

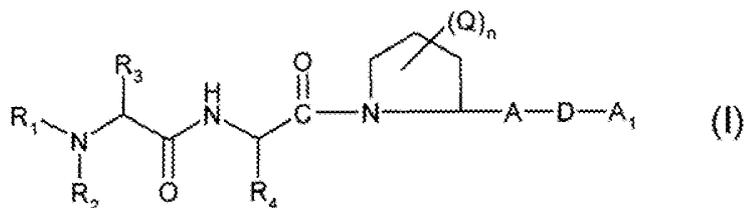
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

| | |
|--|---|
| (22) Data de pedido: 2007.07.31 | (73) Titular(es): NOVARTIS AG LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL CH |
| (30) Prioridade(s): 2006.08.02 US 835000 P | |
| (43) Data de publicação do pedido: 2009.04.29 | (72) Inventor(es): SUSHIL KUMAR SHARMA US ZHUOLIANG CHEN US LEIGH ZAWEL US RUN-MING DAVID WANG US CHRISTOPHER SEAN STRAUB US |
| (45) Data e BPI da concessão: 2013.02.06 089/2013 | (74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT |

(54) Epígrafe: **PEPTIDOMIMÉTICOS DE SMAC ÚTEIS COMO INIBIDORES DA IAP**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO DIZ RESPEITO A UM COMPOSTO DA FÓRMULA (I), OU SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, E À UTILIZAÇÃO DE TAIS COMPOSTOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS PROLIFERATIVAS, TAIS COMO CANCRO, EM MAMÍFEROS.

RESUMO**"PEPTIDOMIMÉTICOS DE SMAC ÚTEIS COMO INIBIDORES DA IAP"**

A presente invenção diz respeito a um composto da fórmula (I), ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, e à utilização de tais compostos para o tratamento de doenças proliferativas, tais como cancro, em mamíferos.

DESCRIÇÃO

"PEPTIDOMIMÉTICOS DE SMAC ÚTEIS COMO INIBIDORES DA IAP"

A presente invenção diz geralmente respeito a novos compostos que inibem a ligação da proteína Smac a proteínas inibidoras da apoptose (IAPs). Mais especificamente, a presente invenção inclui novos compostos, novas composições, sua utilização e métodos do seu fabrico, em que tais compostos são geralmente farmacologicamente úteis como agentes em terapias cujo mecanismo de ação reside na inibição da interação IAP/Smac e, mais particularmente, úteis em terapias para o tratamento de doenças proliferativas, incluindo o cancro.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A morte celular programada desempenha um papel crítico na regulação do número de células e na eliminação de células stressadas ou danificadas de tecidos normais. Na verdade, a rede de mecanismos de sinalização apoptótica inerente na maioria dos tipos de células proporciona uma barreira principal ao desenvolvimento e progressão do cancro humano. Visto que as terapias de radiação e químicas mais comumente usadas repousam na ativação de caminhos apoptóticos para matar células de cancro, as células de tumor que são capazes de escapar à morte celular programada tornam-se muitas vezes resistentes a tratamento.

As redes de sinalização de apoptose são classificadas como ou intrínsecas quando mediadas por interações recetor-ligando de morte ou extrínsecas quando mediadas por stresse celular e permeabilização mitocondrial. Ambos os caminhos por último convergem em caspases individuais. Uma vez ativadas, as caspases clivam numerosos substratos relacionados com a morte celular, efetuando a destruição da célula.

As células de tumor têm desenvolvido numerosas estratégias para tornear a apoptose. Um mecanismo molecular recentemente reportado envolve a sobre-expressão de membros da família IAP. As IAPs sabotam a apoptose interagindo diretamente e neutralizando as caspases. IAPs, XIAP e cIAP protótipos têm três domínios funcionais referidos como domínios BIR 1, 2 e 3. O domínio BIR3 interage diretamente com a caspase 9 e inibe a sua capacidade de se ligar e clivar o seu substrato natural, pró-caspase 3.

Foi reportado que uma proteína mitocondrial pró-apoptótica, Smac (também conhecida como DIABLO), é capaz da neutralização de XIAP e/ou cIAP por ligação a uma bolsa de ligação de péptido (sítio de ligação da Smac) na superfície de BIR3 impedindo por esse meio a interação entre XIAP e/ou cIAP e caspase 9. A presente invenção diz respeito a moléculas terapêuticas que se ligam à bolsa de ligação de Smac promovendo por este meio a apoptose em células que se dividem rapidamente. Tais moléculas

terapêuticas são úteis para o tratamento de doenças proliferativas, incluindo o cancro. WO 2005/097791 descreve derivados de amida que inibem a ligação da proteína Smac a proteínas inibidoras da apoptose.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona o composto de fórmula (I) que é o Exemplo 1 deste documento: (S)-N-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Numa outra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto do Exemplo 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, numa mistura com um ou mais agentes de suporte farmacêuticamente aceitáveis.

Numa outra forma de realização, a presente invenção proporciona o composto do Exemplo 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para utilização como medicamento. Mais particularmente, o composto do Exemplo 1 é para utilização no tratamento de uma doença proliferativa. Numa forma de realização, a doença proliferativa é cancro, hiperplasias, fibroses, angiogénese, psoríase, aterosclerose ou proliferação do músculo liso nos vasos sanguíneos. Numa outra forma de realização, o cancro é selecionado a

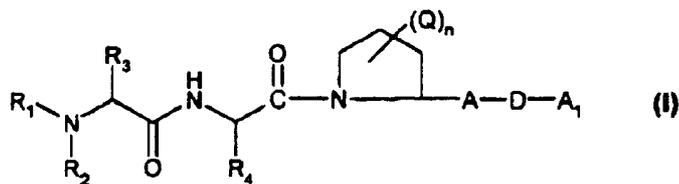
partir de leucemia, cancro de mama, cancro de pulmão, cancro gastrointestinal, um cancro geniturinário, cancro epidermoide, melanoma, cancro de ovário, cancro do pâncreas, neuroblastoma, cancro de cabeça, cancro do pescoço, cancro de bexiga, cancro renal, cancro cerebral, cancro gástrico, linfoma, mieloma, carcinoma metastático, sarcoma, adenoma e cancro do sistema nervoso. Noutra forma de realização, o cancro é selecionado de entre um tumor da mama, um tumor epidermoide, um tumor da cabeça e/ou pescoço epidermoide, um tumor da boca, um tumor do pulmão de pequenas células ou de não pequenas células, um tumor colorretal e um tumor da próstata. Ainda numa outra forma de realização, o cancro é selecionado a partir de leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC) e leucemia mielo-monocítica juvenil (LMMJ), linfoma de Burkitt de células B, linfomas de Hodgkin, linfomas não-Hodgkin, linfomas de células T, linfomas histiocíticos e mielomas múltiplos. Numa forma de realização preferida, o cancro é cancro do ovário. Numa outra forma de realização preferida, o cancro é o cancro da mama.

Numa outra forma de realização, a presente invenção proporciona a utilização de um composto do Exemplo 1, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma doença proliferativa. Numa outra forma de realização, a doença proliferativa é conforme descrito acima.

Numa outra forma de realização da invenção, é proporcionada uma combinação de um composto do Exemplo 1, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e um ou mais agentes antiproliferativos. Numa outra forma de realização, o agente ou agentes antiproliferativos são independentemente selecionados de entre inibidores da aromatase, antiestrogénios, inibidores da topoisomerase I, inibidores da topoisomerase II, agentes ativos de microtúbulo, agentes alquilantes, inibidores de histona-desacetilase, inibidores da ciclo-oxigenase, inibidores de MMP, inibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compostos de platina, compostos que rotulam/diminuem a atividade de uma proteína ou lípido-cinase, compostos antiangiogénicos, compostos que têm como alvo, diminuem ou inibem a atividade de uma proteína ou lípido-fosfatase, agonistas de gonadotrofina, antiandrogénios, inibidores de metionina-aminopeptidase, bisfosfonatos, anticorpos antiproliferativos, inibidores de heparanase, inibidores de isoformas oncogénicas de Ras, inibidores de telomerase, inibidores de proteassoma, agentes utilizados no tratamento de malignidades hematológicas, compostos que têm como alvo, diminuem ou inibem a atividade de Flt-3, inibidores de Hsp90, temozolomida (TEMODAL®), e leucovorina.

COMPOSTOS RELACIONADOS

A presente invenção diz respeito a novos compostos de fórmula (I):



ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis,
em que

R_1 é H, alquilo C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_4 , alcinilo C_2-C_4 ou cicloalquilo C_3-C_{10} , em que R_1 pode ser não substituído ou substituído;

R_2 é H, alquilo C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_4 , alcinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_{10} , em que R_2 pode ser não substituído ou substituído;

R_3 é H, CF_3 , C_2F_5 , alquilo C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_4 , alcinilo C_2-C_4 , CH_2-Z , ou

R_2 e R_3 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico, em que alquilo, alcenilo, alcinilo ou o anel Het podem ser não substituídos ou substituídos;

Z é H, OH, F, Cl, CH_3 , CH_2Cl , CH_2F ou CH_2OH ;

R_4 é alquilo C_0-C_{10} , alcenilo C_0-C_{10} , alcinilo C_0-C_{10} , cicloalquilo C_0-C_{10} , em que o grupo alquilo C_0-C_{10} ou cicloalquilo é não substituído ou substituído;

A é het, o qual pode ser substituído ou não substituído;

D é alquilenos C_1-C_7 ou alcenilenos C_2-C_9 , $C(O)$, O, NR_7 , $S(O)_r$, $C(O)$ -alquilo C_1-C_{10} , O-alquilo C_1-C_{10} , $S(O)_r$ -alquilo C_1-C_{10} , $C(O)$ -arilalquilo C_0-C_{10} , O-arilalquilo C_0-C_{10} ou $S(O)_r$ -arilalquilo C_0-C_{10} , onde os grupos alquilo e arilo podem ser não substituídos ou substituídos;

r é 0, 1 ou 2;

A₁ é um arilo substituído ou não substituído ou het não substituído ou substituído cujos substituintes no arilo e het são halogéneo, alquilo, alcoxi inferior, NR₅R₆, CN, NO₂ ou SR₅;

cada Q é, independentemente, H, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, aril-alcoxi C₁-C₁₀, OH, O-alquilo C₁-C₁₀, (CH₂)₀₋₆-cicloalquilo C₃-C₇, arilo, aril-alquilo C₁-C₁₀, O-(CH₂)₀₋₈-arilo, (CH₂)₁₋₆-het, het, O-(CH₂)₁₋₆-het, -OR₁₁, C(O)R₁₁, -C(O)N(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₁)(R₁₂), SR₁₁, S(O)R₁₁, S(O)₂R₁₁, S(O)₂-N(R₁₁)(R₁₂) ou NR₁₁-S(O)₂-(R₁₂), em que alquilo, cicloalquilo e arilo são não substituídos ou substituídos;

n é 0, 1, 2 ou 3, 4, 5, 6 ou 7;

het é um anel heterocíclico monocíclico de 5 a 7 membros contendo 1-4 heteroátomos no anel selecionados de entre N, O e S, ou um sistema de anel condensado de 8 a 12 membros, que inclui um anel heterocíclico monocíclico de 5 a 7 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel selecionados de entre N, O e S, em que het é não substituído ou substituído;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente H, alquilo C₁-C₁₀, (CH₂)₀₋₆-cicloalquilo C₃-C₇, (CH₂)₀₋₆-(CH)₀₋₁(arilo)₁₋₂, C(O)-alquilo C₁-C₁₀, -C(O)-(CH₂)₁₋₆-cicloalquilo C₃-C₇, -C(O)-O-(CH₂)₀₋₆-arilo, -C(O)-(CH₂)₀₋₆-O-fluorenilo, C(O)-NH-(CH₂)₀₋₆-arilo, C(O)-(CH₂)₀₋₆-arilo, C(O)-(CH₂)₁₋₆-het, -C(S)-alquilo C₁-C₁₀, -C(S)-(CH₂)₁₋₆-cicloalquilo C₃-C₇, -C(S)-O-(CH₂)₀₋₆-arilo, -C(S)-(CH₂)₀₋₆-O-fluorenilo, C(S)-NH-(CH₂)₀₋₆-arilo, -C(S)-(CH₂)₀₋₆-arilo ou C(S)-(CH₂)₁₋₆-het, C(O)R₁₁, C(O)-NR₁₁R₁₂, C(O)OR₁₁, S(O)_nR₁₁, S(O)_mNR₁₁R₁₂, m = 1 ou 2, C(S)R₁₁,

C(S)NR₁₁R₁₂, C(S)OR₁₁, em que alquilo, cicloalquilo e arilo são não substituídos ou substituídos; ou

R₁₁ e R₁₂ são um substituinte que facilita o transporte da molécula através de uma membrana celular, ou

R₁₁ e R₁₂ juntamente com o átomo de azoto formam het, em que

os substituintes alquilo de R₁₁ e R₁₂ podem ser não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes selecionados de entre alquilo C₁-C₁₀, halogéneo, OH, O-alquilo C₁-C₆, -S-alquilo C₁-C₆, CF₃ ou NR₁₁R₁₂;

os substituintes cicloalquilo substituído de R₁₁ e R₁₂ são substituídos por um ou mais substituintes selecionados de entre um alceno C₂-C₁₀; alquilo C₁-C₆; halogéneo; OH; O-alquilo C₁-C₆; S-alquilo C₁-C₆, CF₃, ou NR₁₁R₁₂ e

het substituído ou arilo substituído de R₁₁ e R₁₂ são substituídos por um ou mais substituintes selecionados de entre halogéneo, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, nitro, CNO-C(O)-alquilo C₁-C₄ e C(O)-O-alquilo C₁-C₄;

R₅, R₆ e R₇ são independentemente hidrogénio, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo, ou cicloalquil-alquilo inferior, C(O)R₅, S(O)R₅, C(O)OR₅, C(O)NR₅R₆, e os substituintes sobre os grupos R₁, R₂, R₃, R₄, Q e A e A₁ são, independentemente, halo, hidroxilo, alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, alcanóilo inferior, alcoxi inferior, arilo, aril-alquilo inferior, amino, amino-alquilo inferior, dialquil inferior-amino, alcanóilo inferior, amino-alcoxi inferior, nitro, ciano, ciano-alquilo inferior, carboxi, carbalcoxi inferior, alcanóilo inferior, ariloílo, arilalcanóilo inferior, car-

bamoílo, N-mono- ou N,N-dialquil inferior-carbamoílo, éster de ácido alquil inferior-carbâmico, amidino, guanidina, ureido, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, sulfoamino, sulfonamida, benzossulfonamida, sulfonato, sulfanil-alquilo inferior, aril-sulfonamida, arilsulfonato substituído por halogéneo, alquil inferior-sulfinilo, arilsulfinilo, aril-alquil inferior-sulfinilo, alquil inferior-arilsulfinilo, alquil inferior-sulfonilo, arilsulfonilo, aril-alquil inferior-sulfonilo, aril-alquil inferior-alquil inferior-aril-sulfonilo, halogeno-alquil inferior-mercapto, halogeno-alquil-inferior-sulfonilo, fosfono ($-P(=O)(OH)_2$), hidroxialcoxi inferior-fosforilo ou di-alcoxi inferior-fosforilo, $(R_9)NC(O)-NR_{10}R_{13}$, éster de alquilo inferior de ácido carbâmico ou carbamatos ou $-NR_8R_{14}$,

em que

R_8 e R_{14} podem ser o mesmo ou diferentes e são independentemente H ou alquilo inferior, ou

R_8 e R_{14} , em conjunto com o átomo de N, formam um anel heterocíclico de 3 a 8 membros contendo um heteroátomo de azoto no anel e podem facultativamente conter um ou dois heteroátomos no anel adicionais selecionados de entre azoto, oxigénio e enxofre, anel heterocíclico esse que pode ser não substituído ou substituído com alquilo inferior, halo, alcenilo inferior, alcinilo inferior, hidroxialcoxi inferior, nitro, amino, alquilo inferior, amino, dialquil inferior-amino, ciano, carboxi, carbalcoxi inferior, formilo, alcanóilo inferior, oxo, carbarmoílo, N-alquil ou N,N-dialquil inferior-carbamoílo, mercapto ou alquiltio inferior; e

R₉, R₁₀ e R₁₃ são independentemente hidrogénio, alquilo inferior, alquilo inferior substituído por halogéneo, arilo, aril-alquilo inferior, arilo substituído com halogéneo, aril-alquilo inferior substituído por halogéneo.

