



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

(21) BR 112019022282-0 A2



(22) Data do Depósito: 27/04/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 19/05/2020

(54) Título: COMPOSTOS ANTITUMORAIS

(51) Int. Cl.: C07D 515/22; A61P 35/00; A61K 31/4995.

(30) Prioridade Unionista: 26/07/2017 EP 17382497.0; 27/04/2017 EP 17382228.9.

(71) Depositante(es): PHARMA MAR, S.A..

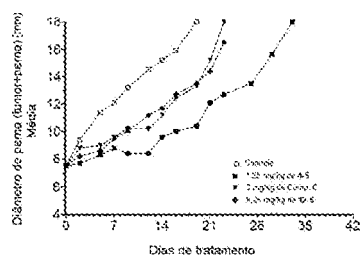
(72) Inventor(es): MARIA DEL CARMEN CUEVAS MARCHANTE; ANDRES FRANCESCH SOLLOSO; VALENTIN MARTINEZ BARRASA.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018060868 de 27/04/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/197663 de 01/11/2018

(85) Data da Fase Nacional: 24/10/2019

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a um composto da fórmula geral I, em que X, R1-R4 têm diversos significados, para uso no tratamento de câncer. I



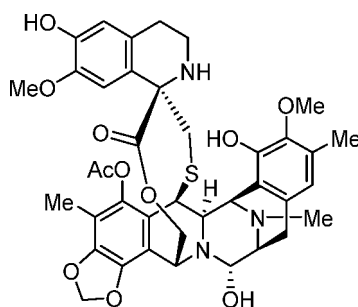
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COM- POSTOS ANTITUMORAIS".

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção refere-se a análogos sintéticos das ecteinascidinas, particularmente de ecteinascidina 736 (ET-736), composições farmacêuticas contendo-as, métodos para sua fabricação e seu uso como agentes antitumorais.

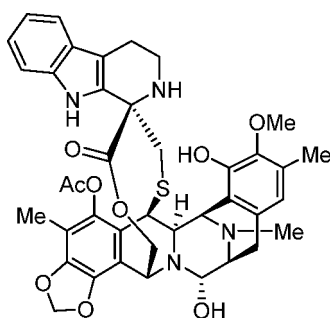
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] As ecteinascidinas são agentes antitumorais extremamente potentes isoladas do tunicado marinho *Ecteinascidia turbinata*. Um desses compostos, ET-743 da fórmula:



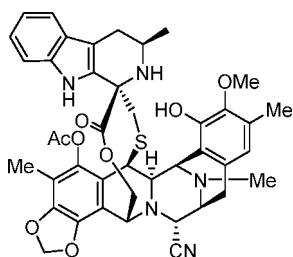
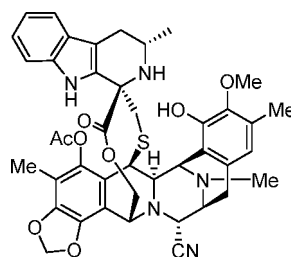
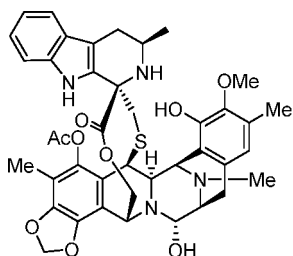
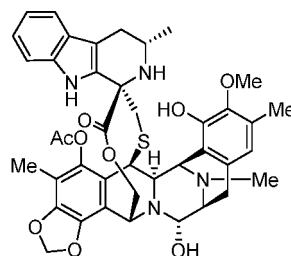
está sendo empregado como um medicamento anticâncer, sob a denominação comum internacional (INN) trabectedina, para o tratamento de pacientes com sarcoma de tecidos moles avançado ou metastático (STS) após o insucesso de antraciclinas e ifosfamida, ou que são inadequados para receber tais agentes, e para o tratamento de câncer de ovário recidivado sensível à platina em combinação com doxorubicina lipossomal peguilada.

[0003] A ecteinascidina 736 (ET-736) foi primeiramente descoberta por Rinehart e apresenta uma unidade de tetra-hidro- β -carbolina em vez da unidade de tetra-hidroisoquinolina mais usualmente encontrada nos compostos de ecteinascidina isolados de fontes naturais; consultar, por exemplo, Sakai et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, vol. 89, 11456-11460.

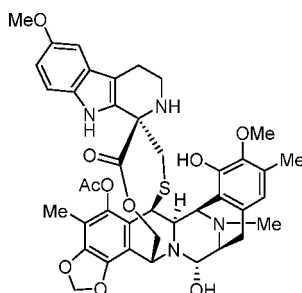
**ET-736**

[0004] A Patente US nº **5.149.804** descreve a Ecteinascidina 736 (ET-736), isolada do tunicado caribenho *Ecteinascidia turbinata*, e sua estrutura. A ET-736 protege camundongos *in vivo* em concentrações muito baixas contra linfoma P388, melanoma B16 e carcinoma pulmonar de Lewis.

[0005] O documento **WO03014127** descreve diversos análogos sintéticos de ET-736 e sua atividade citotóxica contra células tumorais. Em particular, o documento **WO03014127** descreve compostos **A** a **D** juntamente a sua atividade citotóxica contra uma gama de linhagens celulares tumorais.

**A****B****C****D**

[0006] Outro composto descrito neste pedido de patente, **PM01183**, está atualmente em testes clínicos para o tratamento de câncer. O **PM01183** tem a seguinte estrutura química:

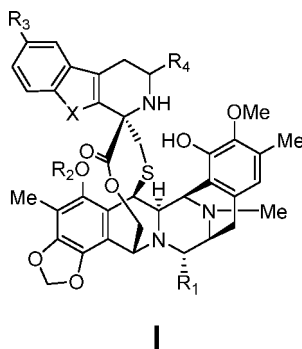


[0007] O **PM01183** demonstrou uma atividade *in vitro* altamente potente contra linhagens celulares tumorais sólidas e não sólidas, bem como uma atividade *in vivo* significativa em diversas linhagens celulares tumorais humanas xenoenxertadas em camundongos, como aquelas para câncer de mama, rins e ovários. O **PM01183** exerce seus efeitos antitumorais através da modificação covalente de guaninas no sulco menor do DNA que finalmente provocam ruptura da fita dupla de DNA, parada de fase S e apoptose em células tumorais.

[0008] Apesar dos resultados positivos obtidos em aplicações clínicas em quimioterapia, a pesquisa no campo de compostos de ecteinascidina ainda está aberta para a identificação de novos compostos com características ideais de atividade, seletividade em relação ao tumor, com uma toxicidade sistêmica reduzida e/ou propriedades farmacocinéticas melhoradas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0009] Em um primeiro aspecto da presente invenção, é fornecido um composto da fórmula I ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

R_1 é -OH ou -CN;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

desde que, quando R_4 para hidrogênio, então X é $-O-$.

em que:

R_1 é -OH ou -CN;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

R_4 é selecionado a partir de $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ e $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;

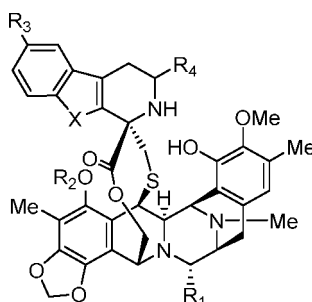
R^a é selecionado a partir de hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquila substituída ou não substituída, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenila substituída ou não substituída e $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquila substituída ou não substituída, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenila substituída ou não substituída e $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquila substituída ou não substituída, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenila substituída ou não substituída e $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

[0011] Também é fornecido um composto da fórmula **ID**, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



ID

em que:

X é $-\text{O}-$;

R_1 é $-\text{OH}$ ou $-\text{CN}$;

R_2 é um grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-\text{OR}^b$;

R_4 é selecionado a partir de hidrogênio, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ e $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;

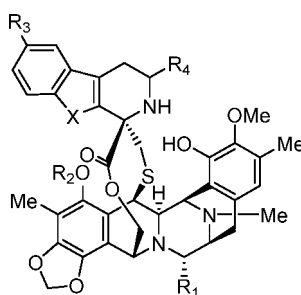
R^a é selecionado a partir de hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquila substituída ou não substituída, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenila substituída ou não substituída e $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C_1 - C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2 - C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2 - C_{12} alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C_1 - C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2 - C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2 - C_{12} alquinila substituída ou não substituída; e

$Prot^{NH}$ é um grupo de proteção para amino.

[0012] Também é fornecido um composto da fórmula **IE**, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



IE

em que:

X é -NH- ou -O-;

R_1 é -OH ou -CN;

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$;

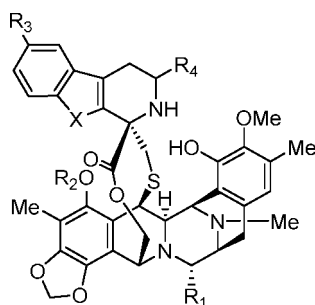
R_4 é selecionado a partir de $-CH_2NH_2$ e $-CH_2NHProt^{NH}$;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C_1 - C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2 - C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2 - C_{12} alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C_1 - C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2 - C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2 - C_{12} alquinila substituída ou não substituída; e

$Prot^{NH}$ é um grupo de proteção para amino.

[0013] Também é fornecido um composto da fórmula **IA**, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

**IA**

em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio;

R₄ é selecionado a partir de hidrogênio, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

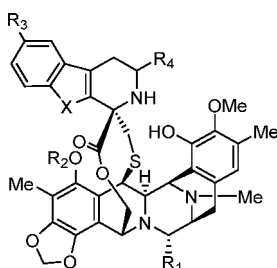
R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino;

desde que, quando R₄ para hidrogênio, então X é -O-.

[0014] Também é fornecido um composto da fórmula **IB**, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

**IB**

em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de hidrogênio, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

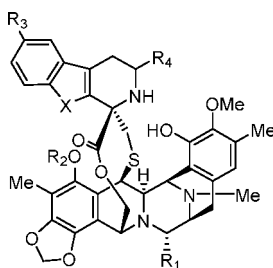
R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino;

desde que, quando R₄ para hidrogênio, então X é -O-.

[0015] Também é fornecido um composto da fórmula IF, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



IF

em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de hidrogênio, -CH₂OH, -

$\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ e $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquila substituída ou não substituída, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenila substituída ou não substituída e $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquinila substituída ou não substituída;

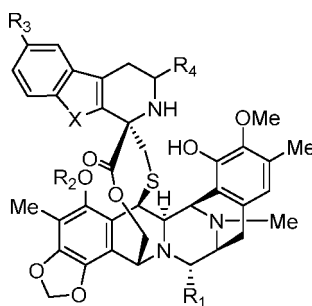
R^b é selecionado a partir de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquila substituída ou não substituída, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenila substituída ou não substituída e $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquila substituída ou não substituída, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenila substituída ou não substituída e $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino,

desde que, quando R_4 para hidrogênio, então X é -O-.

[0016] Também é fornecido um composto da fórmula **IG**, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



IG

em que:

X é -NH- ou -O-;

R_1 é -OH ou -CN;

R_2 é acetila;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-\text{OR}^b$;

R_4 é selecionado a partir de hidrogênio, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ e $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;

R^b é selecionado a partir de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquila substituída ou não substituída, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenila substituída ou não substituída e $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C_1 - C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2 - C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2 - C_{12} alquinila substituída ou não substituída; e

$Prot^{NH}$ é um grupo de proteção para amino,

desde que, quando R_4 para hidrogênio, então X é -O-.

[0017] Em um aspecto adicional da presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com a presente invenção e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[0018] Ainda em um aspecto adicional da presente invenção, é fornecida uma forma de dosagem que compreende uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção.

[0019] Ainda em um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um composto, uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem de acordo com a presente invenção para uso como um medicamento.

[0020] Ainda em um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um composto, uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem de acordo com a presente invenção para uso no tratamento de câncer.

[0021] Ainda em um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido o uso de um composto, uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem de acordo com a presente invenção para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

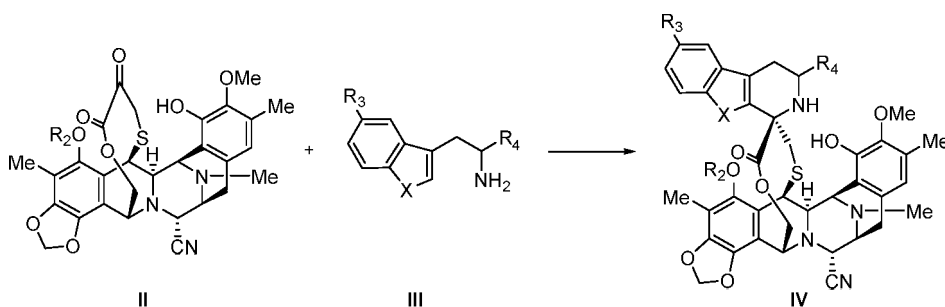
[0022] Ainda em um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um método para a prevenção ou tratamento de câncer, o qual compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a presente invenção, administrar uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção ou administrar uma quantidade eficaz de uma forma de dosa-

gem de acordo com a presente invenção a um paciente que necessita da mesma, a saber um ser humano.

[0023] Ainda em um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido o uso de um composto de acordo com a presente invenção para o tratamento de câncer, ou na preparação de um medicamento, preferencialmente para o tratamento de câncer.

[0024] Ainda em um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um kit que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a presente invenção e um carreador farmacologicamente aceitável. O kit é para uso no tratamento de câncer.

[0025] Ainda em um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um processo para obter compostos da fórmula I ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, compostos da fórmula IA ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, compostos da fórmula IB ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, compostos da fórmula IC ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, compostos da fórmula ID ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, compostos da fórmula IE ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, compostos da fórmula IF ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, compostos da fórmula IG ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo; o qual compreende a etapa de reagir um composto da fórmula II com um composto da fórmula III para produzir um composto da fórmula IV:



em que (até onde permitido por possíveis grupos substituintes):

X é -NH- ou -O-;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de hidrogênio, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino;

desde que, quando R₄ para hidrogênio, então X é -O-.

[0026] O processo pode incluir a etapa adicional de substituir o grupo ciano no composto da fórmula IV por um grupo hidróxi para produzir um composto da fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF ou IG, em que R₁ é OH.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0027] **Figura 1.** Avaliação de diâmetro total de tumor de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, compostos **C**, **4-S** e **12-S**.

[0028] **Figura 2.** Avaliação de volume de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, compostos **C**, **4-S** e **12-S**.

[0029] **Figura 3.** Avaliação de volume de tumor de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, composto **C**, **4-S** e **12-S**.

[0030] **Figura 4.** Avaliação de volume de tumor de tumores H526

em camundongos tratados com placebo, compostos **C**, **4-S** e **12-S**.

[0031] **Figura 5.** Avaliação de volume de tumor de tumores H82 em camundongos tratados com placebo, compostos **C**, **4-S** e **12-S**.

[0032] **Figura 6.** Avaliação de volume de tumor de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, compostos **C**, **4-S** e **12-S**.

[0033] **Figura 7.** Avaliação de volume de tumor de tumores HGC-27 em camundongos tratados com placebo, compostos **C**, **4-S** e **12-S**.

[0034] **Figura 8.** Avaliação de diâmetro total de tumor de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **4-R**.

[0035] **Figura 9.** Avaliação de diâmetro total de tumor de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e Composto **D**.

[0036] **Figura 10.** Avaliação de volume de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **4-R**.

[0037] **Figura 11.** Avaliação de volume de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e Composto **D**.

[0038] **Figura 12.** Avaliação de volume de tumor de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **4-R**.

[0039] **Figura 13.** Avaliação de volume de tumor de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e Composto **D**.

[0040] **Figura 14.** Avaliação de volume de tumor de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **4-R**.

[0041] **Figura 15.** Avaliação de volume de tumor de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e Composto **D**.

[0042] **Figura 16.** Avaliação de volume de tumor de tumores HGC-27 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **4-R**.

[0043] **Figura 17.** Avaliação de volume de tumor de tumores HGC-27 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e Composto **D**.

- [0044] **Figura 18.** Avaliação de diâmetro total de tumor de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **12-R**.
- [0045] **Figura 19.** Avaliação de volume de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **12-R**.
- [0046] **Figura 20.** Avaliação de volume de tumor de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **12-R**.
- [0047] **Figura 21.** Avaliação de volume de tumor de tumores H526 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **12-R**.
- [0048] **Figura 22.** Avaliação de volume de tumor de tumores H82 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **12-R**.
- [0049] **Figura 23.** Avaliação de volume de tumor de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **12-R**.
- [0050] **Figura 24.** Avaliação de volume de tumor de tumores HGC-27 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **12-R**.
- [0051] **Figura 25.** Avaliação de diâmetro total de tumor de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **19-S**.
- [0052] **Figura 26.** Avaliação de volume de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **19-S**.
- [0053] **Figura 27.** Avaliação de volume de tumor de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **19-S**.
- [0054] **Figura 28.** Avaliação de volume de tumor de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **19-S**.
- [0055] **Figura 29.** Avaliação de volume de tumor de tumores HGC27 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **19-S**.
- [0056] **Figura 30.** Avaliação de diâmetro total de tumor de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **19-R**.
- [0057] **Figura 31.** Avaliação de volume de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **19-R**.
- [0058] **Figura 32.** Avaliação de volume de tumor de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **19-R**.

- [0059] **Figura 33.** Avaliação de volume de tumor de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **19-R**.
- [0060] **Figura 34.** Avaliação de volume de tumor de tumores HGC-27 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **19-R**.
- [0061] **Figura 35.** Avaliação de diâmetro total de tumor de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, composto **C** e **39-S**.
- [0062] **Figura 36.** Avaliação de volume de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, composto **C** e **39-S**.
- [0063] **Figura 37.** Avaliação de volume de tumor de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, composto **C** e **39-S**.
- [0064] **Figura 38.** Avaliação de volume de tumor de tumores H526 em camundongos tratados com placebo, composto **C** e **39-S**.
- [0065] **Figura 39.** Avaliação de volume de tumor de tumores H82 em camundongos tratados com placebo, composto **C** e **39-S**.
- [0066] **Figura 40.** Avaliação de volume de tumor de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, composto **C** e **39-S**.
- [0067] **Figura 41.** Avaliação de volume de tumor de tumores HGC27 em camundongos tratados com placebo, composto **C** e **39-S**.
- [0068] **Figura 42.** Avaliação de diâmetro total de tumor de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **47-R**.
- [0069] **Figura 43.** Avaliação de volume de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **47-R**.
- [0070] **Figura 44.** Avaliação de volume de tumor de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **47-R**.
- [0071] **Figura 45.** Avaliação de volume de tumor de tumores H526 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **47-R**.
- [0072] **Figura 46.** Avaliação de volume de tumor de tumores H82 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **47-R**.
- [0073] **Figura 47.** Avaliação de volume de tumor de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **47-R**.

- [0074] **Figura 48.** Avaliação de volume de tumor de tumores HGC27 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **47-R**.
- [0075] **Figura 49.** Avaliação de diâmetro total de tumor de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, **ET-736** e **32**.
- [0076] **Figura 50.** Avaliação de volume de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, **ET-736** e **32**.
- [0077] **Figura 51.** Avaliação de volume de tumor de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, **ET-736** e **32**.
- [0078] **Figura 52.** Avaliação de volume de tumor de tumores H526 em camundongos tratados com placebo, **ET-736** e **32**.
- [0079] **Figura 53.** Avaliação de volume de tumor de tumores H82 em camundongos tratados com placebo, **ET-736** e **32**.
- [0080] **Figura 54.** Avaliação de volume de tumor de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, **ET-736** e **32**.
- [0081] **Figura 55.** Avaliação de volume de tumor de tumores HGC27 em camundongos tratados com placebo, **ET-736** e **32**.
- [0082] **Figura 56.** Avaliação de diâmetro total de tumor de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **35**.
- [0083] **Figura 57.** Avaliação de volume de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **35**.
- [0084] **Figura 58.** Avaliação de volume de tumor de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **35**.
- [0085] **Figura 59.** Avaliação de volume de tumor de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **35**.
- [0086] **Figura 60.** Avaliação de volume de tumor de tumores HGC27 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **35**.
- [0087] **Figura 61.** Avaliação de volume de tumor de tumores PC-3 em camundongos tratados com placebo, **12-S** e **12-R**.
- [0088] **Figura 62.** Avaliação de volume de tumor de PC-3 tumores em camundongos tratados com placebo e **4-S**.

[0089] **Figura 63.** Avaliação de volume de tumor de DU-145 tumores em camundongos tratados com placebo e **4-S**.

[0090] **Figura 64.** Avaliação de volume de tumor de 22Rv1 tumores em camundongos tratados com placebo e **4-S**.

[0091] **Figura 65.** Avaliação de volume de tumor de PC-3 tumores em camundongos tratados com placebo e **39-S**.

[0092] **Figura 66.** Avaliação de volume de tumor de DU-145 tumores em camundongos tratados com placebo e **39-S**.

