano de Dess-Martin forneceu uma mistura de dois aldeídos, que foram tornados cíclicos no mesmo procedimento que aquele para o composto **5** para dar o composto **7**. Semelhante a **5**, durante esta transformação foi obtido apenas um isômero.

Dados analíticos para o composto **7**: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} - 23,2$ ($c = 1,0$, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 5,23 (L, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,65 (dd, $J = 9,7, 8,2$ Hz), 4,22 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,02-2,80 (m, 4H), 2,38-1,70 (m, 9H), 1,43 (L, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, TMS) δ 173,38, 171,59, 155,09, 79,68, 62,03, 59,82, 53,72, 53,15, 52,48, 50,09, 34,66, 34,55, 29,47, 28,31, 27,33.

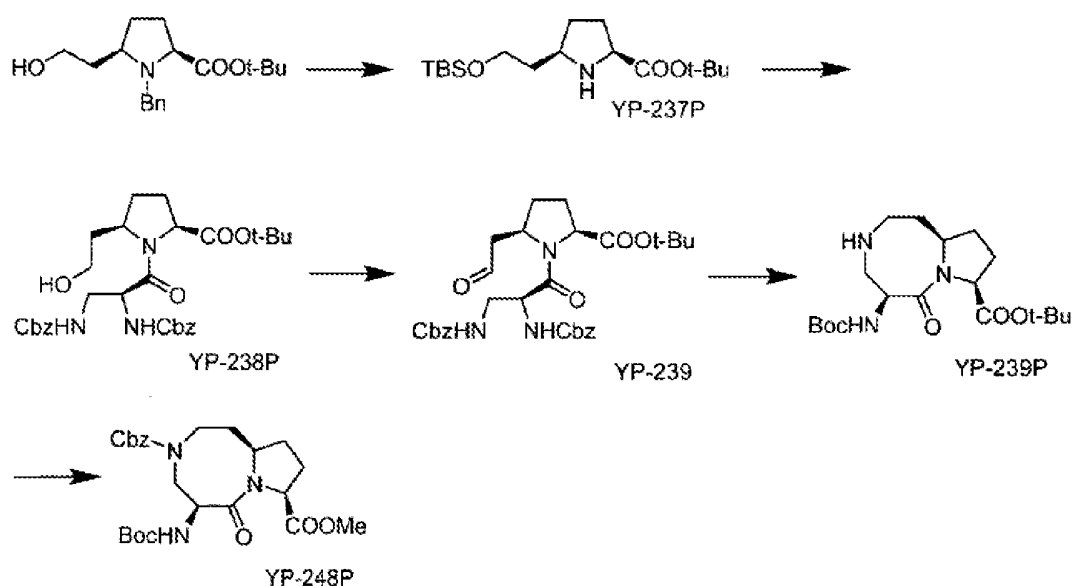
Esquema 2



Dados analíticos para **YP-248P**: ^1H RMN mostra que este composto tem dois rotâmeros com uma razão de 2:1. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,47-7,44 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 4H), 5,65-5,62 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,31-5,16 (m, 2H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,51-4,46 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4,24-4,23 (m, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,61-3,31 (m, 1H), 2,36-2,34 (m, 1H), 2,11-1,76 (m, 6H), 1,44-1,45 (s, 9H).

Dados analíticos para o intermediário amida: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 5,79 (L, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,50-4,35 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,32-3,04 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,40-2,26 (m, 2H), 2,25-1,60 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 0,98-0,89 (m, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 173,12, 172,52, 168,85, 154,69, 79,80, 59,51, 56,11, 54,38, 53,51, 52,23, 46,18, 42,02, 32,51, 31,12, 28,12, 26,54, 25,81, 22,69, 22,40.

Esquema 3



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

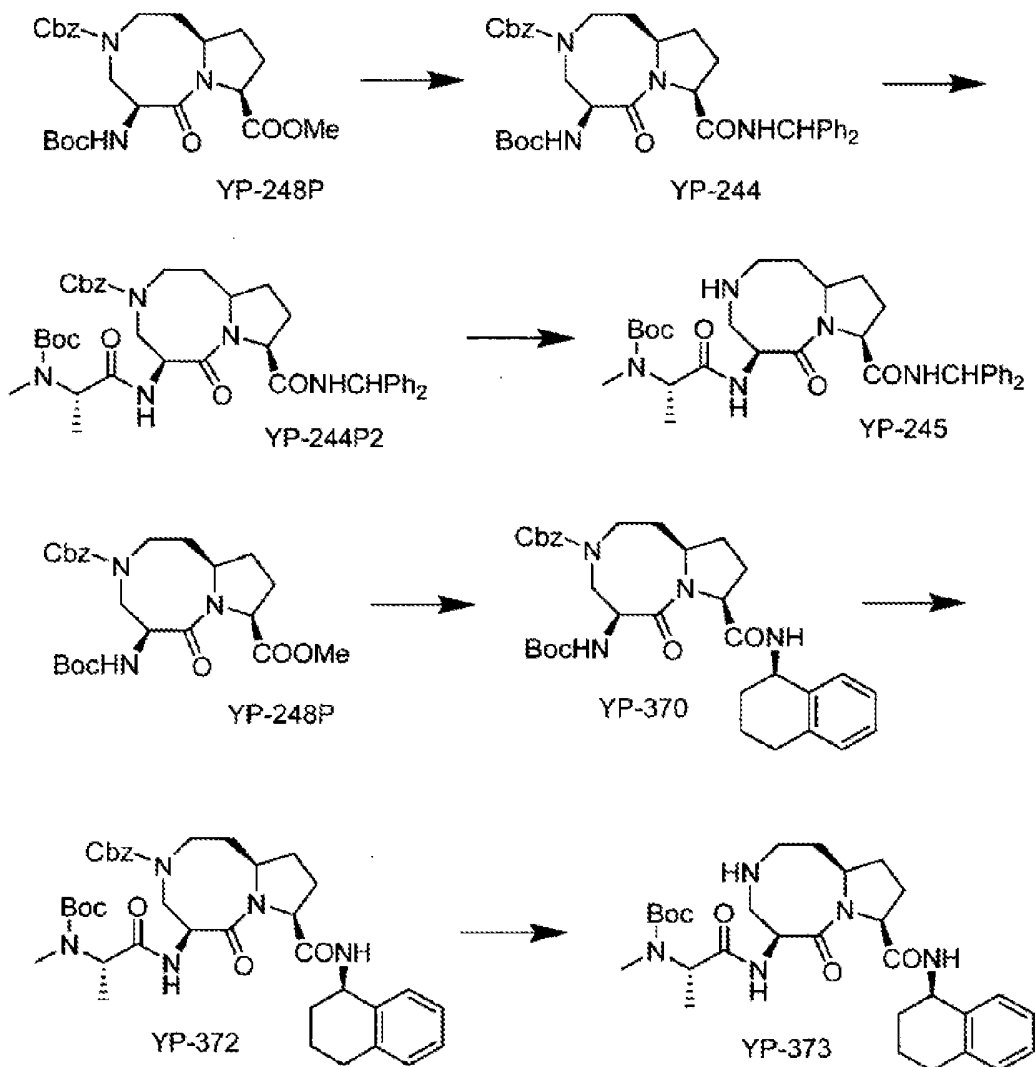
Dados analíticos para **YP-238P**: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -90,0^\circ$ ($c = 1,67$, CHCl_3); ^1H RMN mostra que este composto tem dois rotâmeros com uma razão de 1:1, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,28 (m, 5H), 5,59 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,20-5,05 (m, 2H), 4,85 (m, $\frac{1}{2}$ H), 4,65 (m,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

Dados analíticos para **YP-239**: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -51,6^\circ$ ($c = 1,67$, CHCl_3); ^1H RMN mostra que este composto tem dois rotâmeros

com uma razão de 2:1, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 9,76 (s, 2/3 H), 9,71 (s, 1/3 H), 7,40-7,28 (m, 5H), 5,72-5,30 (m, 2H), 5,20-4,95 (m, 2H), 4,90-4,25 (m, 3H), 3,52-3,05 (m, 3H), 2,90-1,60 (m, 4H), 1,50-1,35 (m, 18H); HRMS: m/z calculado 556,2635 para $[\text{M}+\text{Na}]^+$; verificado 556,2629.

Dados analíticos para **YP-239P**: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -8,4^\circ$ ($c = 0,65$, CHCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 5,49 (L, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,41 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (dd, $J = 13,5, 11,1$ Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,18-1,60 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,44 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171,8, 170,4, 155,2, 81,7, 79,5, 60,6, 58,5, 54,9, 52,3, 46,9, 37,5, 32,1, 28,3, 28,0, 27,0; HRMS: m/z calculado 406,2318 para $[\text{M}+\text{Na}]^+$; verificado 406,2317.

Esquema 4



Dados analíticos para **YP-244**: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7,92-7,75 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,37-7,24 (m, 15H), 6,24-6,18 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,76-5,70 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,48-1,47 (s, 9H).

Dados analíticos para **YP-244P2**: ¹H RMN mostra que este composto tem dois rotâmeros com uma razão de 1:1. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7,83-7,69 (m, 1H), 7,47-7,45 (m,

1H), 7,36-7,26 (m, 15H), 6,24-6,18 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,89-4,79 (m, 1H), 4,70-4,62 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,23-4,07 (m, 2H), 3,60-3,47 (1H), 2,82 (s, 3/2 H), 2,79 (s, 3/2 H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,48-2,30 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,51 (s, 9/2 H), 1,49 (s, 9/2 H), 1,38-1,35 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

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

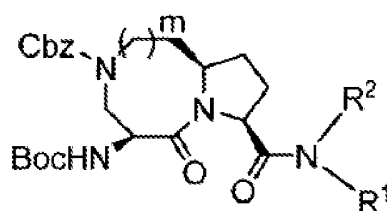
Dados analíticos para **YP-370**: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,60-7,05 (m, 9H), 5,78-5,50 (m, 1H), 5,20-5,11 (m, 2H), 4,65-4,30 (m, 2H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,93-2,68 (m, 2H), 2,58-2,40 (m, 1H), 2,28-1,98 (m, 4H), 1,98-1,70 (m, 6H), 1,44 (s, 9H).

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

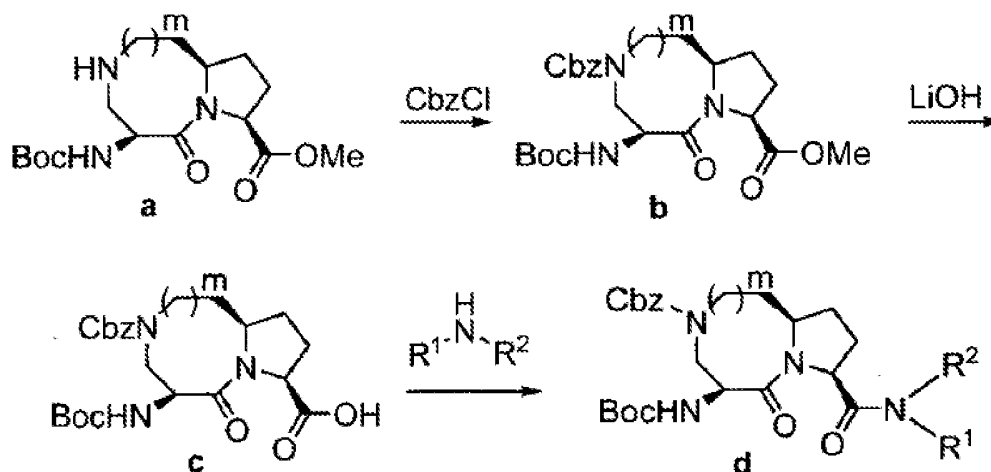
Dados analíticos para **YP-373**: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 8,77-8,75 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,21-7,05 (m, 4H), 6,90-6,73 (L, 1H), 5,06-4,98 (m, 2H), 4,65-4,59 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 3,02-3,01 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,70-2,68 (m, 2H), 2,60-2,48 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,12-

2,03 (m, 4H), 1,82-1,72 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,32-1,29 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 170,6, 168,4, 137,6, 136,4, 129,3, 128,9, 127,2, 125,8, 60,3, 58,2 54,4, 49,3, 47,4, 46,8, 34,9, 31,8, 29,0, 28,2, 27,6, 18,7, 14,1; HRMS: m/z calculado 564,3162 para $[\text{M}+\text{Na}]^+$; verificado 564,3163.

Esquema 5

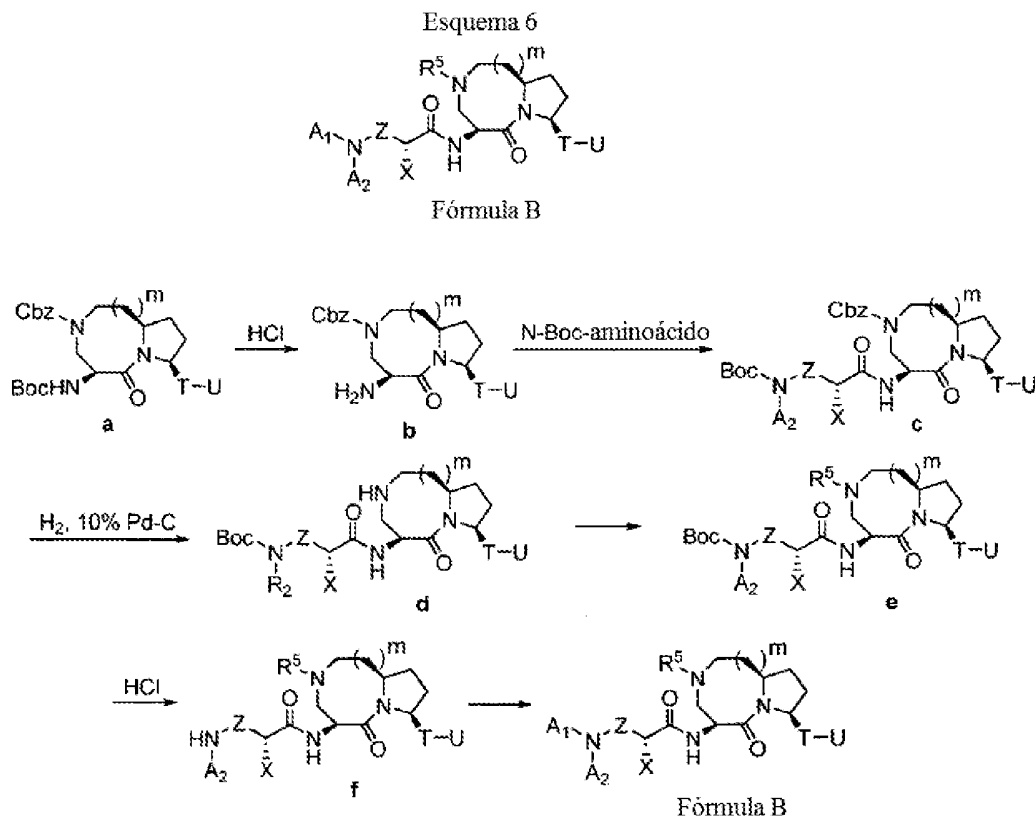


Fórmula A



Um composto representado pela Fórmula A, em que m é 1-2, e R^1 e R^2 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído e heteroarilo opcionalmente substituído, pode ser preparado através do método mostrado no Esquema 5. Resumidamente, a protecção do grupo amino no intermediário **a** com o grupo protector Cbz dá o intermediário **b**. A hidrólise do grupo éster de **b** rende o

ácido **c**. A condensação de **c** com a amina NR^1R^2 fornece um composto de Fórmula A.

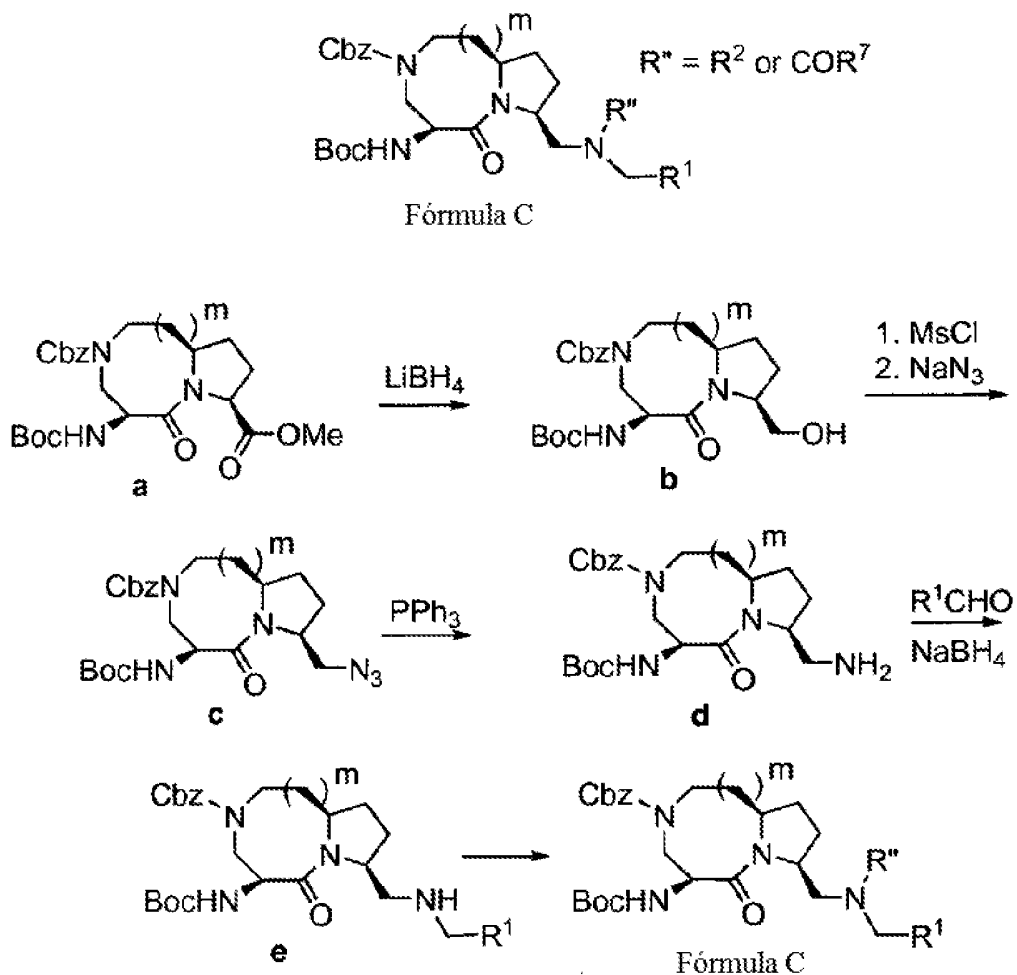


Um composto representado pela Fórmula B em que A_1 , A_2 , Z, X, T, U, m e R^5 têm os significados descritos acima para a Fórmula I, pode ser preparado tal como mostrado no Esquema 6. Resumidamente, a remoção do grupo protector Boc em **a** proporciona a amina **b**. A condensação de **b** com o aminoácido protegido com Boc correspondente dá a amida **c**. A remoção do grupo Cbz protector em **c** fornece a amina **d**. A introdução de R^5 no grupo amino em **d** rendeu **e**. R^5 pode ser introduzido através de substituição de **d** com o halogeneto de alquilo correspondente (p. ex., MeI) ou através de outras reacções de deslocamento nucleofílico com electrófilos adequados. Quando R^5 é COR^7 , COR^7 pode ser introduzido através de condensação de **d** com $\text{R}^7\text{CO-L}$ em que L é um grupo de saída. Por exemplo, $\text{R}^7\text{CO-L}$ pode ser o ácido carboxílico correspondente (i.e., $\text{R}^7\text{CO}_2\text{H}$) ou cloreto ácido (i.e.,

R^7COCl). A remoção do grupo protector Boc em **e** dá **f**. A introdução do grupo A_1 através da substituição de **f** com um halogeneto de alquilo ou aminação redutora de **f** com o correspondente aldeído proporciona o mimético de Smac representado pela Fórmula B.

Numa forma de realização, COR^7 é introduzido através de condensação de **d** com o correspondente ácido carboxílico (i.e., R^7CO_2H). Noutra forma de realização, a condensação de R^7CO_2H com **d** é realizada na presença de um agente de activação (p. ex., diciclo-hexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfónio). Noutra forma de realização, o agente de activação é 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Noutra forma de realização, a condensação de R^7CO_2H com **d** é realizada na presença de um agente de activação e um ou mais aditivos adicionais (p. ex., N-hidroxibenzotriazol) para otimizar parâmetros da reacção tais como o rendimento. Numa forma de realização, a reacção está completa em cerca de 1 hora a cerca de 24 horas. Numa forma de realização, a reacção é realizada a uma temperatura de cerca de $-20^\circ C$ a cerca de $25^\circ C$. Numa forma de realização, a reacção é realizada num solvente orgânico inerte tal como acetonitrilo, benzeno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,2,-dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, diclorometano, N-metil-2-pirrolidinona ou tetra-hidrofurano.

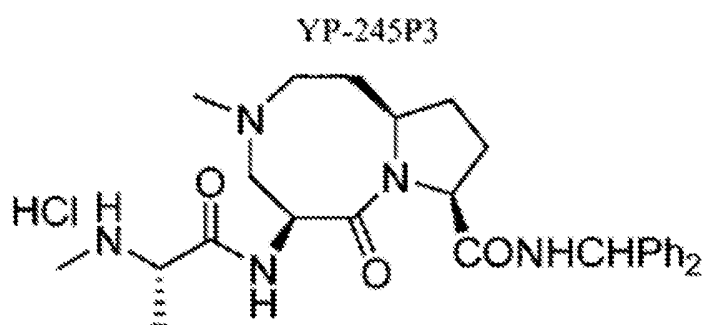
Esquema 7



Um composto representado pela Fórmula C em que m é 1 ou 2, e R^1 , R^2 e R^7 têm os significados descritos acima para a Fórmula I, pode ser sintetizado no método mostrado no Esquema 7. A redução do grupo éster em **a** rende um álcool **b**. A mesilação de grupo hidroxilo em **b** seguido da substituição do mesilato resultante com azida de sódio fornece a azida **c**. A redução da azida com PPh_3 em $\text{THF-H}_2\text{O}$ proporciona a amina **d**. A aminação redutora de **d** com um aldeído R^1CHO dá a amina **e**. A introdução de R'' no grupo amino em **e** dá um composto de Fórmula C. Quando R'' é R^2 , este pode ser ligado ao grupo amino através de substituição com halogeneto de alquilo ou outro electrófilo adequado, ou aminação redutora

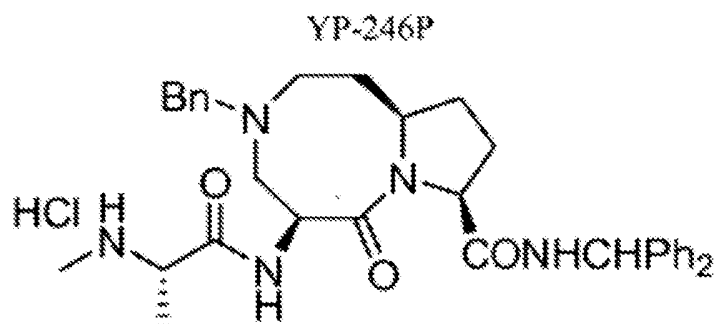
de um aldeído. Quando R" é COR⁷, este pode ser introduzido através de condensação de e com R⁷CO-L em que L é um grupo de saída. Numa forma de realização, R⁷CO-L é um ácido (i.e., R⁷CO₂H) ou cloreto ácido (i.e., R⁷COCl).

EXEMPLO 3 de Referência



Dados analíticos para **YP-245P3**: ¹H RMN (300 MHz, D₂O, TMS) δ 7,28-7,20 (m, 10H), 5,97 (s, 1H), 5,25 (L, 1H), 4,51 (L, 1H), 3,9,1-3,84 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,23-3,19 (t, J = 12 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,40-2,36 (m, 1H), 2,13-1,73 (m, 5H), 1,41-1,38 (d, J = 7,1 Hz, 3H); HRMS: m/z calculado para [M+H]⁺ 492,2975; verificado 492,2971.

EXEMPLO 4 de Referência

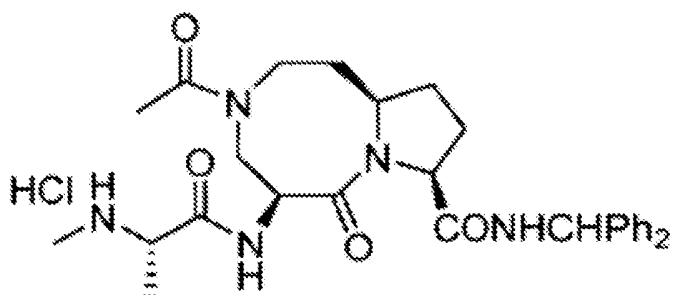


Dados analíticos para **YP-246P**: ¹H RMN (300 MHz, D₂O, TMS) δ 7,33-7,13 (m, 15H), 6,03-6,01 (m, 1H), 5,32-5,30 (m, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,85-3,83 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,12-3,08 (t, J =

11,6 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,81-1,66 (m, 4H), 1,37-1,35 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); HRMS: m/z calculado para $[M+H]^+$ 568,3288; verificado 568,3284.

EXEMPLE 5

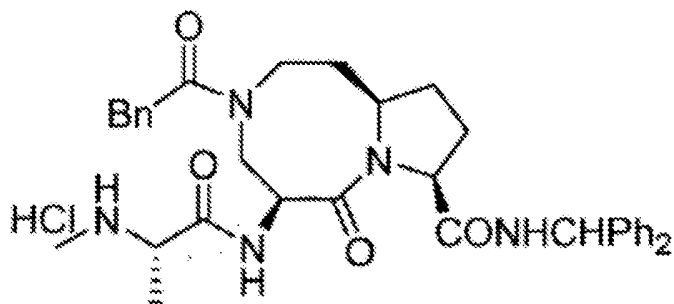
SM-330



Dados analíticos para **SM-330**: ^1H RMN (300 MHz, D_2O , TMS) δ 8,88-8,76 (m, 1H), 7,30-7,18 (m, 10H), 5,95-5,93 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,93-4,91 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,93 (s, 2H), 1,81-1,74 (m, 4H), 1,43-1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, D_2O) δ 175,3, 173,3, 172,9, 170,2, 141,2, 129,2, 128,1, 127,7, 62,3, 62,1 58,5, 57,8, 57,3, 52,6, 51,8, 32,2, 31,3, 27,5, 21,5, 20,7, 15,5; HRMS: m/z calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 520,2924; verificado 520,2924.