A presente invenção também se refere a composições farmacêuticas compreendendo quantidades terapêuticamente eficazes de compostos de fórmula (I), conforme anteriormente definido, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um seu agente de suporte farmacêutico. Numa outra forma de realização, a presente invenção é dirigida a um composto para utilização num método de tratamento de um mamífero, especialmente um ser humano, que sofre de uma doença proliferativa, especialmente aquelas que dependem da ligação da proteína SMAC a IAPs, tais como o cancro, método esse que compreende a administração ao referido mamífero com necessidade de tratamento de uma quantidade antiproliferativa eficaz de um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável. A presente invenção é também dirigida ao fabrico de compostos de fórmula (I), para utilização no tratamento das referidas doenças.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA PRESENTE INVENÇÃO

Tal como aqui utilizado, o termo "arilo" é definido como um radical aromático possuindo 6-14 átomos de carbono em anel, e nenhuns heteroátomos no anel. O grupo arilo pode ser monocíclico ou bicíclico ou tricíclico condensado. Pode ser não substituído ou substituído por um

ou mais, preferivelmente um ou dois, substituintes, em que os substituintes são conforme aqui descrito. Conforme aqui definido, a porção arilo pode ser completamente aromática sem considerar se é monocíclica ou bicíclica. Contudo, se ela contém mais do que um anel, conforme aqui definido, o termo arilo inclui porções em que pelo menos um anel é completamente aromático ainda que o ou os outros anéis possam ser parcialmente insaturados ou saturados ou completamente aromáticos. O "arilo" preferido é fenilo, naftilo ou indanilo. O arilo mais preferido é fenilo.

"Het" conforme aqui usado, refere-se a compostos heteroarilo e heterocíclico contendo pelo menos um heteroátomo S, O ou N no anel. Mais especificamente, "het" é um anel heterocíclico de 5-7 membros contendo 1-4 heteroátomos selecionados de entre N, O e S, ou um sistema em anel condensado de 8-12 membros incluindo pelo menos um anel heterocíclico de 5-7 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de entre N, O, e S. Exemplos de het, conforme aqui usado, incluem não substituídos e substituídos pirrolidilo, tetra-hidrofurilo, tetra-hidro-tiofurilo, piperidilo, piperazilo, purinilo, tetra-hidropiranilo, morfolino, 1,3-diazapanilo, 1,4-diazapanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxatiapanilo, furilo, tienilo, pirrilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolidilo, pirrolidinilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, piridopirazinilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, indolilo,

benzofurilo, benzotiofurilo, benzoindolilo, benzotienilo, pirazolilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo, morfolinilo, benzoxazolilo, pirroloquinolilo e semelhantes. Heteroarilos estão dentro do âmbito da definição de het. Exemplos de heteroarilos são piridilo, pirimidinilo, quinolilo, tiazolilo e benzotiazolilo. Os het mais preferidos são piridilo, pirimidinilo e tiazolilo. O Het pode ser não substituído ou substituído tal como aqui descrito. É preferido que seja não substituído ou se substituído é substituído num átomo de carbono por halogéneo, em especial flúor ou cloro, hidroxil, alquilo C₁-C₄, tal como metilo e etilo, alcoxi C₁-C₄, especialmente metoxi e etoxi, nitro, -O-C(O)-alquilo C₁-C₄ ou -C(O)-O-alquilo C₁-C₄, carbamoilo, N-mono-ou N,N-dialquil inferior-carbamoilo, éster de alquilo inferior de ácido carbâmico, amidino, guanidina, ureido, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, sulfoamino, sulfonamida, sulfonato, sulfanilo, SCN ou nitro ou um átomo de azoto por alquilo C₁-C₄, especialmente metilo ou etilo, -OC(O)-alquilo C₁-C₄ ou -C(O)-O-alquilo C₁-C₄, tal como carbometoxi ou carboetoxi.

Quando dois substituintes em conjunto com um átomo de azoto comumente ligado são het, é compreendido que o anel heterocíclico resultante é um anel contendo azoto, tal como aziridina, azetidina, azole, piperidina, piperazina, morfolina, pirrole, pirazole, tiazole, oxazole, piridina, pirimidina, isoxazole, e semelhantes, em que tal het pode ser não substituído ou substituído conforme acima definido.

Halogéneo é flúor, cloro, bromo ou iodo, especialmente flúor e cloro.

A menos que especificado de outra maneira, "alquilo", quer acima quer em combinação, inclui cadeia linear ou ramificada de alquilo, tal como metilo, metilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo e pentilo ramificado, *n*-hexilo e hexilo ramificado, e semelhantes.

Um grupo "cicloalquilo" significa cicloalquilo C₃-C₁₀ tendo 3 a 10 átomos de carbono em anel e pode ser, por exemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo ou ciclo-octilo, ciclononilo e semelhantes. O grupo cicloalquilo pode ser monocíclico ou bicíclico condensado. É preferido que seja monocíclico. Além disso, o grupo cicloalquilo preferido é ciclopentilo ou ciclo-hexilo. E mais preferivelmente, cicloalquilo é ciclo-hexilo. O grupo cicloalquilo pode ser completamente saturado ou parcialmente insaturado, ainda que seja referido que é completamente saturado. Conforme aqui definido, ele exclui grupos arilo. Os grupos cicloalquilo podem ser não substituídos ou substituídos com qualquer dos substituintes definidos abaixo, preferivelmente halo, hidroxí ou alquilo C₁-C₆ tal como metilo.

Os substituintes que facilitam o transporte da molécula através duma membrana celular são conhecidos do

perito nas técnicas da química médica (ver, por exemplo, Gangewar S. *et al.*, *Drug Discovery Today*, **2** (1997) 148-155 e Bundgaard H. e Moss J., *Pharma Res*, **7** (1990) 885). Geralmente, tais substituintes são substituintes lipofílicos. Tais substituintes lipofílicos incluem um alquilo C₆-C₃₀ o qual é saturado, monoinsaturado, polinsaturado, incluindo polieno interrompido por metileno, fenilo, fenilo o qual é substituído por um ou dois grupos alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₅-C₉, cicloalquilo C₅-C₉ o qual é substituído por um ou dois grupos alquilo C₁-C₈, -X₁-fenilo, -X₁-fenilo o qual é substituído no anel fenilo por um ou dois grupos alquilo C₁-C₈, X₁-cicloalquilo C₅-C₉ ou X₁-cicloalquilo C₅-C₉ o qual é substituído por um ou dois grupos alquilo C₁-C₈; onde X₁ é alquilo C₁-C₂₄ o qual é saturado, monoinsaturado ou polinsaturado e de cadeia linear ou ramificada.

Não substituído pretende significar que o hidrogénio é o único substituinte.

Exceto conforme aqui descrito, qualquer dos acima definidos arilo, het, alquilo, alcenilo, alcinilo ou cicloalquilo, pode ser não substituído ou independentemente substituído por até quatro, preferivelmente um, dois ou três substituintes, selecionados de entre o grupo constituído por halo, tal como Cl ou Br; hidroxí; alquilo inferior, tal como alquilo C₁-C₃; alquilo inferior o qual pode ser substituído com qualquer dos substituintes aqui definidos; alcenilo inferior; alcinilo inferior; alcanóilo inferior; alcoxi inferior, tal como metoxi; arilo, tal como

fenilo ou naftilo; arilo substituído, tal como fluorofenilo ou metoxifenilo; aril-alquilo inferior, tal como benzilo, amino, mono ou dialquilo inferior, tal como dimetilamino; alcanoil inferior-amino-acetilamino; amino-alcoxi inferior, tal como etoxiamina; nitro; ciano; cianoalquilo inferior; carboxi; carbalcoxi inferior, tal como metoxicarbonilo; n-propoxycarbonilo ou isopropoxycarbanilo, ariloílo inferior, tal como benzoílo; carbamoílo; N-mono- ou N,N-dialquil C₁-C₆-carbamoílo; éster de alquilo inferior do ácido carbâmico; amidino; guanidina; ureido; mercapto; sulfo; alquiltio inferior; sulfoamino; sulfonamida; benzossulfonamida; sulfonato; sulfanil-alquilo inferior, tal como metilsulfanilo; sulfoamino; arilsulfonamida; arilsulfonato substituído ou não substituído por halogéneo, tal como cloro-fenilsulfonato; alquil inferior-sulfinilo; arilsulfinilo; aril-alquil inferior-sulfinilo; alquil inferior-arilsulfinilo; alcanossulfonilo inferior; arilsulfonilo; aril-alquil inferior-sulfonilo; aril-alquilo inferior; alquil inferior-arilsulfonilo; halogeno-alquil inferior-mercapto; halogeno-alquil inferior-sulfonilo; tal como trifluorometano-alcoxifosforilo; ureia e ureia substituída da fórmula (R₉)NC(O)N(R₁₀), (R₁₃), em que R₉, R₁₀ e R₁₃ são conforme aqui definido, tal como ureia ou 3-trifluorometil-fenil-ureia; éster de alquilo de ácido carbâmico ou carbamatos, tais como N-fenil-carbamato de etilo; ou -NR₈R₁₄, em que R₈ e R₁₄ podem ser o mesmo ou diferentes e são independentemente H, alquilo inferior, por exemplo, metilo, etilo ou propilo; ou R₈ e R₁₄, em conjunto com o átomo de N, formam um anel heterocíclico de 3 a 8 membros

contendo um heteroátomo de azoto no anel e facultativamente um ou dois heteroátomos no anel adicionais selecionados de entre o grupo constituído por azoto, oxigénio e enxofre (por exemplo, piperazinilo, pirazinilo, alquil inferior-piperazinilo, piridilo, indolilo, tiofenilo, tiazolilo, benzotiofenilo, pirrolidinilo, piperidino ou imidazolinilo) onde o anel heterocíclico pode ser substituído com qualquer um dos substituintes definidos anteriormente.

Preferivelmente, os grupo alquilo, cicloalquilo e arilo acima mencionados são independentemente não substituídos ou são substituídos por alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, carboxi, carbalcoxi inferior e, especialmente, halogéneo, -OH, -SH, -OCH₃, -SCH₃, -CN, -SCN ou nitro.

Conforme aqui definido, o termo "alquilo inferior", quando utilizado isoladamente ou em combinação, refere-se a alquilo contendo 1-6 átomos de carbono. O grupo alquilo pode ser ramificado ou de cadeia linear, e é conforme anteriormente definido.

O termo "alcenilo inferior" refere-se a um grupo alcenilo que contém 2-6 átomos de carbono. Um grupo alcenilo é um grupo hidrocarbilo contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Conforme aqui definido, ele pode ser não substituído ou substituído com os substituintes aqui descritos. As ligações duplas carbono-carbono podem estar entre quaisquer dois átomos de carbono

do grupo alcenilo. É preferido que contenha 1 ou 2 ligações duplas carbono-carbono e mais preferivelmente uma ligação dupla carbono-carbono. O grupo alcenilo pode ser de cadeia linear ou ramificada. Exemplos incluem etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 1,3-butadienilo e semelhantes. O grupo alcenilo preferido é etenilo.

O termo "alcinilo inferior", conforme aqui usado, refere-se a um grupo alcinilo contendo 2-6 átomos de carbono. Um grupo alcinilo é um grupo hidrocarbilo contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. A ligação tripla carbono-carbono pode estar entre quaisquer dois átomos de carbono do grupo alcinilo. É preferido que o grupo alcinilo contenha 1 ou 2 ligações triplas carbono-carbono e mais preferivelmente uma ligação tripla carbono-carbono. O grupo alcinilo pode ser de cadeia linear ou ramificada. Exemplos incluem etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo e semelhantes. O grupo alcinilo preferido é etinilo.

Conforme aqui usado, o termo "arilalquilo" refere-se a um grupo arilo ligado à cadeia principal por um grupo alquileno em ponte. Exemplos incluem benzilo, fenetilo, naftilmetilo e semelhantes. O arilalquilo preferido é o benzilo. De modo semelhante, o grupo cianoalquilo refere-se a um grupo ciano ligado à cadeia principal por um grupo alquileno em ponte.

O termo "alquilarilo", por outro lado, refere-se a um grupo alquilo ligado em ponte à cadeia principal através de um grupo fenileno. Exemplos incluem metilfenilo, etilfenilo e semelhantes.

Conforme aqui usado, o termo "alcanoílo inferior" refere-se a uma cadeia alquilo inferior na qual um dos átomos de carbono é trocado por um grupo C=O. O grupo C=O pode estar presente numa das extremidades do substituinte ou no meio da porção. Exemplos incluem formilo, acetilo, 2-propanoílo, 1-propanoílo e semelhantes.

O termo "alcoxi" refere-se a um grupo alquilo, conforme aqui definido, ligado à cadeia principal por um átomo de oxigénio. Os exemplos incluem metoxi, etoxi e semelhantes.

O termo "tioalquilo inferior" refere-se a um grupo alquilo, conforme aqui definido, ligado à cadeia principal por um átomo de enxofre. Os exemplos incluem tiometilo (ou mercapto-metilo), tioetilo (mercapto-etilo) e semelhantes.

O termo "carbalcoxi inferior" ou sinónimo do mesmo refere-se a um grupo alcóxicarbonilo, em que a ligação à cadeia principal é através do grupo arilo (C(O)). Exemplos incluem metoxicarbonilo, etoxicarbonilo e semelhantes.

É para ser entendido que a terminologia C(O) se refere a um grupo $-C=O$, seja cetona, aldeído ou ácido ou derivado de ácido. De modo semelhante, S(O) refere-se a um grupo $-S=O$.

Conforme aqui usado, o termo $S(O)_r$ refere-se ao número de átomos de oxigênio ligados ao átomo de enxofre. Quando $r=2$, então $S(O)_r = SO_2$; quando r é 1, então $S(O)_r$ é SO , e quando $r=0$, então $S(O)_r$ é S.

O termo " C_0 ", conforme aqui usado, no âmbito de uma definição de alquilo como, por exemplo, C_0-C_{10} , refere-se a zero átomos de carbono. Assim, "aril-alquilo C_0-C_{10} " significa que o grupo arilo está ligado diretamente à cadeia principal (C_0) ou que existe um grupo alquileno C_1-C_{10} ligando em ponte a cadeia principal a um grupo arilo.

O termo " $(CH_2)_{0-6}$ " como parte da definição de um grupo maior, por exemplo, $(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo C_3-C_7 , refere-se a um grupo que não está presente $(CH_2)_0$, ou a um grupo que contém 1-6 átomos de carbono $(CH_2)_{1-6}$.