[0093] **Figura 67.** Avaliação de volume de tumor de 22Rv1 tumores em camundongos tratados com placebo e **39-S**.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERIDAS

[0094] O que é dito a seguir se aplica a todos os aspectos da presente invenção:

[0095] Nos compostos da presente invenção, os grupos alquila podem ser ramificados ou não ramificados e têm preferencialmente de 1 a cerca de 12 átomos de carbono. Uma classe mais preferida de grupos alquila tem de 1 a cerca de 6 átomos de carbono. São ainda mais preferidos grupos alquila que têm 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono. Metila, etila, *n*-propila, isopropila e butila, incluindo *n*-butila, isobutila, *sec*-butila e *terc*-butila, são grupos alquila particularmente preferidos nos compostos da presente invenção.

[0096] Nos compostos da presente invenção, os grupos alquenila podem ser ramificados ou não ramificados, têm uma ou mais ligações duplas e de 2 a cerca de 12 átomos de carbono. Uma classe de grupos alquenila mais preferida tem de 2 a cerca de 6 átomos de carbono. São ainda mais preferidos grupos alquenila que têm 2, 3 ou 4 átomos de carbono. Etenila, 1-propenila, 2-propenila, 1-metiletenila, 1-butenila, 2-butenila e 3-butenila são grupos alquenila particularmente preferidos nos compostos da presente invenção.

[0097] Nos compostos da presente invenção, os grupos alquinila

podem ser ramificados ou não ramificados, têm uma ou mais ligações triplas e de 2 a cerca de 12 átomos de carbono. Uma classe de grupos alquinila mais preferida tem de 2 a cerca de 6 átomos de carbono. São ainda mais preferidos grupos alquinila que têm 2, 3 ou 4 átomos de carbono.

[0098] Grupos arila adequados nos compostos da presente invenção incluem compostos de anel únicos e múltiplos, incluindo compostos de anel múltiplos que contêm grupos arila separados e/ou fusionados. Os grupos arila típicos contêm de 1 a 3 anéis separados e/ou fusionados e de 6 a cerca de 18 átomos de anel de carbono. Preferencialmente, os grupos arila contêm de 6 a cerca de 10 átomos de anel de carbono. Os grupos arila especialmente preferidos incluíam fenila substituída ou não substituída, naftila substituída ou não substituída, bifenila substituída ou não substituída, fenantrila substituída ou não substituída e antrila substituída ou não substituída.

[0099] Os grupos heterocíclicos adequados incluem grupos heteroaromáticos e heteroalícíclicos contendo de 1 a 3 anéis separados e/ou fusionados e de 5 a cerca de 18 átomos de anel. Preferencialmente grupos heteroaromáticos e heteroalícíclicos contêm de 5 a cerca de 10 átomos de anel, com máxima preferência 5, 6, ou 7 átomos de anel. Os grupos heteroaromáticos adequados nos compostos da presente invenção contêm um, dois ou três heteroátomos selecionados a partir de átomos de N, O ou S e incluem, por exemplo, coumarinila, incluindo 8-coumarinila, quinolila, incluindo 8-quinolila, isoquinolila, piridila, pirazinila, pirazolila, pirimidinila, furila, pirrolila, tienila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, oxazolila, imidazolila, indolila, isoindolila, indazolila, indolizinila, ftalazinila, pteridila, purinila, oxadiazolila, tiadiazolila, furazanila, piridazinila, triazinila, cinolinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzofurazanila, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila e furopi-

ridila. Os grupos heteroalíclicos adequados nos compostos da presente invenção contêm um, dois ou três heteroátomos selecionados a partir de N, O ou S e incluem, por exemplo, pirrolidinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotienila, tetra-hidrotiopiranila, piperidila, morfolinila, tiomorfolinila, tiofanila, piperazinila, azetidina, oxetanila, tietanila, homopiperidila, oxepanila, tiepanila, oxazepinila, diazepinila, tiazepinila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, indolinila, 2*H*-piranila, 4*H*-piranila, dioxanila, 1,3-dioxolanila, pirazolinila, ditianila, ditiolanila, di-hidropiranila, di-hidrotienila, di-hidrofuranila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, 3-azabicyclo[3.1.0]hexila, 3-azabicyclo[4.1.0]heptila, 3*H*-indolila e quinolizinila.

[0100] Os grupos mencionados acima podem ser substituídos em uma ou mais posições disponíveis por um ou mais grupos adequados, como OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halogênio, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH protegido, amino protegido, SH protegido, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e grupo heterocíclico substituído ou não substituído, em que cada um dos grupos R' é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogênio, COH, CO-alquila, CO₂H, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e grupo heterocíclico substituído ou não substituído. Quando tais grupos são substituídos, os substituintes podem ser escolhidos a partir da lista anterior. Além disso, quando há mais de um grupo R' em um substituinte, cada R' pode ser igual ou diferente.

[0101] Nos compostos para a presente invenção, os substituintes

de halogênio incluem F, Cl, Br e I.

[0102] Os termos "sal farmaceuticamente aceitável" e "éster" refere-se a qualquer éster ou sal farmaceuticamente aceitável que, mediante administração ao paciente é capaz de fornecer (direta ou indiretamente) um composto como descrito no presente documento. No entanto, será observado que sais não farmaceuticamente aceitáveis também estão dentro do escopo da invenção, já que podem ser úteis na preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis. A preparação de sais pode ser executada por métodos conhecidos na técnica.

[0103] Por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos fornecidos no presente documento são sintetizados a partir dos compostos de origem, os quais contêm uma fração básica ou ácida, por métodos químicos convencionais. Em geral, tais sais são, por exemplo, preparados reagindo a base ou ácido livre desses compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido adequado em água ou em um solvente orgânico ou em uma mistura de ambos. Em geral, meios não aquosos como éter, acetato de etila, etanol, 2-propanol ou acetonitrila são preferidos. Os exemplos dos sais de adição ácida incluem sais de adição ácida minerais, como, por exemplo, cloridrato, bromidrato, iodato, sulfato, nitrato, fosfato, e sais de adição ácida orgânicos, como, por exemplo, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanossulfonato e *p*-toluenossulfonato. Exemplos dos sais de adição alcalinos incluem sais inorgânicos, como, por exemplo, sais de sódio, potássio, cálcio e amônio, e sais alcalinos orgânicos, como, por exemplo, etilenodiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenetanolamina, trietanolamina e sais de aminoácidos básicos.

[0104] Os compostos da invenção podem estar em forma cristalina ou amorfa como compostos livres ou como solvatos (por exemplo, hidratos) e pretende-se que todas as formas estejam dentro do escopo

da presente invenção. Os métodos de solvatação são geralmente conhecidos na técnica.

[0105] Estereoisomerismo em relação aos carbonos assimétricos com estereoquímica não especificada é possível, portanto, em tais casos, os carbonos assimétricos podem ter configuração (*R*) ou (*S*). Todos os diastereômeros gerados por uma configuração específica de tais carbonos assimétricos em conjunto com os outros carbonos assimétricos presentes na molécula, e misturas dos mesmos, são considerados no escopo da presente invenção. O estereoisomerismo em relação à ligação dupla (isomerismo geométrico) também é possível, portanto, em alguns casos, a molécula poderia existir como isômero (*E*) ou isômero (*Z*). Se a molécula contiver diversas ligações duplas, cada ligação dupla terá seu próprio estereoisomerismo, o qual poderia ser o mesmo estereoisomerismo ou um estereoisomerismo diferentes daquele das outras ligações duplas da molécula. Além disso, os compostos citados no presente documento podem existir como atropoisômeros. Os estereoisômeros únicos incluindo diastereoisômeros, isômeros geométricos e atropoisômeros dos compostos citados no presente documento, e misturas dos mesmos são abrangidos pelo escopo da presente invenção.

[0106] Além disso, os compostos citados no presente documento podem existir em formas marcadas isotopicamente. Todos os sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e formas marcadas isotopicamente dos compostos citados no presente documento, e misturas dos mesmos, são considerados como abrangidos pelo escopo da presente invenção.

[0107] As formas protegidas dos compostos revelados no presente documento são consideradas abrangidas pelo escopo da presente invenção. Os grupos de proteção adequados são bem conhecidos para a pessoa versada na técnica. Uma revisão geral de grupos de prote-

ção em química orgânica é fornecida por Wuts, PGM e Greene TW em *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4^a Ed. Wiley-Interscience, e por Kocienski PJ em *Protecting Groups*, 3^a Ed. Georg Thieme Verlag. Essas referências fornecem seções sobre os grupos de proteção para grupos OH, amino e SH. Todas essas referências são incorporadas a título de referência em sua totalidade.

[0108] Abrangido pelo escopo da presente invenção, um grupo de proteção de OH é definido como a fração ligada a O resultante da proteção do OH através da formação de um grupo OH protegido adequado. Exemplos de tais grupos OH protegidos incluem éteres, éteres silílicos, ésteres, sulfonatos, sulfenatos e sulfinatos, carbonatos e carbamatos. No caso de éteres, o grupo de proteção para o OH pode ser selecionado a partir de metila, metoximetila, metiltiometila, (fenildimetilsilil)metoximetila, benziloximetila, *p*-metoxibenziloximetila, [(3,4-dimetoxibenzil)óxi]metila, *p*-nitrobenziloximetila, *o*-nitrobenziloximetila, [(*R*)-1-(2-nitrofenil)etóxi]metila, (4-metoxifenóxi)metila, guaiacolmetila, [(*p*-fenilfenil)óxi]metila, *t*-butoximetila, 4-penteniloximetila, siloximetila, 2-metoxietoximetila, 2-cianoetoximetila, bis(2-cloroetóxi)metila, 2,2,2-tricloroetoximetila, 2-(trimetilsilil)etoximetila, mentoximetila, *O*-bis(2-acetóxi-etóxi)metila, tetra-hidropiranila, tetra-hidropiranila fluorosa, 3-bromotetra-hidropiranila, tetra-hidrotiopiranila, 1-metoxiciclo-hexila, 4-metoxitetra-hidropiranila, 4-metóxi-tetra-hidrotiopiranila, *S,S*-dióxido de 4-metoxitetra-hidrotiopiranila, 1-[(2-cloro-4-metil)-fenil]-4-metoxipiperidin-4-ila, 1-(2-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ila, 1-(4-clorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ila, 1,4-dioxan-2-ila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotiofuranila, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octa-hidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ila, 1-etoxietila, 1-(2-cloroetóxi)etila, 2-hidroxietila, 2-bromoetila, 1-[2-(trimetilsilil)etóxi]etila, 1-metil-1-metoxietila, 1-metil-1-benziloxietila, 1-metil-1-benzilóxi-2-fluoroetila, 1-metil-1-fenoxietila, 2,2,2-tricloroetila, 1,1-dianisil-2,2,2-tricloroetila, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-feniliso-

propila, 1-(2-cianoetóxi)etila, 2-trimetilsilietila, 2-(benziltio)etila, 2-(fenil-selenil)etila, *t*-butila, ciclo-hexila, 1-metil-1'-ciclopropilmetila, alila, prenila, cinamila, 2-fenalila, propargila, *p*-clorofenila, *p*-metoxifenila, *p*-nitrofenila, 2,4-dinitrofenila, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenila, benzila, *p*-metoxibenzila, 3,4-dimetoxibenzila, 2,6-dimetoxibenzila, *o*-nitrobenzila, *p*-nitrobenzila, pentadienilnitrobenzila, pentadienilnitropiperonila, halobenzila, 2,6-diclorobenzila, 2,4-diclorobenzila, 2,6-difluorobenzila, *p*-cianobenzila, benzila fluorosa, 4-alcoxibenzila fluorosa, trimetilsililxilila, *p*-fenilbenzila, 2-fenil-2-propila, *p*-acilaminobenzila, *p*-azidobenzila, 4-azido-3-clorobenzila, 2-trifluorometilbenzila, 4-trifluorometilbenzila, *p*-(metilsulfinil)benzila, *p*-siletanilbenzila, 4-acetoxibenzila, 4-(2-trimetilsilil)etoximetoxibenzila, 2-naftilmetila, 2-picolila, 4-picolila, *N*-óxido de 3-metil-2-picolila, 2-quinolinilmetila, 6-metóxi-2-(4-metilfenil)-4-quinolinametila, 1-pirenilmetila, difenilmetila, 4-metoxidifenilmetila, 4-fenildifenilmetila, *p,p'*-dinitrobenzidrida, 5-dibenzosuberila, trifenilmetila, tris(4-*t*-butilfenil)metila, α -naftildifenilmetila, *p*-metoxifenildifenilmetila, di(*p*-metoxifenil)fenil-metila, tri(*p*-metoxifenil)metila, 4-(4'-bromofenacilóxi)fenildifenilmetila, 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metila, 4,4',4''-tris(levulinoiloxifenil)metila, 4,4',4''-tris(benzoiloxifenil)metila, 4,4'-dimetóxi-3''-[*N*-(imidazolilmetil)]tritol, 4,4'-dimetóxi-3''-[*N*-(imidazoliletil)carbamoil]tritol, bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetila, 4-(17-tetrabenzo[*a,c,g,i*]fluorenilmetil)-4,4''-dimetoxitritila, 9-antrila, 9-(9-fenil)xantenila, 9-feniltioxantila, 9-(9-fenil-10-oxo)antrila, 1,3-benzoditiolan-2-ila, 4,5-bis(etoxicarbonil)-[1,3]-dioxolan-2-ila, *S,S*-dióxido de benzisotiazolila. No caso de éteres silílicos, o grupo de proteção para o OH pode ser selecionado a partir de trimetilsilila, trietilsilila, tri-isopropilsilila, dimetilisopropilsilila, dietilisopropilsilila, dimetilhexilsilila, 2-norbornildimetilsilila, *t*-butildimetilsilila, *t*-butildifenilsilila, tribenzilsilila, tri-*p*-xililsilila, trifenilsilila, difenilmetilsilila, di-*t*-butilmetilsilila, bis(*t*-butil)-1-pirenilmtoxissilila, tris(trimetilsilil)silila, (2-hidroxistiril)dimetilsilila, (2-hidroxistiril)di-

isopropilsilila, *t*-butilmetoxifenilsilila, *t*-butoxidifenilsilila, 1,1,3,3-tetraiso-propil-3-[2-(trifenilmetóxi) etóxi]disiloxano-1-ila e silila fluorosa. No caso de ésteres, o grupo de proteção para o OH, juntamente ao átomo de oxigênio do OH não protegido ao qual é fixado, forma um éster que pode ser selecionado a partir de formato, benzoilformato, acetato, clo-roacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, tricloroacetamidato, trifluoro-acetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-cloro-fenoxiacetato, fenilacetato, difenilacetato, 3-fenilpropionato, propanoila do tipo com cadeia bisfluorosa, 4-pentenoato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenoditio)pentanoato, 5[3-bis(4-metoxifenil)hidro-ximetilfenóxi]levuli-nato, pivaloato, 1-adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoa-to, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, 4-bromobenzoato, 2,5-diflu-oroenzoato, *p*-nitrobenzoato, picolinato, nicotinato, 2-(azidometil)ben-zoato, 4-azido-butirato, (2-azidometil)fenilacetato, 2-[[trilitio]óxi]metil} benzoato, 2-[[4-metoxitritiltio]óxi]metil}benzoato, 2-[[metil(trilitio) ami-no]metil}benzoato, 2-[[4-metoxitritil]tio]metilamino}metil}benzoato, 2-(alilóxi)fenilacetato, 2-(preniloximetil)benzoato, 6-(levuliniloximetil)-3-metóxi-2-nitrobenzoato, 6-(levuliniloximetil)-3-metóxi-4-nitrobenzoato, 4-benziloxibutirato, 4-trialquilsililóxi-butirato, 4-acetóxi-2,2-dimetilbu-tirato, 2,2-dimetil-4-pentenoato, 2-iodobenzoato, 4-nitro-4-metilpenta-noato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-formilbenzenossulfonato, 4-(metil-tio-metóxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2-(cloroacetoxi-metil)benzoato, 2-[(2-cloroacetóxi)etil]benzoato, 2-[2-(benzilóxi)etil]ben-zoato, 2-[2-(4-metoxibenzil-óxi)etil]benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxia-cetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenil-acetato, isobutirato, monossuc-cinato, (*E*)-2-metil-2-butenato, *o*-(metoxicarbonil)benzoato, α -nafto-ato, nitrato, *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamidato de alquila e 2-cloro-benzoato. No caso de sulfonatos, sulfenatos e sulfinatos, o grupo de proteção para o OH, juntamente ao átomo de oxigênio do OH despro-

tegido ao qual é fixado, forma um sulfonato, sulfenato ou sulfinatos que podem ser selecionados a partir de sulfato, alilsulfonato, metanosulfonato, benzilsulfonato, tosilato, 2-[(4-nitrofenil)etil]sulfonato, 2-trifluorometilbenzenossulfonato, 4-monometoxitritilsulfenato, 2,4-dinitrofenilsulfenato de alquila, 2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-ona-1-sulfinato e dimetilfosfinotioila. No caso de carbonatos, o grupo de proteção para o OH, juntamente ao átomo de oxigênio do OH desprotegido ao qual é fixado, forma um carbonato que pode ser selecionado a partir de carbonato de metila, carbonato de metoximetila, carbonato de 9-fluorenilmetila, carbonato de etila, carbonato de bromoetila, carbonato de 2-(metiltiometóxi)etila, carbonato de 2,2,2-tricloroetila, carbonato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetila, carbonato de 2-(trimetilsilil)etila, carbonato de 2-[dimetil(2-naftilmetil)silil]etila, carbonato de 2-(fenilsulfonil)etila, carbonato de 2-(trifenilfosfonio)etila, carbonato de *cis*-[4-[(metoxitritil) sulfenil]óxi]tetra-hidrofuran-3-il]óxi, carbonato de isobutila, carbonato de *t*-butila, carbonato de vinila, carbonato de alila, carbonato de cinamila, carbonato de propargila, carbonato de *p*-clorofenila, carbonato de *p*-nitrofenila, carbonato de 4-etóxi-1-naftila, carbonato de 6-bromo-7-hidroxycoumarin-4-ilmetila, carbonato de benzila, carbonato de *o*-nitrobenzila, carbonato de *p*-nitrobenzila, carbonato de *p*-metoxibenzila, carbonato de 3,4-dimetoxibenzila, carbonato de antraquinon-2-ilmetila, carbonato de 2-dansiletila, carbonato de 2-(4-nitrofenil)etila, carbonato de 2-(2,4-dinitrofenil)etila, carbonato de 2-(2-nitrofenil)propila, carbonato de 2-(3,4-metilenodióxi-6-nitrofenil)propila, carbonato de 2-ciano-1-feniletila, carbonato de 2-(2-piridil)amino-1-feniletila, carbonato de 2-[*N*-metil-*N*-(2-piridil)]amino-1-feniletila, carbonato de fenacila, carbonato de 3',5'-dimetoxibenzoína, ditiocarbonato de metila e tiocarbonato de *S*-benzila. E, no caso de carbamatos, o grupo de proteção para OH, juntamente ao átomo de oxigênio do OH desprotegido ao qual é fixado, forma um carbamato que pode ser selecionado a partir de tiocar-

bamato de dimetila, carbamato de *N*-fenila e carbamato de *N*-metil-*N*-(*o*-nitrofenila).