EXEMPLE 6

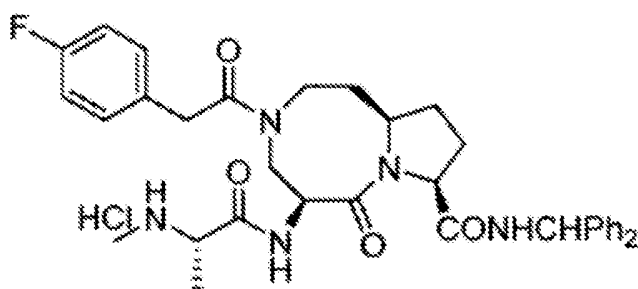
SM-337



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

EXEMPLO 7

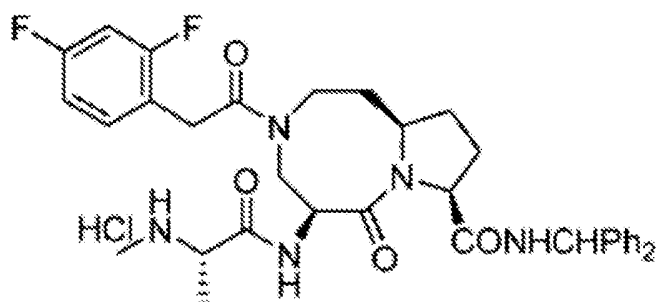
SM-350



Dados analíticos para **SM-350**: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD , TMS) δ 8,94-8,92 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 12H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,18-6,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,31 (L, 1H), 4,02-3,76 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,11-1,82 (m, 5H), 1,55-1,53 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 173,2, 170,2, 169,7, 164,8, 161,5, 143,1, 132,5, 131,9, 129,6, 128,6, 128,1, 116,2, 62,7, 58,4, 53,9, 40,5, 33,3, 32,3, 31,8, 28,3, 16,3; HRMS: m/z calculado para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 636,2962; verificado 636,2974.

EXEMPLO 8

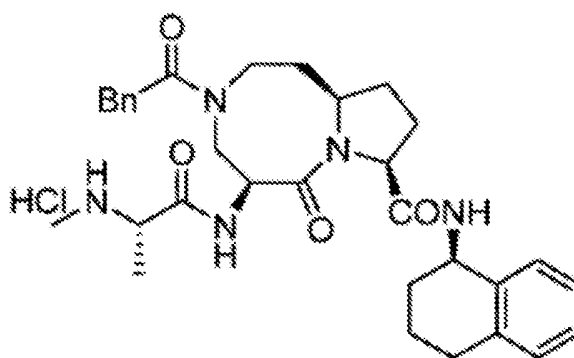
SM-356



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

EXEMPLO 9

SM-376

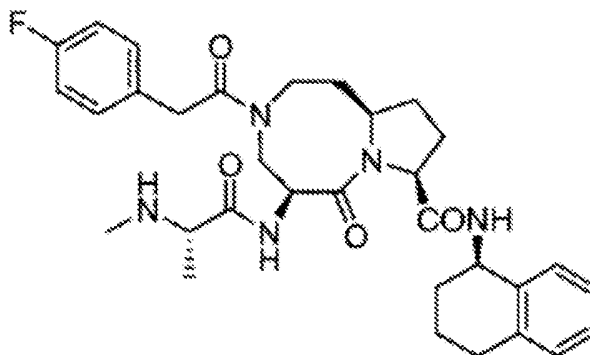


Dados analíticos para **SM-376**: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD , TMS) δ 8,50-8,43 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,32-7,31 (m, 4H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 3H), 5,09 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,01-3,92 (m, 4H), 3,58-3,42 (m, 1H), 2,83-2,81 (m, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,68 (s, 2H), 2,38-

2,25 (m, 1H), 2,09-1,82 (m, 8H), 1,27-1,53 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 174,1, 173,6, 169,6, 169,3, 138,5, 137,9, 136,5, 130,2, 129,8, 128,0, 127,0, 62,9, 58,3, 54,4, 41,6, 32,1, 31,9, 31,4, 30,2, 28,4, 21,7, 16,4; HRMS: m/z calculado para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 582,3056; verificado 582,3080.

EXEMPLO 10

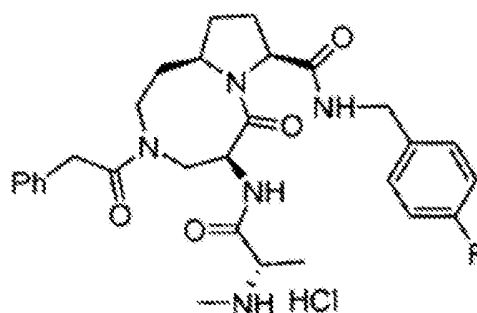
SM-377



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

EXEMPLO 11

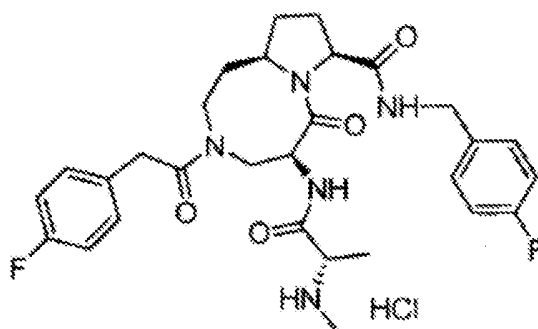
SM-401



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

EXEMPLO 12

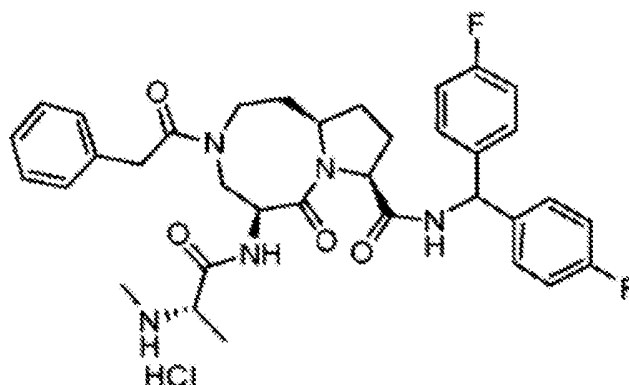
SM-402



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

EXEMPLO 13

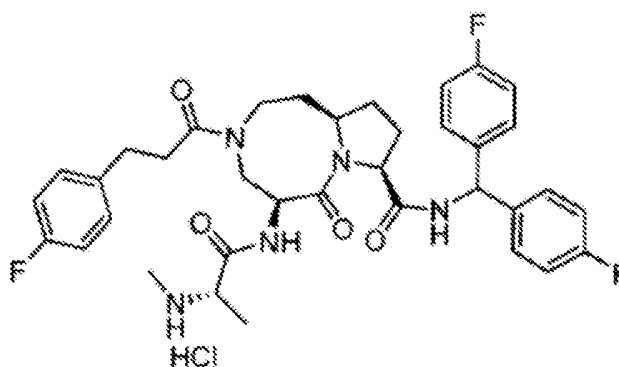
SM-403



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

EXEMPLO 14

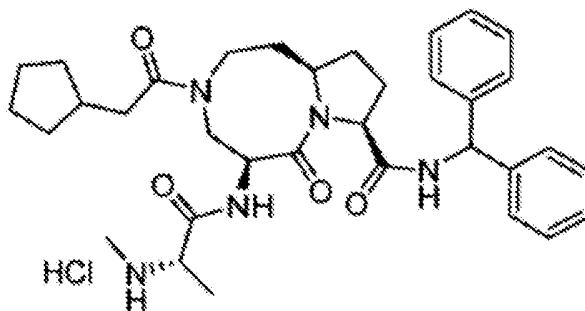
SM-404



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

EXEMPLO 15

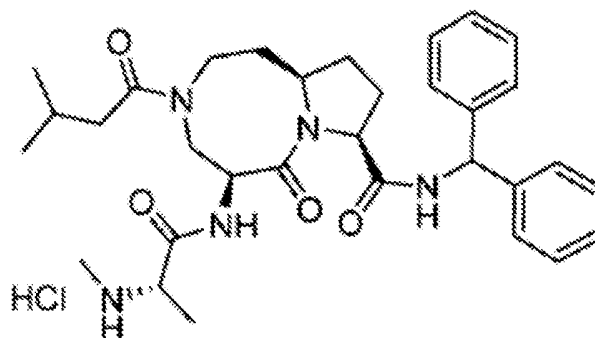
SM-405



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

EXEMPLO 16

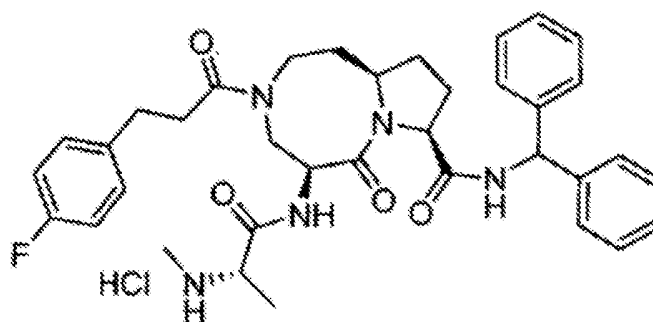
SM-406



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

EXEMPLO 17

SM-407

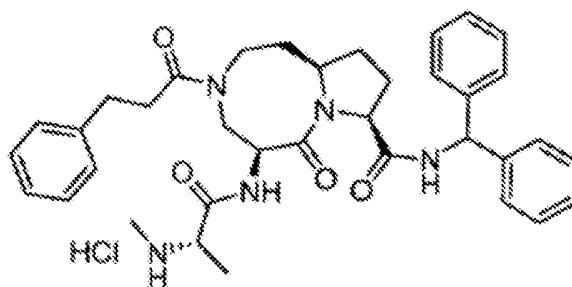


Dados analíticos para **SM-407**: ^1H RMN ($\text{MeOH}-d_4$, 300 M Hz) δ 7,31-7,27 (m, 12H), 6,94 (m, 2H), 6,15 (m, 1H), 4,82-4,70 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,09-3,58 (m, 5H), 3,36 (m, 1H), 3,05-2,72 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,05-1,81 (m, 5H), 1,56 (m, 3H), ^{13}C RMN ($\text{MeOH}-d_4$, 300 M Hz) δ 173,9,

172,3, 169,4, 168,5, 163,5, 160,2, 142,3, 142,1, 137,5, 132,9, 132,2, 130,8, 130,6, 129,0, 128,6, 127,7, 127,5, 127,3, 115,2, 114,9, 61,9, 57,6, 57,2, 53,1, 52,9, 46,8, 38,2, 35,3, 34,9, 32,4, 31,6, 30,8, 27,5, 15,8.

EXEMPLO 18

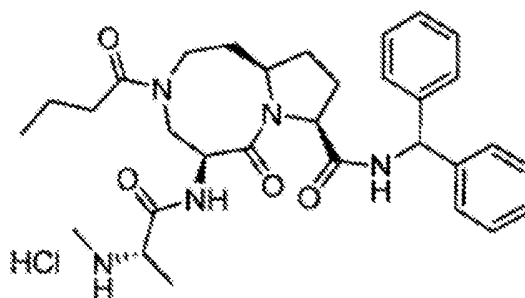
SM-408



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

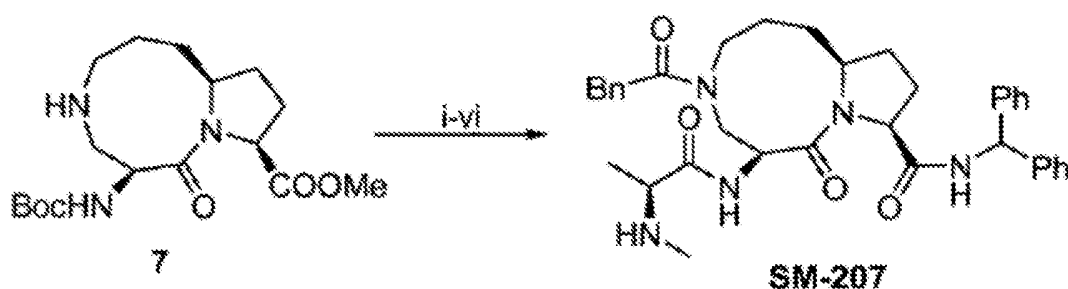
EXEMPLO 19

SM-409



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

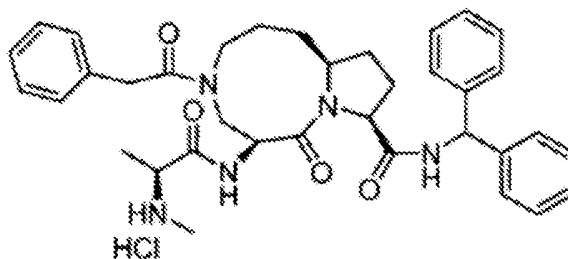
EXEMPLO 20



Reagentes e condições: i. ácido fenilacético, EDC, HOBT, N,N-diisopropiletilamina, CH_2Cl_2 ; ii. LiOH 3 N, 1,4-dioxano, depois HCl 1 N; iii. aminodifenilmetano, EDC, HOBT, N,N-diisopropiletilamina, CH_2Cl_2 ; iv. HCl 4 N em 1,4-dioxano, v. N-Boc-N-metilalanina, EDC, HOBT, N,N-diisopropiletilamina, CH_2Cl_2 ; vi. HCl 4 N em 1,4-dioxano, 62% ao longo de seis passos.

A condensação de **7** com ácido fenilacético seguido de hidrólise do éster metílico deu um ácido que foi condensado com aminodifenilamina dando a amida. A remoção do grupo protector Boc nesta amida proporcionou um sal de amónio. A condensação deste sal com N-Boc-N-metil-alanina seguido de a remoção do grupo protector Boc forneceu SH-207.

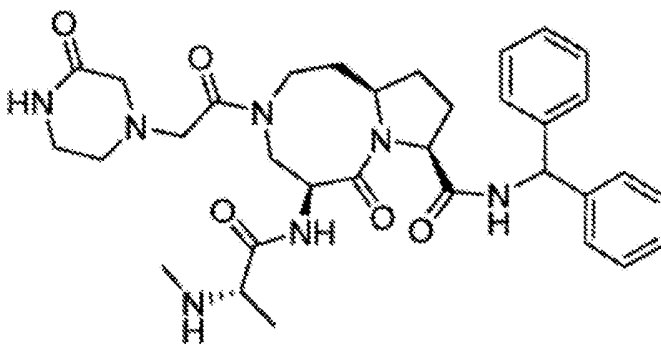
SM-207



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

EXEMPLO 21 de Referência

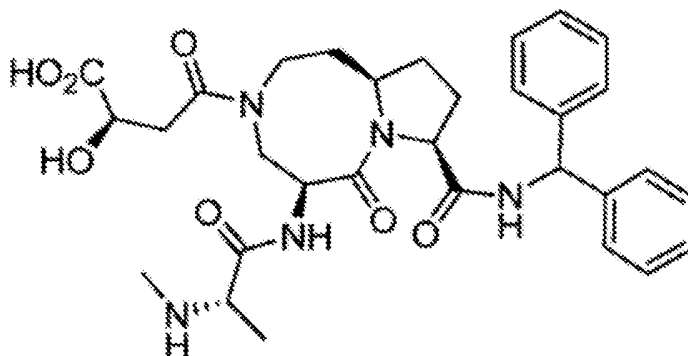
SM-412



Dados analíticos para **SM-412**: ^1H RMN ($\text{MeOH}-d_4$, 300 M Hz) δ 8,81 (m, 1H), 7,41–7,26 (m, 10H), 6,06 (m, 1H), 4,56–4,43 (m, 3H), 4,11 (m, 2H), 3,99–3,76 (m, 4H), 3,58–3,47 (m, 4H), 3,32 (m, 1H), 2,72 (m, 3H), 2,34–1,80 (m, 6H), 1,60 (m, 3H), ^{13}C RMN ($\text{MeOH}-d_4$, 300 M Hz) δ 172,1, 169,2, 168,7, 164,1, 163,6, 160,2, 142,3, 142,0, 128,7, 128,2, 127,9, 127,7, 127,5, 127,3, 116,3, 62,2, 58,0, 57,8, 53,5, 50,3, 46,4, 37,3, 32,0, 30,8, 27,9, 15,2.

EXEMPLO 22 de Referência

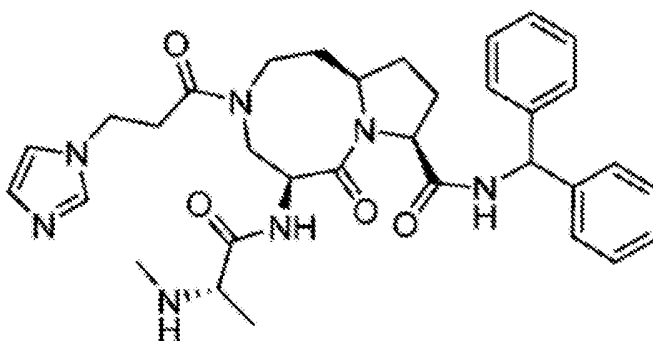
SM-413



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

EXEMPLO 23 de Referência

SM-414

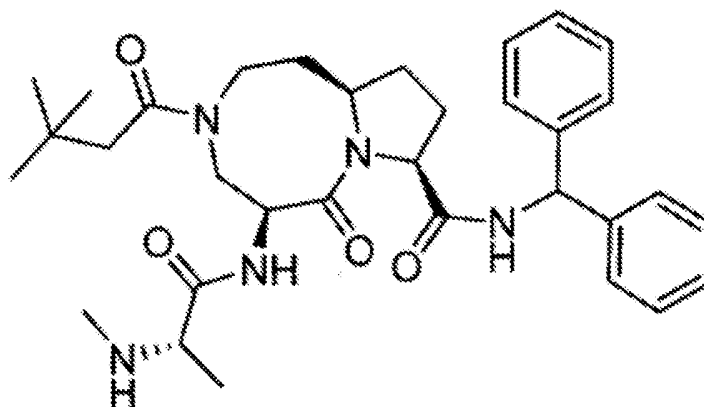


Dados analíticos para **SM-414**: ^1H RMN ($\text{MeOH}-d_4$, 300 M Hz) δ 8,80 (m, 1H), 7,41-7,26 (m, 12H), 6,09 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,03 (m, 2H),

3,75 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,30-1,80 (m, 6H), 1,54 (m, 3H), ^{13}C RMN (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 172,2, 171,4, 170,4, 169,1, 168,7, 142,3, 142,2, 136,0, 128,7, 128,4, 128,1, 127,9, 127,6, 127,5, 127,1, 122,4, 119,6, 62,1, 57,6, 57,3, 46,4, 45,4, 33,4, 32,3, 30,8, 27,7, 15,2.

EXEMPLO 24 de Referência

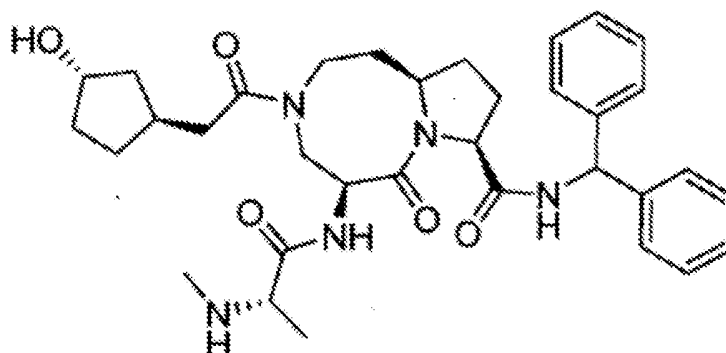
SM-415



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

EXEMPLO 25 de Referência

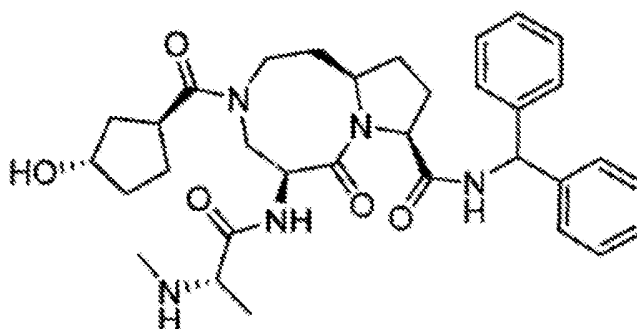
SM-416



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

EXEMPLO 26 de Referência

SM-418

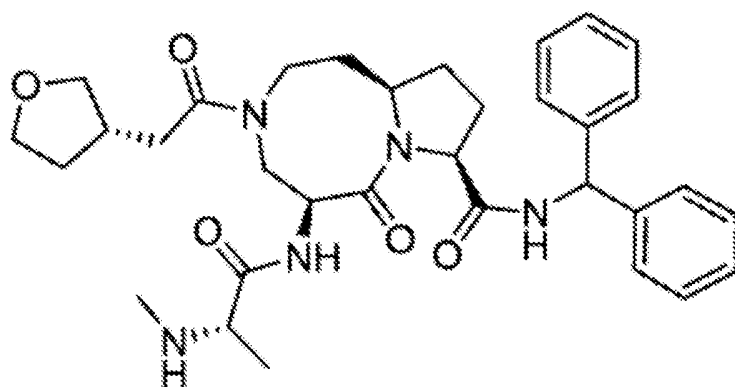


Dados analíticos para **SM-418**: ^1H RMN ($\text{MeOH}-d_4$, 300 M Hz) δ 7,37-7,25 (m, 10H), 6,16 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,03-3,83 (m, 3H), 3,66-3,48 (m, 3H), H), 2,70 (m, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,08-1,75 (m,

10H), 1,54 (m, 3H), ^{13}C RMN (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 177,6, 172,4, 169,2, 168,6, 142,2, 142,0, 128,7, 128,5, 128,4, 127,8, 127,7, 127,6, 127,5, 127,3, 73,4, 61,7, 57,3, 57,1, 53,0, 51,9, 46,9, 39,4, 38,9, 34,7, 32,7, 31,3, 30,8, 28,0, 27,3, 15,2.

EXEMPLO 27 de Referência

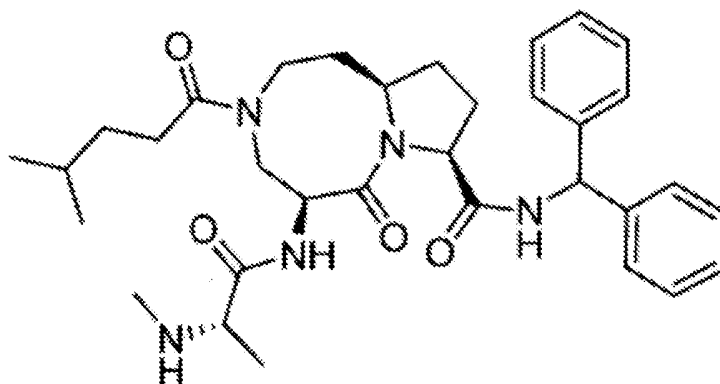
SM-419



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

EXEMPLO 28 de Referência

SM-420



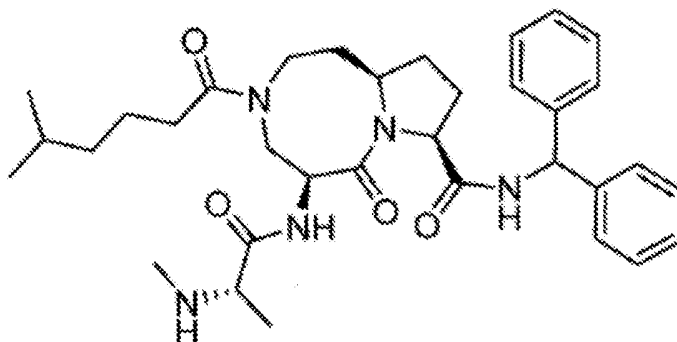
Dados analíticos para **SM-420**: ^1H RMN ($\text{MeOH}-d_4$, 300 M Hz) δ 7,38-7,25 (m, 10H), 6,16 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 5H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,56 (m, 6H),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

EXEMPLO 29 de Referência

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

EXEMPLO 30 de Referência

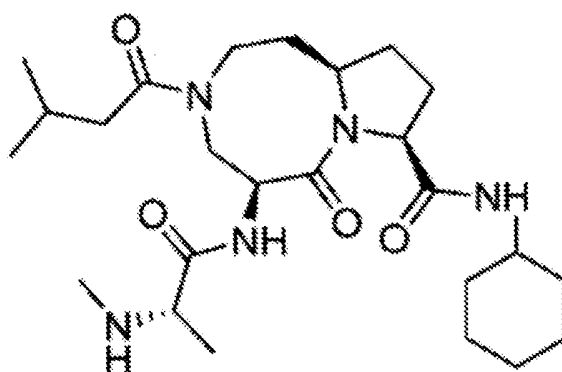
SM-422



Dados analíticos para **SM-422**: ^1H RMN ($\text{MeOH}-d_4$, 300 M Hz) δ 7,38-7,25 (m, 10H), 6,18 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,70 (2s, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 3H), 1,55 (2d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,27-1,19 (m, 2H), 0,95 (m, 6H), ^{13}C RMN ($\text{MeOH}-d_4$, 300 M Hz) δ 175,3, 172,4, 169,0, 168,6, 142,2, 142,1, 128,7, 128,5, 127,8, 127,7, 127,5, 127,3, 61,8, 57,4, 57,3, 52,9, 51,9, 46,6, 38,7, 32,9, 32,5, 31,3, 30,8, 28,2, 27,3, 23,5, 22,0, 21,9, 15,3.

EXEMPLO 31

SM-423

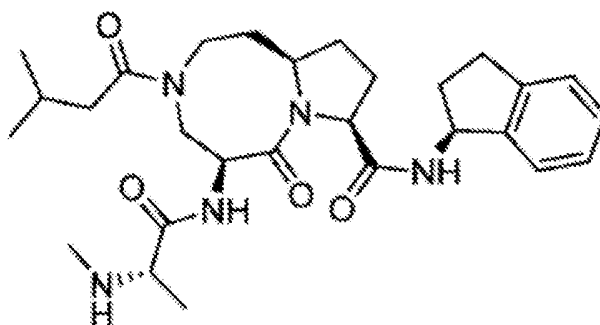


Dados analíticos para **SM-423**: ^1H RMN ($\text{MeOH}-d_4$, 300 M Hz) δ 4,84 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,95 (m, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 10H), 1,65 (m, 1H),

1,55 (2d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,16 (m, 6H), 1,00 (m, 6H), ^{13}C RMN (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174,7, 172,2, 169,1, 168,6, 61,7, 57,3, 57,2, 56,6, 53,2, 50,3, 46,7, 41,8, 32,7, 32,6, 31,3, 30,8, 27,4, 27,2, 26,0, 25,7, 25,1, 22,0, 21,8, 15,2.