O termo " $(CH_2)_{0-6}-(CH)_{0-1}-(arilo)_{1-2}$ ", na definição de R_{11} e R_{12} , pretende significar um dos seguintes $(CH_2)_{1-6}$ -arilo, arilo, $-CH(arilo)_2$ ou $(CH_2)_{1-6}(CH)(arilo)_2$.

Conforme aqui usado, a variável "n" refere-se ao número de substituintes no anel pirrolidinil(tetra-hidropirrolilo). O termo "n" é definido como 0-7 e ele determina o número de substituintes no anel pirrolidinil-

(tetra-hidro-pirrolilo). Q só pode estar presente nas posições 2, 3, 4 ou 5 do anel pirrolidinilo, isto é, nos átomos de carbono do anel pirrolidinilo. Exceto para o carbono número 2, que pode permitir uma substituição, cada um dos outros átomos de carbono estão saturados e cada um deles pode ter dois substituintes no mesmo. Quando n for 7, então cada um dos átomos de carbono estão ligados com Q, conforme aqui definido. Cada Q pode ser o mesmo ou diferente. Contudo, quando n é 6, então um dos sete possíveis substituintes é H, e os outros cinco são Q, os quais podem ser iguais ou diferentes. Além disso, quando n é 5, então dois dos substituintes possíveis são H, e os outros cinco são independentemente Q, conforme aqui definido. Quando n é 4, então três dos sete possíveis substituintes são H, e os restantes são independentemente Q, conforme aqui definido. Quando n é 3, então quatro dos sete possíveis substituintes são H, e os outros três são Q, conforme aqui definido. Quando n é 2, então dois dos sete possíveis substituintes são Q e os restantes são H. Quando n é 1, então só um dos sete possíveis substituintes é Q, e os restantes são H. Finalmente, quando n é 0, todos os sete substituintes são H.

É para ser compreendido que cada um dos substituintes Q podem ser iguais ou podem ser diferentes.

Onde a forma plural é utilizada para compostos, sais, preparações farmacêuticas, isto também pretende significar um composto individual, uma única preparação farmacêutica, sal e semelhantes.

Será evidente para um perito na técnica que os compostos da presente invenção podem existir como uma forma de sal, particularmente como um sal de adição de ácido ou um sal de adição de base. Quando um composto existe na forma de um sal, tais formas de sal estão incluídas no âmbito e alcance da invenção. Ainda que qualquer forma de sal possa ser útil em manipulações de produtos químicos, tais como os procedimentos de purificação, apenas os sais farmacologicamente aceitáveis são úteis para os produtos farmacêuticos do presente invento.

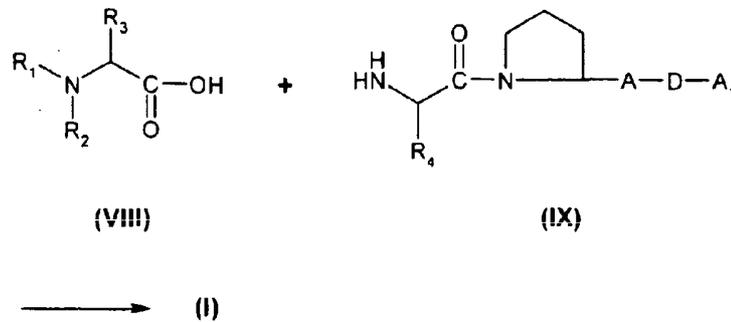
Os sais farmacologicamente aceitáveis incluem, quando apropriado, sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis e sais de adição de ácido, por exemplo, sais metálicos, tais como sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos, sais de amónio, sais de adição de amins orgânicas e sais de adição de aminoácidos, e os sais de sulfonato e semelhantes. Os sais de adição de ácido incluem sais de adição de ácidos inorgânicos, tais como hidrocloreto, sulfato e fosfato, e sais de adição de ácidos orgânicos, tais como o alquilsulfonato, arilsulfonato, acetato, maleato, fumarato, tartarato, citrato e lactato e semelhantes. Exemplos de sais metálicos são sais de metais alcalinos, tais como sal de lítio, sal de sódio e sal de potássio; sais de metais alcalino-terrosos, tais como sal de magnésio e sal de cálcio, sal de alumínio e sal de zinco e semelhantes. Exemplos de sais de amónio são sais de amónio e sais de tetrametilamónio e semelhantes. Exemplos de sais de adição de amins orgânicas são sais com

morfolina e piperidina e semelhantes. Exemplos de sais de adição de aminoácidos são sais com glicina, fenilalanina, ácido glutâmico e lisina e semelhantes. Sais de sulfonato incluem sais mesilato, tosilato e de ácido benzenossulfônico e semelhantes.

Tendo em vista a estreita relação entre os compostos na forma livre e aqueles na forma dos seus sais, incluindo aqueles sais que podem ser utilizados como intermediários, por exemplo, na purificação ou identificação dos compostos, tautômeros ou misturas tautoméricas e seus sais, qualquer referência aos compostos mencionados aqui anteriormente e daqui em diante, especialmente os compostos das fórmulas (I)-(VII), é para ser entendido como referindo-se também aos tautômeros correspondentes destes compostos, especialmente de compostos das fórmulas (I)-(VII), misturas tautoméricas destes compostos, especialmente de compostos das fórmulas (I)-(VII), ou sais de qualquer destes, conforme apropriado e conveniente e se não for mencionado de outra maneira.

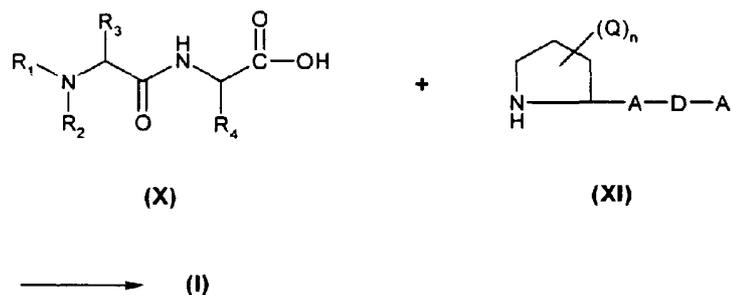
Qualquer átomo de carbono assimétrico pode estar presente na configuração (*R*), (*S*) ou (*R,S*), preferivelmente na configuração (*R*) ou (*S*). Os substituintes no anel em átomos com ligações saturadas ou substituintes em ligações duplas carbono-carbono podem, se possível, estar presentes na forma *cis* (=Z) ou *trans* (=E). Os compostos podem assim estar presentes como misturas de isômeros ou preferivelmente como isômeros puros, preferivelmente como diastereómeros enantiomericamente puros ou enantiómeros puros.

Os compostos da presente invenção são preparadas por técnicas reconhecidas na arte. Por exemplo, os compostos de fórmula (I) são preparados por reação de um ácido carboxílico ou um seu derivado de acilação, como um haleto de ácido de fórmula (VIII) com uma amina de fórmula (IX) sob condições de formação de amida:



em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Q , N , D , A e A_1 são conforme aqui anteriormente definidos, ou R_1, R_2 como um grupo de proteção de amino que é removido após a reação estar efetuada.

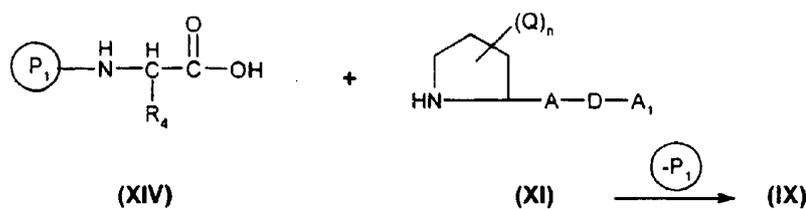
Alternativamente, um composto de fórmula (I) pode ser preparado por reação de um ácido carboxílico de fórmula (X) ou de um seu derivado de acilação, tal como haleto de ácido, e semelhantes com uma pirrolidina de fórmula (XI), sob condições de formação de amida:



As reações acima referidas são preferivelmente conduzidas sob condições eficazes. Por exemplo, se os reagentes de fórmulas (VIII) e (X) são haletos de ácido, por exemplo, então eles são feitos reagir com compostos de fórmula (IX) ou (XI), respetivamente, para formar um composto de fórmula (I). Alternativamente, o ácido de fórmulas (VIII) e (X) é feito reagir com um composto de fórmulas (IX) e (XI), respetivamente, para gerar um composto de fórmula (I) na presença de um reagente de acoplamento, tal como HOBT, HBTU e semelhantes, na presença de uma base fraca, tal como dietilamina e semelhantes.

O composto de fórmula (VIII) ou está comercialmente disponível ou é preparado por procedimentos reconhecidos na técnica.

O composto de fórmula (IX) é também preparado sob condições de formação de amida através da reação de um composto de fórmula (XIV) ou um seu derivado de acilação com um composto de fórmula (XI):

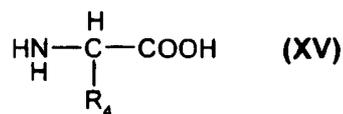


sob condições de formação de amida,
em que

P_1 é um grupo de proteção de amida, e
 R_4 , Q , n , A , D e A_1 são conforme aqui definidos.

Por exemplo, conforme aqui descrito acima, um composto de fórmula (XIV) é feito reagir com um composto de fórmula (XI) na presença de um reagente de acoplamento de péptidos conhecido na técnica, tal como HOBt, HBTU e semelhantes, na presença de um base fraca tal como dietilamina e semelhantes. Alternativamente, se o derivado de acetilação do composto de fórmula (XIV) for um haleto de ácido, por exemplo, um cloreto de ácido, então irá reagir com a amina de fórmula (XV), sem a necessidade de um agente de acoplamento para formar o composto de fórmula (I).

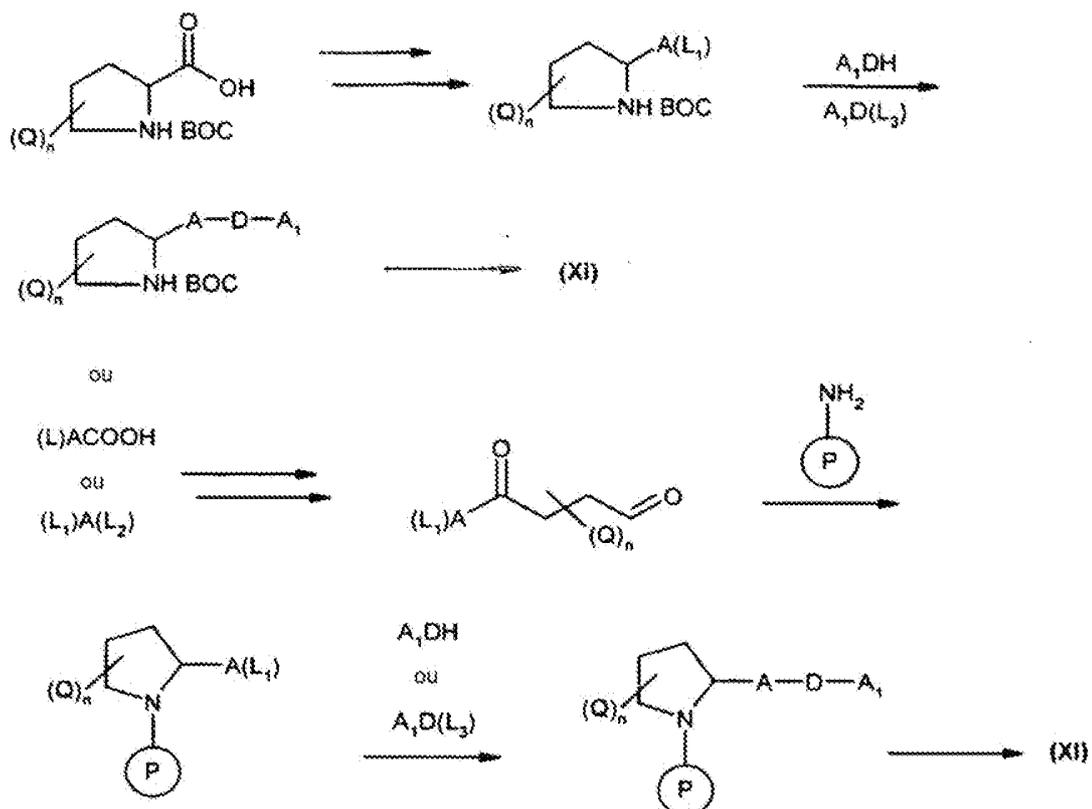
O composto de fórmula (XIV) é um aminoácido protegido e ou está comercialmente disponível ou é preparado a partir da fórmula (XV):



em que o grupo amino reage com um grupo de proteção de amino sob condições conhecidas de um perito vulgar na técnica.

O composto de fórmula (XV) ou está comercialmente disponível ou é preparado sob condições reconhecidas na técnica.

O composto de fórmula (XI) ou está comercialmente disponível ou pode ser preparado de acordo com o esquema mostrado abaixo.



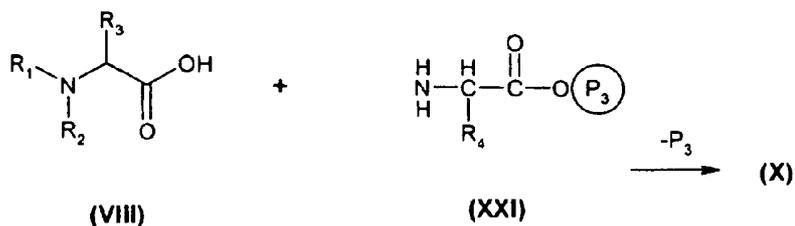
em que

A , A_1 , Q e n são conforme definidos anteriormente;

L_1 , L_2 e L_3 são grupos separáveis ou de saída, e

P é um grupo de proteção e/ou um auxiliar quiral.

O composto de fórmula (X) é preparado por meio de técnicas reconhecidas na arte. Por exemplo, o composto de fórmula (VIII) ou um seu derivado de acilação é feito reagir com um composto de fórmula (XXI) sob condições de formação de amida:



em que

R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são conforme aqui definidos, ou R_1 , R_2 como um grupo de proteção de amino que é removido após a reação ser efetuada; e

P_3 é um grupo de proteção de ácido carboxílico.

A preparação de um composto de fórmula (VIII) está descrita acima. O composto de fórmula (XXI) é derivado a partir de um composto de fórmula (XV), que também é aqui descrito anteriormente.

Cada uma das reações descritas anteriormente são preferivelmente conduzidas num solvente no qual os reagentes são solúveis, tal como cloreto de metileno, éter dietílico e semelhantes. Além disso, as reações são conduzidas a temperaturas eficazes para as reações terem lugar.

Se qualquer grupo dos reagentes for reativo sob as condições descritas, ele é protegido por um grupo de proteção conhecido na técnica, antes de se efetuarem as reações descritas acima e, em seguida, removido após a reação estar efetuada. Os grupos de proteção habitualmente utilizados nestas reações estão descritos num livro com a

referência Theodora W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nova Iorque, NY, EUA, 1981, cujo conteúdo é aqui incorporado por referência.

Conforme discutido acima, os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de doenças proliferativas. Assim, a presente invenção diz ainda respeito a um composto para utilização num método de tratamento de um animal tendo uma doença proliferativa que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmulas (I)-(VII), a um mamífero, preferivelmente um ser humano, com necessidade de tal tratamento.

O termo uma "quantidade terapêuticamente eficaz" ou seu sinónimo do composto de fórmulas (I)-(VII), conforme aqui definidas, é aquela quantidade suficiente para efetuar resultados benéficos ou desejados, incluindo resultados clínicos. Por exemplo, quando se refere a um agente que inibe a proliferação celular, uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto de fórmulas (I)-(VII) é, por exemplo, aquela quantidade suficiente para conseguir uma tal redução da proliferação de células cancerosas, em comparação com a resposta obtida na ausência (ou sem administração) do composto de fórmulas (I)-(VII).