[0109] Abrangido pelo escopo da presente invenção, um grupo de proteção de amino é definido como a fração ligada a *N* resultante da proteção do grupo amino através da formação de um grupo amino protegido adequado. Exemplos de grupos amino protegidos incluem carbamatos, ureias, amidas, sistemas heterocíclicos, *N*-alquil aminas, *N*-alquenil aminas, *N*-alquinil aminas, *N*-aril aminas, iminas, enaminas, derivados de *N*-metal, derivados de *N*-*N*, derivados de *N*-*P*, derivados de *N*-*Si* e derivados de *N*-*S*. No caso de carbamatos, o grupo de proteção para o grupo amino, juntamente ao grupo amino ao qual é fixado, forma um carbamato que pode ser selecionado a partir de carbamato de metila, carbamato de etila, carbamato de 9-fluorenilmetila, carbamato de 2,6-di-*t*-butil-9-fluorenilmetila, carbamato de 2,7-bis (trimetilsilil)fluorenilmetila, carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetila, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetila, carbamato de 17-tetrabenzo [*a,c,g,i*]fluorenilmetila, carbamato de 2-cloro-3-indenilmetila, carbamato de benz[*f*]inden-3-ilmetila, carbamato de 1,1-dioxobenzo[*b*]-tiofeno-2-ilmetila, carbamato de 2-metilsulfonil-3-fenil-1-prop-2-enila, carbamato de 2,7-di-*t*-butil-[9,(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetra-hidrotioxantil)]metila, carbamato de 2,2,2-tricloroetila, carbamato de 2-trimetilsililetila, carbamato de (2-fenil-2-trimetilsilil)etila, carbamato de 2-feniletila, carbamato de 2-cloroetila, carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetila, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetila, carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetila, carbamato de 2-(2'-piridil)etila, carbamato de 2-(4'-piridil)etila, carbamato de 2,2-bis(4'-nitrofenil)etila, carbamato de 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletila, carbamato de 2-(*N,N*-diciclo-hexilcarboxamido)etila, carbamato de *t*-butila, carbamato de BOC fluoroso, carbamato de 1-adamantila, carbamato de 2-adamantila, carbamato de 1-(1-adamantil)-1-metiletila, carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etila, carbamato de

1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletila, carbamato de tri-isopropilsililóxi, carbamato de vinila, carbamato de alila, carbamato de prenila, carbamato de 1-isopropilalila, carbamato de cinamila, carbamato de 4-nitrocina-mila, carbamato de 3-(3'-piridil)prop-2-enila, carbamato de hexadienila, carbamato de propargila, biscarbamato de 1,4-but-2-inila, carbamato de 8-quinolila, carbamato de *N*-hidroxipiperidinila, ditiocarbamato de alquila, carbamato de benzila, carbamato de 3,5-di-*t*-butilbenzila, carbamato de *p*-metoxibenzila, carbamato de *p*-nitrobenzila, carbamato de *p*-bromobenzila, carbamato de *p*-clorobenzila, carbamato de 2,4-diclorobenzila, carbamato de 4-metilsulfinilbenzila, carbamato de 4-trifluorometilbenzila, carbamato de benzila fluoroso, carbamato de 2-naftilmetila, carbamato de 9-antrilmetila, carbamato de difenilmetila, carbamato de 4-fenilacetoxibenzila, carbamato de 4-azidobenzila, carbamato de 4-azido-metoxibenzila, carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibenzila, carbamato de *p*-(di-hidroxiboril)-benzila, carbamato de 5-benzisoxazolilmetila, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetila, carbamato de 2-metiltioetila, carbamato de 2-metilsulfonietila, carbamato de 2-(*p*-toluenossulfonil)etila, carbamato de 2-(4-nitrofenilsulfonil)etila, carbamato de 2-(2,4-dinitrofenilsulfonil)etila, carbamato de 2-(4-trifluorometilfenilsulfonil)etila, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metila, carbamato de 2-fosfonioetila, carbamato de 2-[fenil(metil)sulfonio]etila, carbamato de 1-metil-1-(trifenilfosfonio)etila, carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetila, carbamato de 2-dansiletila, carbamato de 2-(4-nitrofenil)etila, carbamato de 4-metiltiofenila, carbamato de 2,4-dimetiltiofenila, carbamato de *m*-nitrofenila, carbamato de 3,5-dimetoxibenzila, carbamato de 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etila, carbamato de α -metilnitropiperonila, carbamato de *o*-nitrobenzila, carbamato de 3,4-dimetóxi-6-nitrobenzila, carbamato de fenil(*o*-nitrofenil)metila, carbamato de 2-nitrofeniletila, carbamato de 6-nitroveratrila, carbamato de 4-metoxifenacila, carbamato de 3',5'-dimetoxibenzoína, carbamato de 9-

xantenilmetila, carbamato de *N*-metil-*N*-(*o*-nitrofenila), carbamato de *t*-amila, carbamato de 1-metilciclobutila, carbamato de 1-metilciclohexila, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetila, carbamato de ciclobutila, carbamato de ciclopentila, carbamato de ciclo-hexila, carbamato de isobutila, carbamato de isobornila, carbamato de ciclopropilmetila, carbamato de *p*-deciloxibenzila, carbamato de di-isopropilmetila, carbamato de 2,2-dimetóxi-carbonilvinila, carbamato de *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)benzila, carbamato de 1,1-dimetil-3-(*N,N*-dimetil-carboxamido)propila, carbamato de butinila, carbamato de 1,1-dimetilpropinila, carbamato de 2-iodoetila, carbamato de 1-metil-1-(4'-piridil)etila, carbamato de 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etila, carbamato de *p*-(*p'*-metoxifenilazo)benzila, carbamato de *p*-(fenilazo)benzila, carbamato de 2,4,6-trimetilbenzila, carbamato de isonicotinila, carbamato de 4-(trimetilamonio)benzila, carbamato de *p*-cianobenzila, carbamato de di(2-piridil)metila, carbamato de 2-furanilmetila, carbamato de fenila, carbamato de 2,4,6-tri-*t*-butilfenila, carbamato de 1-metil-1-feniletila e tiocarbamato de *S*-benzila. No caso de ureias, os grupos de proteção para o grupo amino podem ser selecionados a partir de fenotiazinil-(10)-carbonila, *N'*-*p*-toluenossulfonilaminocarbonila, *N'*-fenilaminotiocarbonila, 4-hidroxifenilaminocarbonila, 3-hidroxitriptaminocarbonila e *N'*-fenilaminotiocarbonila. No caso de amidas, o grupo de proteção para o amino, juntamente ao grupo amino ao qual é fixado, forma uma amida que pode ser selecionada a partir de formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, pent-4-enamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, *N*-benzoilfenilalanil amida, benzamida, *p*-fenilbenzamida, *o*-nitrofenilacetamida, 2,2-dimetil-2-(*o*-nitrofenil)acetamida, *o*-nitrofenoxiacetamida, 3-(*o*-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(*o*-nitrofenóxi)propanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, *o*-nitrocinamida, *o*-nitrobenzamida, 3-(4-*t*-butil-2,6-dinitrofenil)-2,2-dimetilpropanamida, *o*-(benzoiloximetil)benzamida, 2-

(acetoximetil)benzamida, 2-[(*t*-butildifenilsilóxi)metil]benzamida, 3-(3',6'-dioxo-2',4',5'-trimetilciclo-hexa-1',4'-dieno)-3,3-dimetilpropionamida, *o*-hidróxi-*trans*-cinamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenóxi)propanamida, 4-clorobutanamida, aceto-acetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida, (*N*'-ditiobenziloxicarbonilamino)acetamida e *N*-acetilmetionina amida. No caso de sistemas heterocíclicos, o grupo de proteção para o grupo amino, juntamente ao grupo amino ao qual é fixado, forma um sistema heterocíclico que pode ser selecionado a partir de 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-dicloroftalimida, *N*-tetracloroftalimida, *N*-4-nitroftalimida, *N*-tiodiglicolila, *N*-ditiasuccinimida, *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,3-dimetilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-2,5-bis(tri-isopropilsilóxi)pirrol, aduto de *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano, *N*-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina, *N*-difenilsilildietileno, *N*-5-substituída-1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclo-hexan-2-ona, *N*-5-substituída-1,3-benzil-1,3,5-triazaciclo-hexan-2-ona, 3,5-dinitro-4-piridona 1-substituída e 1,3,5-dioxazina. No caso de *N*-alquila, *N*-alquenil, *N*-alquinil ou *N*-aril aminas, o grupo de proteção para o grupo amino pode ser selecionado a partir de *N*-metila, *N*-*t*-butila, *N*-alila, *N*-prenila, *N*-cinamila, *N*-fenilalila, *N*-propargila, *N*-metoximetila, *N*-[2-(trimetilsilil)etóxi]metila, *N*-3-acetoxipropila, *N*-cianometila, *N*-2-azanorbornenos, *N*-benzila, *N*-4-metoxibenzila, *N*-2,4-dimetoxibenzila, *N*-2-hidroxibenzila, *N*-ferrocenilmetila, *N*-2,4-dinitrofenila, *o*-metoxifenila, *p*-metoxifenila, *N*-9-fenilfluorenila, *N*-fluorenila, *N*'-óxido de *N*-2-picolilamina, *N*-7-metoxicoumar-4-ilmetila, *N*-difenilmetila, *N*-bis(4-metoxifenil)metila, *N*-5-dibenzosuberila, *N*-trifenilmetila, *N*-(4-metilfenil)difenilmetila e *N*-(4-metoxifenil)difenilmetila. No caso de iminas, o grupo de proteção para o grupo amino pode ser selecionado a partir de *N*-1,1-dimetiltiometileno, *N*-benzilideno, *N*-*p*-metoxibenzilideno, *N*-difenilmetileno, *N*-[2-piridil]mesitil]metileno, *N*-(*N*',*N*'-dimetilaminometileno), *N*-(*N*',*N*'-dibenzilaminometileno), *N*-(*N*'-*t*-butilaminometileno), *N*,*N*'-isopropilideno, *N*-*p*-nitroben-

zilideno, *N*-salicilideno, *N*-5-clorosalicilideno, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetileno, *N*-ciclo-hexilideno e *N*-*t*-butilideno. No caso de enaminas, o grupo de proteção para o grupo amino pode ser selecionado a partir de *N*-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclo-hexenila), *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilmetileno, *N*-1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclo-hexilideno)etila, *N*-(1,3-dimetil-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-trioxopirimidina-5-ilideno)-metila, *N*-4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-butenila, e *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-ila). No caso de derivados de N-metal, o grupo de proteção para o grupo amino pode ser selecionado a partir de N-borano, éster *N*-difenilborínico, éster *N*-dietilborínico, *N*-9-borabiccliclononano, éster *N*-difluoroborínico e ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilborônico; e também inclui *N*-fenil (pentacarbonilcromo)carbenila, *N*-fenil(pentacarbonil-tungstenio)carbenila, *N*-metil(pentacarbonilcromo)carbenila, *N*-metil(pentacarboniltungstenio)carbenila, quelato de *N*-cobre, quelato de *N*-zinco e um derivado de 18-coroa-6. No caso de derivados de N-N, o grupo de proteção para o grupo amino, juntamente ao grupo amino ao qual é fixado, forma um derivado de N-N que pode ser selecionado a partir de *N*-nitroamino, *N*-nitrosoamino, *N*-óxido de amina, azida, derivado de triazeno e *N*-trimetilsililmetil-*N*-benzilhidrazina. No caso de derivados de N-P, o grupo protegido para o grupo amino, juntamente ao grupo amino ao qual é fixado, forma um derivado de N-P que pode ser selecionado a partir de difenilfosfinamida, dimetiltiofosfinamida, difeniltiofosfinamida, fosforamidato de dialquila, fosforamidato de dibenzila, fosforamidato de difenila e iminotrifenilfosforano. No caso de derivados de N-Si, o grupo de proteção para o NH₂ pode ser selecionado a partir de *t*-butildifenilsilila e trifenilsilila. No caso de derivados de N-S, o grupo amino protegido pode ser selecionado a partir de derivados de N-sulfenila ou N-sulfonila. Os derivados de N-sulfenila podem ser selecionados a partir de benzenossulfenamida, 2-nitrobenzenossulfenamida, 2,4-dinitrobenzenossulfenamida, pentaclorobenzenossulfenamida, 2-

nitro-4-metoxibenzenossulfenamida, trifenilmetilsulfenamida, 1-(2,2,2-trifluoro-1,1-difenil)etilsulfenamida e *N*-3-nitro-2-piridinassulfenamida. Os derivados de N-sulfonila podem ser selecionados a partir de metanossulfonamida, trifluorometanossulfonamida, *t*-butilsulfonamida, benzilsulfonamida, 2-(trimetilsilil)etanossulfonamida, *p*-toluenossulfonamida, benzenossulfonamida, *o*-anisilsulfonamida, 2-nitrobenzenossulfonamida, 4-nitrobenzenossulfonamida, 2,4-dinitrobenzenossulfonamida, 2-naftalenossulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)benzenossulfonamida, 2-(4-metilfenil)-6-metóxi-4-metilsulfonamida, 9-antracenosulfonamida, piridina-2-sulfonamida, benzotiazol-2-sulfonamida, fenacilsulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenzenossulfonamida, 2,4,6-trimetoxibenzenossulfonamida, 2,6-dimetil-4-metóxi-benzenossulfonamida, pentametilbenzenossulfonamida, 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibenzenossulfonamida, 4-metoxibenzenossulfonamida, 2,4,6-trimetilbenzenossulfonamida, 2,6-dimetóxi-4-metilbenzenossulfonamida, 3-metóxi-4-*t*-butilbenzenossulfonamida, e 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonamida.

[0110] Abrangido pelo escopo da presente invenção, um grupo de proteção para SH é definido como a fração ligada a S resultante da proteção do grupo SH através da formação de um grupo SH protegido adequado. Exemplos de tais grupos SH protegidos incluem tioéteres, dissulfetos, tioéteres silílicos, tioésteres, tiocarbonatos e tiocarbamatos. No caso de tioéteres, o grupo de proteção para o SH pode ser selecionado a partir de S-alquila, S-benzila, S-*p*-metoxibenzila, S-*o*-hidroxibenzila, S-*p*-hidroxibenzila, S-*o*-acetoxibenzila, S-*p*-acetoxibenzila, S-*p*-nitrobenzila, S-*o*-nitrobenzila, S-2,4,6-trimetilbenzila, S-2,4,6-trimetoxibenzila, S-4-picolila, S-2-picolil-*N*-óxido, S-2-quinolinilmetila, S-9-antrilmetila, S-9-fluorenilmetila, S-xantenil, S-ferrocenilmetila, S-difenilmetila, S-bis(4-metoxifenil)metila, S-5-dibenzosuberila, S-trifenilmetila, 4-metoxitritila, S-difenil-4-piridilmetila, S-fenila, S-2,4-dini-

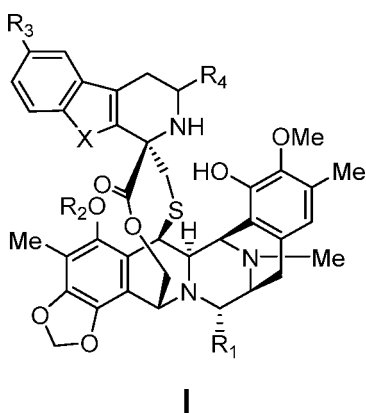
trofenila, S-2-quinolila, S-*t*-butila, S-1-adamantila, S-metoximetila, S-isobutoximetila, S-benziloximetila, S-1-etoxietila, S-2-tetra-hidropirana, S-benziltiometila, S-feniltiometila, S-acetamidometila (Acm), S-trimetilacetamidometila, S-benzamidometila, S-aliloxicarbonilaminometila, S-*N*-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(*N'*-piperidino)-fenil-*N*-aliloxicarbonilaminometila, S-ftalimidometila, S-fenilacetamidometila, S-acetilmetila, S-carboximetila, S-cianometila, S-(2-nitro-1-fenil)etila, S-2-(2,4-dinitrofenil)etila, S-2-(4'-piridil)etila, S-2-cianoetila, S-2-(trimetilsilil)etila, S-2,2-bis(carboetóxi)etila, S-(1-*m*-nitrofenil-2-benzoil)etila, S-2-fenilsulfonietila, S-1-(4-metilfenilsulfonil)-2-metilprop-2-ila e S-*p*-hidroxifenacila. No caso de dissulfetos, o grupo SH protegido pode ser selecionado a partir de dissulfeto de S-etila, dissulfeto de S-*t*-butila, dissulfeto de S-2-nitrofenila, dissulfeto de S-2,4-dinitrofenila, dissulfeto de S-2-fenilazofenila, dissulfeto de S-2-carboxifenila e dissulfeto de S-3-nitro-2-piridila. No caso de tioéteres silílicos, o grupo de proteção para o SH pode ser selecionado a partir da lista de grupos que foi listada acima para a proteção de OH com éteres silílicos. No caso de tioésteres, o grupo de proteção para o SH pode ser selecionado a partir de S-acetila, S-benzoila, S-2-metóxi-isobutirila, S-trifluoroacetila, S-*N*-[[*p*-bifenilil)-isopropilóxi]carbonil]-*N*-metil-γ-aminotiobutirato e S-*N*-(*t*-butoxicarbonil)-*N*-metil-γ-aminotiobutirato. No caso de tiocarbonato, o grupo de proteção para o SH pode ser selecionado a partir de S-2,2,2-tricloroetoxicarbonila, S-*t*-butoxicarbonila, S-benziloxicarbonila, S-*p*-metoxibenziloxicarbonila e S-fluorenilmetilcarbonila. No caso de tiocarbamato, o grupo SH protegido pode ser selecionado a partir de S-(*N*-etilcarbamato) e S-(*N*-metoximetilcarbamato).

[0111] A menção a esses grupos não deve ser interpretada como uma limitação do escopo da invenção, já que foram mencionados como uma mera ilustração de grupos de proteção para grupos OH, amino e SH, porém demais grupos que têm a dita função podem ser co-

nhecidos pela pessoa versada na técnica, e esses devem ser compreendidos como também abrangidos pela presente invenção.

[0112] Para fornecer uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas dadas no presente documento não são qualificadas com o termo "cerca de". Deve-se compreender que, sendo o termo "cerca de" usado explicitamente ou não, toda quantidade dada no presente documento é destinada a se referir ao valor dado real, e também se destina a se referir à aproximação a tal valor dado que seria inferida razoavelmente com base na habilidade comum na técnica, incluindo equivalentes e aproximações devido às condições experimentais e/ou de medição para tal valor dado.

[0113] Em uma modalidade, o composto pode ser um composto da fórmula I ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de hidrogênio, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída

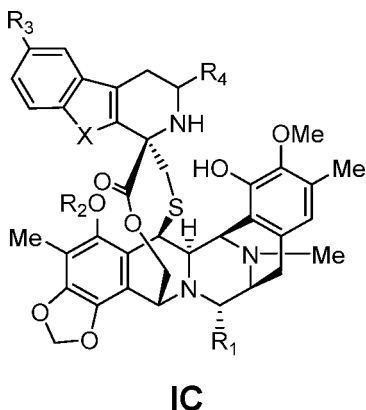
e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino, desde que, quando R₄ para hidrogênio, então X é -O-.

[0114] Em uma modalidade adicional, o composto da fórmula I pode ser um composto da fórmula IC, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

X é -NH-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

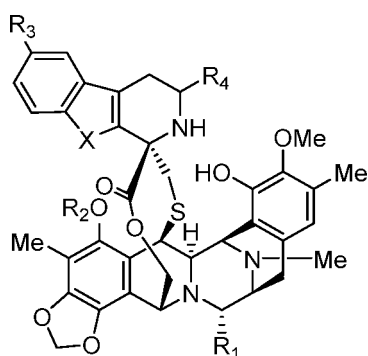
R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou

não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

[0115] Em ainda outra modalidade adicional, o composto da fórmula I pode ser um composto da fórmula ID, ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



ID

em que:

X é -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de hidrogênio, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

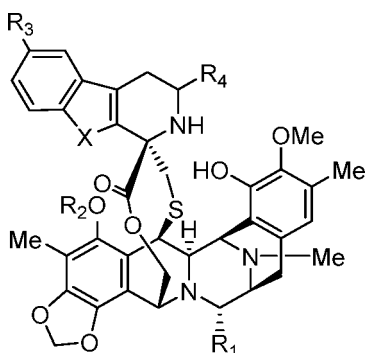
R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou

não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

[0116] Em ainda outra modalidade adicional, o composto da fórmula I pode ser um composto da fórmula IE, ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



IE

em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

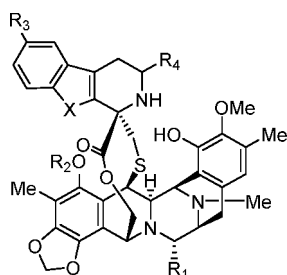
R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

[0117] Em ainda outra modalidade adicional, o composto da fórmula I pode ser um composto da fórmula IA ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo:

**IA**

em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio;

R₄ é selecionado a partir de hidrogênio, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

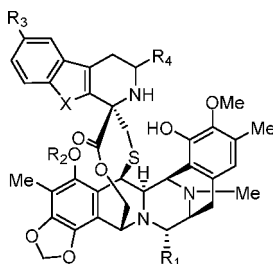
R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino;

desde que, quando R₄ para hidrogênio, então X é -O-.

[0118] Em ainda outra modalidade adicional, o composto da fórmula I pode ser um composto da fórmula **IB** ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo:

**IB**

em que:

R_1 é -OH;

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$;

R_4 é selecionado a partir de hidrogênio, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R^c$, $-CH_2NH_2$ e $-CH_2NHProt^{NH}$;

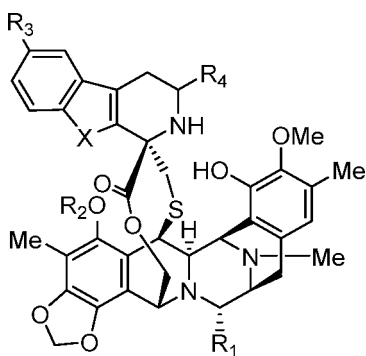
R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C_1-C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2-C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2-C_{12} alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C_1-C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2-C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2-C_{12} alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C_1-C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2-C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2-C_{12} alquinila substituída ou não substituída; e

$Prot^{NH}$ é um grupo de proteção para amino, desde que, quando R_4 para hidrogênio, então X é -O-.

[0120] Em ainda outra modalidade adicional, o composto da fórmula I pode ser um composto da fórmula **IG** ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



IG

em que:

X é -NH- ou -O-;

R_1 é -OH ou -CN;

R_2 é acetila;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$;

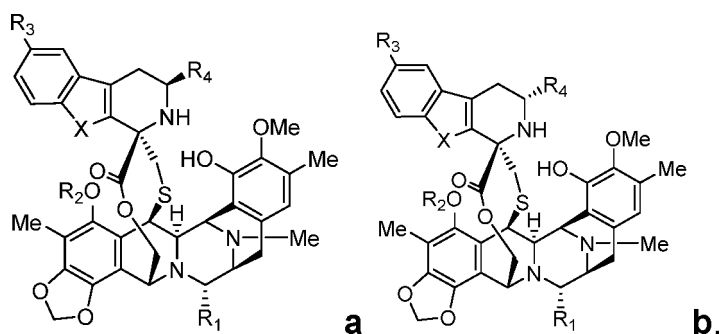
R_4 é selecionado a partir de hidrogênio, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ e $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;

R^b é selecionado a partir de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquila substituída ou não substituída, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenila substituída ou não substituída e $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquila substituída ou não substituída, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenila substituída ou não substituída e $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquinila substituída ou não substituída; e

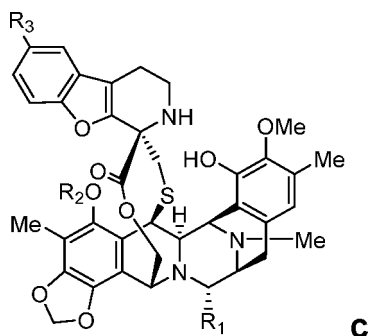
Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino, desde que, quando R_4 para hidrogênio, então X é $-\text{O}-$.