EXEMPLO 32

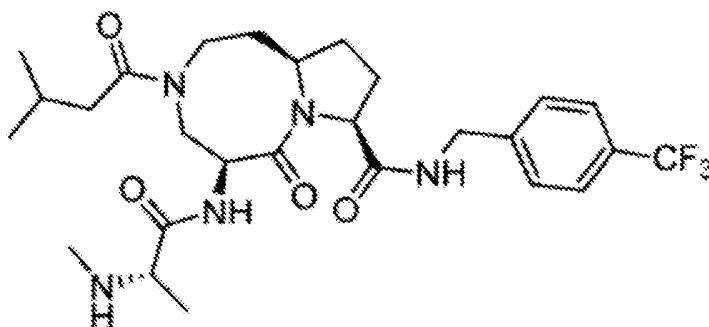
SM-425



Dados analíticos para **SM-425**: ^1H RMN (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7,25-7,18 (m, 4H), 5,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,55-2,41 (m, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 6H), 1,81 (m, 1H), 1,54 (m, 3H), 1,00 (m, 6H), ^{13}C RMN (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174,7, 173,1, 169,1, 168,7, 143,6, 143,4, 128,0, 126,7, 124,7, 124,0, 61,8, 57,3, 56,9, 54,9, 53,1, 51,8, 46,8, 42,1, 41,5, 33,3, 32,7, 31,2, 30,8, 30,0, 27,6, 26,1, 25,9, 22,2, 21,9, 15,2.

EXEMPLO 33

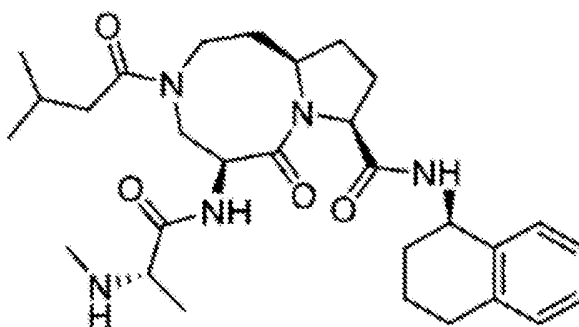
SM-426



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

EXEMPLO 34

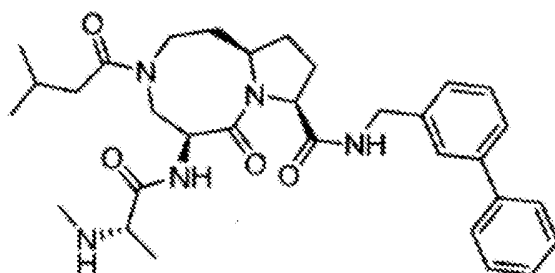
SM-427



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

EXEMPLO 35

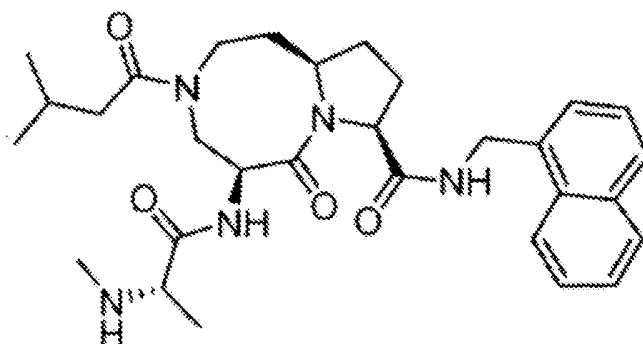
SM-429



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

EXEMPLO 36

SM-430

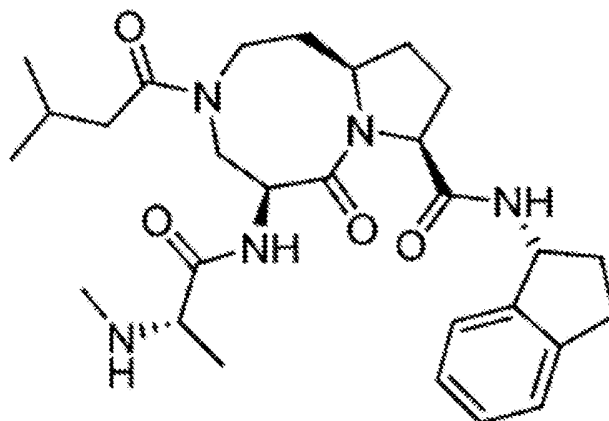


Dados analíticos para **SM-430**: ^1H RMN ($\text{MeOH-}d_4$, 300 M Hz) δ 8,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,57-7,43 (m, 4H), 4,87-4,80 (m, 3H), 4,49 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,15-1,78 (m, 7H), 1,53 (2d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,99 (m, 6H), ^{13}C

RMN (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174,7, 173,0, 169,3, 168,7, 134,3, 133,9, 131,7, 128,8, 128,2, 126,4, 125,8, 125,5, 123,4, 61,8, 57,3, 56,7, 53,1, 51,8, 46,7, 42,1, 41,4, 41,3, 35,0, 32,6, 31,1, 30,8, 27,3, 26,2, 22,2, 21,9, 15,2.

EXEMPLO 37

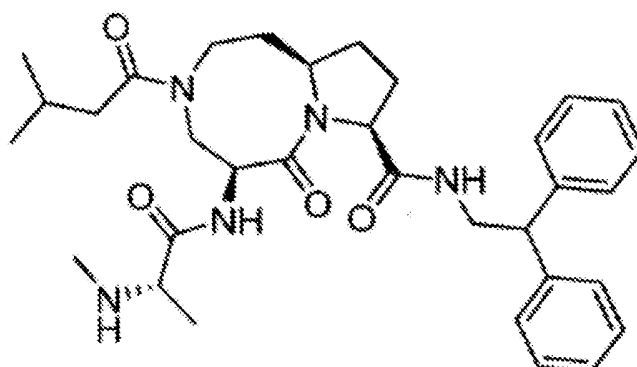
SM-431



Dados analíticos para **SM-431**: ^1H RMN (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7,45 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 3H), 5,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 6H), 1,81 (m, 1H), 1,53 (m, 3H), 1,00 (m, 6H), ^{13}C RMN (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174,7, 173,1, 169,5, 168,6, 143,6, 143,3, 127,8, 126,5, 124,5, 61,9, 57,3, 56,6, 54,8, 53,2, 51,8, 46,7, 42,1, 41,5, 35,1, 33,4, 32,6, 31,2, 30,8, 30,0, 27,4, 26,1, 22,2, 21,9, 15,2.

EXEMPLO 38

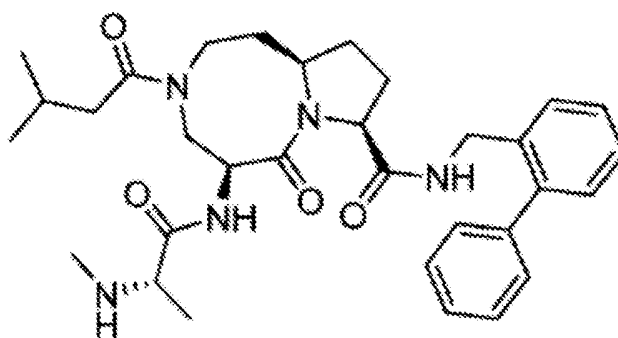
SM-432



Dados analíticos para **SM-432**: ^1H RMN ($\text{MeOH}-d_4$, 300 M Hz) δ 7,38-7,25 (m, 10H), 4,80 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,15-1,74 (m, 7H), 1,56 (m, 3H), 1,00 (m, 6H), ^{13}C RMN ($\text{MeOH}-d_4$, 300 M Hz) δ 174,7, 173,0, 169,1, 168,6, 142,8, 128,6, 128,4, 128,1, 126,7, 61,8, 57,2, 56,7, 53,1, 50,9, 46,7, 44,0, 42,0, 41,5, 32,6, 30,8, 27,1, 26,1, 22,2, 21,9, 15,2.

EXEMPLO 39

SM-433

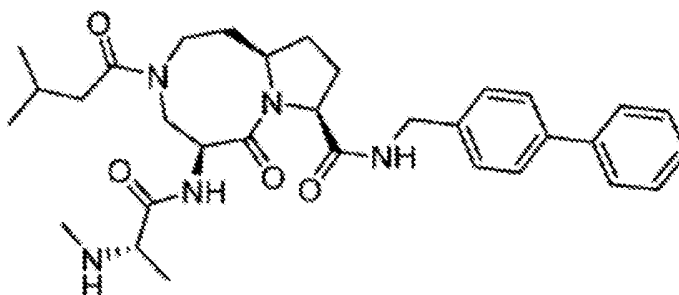


Dados analíticos para **SM-433**: ^1H RMN ($\text{MeOH}-d_4$, 300 M Hz) δ 7,54-7,22 (m, 9H), 4,86 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,4-4,19 (m, 3H), 4,09-3,84 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,33-1,74 (m, 8H), 1,53 (2d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,98 (m, 6H), ^{13}C RMN ($\text{MeOH}-d_4$, 300 M Hz) δ 174,7,

173,1, 169,3, 168,7, 141,9, 141,2, 135,6, 130,0, 129,2, 128,3, 128,1, 127,8, 127,3, 61,8, 57,3, 56,9, 53,2, 51,8, 46,7, 42,0, 41,5, 41,3, 35,0, 32,6, 31,2, 30,8, 27,3, 26,0, 22,2, 21,9, 15,2.

EXEMPLO 40

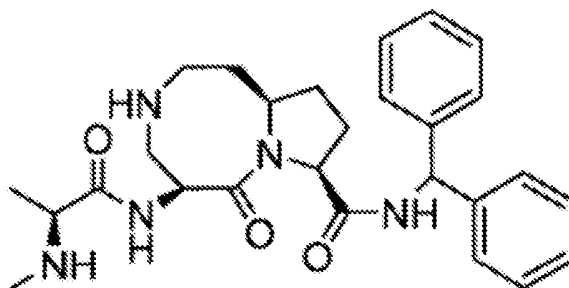
SM-434



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

EXEMPLO 41 de Referência

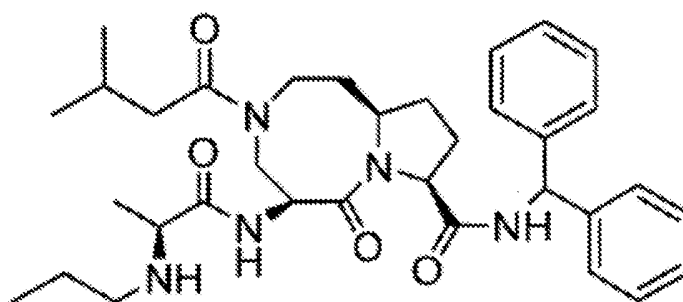
SM-227



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

EXEMPLO 42

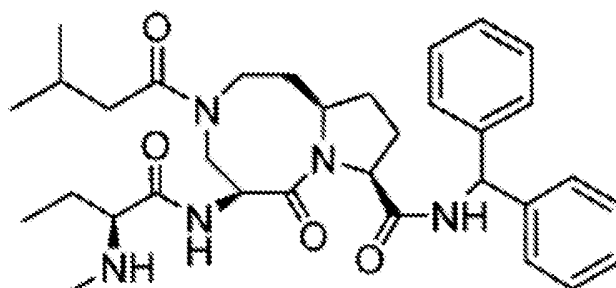
SM-211



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

EXEMPLO 43

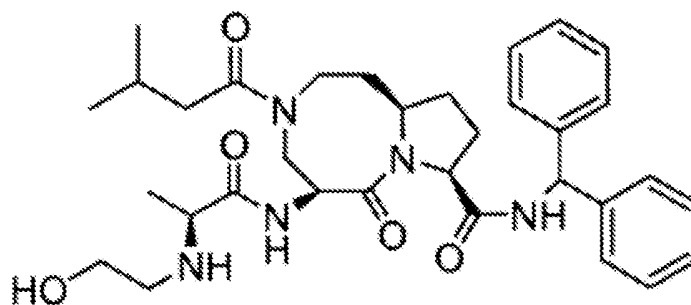
SM-212



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

EXEMPLO 44

SM-213

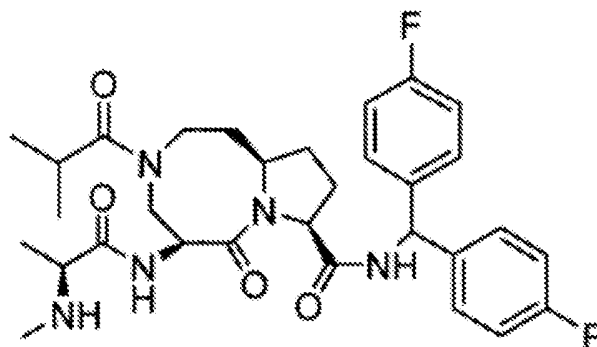


Dados analíticos para **SM-213**: ^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 7,38–7,20 (m, 10H), 6,05 (s, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,36–4,10 (m, 2H), 3,95–3,40 (m, 4H), 3,28–3,10 (m, 1H), 2,50–1,75 (m, 9H), 1,59 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,01–1,85 (m, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, D_2O) δ 177,09, 173,01, 169,46, 167,43, 141,52, 141,39, 129,24, 129,16, 128,11, 127,96, 127,78, 127,64, 61,80, 58,06, 57,17, 56,51, 51,72,

49,30, 48,73, 48,25, 47,87, 41,42, 27,32, 26,29, 22,25, 22,15, 21,88, 15,92.

EXEMPLO 45 de Referência

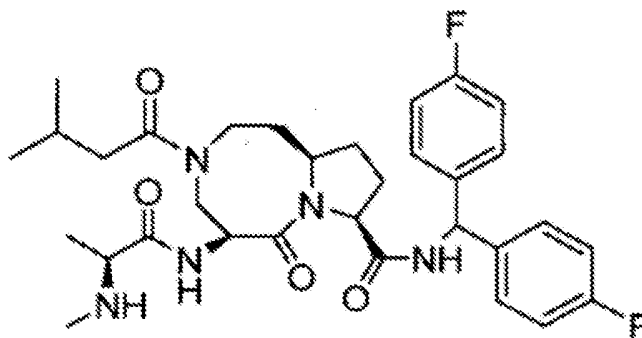
SM-209



Dados analíticos para **SM-209**: ^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 7,22–7,05 (m, 4H), 6,95–6,77 (m, 4H), 5,90 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,85–3,60 (m, 1H), 3,50–3,10 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,30–1,60 (m, 6H), 1,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,12–0,85 (m, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, D_2O) δ 180,27, 172,52, 169,36, 160,48, 137,37, 137,19, 129,55, 129,45, 115,81, 115,53, 61,98, 57,32, 56,43, 51,92, 49,98, 46,81, 35,07, 32,70, 31,30, 30,82, 27,44, 19,18, 18,76, 15,53.

EXEMPLO 46

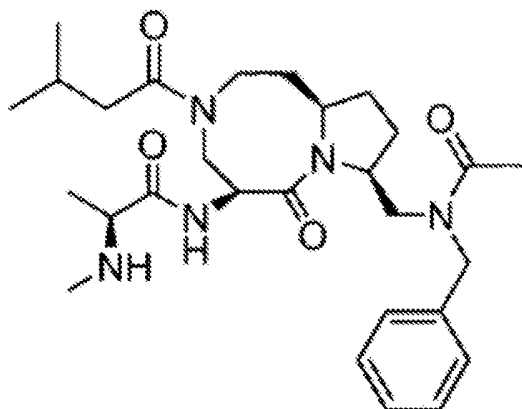
SM-210



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

EXEMPLO 47

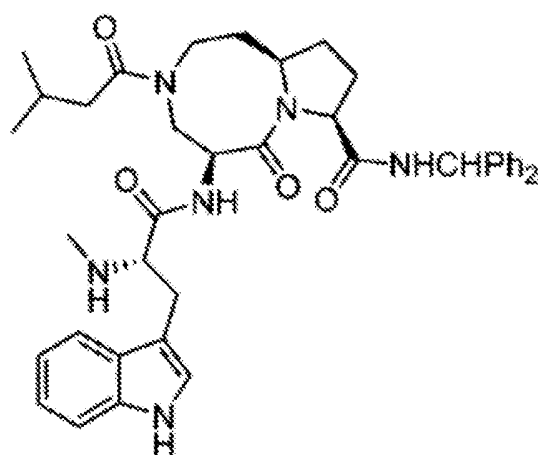
SM-230



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

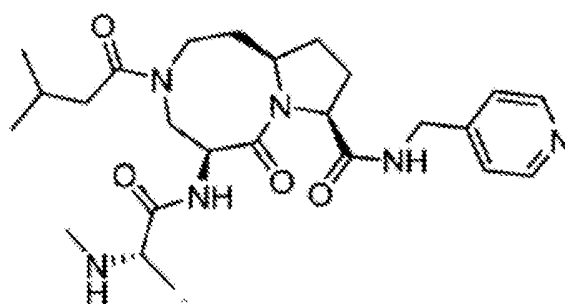
EXEMPLO 48

SM-428



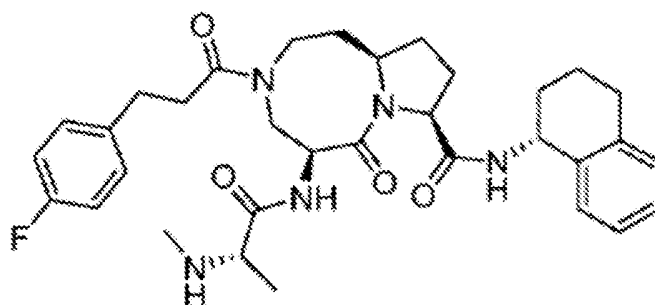
EXEMPLO 49

SM-435

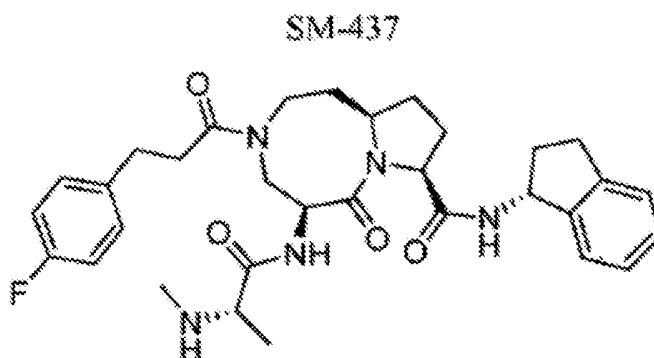


EXEMPLO 50 de Referência

SM-436



EXEMPLO 51 de Referência



Dados analíticos para **SM-437**: ^1H RMN ($\text{MeOH}-d_4$, 300 M Hz) δ 7,45 (m, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 7,02–6,84 (m, 2H), 5,43 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,00–3,77 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,00 (m, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,00–1,75 (m, 6H), 1,54 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), ^{13}C RMN ($\text{MeOH}-d_4$, 300 M Hz) δ 174,1, 173,0, 169,1, 168,5, 143,6, 143,2, 137,4, 130,6, 127,7, 126,5, 124,5, 124,4, 62,1, 57,3, 54,8, 52,6, 51,6, 46,6, 35,1, 33,4, 32,4, 31,4, 30,8, 30,0, 27,5, 15,2.

EXEMPLO 52

Ligação de Inibidores a XIAP

Para testar a capacidade de ligação dos miméticos de Smac conformacionalmente constrangidos a proteínas IAP, um ensaio de ligação *in vitro* sensível e quantitativo utilizando o método baseado em polarização de fluorescência (FP) foi desenvolvido e utilizado para determinar a afinidade de ligação de miméticos de Smac à proteína XIAP (Nikolovska-Coleska *et al.*, *Anal. Biochem.* 332: 261–73 (2004)). Para este ensaio, 5-carboxifluoresceína (5-Fam) foi ligada à cadeia lateral da lisina do péptido Smac mutado, AbuRPF-K-(5-Fam)- NH_2 (designado SM5F). O valor de K_d da ligação do péptido SM5F à proteína BIR3 de XIAP foi determinado ser de 17,92 nM, mostrando que este péptido se liga à bolsa superficial da proteína XIAP com elevada afinidade. A proteína BIR3 de XIAP recombinante da XIAP

humana (resíduos 241-356) fundido com a etiqueta His era estável e solúvel, e foi utilizada para o ensaio de ligação baseado em FP.

As experiências de FP de ligação dependente da dose foram realizadas com diluições em série dos compostos testados em DMSO. Uma amostra de 5 μ L das amostras testadas e proteína BIR3 de XIAP pré-incubada (30 nM) e péptido SM5F (5 nM) no tampão de ensaio (fosfato de potássio 100 mM, pH 7,5; gama-globulina bovina a 100 μ g/mL; azida de sódio a 0,02%, adquirida em Invitrogen™ Life Technology), foram adicionados em placas negras de fundo redondo de 96 poços Dynex (Fisher Scientific) para produzir um volume final de 125 μ L. Para cada ensaio, foi incluído o controlo de péptido ligado contendo proteína BIR3 de XIAP recombinante e SM5F (equivalente a 0% de inibição) e controlo de péptido livre contendo apenas SM5F livre (equivalente a 100% de inibição). Os valores de polarização foram medidos após 3 h de incubação, quando a ligação alcançou o equilíbrio utilizando um ULTRA READER (Tecan US Inc., Research Triangle Park, NC). Os valores de CI_{50} , a concentração de inibidor à qual 50% de péptido ligado é deslocado, foram determinados a partir de um gráfico utilizando análise dos mínimos quadrados não linear. O ajuste à curva foi realizado utilizando o suporte lógico GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

Alternativamente, num procedimento optimizado, foram realizadas experiências de FP em placas de fundo redondo negras Mucrofluor®, ThermoLabsystems (Fisher Scientific), usando o leitor de placas Ultra (Tecan, Research Triangle Park, NC). As experiências de ligação dependentes da dose foram realizadas com diluições em série dos compostos activos. Uma amostra de 5 μ L do composto testado e BIR3 de XIAP pré-incubado (30 nM) e péptido SM5F Smac-Flu (5 nM) no tampão de ensaio (fosfato de potássio 100 mM, pH 7,5, gama-globulina bovina a 100 μ g/mL, azida de sódio a 0,02%), foi

adicionada em 96 poços para produzir um volume final de 125 μ L. Para cada ensaio, serão incluídos em cada placa de ensaio controlos negativos contendo BIR3 de XIAP e SM5F Smac-Flu (equivalente a 0% de inibição) e controlos positivos contendo apenas péptido Smac-Flu livre (equivalente a 100% de inibição). As placas foram misturadas num agitador durante 15 minutos e incubadas à temperatura ambiente durante 1-3 h. Os valores de polarização foram medidos no comprimento de onda de excitação de 485 nm e comprimento de onda de emissão de 530 nm. A percentagem de inibição foi derivada da equação % de inibição = $100[1 - (mP - mP_f) / (mP_b - mP_f)]$, em que mP_f é o controlo de péptido livre (mP mínimo) e mP_b é o controlo de péptido ligado (mP máximo). IC_{50} , a concentração de inibidor a que 50% do péptido ligado é deslocado, foi determinada a partir do gráfico utilizando análise dos mínimos quadrados não linear, e o ajuste à curva foi realizado utilizando o suporte lógico GraphPad Prism®. O valor de K_i para um mimético de Smac foi derivado do valor de CI_{50} medido e do valor de K_d de SM5F usando um método matemático e suporte lógico desenvolvido especificamente para ensaios baseados em FP.

Quando testados no ensaio de ligação, os miméticos de Smac conformacionalmente constrangidos aqui divulgados exibiram forte afinidade de ligação à proteína BIR3 de XIAP tal como mostrado na Tabela 2. Estas afinidades de ligação foram mais de 10 vezes melhores que a afinidade de ligação do péptido Smac natural AVPI (SEQ ID NO: 1) ($1,183 \pm 441$ nM). Estes dados sugerem que os miméticos de Smac conformacionalmente constrangidos actuarão como potentes inibidores da actividade de IAP.

Tabela 2

Nome	CI_{50} (PM)
SM-401	<1
SM-402	<1

SM-403	<1
YP-245P3	<100
YP-246P	<10
SM-330	<1
SM-337	<1
SM-350	<1
SM-356	<1
SM-376	<0, 1
SM-377	<0, 1
SM-404	<1
SM-405	<1
SM-406	<0, 1
SM-407	<1
SM-408	<1
SM-409	<1
SM-412	<10
SM-413	<1
SM-414	<1
SM-415	<1
SM-416	<1
SM-418	<1
SM-419	<1
SM-420	<1
SM-421	<1
SM-422	<1
SM-423	<10
SM-424	<10
SM-425	<1
SM-426	<10
SM-427	<1
SM-428	>10
SM-429	<1
SM-430	<1
SM-431	<1
SM-432	<1
SM-433	<1

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

EXEMPLO 53

Ligação de Inibidores a Outras Proteínas IAP

Para testar a capacidade de ligação de miméticos de Smac conformacionalmente constrangidos a outras proteínas IAP (ML-IAP, cIAP1, e cIAP2), foram desenvolvidas e otimizadas as condições do ensaio de ligação. O domínio BIR3 de cIAP1 recombinante (resíduos 253-363), o domínio BIR3 de cIAP2 (resíduos 238-349), e o domínio BIR3 de ML-IAP (resíduos 63-179), fundidos com uma etiqueta His, foram utilizados nos ensaios de ligação. Ensaio de ligação competitiva para outras proteínas IAP foram realizados de modo semelhante ao descrito para BIR3 de XIAP. Resumidamente, o mesmo marcador de afinidade elevada péptido SM5F Smac-Flu foi utilizado o qual se liga a cIAP1, cIAP2, e ML-IAP com elevada afinidade: 4,1 nM, 6,6 nM, e 160 nM, respectivamente. A seguinte concentração de proteína e marcador foram utilizados no ensaio competitivo: cIAP1 10 nM e SM5F 2 nM, cIAP2 25 nM e SM5F 2 nM, ML-IAP 300 nM e SM5F 5 nM.

EXEMPLO 54

Inibição do Crescimento Celular através de Miméticos de Smac Conformacionalmente Constrangidos

O efeito dos compostos aqui divulgados no crescimento de várias linhas de células de cancro foi testado. As células foram semeadas em placas de cultura de células de 96 poços de fundo plano a uma densidade de 3.000 células/poço com um composto testado e incubado a 37°C numa atmosfera de 95% de ar e 5% de CO₂ durante 4 dias. A taxa de inibição do crescimento celular após tratamento com diferentes concentrações do composto foi determinada utilizando um estojo WST-8 (sal monossódico de 2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-dissulfofenil)-2H-tetrazólio; Dojindo Molecular Technologies, Inc., Gaithersburg, Mariland). WST-8 foi adicionado a uma concentração final de 10% a cada poço, e depois as placas foram incubadas a 37°C durante 2-3 h. A absorvância das amostras foi medida a 450 nm utilizando um ULTRA Tecan Reader (Molecular Device). A concentração do composto testado que inibiu o crescimento celular em 50% (CI₅₀) foi calculada através da comparação da absorvância em células não tratadas e nas células tratadas com o composto testado.