Conforme aqui usado, e como bem entendido na técnica, "tratamento" é uma abordagem para a obtenção de resultados benéficos ou desejados, incluindo resultados

clínicos. Os resultados clínicos benéficos ou desejados podem incluir, mas sem constituir limitação, o alívio ou melhoria de um ou mais sintomas ou condições, a diminuição da extensão da doença, estado de doença estabilizado (ou seja, sem pioria), prevenção da propagação da doença, atraso ou abrandamento da progressão da doença, melhoria ou palição do estado da doença, e remissão (quer parcial quer total), quer detetável quer indetetável. "Tratamento" também pode significar o prolongamento da sobrevivência, em comparação com a sobrevivência esperada se não receber o tratamento.

"Palição" duma doença ou desordem significa que a extensão e/ou manifestações clínicas indesejáveis de uma desordem ou dum estado de doença são diminuídas e/ou o curso de tempo da progressão é abrandado ou prolongado, em comparação com o não tratamento da desordem.

O termo "modular", conforme aqui usado, inclui a inibição ou supressão de uma função ou atividade (tal como a proliferação celular), bem como o aumento de uma função ou atividade.

"Inibir" ou "suprimir" ou "reduzir" uma função ou atividade, tal como a proliferação de células cancerosas, é reduzir a função ou atividade quando comparada com as mesmas condições, exceto para uma condição ou um parâmetro de interesse, ou alternativamente, quando comparado com outras condições.

O termo "animal", conforme aqui usado, inclui todos os membros do reino animal, incluindo os seres humanos e não-humanos. O animal é preferivelmente um ser humano.

O termo "uma célula", conforme aqui usado, inclui uma pluralidade de células. A administração de um composto a uma célula inclui tratamento *in vivo*, *ex vivo* e *in vitro*.

O termo "células de cancro", conforme aqui usado, inclui todas as formas de cancro ou doença neoplásica.

Uma doença proliferativa é principalmente um tumor ou cancro e/ou qualquer metástase. Os compostos da presente invenção são particularmente úteis para o tratamento de um cancro, por exemplo, cancro da mama, cancro geniturinário, cancro do pulmão, cancro gastrointestinal, cancro epidermoide, melanoma, cancro do ovário, cancro do pâncreas, neuroblastoma, cancro da cabeça e/ou do pescoço ou cancro da bexiga, ou num sentido mais lato cancro renal, cerebral ou gástrico; em particular, (i) um tumor da mama; um tumor epidermoide, tal como um tumor epidermoide da cabeça e/ou do pescoço ou um tumor da boca; um tumor do pulmão, por exemplo, um tumor do pulmão de pequenas células ou de não pequenas células; um tumor gastrointestinal, por exemplo, um tumor colorretal; ou um tumor geniturinário, por exemplo, um tumor da próstata (especialmente um tumor da próstata hormono-refratário); (ii) uma doença proli-

ferativa que é refratária ao tratamento com outros produtos quimioterapêuticos; ou (iii) um tumor que é refratário ao tratamento com outros produtos quimioterapêuticos devido a multirresistência a fármacos.

Num sentido mais lato da invenção, uma doença proliferativa pode além disso ser uma condição hiperproliferativa tal como leucemias, hiperplasias, fibroses (especialmente pulmonar, mas também outros tipos de fibrose, tal como fibrose renal), angiogénese, psoríase, aterosclerose e proliferação do músculo liso nos vasos sanguíneos, tais como estenose ou restenose após angioplastia.

Quando um tumor, uma doença tumoral, um carcinoma ou um cancro são mencionados, também metástases no órgão ou tecido de origem e/ou em qualquer outro local, estão também implicados.

Os compostos de fórmulas (I)-(VII) seletivamente tóxicos ou mais tóxicos para as células que proliferam rapidamente do que para as células normais, particularmente em células de cancro humano, por exemplo, tumores cancerosos. Além disso, os compostos de fórmulas (I)-(VII) têm efeitos antiproliferativos significativos e promovem a diferenciação, por exemplo, paragem do ciclo celular e apoptose.

A presente invenção diz ainda respeito a um composto para utilização num método de promoção da apoptose

em células de proliferação rápida, o qual compreende o contacto das células de proliferação rápida com uma quantidade eficaz de promoção da apoptose dum composto de ocorrência não natural que se liga ao local de ligação de Smac de proteínas XIAP e/ou cIAP. Preferivelmente, o composto que não ocorre naturalmente é um composto de fórmulas (I)-(VII).

De acordo com um outro aspeto da presente invenção, é proporcionado um composto para utilização num método para modulação da proliferação celular, preferivelmente inibindo a proliferação de células compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmulas (I)-(VII) a uma célula ou animal que dele necessite. A invenção também inclui um composto de fórmulas (I)-(VII) para utilização num método para modular a proliferação de células, preferivelmente inibir a proliferação celular. A invenção inclui ainda a utilização de um composto da invenção para preparar um medicamento para modular a proliferação celular, preferivelmente inibir a proliferação celular.

Num aspeto, a presente invenção proporciona um composto para utilização num método para modulação da proliferação celular compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto das fórmulas (I)-(VII) a uma célula ou animal em necessidade da mesma. Preferivelmente, a invenção proporciona um composto para utilização num método de inibição da proliferação celular

compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto das fórmulas (I)-(VII) a uma célula ou animal que dele necessite. Em particular, o composto da invenção é útil na inibição da proliferação de células anormais, mas não das normais. As células anormais incluem qualquer tipo de célula que é causador de ou envolvido em uma doença ou condição e em que é desejável modular ou inibir a proliferação da célula anormal para tratar a doença ou condição. Exemplos de células anormais incluem células malignas ou cancerosas.

A invenção também inclui para utilização num método um composto da invenção de fórmulas (I)-(VII) para modular a proliferação de células do cancro, preferivelmente para inibir a proliferação de células de cancro. A invenção inclui ainda um composto da invenção para utilização num método para preparar um medicamento para modular a proliferação de células cancerosas, preferivelmente inibir a proliferação de células do cancro.

Foi determinado que os compostos da presente invenção de fórmulas (I)-(VII) são muito eficazes para matar células cancerosas, enquanto ao mesmo tempo não matam as células normais. Estas propriedades tornam os compostos da presente invenção extremamente úteis como agentes anticancro. De acordo com isto, numa forma de realização, a presente invenção proporciona um composto para utilização num método de inibição da proliferação de uma célula de cancro, compreendendo a administração de uma quantidade

eficaz de um composto das fórmulas (I)-(VII) a uma célula ou animal em necessidade do mesmo.

Numa forma de realização preferida, a presente invenção proporciona um composto para utilização num método de inibição da proliferação de uma célula de cancro, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção das fórmulas (I)-(VII) a uma célula ou animal com necessidade dele. A célula cancerosa tratada pode ser de qualquer tipo de cancro incluindo, mas sem constituir limitação, malignidades hematopoiéticas, incluindo uma leucemia, um linfoma, mieloma, carcinoma metastático, sarcoma, adenomas, cancros do sistema nervoso e os cancros geniturinários, ou qualquer outra transformação maligna ou qualquer outra malignidade. Conforme anteriormente mencionado, os inventores prepararam novos compostos de fórmulas (I)-(VII). De acordo com isto, a presente invenção inclui os compostos da invenção para utilização em métodos terapêuticos e composições para a modulação da proliferação celular, a sua utilização em ensaios de diagnóstico e sua utilização como ferramentas de pesquisa.

Exemplos de leucemias incluem a leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfoide crónica (LLC) e leucemia mielo-monocítica juvenil (LMMJ). Os tipos de LLA que podem ser tratados com os compostos da presente invenção incluem células que expressam uma proteína de

fusão bcr-abl, tal como células LLA Philadelphia positivas, bem como células LLA Philadelphia negativas. Exemplos de linfomas incluem linfoma de Burkitt de células-B, linfoma de Hodgkin, linfomas não-Hodgkin, incluindo o linfoma de células anaplásicas Ki-1 positivo, linfomas de células T e linfomas raros tais como os linfomas histiocíticos. Os exemplos de mielomas incluem mielomas múltiplos.

A presente invenção diz ainda respeito a um composto para utilização num método de tratamento ou de inibição de mieloma, especialmente mieloma múltiplo. O termo "mieloma", conforme aqui utilizado, refere-se a um tumor composto por células do tipo normalmente encontrado na medula óssea. O termo "mieloma múltiplo", conforme aqui usado, significa uma neoplasia maligna disseminada das células do plasma, que é caracterizada por múltiplos focos de tumor na medula óssea e secreção de um componente M (um fragmento de imunoglobulina monoclonal), associada a lesões osteolíticas generalizada, resultando em dor óssea, fraturas patológicas, hipercalcemia e anemia normocítica normocrômica. O mieloma múltiplo é incurável pela utilização de quimioterapias convencionais e de dose elevada. A invenção diz respeito a um composto para utilização num método de tratamento de um paciente com um mieloma, especialmente mieloma que é resistente à quimioterapia convencional, por administração ao paciente de uma quantidade eficaz anti-tumor de um composto de qualquer das fórmulas (I)-(VII).

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

A presente invenção também diz respeito a composições farmacêuticas que compreendem um composto das fórmulas (I)-(VII) para utilização no tratamento terapêutico (num aspecto mais amplo da invenção também profilático) ou num método de tratamento de uma doença dependente da cinase, especialmente as doenças preferidas acima mencionadas, aos compostos para a referida utilização e a preparações farmacêuticas e seu fabrico, em especial para os referidos usos.

Os compostos farmacologicamente aceitáveis da presente invenção podem estar presentes ou ser empregues, por exemplo, para a preparação de composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade eficaz de um composto das fórmulas (I)-(VII), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, como ingrediente ativo em conjunto ou em mistura com um ou mais agentes de suporte (materiais transportadores) farmacêuticamente aceitáveis, sólidos ou líquidos, inorgânicos ou orgânicos.

A invenção refere-se também a uma composição farmacêutica que é adequada para administração a um animal de sangue quente, especialmente um humano (ou a células ou linhas celulares derivadas de um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, por exemplo, linfócitos), para o tratamento de uma doença que responde à inibição da atividade de proteína-cinase, compreendendo uma quantidade

de um composto das fórmulas (I)-(VII) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, preferivelmente, que seja eficaz para a referida inibição, em conjunto com pelo menos um agente de suporte farmacêuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são aquelas para administração entérica, tal como nasal, retal ou oral, ou parentérica, tal como intramuscular ou intravenosa, a animais de sangue quente (especialmente um ser humano), que compreendem uma dose eficaz do ingrediente farmacologicamente ativo, de um composto das fórmulas (I)-(VII) ou seu sal farmacêuticamente aceitável, em associação com um agente de suporte farmacêuticamente aceitável. A dose do ingrediente ativo depende da espécie de animal de sangue quente, do massa corporal, da idade, da condição individual, dos dados farmacocinéticos individuais, da doença a ser tratada e do modo de administração.

A dose de um composto das fórmulas (I)-(VII) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável a ser administrada a animais de sangue quente, por exemplo, seres humanos de aproximadamente 70 kg de massa corporal, preferivelmente é desde aproximadamente 3 mg até aproximadamente 10 g, mais preferivelmente desde aproximadamente 10 mg até aproximadamente 1,5 g, ainda mais preferivelmente desde cerca de 100 mg até cerca de 1000 mg/pessoa/dia, dividida preferivelmente em 1-3 doses individuais que podem, por exemplo, ser do mesmo tamanho ou na forma de libertação sustentada para se obterem os resultados desejados. Habitualmente, as crianças recebem metade da dose do adulto.

As composições farmacêuticas compreendem desde aproximadamente 1% até aproximadamente 95%, preferivelmente desde aproximadamente 20% até aproximadamente 90% de um composto das fórmulas (I)-(VII). As composições farmacêuticas de acordo com a invenção pode estar, por exemplo, na forma de dose unitária, tal como na forma de ampolas, frascos, supositórios, drageias, comprimidos ou cápsulas.

As composições farmacêuticas da presente invenção são preparadas de uma maneira conhecida de per si, por exemplo, por meio de dissolução, liofilização, mistura, granulação ou processos de confeção convencionais.

Nos métodos de tratamento e composições da presente invenção, o ou os ingredientes ativos descritos aqui em detalhe são geralmente administrados para utilização oral, tópica, retal, parentérica, local, por inalação ou intracerebral, numa forma de realização da invenção, as substâncias são administradas em forma intranasal através da utilização tópica de veículos intranasais adequados, ou por vias transdérmicas, utilizando formas de adesivos para a pele transdérmicos conhecidos dos vulgares peritos naquela técnica. Para ser administrado na forma de um sistema de entrega transdérmica, a administração da dosagem será contínua em vez de intermitente ao longo do regime de dosagem. As substâncias podem também ser administradas por meio de sistema de cápsula de libertação controlada ou lenta e de outras tecnologias de entrega de fármacos.

Uma forma de administração preferida é a oral. Por exemplo, para administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, a ou as substâncias ativas podem ser combinadas com um agente de suporte inerte, farmacologicamente aceitável, não tóxico, tal como lactose, amido, sacarose, glicose, metilcelulose, estearato de magnésio, fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, manitol, sorbitol e semelhantes; para administração oral na forma líquida, as substâncias ativas orais podem ser combinadas com qualquer agente de suporte inerte, farmacologicamente aceitável, não tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, água e semelhantes. Os agentes ligantes, lubrificantes, de desintegração e agentes corantes também podem ser incorporados na forma de dosagem, se desejado ou necessário. Os ligantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais tais como glucose ou beta-lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas tais como acácia, tragacanta ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietilenoglicol, ceras e semelhantes. Os lubrificantes adequados utilizados nestas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e semelhantes. Exemplos de desintegrantes incluem amido, metilcelulose, ágar, bentonite, goma xantana e semelhantes.

As cápsulas de gelatina podem conter a substância ativa e os agentes de suporte em pó, tais como lactose, amido, derivados de celulose, estearato de magnésio, ácido

esteárico e semelhantes. Os agentes de suporte e diluentes semelhantes podem ser utilizados para fazer comprimidos por compressão. Os comprimidos e as cápsulas podem ser fabricados como produtos de libertação sustentada para proporcionar a libertação contínua de ingredientes ativos ao longo de um período de tempo. Os comprimidos podem ser revestidos com açúcar ou revestidos com filme para mascarar qualquer sabor desagradável e proteger o comprimido da atmosfera, ou com revestimento entérico para desintegração seletiva no trato gastrointestinal. As formas de dosagem líquidas para administração oral podem conter agentes corantes e aromatizantes para aumentar a aceitação pelo paciente.

Água, um óleo adequado, salina, dextrose aquosa e soluções de açúcares e glicóis relacionados, tais como propilenoglicol ou polietilenoglicóis, podem ser utilizados como agentes de suporte para soluções parentéricas. Estas soluções também preferíveis contêm um sal solúvel em água do ingrediente ativo, agentes estabilizantes adequados e, se necessário, substâncias tampão. Os agentes estabilizantes adequados incluem agentes antioxidantes, tais como bissulfato de sódio, sulfito de sódio e ácido ascórbico, quer sozinhos quer combinados, ácido cítrico e seus sais e EDTA de sódio. As soluções parentéricas podem também conter conservantes, tais como cloreto de benzalcônio, metil ou propil-parabeno e clorobutanol.