[0121] Os compostos preferidos dos compostos da fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF ou IG, são aqueles que têm a fórmula geral a ou b, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



[0122] Deve-se notar que, quando os compostos têm fórmula geral a ou b, R_4 pode não ser hidrogênio.

[0123] Os compostos preferidos dos compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IF ou IG podem ser aqueles que têm a fórmula c ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

R_1 é -OH ou -CN;

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C_1 - C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2 - C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2 - C_{12} alquinila substituída ou não substituída; e

R^b é selecionado a partir de C_1 - C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2 - C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2 - C_{12} alquinila substituída ou não substituída.

[0124] Os compostos preferidos incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -NH-;

e R_1 ; R_2 ; R_3 ; R_4 ; R^a ; R^b ; R^c ; e $Prot^{NH}$ são como definidos acima.

[0125] Os compostos preferidos incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -O-;

e R_1 ; R_2 ; R_3 ; R_4 ; R^a ; R^b ; R^c ; e $Prot^{NH}$ são como definidos acima.

[0126] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, IC, ID, IE, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb e IGb, em que:

R_1 é -OH;

e X; R_2 ; R_3 ; R_4 ; R^a ; R^b ; R^c ; e $Prot^{NH}$ são como definidos acima.

[0127] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb e IFb, em que:

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ em que R^a é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R_2 mais preferido é acetila;

e X; R_1 ; R_3 ; R_4 ; R^b ; R^c ; e Prot^{NH} são como definidos acima.

[0128] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb e IGb, em que:

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula I, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, ICb, IDb, IEb, IFb ou IGb; e R_3 é um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb; em que R^b é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. Os R_3 mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R_3 mais preferido;

e X; R_1 ; R_2 ; R_4 ; R^a ; R^c ; e Prot^{NH} são como definidos acima.

[0129] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb e IGb, em que:

R_4 é selecionado a partir de $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R^c$, $-CH_2NH_2$, e $-CH_2NH\text{Prot}^{\text{NH}}$ para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IFb ou

IGb; e R_4 é selecionado a partir de $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, e $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ para compostos da fórmula IE, IEa ou IEb; em que R^c é uma $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^c é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R^c mais preferido é metila. O R_4 mais preferido é selecionado a partir de $-\text{CH}_2\text{OH}$ e $-\text{CH}_2\text{NH}_2$. Mais preferencialmente, R_4 pode ser $-\text{CH}_2\text{NH}_2$. Com máxima preferência, R_4 é $-\text{CH}_2\text{OH}$;

e X; R_1 ; R_2 ; R_3 ; R^a ; e R^b são como definidos acima.

[0130] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é $-\text{NH}-$;

R_1 é $-\text{OH}$;

e R_2 ; R_3 ; R_4 ; R^a ; R^b ; R^c ; e Prot^{NH} são como definidos acima.

[0131] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é $-\text{NH}-$;

R_2 é um $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IE, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb ou IFb; e R_2 é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb; em que R^a é uma $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-

butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R₂ mais preferido é acetila;

e R₁; R₃; R₄; R^b; R^c; e Prot^{NH} são como definidos acima.

[0132] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -NH-;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b para compostos da fórmula I, IC, IE, IF, IG, Ia, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, ICb, IEb, IFb ou IGb; R₃ é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; e R₃ é um grupo -OR^b para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb; em que R^b é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. Os R₃ mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R₃ mais preferido;

e R₁; R₂; R₄; R^a; R^c; e Prot^{NH} são como definidos acima.

[0133] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -NH-;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IFb ou IGb; e R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula IE, IEa ou IEb; em que R^c é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^c é selecionado

a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída ou *terc*-butila substituída ou não substituída. O R^c mais preferido é metila. O R₄ mais preferido é selecionado a partir de CH₂OH e -CH₂NH₂. Mais preferencialmente, R₄ pode ser -CH₂NH₂. Com máxima preferência, R₄ é -CH₂OH;

e R₁; R₂; R₃; R^a; e R^b são como definidos acima.

[0134] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -NH-;

R₁ é -OH;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IE, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb ou IFb; e R₂ é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb; em que R^a é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R₂ mais preferido é acetila;

e R₃; R₄; R^b; R^c; e Prot^{NH} são como definidos acima.

[0135] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -NH-;

R₁ é -OH;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula I, IC, IE, IF, IG, Ia, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, ICb, IEb, IFb ou IGb; R_3 é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; e R_3 é um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb; em que R^b é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. Os R_3 mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R_3 mais preferido;

e R_2 ; R_4 ; R^a ; R^c ; e $Prot^{NH}$ são como definidos acima.

[0136] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -NH-;

R_1 é -OH;

R_4 é selecionado a partir de $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R^c$, $-CH_2NH_2$, e $-CH_2NHProt^{NH}$ para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IFb ou IGb; e R_4 é selecionado a partir de $-CH_2NH_2$, e $-CH_2NHProt^{NH}$ para compostos da fórmula IE, IEa ou IEb; em que R^c é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^c é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R^c mais preferido é metila. O R_4 mais preferido é selecionado a partir de CH_2OH e

-CH₂NH₂. Mais preferencialmente, R₄ pode ser -CH₂NH₂. Com máxima preferência, R₄ é -CH₂OH;

e R₂; R₃; R^a; e R^b são como definidos acima.

[0137] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -NH-;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IE, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb ou IFb; e R₂ é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb; em que R^a é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, sec-butila substituída ou não substituída e *tert*-butila substituída ou não substituída. O R₂ mais preferido é acetila;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b para compostos da fórmula I, IC, IE, IF, IG, Ia, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, ICb, IEb, IFb ou IGb; R₃ é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; e R₃ é um grupo -OR^b para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb; em que R^b é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, sec-butila substituída ou não substituída e *tert*-butila substituída ou não substituída. Os R₃ mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R₃ mais preferido;

e R₁; R₄; R^c; e Prot^{NH} são como definidos acima.

[0138] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -NH-;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IE, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb ou IFb; e R₂ é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb; em que R^a é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R₂ mais preferido é acetila;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IFb ou IGb; e R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula IE, IEa ou IEb; em que R^c é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^c é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R^c mais preferido é metila. O R₄ mais preferido é selecionado a partir de CH₂OH e -CH₂NH₂. Mais preferencialmente, R₄ pode ser -CH₂NH₂. Com máxima preferência, R₄ é -CH₂OH;

e R₁; R₃; e R^b são como definidos acima.

[0139] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos

da fórmula geral I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -NH-;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b para compostos da fórmula I, IC, IE, IF, IG, Ia, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, ICb, IEb, IFb ou IGb; R₃ é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; e R₃ é um grupo -OR^b para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb; em que R^b é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. Os R₃ mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R₃ mais preferido;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IFb ou IGb; e R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula IE, IEa ou IEb; em que R^c é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^c é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R^c mais preferido é metila. O R₄ mais preferido é selecionado a partir de CH₂OH e -CH₂NH₂. Mais preferencialmente, R₄ pode ser -CH₂NH₂. Com máxima preferência, R₄ é -CH₂OH;

e R₁; R₂; e R^a; são como definidos acima.

[0140] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -NH-;

R₁ é -OH;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IE, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb ou IFb; e R₂ é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb; em que R^a é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R₂ mais preferido é acetila;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b para compostos da fórmula I, IC, IE, IF, IG, Ia, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, ICb, IEb, IFb ou IGb; R₃ é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; e R₃ é um grupo -OR^b para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb; em que R^b é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. Os R₃ mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R₃ mais preferido;

e R₄; R^c; e Prot^{NH} são como definidos acima.

[0141] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa,

Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -NH-;

R₁ é -OH;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IE, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb ou IFb; e R₂ é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb; em que R^a é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, sec-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R₂ mais preferido é acetila;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IFb ou IGb; e R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula IE, IEa ou IEb; em que R^c é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^c é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, sec-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R^c mais preferido é metila. O R₄ mais preferido é selecionado a partir de CH₂OH e -CH₂NH₂. Mais preferencialmente, R₄ pode ser -CH₂NH₂. Com máxima preferência, R₄ é -CH₂OH;

e R₃; e R^b são como definidos acima.

[0142] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa,

Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -NH-;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IE, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb ou IFb; e R₂ é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb; em que R^a é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R₂ mais preferido é acetila;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b para compostos da fórmula I, IC, IE, IF, IG, Ia, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, ICb, IEb, IFb ou IGb; R₃ é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; e R₃ é um grupo -OR^b para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb; em que R^b é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. Os R₃ mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R₃ mais preferido;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IFb ou IGb; e R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula IE, IEa ou IEb; em que R^c é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^c é selecionado

a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R^c mais preferido é metila. O R₄ mais preferido é selecionado a partir de CH₂OH e -CH₂NH₂. Mais preferencialmente, R₄ pode ser -CH₂NH₂. Com máxima preferência, R₄ é -CH₂OH;

e R₁ é como definido acima.

[0143] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -NH-;

R₁ é -OH;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IE, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb ou IFb; e R₂ é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb; em que R^a é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R₂ mais preferido é acetila;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b para compostos da fórmula I, IC, IE, IF, IG, Ia, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, ICb, IEb, IFb ou IGb; R₃ é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; e R₃ é um grupo -OR^b para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb; em que R^b é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substi-

tuída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. Os R₃ mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R₃ mais preferido;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IFb ou IGb; e R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula IE, IEa ou IEb; em que R^c é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^c é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R^c mais preferido é metila. O R₄ mais preferido é selecionado a partir de CH₂OH e -CH₂NH₂. Mais preferencialmente, R₄ pode ser -CH₂NH₂. O R₄ mais preferido é -CH₂OH.

[0144] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -O-;

R₁ é -OH;

e R₂; R₃; R₄; R^a; R^b; R^c; e Prot^{NH} são como definidos acima.

[0145] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -O-;

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ para compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IE, IF, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb ou IFb; e R_2 é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb; em que R^a é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, sec-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R_2 mais preferido é acetila;

e R_1 ; R_3 ; R_4 ; R^b ; R^c ; e $Prot^{NH}$ são como definidos acima.

[0146] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -O-;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula I, ID, IE, IF, IG, Ia, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IDb, IEb, IFb ou IGb; R_3 é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; e R_3 é um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb; em que R^b é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, sec-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R_3 mais preferido é hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R_3 mais preferido;

e R_1 ; R_2 ; R_4 ; R^a ; R^c ; e $Prot^{NH}$ são como definidos acima.

[0147] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa,

Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -O-;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IFb ou IGb; e R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula IE, IEa ou IEb; em que R^c é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^c é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R^c mais preferido é metila. O R₄ mais preferido é selecionado a partir de -CH₂OH e -CH₂NH₂. Mais preferencialmente, R₄ pode ser -CH₂NH₂. Com máxima preferência, R₄ é -CH₂OH;

e R₁; R₂; R₃; R^a; e R^b são como definidos acima.

[0148] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -O-;

R₁ é -OH;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IE, IF, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb ou IFb; e R₂ é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb; em que R^a é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída,

sec-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R₂ mais preferido é acetila;

e R₃; R₄; R^b; R^c; e Prot^{NH} são como definidos acima.

[0149] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -O-;

R₁ é -OH;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b para compostos da fórmula I, ID, IE, IF, IG, Ia, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IDb, IEb, IFb ou IGb; R₃ é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; e R₃ é um grupo -OR^b para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb; em que R^b é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. Os R₃ mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R₃ mais preferido;

e R₂; R₄; R^a; R^c; e Prot^{NH} são como definidos acima.

[0150] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -O-;

R₁ é -OH;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IFb ou IGb; e R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da

fórmula IE, IEa ou IEb; em que R^c é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^c é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R^c mais preferido é metila. O R₄ mais preferido é selecionado a partir de -CH₂OH e -CH₂NH₂. Mais preferencialmente, R₄ pode ser -CH₂NH₂. Com máxima preferência, R₄ é -CH₂OH;

e R₂; R₃; R^a; e R^b são como definidos acima.

[0151] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -O-;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IE, IF, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb ou IFb; e R₂ é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb; em que R^a é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R₂ mais preferido é acetila;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b para compostos da fórmula I, ID, IE, IF, IG, Ia, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IDb, IEb, IFb ou IGb; R₃ é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; e R₃ é um grupo -OR^b para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb; em que R^b é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente

preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. Os R_3 mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R_3 mais preferido;

e R_1 ; R_4 ; R^c ; e Prot^{NH} são como definidos acima.

[0152] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -O-;

R_2 é um grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ para compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IE, IF, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb ou IFb; e R_2 é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb; em que R^a é uma $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R_2 mais preferido é acetila;

R_4 é selecionado a partir de $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, e $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ para compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IFb ou IGb; e R_4 é selecionado a partir de $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, e $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ para compostos da fórmula IE, IEa ou IEb; em que R^c é uma $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^c é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila

substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R^c mais preferido é metila. O R₄ mais preferido é selecionado a partir de -CH₂OH e -CH₂NH₂. Mais preferencialmente, R₄ pode ser -CH₂NH₂. Com máxima preferência, R₄ é -CH₂OH;

e R₁; R₃; e R^b são como definidos acima.

[0153] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -O-;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b para compostos da fórmula I, ID, IE, IF, IG, Ia, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IDb, IEb, IFb ou IGb; R₃ é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; e R₃ é um grupo -OR^b para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb; em que R^b é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. Os R₃ mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R₃ mais preferido;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IFb ou IGb; e R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula IE, IEa ou IEb; em que R^c é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^c é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou

não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R^c mais preferido é metila. O R₄ mais preferido é selecionado a partir de -CH₂OH e -CH₂NH₂. Mais preferencialmente, R₄ pode ser -CH₂NH₂. Com máxima preferência, R₄ é -CH₂OH;

e R₁; R₂; e R^a; são como definidos acima.

[0154] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -O-;

R₁ é -OH;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IE, IF, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb ou IFb; e R₂ é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb; em que R^a é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R₂ mais preferido é acetila;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b para compostos da fórmula I, ID, IE, IF, IG, Ia, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IDb, IEb, IFb ou IGb; R₃ é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; e R₃ é um grupo -OR^b para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb; em que R^b é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não

substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. Os R₃ mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R₃ mais preferido;

e R₄; R^c; e Prot^{NH} são como definidos acima.

[0155] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -O-;

R₁ é -OH;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IE, IF, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb ou IFb; e R₂ é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb; em que R^a é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R₂ mais preferido é acetila;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IFb ou IGb; e R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} para compostos da fórmula IE, IEa ou IEb; em que R^c é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^c é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída,

isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R^c mais preferido é metila. O R₄ mais preferido é selecionado a partir de -CH₂OH e -CH₂NH₂. Mais preferencialmente, R₄ pode ser -CH₂NH₂. Com máxima preferência, R₄ é -CH₂OH;

e R₃; e R^b são como definidos acima.

[0156] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é -O-;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IE, IF, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb ou IFb; e R₂ é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb; em que R^a é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R₂ mais preferido é acetila;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b para compostos da fórmula I, ID, IE, IF, IG, Ia, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IDb, IEb, IFb ou IGb; R₃ é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; e R₃ é um grupo -OR^b para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb; em que R^b é uma C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não

substituída. Os R_3 mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R_3 mais preferido;

R_4 é selecionado a partir de $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, e $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ para compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IFb ou IGb; e R_4 é selecionado a partir de $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, e $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ para compostos da fórmula IE, IEa ou IEb; em que R^c é uma $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^c é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R^c mais preferido é metila. O R_4 mais preferido é selecionado a partir de $-\text{CH}_2\text{OH}$ e $-\text{CH}_2\text{NH}_2$. Mais preferencialmente, R_4 pode ser $-\text{CH}_2\text{NH}_2$. Com máxima preferência, R_4 é $-\text{CH}_2\text{OH}$;

e R_1 é como definido acima.

[0157] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb e IGb, em que:

X é $-\text{O}-$;

R_1 é $-\text{OH}$;

R_2 é um grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ para compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IE, IF, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb ou IFb; e R_2 é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb; em que R^a é uma $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída,

sec-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R_2 mais preferido é acetila;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula I, ID, IE, IF, IG, Ia, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IDb, IEb, IFb ou IGb; R_3 é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; e R_3 é um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb; em que R^b é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. Os R_3 mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R_3 mais preferido;

R_4 é selecionado a partir de $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R^c$, $-CH_2NH_2$, e $-CH_2NHProt^{NH}$ para compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IFb ou IGb; e R_4 é selecionado a partir de $-CH_2NH_2$, e $-CH_2NHProt^{NH}$ para compostos da fórmula IE, IEa ou IEb; em que R^c é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^c é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R^c mais preferido é metila. O R_4 mais preferido é selecionado a partir de $-CH_2OH$ e $-CH_2NH_2$. Mais preferencialmente, R_4 pode ser $-CH_2NH_2$. O R_4 mais preferido é $-CH_2OH$.

[0158] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral Ic, IAc, IBc, IDc e IGc em que:

R_1 é $-\text{OH}$;

e R_2 ; R_3 ; R^a e R^b são como definidos acima.

[0159] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral **Ic**, **IAc**, **IBc**, **IDc**, **IFc** e **IGc**, em que:

R_2 é um grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ para compostos da fórmula **Ic**, **IAc**, **IBc**, **IDc** ou **IFc**; e R_2 é acetila para compostos da fórmula **IGc**; em que R^a é uma $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R_2 mais preferido é acetila;

e R_1 ; R_3 ; R^b são como definidos acima.

[0160] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral **Ic**, **IAc**, **IBc**, **IDc**, **IFc** e **IGc**, em que:

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-\text{OR}^b$ para compostos da fórmula **Ic**, **IDc**, **IFc** ou **IGc**; R_3 é hidrogênio para compostos da fórmula **IAc**; e R_3 é um grupo $-\text{OR}^b$ para compostos da fórmula **IBc**; em que R^b é uma $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. Os R_3 mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R_3 mais preferido;

e R_1 ; R_2 ; e R^a são como definidos acima.

[0161] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral **Ic**, **IAc**, **IBc**, **IDc**, **IFc** e **IGc**, em que:

R_1 é $-OH$;

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ para compostos da fórmula Ic, IAc, IBc, IDc ou IFc; e R_2 é acetila para compostos da fórmula IGc; em que R^a é uma C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, sec-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R_2 mais preferido é acetila;

e R_3 ; e R^b são como definidos acima.

[0162] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral Ic, IAc, IBc, IDc, IFc e IGc, em que:

R_1 é $-OH$;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula Ic, IDc, IFc ou IGc; R_3 é hidrogênio para compostos da fórmula IAc; e R_3 é um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula IBc; em que R^b é uma C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, sec-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. Os R_3 mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R_3 mais preferido;

e R_2 ; e R^a são como definidos acima.

[0163] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral Ic, IAc, IBc, IDc, IFc e IGc, em que:

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ para compostos da fórmula Ic, IAc, IBc, IDc ou IFc; e R_2 é acetila para compostos da fórmula IGc; em que

R^a é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R_2 mais preferido é acetila;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula Ic, IDc, IFc ou IGc; R_3 é hidrogênio para compostos da fórmula IAc; e R_3 é um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula IBc; em que R^b é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. Os R_3 mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R_3 mais preferido;

e R_1 é como definido acima.

[0164] Os compostos preferidos adicionais incluem os compostos da fórmula geral Ic, IAc, IBc, IDc, IFc e IGc, em que:

R_1 é $-OH$;

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ para compostos da fórmula Ic, IAc, IBc, IDc ou IFc; e R_2 é acetila para compostos da fórmula IGc; em que R^a é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída.

da ou não substituída. O R_2 mais preferido é acetila;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula Ic, IDc, IFc ou IGc; R_3 é hidrogênio para compostos da fórmula IAc; e R_3 é um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula IBC; em que R^b é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. Os R_3 mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R_3 mais preferido.

[0165] Os substituintes preferidos a seguir (quando permitido pelos possíveis grupos substituintes) se aplicam a compostos da fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb, IGb, Ic, IAc, IBC, IDc, IFc e IGc:

[0166] Em compostos da presente invenção, o R_1 particularmente preferido é $-OH$.

[0167] Em compostos da presente invenção, o R_2 particularmente preferido é um grupo $-C(=O)R^a$ em que R^a é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R_2 mais preferido é acetila.

[0168] Em compostos da presente invenção, de modo particularmente preferido, R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$ em que R^b é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente

preferido, R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. Os R_3 mais preferidos são hidrogênio e metóxi, sendo que hidrogênio é o grupo R_3 mais preferido.