Quando testados contra a linha celular de cancro da mama humano MDA-MB-2131, os compostos da presente invenção exibiram forte actividade inibidora tal como mostrado na Tabela 3, sugerindo que os compostos são potentes inibidores do crescimento de células de cancro. Quando testados contra a linha celular de cancro do ovário SK-OV-3, os compostos foram ainda mais potentes (Tabela 3).

Tabela 3

Nome	CI ₅₀ de MDA-MB-231 (µM)	CI ₅₀ de SK-OV-3 (µM)
YP-337	<1	<1
YP-376	<1	<1
SM-401	<1	<1
SM-402	<1	<1
SM-403	<1	<1
SM-404	<1	<1
YP-245P3	>1	não testado

YP-246P	>1	não testado
SM-330	<1	não testado
SM-350	<1	<1
SM-356	<1	não testado
SM-377	<1	<1
SM-405	<1	<1
SM-406	<1	<1
SM-407	<1	<1
SM-408	<1	<1
SM-409	<1	<1
SH-207	<1	<1
SM-412	>1	>1
SM-413	<100	<100
SM-414	<100	<100
SM-415	<1	<1
SM-416	<10	<10
SM-418	<10	<10
SM-419	<10	<10
SM-420	<1	<1
SM-421	<1	<1
SM-422	<1	<1
SM-423	<100	<100
SM-424	>10	>10
SM-425	<10	<10
SM-426	<10	<10
SM-427	<1	<1
SM-428	>5	>5
SM-429	<10	<10
SM-430	<10	<10
SM-431	<1	<1
SM-432	<10	<10
SM-433	<10	<10
SM-434	<10	<10
SM-207	<10	<10
SM-209	<10	<10
SM-210	<1	<1

SM-211	<10	<10
SM-212	<10	<10
SM-213	<10	<10
SM-222	<1	<1
SM-230	<100	<100
SM-227	<10	<10

EXEMPLO 55

Indução de Morte Celular Através de YP-337

A capacidade de YP-337 para induzir morte celular foi testada nas linhas celulares de cancro da mama MDA-MB-231 e de ovário SK-OV-3 (Tabela 4). As células foram tratadas com YP-337 durante 48 horas e a viabilidade celular foi determinada utilizando o ensaio de exclusão de tripano azul.

Tabela 4

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

EXEMPLO 56

Actividade Anti-tumoral de SM-406 (AT-406) no Modelo de Xenoenxerto de Cancro da Mama

A capacidade de SM-406 (AT-406) para actuar como agente anti-tumoral foi testada no modelo de xenoenxerto de cancro da mama MDA-MB-231 (ratinhos nus). SM-406 (AT-406) foi administrado 1 vez por dia $\times$ 5 por semana durante duas

semanas. Tal como ilustrado na Fig. 1, SM-406 (AT-406), a doses de 30, 100 e 200 mg/kg de SM-406 (AT-406), mostrou actividade anti-tumoral. Uma perda de peso dependente da dose até 11% foi observada a 100 e 200 mg/kg.

EXEMPLO 57

Actividade Anti-tumoral de SM-406 (AT-406) e Taxotere no Modelo de Xenoenxerto de Cancro da Próstata

A capacidade de SM-406 (AT-406) para actuar como um agente anti-tumoral sozinho e em combinação com taxotere foi testada no modelo de xenoenxerto de cancro da próstata PC-3 (ratinhos nus). SM-406 (AT-406) foi administrado 1 vez por dia $\times$ 5 por semana, taxotere uma vez por semana, durante duas semanas. Tal como ilustrado na Fig. 2, SM-406 (AT-406) a doses de 100 e 200 mg/kg mostrou actividade anti-tumoral. Além disso, SM-406 (AT-406) (100 mg/kg) em combinação com taxotere (8 mg/kg) mostrou maior actividade anti-tumoral.

EXEMPLO 58

Actividade Anti-tumoral de SM-406 (AT-406) e Tykerb® no Modelo de Xenoenxerto de Cancro da Próstata

A capacidade de SM-406 (AT-406) para actuar como um agente anti-tumoral sozinho e em combinação com Tykerb® foi testada no modelo de xenoenxerto de cancro da próstata PC-3 (ratinhos nus). SM-406 (AT-406) foi administrado 1 vez por dia $\times$ 5 por semana, Tykerb® duas vezes por dia $\times$ 5 por semana durante duas semanas. Tal como ilustrado na Fig. 3, SM-406 (AT-406) a doses de 100 e 200 mg/kg mostrou actividade anti-tumoral. Além disso, SM-406 (AT-406) (100 mg/kg) em combinação com Tykerb® (90 mg/kg) mostrou maior actividade anti-tumoral.

EXEMPLO 59

Actividade Anti-tumoral de SM-406 (AT-406) e Taxotere no Modelo de Xenoenxerto de Cancro da Mama

A capacidade de SM-406 (AT-406) para actuar como um agente anti-tumoral sozinho e em combinação com taxotere foi testada no modelo de xenoenxerto de cancro da mama 2LMP. SM-406 (AT-406) foi administrado 1 vez por dia $\times 5$ por semana, taxotere uma vez por semana, durante duas semanas. Tal como ilustrado na Figura 4, SM-406 (AT-406) a uma dose de 100 mg/kg mostrou actividade anti-tumoral. Além disso, SM-406 (AT-406) (100 mg/kg) em combinação com taxotere (12 mg/kg) mostrou actividade anti-tumoral.

EXEMPLO 60

Actividade Anti-tumoral de SM-406 (AT-406) e Tykerb® no Modelo de Xenoenxerto de Cancro da Mama

A capacidade de SM-406 (AT-406) para actuar como um agente anti-tumoral sozinho e em combinação com Tykerb® foi testada no modelo de xenoenxerto de cancro da mama 2LMP. SM-406 (AT-406) foi administrado 1 vez por dia $\times 5$ por semana, Tykerb® 1 vez por dia durante duas semanas. Tal como ilustrado na Fig. 5, SM-406 (AT-406) a doses de 30, 100 e 200 mg/kg mostrou actividade anti-tumoral. Além disso, SM-406 (AT-406) (30, 100 e 200 mg/kg) em combinação com Tykerb® (90 mg/kg) mostrou maior actividade anti-tumoral.

EXEMPLO 61

Actividade Anti-tumoral de SM-406 (AT-406) no Modelo de Xenoenxerto de Cancro Pancreático

A capacidade de SM-406 (AT-406) para actuar como um agente anti-tumoral foi testada no modelo de xenoenxerto de cancro

pancreático Panc-1. SM-406 (AT-406) foi administrado 1 vez por dia $\times 5$ por semana. Tal como ilustrado na Fig. 6, SM-406 (AT-406) a doses de 30 e 100 mg/kg mostrou actividade anti-tumoral.

EXEMPLO 62

Optimização do Esquema de Dosagem de SM-406 (AT-406) Modelo de Xenoenxerto de Cancro da Mama

Tal como ilustrado na Fig. 7, estudos dirigidos para a optimização do esquema de dosagem de SM-406 (AT-406) no modelo de xenoenxerto de cancro da mama MDA-MB-231 (ratinhos nus) foram realizados utilizando 200 mg/kg de SM-406 (AT-406). A administração a 1 por dia $\times 5$, dia 1-5 por semana, 1 por dia $\times 3$, dia 1-3 por semana ou uma vez por semana produziu actividade anti-tumoral. A perda de peso corporal foi menor na dosagem semanal ($<5\%$) em comparação com os outros esquemas de dosagem.

EXEMPLO 63

Actividade *in vitro* de SM-406 em Linhas Celulares de Cancro

A capacidade de SM-406 para inibir o crescimento celular como único agente foi testada na linha celular de cancro da mama MDA-MB-231, linhas celulares de cancro do ovário SK-OV-3 e OVCAR-4 e linha celular de cancro melanoma SK-Mel-2. As células foram tratadas durante 4 dias. O crescimento celular foi determinado utilizando um ensaio baseado em WST. Tal como ilustrado na Fig. 8, SM-406 inibiu todas as quatro linhas celulares de cancro com valores de CI_{50} de 82 nM, 238 nM, 6.638 nM e 926 nM para MDA-MB-231, SK-OV-3, SK-Mel-2 e OVCAR-4, respectivamente.

EXEMPLO 64

Actividade *in vitro* de SM-406 em Linhas Celulares de Cancro

A capacidade de SM-406 para inibir o crescimento celular como único agente foi testada nas linhas celulares de leucemia HL-60 e SR. As células foram tratadas durante 4 dias. O crescimento celular foi determinado utilizando um ensaio baseado em WST. Tal como ilustrado na Fig. 9, SM-406 inibiu ambas as linhas celulares com valores de CI_{50} de 58 nM e 7.290 nM, respectivamente.

EXEMPLO 65

Actividade *in vitro* de SM-406 em Linhas Celulares de Cancro

A capacidade de SM-406 para inibir o crescimento celular como único agente foi testada nas linhas celulares de cancro da mama humano BT-549, MDA-MB-415, SUM-159, MDA-MB-468, MDA-MB-453 e 2LMP. As células foram tratadas durante 4 dias. O crescimento celular foi determinado utilizando um ensaio baseado em WST. Tal como ilustrado na Fig. 10, SM-406 inibiu o crescimento celular em todas as seis linhas celulares.

EXEMPLO 66

Actividade *in vitro* de SM-406 em Combinação com $TNF\alpha$ na Linha Celular MDA-MB-436

A capacidade de SM-406 em combinação com $TNF\alpha$, e SM-428 como único agente, para inibir o crescimento celular foi testada na linha celular de cancro da mama humano MDA-MB-436. As células foram tratadas com $TNF\alpha$ sozinho ou em combinação com diferentes concentrações de SM-406, ou com SM-428 durante 4 dias. O crescimento celular foi determinado utilizando um ensaio baseado em WST. Tal como ilustrado na Fig. 11, SM-406 em combinação com $TNF\alpha$ mostrou

uma maior inibição do crescimento celular *versus* o tratamento com TNF α sozinho.

EXEMPLO 67

Actividade *in vitro* de SM-406 em Combinação com TNF α na Linha Celular SUM-159

A capacidade de SM-406 em combinação com TNF α , e SM-428 como único agente, para inibir o crescimento celular foi testada na linha celular de cancro da mama humano SUM-159. As células foram tratadas com TNF α sozinho ou em combinação com diferentes concentrações de SM-406, ou com SM-428 durante 4 dias. O crescimento celular foi determinado utilizando um ensaio baseado em WST. Tal como ilustrado na Fig. 12, SM-406 em combinação com TNF α mostrou maior inibição do crescimento celular *versus* o tratamento com TNF α sozinho.

EXEMPLO 68

Actividade *in vitro* de SM-406 em Combinação com TRAIL na Linha Celular Panc-1

A capacidade de SM-406 em combinação com TRAIL para inibir o crescimento celular foi testada na linha celular pancreática humana Panc-1. As células foram tratadas com TRAIL sozinho ou em combinação com diferentes concentrações de SM-406 durante 4 dias. O crescimento celular foi determinado utilizando um ensaio baseado em WST. Tal como ilustrado na Fig. 13, SM-406 em combinação com TRAIL mostrou maior inibição do crescimento celular *versus* o tratamento com TRAIL sozinho.

EXEMPLO 69

Actividade *in vitro* de SM-406 em Combinação com TRAIL na Linha Celular MDA-231 (2LMP)

A capacidade de SM-406 em combinação com TRAIL para inibir o crescimento celular foi testada na linha celular de cancro da mama humano MDA-MB-231(2LMP). As células foram tratadas com TRAIL sozinho ou em combinação com diferentes concentrações de SM-406 durante 4 dias. O crescimento celular foi determinado utilizando um ensaio baseado em WST. Tal como ilustrado na Fig. 14, SM-406 em combinação com TRAIL mostrou maior inibição do crescimento celular *versus* o tratamento com TRAIL sozinho.

EXEMPLO 70

Actividade *in vitro* de SM-406 em Combinação com Gemcitabina na Linha Celular Panc-1

A capacidade de SM-406 em combinação com gemcitabina para inibir o crescimento celular foi testada na linha celular pancreática humana Panc-1. As células foram tratadas com gemcitabina sozinha ou em combinação com diferentes concentrações de SM-406 durante 4 dias. O crescimento celular foi determinado utilizando um ensaio baseado em WST. Tal como ilustrado na Fig. 15, SM-406 em combinação com gemcitabina mostrou maior inibição do crescimento celular *versus* o tratamento com gemcitabina sozinho.

EXEMPLO 71

Actividade *in vitro* de SM-406 em Combinação com Mitoxantrona na Linha Celular Panc-1

A capacidade de SM-406 em combinação com mitoxantrona para inibir o crescimento celular foi testada na linha celular pancreática humana Panc-1. As células foram tratadas com mitoxantrona sozinha ou em combinação com diferentes

concentrações de SM-406 durante 4 dias. O crescimento celular foi determinado utilizando um ensaio baseado em WST. Tal como ilustrado na Fig. 16, SM-406 em combinação com mitoxantrona mostrou maior inibição do crescimento celular *versus* o tratamento com mitoxantrona sozinho.

EXEMPLO 72

Actividade *in vitro* de SM-406 em Combinação com Roscovitina na Linha Celular PC3

A capacidade de SM-406 em combinação com roscovitina (Ros) para inibir o crescimento celular foi testada na linha celular da próstata humana PC3. As células foram tratadas com SM-406 sozinho ou em combinação com diferentes concentrações de roscovitina durante 4 dias. O crescimento celular foi determinado utilizando um ensaio baseado em WST. Tal como ilustrado na Fig. 17, SM-406 em combinação com roscovitina inibiu o crescimento celular.

EXEMPLO 73

Actividade *in vitro* de SM-406 em Combinação com Taxotere na Linha Celular MDA-MB-453

A capacidade de SM-406 em combinação com taxotere (TXT) para inibir o crescimento celular foi testada na linha celular de cancro da mama humano MDA-MB-453. As células foram tratadas com TXT sozinho ou em combinação com diferentes concentrações de SM-406 durante 4 dias. O crescimento celular foi determinado utilizando um ensaio baseado em WST. Tal como ilustrado na Fig. 18, SM-406 em combinação com taxotere mostrou maior inibição do crescimento celular *versus* o tratamento com taxotere sozinho.

EXEMPLO 74

Actividade *in vitro* de SM-406 em Combinação com VP-16 na Linha Celular Panc-1

A capacidade de SM-406 em combinação com VP-16 para inibir o crescimento celular foi testada na linha celular pancreática humana Panc-1. As células foram tratadas com VP-16 sozinho ou em combinação com diferentes concentrações de SM-406 durante 4 dias. O crescimento celular foi determinado utilizando um ensaio baseado em WST. Tal como ilustrado na Fig. 19, SM-406 em combinação com VP-16 mostrou maior inibição do crescimento celular *versus* o tratamento com VP-16 sozinho.

EXEMPLO 75

Efeito de SM-406 na Proteína cIAP-1 em Células MDA-MB-231

O efeito de SM-406 e SM-428 foi medido na proteína cIAP-1 em células de cancro MDA-MB-231. As células foram tratadas com SM-406 ou SM-428 a diferentes concentrações e momentos. Os níveis de proteína foram analisados através de transferência Western. Tal como ilustrado na Fig. 20, SM-406 reduziu os níveis da proteína cIAP-1.

EXEMPLO 76

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

O efeito de SM-406 e SM-428 foi medido nas proteínas cIAP-1 e cIAP-2 em células de cancro SK-OV-3. As células foram tratadas com SM-406 ou SM-428 a diferentes concentrações e momentos. Os níveis de proteína foram analisados através de transferência Western. Tal como ilustrado na Fig. 21, SM-406 reduziu os níveis das proteínas cIAP-1 e cIAP-2.

EXEMPLO 77

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

A indução de apoptose por SM-406 ou SM-428 foi medida em células de cancro da mama MDA-MB-231. As células foram tratadas com SM-406 ou SM-428 durante diferentes períodos de tempo e a apoptose foi analisada através de coloração de Anexina V-FITC/iodeto de propídio utilizando um citómetro de fluxo. Tal como ilustrado na Fig. 22, 3 μ M de SM-406 induziu apoptose em células de cancro da mama MDA-MB-231.

EXEMPLO 78

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

A indução de apoptose por SM-406 ou SM-428 foi medida em células de cancro do ovário SK-OV-3. As células foram tratadas com SM-406 ou SM-428 a diferentes concentrações. A apoptose foi analisada através de coloração de Anexina V-FITC/iodeto de propídio utilizando um citómetro de fluxo. Tal como ilustrado na Fig. 23, 0,1, 0,3, 1 e 3 μ M de SM-406 induziram apoptose em células de cancro do ovário SK-OV-3.

EXEMPLO 79

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

A indução de apoptose por SM-406 ou SM-428 foi medida em células de cancro pancreático Panc-1. As células foram tratadas com SM-406 ou SM-428 a diferentes concentrações. A apoptose foi analisada através de coloração de Anexina V-FITC/iodeto de propídio utilizando um citómetro de fluxo. Tal como ilustrado na Fig. 24, 0,3, 1 e 3 μ M de SM-406 induziram apoptose em células de cancro pancreático panc-1.

EXEMPLO 80

Actividade Anti-tumoral de SM-406 no Modelo de Xenoenxerto MDA-MB-231

A capacidade de SM-406 para actuar como um agente anti-tumoral foi testada no modelo de xenoenxerto de cancro da mama humano MDA-MB-231 em ratinhos com imunodeficiência grave combinada (SCID). O tratamento começou quando os tumores cresceram até um tamanho médio de 150 mm³. SM-406 foi dado diariamente, 5 dias por semana durante 2 semanas via sonda oral. Taxotere foi dado por via intravenosa (i.v.) uma vez por semana durante 2 semanas. Tal como ilustrado na Fig. 25, SM-406 mostrou actividade anti-tumoral a 30 e 100 mg/kg PO.

EXEMPLO 81

Actividade Anti-tumoral de SM-406 no Modelo de Xenoenxerto PC-3

A capacidade de SM-406 para actuar como agente anti-tumoral foi testada no modelo de xenoenxerto de cancro da próstata humano PC-3 em ratinhos nus. O tratamento começou quando os tumores cresceram até um tamanho médio de 100 mm³. SM-406 foi dado diariamente, 5 dias por semana durante 2 semanas via sonda oral entre os dias 15-25 e durante outras 2 semanas entre os dias 43-53. Taxotere foi dado por via intravenosa (i.v.) uma vez por semana durante 3 semanas no dia 16, 23 e 44. Tal como ilustrado na Fig. 26, SM-406 sozinho ou em combinação com taxotere mostrou actividade anti-tumoral.

EXEMPLO 82

Actividade Anti-tumoral de SM-406 no Modelo de Xenoenxerto 2LMP

A capacidade de SM-406 para actuar como agente anti-tumoral foi testada no modelo de xenoenxerto de cancro da mama humano 2LMP em ratinhos nus. SM-406 foi dado diariamente durante 10 dias por via intraperitoneal (i.p.) ou oral (p.o.) entre os dias 16-26. Taxotere foi dado por via intravenosa (i.v.) uma vez por semana durante 2 semanas. O ligando de indução de apoptose relacionado com factor de necrose tumoral (TNF) (TRAIL) foi i.p. uma vez por dia durante 10 dias entre os dias 16-26. Tal como ilustrado na Fig. 27, SM-406 sozinho ou em combinação com TRAIL mostrou actividade anti-tumoral.

EXEMPLO 83

Ligação de SM-406 a Domínios BIR3 de Proteínas IAP

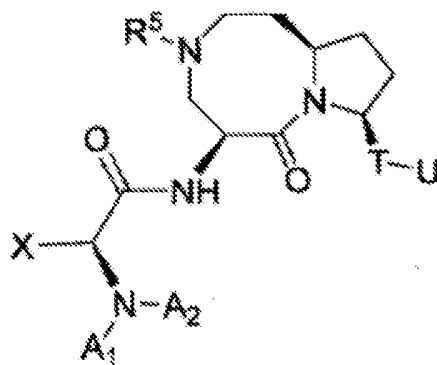
As curvas de ligação competitiva de SM-406 e SM-428 a domínios BIR3 de quatro membros de proteínas IAP foram determinadas utilizando um ensaio de ligação baseado em polarização da fluorescência. As proteínas IAP testadas incluem: (A) XIAP; (B) cIAP1; (C) cIAP2; (D) ML-IAP. Tal como ilustrado na Fig. 28, SM-406 liga-se a todas as quatro proteínas IAP.

Tendo agora descrito totalmente a invenção, os peritos na técnica entenderão que a mesma pode ser realizada dentro de um vasto e equivalente intervalo de condições, formulações, e outros parâmetros, sem afectar o âmbito da invenção ou qualquer uma das formas de realização desta definidas pelas reivindicações.

Lisboa,

REIVINDICAÇÕES

1. Composto possuindo a Fórmula VI:



VI

em que:

A_1 e A_2 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio e alquilo opcionalmente substituído;

X é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio e alquilo C_{1-3} opcionalmente substituído;

T é $C=O$;

U é NR^1R^2 ;

R^1 e R^2 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído e heteroarilo opcionalmente substituído;

R^5 é COR^7 ; e

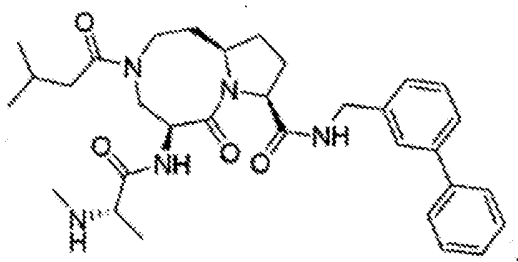
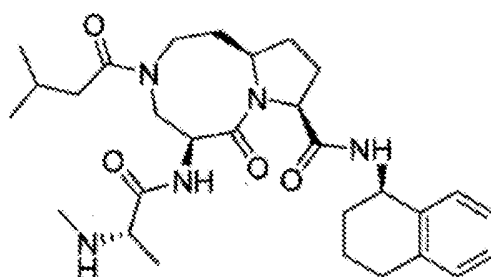
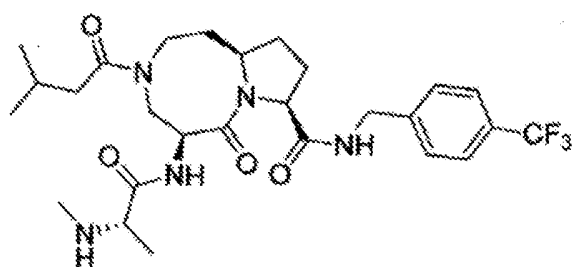
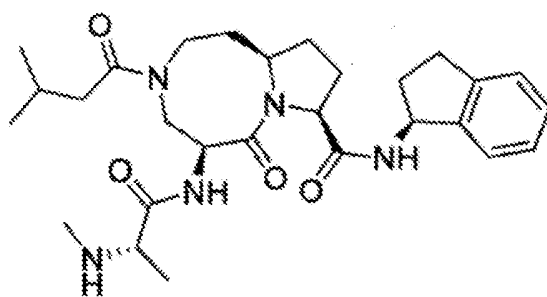
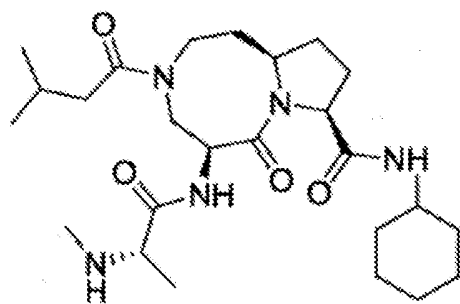
R^7 é $-CH_2CH(CH_3)_2$;

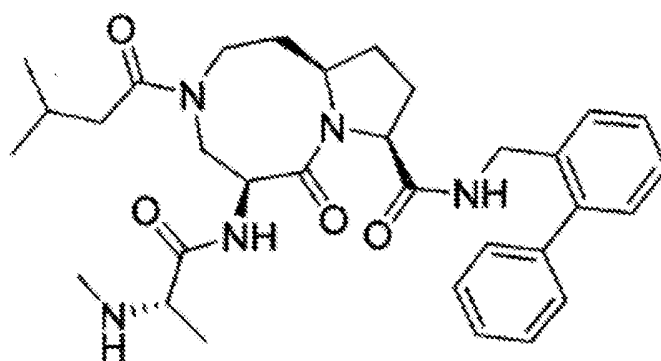
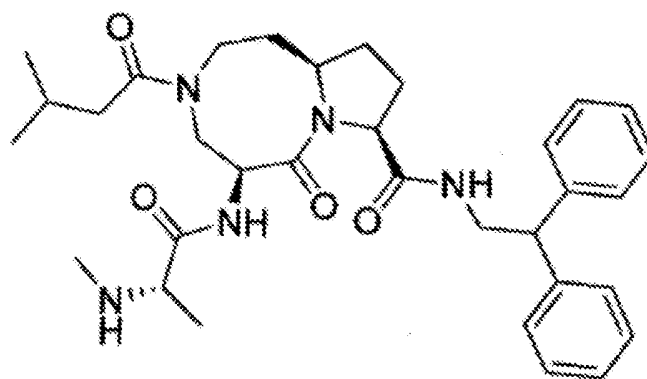
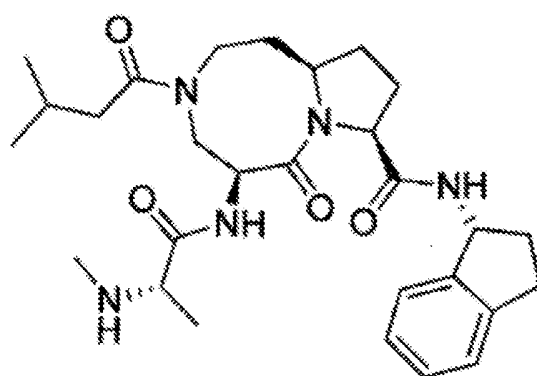
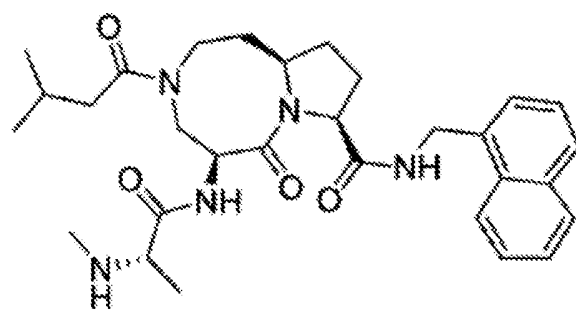
ou sal farmaceuticamente aceitável destes.