O ingrediente ativo aqui descrito em pormenor também pode ser administrado na forma de sistemas de entrega de lipossomas, tais como pequenas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares e resíduos multilamelares. Os lipossomas podem ser formados a partir de uma variedade de fosfolípidos, tais como colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas e semelhantes.

Conforme aqui mencionado anteriormente, a presente invenção é dirigida a novos compostos de fórmulas (I)-(VII) ou seus sais farmacologicamente aceitáveis. De acordo com isto, a presente invenção inclui o composto da invenção para utilização em métodos terapêuticos e composições para a modulação da proliferação celular, o seu uso em ensaios de diagnóstico e sua utilização como ferramentas de pesquisa.

Os compostos de fórmulas (I)-(VII) aqui descritas detalhadamente podem também ser acoplados com polímeros solúveis que são agentes de suporte de fármacos tornados alvos. Exemplos de tais polímeros incluem polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli-hidroxi-propil-metacrilamida-fenol, poli-hidroxi-etil-aspartamida-fenol ou óxido de polietileno-polilisina substituídos com resíduos de palmitoílo. As substâncias ingredientes ativos também podem ser acopladas a polímeros biodegradáveis úteis para se conseguir a libertação controlada de um fármaco. Os polímeros adequados incluem ácido polilático, ácido poliglicólico,

cólico, copolímeros de ácido polilático e poliglicólico, poli-épsilon-caprolactona, ácido poli-hidroxitbutírico, poliortoésteres, poliacetais, polidi-hidropiranos, policianoacrilatos e copolímeros de bloco de ligação cruzada ou anfipáticos de hidrogéis. As substâncias podem também ser fixadas a polímeros rígidos e outras estruturas tais como fulerenos ou Buckeyballs.

As composições farmacêuticas adequadas para administração contêm cerca de 1-1500 mg de compostos de fórmulas (I)-(VII) por unidade. Nestas composições farmacêuticas, o ingrediente ativo estará normalmente presente numa quantidade de cerca de 0,5-95% numa base ponderal com base no peso total da composição.

Os agentes de suporte farmacêuticos adequados e os métodos de preparação de formas de dosagem farmacêutica são descritos em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, um texto de referência padrão na técnica de formulação de fármacos.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados isoladamente ou em combinação com outros agentes anticâncer, tais como compostos que inibem a angiogénese tumoral, por exemplo, os inibidores de protease, inibidores da cinase recetora fator de crescimento epidérmico, inibidores da cinase recetora fator de crescimento endotelial vascular e semelhantes; fármacos citotóxicos, tais

como antimetabolitos, tipo antimetabolitos análogos de purina e pirimidina; agentes antimitóticos tais como fármacos estabilizantes de microtúbulos e alcaloides anti-mitóticos; complexos de coordenação de platina; antibióticos antitumorais; agentes de alquilação, tais como mostardas de azoto e nitrosoureas; agentes endócrinos, tais como, adrenocorticosteroides, androgénios, antiandrogénios, estrogénios, antiestrogénios, inibidores de aromatase, agonistas de hormona de libertação de gonadotropina e análogos de somatostatina e compostos que têm como alvo uma enzima ou um recetor que é sobre-expresso e/ou de outro modo envolvido num caminho metabólico específico que é regulado na célula tumoral, por exemplo, inibidores de ATP e GTP-fosfodiesterase, inibidores da histona-desacetilase, inibidores da proteína-cinase, tais como inibidores de serina, treonina e tirosina-cinase, por exemplo, proteína tirosina-cinase de Abelson e os vários fatores de crescimento, os seus recetores e inibidores de cinase, tais como, inibidores da cinase recetora fator de crescimento epidérmico, inibidores da cinase recetora fator de crescimento endotelial vascular, inibidores do fator de crescimento de fibroblastos, inibidores do recetor do fator de crescimento tipo insulina e inibidores da cinase recetora do fator de crescimento derivadas de plaquetas e semelhantes; inibidores da metionina aminopeptidase, inibidores de proteassoma, e inibidores da ciclo-oxigenase, por exemplo, inibidores de ciclo-oxigenase-1 ou -2.

COMBINAÇÕES

Um composto das fórmulas (I)-(VII) ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis também pode ser utilizado com vantagem em combinação com outros agentes antiproliferativos. Tais agentes antiproliferativos incluem, mas sem constituir limitação, inibidores da aromatase, antiestrogénios, inibidores da topoisomerase I, inibidores topoisomerase II, agentes ativos microtubulares, agentes alquilantes, inibidores de histona-desacetilase, compostos que induzem processos de diferenciação celular, inibidores de ciclo-oxigenase, inibidores de MMP, inibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compostos de platina, compostos que têm como alvo/que diminuem a atividade de uma proteína ou cinase de lípidos e outros compostos antiangiogénicos, bisfosfonatos, compostos que têm como alvo, diminuem ou inibem a atividade de uma proteína ou fosfatase de lípido, agonistas de gonadotrelina, antian-drogénios, inibidores da metionina-aminopeptidase, bisfosfonatos, modificadores da resposta biológica, anticorpos antiproliferativos, inibidores de heparanase, inibidores de isoformas oncogénicas de Ras, inibidores de telomerase, inibidores de proteassoma, agentes utilizados no tratamento de malignidades hematológicas, compostos que têm como alvo, diminuem ou inibem a atividade de Flt-3, inibidores de Hsp90, temozolomida (TEMODAL®) e leucovorina.

Um composto de fórmula (I) também podem ser utilizados com vantagem em combinação com processos tera-

pêuticos conhecidos, por exemplo, a administração de hormonas ou especialmente por radiação.

Um composto de fórmula (I) pode em particular ser utilizado como um radiosensibilizador, especialmente para o tratamento de tumores que exibem baixa sensibilidade a radioterapia.

Por "combinação", pretende-se significar ou uma combinação fixa numa forma unitária de dosagem, ou um kit de partes para a administração combinada em que um composto da fórmula (I) e um parceiro de combinação podem ser administrados independentemente ao mesmo tempo ou separadamente em intervalos de tempo que permitem especialmente que os parceiros de combinação mostram um efeito cooperativo, por exemplo, sinérgico, ou qualquer sua combinação.

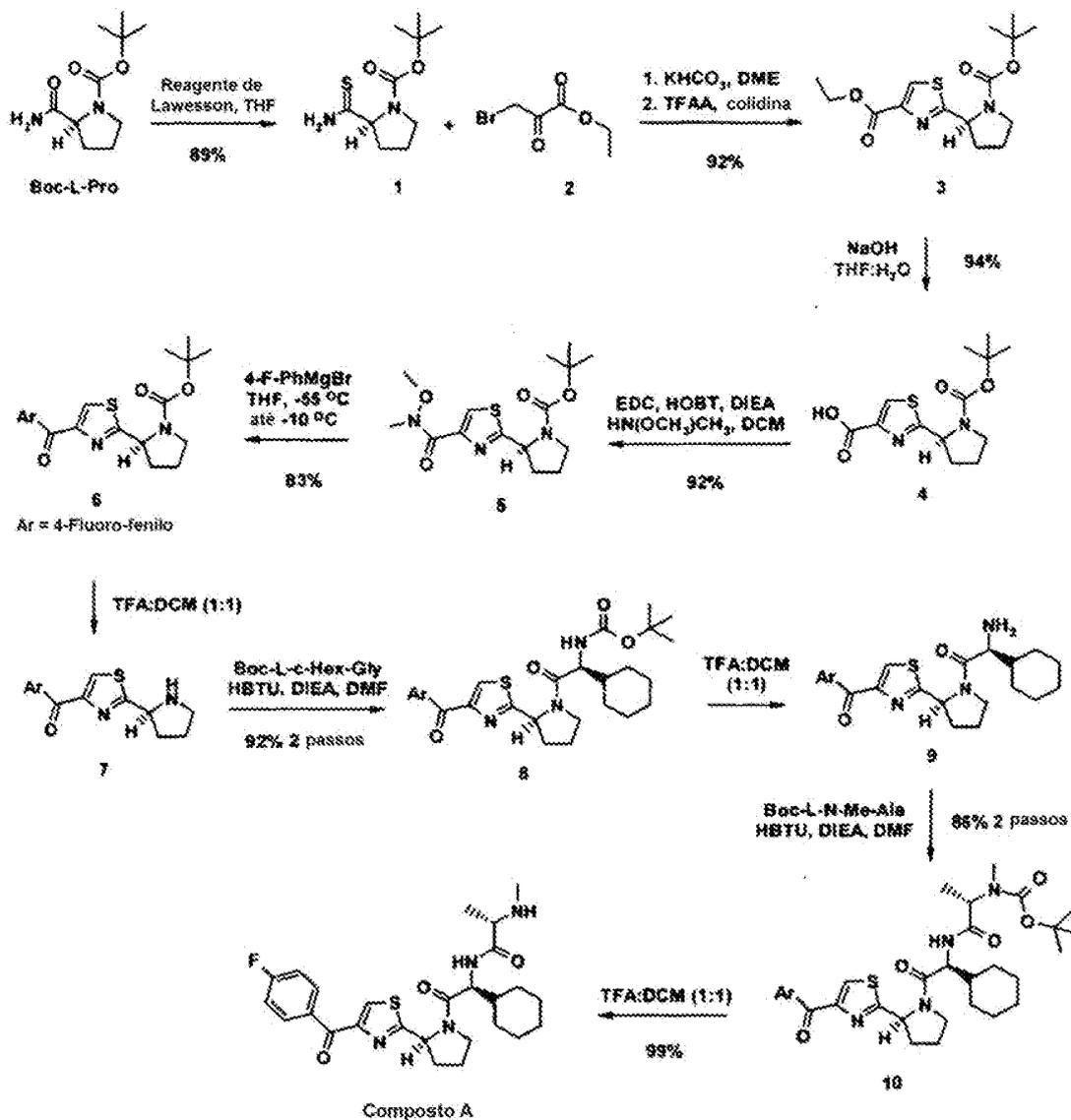
EXEMPLOS

Os exemplos seguintes destinam-se a ilustrar, mas não a limitar ainda mais, a invenção.

EXEMPLO 1

**(S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-
-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-
-propionamida**

O composto do título, daqui em diante Composto A, é preparado através do seguinte esquema de reação:



Passo 1: Tioamida (1)

Reagente de Lawesson (13,9 g, 34 mmol, 0,70 eq) é adicionado em porções (3x4,6 g) durante 20 minutos a uma solução de Boc-L-Pro (10,5 g, 49 mmol, 1 eq) em 70 mL de THF a 23 °C. A mistura amarela turva resultante é agitada vigorosamente durante 5 horas, em seguida é concentrada até um sólido amarelo claro. Este resíduo é repartido entre acetato de etilo (300 mL) e uma solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado (500 mL). A fase orgânica é separada

e a fase aquosa é ainda extraída com acetato de etilo (2×500 mL). As fases orgânicas são combinadas, lavadas com água salgada (500 mL), e seca sobre sulfato de sódio anidro. A solução seca é filtrada e concentrada até um sólido amarelo claro. Este sólido é triturado com diclorometano (2×20 mL) produzindo a desejada tioamida **1** na forma dum sólido branco fofo (10 g, 89%).

Passo 2: Tiazole (3)

Bromopiruvato de etilo (**2**) (23,8 mL, 189 mmol, 3 eq) é adicionado gota a gota através de uma seringa a uma mistura da tioamida (**1**) (14,5 g, 63,0 mmol, 1 eq) e bicarbonato de potássio (50,5 g, 504 mmol, 8 eq) em 315 mL de dimetoxietano a 23 °C. A mistura tornou-se amarela com a adição que ficou completa em 5 minutos. A mistura resultante é agitada vigorosamente durante 25 minutos, em seguida é arrefecida até 0 °C. Uma mistura pura de anidrido trifluoroacético (TFAA) (8,8 mL, 63 mmol, 1 eq) e colidina (13,5 mL, 102 mmol, 1,6 eq) é adicionada gota a gota através de uma cânula à mistura amarela preparada acima a 0 °C. Após esta adição, mais três porções adicionais de TFAA puro (8,8 mL, 63 mmol, 1 eq) e colidina (13,5 mL, 102 mmol, 1,6 eq) são preparadas e adicionadas em sequência gota a gota através de uma cânula para a mistura de reação amarela a 0 °C. A mistura amarela resultante é agitada vigorosamente a 0 °C durante 3 horas, em seguida água (1000 mL) é adicionada. A solução resultante é extraída com diclorometano (2×500 mL). As fases orgânicas são combinadas,

lavadas com uma solução aquosa de HCl 0,5 N (500 mL), lavada com água salgada (500 mL) e seca sobre sulfato de sódio anidro. A solução seca é filtrada e concentrada até um sólido amarelo claro. Este sólido é purificado por cromatografia em coluna "flash" (acetato de etilo:hexanos 1:9 a 2:3) proporcionando um sólido amarelo claro. A trituração deste sólido com éter (20 mL) proporcionou o tiazole (**3**) na forma dum sólido branco (19 g, 92%).

Passo 4: Ácido (4)

Uma solução de tiazole (**3**) (5 g, 15,3 mmol, 1 eq) em tetra-hidrofurano (40 mL) é adicionada a uma solução de hidróxido de sódio (3,68 g, 91,9 mmol, 6 eq) em água (40 mL) a 23 °C. A mistura resultante é agitada vigorosamente a 23 °C durante 3 horas e em seguida é concentrada até 20 mL. A mistura concentrada é arrefecida até 0 °C e o pH é ajustado para 3 por adição gota a gota de uma solução concentrada de HCl. O sólido branco é recolhido por filtração, para se obter o ácido carboxílico (**4**) desejado na forma dum sólido branco (4,3 g, 94%).

Passo 5: Amida de Weinreb (5)

HBTU (21 g, 55,5 mmol, 1,5 eq) é adicionado a uma solução do ácido (**4**) (11 g, 37 mmol, 1 eq) em DMF (100 mL) a 23 °C. A mistura resultante é arrefecida a 0 °C. DIEA (32,2 mL, 185 mmol, 5 eq) e *N,O*-dimetil-hidroxilamina (4,33 g, 44,4 mmol, 1,2 eq) são adicionados em sequência à

mistura de reação preparada acima a 0 °C. A mistura resultante é deixada a agitar a 0 °C durante 1 hora e em seguida a 23 °C durante 3 horas. A reação é depois concentrada até um óleo castanho. Este resíduo é repartido entre acetato de etilo (500 mL) e água (1 L). A fase orgânica é separada e a fase aquosa é ainda extraída com acetato de etilo (2×500 mL). As fases orgânicas são combinadas, lavadas com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (500 mL), lavada com solução a 5% de ácido cítrico (500 mL), lavada com água salgada (500 mL) e seca sobre sulfato de sódio anidro. A solução seca é filtrada e concentrada até um sólido amarelo claro. Este sólido é purificado por cromatografia em coluna "flash" (acetato de etilo:hexanos 1:9-9:1) proporcionando a amida de Weinreb (5) na forma dum sólido amarelo claro (11,1 g, 92%).