[0169] Em compostos da presente invenção, de modo particularmente preferido, R_4 é selecionado a partir de H, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R^c$, $-CH_2NH_2$ e $-CH_2NHProt^{NH}$ em que R^c é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^c é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R^c mais preferido é metila. O R_4 mais preferido é selecionado a partir de H, $-CH_2OH$ e CH_2NH_2 . O R_4 mais preferido é $-CH_2OH$.

[0170] Em compostos da fórmula geral I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb e IGb, de modo particularmente preferido, R_4 é selecionado a partir de $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R^c$, $-CH_2NH_2$ e $-CH_2NHProt^{NH}$ para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IFb ou IGb; e R_4 é selecionado a partir de $-CH_2NH_2$ e $-CH_2NHProt^{NH}$ para compostos da fórmula IE, IEa ou IEb; em que R^c é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída. De modo particularmente preferido, R^c é uma metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída.

ída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída. O R^c mais preferido é metila. O R_4 mais preferido é selecionado a partir de CH_2OH e $-CH_2NH_2$. O R_4 mais preferido é $-CH_2OH$.

[0171] São particularmente preferidos os compostos da fórmula **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IDa**, **IFa**, **IGa** quando R_4 é $-CH_2OH$ ou $-CH_2OC(=O)R^c$ e compostos da fórmula **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb**, **IDb**, **IEb**, **IFb**, **IGb** quando R_4 é $-CH_2NH_2$ ou $-CH_2NHProt^{NH}$.

[0172] Em compostos da presente invenção, o X particularmente preferido é $-NH-$.

[0173] Alternativamente, em compostos da presente invenção, o X particularmente preferido é $-O-$.

[0174] Os compostos preferidos de acordo com a presente invenção incluem:

- Compostos da fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC**, **ID**, **IF**, **IG**, **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IDa**, **IFa**, **IGa**, **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb**, **IDb**, **IFb** e **IGb** em que:

R_4 é selecionado a partir de $-CH_2OH$ e $-CH_2OC(=O)R^c$;

[0175] São particularmente preferidos os compostos da fórmula **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IDa**, **IFa** e **IGa** e/ou compostos em que R_4 é $-CH_2OH$.

- Compostos da fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC**, **ID**, **IE**, **IF**, **IG**, **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IDa**, **IEa**, **IFa**, **IGa**, **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb**, **IDb**, **IEb**, **IFb** e **IGb** em que

R_4 é selecionado a partir de $-CH_2NH_2$ e $-CH_2NHProt^{NH}$; e

$Prot^{NH}$ é um grupo de proteção para amino.

[0176] São particularmente preferidos os compostos da fórmula **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb**, **IDb**, **IEb**, **IFb** e **IGb** e/ou compostos em que R_4 é $-CH_2NH_2$.

- Compostos da fórmula **Ic**, **IAc**, **IBc**, **IDc**, **IFc**, **IGc** em que

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ para compostos da fórmula **Ic**, **IAc**, **IBc**, **IDc** ou **IFc**; e R_2 é acetila para compostos da fórmula **IGc**;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula Ic, IDc, IFc, IGc; R_3 é hidrogênio para compostos da fórmula IAc; ou R_3 é um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula IBc;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio e C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída; e

R^b é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída.

[0177] Os compostos particularmente preferidos de acordo com a presente invenção incluem:

- Compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IFb e IGb em que

X é $-NH-$;

R_4 é selecionado a partir de $-CH_2OH$, e $-CH_2OC(=O)R^c$;

e

R^c é selecionado a partir de C_1-C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2-C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2-C_{12} alquinila substituída ou não substituída.

[0178] São mais preferidos os compostos da fórmula Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, IGa e/ou compostos em que R_4 é $-CH_2OH$.

- Compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IFb e IGb em que

X é $-O-$;

R_4 é selecionado a partir de $-CH_2OH$ e $-CH_2OC(=O)R^c$;

e

R^c é selecionado a partir de C_1-C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2-C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2-C_{12} alquinila substituída ou não substituída.

[0179] São mais preferidos os compostos da fórmula Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa e/ou compostos em que R_4 é $-CH_2OH$.

- Compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb e IGb em que

X é -NH-;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

[0180] São mais preferidos os compostos da fórmula **Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb, IGb** e/ou compostos em que R₄ é -CH₂NH₂.

- Compostos da fórmula **I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb e IGb** em que

X é -O-;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

[0181] São mais preferidos os compostos da fórmula **Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb, IGb** e/ou compostos em que R₄ é -CH₂NH₂.

- Compostos da fórmula **I, IA, IB, IC, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IFb, IGb** em que

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula **I, IA, IB, IC, ID, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb** ou **IFb**; e R₂ é acetila para compostos da fórmula **IG, IGa** ou **IGb**;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b para compostos da fórmula **I, IC, ID, IF, IG, Ia, ICa, IDa, IFa, IGa, Ib, ICb, IDb, IFb** ou **IGb**; R₃ é hidrogênio para compostos da fórmula **IA, IAa** ou **IAb**; ou R₃ é um grupo -OR^b para compostos da fórmula **IB, IBa** ou **IBb**;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, e -CH₂OC(=O)R^c;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, e C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída;

R^b é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída; e

R^c é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída.

[0182] São mais preferidos os compostos da fórmula **Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa, IGa** e/ou compostos em que R₄ é -CH₂OH.

- Compostos da fórmula **I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb e IGb** em que

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ para compostos da fórmula **I, IA, IB, IC, ID, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb ou IFb**; e R_2 é acetila para compostos da fórmula **IG, IGa ou IGb**;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula **I, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, ICb, IDb, IEb, IFb ou IGb**; R_3 é hidrogênio para compostos da fórmula **IA, IAa ou IAb**; ou R_3 é um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula **IB, IBa ou IBb**;

R_4 é selecionado a partir de $-CH_2NH_2$ e $-CH_2NHProt^{NH}$;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, e C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída;

R^b é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída; e

$Prot^{NH}$ é um grupo de proteção para amino.

[0183] São mais preferidos os compostos da fórmula **Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb, IGb** e/ou compostos em que R_4 é $-CH_2NH_2$.

- Compostos da fórmula **Ic, IAc, IBc, IDc, IFc, IGc** em que

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ para compostos da fórmula **Ic, IAc, IBc, IDc ou IFc**; e R_2 é acetila para compostos da fórmula **IGc**;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula **Ic, IDc, IFc, IGc**; R_3 é hidrogênio para compostos da fórmula **IAc**; ou R_3 é um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula **IBc**;

R^a é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída; e

R^b é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída.

[0184] Os compostos mais preferidos de acordo com a presente invenção incluem

- Compostos da fórmula **I, IA, IB, IC, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IFb e IGb** em que

X é -NH-;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb ou IFb; e R₂ é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b para compostos da fórmula I, IC, IF, IG, Ia, ICa, IFa, IGa, Ib, ICb, IFb ou IGb; R₃ é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; ou R₃ é um grupo -OR^b para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb;

R₄ é -CH₂OH;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio e C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída; e

R^b é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída.

[0185] São particularmente mais preferidos os compostos da fórmula Ia, IAa, ou IBa, ICa, IFa, IGa.

- Compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IFb e IGb em que

X é -O-;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IF, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, Ib, IAb, IBb, IDb ou IFb; e R₂ é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b para compostos da fórmula I, ID, IF, IG, Ia, IDa, IFa, IGa, Ib, IDb, IFb ou IGb; R₃ é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; ou R₃ é um grupo -OR^b para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb;

R₄ é -CH₂OH;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio e C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída; e

R^b é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída.

[0186] São particularmente mais preferidos os compostos da fórmula Ia, IAa, IBa, IDa, IFa ou IGa.

- Compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb e IGb em que

X é -NH-;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IE, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb ou IFb; e R₂ é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b para compostos da fórmula I, IC, IE, IF, IG, Ia, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, ICb, IEb, IFb ou IGb; R₃ é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; ou R₃ é um grupo -OR^b para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio e C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída;

R^b é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

[0187] São particularmente mais preferidos os compostos da fórmula Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb, IGb e/ou compostos em que R₄ é -CH₂NH₂.

- Compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb e IGb em que

X é -O-;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IE, IF, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb ou IFb; e R₂ é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b para compostos da fórmula I, ID, IE, IF, IG, Ia, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IDb, IEb, IFb ou IGb; R₃ é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; ou R₃ é um grupo -OR^b para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio e C₁-C₆ alquila

substituída ou não substituída;

R^b é C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída; e

$Prot^{NH}$ é um grupo de proteção para amino.

[0188] São particularmente mais preferidos os compostos da fórmula **Ib**, **IAb**, **IBb**, **IDb**, **IEb**, **IFb**, **IGb** e/ou compostos em que R_4 é CH_2NH_2 .

- Compostos da fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC**, **ID**, **IF**, **IG**, **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IDa**, **IFa**, **IGa**, **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb**, **IDb**, **IFb** e **IGb** em que

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ para compostos da fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC**, **ID**, **IF**, **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IDa**, **IFa**, **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb**, **IDb** ou **IFb**; e R_2 é acetila para compostos da fórmula **IG**, **IGa** ou **IGb**;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula **I**, **IC**, **ID**, **IF**, **IG**, **Ia**, **ICa**, **IDa**, **IFa**, **IGa**, **Ib**, **ICb**, **IDb**, **IFb** ou **IGb**; R_3 é hidrogênio para compostos da fórmula **IA**, **IAa** ou **IAb**; ou R_3 é um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula **IB**, **IBa** ou **IBb**;

R_4 é $-CH_2OH$;

R^a é C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída; e

R^b é C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída.

[0189] São particularmente mais preferidos os compostos da fórmula **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IDa**, **IFa** ou **IGa**.

- Compostos da fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC**, **ID**, **IE**, **IF**, **IG**, **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IDa**, **IEa**, **IFa**, **IGa**, **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb**, **IDb**, **IEb**, **IFb** e **IGb** em que

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ para compostos da fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC**, **ID**, **IE**, **IF**, **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IDa**, **IEa**, **IFa**, **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb**, **IDb**, **IEb** ou **IFb**; e R_2 é acetila para compostos da fórmula **IG**, **IGa** ou **IGb**;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula **I**, **IC**, **ID**, **IE**, **IF**, **IG**, **Ia**, **ICa**, **IDa**, **IEa**, **IFa**, **IGa**, **Ib**, **ICb**, **IDb**, **IEb**, **IFb** ou **IGb**; R_3 é hidrogênio para compostos da fórmula **IA**, **IAa** ou **IAb**; ou R_3 é um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula **IB**, **IBa** ou **IBb**;

R_4 é selecionado a partir de $-CH_2NH_2$ e $-CH_2NHProt^{NH}$;

R^a é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída;

R^b é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída; e

$Prot^{NH}$ é um grupo de proteção para amino.

[0190] São particularmente mais preferidos os compostos da fórmula **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb**, **IDb**, **IEb**, **IFb**, **IGb** e/ou compostos em que R_4 é $-CH_2NH_2$.

- Compostos da fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC**, **IF**, **IG**, **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IFa**, **IGa**, **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb**, **IFb** e **IGb** em que

X é $-NH-$;

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ para compostos da fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC**, **IF**, **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IFa**, **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb** ou **IFb**; e R_2 é acetila para compostos da fórmula **IG**, **IGa** ou **IGb**;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula **I**, **IC**, **IF**, **IG**, **Ia**, **ICa**, **IFa**, **IGa**, **Ib**, **ICb**, **IFb** ou **IGb**; R_3 é hidrogênio para compostos da fórmula **IA**, **IAa** ou **IAb**; ou R_3 é um grupo $-OR^b$ para compostos da fórmula **IB**, **IBa** ou **IBb**;

R_4 é $-CH_2OC(=O)R^c$;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio e C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída;

R^b é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída; e

R^c é uma C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída.

[0191] São mais preferidos os compostos da fórmula **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IFa** ou **IGa**.

- Compostos da fórmula **Ic**, **IAc**, **IBc**, **IDc**, **IFc**, e **IGc** em que

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ para compostos da fórmula **Ic**, **IAc**, **IBc**, **IDc** ou **IFc**; e R_2 é acetila para compostos da fórmula **IGc**;

R_3 é hidrogênio ou metóxi para compostos da fórmula **Ic**, **IDc**, **IFc** ou **IGc**; R_3 é hidrogênio para compostos da fórmula **IAc**; ou R_3

é metóxi para compostos da fórmula IBc; e

R^a é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída.

[0192] Os compostos particularmente mais preferidos de acordo com a presente invenção incluem:

- Compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IFb e IGb em que

X é -NH-;

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ para compostos da fórmula I, IA, IB, IC, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb ou IFb; e R_2 é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb;

R_3 é hidrogênio ou metóxi para compostos da fórmula I, IC, IF, IG, Ia, ICa, IFa, IGa, Ib, ICb, IFb ou IGb; R_3 é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; e R_3 é metóxi para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb;

R_4 é $-CH_2OH$; e

R^a é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída.

[0193] São ainda mais preferidos os compostos da fórmula Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, IGa.

- Compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IFb e IGb em que

X é -O-;

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ para compostos da fórmula I, IA, IB, ID, IF, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, Ib, IAb, IBb, IDb ou IFb; e R_2 é acetila para compostos da fórmula IG, IGa ou IGb;

R_3 é hidrogênio ou metóxi para compostos da fórmula I, ID, IF, IG, Ia, IDa, IFa, IGa, Ib, IDb, IFb ou IGb; R_3 é hidrogênio para compostos da fórmula IA, IAa ou IAb; ou R_3 é metóxi para compostos da fórmula IB, IBa ou IBb;

R_4 é $-CH_2OH$; e

R^a é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída.

[0194] São ainda mais preferidos os compostos da fórmula **Ia**, **IAa**, **IBa**, **IDa**, **IEa**, **IFa**, **IGa**.

- Compostos da fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC**, **IE**, **IF**, **IG**, **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IEa**, **IFa**, **IGa**, **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb**, **IEb**, **IFb** e **IGb** em que

X é -NH-;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC**, **IE**, **IF**, **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IEa**, **IFa**, **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb**, **IEb** ou **IFb**; e R₂ é acetila para compostos da fórmula **IG**, **IGa** ou **IGb**;

R₃ é hidrogênio ou metóxi para compostos da fórmula **I**, **IC**, **IE**, **IF**, **IG**, **Ia**, **ICa**, **IEa**, **IFa**, **IGa**, **Ib**, **ICb**, **IEb**, **IFb** ou **IGb**; R₃ é hidrogênio para compostos da fórmula **IA**, **IAa** ou **IAb**; ou R₃ é metóxi para compostos da fórmula **IB**, **IBa** ou **IBb**;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

[0195] São ainda mais preferidos os compostos da fórmula **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb**, **IEb**, **IFb**, **IGb** e/ou compostos em que R₄ é -CH₂NH₂.

- Compostos da fórmula **I**, **IA**, **IB**, **ID**, **IE**, **IF**, **IG**, **Ia**, **IAa**, **IBa**, **IDa**, **IEa**, **IFa**, **IGa**, **Ib**, **IAb**, **IBb**, **IDb**, **IEb**, **IFb** e **IGb** em que

X é -O-;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a para compostos da fórmula **I**, **IA**, **IB**, **ID**, **IE**, **IF**, **Ia**, **IAa**, **IBa**, **IDa**, **IEa**, **IFa**, **Ib**, **IAb**, **IBb**, **IDb**, **IEb** ou **IFb**; e R₂ é acetila para compostos da fórmula **IG**, **IGa** ou **IGb**;

R₃ é hidrogênio ou metóxi para compostos da fórmula **I**, **ID**, **IE**, **IF**, **IG**, **Ia**, **IDa**, **IEa**, **IFa**, **IGa**, **Ib**, **IDb**, **IEb**, **IFb** ou **IGb**; R₃ é hidrogênio para compostos da fórmula **IA**, **IAa** ou **IAb**; ou R₃ é metóxi para compostos da fórmula **IB**, **IBa** ou **IBb**;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

[0196] São ainda mais preferidos os compostos da fórmula **Ib**, **IAb**, **IBb**, **IDb**, **IEb**, **IFb**, **IGb** e/ou compostos em que R_4 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

- Compostos da fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC**, **ID**, **IF**, **IG**, **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IDa**, **IFa**, **IGa**, **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb**, **IDb**, **IFb** e **IGb** em que

R_2 é um grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ para compostos da fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC**, **ID**, **IF**, **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IDa**, **IFa**, **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb**, **IDb** ou **IFb**; e R_2 é acetila para compostos da fórmula **IG**, **IGa** ou **IGb**;

R_3 é hidrogênio ou metóxi para compostos da fórmula **I**, **IC**, **ID**, **IF**, **IG**, **Ia**, **ICa**, **IDa**, **IFa**, **IGa**, **Ib**, **ICb**, **IDb**, **IFb** e **IGb**; R_3 é hidrogênio para compostos da fórmula **IA**, **IAa** ou **IAb**; ou R_3 é metóxi para compostos da fórmula **IB**, **IBa** ou **IBb**;

R_4 é $-\text{CH}_2\text{OH}$; e

R^a é selecionado a partir de metila, etila, *n*-propila, isopropila e butila, incluindo *n*-butila, *sec*-butila, isobutila e *terc*-butila.

[0197] São ainda mais preferidos os compostos da fórmula **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IDa**, **IEa**, **IFa** ou **IGa**.

- Compostos da fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC**, **ID**, **IE**, **IF**, **IG**, **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IDa**, **IEa**, **IFa**, **IGa**, **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb**, **IDb**, **IEb**, **IFb** e **IGb** em que

R_2 é um grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ para compostos da fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC**, **ID**, **IE**, **IF**, **Ia**, **IAa**, **IBa**, **ICa**, **IDa**, **IEa**, **IFa**, **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb**, **IDb**, **IEb** ou **IFb**; e R_2 é acetila para compostos da fórmula **IG**, **IGa** ou **IGb**;

R_3 é hidrogênio ou um metóxi para compostos da fórmula **I**, **IC**, **ID**, **IE**, **IF**, **IG**, **Ia**, **ICa**, **IDa**, **IEa**, **IFa**, **IGa**, **Ib**, **ICb**, **IDb**, **IEb**, **IFb** e **IGb**; R_3 é hidrogênio para compostos da fórmula **IA**, **IAa** ou **IAb**; ou R_3 é metóxi para compostos da fórmula **IB**, **IBa** ou **IBb**;

R_4 é selecionado a partir de $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ e $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;

R^a é selecionado a partir de metila, etila, *n*-propila, isopropila e butila, incluindo *n*-butila, *sec*-butila, isobutila e *terc*-butila; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

[0198] São ainda mais preferidos os compostos da fórmula **Ib**, **IAb**, **IBb**, **ICb**, **IDb**, **IEb**, **IFb**, **IGb** e/ou compostos em que R_4 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

- Compostos da fórmula **Ic** ou **IAc**, **IDc**, **IFc**, e **IGc** em que

R_2 é um grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ para compostos da fórmula **Ic**, **IAc**, **IDc** ou **IFc**; e R_2 é acetila para compostos da fórmula **IGc**;

R_3 é hidrogênio; e

R^a é selecionado a partir de metila, etila, *n*-propila, isopropila e butila, incluindo *n*-butila, *sec*-butila, isobutila e *terc*-butila.

- Compostos da fórmula **Ic**, **IBc**, **IDc**, **IFc**, e **IGc** em que

R_2 é um grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ para compostos da fórmula **Ic**, **IBc**, **IDc** ou **IFc**; e R_2 é acetila para compostos da fórmula **IGc**;

R_3 é metóxi; e

R^a é selecionado a partir de metila, etila, *n*-propila, isopropila e butila, incluindo *n*-butila, *sec*-butila, isobutila e *terc*-butila.

[0199] Os compostos ainda mais preferidos de acordo com a presente invenção incluem:

- Compostos da fórmula **I**, **IA**, **IC**, **IF**, **IG**, **Ia**, **IAa**, **ICa**, **IFa**, **IGa**, **Ib**, **IAb**, **ICb**, **IFb** e **IGb** em que

X é $-\text{NH}-$;

R_2 é acetila;

R_3 é hidrogênio; e

R_4 é $-\text{CH}_2\text{OH}$.

São ainda mais preferidos os compostos da fórmula **Ia**, **IAa**, **ICa**, **IFa** ou **IGa**.

- Compostos da fórmula **I**, **IA**, **ID**, **IF**, **IG**, **Ia**, **IAa**, **IDa**, **IFa**, **IGa**, **Ib**, **IAb**, **IDb**, **IFb** e **IGb** em que

X é $-\text{O}-$;

R_2 é acetila;

R_3 é hidrogênio; e

R_4 é $-\text{CH}_2\text{OH}$.

[0200] São ainda mais preferidos os compostos da fórmula **Ia, IAa, IDa, IFa ou IGa**

- Compostos da fórmula **I, IA, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, ICb, IEb, IFb e IGb** em que

X é $-\text{NH}-$;

R_2 é acetila;

R_3 é hidrogênio; e

R_4 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

[0201] São ainda mais preferidos os compostos da fórmula **Ib, IAb, ICb, IEb, IFb ou IGb**.