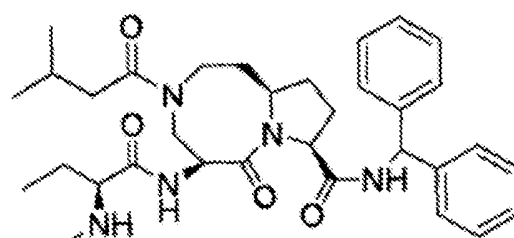
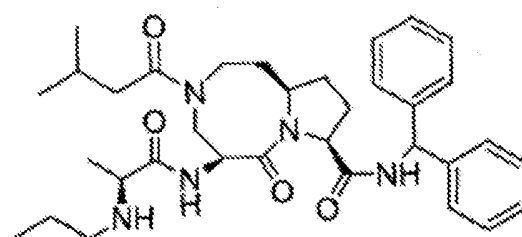
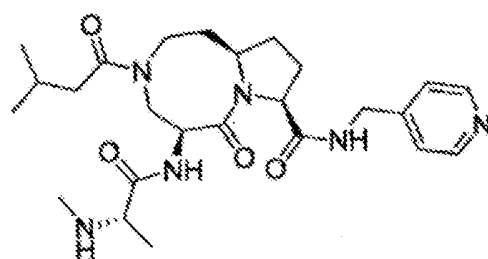
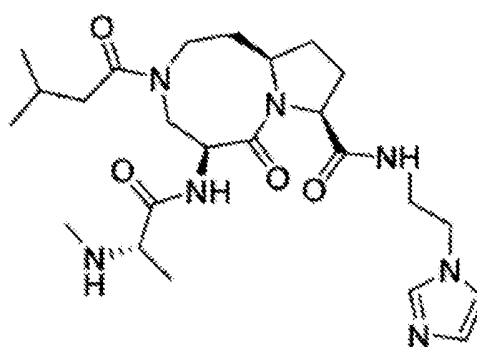
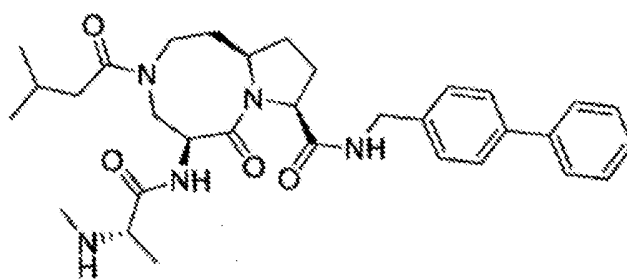
2. Composto da reivindicação 1, em que R^1 é alquilo opcionalmente substituído em que os substituintes opcionais são arilo opcionalmente substituído com um

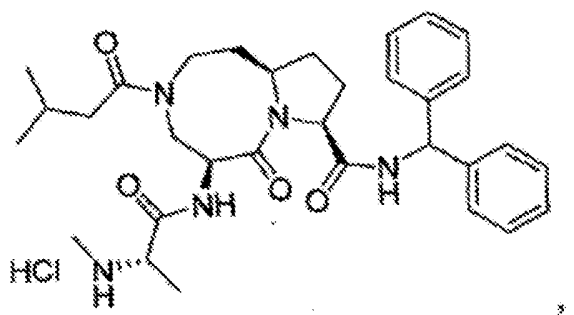
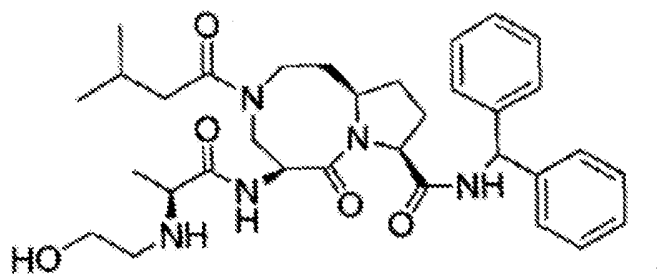
ou mais grupos alquilo C_{1-6} , halo, haloalquilo ou heteroarilo, R^2 é hidrogénio, e R^7 é $-CH_2CH(CH_3)_2$, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

3. Composto da reivindicação 1, seleccionado a partir do grupo que consiste em:

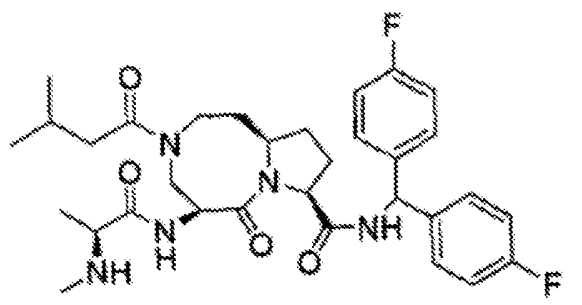






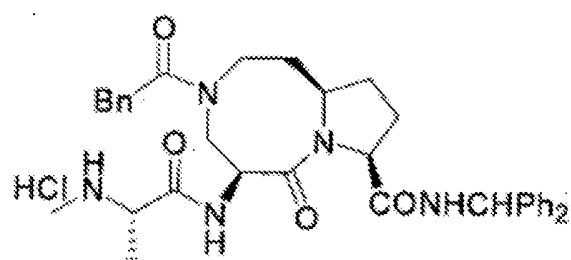
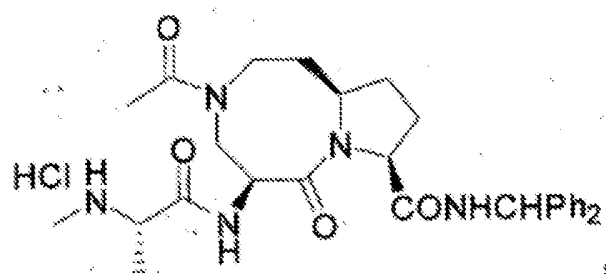


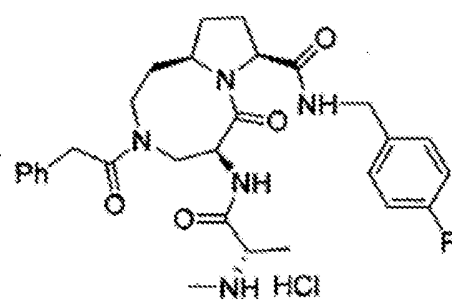
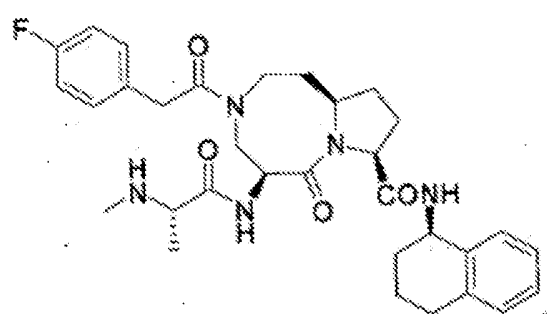
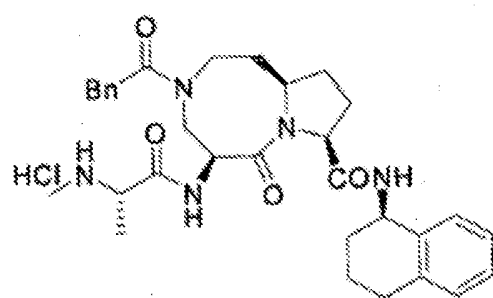
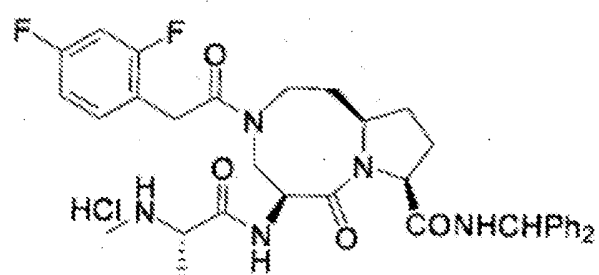
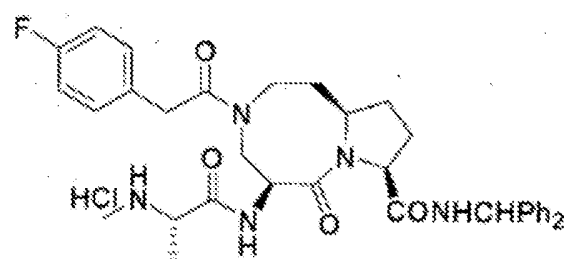
e

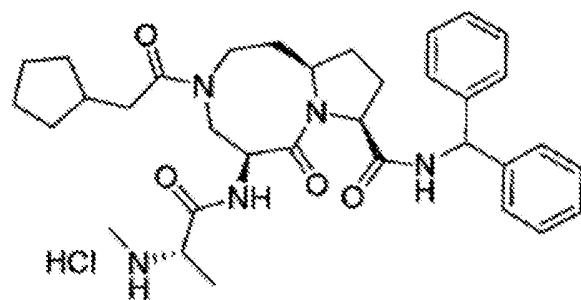
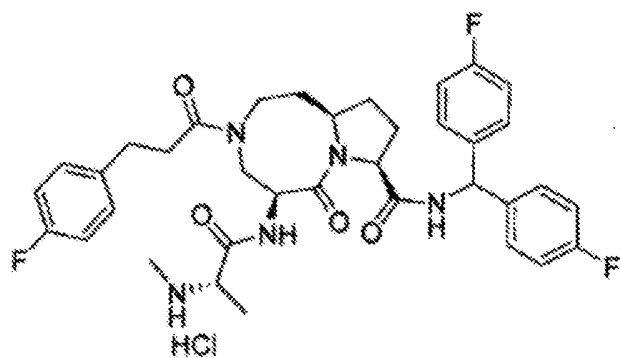
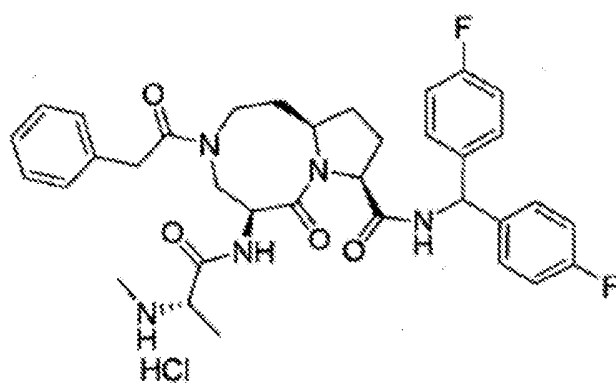
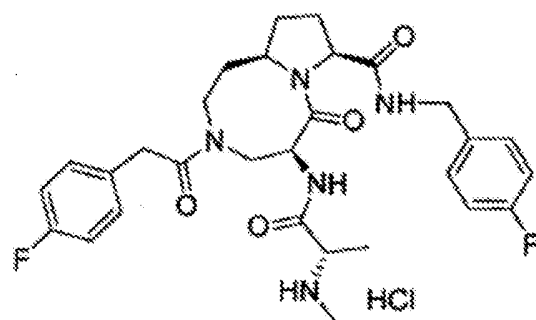


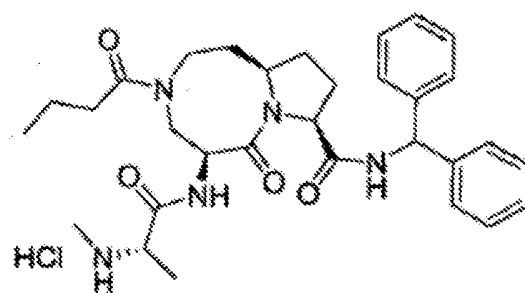
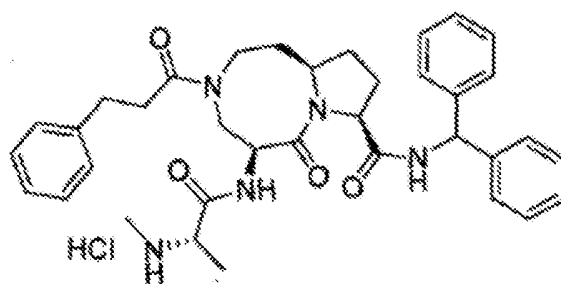
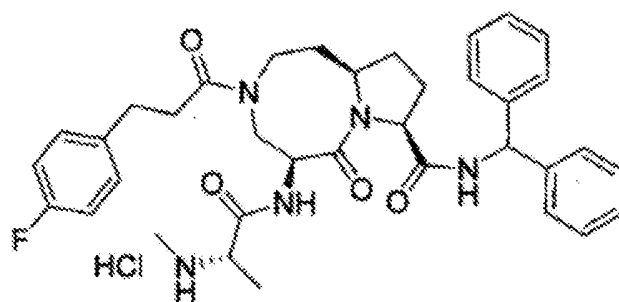
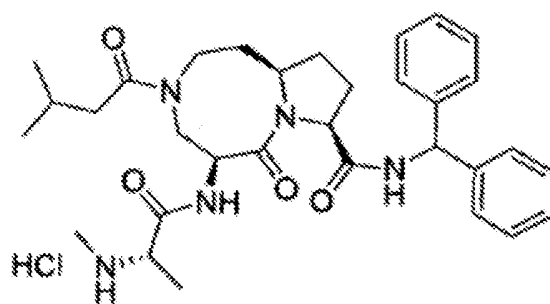
ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

4. Composto seleccionado a partir do grupo que consistindo em:





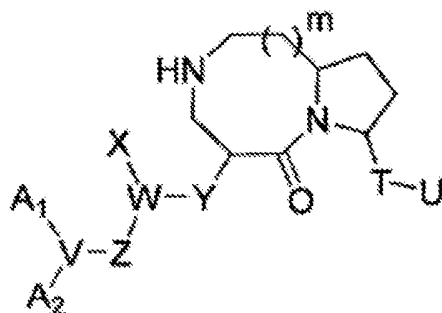




utilização num método de tratamento, melhoria, ou prevenção de cancro num animal.

9. Composto para utilização da reivindicação 8, em que o referido método de tratamento, melhoria ou prevenção compreende ainda a administração de um agente anticancro.
10. Composto para utilização da reivindicação 8, em que o referido método de tratamento, melhoria ou prevenção compreende ainda a administração de um agonista de TRAIL-R1 ou TRAIL-R2.
11. Composto para utilização da reivindicação 10, em que o referido agonista de TRAIL-R1 ou TRAIL-R2 é um anticorpo.
12. Composto para utilização de qualquer uma das reivindicações 8-11, em que o referido cancro é seleccionado a partir do grupo que consiste em cancro da mama, cancro do ovário, cancro da próstata, cancro pancreático, leucemia, melanoma, cancro do cólon, cancro do fígado, mieloma múltiplo, carcinoma de células renais, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielóide aguda e sarcoma dos tecidos moles.
13. Composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, para utilização num método de prevenção ou inibição de angiogénese num animal.

14. Estojo compreendendo o composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e instruções para administração do referido composto a um animal.
15. Estojo da reivindicação 14, compreendendo ainda um agente anticâncer.
16. Processo para preparação de um composto de Fórmula VI tal como recitado na reivindicação 1 compreendendo a condensação de um composto de Fórmula XII

**XII**

em que A_1 , A_2 , X , T , e U têm os significados expostos na reivindicação 1; com R^7CO-L ,

em que:

V é N ;

W é CH ;

Y é $NHCO$;

Z é $(CR^1R^2)_r$ quando r é 0;

m é 1;

R^7 é $-CH_2CH(CH_3)_2$; e

L é um grupo de saída, para formar um composto de Fórmula VI.