Passo 6: Cetona (6)

Brometo de 4-fluorofenil-magnésio (0,8 M em THF, 27,5 mL, 22 mmol, 3 eq) é adicionado gota a gota através de uma seringa a uma solução da amida de Weinreb (5) (2,5 g, 7,32 mmol, 1 eq) em THF (70 mL) a -55 °C (gelo seco/banho de isopropanol). A mistura é agitada a -55 °C durante 1 hora, em seguida uma porção adicional de brometo de 4-fluorofenil-magnésio (0,8 M em THF, 27,5 mL, 22 mmol, 3 eq) é adicionada para levar a reação até ao fim. A mistura resultante é deixada aquecer até -10 °C durante 2 horas e foi agitada a essa temperatura durante um período

adicional de 30 minutos. A mistura é então arrefecida até - 55 °C e solução saturada de cloreto de amônio (50 mL) é adicionada gota a gota através de uma seringa. A mistura foi repartida entre água (1 L) e acetato de etilo (250 mL). A fase orgânica é separada e a fase aquosa é ainda extraída com acetato de etilo (2×250 mL). As fases orgânicas são combinadas, lavadas com água salgada (500 mL) e secas sobre sulfato de sódio anidro. A solução seca é filtrada e concentrada até um óleo amarelo claro. Este óleo é purificado por cromatografia em coluna "flash" (acetato de etilo:hexanos 1:9 até 3:7) proporcionando a cetona (**6**) na forma de um óleo límpido (2,3 g, 83%).

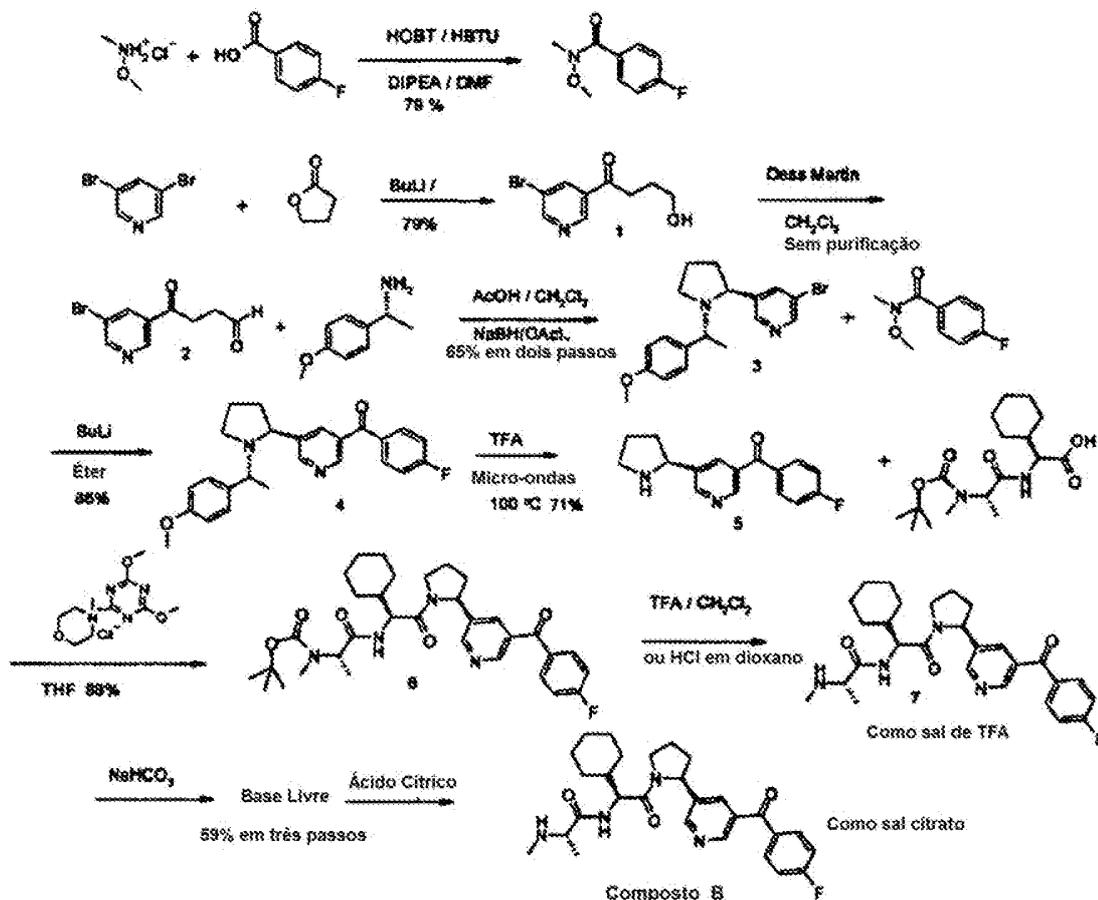
O resto da síntese segue os procedimentos que foram revelados em WO 05/097791 que foi publicada em 20 de outubro de 2005, resultando no Composto A: MS ESI 501,23 (M+H)⁺.

Exemplos de Referência 2-31

EXEMPLO 2

**(S)-N-[(S)-Ciclo-hexil-(etil-{(S)-1-[5-(4-fluoro-benzoil)-
-piridin-3-il]-propil}-carbamoil)-metil]-2-metilamino-
-propionamida**

O composto mencionado em título, daqui em diante referido como Composto B, é preparado através do seguinte esquema de reação:



Passo 1: 1-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-hidroxi-butan-1-ona

(1)

A uma solução de 3,5-dibromopiridina (20,0 g, 84,4 mmol) em 300 mL de éter a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, é adicionado BuLi (30,4 mL, 75,96 mmol, 2,5 M em hexano), lentamente (mantendo T interna $< -65\text{ }^{\circ}\text{C}$). Após agitação a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora, γ -butirolactona (10,9 g, 126,6 mmol) é adicionada lentamente (mantendo T interna $< -65\text{ }^{\circ}\text{C}$). Após agitação a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas, a mistura de reação é aquecida a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e extinta com 100 mL de água e extraída com $2 \times 150\text{ mL}$ de éter. As camadas orgânicas combinadas são concentradas e purificadas por cromatografia (CH_2Cl_2 95%, EtOAc 5%) para

dar 1-(5-bromo-piridin-3-il)-4-hidroxi-butan-1-ona (1) (14,7 g, rendimento de 79%) na forma de um líquido amarelo pálido.

Passo 2: 4-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-oxo-butiraldeído (2)

A uma solução de 1-(5-bromo-piridin-3-il)-4-hidroxi-butan-1-ona (1) (5,0 g, 20,5 mmol) em 90 mL de CH₂Cl₂ a 25 °C, é adicionada uma solução de periodinano de Dess-Martin (9,6 g, 22,5 mmol) em 70 mL de CH₂Cl₂ lentamente. Após agitação a 25 °C durante 20 minutos, a mistura de reação é diluída com 200 mL de éter (uma grande quantidade de sólidos brancos precipita da solução) e arrefecida por banho de gelo seco-acetona. O sólido é filtrado e descartado. O filtrado é concentrado. O resíduo é diluído com 100 mL de éter e arrefecido por banho de gelo seco-acetona e o precipitado foi removido por filtração. O filtrado é concentrado para dar 6,2 g de 4-(5-bromo-piridin-3-il)-4-oxo-butiraldeído (2) na forma de um óleo castanho claro que se transformou num sólido castanho pálido após ter arrefecido até 0 °C, sem purificação adicional para o passo de reação seguinte.

Passo 3: 3-Bromo-5-{(S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-piridina (3)

A uma solução de 4-(5-bromo-piridin-3-il)-4-oxo-butiraldeído (2) (cru proveniente do Passo 2, 20,5 mmol) em 150 mL de CH₂Cl₂ a -70 °C, são adicionados 3,5 mL de ácido acético e triacetoxi-hidretoborato de sódio (10,2 g,

48,0 mmol) e em seguida *R*-(+)-1-(4-metoxifenil)etilamina (3,9 g, 26,0 mmol) lentamente com agitação. Após agitação a -70 °C durante 1 hora, a mistura de reação é aquecida até à temperatura ambiente. Após agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura de reação foi diluída com 200 mL de CH₂Cl₂, e lavada com uma solução de 50 mL de água e 20 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e 2x100 mL de água. Após concentração, o produto cru (dr = 86:14 por análise de HPLC) é purificado por cromatografia em coluna "flash" (CH₂Cl₂ 95%, EtOAc 5%) para dar 3-bromo-5-{(*S*)-1-[(*R*)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-piridina (**3**) (4,7 g, rendimento de 65% em dois passos) na forma de um líquido viscoso castanho claro.

Passo 4a: 4-Fluoro-*N*-metoxi-*N*-metil-benzamida (4a)

A uma solução de ácido 4-fluorobenzóico (6,8 g, 48,57 mmol) em 100 mL de DMF à temperatura ambiente, é adicionada di-isopropiletilamina (25,3 mL, 145,7 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 20 minutos, HOBT (7,22 g, 53,43 mmol), HBTU (20,26 g, 53,43 mmol) e hidrocloreto de *N,O*-dimetil-hidroxilamina (5,69 g, 58,29 mmol) são adicionados à solução reacional. Após agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, a solução reacional é diluída com 200 mL de EtOAc e lavada com 4x50 mL de água. As camadas orgânicas combinadas são concentradas e purificadas por cromatografia "flash" em coluna (hexano a 70%, EtOAc a 30%) para se obter 4-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metil-benzamida (**4a**) (7,0 g, rendimento de 79%).

Passo 4: (4-Fluoro-fenil)-(5-((S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-piridin-3-il)-metanona (4)

A uma solução de 3-bromo-5-((S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-piridina (**3**) (6,0 g, 16,6 mmol) em 100 mL de éter a -73 °C, é adicionada uma solução de butil-lítio (7,3 mL, 18,3 mmol, 2,5 M em hexano), lentamente (mantendo T interna < -70 °C). Após agitação a -73 °C durante 30 minutos, uma solução de 4-fluoro-N-metoxi-N-metil-benzamida (**4a**) (4,56 g, 24,9 mmol) em 15 mL de éter é adicionada lentamente (mantendo T interna < -70 °C). Após agitação a -70 °C durante 1,5 horas, a reação é extinta por adição de 20 mL de água e aquece-se até à temperatura ambiente com agitação. A mistura resultante é diluída com 100 mL de EtOAc e lavada com 2x30 mL de água. A camada orgânica é concentrada e purificada por cromatografia em coluna "flash" (CH₂Cl₂ 95%, EtOAc 5%) para dar (4-fluoro-fenil)-(5-((S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-piridin-3-il)-metanona (**4**) (6,4 g, rendimento de 86%) na forma dum líquido viscoso castanho claro.

Passo 5: (4-Fluoro-fenil)-((S)-5-pirrolidin-2-il-piridin-3-il)-metanona (5)

Uma solução de (4-fluoro-fenil)-(5-((S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-piridin-3-il)-metanona (**4**) (3,3 g, 8,17 mmol) em 5 mL de TFA é aquecida a 100 °C num reator de micro-ondas durante 30 minutos. A

solução resultante é concentrada para remover o TFA. O resíduo é diluído com 100 mL de CH₂Cl₂ e basificada por lavagem com 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica é concentrada e purificada por cromatografia em coluna "flash" (gradiente de CH₂Cl₂ 100% a CH₂Cl₂ 80%:MeOH 20% em 30 minutos) para dar 4-fluoro-fenil)-((S)-5-pirrolidin-2-il-piridin-3-il)-metanona (**5**) (1,57 g, rendimento de 71%) na forma dum líquido viscoso castanho claro.

Passo 6: Éster de *terc*-butilo do ácido (S)-1-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil)-etil]-metil-carbâmico (6)

A uma solução de 4-fluoro-fenil)-((S)-5-pirrolidin-2-il-piridin-3-il)-metanona (2,57 g, 9,5 mmol) e ácido (S)-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-propionil-amino]-ciclo-hexil-acético (**5**) (3,58 g, 10,5 mmol) em 75 mL de THF a 0 °C, é adicionado hidrato de cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-4-metil-morfolínio (2,97 g, 10,7 mmol) numa porção. Após agitação a 20 °C durante 2 horas, a mistura de reação é diluída com 100 mL de EtOAc e lavada com 3x20 mL de água. Após concentração, o produto cru é purificado por cromatografia em coluna "flash" (CH₂Cl₂ 95%, 5% de MeOH) para dar éster de *terc*-butilo do ácido (S)-1-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil)-etil]-metil-carbâmico (**6**) (5,0 g, rendimento de 88%) na forma dum sólido amarelo pálido.

Passo 7: Di-hidrotrifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida (7)

A uma solução de éster de *terc*-butilo do ácido (S)-1-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil)-etil]-metil-carbâmico (**6**) (4,78 g, 8,05 mmol) em 3 mL de CH₂Cl₂ a -20 °C, são adicionados 10 mL de TFA (pré-arrefecido até -20 °C) lentamente. Após agitação a 0 °C durante 30 minutos, a mistura de reação é concentrada para remover o TFA, tanto quanto possível, à temperatura ambiente sob alto vácuo. O produto cru é purificado por HPLC de inversão de fases (coluna: Waters Sunfire, 50x50 mm; fase móvel: gradiente de CH₃CN 25%:H₂O 75% com TFA 0,1% até CH₃CN 45%:H₂O 55% com TFA 0,1% durante 8 minutos; velocidade de fluxo 65 mL/minuto; detetor: UV 215 nm) para dar di-hidrotrifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida (**7**) (3,4 g, 4,70 mmol, 58% com base no 2 sal de TFA) na forma dum sólido vítreo incolor.

Um procedimento alternativo para a desproteção de Boc do Composto B emprega HCl em dioxano em vez de TFA: 3,38 g do produto acoplado dipeptídeo é dissolvido em 50 mL de CH₂Cl₂ a -30 °C. 8 mL de HCl em dioxano (4,0 M) foi

adicionado lentamente e a reação foi agitada a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. O banho foi em seguida removido e a reação foi aquecida até à temperatura ambiente ao longo de 2 horas. Por LC/MS, a reação ficou completa em 2,5 horas. Evaporar o solvente até à secura para obter um óleo, o qual é em seguida purificado em HPLC. O rendimento é de 70-81%.

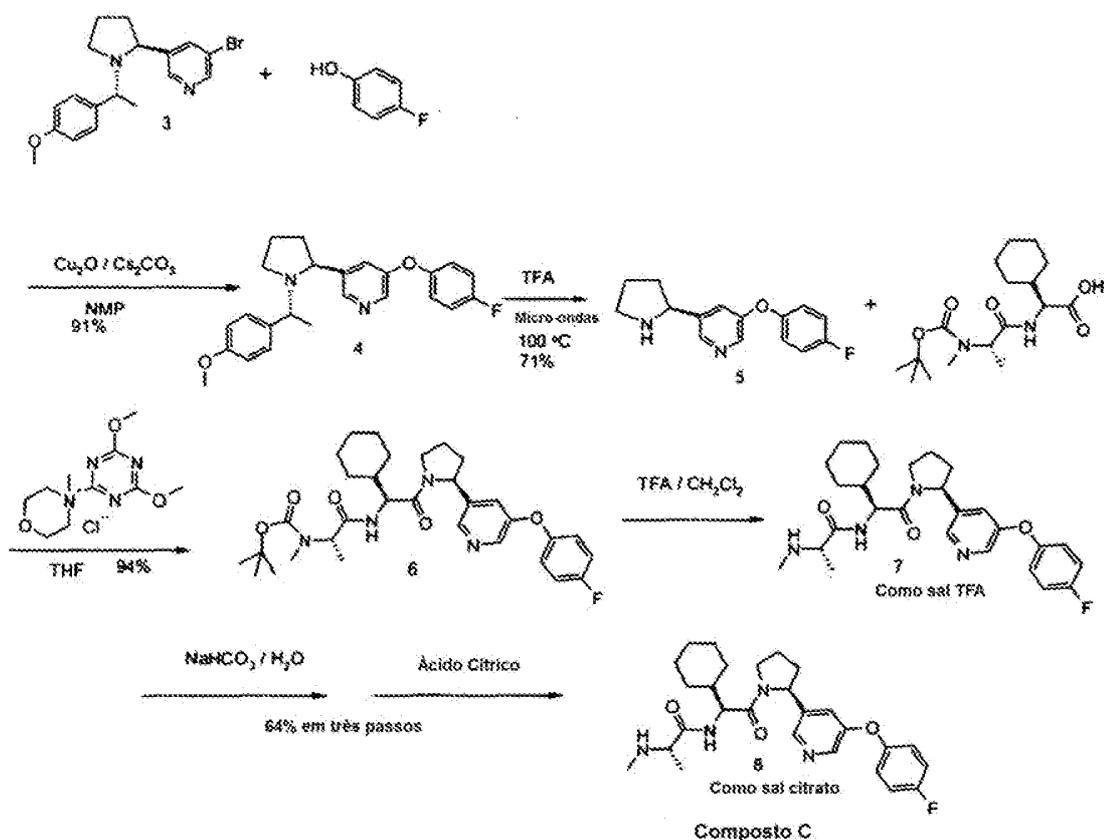
Passo 8: Citrato de (S)-N-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida (Composto B)

O sal de TFA, di-hidrotrifluoroacetato de (S)-N-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida (**7**) (3,4 g) é dissolvido em 50 mL de CH_2Cl_2 e basificado por bicarbonato de sódio saturado até $\text{pH} = 8$. A solução de base livre é lavada com 2x5 mL de água e seca sobre sulfato de sódio, e é concentrada para dar (S)-N-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida (2,37 g, 4,80 mmol), que é dissolvida numa solução de ácido cítrico (901 mg, 4,80 mmol) em 200 mL de água. A solução foi seca em secador por congelação para dar citrato de (S)-N-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida, Composto B, (3,23 g, rendimento de 59% em três passos a partir do composto 6) na forma de um sólido amarelo claro. MS ESI 495,27 (M+H)⁺.