- Compostos da fórmula **I, IA, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IDb, IEb, IFb e IGb** em que

X é $-\text{O}-$;

R_2 é acetila;

R_3 é hidrogênio; e

R_4 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

São ainda mais preferidos os compostos da fórmula **Ib, IAb, IDb, IEb, IFb ou IGb**.

- Compostos da fórmula **I, IA, IC, ID, IF, IG, Ia, IAa, ICa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, ICb, IDb, IFb e IGb** em que

R_2 é acetila;

R_3 é hidrogênio; e

R_4 é $-\text{CH}_2\text{OH}$.

[0202] São ainda mais preferidos os compostos da fórmula **Ia, IAa, ICa, IDa, IFa ou IGa**.

- Compostos da fórmula **I, IA, IC, ID, IF, IG, Ia, IAa, ICa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, ICb, IDb, IFb e IGb** em que

R_1 é $-\text{OH}$;

R_2 é acetila;

R_3 é hidrogênio; e

R_4 é $-\text{CH}_2\text{OH}$.

[0203] São ainda mais preferidos os compostos da fórmula Ia, IAa, ICa, IDa, IFa ou IGa.

- Compostos da fórmula I, IA, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, ICb, IDb, IEb, IFb e IGb em que

R_2 é acetila;

R_3 é hidrogênio; e

R_4 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

São ainda mais preferidos os compostos da fórmula Ib, IAb, ICb, IDb, IEb, IFb ou IGb.

- Compostos da fórmula Ic ou IAc, IDc, IFc, IGc em que

R_2 é acetila; e

R_3 é hidrogênio.

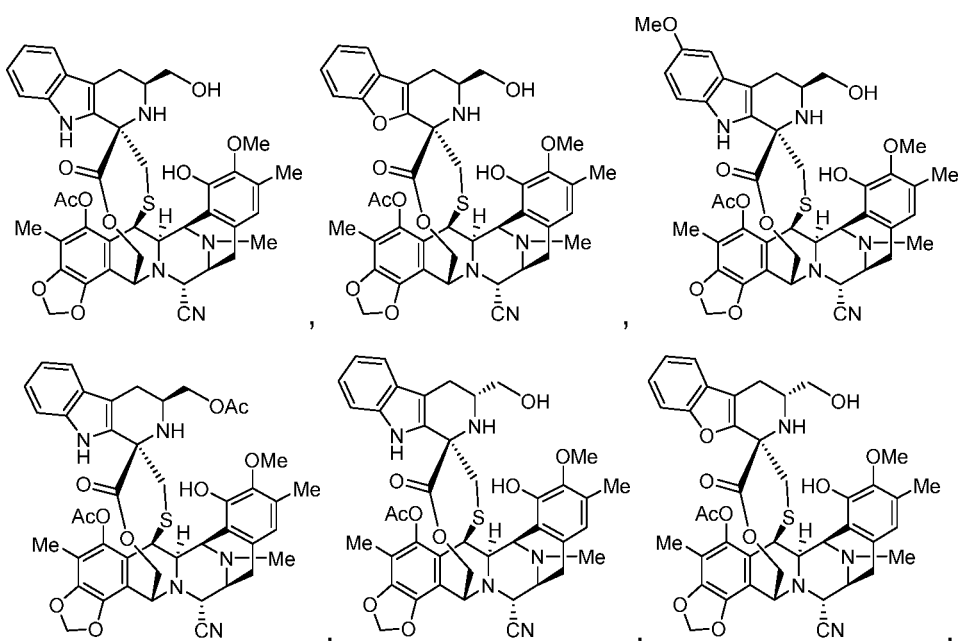
- Compostos da fórmula Ic ou IBc, IDc, IFc, IGc em que

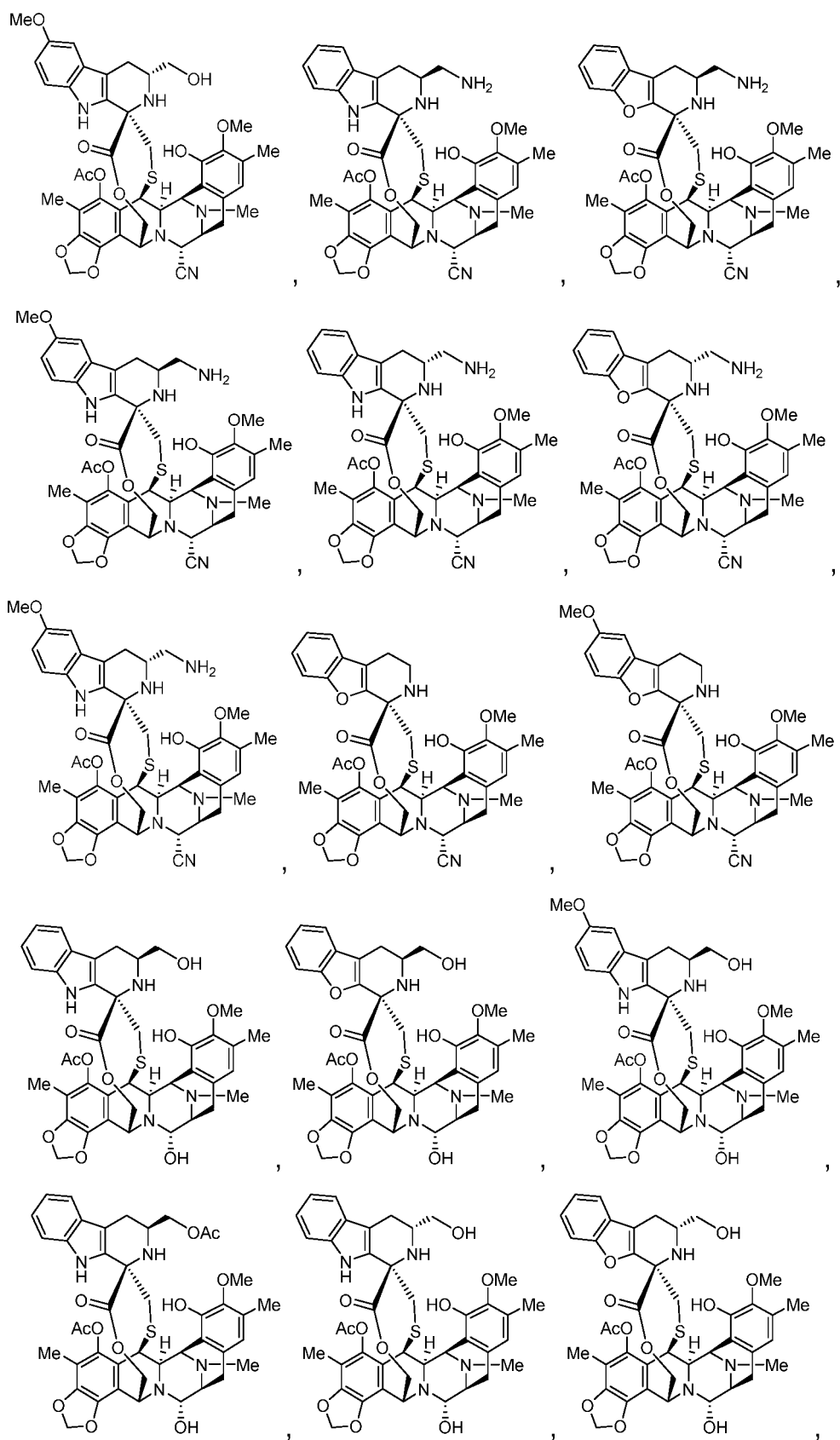
R_2 é acetila; e

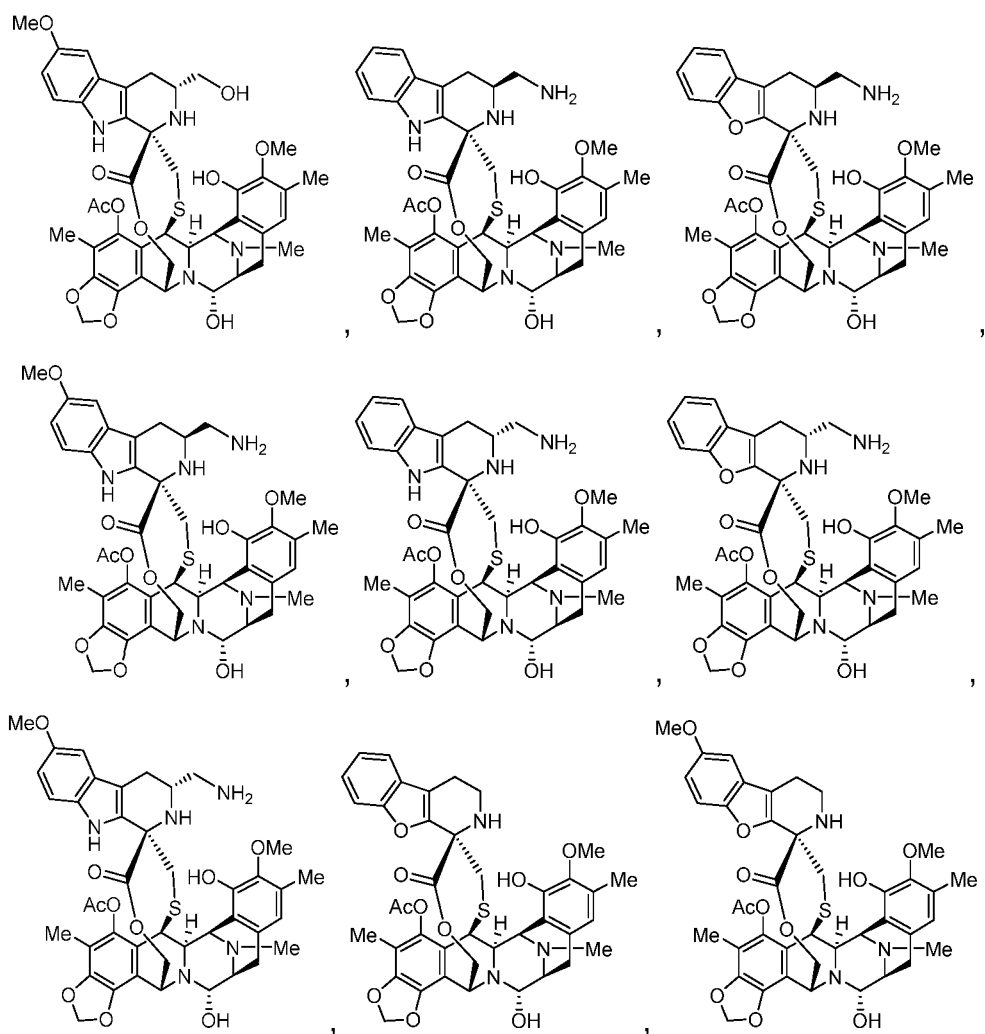
R_3 é metóxi.

- Um composto de acordo com a presente invenção da

fórmula:

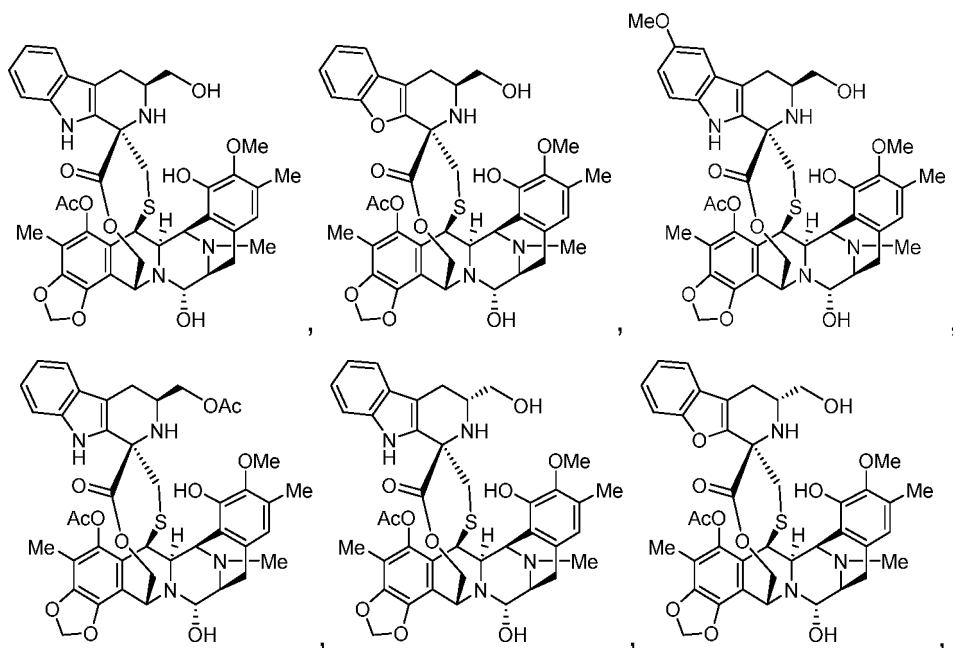


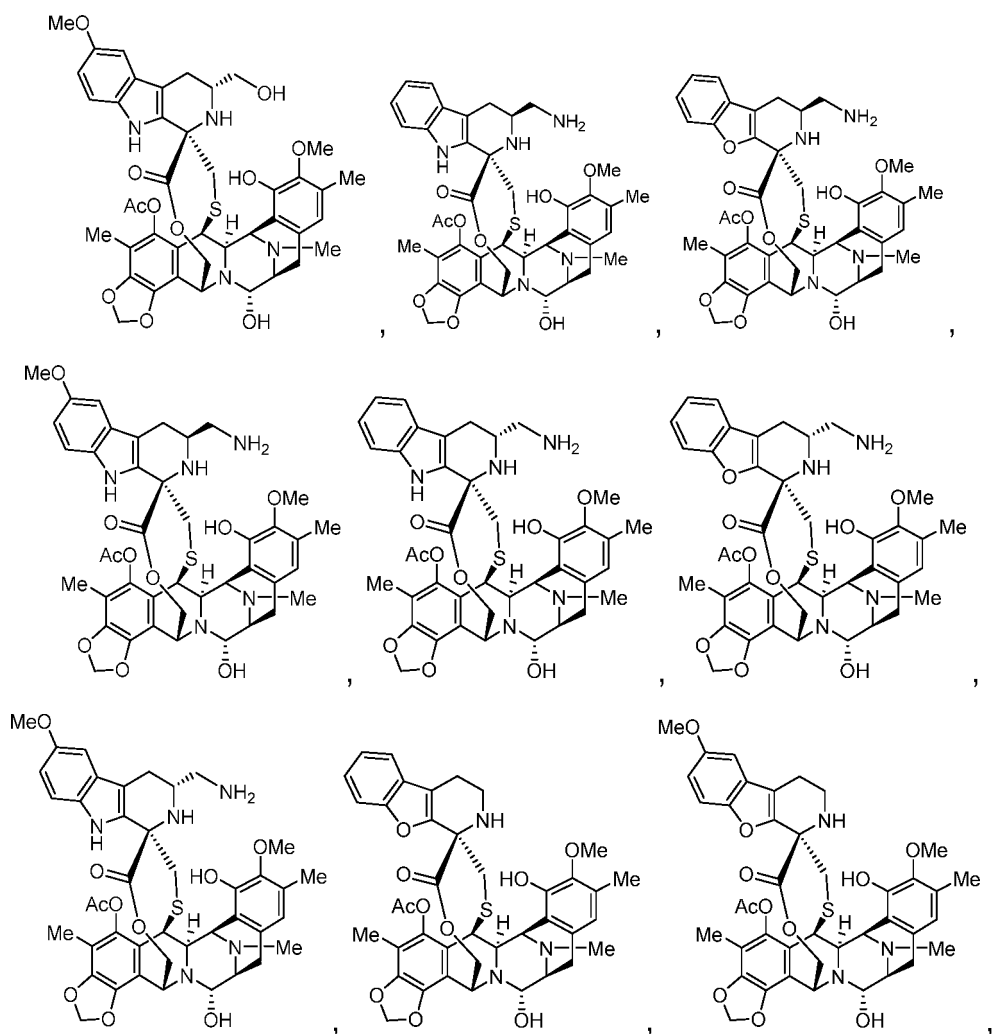




ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

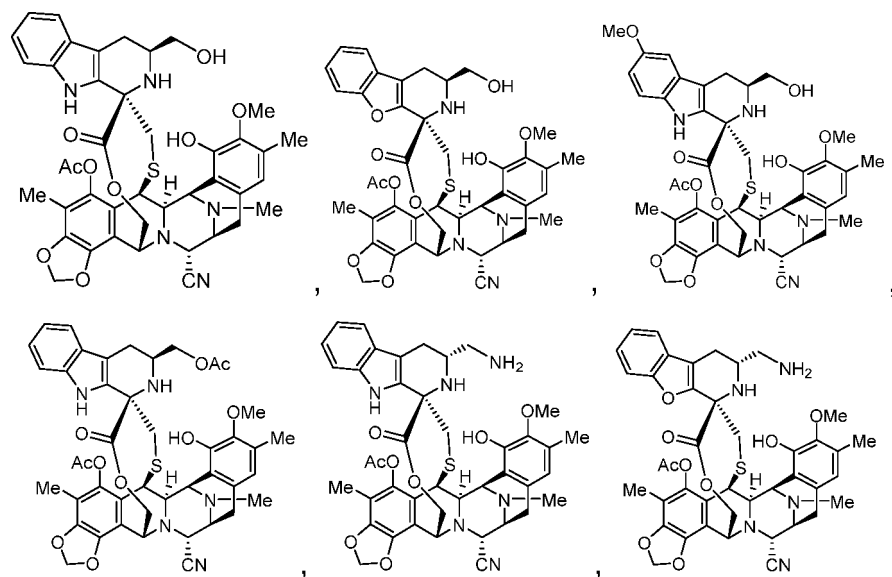
[0204] É particularmente preferido um composto da fórmula:

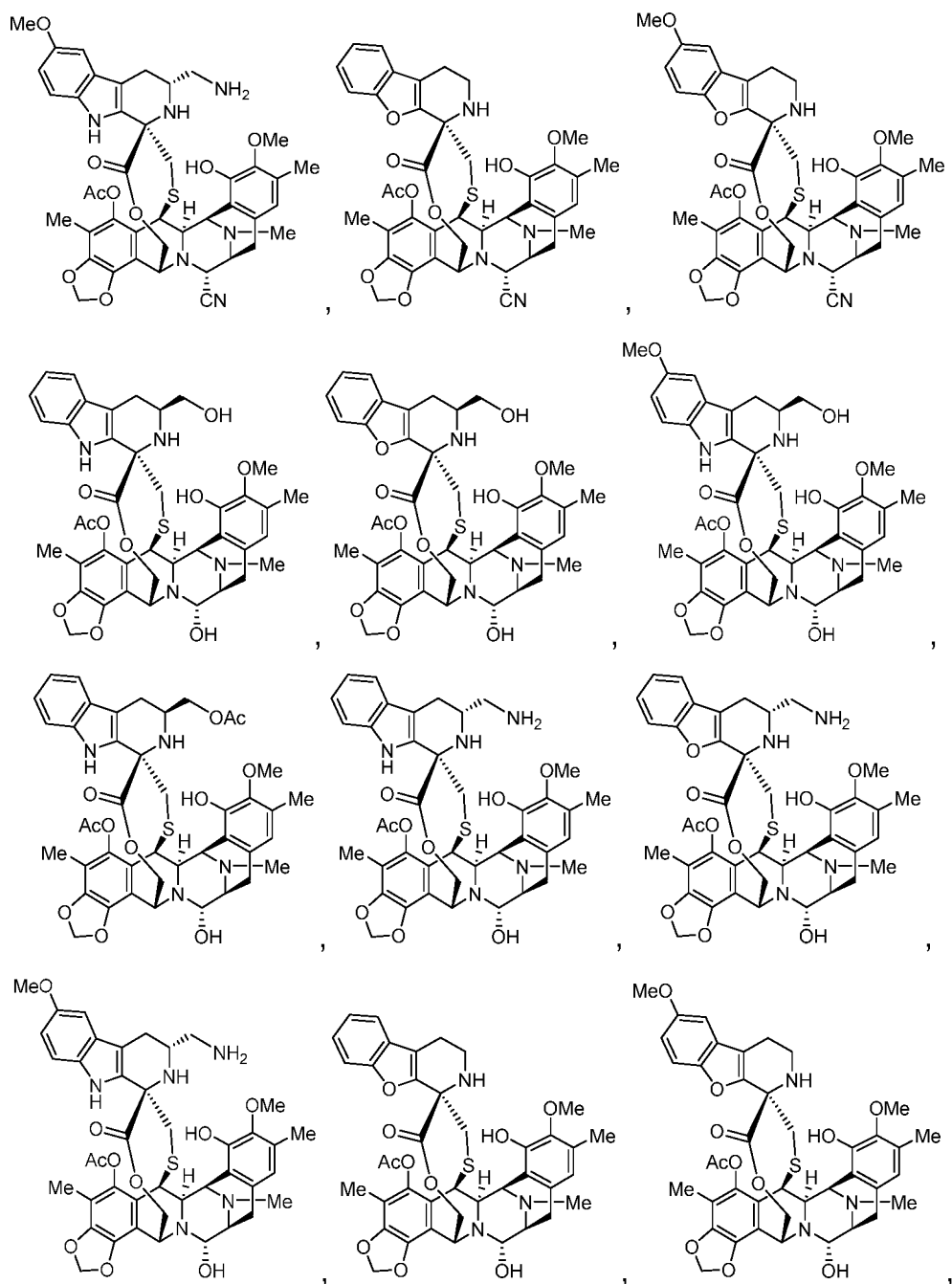




ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

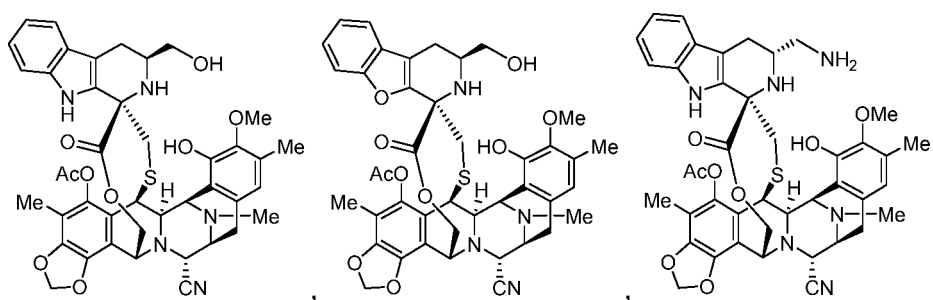
- Um composto de acordo com a presente invenção da fórmula:

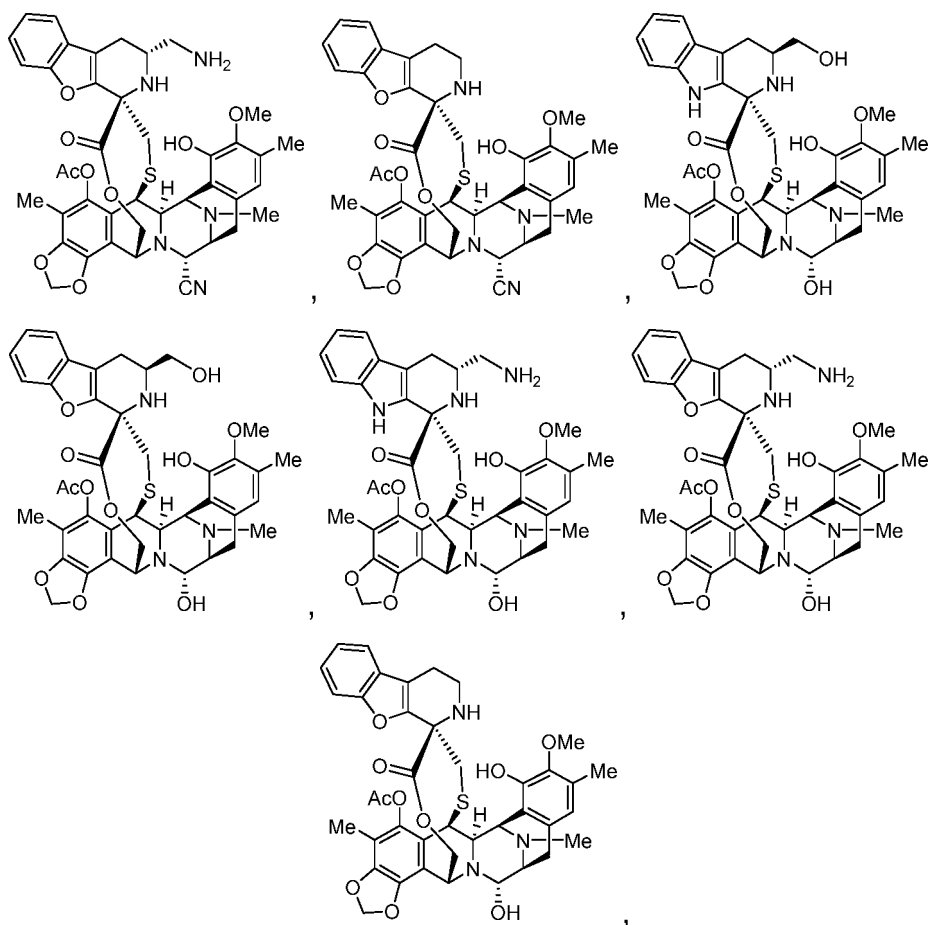




ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

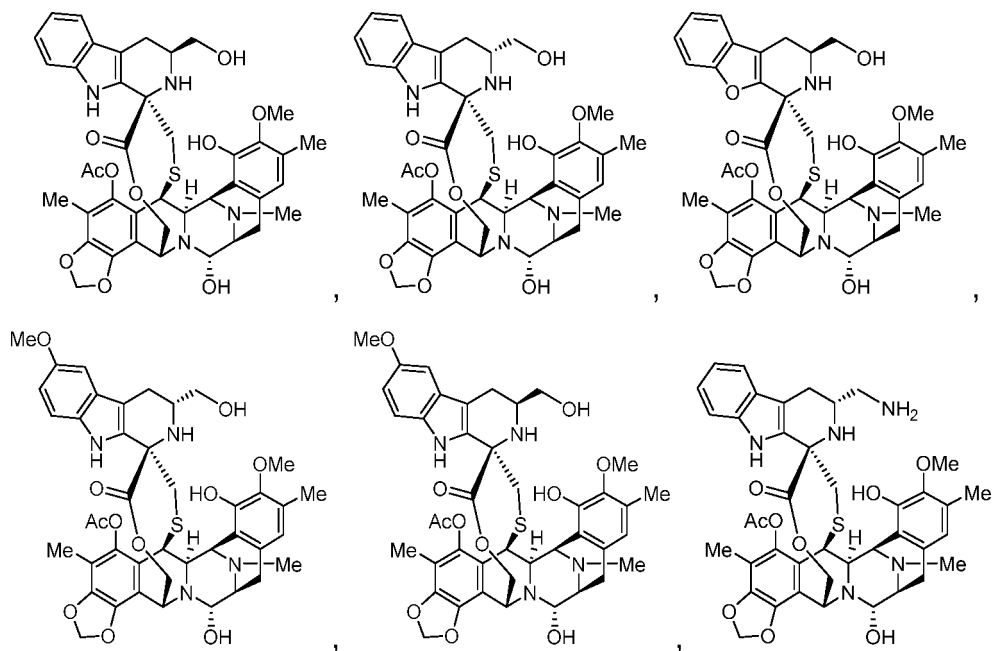
[0205] É particularmente preferido um composto da fórmula:

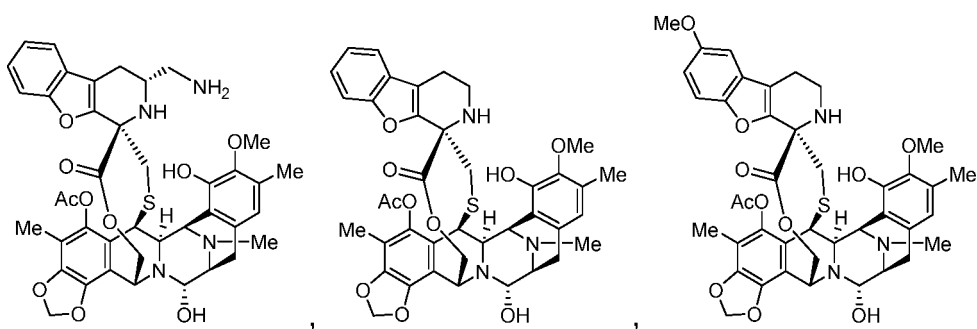




ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

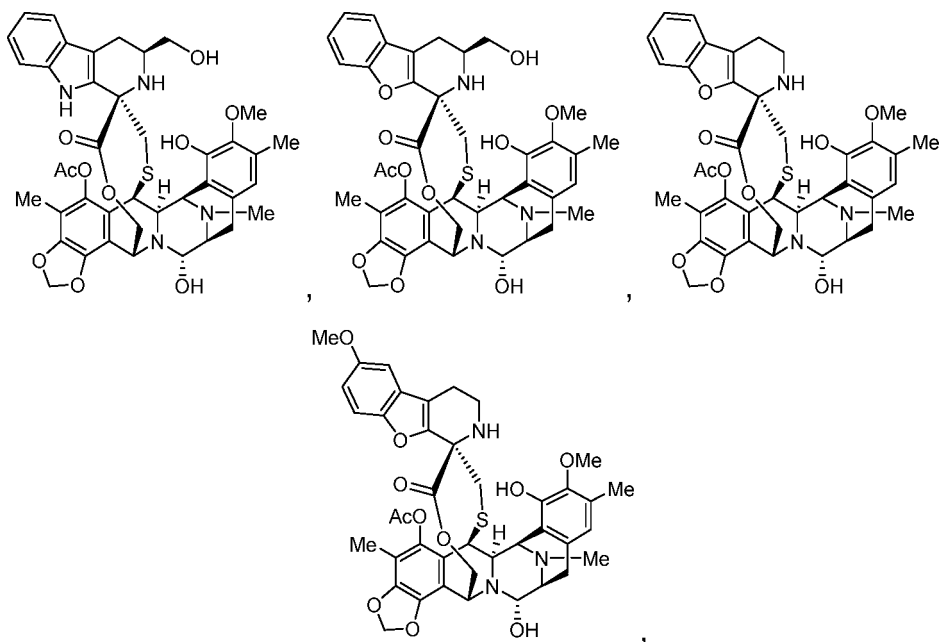
[0206] É mais preferido um composto da fórmula:





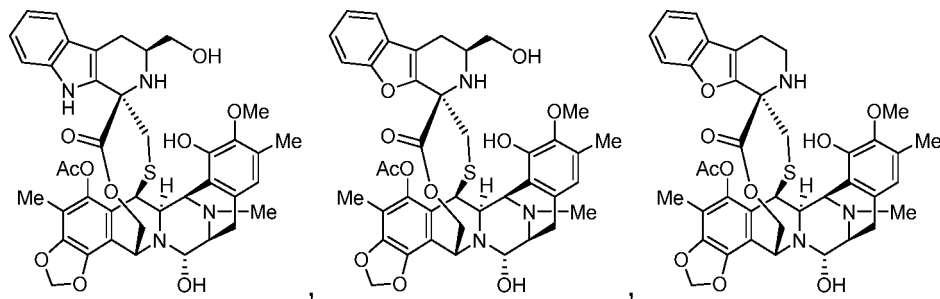
ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0207] São ainda mais preferidos os compostos de acordo com a presente invenção são os compostos da fórmula:



ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0208] Os compostos mais preferidos de acordo com a presente invenção são os compostos da fórmula:



ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0209] Em modalidades preferidas adicionais, as preferências des-

critas acima para os diferentes substituintes são combinadas. A presente invenção também é direcionada a tais combinações de substituições preferidas (quando permitido por possíveis grupos substituintes) em compostos da fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb, IGb, Ic, IAc, IBc, IDc, IFc ou IGc de acordo com a presente invenção.

[0210] Uma característica importante dos compostos descritos acima é sua bioatividade e em particular sua atividade citotóxica. Nesse sentido, constatou-se surpreendentemente que os compostos da presente invenção mostram uma atividade antitumoral melhorada, como é mostrado nos Exemplos 27 e 29 a 40.

[0211] **Composições que compreendem um composto da fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb, IGb, Ic, IAc, IBc, IDc, IFc ou IGc da invenção e usos das mesmas**

[0212] Em uma modalidade adicional da presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com a presente invenção e um carreador farmacêuticamente aceitável. Exemplos da forma de administração incluem, sem limitação, oral, tópica, parenteral, sublingual, retal, vaginal, ocular e intranasal. A administração parenteral inclui injeções subcutâneas, injeção intravenosa, intramuscular, intraesternal ou técnicas de infusão. Preferencialmente, as composições são administradas parenteralmente. As composições farmacêuticas da invenção podem ser formuladas para permitir que um composto de acordo com a presente invenção esteja biodisponível mediante a administração da composição a um animal, preferencialmente um ser humano. As composições podem assumir a forma de uma ou mais unidades de dosagem, em que, por exemplo, um comprimido pode ser uma unidade de dosagem unitária, e um recipiente de um composto de acordo com a presente invenção pode

conter o composto em forma líquida ou em aerossol e pode conter uma única unidade de dosagem ou uma pluralidade de unidades de dosagem.

[0213] O carreador ou veículo farmaceuticamente aceitável pode ser particulado para que as composições estejam, por exemplo, em forma de comprimido ou pó. O carreador (ou carreadores) pode ser líquido, sendo que as composições são, por exemplo, um xarope oral ou líquido injetável. Além disso, o carreador (ou carreadores) pode ser gasoso ou líquido para fornecer uma composição aerossol útil em, por exemplo, administração inalatória. Pós também podem ser usados para formas de dosagem por inalação. O termo "carreador" refere-se a um diluente, adjuvante ou excipiente, com o qual o composto de acordo com a presente invenção é administrado. Tais carreadores farmacêuticos podem ser líquidos, como água e óleos, incluindo aqueles de origem petroleira, animal, vegetal ou sintética, como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim e similares. Os carreadores podem ser solução salina, goma arábica, gelatina, pasta de amido, talco, queratina, sílica coloidal, ureia, dissacarídeos e similares. Além disso, agentes auxiliares, estabilizadores, espessantes, lubrificantes e corantes podem ser usados. Em uma modalidade, quando administrados a um animal, os compostos e as composições de acordo com a presente invenção e os carreadores farmaceuticamente aceitáveis são estéreis. A água é um carreador preferencial quando os compostos de acordo com a presente invenção são administrados intravenosamente. Soluções salinas e soluções aquosas de dextrose e glicerol também podem ser empregadas como carreadores líquidos, particularmente para soluções injetáveis. Os carreadores farmacêuticos adequados também incluem excipientes, como amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, gel de sílica, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite

desnatado seco, glicerol, propileno glicol, água, etanol e similares. As presentes composições, se desejado, também podem conter pequenas quantidades de agentes umectantes ou emulsificantes, ou agentes de tamponamento de pH.

[0214] Quando destinada à administração oral, a composição está de preferência em forma sólida ou líquida, em que as formas semissólidas, semilíquidas, de suspensão e gel são incluídas nas formas consideradas no presente documento como sólido ou líquido.

[0215] Como uma composição sólida para administração oral, a composição pode ser formulada em uma forma de pó, grânulo, comprimido compactado, pílula, cápsula, goma de mascar, wafer ou formas similares. Tal composição sólida contém tipicamente um ou mais diluentes inertes. Além disso, um ou mais dos seguintes podem estar presentes: ligantes, como carboximetilcelulose, etil celulose, celulose microcristalina ou gelatina; excipientes, como amido, lactose ou dextrinas, agentes desintegrantes, como ácido algínico, alginato de sódio, amido de milho e similares; lubrificantes, como estearato de magnésio; agentes antiaderentes, como dióxido de silício coloidal; agente adoçante, como sacarose ou sacarina; um agente saborizante, como menta, salicilato de metila ou sabor de laranja; e um agente corante.

[0216] Quando a composição está na forma de uma cápsula (por exemplo, uma cápsula de gelatina), pode conter, além de materiais do tipo acima, um carreador líquido, como polietileno glicol, ciclodextrinas ou um óleo graxo.

[0217] A composição pode estar na forma de um líquido, por exemplo, um elixir, xarope, solução, emulsão ou suspensão. O líquido pode ser útil para administração oral ou para entrega por injeção. Quando destinada para administração oral, uma composição pode compreender um ou mais dentre um agente adoçante, conservantes, corante/colorante e intensificador de sabor. Em uma composição para

administração por injeção, um ou mais dentre um tensoativo, conservante, agente umectante, agente dispersante, agente de suspensão, tampão, estabilizador e agente isotônico também podem ser incluídos.

[0218] A via de administração preferida é a administração parenteral, incluindo, porém sem limitação, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, intranasal, epidural, intracerebral, intraventricular, intratecal, intravaginal ou transdérmica. O modo de administração preferida fica a critério do médico e dependerá em parte do local da afecção médica (como o local do câncer). Em uma modalidade preferida, os compostos de acordo com a presente invenção são administrados intravenosamente. Os períodos de infusão de até 24 horas são preferencialmente usados, mais preferencialmente 1 a 12 horas, sendo que 1 a 6 horas é o mais preferido. Períodos de infusão curtos que permitem que o tratamento seja realizado sem um pernoite em um hospital são especialmente desejáveis. No entanto, a infusão pode ser de 12 a 24 horas ou mesmo mais longa se necessário. A infusão pode ser realizada em intervalos adequados de, por exemplo, 1 a 4 semanas.

[0219] As composições líquidas da invenção, sendo essas soluções, suspensões ou outra forma similar, também podem incluir um ou mais dos seguintes: diluentes estéreis, como água para injeção, solução salina, preferencialmente solução salina fisiológica, solução de Ringer, cloreto de sódio isotônico, óleos fixos, como mono ou diglicerídeos sintéticos, polietileno glicóis, glicerina ou outros solventes; agentes antibacterianos, como álcool benzílico ou metil parabeno; e agentes para o ajuste de tonicidade, como cloreto de sódio ou dextrose. Uma composição parenteral pode ser contida em uma ampola, uma seringa descartável ou um frasco de múltiplas doses feito de vidro, plástico ou outro material. A solução salina fisiológica é um adjuvante preferencial.

[0220] A quantidade do composto de acordo com a presente invenção que é eficaz no tratamento de um transtorno ou condição particular dependerá da natureza do transtorno ou condição, e pode ser determinada por técnicas clínicas padrão. Além disso, ensaios *in vitro* ou *in vivo* podem ser opcionalmente empregados para ajudar a identificar as faixas de dosagem ideais. A dose precisa a ser empregada nas composições também dependerá da via de administração e da seriedade da doença ou transtorno, e deve ser decidida de acordo com o critério do médico e as circunstâncias de cada paciente.

[0221] As composições compreendem uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção de tal modo que uma dosagem adequada seja obtida. A dosagem correta dos compostos irá variar de acordo com a formulação particular, o modo de aplicação e seu sítio particular, hospedeiro e a doença sendo tratada, por exemplo, câncer e, se for o caso, o tipo de tumor. Outros fatores como idade, peso corporal, sexo, dieta, horário de administração, taxa de excreção, condição do hospedeiro, combinações de fármaco, sensibilidades de reação e severidade da doença devem ser levados em consideração. A administração pode ser realizada contínua ou periodicamente dentro da dose máxima tolerada.

[0222] Tipicamente, a quantidade é de pelo menos cerca de 0,01 % de um composto da presente invenção e pode compreender pelo menos 80 % em peso da composição. Quando destinada à administração oral, essa quantidade pode ser variada para estar na faixa de cerca de 0,1 % a cerca de 80 % em peso da composição. As composições orais preferidas podem compreender de cerca de 4 % a cerca de 50 % do composto da presente invenção em peso da composição.

[0223] As composições preferidas da presente invenção são preparadas de modo que uma unidade de dosagem parenteral contenha de cerca de 0,01 % a cerca de 10 % em peso do composto da presen-

te invenção. Mais preferencialmente, a unidade de dosagem parenteral contém cerca de 0,5 % a cerca de 5 % em peso do composto da presente invenção.

[0224] Para administração intravenosa, a composição é adequada para doses de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 250 mg/kg do peso corporal do animal, preferencialmente de cerca de 0,1 mg/kg e cerca de 20 mg/kg do peso corporal do animal, e mais preferencialmente de cerca de 1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg do peso corporal do animal.

[0225] O composto da presente invenção pode ser administrado por qualquer via conveniente, por exemplo, por infusão ou injeção de bolus, por absorção através de revestimentos epiteliais ou mucocutâneos.

[0226] Em modalidades específicas, pode ser desejável administrar um ou mais compostos da presente invenção ou composições localmente à área que necessita de tratamento. Em uma modalidade, a administração pode ser por injeção direta no local (ou local anterior) de um câncer, tumor ou tecido neoplástico ou pré-neoplástico.

[0227] A administração pulmonar também pode ser empregada, por exemplo, com o uso de um inalador ou nebulizador, e a formulação com um agente de aerossolização, ou por meio de perfusão em um fluorocarbono ou tensoativo pulmonar sintético. Em certas modalidades, o composto da presente invenção pode ser formulado como um supositório, com ligantes e carreadores tradicionais, como triglicerídeos.

[0228] As presentes composições podem assumir a forma de soluções, suspensões, emulsões, comprimidos, pílulas, péletes, cápsulas, cápsulas contendo líquidos, pós, formulações de liberação contínua, supositórios, emulsões, aerossóis, sprays, suspensões ou qualquer outra forma adequada para uso. Outros exemplos de carreadores farmacêuticos adequados são descritos em "Remington's Pharmaceu-

tical Sciences" de E. W. Martin.

[0229] As composições farmacêuticas podem ser preparadas com o uso de metodologia bem conhecida na técnica farmacêutica. Por exemplo, uma composição destinada a ser administrada por injeção pode ser preparada combinando um composto da presente invenção com água, ou outro diluente fisiologicamente adequado, como solução salina tamponada com fosfato, para formar uma solução. Um tensoativo pode ser adicionado para facilitar a formação de uma solução ou suspensão homogênea.