Lisboa,

FIGURA 1

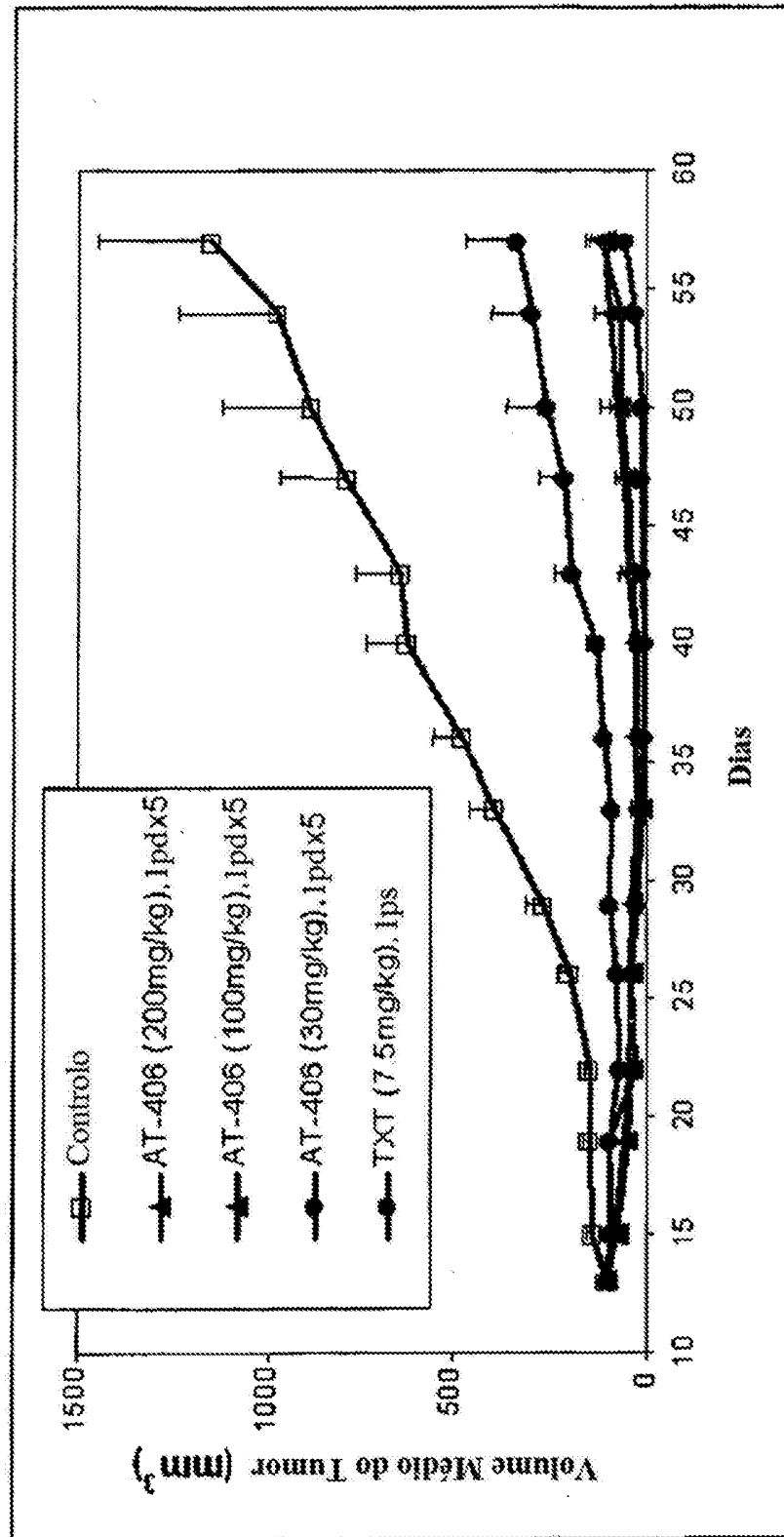


FIGURA 2

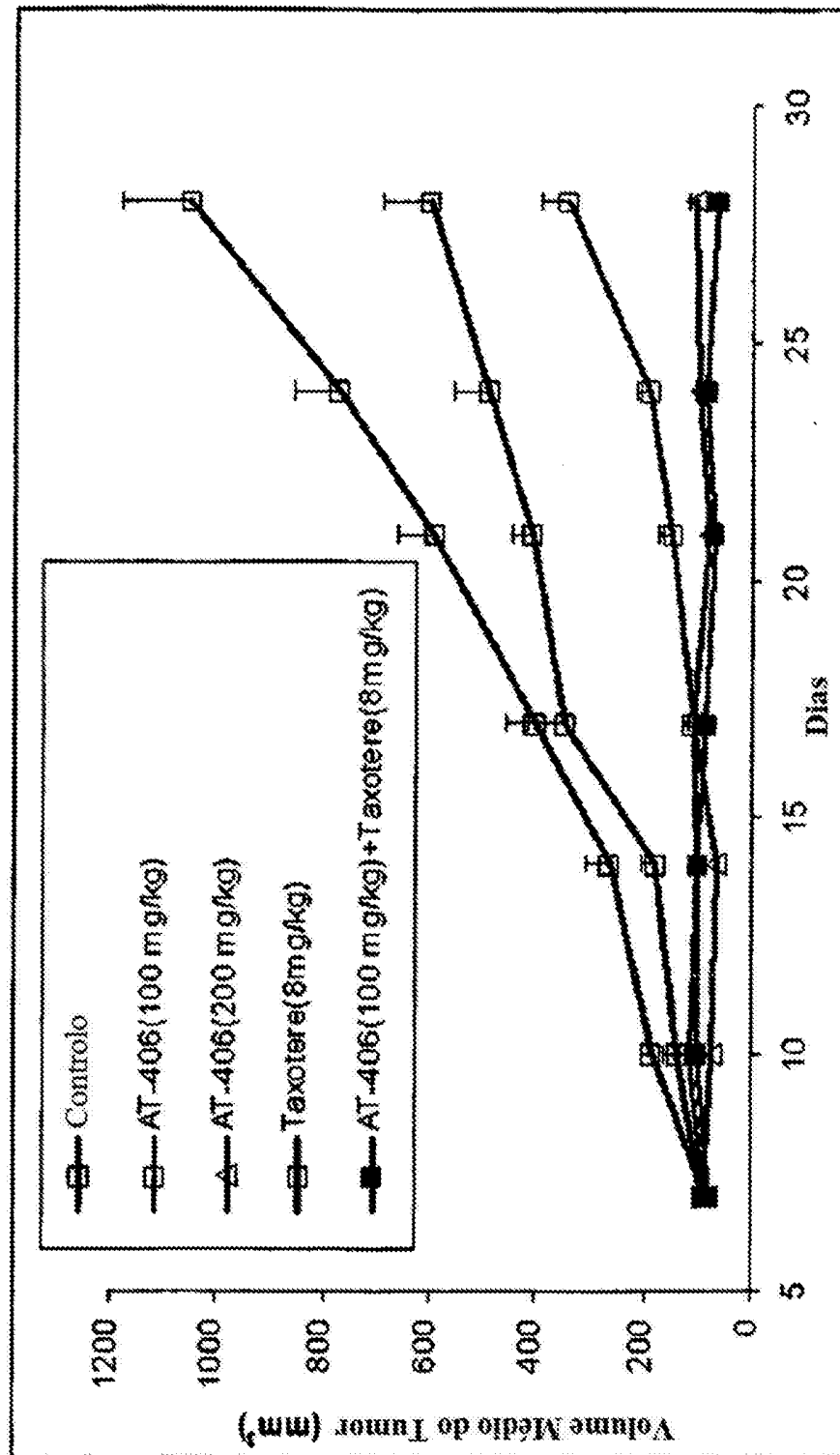


FIGURA 3

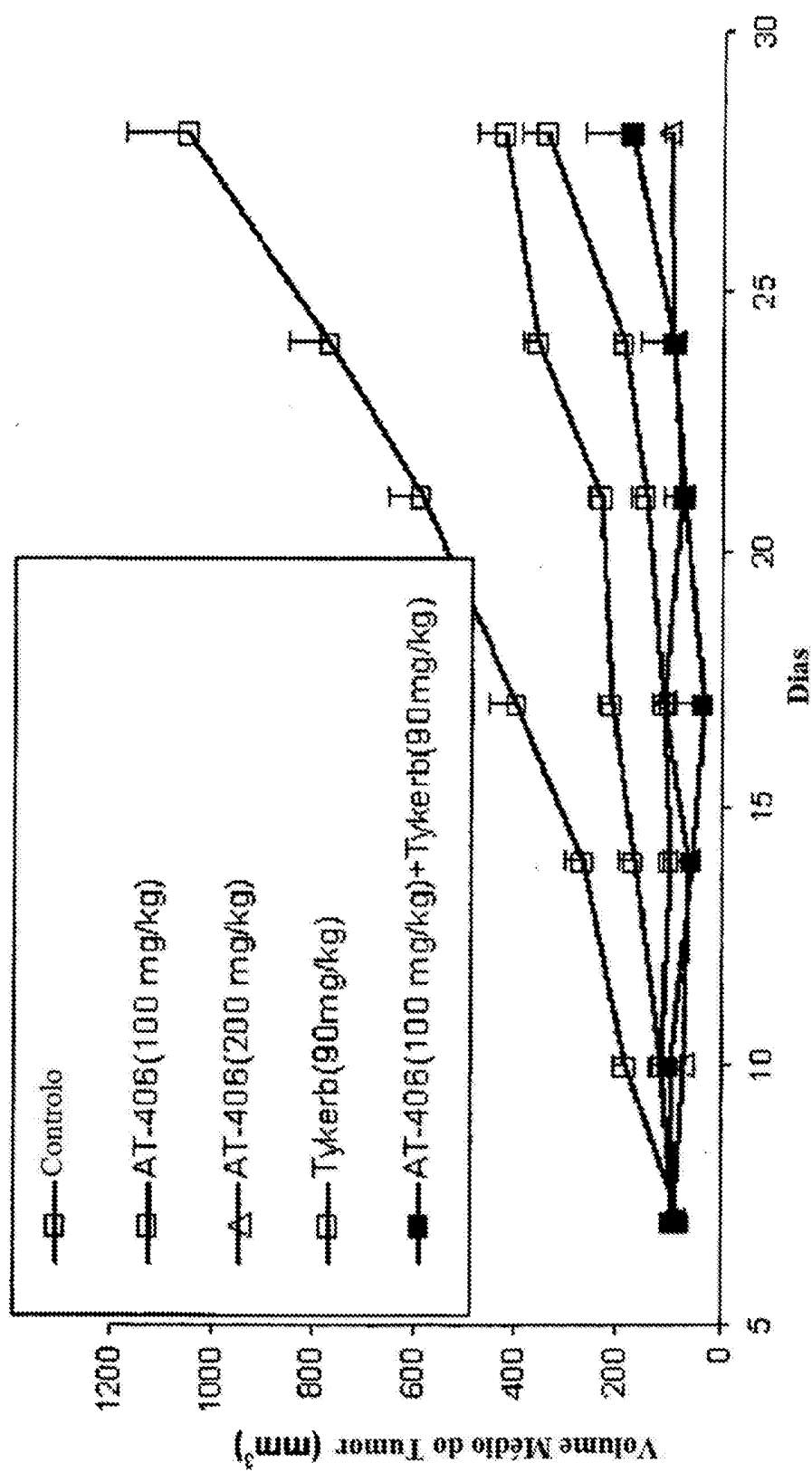


FIGURA 4

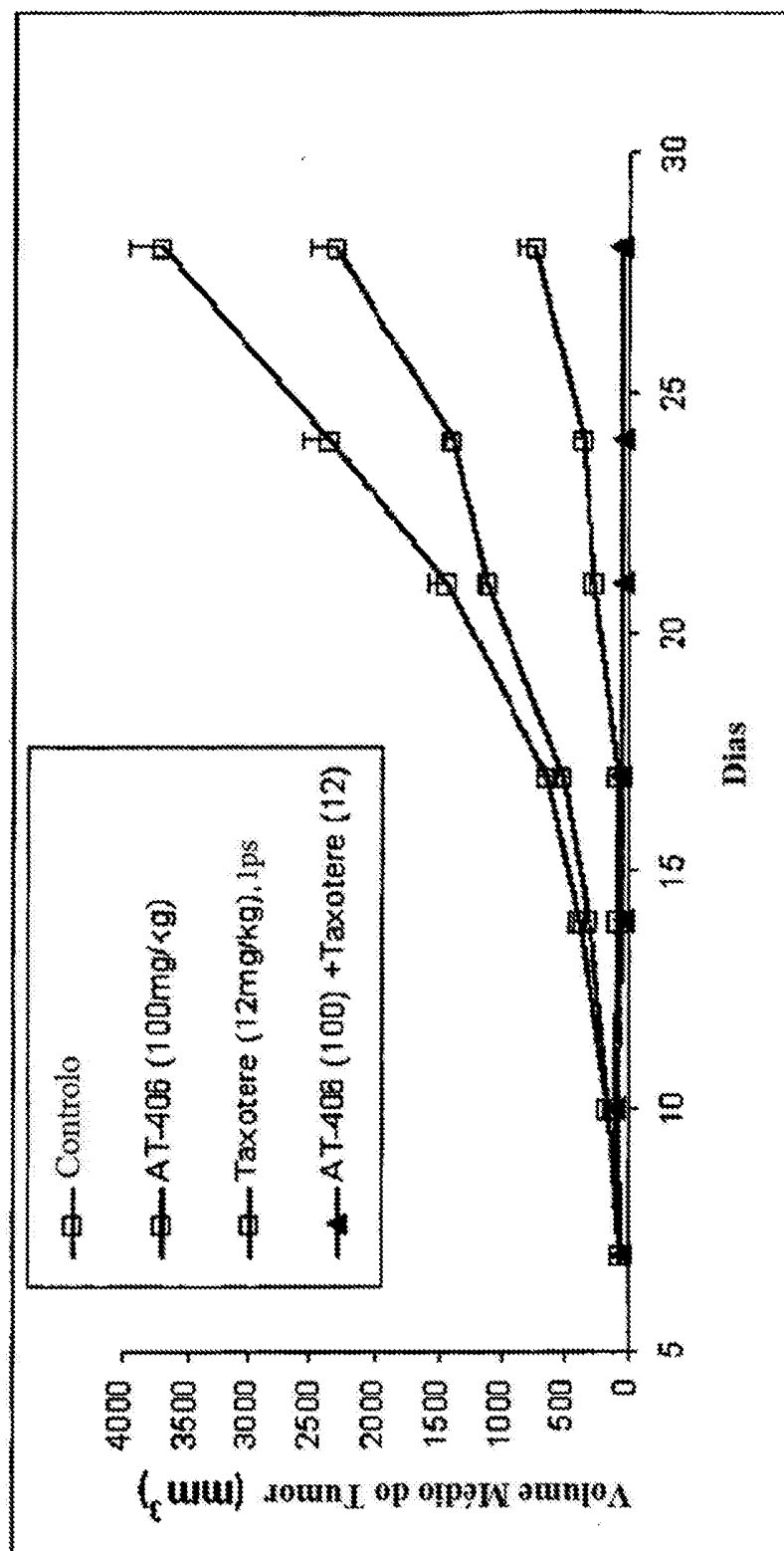


FIGURA 5

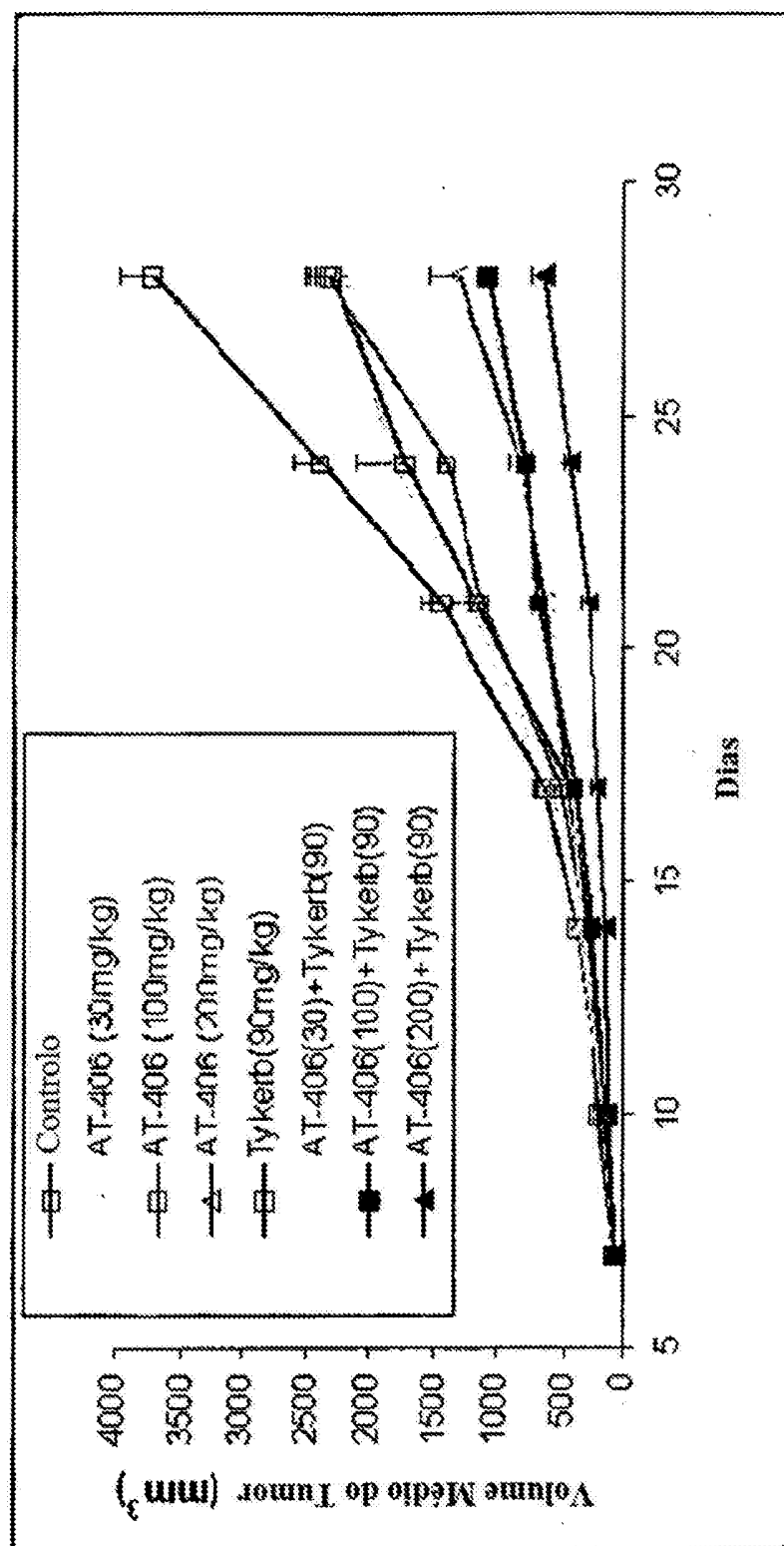


FIGURA 6

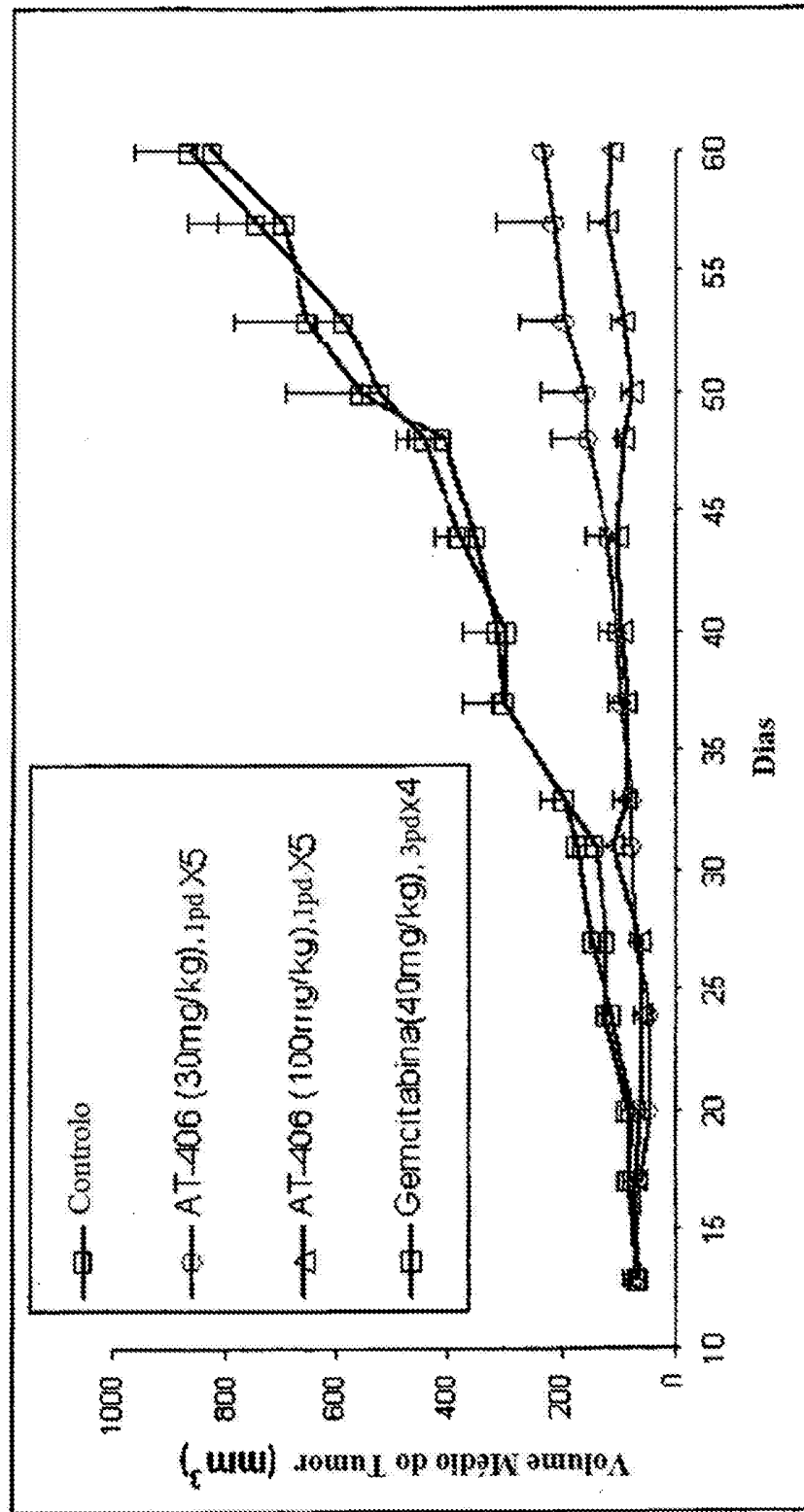


FIGURA 7

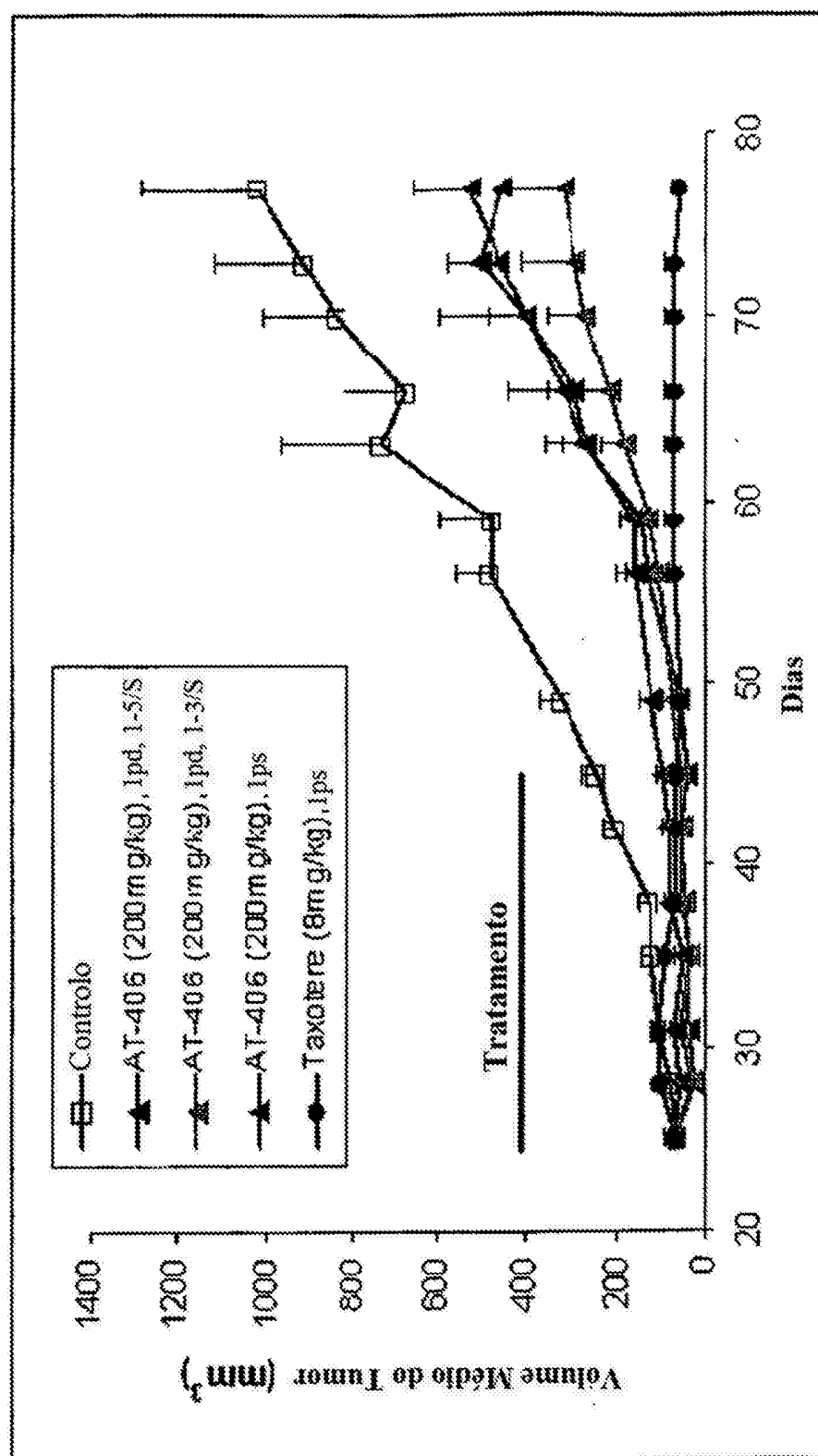


Fig. 8

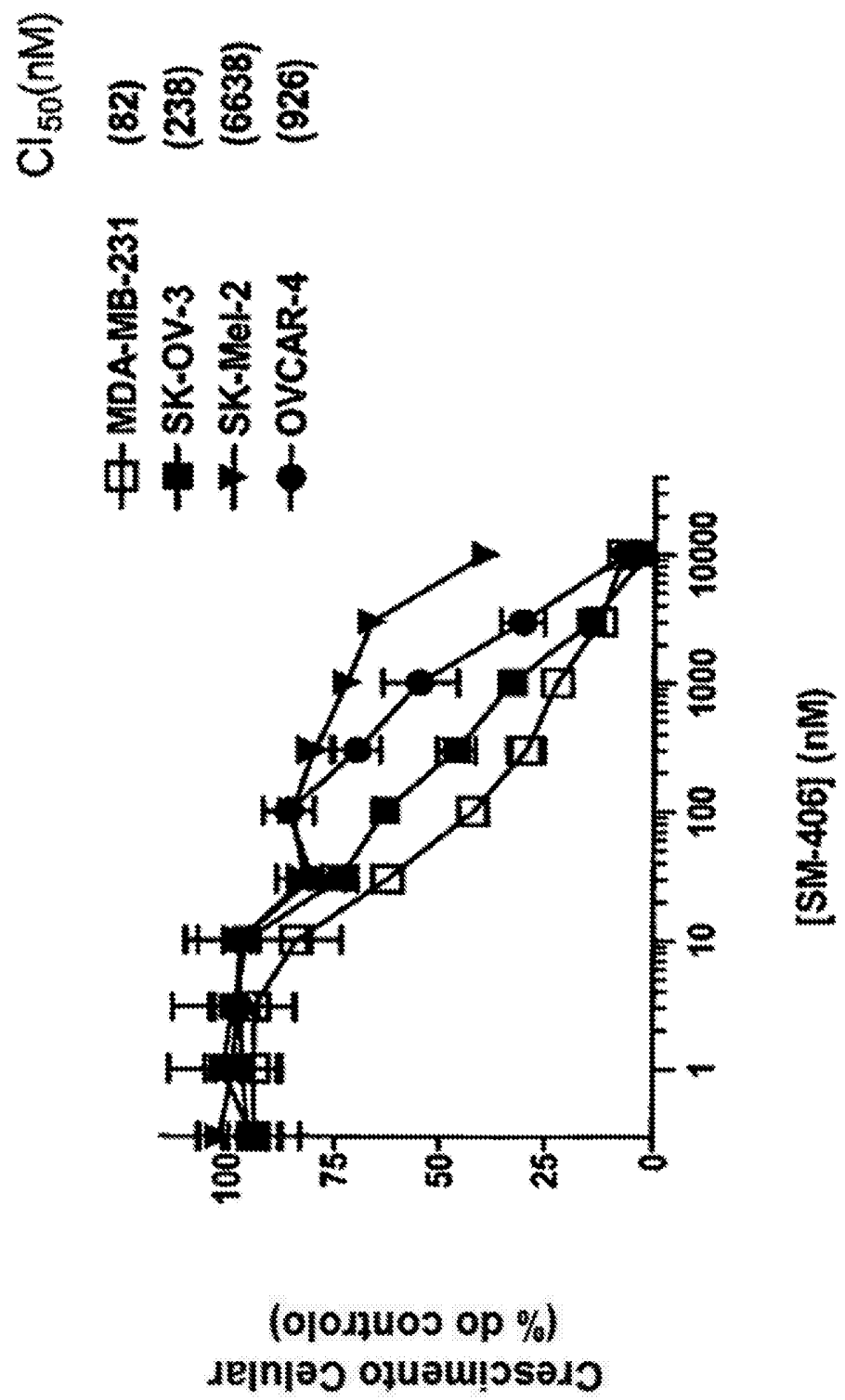


Fig. 9

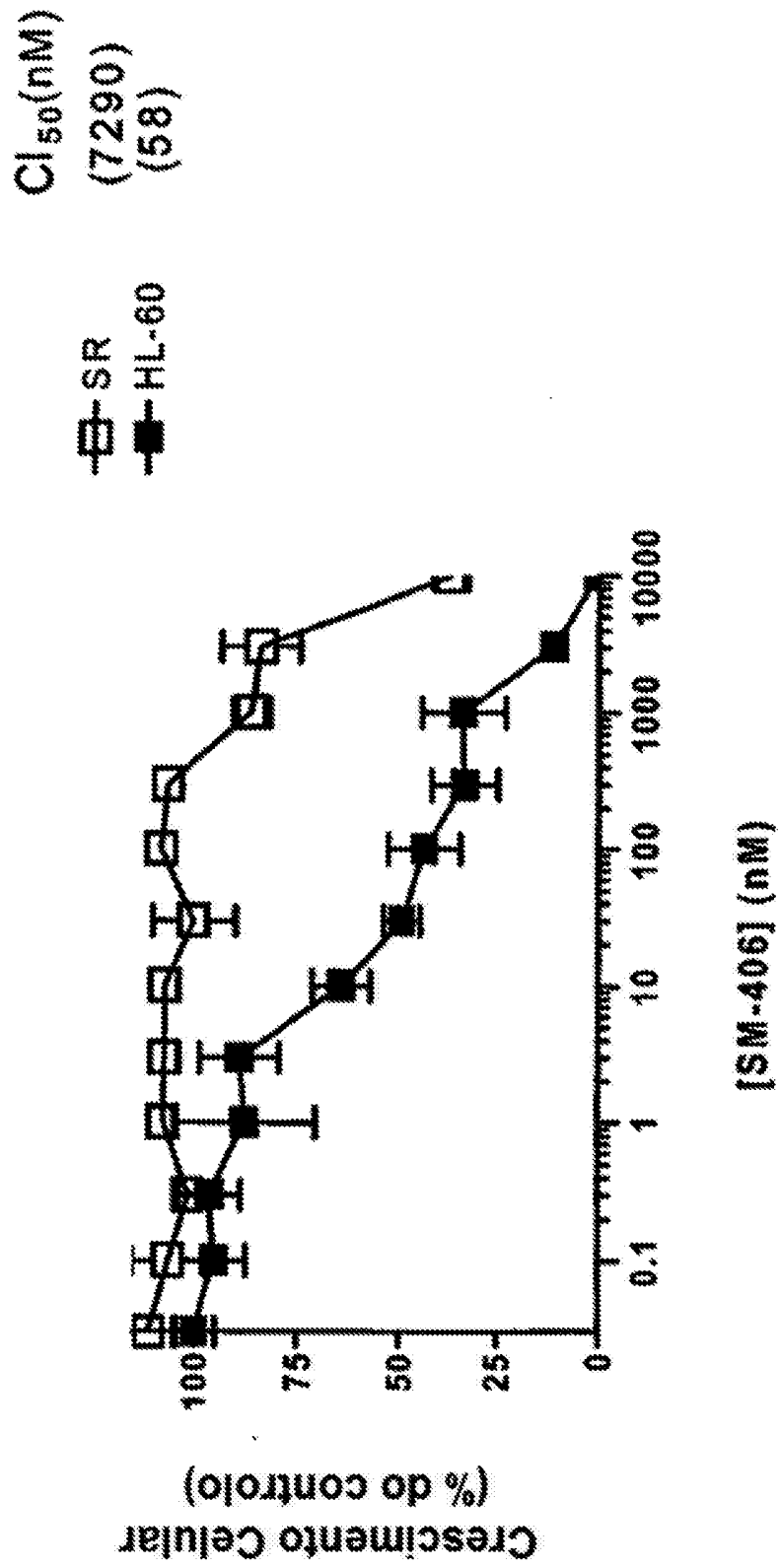