EXEMPLO 3

(S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-fenoxi)-
-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-
-propionamida

O composto mencionado em título, daqui em diante o Composto C, pode ser preparado pela reação seguinte:



Passo 1: 3-(4-Fluoro-fenoxi)-5-((S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-
-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-piridina (4)

A mistura de 3-bromo-5-((S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-
-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-piridina (3) (2,0 g, 5,54
mmol), 4-fluorofenol (3,1 g, 27,7 mmol), óxido de cobre

(0,5 g, catalisador) e carbonato de césio (5,4 g, 16,6 mmol) em 10 mL de 1-*N*-metil-2-pirrolidinona é aquecida a 190 °C num reator de micro-ondas durante 30 minutos. A solução de reação é diluída com 150 mL de EtOAc e filtrada através de Celite. O filtrado é lavado com 4x30 mL de água. A camada orgânica é concentrada e purificada por cromatografia "flash" em coluna (hexano 100% a hexano 60% e EtOAc 40% (por gradiente em 20 minutos)), para dar 3-(4-fluoro-fenoxi)-5-((*S*)-1-((*R*)-1-(4-metoxi-fenil)-etil)-pirrolidin-2-il)-piridina (**4**) (1,98 g, rendimento de 91%) na forma dum líquido viscoso amarelo claro.

Passo 2: 3-(4-Fluoro-fenoxi)-5-(*S*)-pirrolidin-2-il-piridina (5**)**

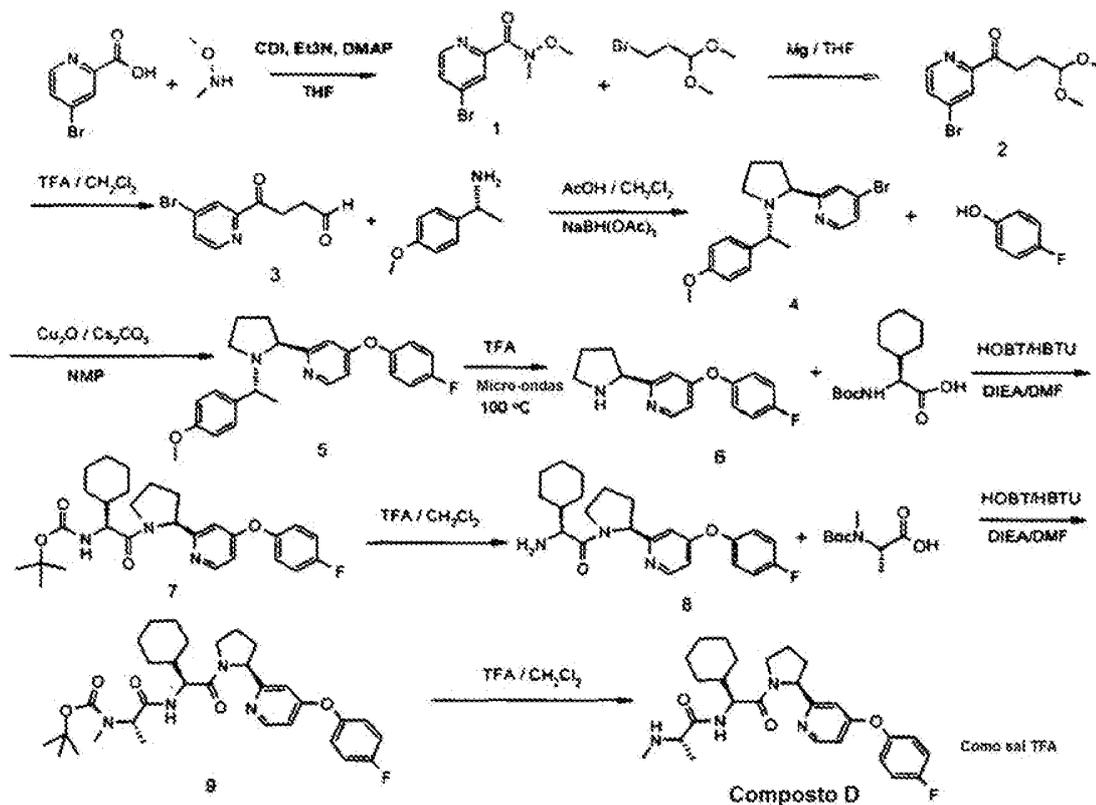
Uma solução de 3-(4-fluoro-fenoxi)-5-((*S*)-1-((*R*)-1-(4-metoxi-fenil)-etil)-pirrolidin-2-il)-piridina (**4**) (1,98 g, 5,05 mmol) em 5 mL de TFA é aquecida a 100 °C num reator de micro-ondas durante 20 minutos. A solução resultante é concentrada para remover o TFA. O resíduo é diluído com 20 mL de CH₂Cl₂ e basificado por lavagem com 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica é concentrada e purificada por cromatografia em coluna "flash" (CH₂Cl₂ 100% a CH₂Cl₂ 95%:MeOH 5%) para dar 3-(4-fluoro-fenoxi)-5-(*S*)-pirrolidin-2-il-piridina (**5**) (923 mg, rendimento de 71%) na forma dum sólido amarelo pálido.

Para o resto da síntese do Composto C, MS ESI 483,27 (M+H)⁺, seguir os procedimentos correspondentes utilizados no Exemplo 2.

EXEMPLO 4

**(S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-{(S)-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-
-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-
-propionamida**

O composto mencionado em título, daqui em diante o Composto D, pode ser preparado pelo seguinte esquema de reação:



Passo 1: Metoxi-metil-amida do ácido 4-bromo-piridina-2-carboxílico (1)

A uma solução comercialmente disponível de ácido 4-bromopicolínico (10,0 g, 49,5 mmol) em 200 mL de THF anidro à temperatura ambiente é adicionado hidrocloreto de

N,O-hidroxilamina (4,83 g, 49,5 mmol), trietilamina (6,9 mL, 49,5 mmol), carbonildi-imidazole (CDI) (12,0 g, 74,3 mmol) e *N,N*-Dimetilamino-piridina (DMAP) (20 mg, 0,16 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 4 horas, é tomada uma alíquota e injetada em LC-MS para verificar o progresso da reação. Após o completamento da reação, a mistura reacional é extinta com 100 mL de água e extraída com 2x150 mL de acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas são concentradas e purificadas por cromatografia (hexanos 95%, EtOAc 5% gradiente de passos) para dar metoxi-metil-amida do ácido 4-bromo-piridina-2-carboxílico (**1**) na forma de um óleo amarelo espesso (10,4 g, rendimento de 86%), MS ES⁺ 247,02.

**Passo 2: 1-(4-Bromo-piridin-2-il)-4,4-dimetoxi-butan-1-ona
(2)**

A uma solução de (**1**) (8,86 g, 36,2 mmol) em 250 mL de THF anidro num balão de fundo redondo seco à chama de 3 tubuladuras a -70 °C (banho de acetona-gelo seco), adiciona-se lentamente o reagente de Grignard preparado a partir de acetal dimetílico do bromopropionaldeído (16,5 g, 90,4 mmol) e espiras de Mg (4,39 g, 181 mmol) em THF anidro (250 mL), mantendo a temperatura interna a cerca de -68 °C até -70 °C. Após agitação a -70 °C durante 2 horas, a mistura de reação é diluída com 200 mL de água com o banho de gelo seco removido. A mistura é vertida para um funil de separação e a mistura é extraída 3 vezes com acetato de etilo (150 mL). As camadas orgânicas são

combinadas e secas sobre Na_2SO_4 e o solvente evaporado deixando um óleo amarelo espesso (11 g, 100% de rendimento bruto, MS ES 258,02).

Passo 3: 4-(4-Bromo-piridin-2-il)-4-oxo-butiraldeído (3)

A uma solução de 1-(4-bromo-piridin-2-il)-4,4-dimetoxi-butan-1-ona (**2**) (cru do *Passo 2*, 11 g, 38,2 mmol) em 100 mL de CH_2Cl_2 à temperatura ambiente, é adicionado ácido trifluoroacético (10,9 g, 95,4 mmol) e a mistura de reação é agitada durante a noite. A reação é concentrada, o resíduo dissolvido em acetato de etilo (150 mL) e lavado com água 3 vezes. As camadas orgânicas são combinadas, secas sobre Na_2SO_4 e o solvente é evaporado. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna "flash" (EtOAc 30% em hexanos) para dar 4-(4-bromo-piridin-2-il)-4-oxo-butiraldeído (**3**) na forma de um óleo amarelo. (4,16 g, 45%): MS ES^+ 244,04.

Passo 4: 4-Bromo-2-[(1S,2S)-1-[1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridina (4)

A uma solução de 4-(4-bromo-piridin-2-il)-4-oxo-butiraldeído (**3**) (720 mg, 2,97 mmol) em CH_2Cl_2 a $-70\text{ }^\circ\text{C}$, é adicionado ácido acético (8,93 mg, 0,15 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,58 g, 7,44 mmol) e (R)-(+)-1-(4-metoxifenil)etilamina (540 mg, 3,6 mmol). A mistura de reação é agitada a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora, depois aquecida até à temperatura ambiente por remoção do banho de gelo e deixada em agitação durante mais 2 horas. A mistura de reação é extinta pela adição de água (25 mL) é lavada com 4x20 mL de água. As camadas

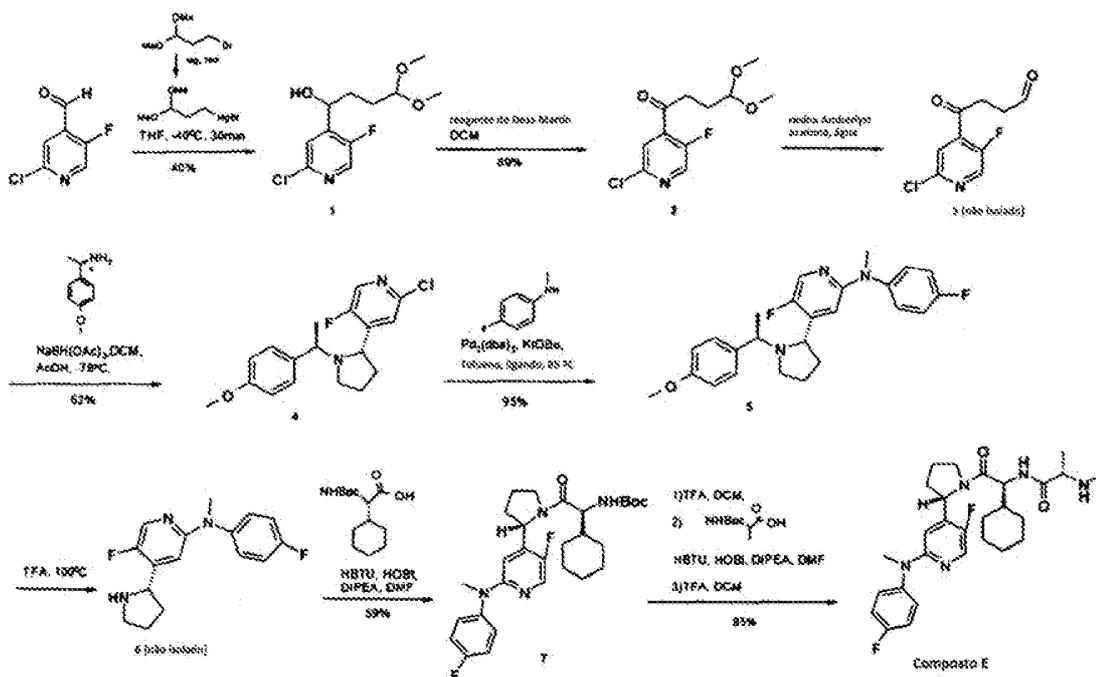
orgânicas combinadas são concentradas e purificadas por cromatografia "flash" em coluna (hexano 70%, EtOAc 30%) para se obter 4-bromo-2-((1*S*,2*S*)-1-[1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-piridina (**4**) (386 mg, 36% de rendimento) como um sólido amarelo: MS ES⁺ 363,10.

Para o resto da síntese do Composto D, MS ESI 483,27 (M+H)⁺, seguir os procedimentos correspondentes usados na síntese dos Exemplos 1 e 3.

EXEMPLO 5

**(*S*)-*N*-[(*S*)-Ciclo-hexil-2-((*S*)-2-(5-fluoro-2-[4-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-
-etil]-2-metilamino-propionamida**

O composto mencionado em título, daqui em diante o Composto E, é preparado pelo seguinte esquema de reação:



**1-(2-Cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4,4-dimetoxi-
-butano-1-ol (1)**

A uma solução de Mg (0,71 g, 30 mmol) em THF (10 mL) são adicionados iodo cat. e uma solução de 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (3,99 g, 21,57 mmol) em THF (10 mL). A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A -30 °C, a uma solução de 2-cloro-5-fluoro-piridina-4-carbaldeído (2,0 g, 12,54 mmol) em THF (5 mL) é adicionado o reagente de Grignard preparado acima. A mistura é agitada a esta temperatura durante 2 horas. Em seguida a mistura de reação é arrefecida num banho de gelo, NH₄Cl saturado e água são adicionados e a mistura é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O produto cru é purificado por cromatografia (EtOAc/hexano: 10%-40%) para dar 1-(2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4,4-dimetoxi-butano-1-ol (0,81 g, 25%). *m/z* = 264,13 [M+1].

**1-(2-Cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4,4-dimetoxi-
-butan-1-ona (2)**

A suspensão de 1-(2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4,4-dimetoxi-butano-1-ol (0,80 g, 3,03 mmol) e reagente de Dess-Martin (1,54 g, 3,64 mmol) em DCM (20 mL) são agitados à temperatura ambiente durante 3 horas. O precipitado é filtrado. É adicionada água ao filtrado e extrai-se com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, água salgada, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O produto cru é purificado por cromatografia (EtOAc/hexano:

5%-20%) para dar 1-(2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4,4-dimetoxi-butan-1-ona (0,71 g, 89%). $m/z = 262,10$ [M+1].