Fig. 10

Linhas celulares de cancro da mama humano

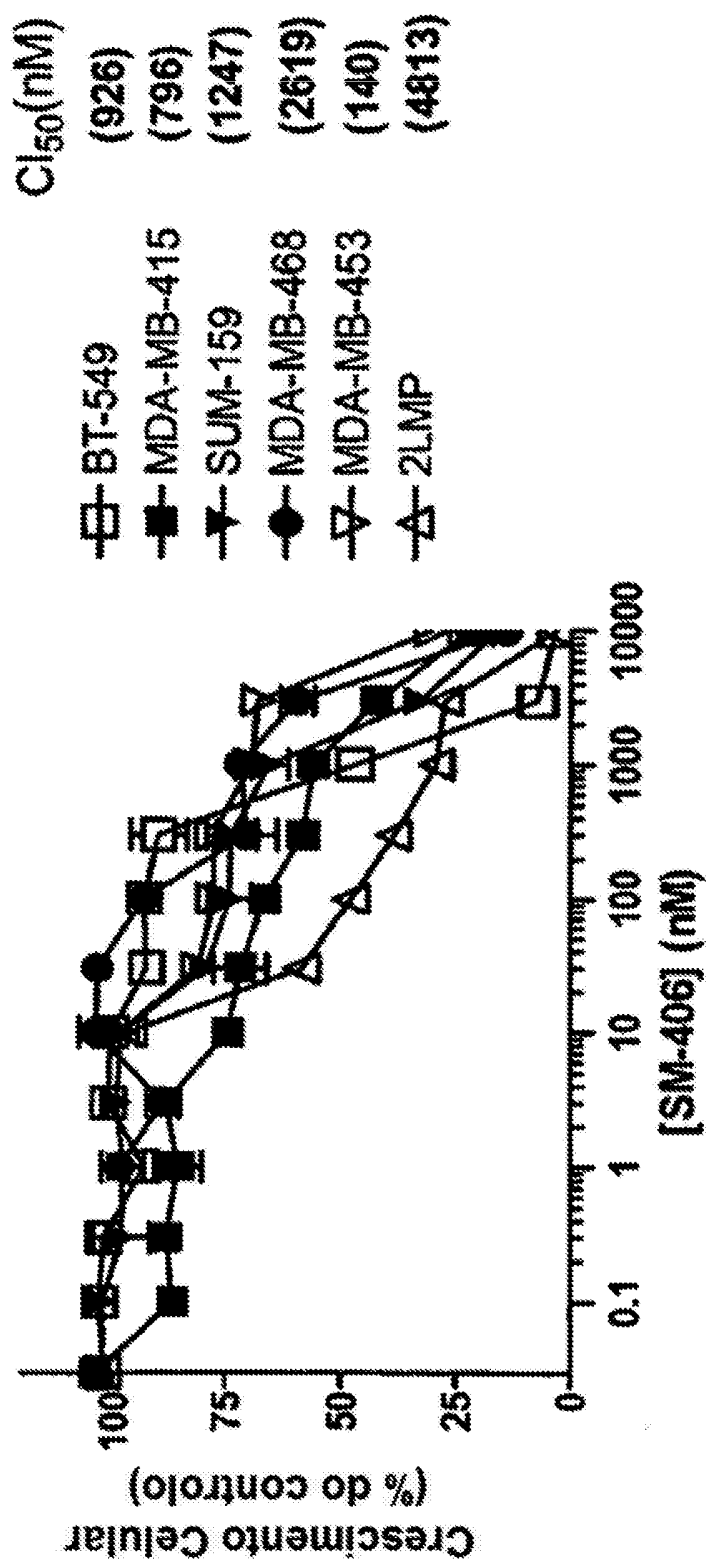


Fig. 11

Linha Celular de Cancro da Mama Humano MDA-MB-436

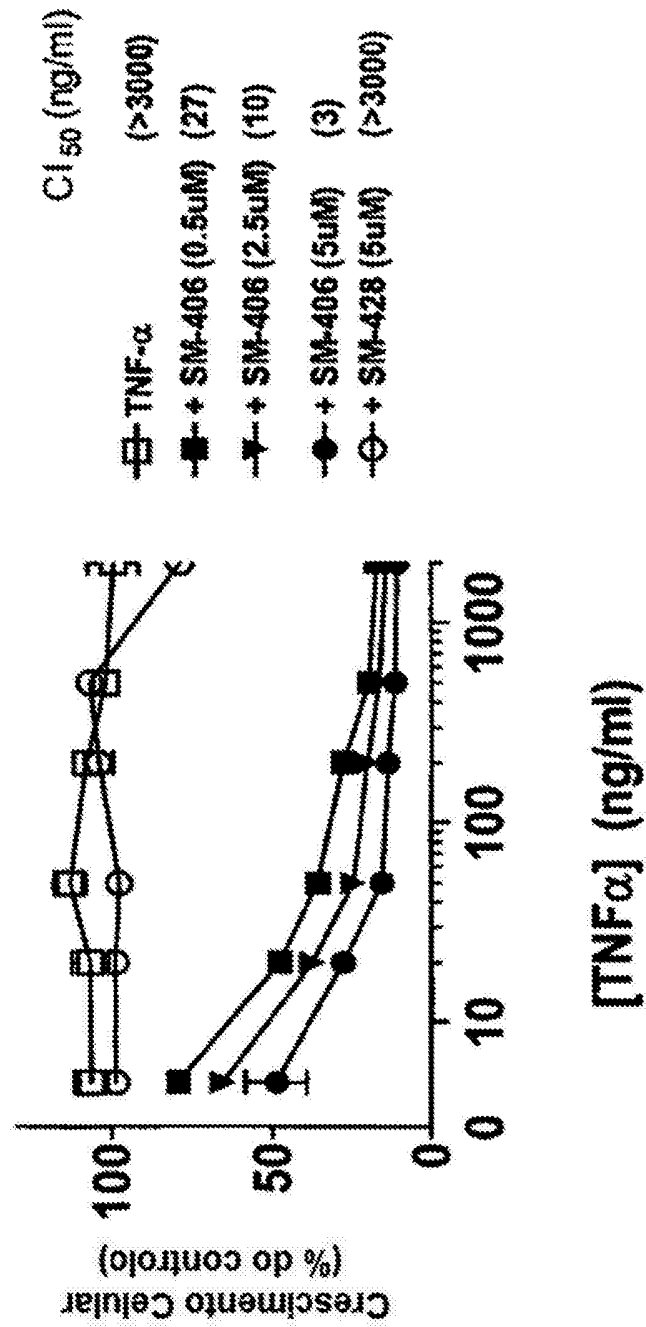


Fig. 12

Linha Celular de Cancro da Mama Humano SUM-159

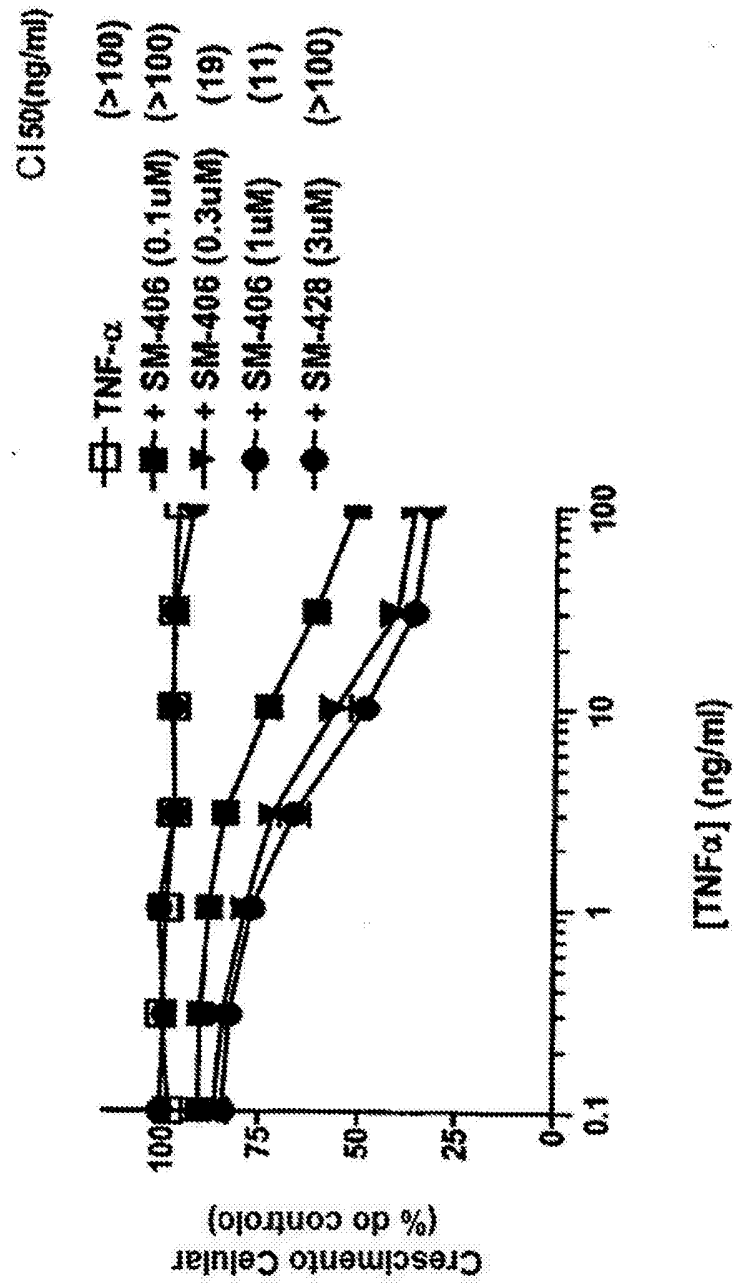


Fig. 13

Linha Celular de Cancro Pancreático Humano PANC-1

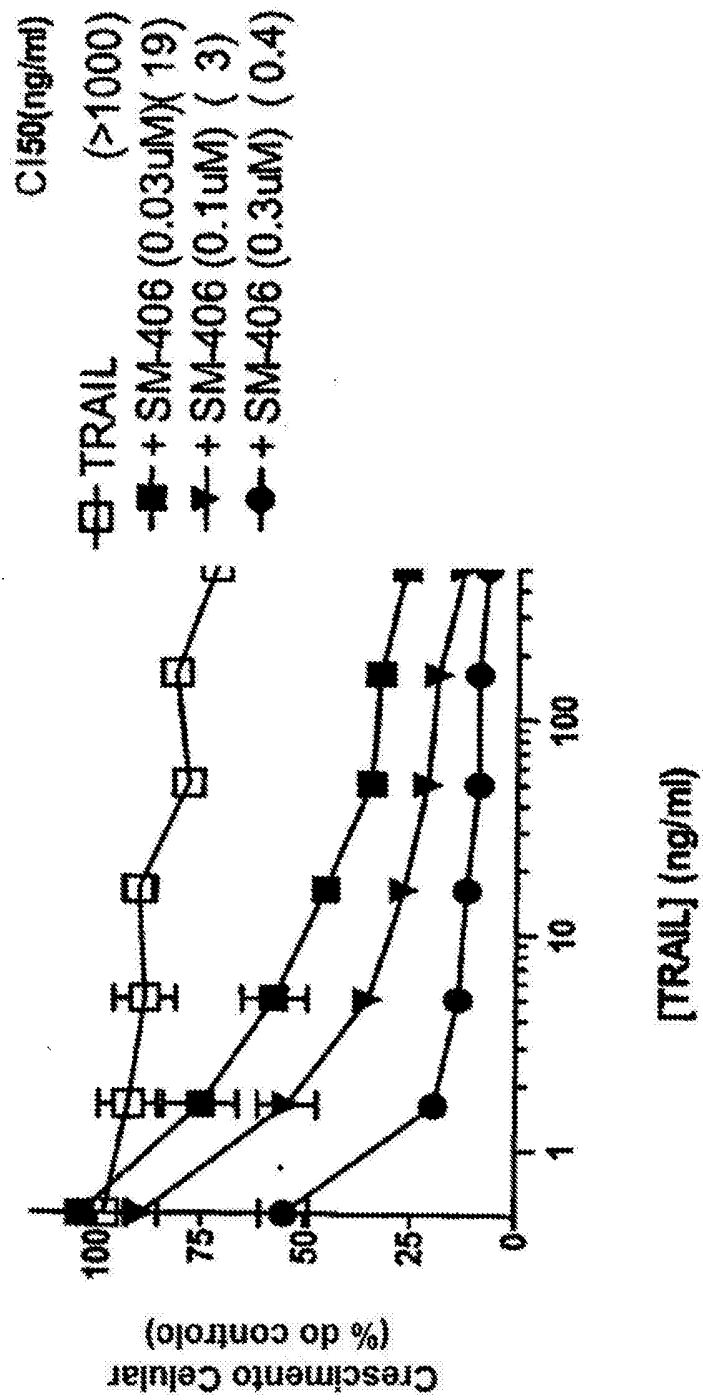


Fig. 14

Linha Celular de Cancro da Mama Humano MDA-MB-231(2LMP)