1-(2-Cloro-5-fluoro-4-{(S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-piridina (4)

A uma solução de 1-(2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4,4-dimetoxi-butan-1-ona (0,71 g, 2,71 mmol) em acetona (15 mL) é adicionada resina Amberlyst 15 (1,1 g) e água (0,5 mL). Após agitação mecânica durante 3 horas à temperatura ambiente, a mistura é filtrada. As pérolas de resina são lavadas com acetona e diclorometano. O filtrado é concentrado para dar 4-(2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4-oxo-butiraldeído (**3**), o qual é utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

A solução de 4-(2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4-oxo-butiraldeído em diclorometano (25 mL) é arrefecida até -78 °C, em seguida triacetoxi-hidretoborato de sódio (1,72 g, 8,14 mmol) e ácido acético (0,2 mL) são adicionados. Depois da mistura ser agitada a esta temperatura durante 30 minutos, R(+)- α -metilbenzilamina (0,39 g, 2,57 mmol) é adicionada e a mistura foi aquecida até à temperatura ambiente durante a noite. NaHCO₃ é adicionado à mistura e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída com diclorometano e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O produto cru é purificado por

cromatografia (EtOAc/hexano: 5%~20%) para dar 1-(2-cloro-5-fluoro-4-{(S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-piridina (0,57 g, 62%). HR Mass m/z = 335,1330 [M+1].

(5-Fluoro-4-{(S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-piridin-2-il)-(4-fluoro-fenil)-metil-amina (5)

A uma solução de 1-(2-cloro-5-fluoro-4-{(S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-piridina (100 mg, 0,30 mmol) em tolueno (25 mL) são adicionados (4-fluoro-fenil)-metilamina (48 mg, 0,39 mmol), 2-(diciclo-hexilfosfino)-bifenilo (10 mg, 0,03 mmol), Pd₂(Dba)₃ (14 mg, 0,015 mmol) e *terc*-butóxido de potássio (84 mg, 0,75 mmol). A mistura de reação é agitada a 85 °C durante 3 horas e arrefecida até à temperatura ambiente. Água e EtOAc são adicionados à mistura. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O produto cru é purificado por cromatografia (EtOAc/hexano: 10%-40%) para dar (5-fluoro-4-{(S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-1-il}-piridin-2-il)-(4-fluoro-fenil)-metil-amina (120 mg, 95%). m/z = 424,23 [M+1].

Para o resto da síntese do Composto E, MS ESI 514,30 (M+H)⁺, seguir os procedimentos correspondentes utilizados na síntese dos Exemplos 1 e 3.

EXEMPLOS 6-31

Os compostos seguintes são feitos por procedimentos semelhantes aos descritos nos exemplos acima.

| Ex. | Nome | +MS ESI (M+H) ⁺ |
|-----|--|----------------------------|
| 6 | (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-5-metil-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida | 515 |
| 7 | (S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-Benzoil-5-metil-oxazol-2-il)-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida | 481 |
| 8 | (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-5-metil-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida | 499 |
| 9 | (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-5-metil-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida | 487 |
| 10 | (S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-Benzoil-oxazol-2-il)-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida | 485 |
| 11 | (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida | 519 |
| 12 | (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[4-(1H-indole-2-carbonil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida | 522 |
| 13 | (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida | 483,27 |
| 14 | (S)-N-((S)-1-((S)-2-(2-(4-Fluoro-fenil)-metil-amino)-piridin-4-il)-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida | 456,27 |
| 15 | (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(4-fluoro-benzoil)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida | 495,27 |

(continuação)

| Ex. | Nome | +MS ESI (M+H) ⁺ |
|-----|---|----------------------------|
| 16 | (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(5-fluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida | 483,28 |
| 17 | (S)-N-[(S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-{3-fluoro-2-[(4-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida | 514,29 |
| 18 | (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[3-fluoro-2-(4-fluoro-benzoil)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida | 513,26 |
| 19 | (S)-N-[(S)-2-((S)-2-{2-Amino-6-[N-(4-fluoro-fenil)-hidrazino]-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida | 512,31 |
| 20 | (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[(S)-2-(4-fenoxi-piridin-2-il)-pirrolidin-1-il]-etil)-2-metilamino-propionamida | 465,3 |
| 21 | (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[6-(4-fluoro-fenoxi)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida | 498,3 |
| 22 | (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida | 495,3 |
| 23 | (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[6-(4-fluoro-benzoil)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida | 510,3 |
| 24 | (S)-N-[(S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-{5-[(4-fluoro-fenil)-metilamino]-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida | 496,3 |
| 25 | (S)-N-[(S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-{4-[(4-fluoro-fenil)-metilamino]-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida | 496,3 |
| 26 | (S)-N-[(S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-{6-[(4-fluoro-fenil)-metilamino]-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida | 511,3 |

(continuação)

| Ex. | Nome | +MS ESI (M+H) ⁺ |
|-----|---|----------------------------|
| 27 | (S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(4-Fluoro-benzoil)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida | 458,2 |
| 28 | (S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(4-Fluoro-benzoil)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida | 470,2 |
| 29 | (S)-N-[(S)-1-((S)-2-{6-[(4-Fluoro-fenil)-metil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-propil]-2-metilamino-propionamida | 471,3 |
| 30 | (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[6-[(4-fluoro-fenilamino)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida | 497,3 |
| 31 | (S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-[(4-Fluoro-fenilamino)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil]-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida | 457,3 |

A fim de medir a capacidade dos compostos da invenção para se ligarem à bolsa de ligação do péptido a BIR3, um ELISA e ensaios baseados em células são utilizados.

EXEMPLO 32

Elisa

Os compostos são incubados com proteína de fusão GST-BIR3 e péptido SMAC biotinilado (AVPFAQK) em placas de 96 cavidades revestidos com estreptavidina. Para o XIAP BIR3 Smac Elisa, uma fusão GST-BIR3 contendo os aminoácidos 248-358 de XIAP é usada. Para CIAP1 BIR3 Smac Elisa, uma fusão GST-BIR3 contendo os aminoácidos 259-364 da CIAP1 é usada. Após uma incubação de 30 minutos, as cavidades são

lavadas extensivamente. A proteína de fusão GST-BIR3 restante é monitorizada por ensaio ELISA envolvendo em primeiro lugar a incubação com anticorpos de cabra anti-GST seguido de lavagem e incubação com anticorpos anticonjugado com fosfatase alcalina. O sinal é amplificado usando Attophos (Promega) e lido com Cytoflour Ex 450 nm/40 e Em 580 nm. CI_{50} s correspondem à concentração de composto que desloca metade do sinal de GST-BIR3. A CI_{50} para Smac não biotinilada é 400 nM. Os valores de CI_{50} de compostos dos Exemplos 1-4 nos ensaios ELISA descritos variam desde <0,001 a 10 μ M.

EXEMPLO 33

Ensaio de Proliferação Celular

A capacidade dos compostos para inibir o crescimento de células tumorais *in vitro* é monitorizada usando o CellTiter 96[®] Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega). Este ensaio é composto por soluções de um novo composto de tetrazólio sal interno [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazólio; MTS] e um reagente de acoplamento de eletrão (metassulfato de fenazina) PMS. MTS é biorreduzido pelas células num produto de formazano, cuja absorvância é medida em 490 nm. A conversão de MTS no produto de formazano solúvel aquoso é realizada por enzimas desidrogenase encontradas em células metabolicamente ativas. A quantidade de produto de formazano, conforme medida pela quantidade de absorvância em 490 nm é diretamente proporcional ao número de células vivas em cultura. Os

valores CI_{50} de compostos descritos nos Exemplos 1-4 neste ensaio de células variaram desde $<0,001$ até $50 \mu M$.

EXEMPLO 34

Comprimidos 1 compreendendo compostos da fórmula (I)

Os comprimidos, compreendendo como ingrediente ativo 50 mg de qualquer um dos compostos de fórmula (I) mencionados nos Exemplos 1-4 precedentes com a seguinte composição, são preparados utilizando o método de rotina:

| Composição | |
|-----------------------|--------|
| Ingrediente Ativo | 50 mg |
| Amido de trigo | 60 mg |
| Lactose | 50 mg |
| Sílica coloidal | 5 mg |
| Talco | 9 mg |
| Estearato de magnésio | 1 mg |
| Total | 175 mg |

Fabrico: O ingrediente ativo é combinado com parte do amido de trigo, a lactose e a sílica coloidal e a mistura é comprimida através de um peneiro. Uma outra parte do amido de trigo é misturada com uma quantidade 5 vezes de água num banho de água para formar uma pasta e a mistura feita primeiro é amassada com esta pasta até que uma massa fracamente plástico esteja formada.

Os grânulos secos são pressionados através de um peneiro possuindo um tamanho de malha de 3 mm, misturados com uma mistura pré-peneirada (crivo de 1 mm) do restante

amido de milho, estearato de magnésio e talco e comprimida para formar comprimidos ligeiramente biconvexos.

EXEMPLO 35

Comprimidos 2 compreendendo compostos da fórmula (I)

Os comprimidos, compreendendo como ingrediente ativo 100 mg de qualquer um dos compostos de fórmula geral (I) dos Exemplos 1-4, são preparadas com os seguintes procedimentos padrão:

| Composição | |
|-----------------------|--------|
| Ingrediente Ativo | 100 mg |
| Lactose cristalina | 240 mg |
| Avicel | 80 mg |
| PVPPXL | 20 mg |
| Aerosil | 2 mg |
| Estearato de magnésio | 5 mg |
| Total | 447 mg |

Fabrico: O ingrediente ativo é misturado com os materiais agentes de suporte e comprimido por meio de uma máquina de fazer comprimidos (Korsch EKO, Stempeldurchmesser 10 mm).

EXEMPLO 36

Cápsulas

Cápsulas, compreendendo como ingrediente ativo 100 mg de qualquer um dos compostos de fórmula (I) dados nos Exemplos 1-4, com a composição seguinte são preparados de acordo com procedimentos padrão:

| Composição | |
|-----------------------|----------|
| Ingrediente Ativo | 100 mg |
| Avicel | 200 mg |
| PVPPXL | 15 mg |
| Aerosil | 2 mg |
| Estearato de magnésio | 1,5 mg |
| Total | 318,5 mg |

O fabrico é feito misturando os componentes e enchendo-os em cápsulas de gelatina dura, tamanho 1.

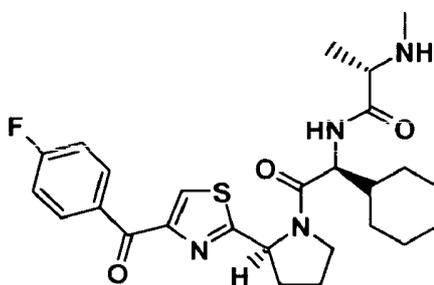
O termo "ingrediente ativo", conforme aqui usado, refere-se a um composto das fórmulas (I)-(VII) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, conforme aqui definido.

As formas de realização preferidas acima são apresentadas para ilustrar o âmbito, alcance e espírito da presente invenção. As descrições aqui proporcionadas tornarão evidentes para os peritos na técnica outras formas de realização e exemplos. Estas outras formas de realização e exemplos estão dentro do âmbito e alcance da presente invenção. Por conseguinte, a presente invenção deve ser limitada apenas pelas reivindicações anexas.

Lisboa, 6 de maio de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto que é (*S*)-*N*-((*S*)-1-ciclo-hexil-2-{{(*S*)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida:



ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

2. Uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal farmacologicamente aceitável, numa mistura com um ou mais agentes de suporte farmacologicamente aceitáveis.

3. Um composto ou um seu sal farmacologicamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, para utilização como um medicamento.

4. Um composto ou um seu sal farmacologicamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, para utilização no tratamento de uma doença proliferativa.

5. Um composto ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, para utilização de acordo com a reivindicação 4, em que a doença proliferativa é cancro, hiperplasias, fibroses, angiogénese, psoríase, aterosclerose ou proliferação do músculo liso nos vasos sanguíneos.

6. Um composto ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 1, para utilização de acordo com a reivindicação 5, em que o cancro é selecionado de entre leucemia, cancro da mama, cancro do pulmão, cancro gastrointestinal, um cancro geniturinário, cancro epidermoide, melanoma, cancro do ovário, cancro do pâncreas, neuroblastoma, cancro de cabeça, cancro do pescoço, cancro de bexiga, cancro renal, cancro cerebral, cancro gástrico, linfoma, mieloma, carcinoma metastático, sarcoma, adenoma e cancro do sistema nervoso.

7. Um composto ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 1, para utilização de acordo com a reivindicação 6, em que o cancro é selecionado de entre um tumor da mama, um tumor epidermoide, um tumor da cabeça e/ou pescoço epidermoide, um tumor da boca, um tumor do pulmão de pequenas células ou não pequenas células, um tumor colorretal e um tumor da próstata.

8. Um composto ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 1, para utilização de acordo com a reivindicação 6, em que o cancro é

selecionado de entre leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielocítica aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC) e leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), linfoma de Burkitt de células B, linfomas de Hodgkin, linfomas não-Hodgkinianos, linfomas de células T, linfomas histiocíticos e mielomas múltiplos.

9. Um composto ou um seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a reivindicação 1, para utilização de acordo com a reivindicação 6, em que o cancro é selecionado de entre cancro do ovário.

10. Um composto ou um seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a reivindicação 1, para utilização de acordo com a reivindicação 6, em que o cancro é selecionado de entre cancro da mama.

11. Utilização de um composto ou um seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a reivindicação 1, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma doença proliferativa.

12. Utilização de acordo com a reivindicação 9, em que a doença proliferativa é selecionada de entre uma doença conforme descrita em qualquer uma das reivindicações 5, 6, 7, 8, 9 ou 10.

13. Uma combinação de um composto ou um seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a reivindicação 1 e um ou mais agentes antiproliferativos.

14. Uma combinação de acordo com a reivindicação 13, em que o agente ou agentes antiproliferativos são independentemente selecionados de entre inibidores da aromatase, antiestrogénios, inibidores da topoisomerase I, inibidores da topoisomerase II, agentes ativos do microtúbulo, agentes alquilantes, inibidores da histona-desacetilase, inibidores da ciclo-oxigenase, inibidores de MMP, inibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compostos de platina, compostos que têm como alvo/que diminuem a atividade de uma cinase de proteína ou lípido, compostos antiangiogénicos, compostos que têm como alvo, diminuem ou inibem a atividade de uma proteína ou lípido-fosfatase; agonistas de gonadorrelina, antiandrogénios; inibidores de metionina aminopeptidase, bifosfonatos, anticorpos antiproliferativos, inibidores de heparanase, inibidores de isoformas oncogénicas de Ras, inibidores de telomerase, inibidores de proteassoma, agentes utilizados no tratamento de malignidades hematológicas, compostos que têm como alvo, diminuem ou inibem a atividade de Flt-3, inibidores de Hsp90, temozolomida (TEMODAL®) e leucovorina.

Lisboa, 6 de maio de 2013

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 2005097791 A
- WO 05097791 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- GANGEWAR S. et al. *Drug Discov Today*, 1997, vol. 2, 148-155
- THEODORA W. GREENE. *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, 1981
- BUNDGAARD H. ; MOSS J. *Pharma Res*, 1990, vol. 7, 885
- Remington's *Pharmaceutical Sciences*. Mack Publishing Company