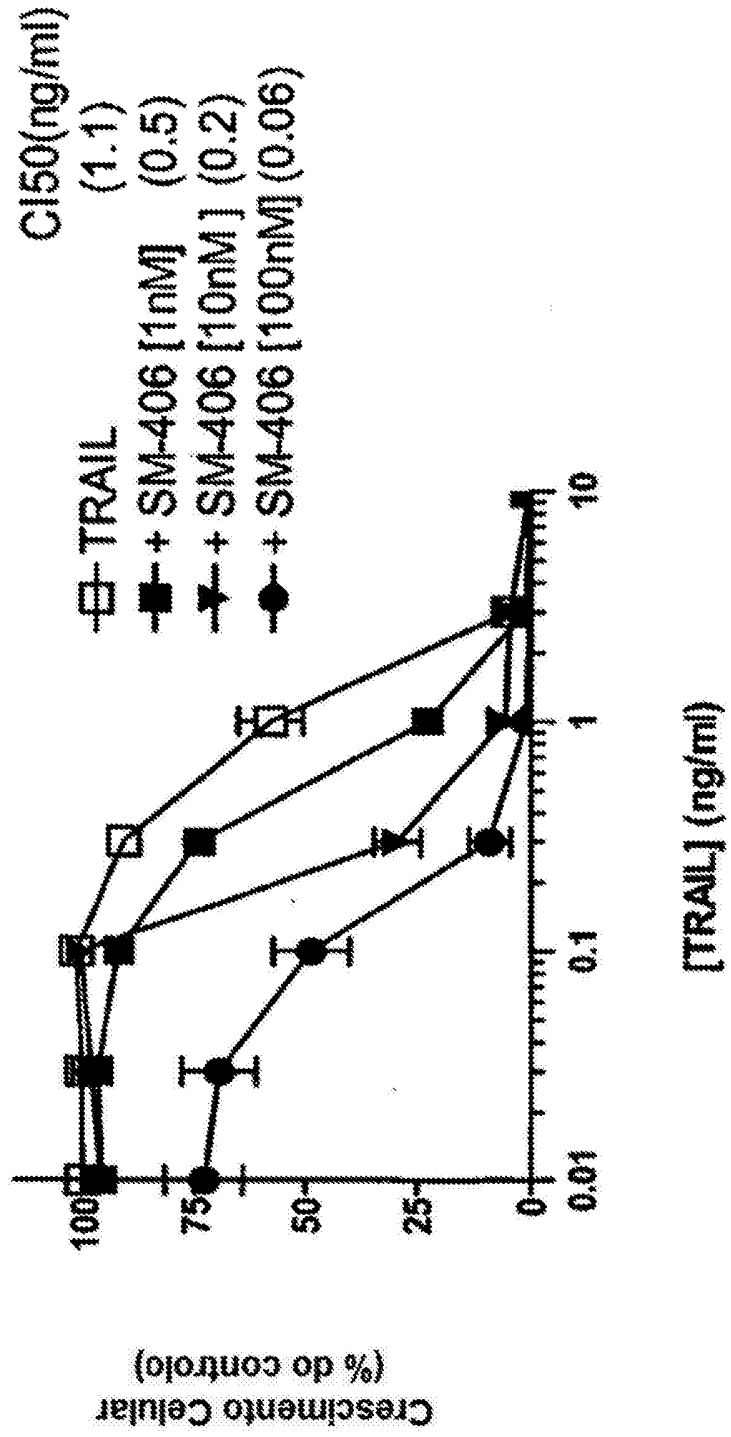


Fig. 15

Linha Celular de Cancro Pancreático Humano Panc-1

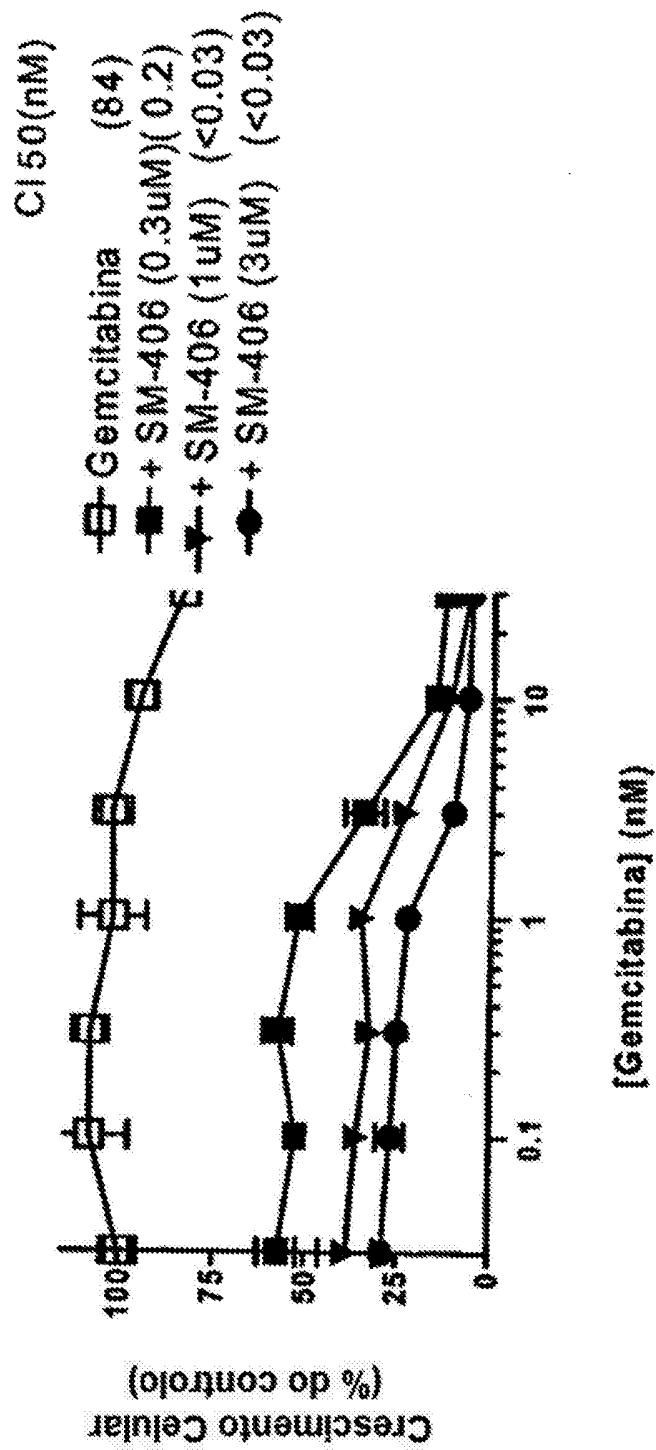


Fig. 16

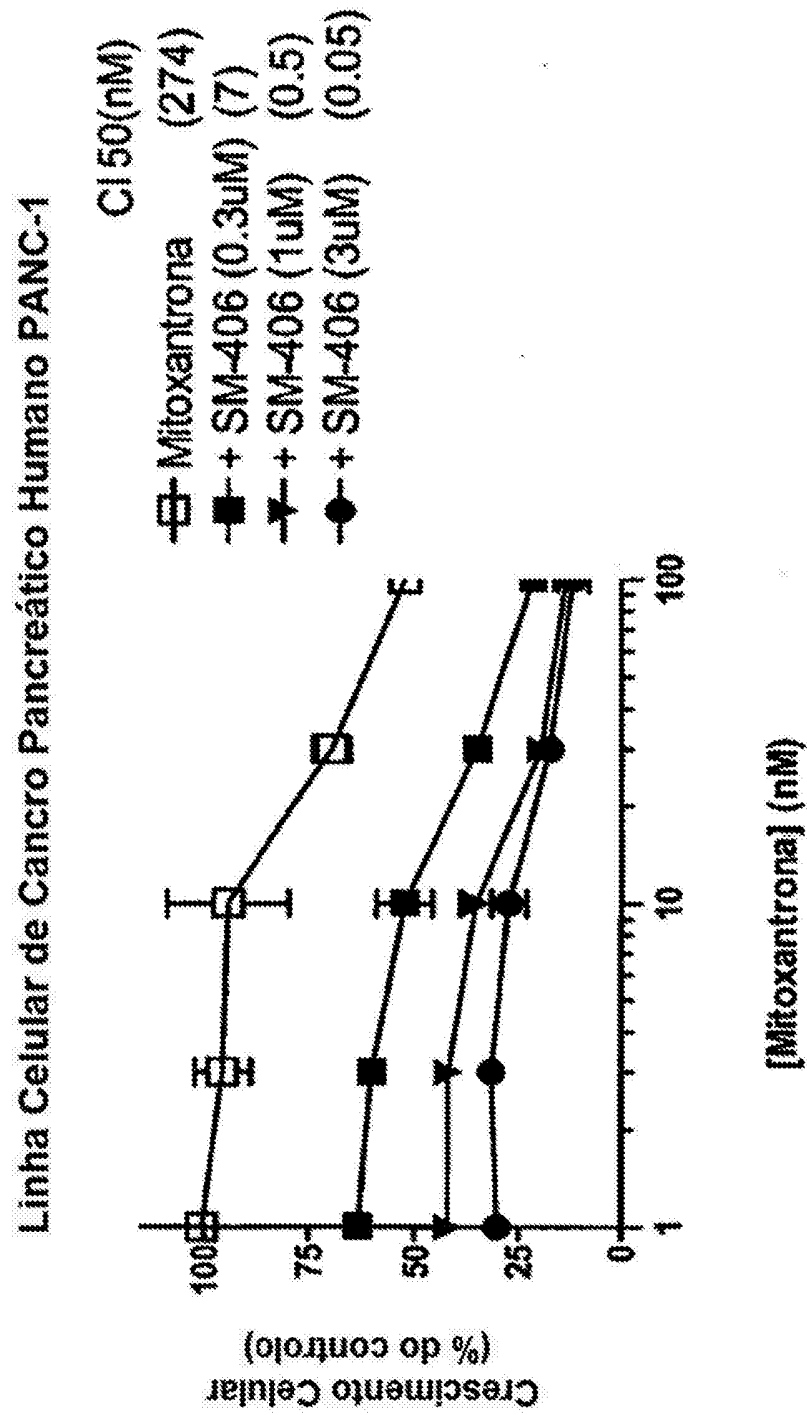


Fig. 17

Linha Celular de Cancro da Próstata Humano PC3

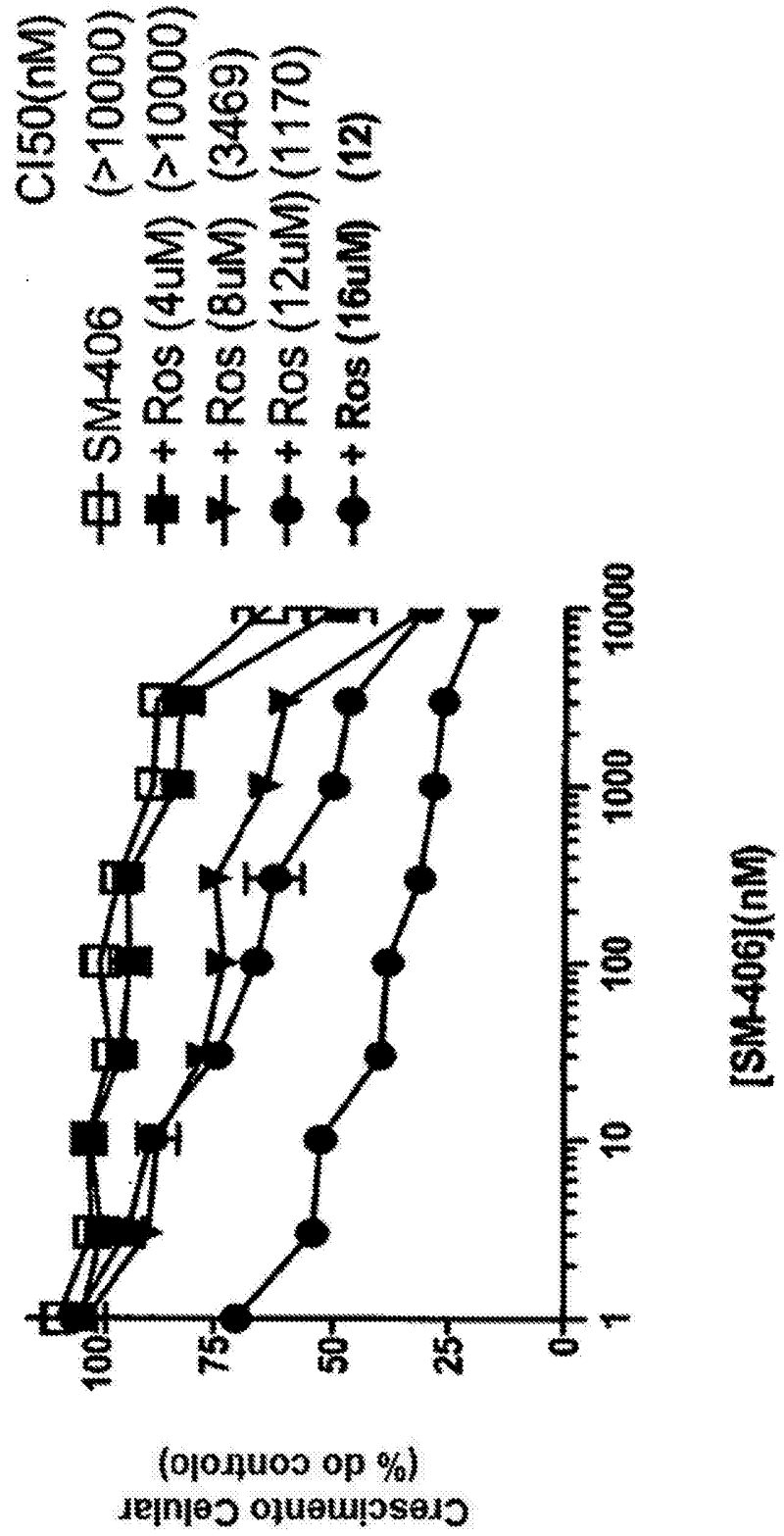


Fig. 18

Linha Celular de Cancro da Mama Humano MDA-MB-453

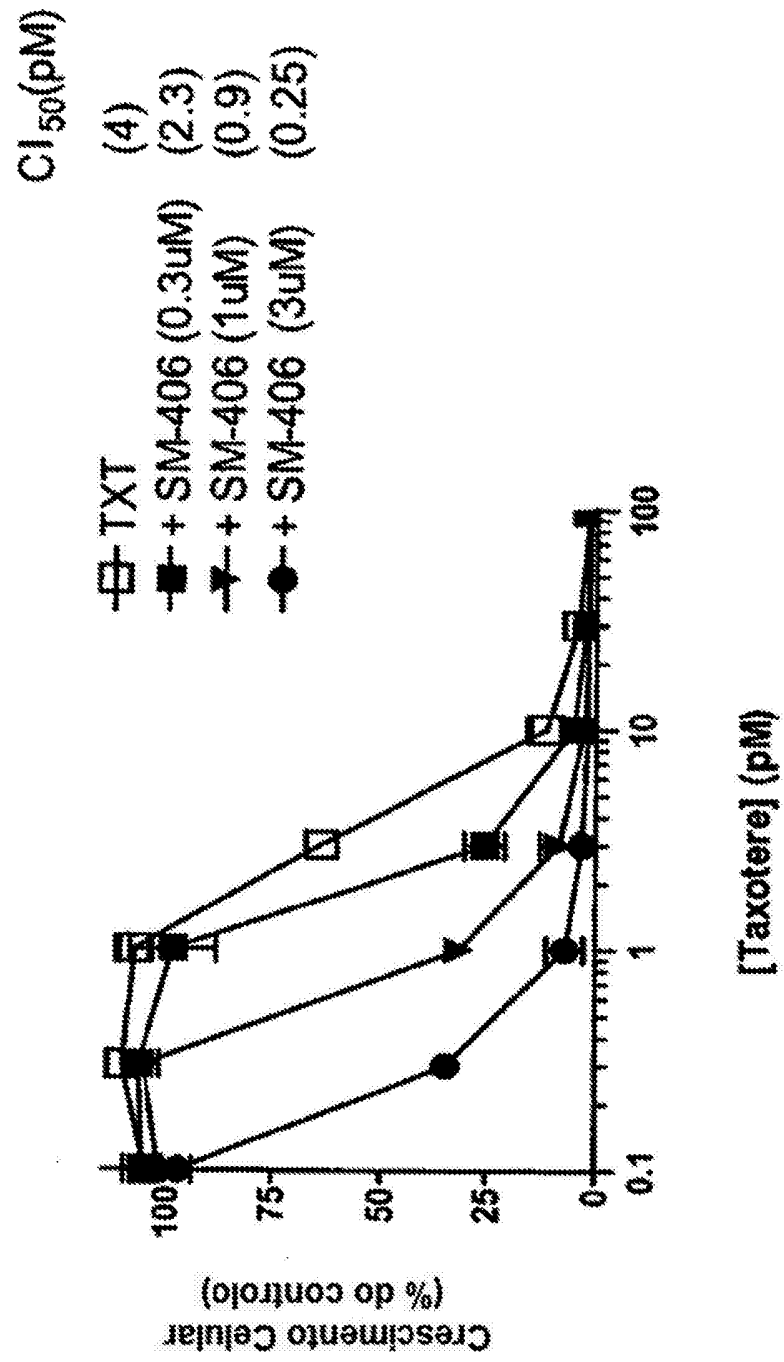


Fig. 19

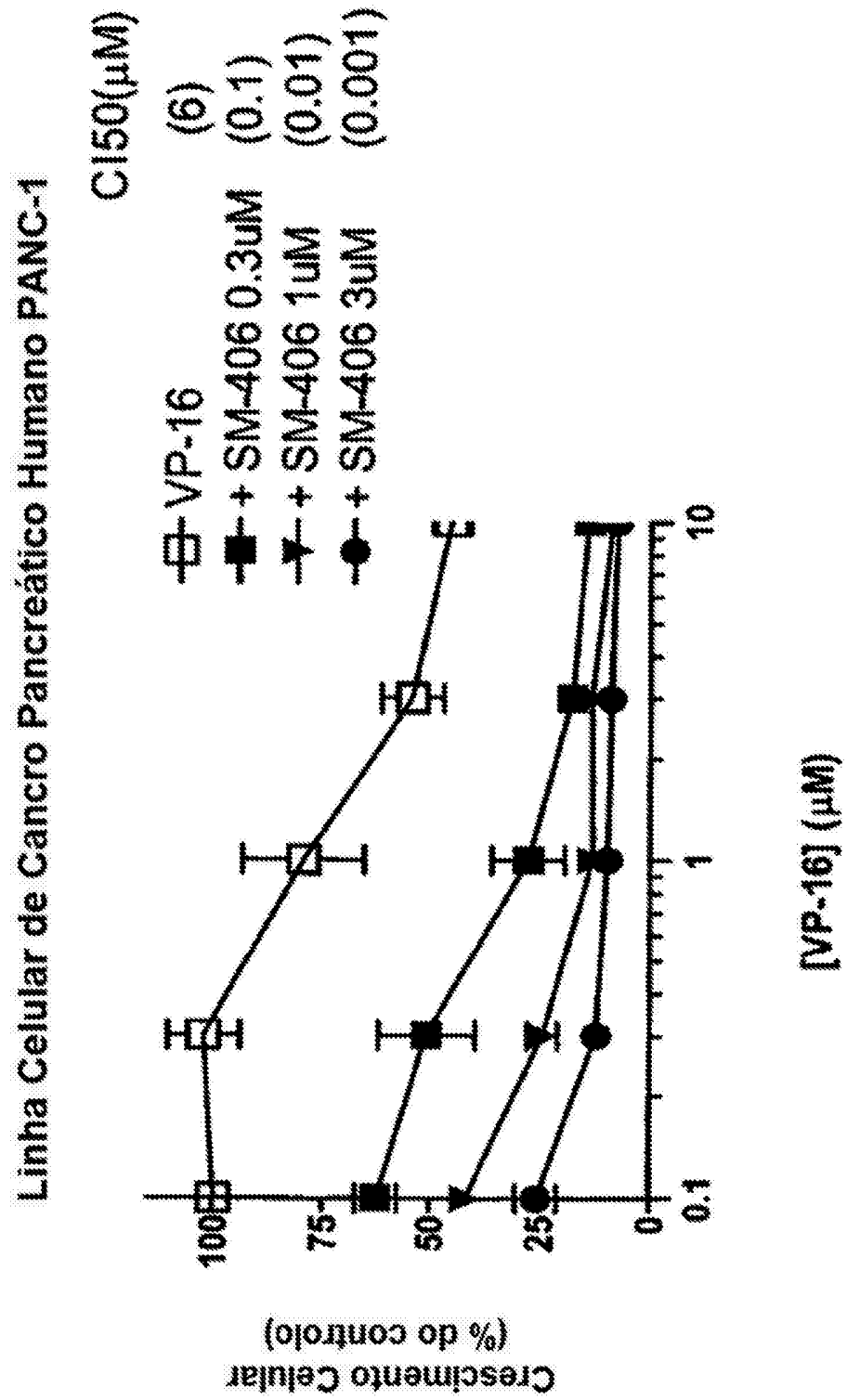


Fig. 20

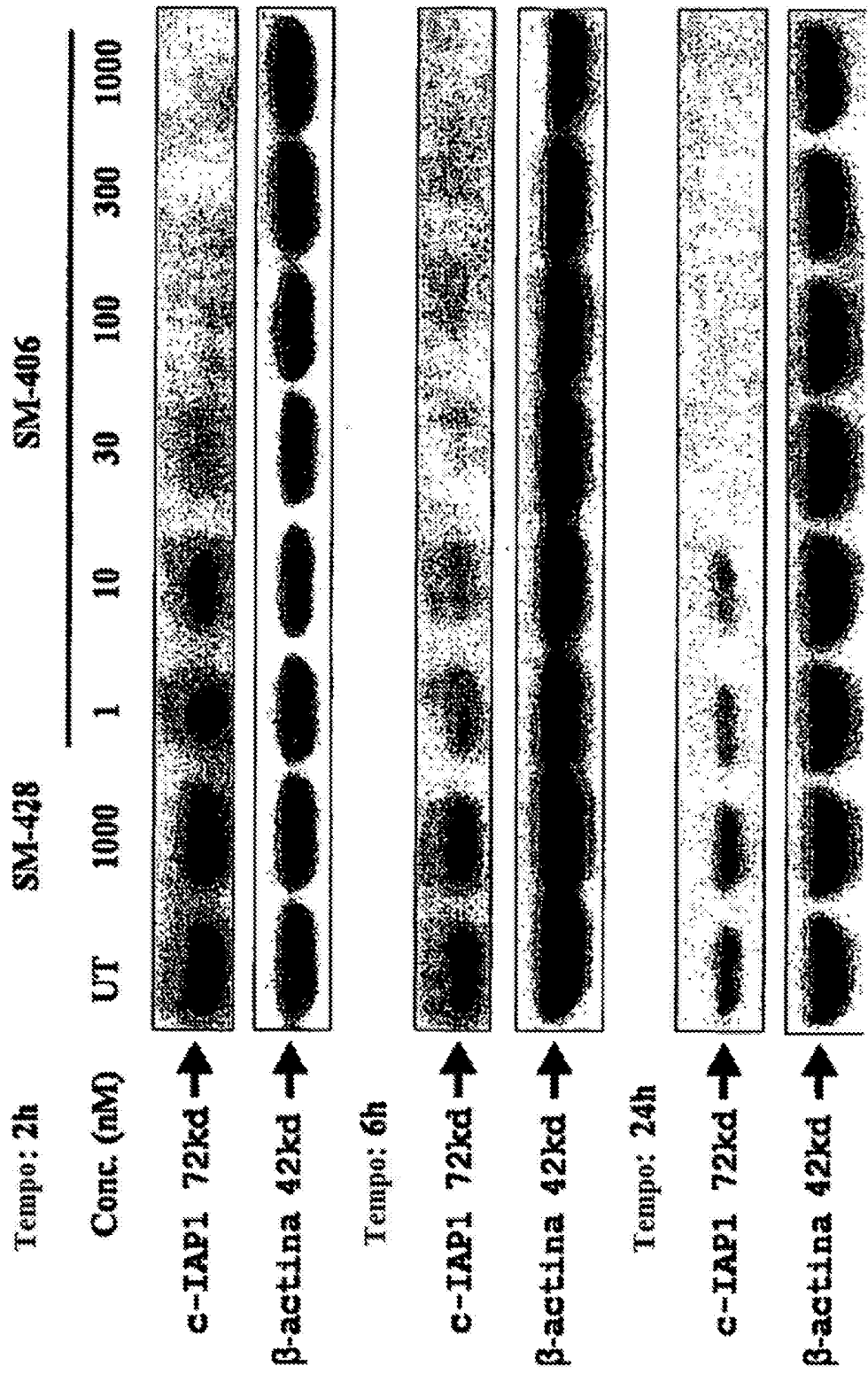


Fig. 21

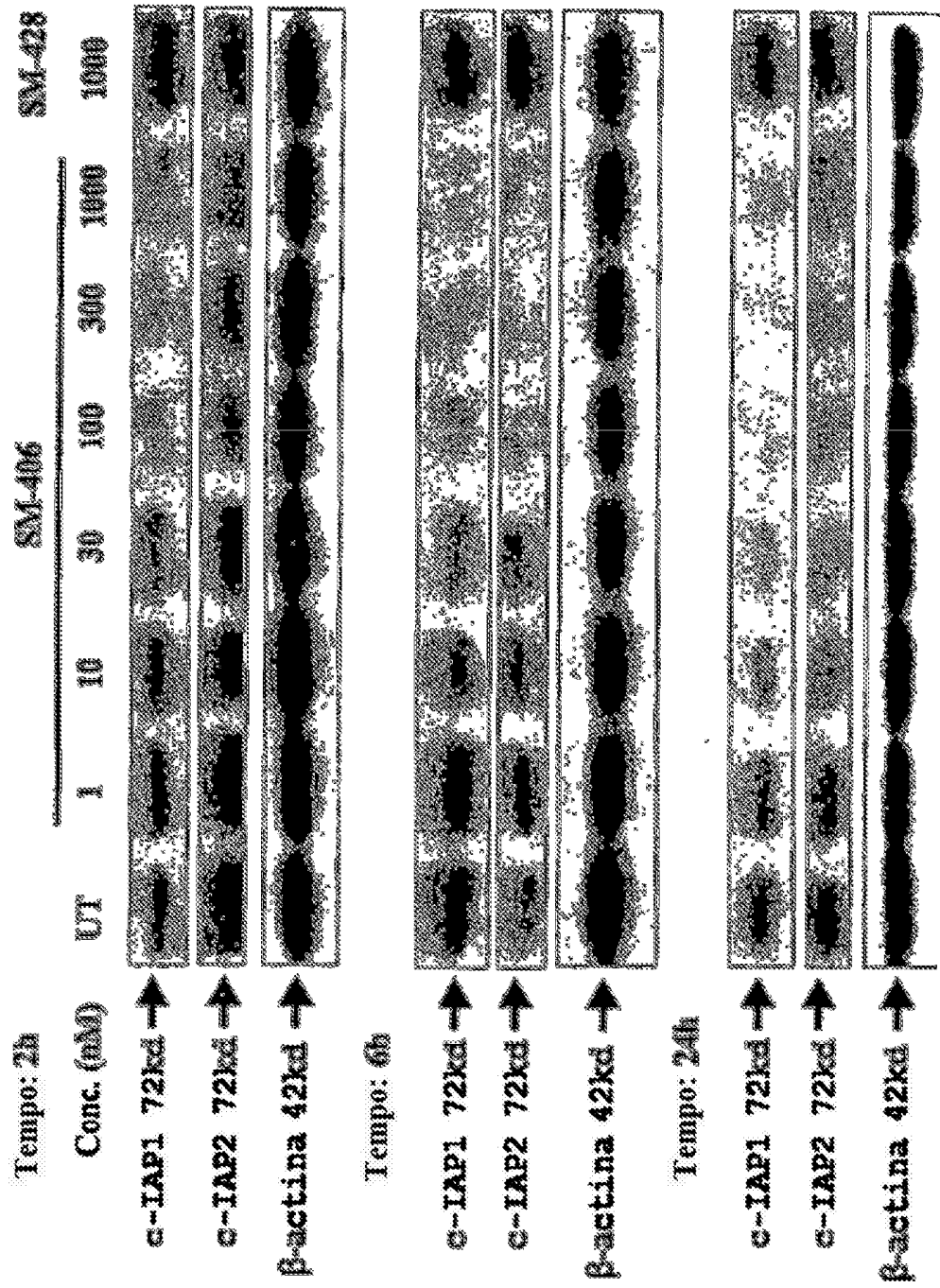


Fig. 22

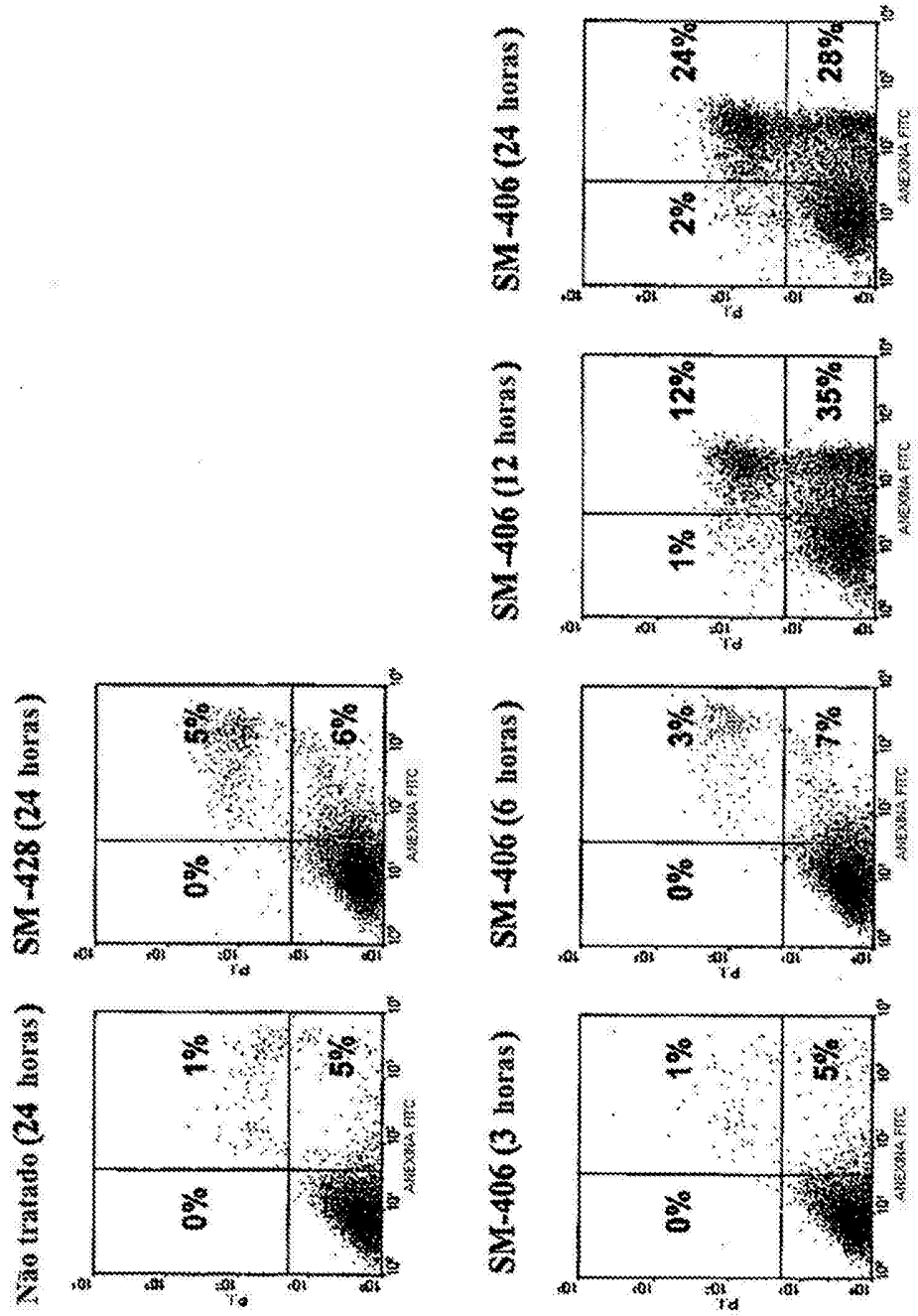


Fig. 23

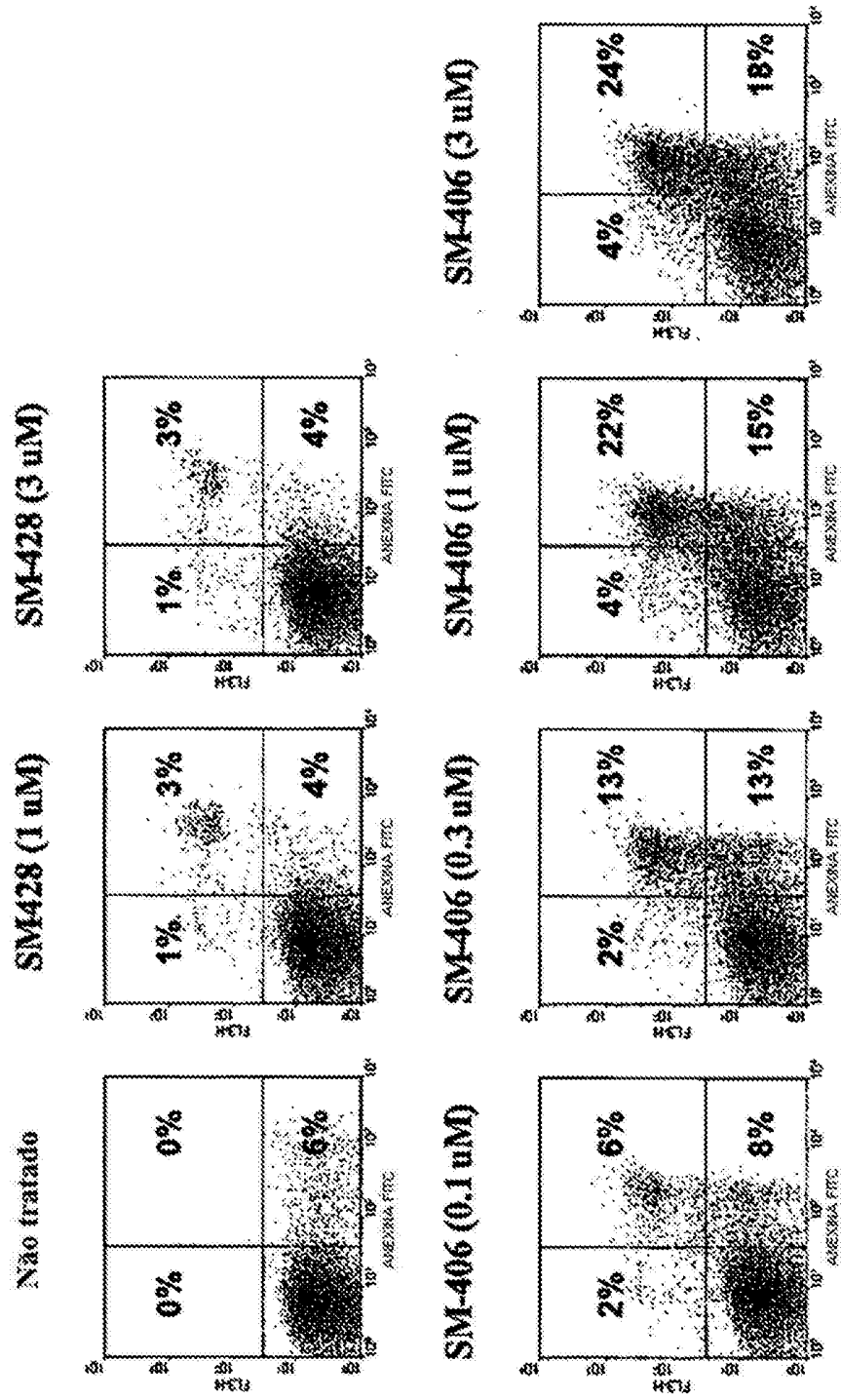


Fig. 24

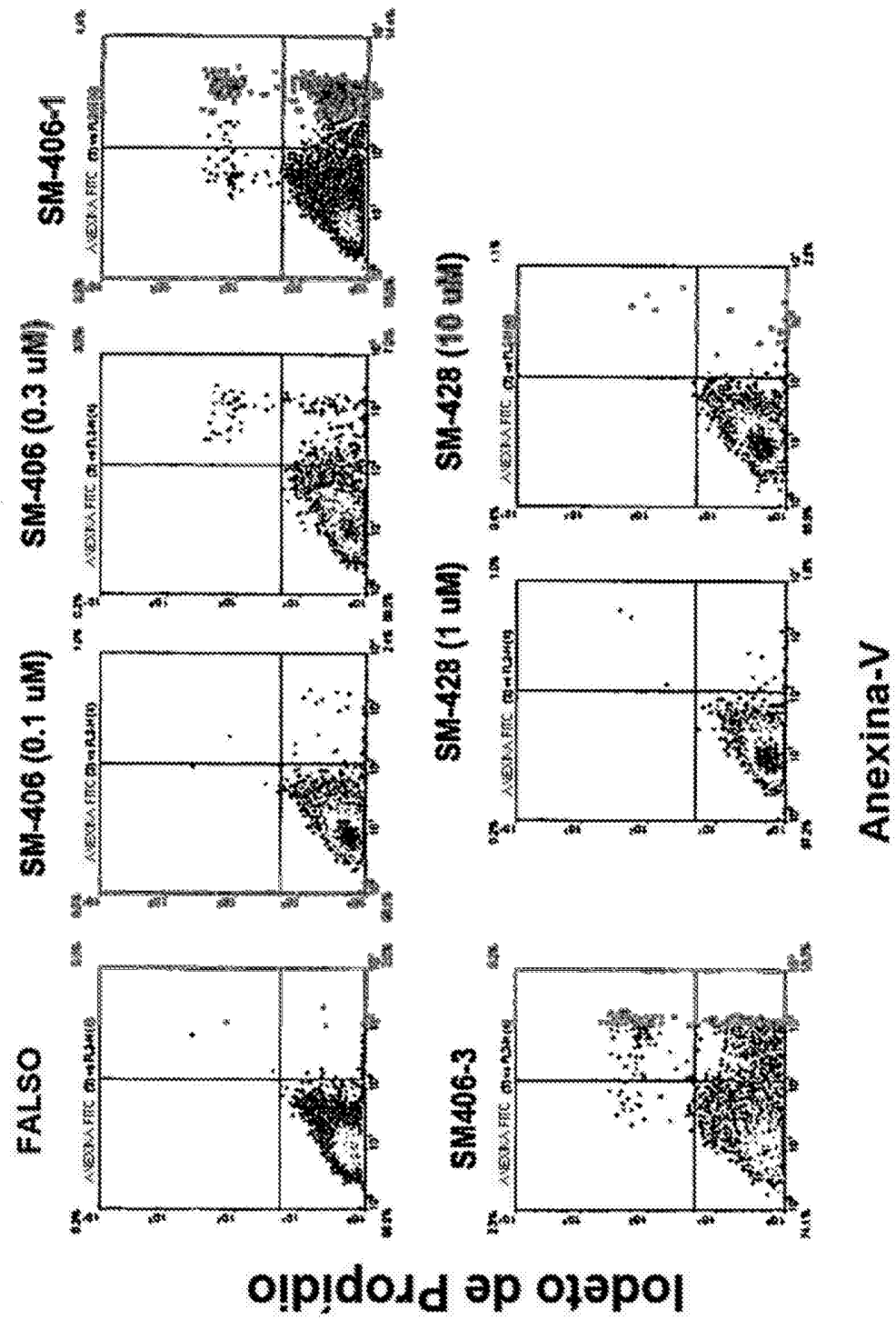


Fig. 25

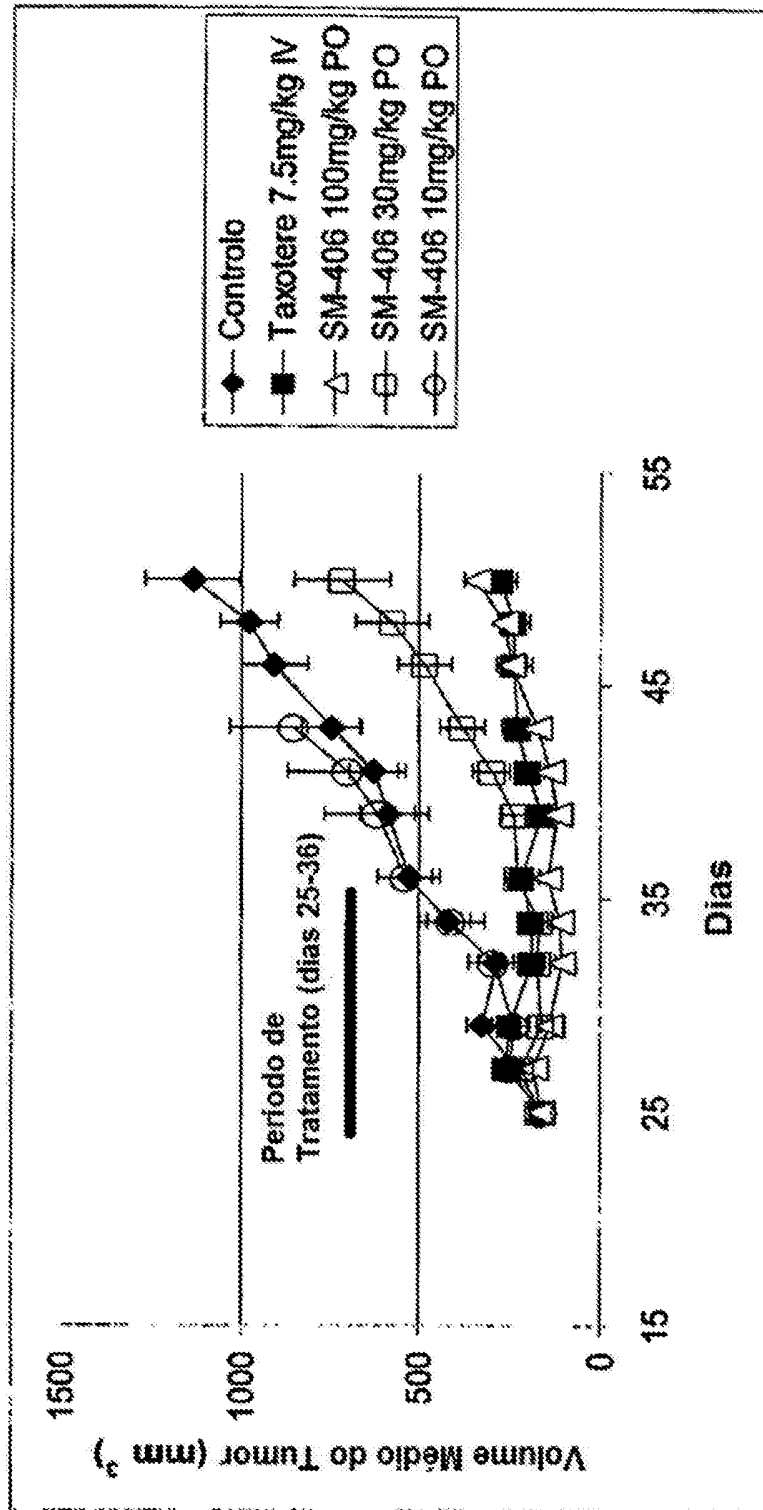


Fig. 28