[0230] As composições preferidas de acordo com a presente invenção incluem:

- Composições farmacêuticas que compreendem um composto da presente invenção e um dissacarídeo. Os dissacarídeos particularmente preferidos são selecionados a partir de lactose, trealose, sacarose, maltose, isomaltose, celobiose, isosacarose, isotrealose, turanose, melibiose, gentiobiose e misturas dos mesmos.

- Composições farmacêuticas liofilizadas que compreendem um composto da presente invenção e um dissacarídeo. Os dissacarídeos particularmente preferidos são selecionados a partir de lactose, trealose, sacarose, maltose, isomaltose, celobiose, isosacarose, isotrealose, turanose, melibiose, gentiobiose e misturas dos mesmos.

[0231] A razão entre a substância ativa e o dissacarídeo em modalidades da presente invenção é determinada de acordo com a solubilidade do dissacarídeo e, quando a formulação é seca por congelamento, também de acordo com a capacidade de secagem por congelamento do dissacarídeo. Contempla-se que essa razão de substância ativa:dissacarídeo (p/p) pode ser de cerca de 1:10 em algumas modalidades, cerca de 1:20 em outras modalidades, cerca de 1:50 em ainda outras modalidades. Contempla-se que outras modalidades têm tais razões na faixa de cerca de 1:5 a cerca de 1:500, e ainda outras mo-

dalidades têm tais razões na faixa de cerca de 1:10 a cerca de 1:500.

[0232] A composição que compreende um composto da presente invenção pode ser liofilizada. A composição que compreende um composto da presente invenção é usualmente apresentada em um frasco que contém uma quantidade especificada de tal composto.

[0233] Constatou-se que os compostos da presente invenção e as composições da presente invenção são particularmente eficazes no tratamento de câncer.

[0234] Desse modo, como descrito anteriormente, a presente invenção fornece um método para tratar um paciente que necessita do mesmo, a saber, um ser humano, que sofre de câncer, o qual compreende administrar ao indivíduo afetado uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou composição de acordo com a presente invenção. A presente invenção fornece um composto ou composição para uso como medicamento. A presente invenção fornece um composto ou composição para uso no tratamento de câncer e, mais preferencialmente um câncer selecionado a partir de câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de pulmão de células pequenas, câncer de cólon, câncer de mama, câncer de pâncreas, sarcoma, câncer de ovário, câncer de próstata e câncer gástrico.

[0235] Então, os compostos e composições de acordo com a presente invenção são úteis para inibir a multiplicação, ou proliferação, de uma célula tumoral ou célula cancerosa, ou para tratar câncer em um animal.

[0236] Os compostos e as composições de acordo com a presente invenção mostram uma excelente atividade no tratamento de cânceres, como câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de pulmão de células pequenas, câncer de cólon, câncer de mama, câncer de pâncreas, sarcoma, câncer de ová-

rio, câncer de próstata e câncer gástrico. Os cânceres mais preferidos são selecionados a partir de câncer de pulmão incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de pulmão de células pequenas, câncer de mama, câncer de pâncreas e câncer colorretal.

[0237] No presente pedido, "câncer" pretende incluir tumores, neoplasias e qualquer outra doença maligna que tenha como causa tecido ou células malignas.

[0238] O termo "tratar", como usado no presente documento, a menos que seja indicado de outro modo, significa reverter, atenuar, aliviar ou inibir o progresso da doença ou afecção à qual tal termo se aplica, ou um ou mais sintomas de tal transtorno ou afecção. O termo "tratamento", como usado no presente documento, a menos que seja indicado de outro modo, refere-se ao ato de tratar como "tratar" é definido imediatamente acima.

[0239] Os compostos e as composições de acordo com a presente invenção podem ser administrados a um animal que também foi submetido à cirurgia como tratamento para o câncer. Em uma modalidade da presente invenção, o método adicional de tratamento é terapia de radiação.

[0240] Em uma modalidade específica da presente invenção, o composto ou a composição de acordo com a presente invenção é administrada simultaneamente à terapia de radiação. Em outra modalidade específica, a terapia de radiação é administrada antes ou subsequentemente à administração do composto ou da composição da presente invenção, preferencialmente pelo menos uma hora, três horas, cinco horas, 12 horas, um dia, uma semana, um mês, mais preferencialmente diversos meses (por exemplo, até três meses) antes ou subsequentemente à administração de um composto ou composição da presente invenção.

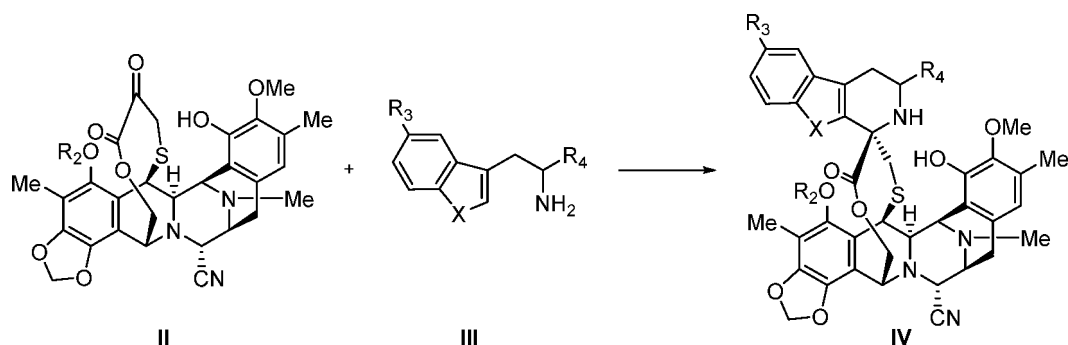
[0241] Qualquer protocolo de terapia de radiação pode ser usado

dependendo do tipo de câncer a ser tratado. Por exemplo, porém sem limitação, a radiação por raios X pode ser administrada; em particular, megavoltagem de alta energia (radiação de mais de 1 MeV de energia) pode ser usada para tumores profundos, e radiação por raios X de feixe de elétrons e ortovoltagem pode ser usada para cânceres de pele. Radioisótopos emissores de raios gama, como isótopos radioativos de rádio, cobalto e outros elementos, também podem ser administrados.

[0242] Em uma modalidade adicional da presente invenção, é fornecido um kit que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a presente invenção e um carreador farmacologicamente aceitável.

[0243] Em uma modalidade, o kit de acordo com essa modalidade é para uso no tratamento de câncer e, mais preferencialmente um câncer selecionado a partir de câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de pulmão de células pequenas, câncer de cólon, câncer de mama, câncer de pâncreas, sarcoma, câncer de ovário, câncer de próstata e câncer gástrico.

[0244] Em uma modalidade adicional da presente invenção, é fornecido um processo para obter um composto da fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb ou IGb, ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, que compreende a etapa de reagir um composto da fórmula II com um composto da fórmula III para produzir um composto da fórmula IV:



em que (quando permitido por possíveis grupos substituintes):

X é -NH- ou -O-;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de hidrogênio, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino;

desde que, quando R₄ para hidrogênio, então X é -O-.

[0245] É particularmente preferido que, quando R₄ é -CH₂NHProt^{NH} no composto da fórmula IV, o processo compreenda adicionalmente a etapa de desproteger tal grupo amino para fornecer um composto da fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb ou IGb em que R₄ é -CH₂NH₂ e R₁ é ciano.

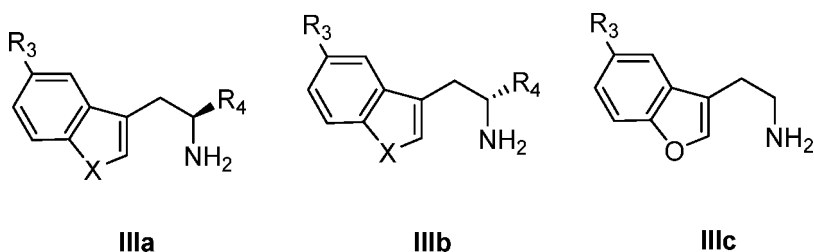
[0246] Em uma modalidade preferida, o processo compreende adicionalmente a etapa de substituir o grupo ciano no composto da fórmula IV ou no composto da fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb ou IGb em que R₄ é -CH₂NH₂ e R₁ é ciano com um grupo hidróxi para produzir um composto da fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb ou IGb em que R₁ é OH:

[0247] Os processos preferidos de acordo com a presente invenção incluem:

• Um processo que emprega um composto da fórmula II em que:

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ em que R^a é C_1 - C_{12} alquila substituída ou não substituída. O R^a particularmente preferido é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída. O R^a mais preferido é um grupo alquila substituída ou não substituída selecionado a partir de metila, etila, *n*-propila, isopropila e butila, incluindo *n*-butila, *sec*-butila, isobutila e *terc*-butila, sendo que metila é o grupo R^a mais preferido.

• Um processo em que o composto da fórmula III é selecionado a partir de um composto da fórmula IIIa, IIIb e IIIc:



em que

X é selecionado a partir de $-NH-$ e $-O-$;

R_3 é selecionado a partir de hidrogênio e OR^b em que R^b é C_1 - C_{12} alquila. Particularmente preferido R^b é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída. O R^b mais preferido é um grupo alquila substituída ou não substituída selecionado a partir de metila, etila, *n*-propila, isopropila e butila, incluindo *n*-butila, *sec*-butila, isobutila e *terc*-butila. O R^3 mais preferido é hidrogênio ou metóxi. O R^3 mais preferido é hidrogênio;

R^4 é selecionado a partir de $-CH_2OH$ e $-CH_2NHProt^{NH}$ em que $Prot^{NH}$ é um grupo de proteção para amino.

[0248] É particularmente preferido que o composto da fórmula III seja um composto da fórmula IIIa ou IIIb.

• Um processo que emprega um composto da fórmula III, IIIa ou IIIb em que R_4 é $-CH_2OH$.

[0249] É preferido um processo que emprega um composto da

fórmula **IIIa** ou **IIIb** em que R_4 é como definido acima.

[0250] É mais preferido um processo que emprega um composto da fórmula **IIIa** em que R_4 é como definido acima.

• Um processo que emprega um composto da fórmula **III**, **IIIa** ou **IIIb** em que R_4 é $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$.

[0251] É preferido um processo que emprega um composto da fórmula **IIIa** ou **IIIb** em que R_4 é como definido acima.

[0252] É mais preferido um processo que emprega um composto da fórmula **IIIb** em que R_4 é como definido acima.

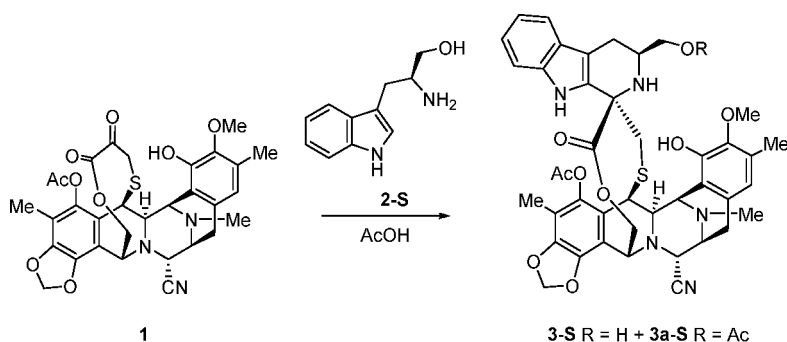
EXEMPLOS

[0253] O Composto **1** foi preparado como descrito no Exemplo 20 do documento **WO 01/87895**.

[0254] Os compostos de referência **A**, **B**, **C**, **D**, **E**, **F**, **ET-736** e **PM01183** foram preparados como descrito no documento **WO 03/014127** (Compostos **19**, **18**, **44**, **43**, **2**, **1**, **26** e **27** respectivamente).

Exemplo 1.

A)



[0255] A uma solução de **1** (0,5 g, 0,80 mmol) em ácido acético (20 ml, 0,04 M) foi adicionado *L*-triptofanol (**2-S**) (533 mg, 3,0 mmol, Sigma-Aldrich). A mistura de reação foi agitada a 23 °C por 16 h e então o ácido acético evaporou. Uma solução saturada aquosa de NaHCO_3 foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, 1:1) produziu os compostos **3-S** (616 mg, 97 %) e **3a-S** (12 mg, 2 %).

3-S

[0256] $R_f = 0,50$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

[0257] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,71 (s, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,9$, 1,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,2$, 0,9 Hz, 1H), 7,13 (ddd, $J = 8,3$, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (ddd, $J = 8,0$, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,14 (dd, $J = 11,7$, 1,2 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,36-4,24 (m, 2H), 4,21 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,52 (s, 1H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,45 (dq, $J = 8,4$, 2,2 Hz, 1H), 3,35 (t, $J = 10,1$ Hz, 1H), 3,01-2,78 (m, 5H), 2,62 (dd, $J = 15,3$, 4,7 Hz, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

[0258] ESI-MS m/z : 794,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3a-S

[0259] $R_f = 0,70$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

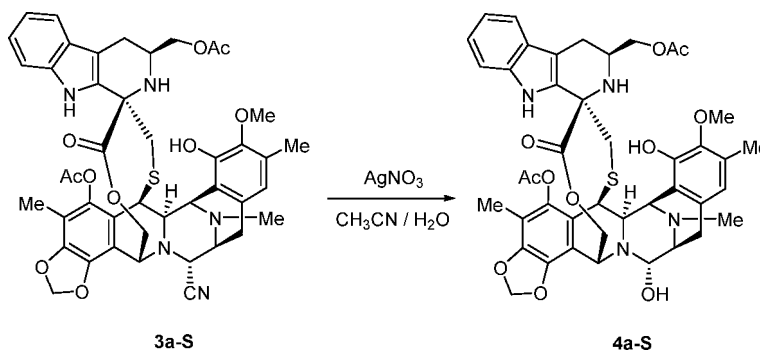
[0260] ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (s, 1H), 7,38 (dt, $J = 7,9$, 0,9 Hz, 1H), 7,25 (dt, $J = 8,3$, 0,9 Hz, 1H), 7,11 (ddd, $J = 8,2$, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,02 (ddd, $J = 8,0$, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,13 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,36-4,22 (m, 3H), 4,17-4,09 (m, 1H), 3,91 (dd, $J = 10,5$, 8,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,51-3,41 (m, 2H), 3,04-2,92 (m, 3H), 2,72 (dd, $J = 15,1$, 4,0 Hz, 1H), 2,54-2,41 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); 2,05 (s, 3H).

[0261] ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ 171,2, 170,7, 168,6, 147,5, 145,8, 143,0, 141,1, 140,4, 135,6, 130,1, 129,5, 126,7, 122,2, 121,2, 120,9, 119,4, 118,4, 118,2, 118,2, 113,6, 113,5, 110,9, 110,0, 109,1, 102,1, 91,4, 67,2, 63,4, 61,3, 60,4, 59,7, 59,1, 54,8, 54,6, 47,7, 42,0, 41,6, 31,6, 24,0, 22,6, 21,0, 15,9, 14,2, 9,7.

[0262] ESI-MS m/z : 836,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0268] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z 767,2788 $[M-H_2O+H]^+$ (Calc. para $C_{41}H_{43}N_4O_9S$: 767,2745).

B')

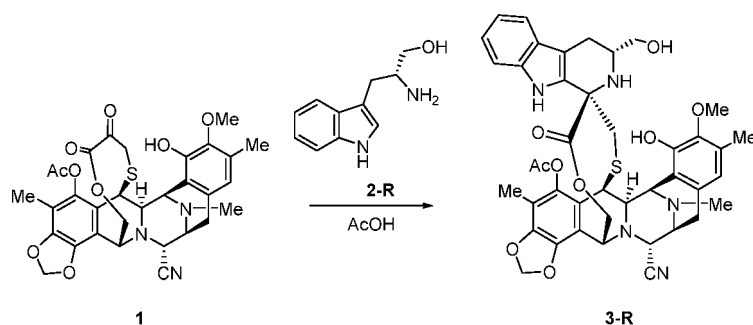


[0269] A uma solução de **3a-S** (30 mg, 0,035 mmol) em CH_3CN : H_2O (1,39:1, 2,4 ml, 0,015 M) foi adicionado AgNO_3 (180 mg, 1,07 mmol). Após 3 h a 23 °C, a mistura de reação foi extinta com uma mistura 1:1 de soluções aquosas saturadas de NaCl e NaHCO_3 , agitada por 15 min, diluída com CH_2Cl_2 , agitada por 5 min e extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (CH_2Cl_2 : CH_3OH , de 99:1 a 85:15) para produzir **4a-S** (24 mg, 83 %).

[0270] R_f = 0,60 (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1).

[0271] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,21 (m, 1H), 7,06 (dddt, J = 34,7, 8,0, 7,1, 1,1 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,22 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,02 (dd, J = 12,9, 1,4 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,25-5,21 (m, 1H), 4,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,30-4,18 (m, 1H), 4,14 (dd, J = 10,5, 4,2 Hz, 1H), 4,00-3,88 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 2,87-2,78 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 15,0, 3,9 Hz, 1H), 2,48 (dd, J = 15,1, 9,6 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,22-2,16 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

[0272] ESI-MS m/z : 809,2 ($M-H_2O+H$) $^+$.

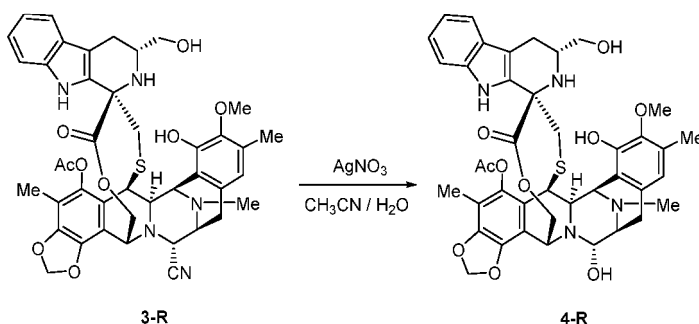
Exemplo 2**A)**

[0273] A uma solução de **1** (0,5 g, 0,80 mmol) em ácido acético (20 ml, 0,04 M) foi adicionado D-triptofanol (**2-R**) (533 mg, 3,0 mmol, Sigma-Aldrich). A mistura de reação foi agitada a 23 °C por 16 h e então o ácido acético evaporou. Uma solução saturada aquosa de NaHCO₃ foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, 1:1) produziu o composto **3-R** (479 mg, 75 %).

[0274] R_f = 0,44 (Hexano:EtOAc, 1:1).

[0275] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,22 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,19-4,09 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,45 (d, *J* = 14,7 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (m, 3H).

[0276] ESI-MS *m/z*: 794,3 (M+H)⁺.

B)

[0277] A uma solução de **3-R** (479 mg, 0,60 mmol) em CH₃CN: H₂O (1,39:1, 40 ml, 0,015 M) foi adicionado AgNO₃ (3,03 g, 18,1 mmol). Após 3 h a 23 °C, a mistura de reação foi extinta com uma mistura 1:1 de soluções aquosas saturadas de NaCl e NaHCO₃, agitada por 15 min, diluída com CH₂Cl₂, agitada por 5 min e extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para produzir **4-R** (428 mg, 91 %).

[0278] R_f = 0,45 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

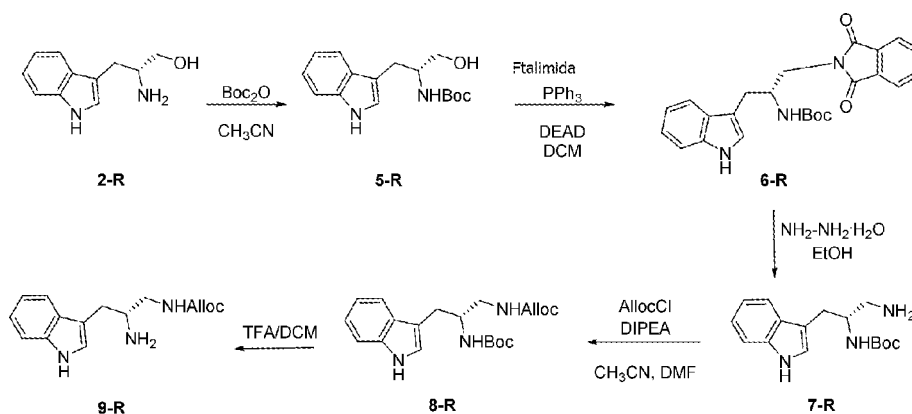
[0279] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,62 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (ddd, *J* = 8,2, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,02 (ddd, *J* = 7,9, 7,1, 1,0 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,22 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,17 (dd, *J* = 11,5, 1,2 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,56-4,47 (m, 2H), 4,17 (dd, *J* = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 11,5, 2,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 10,8, 3,8 Hz, 2H), 3,51 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,57 (s, 1H), 2,55-2,43 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

[0280] ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 171,8, 168,6, 147,6, 145,4, 143,0, 141,3, 140,7, 136,0, 131,1, 130,0, 129,6, 126,6, 122,1, 121,6, 121,2, 119,4, 118,4, 115,6, 112,9, 111,1, 110,6, 101,8, 81,7, 65,8, 62,7, 61,8, 60,4, 60,3, 57,9, 57,8, 56,1, 55,0, 52,1, 42,2, 41,3, 41,1, 23,8, 23,4, 20,5, 15,7, 9,8.

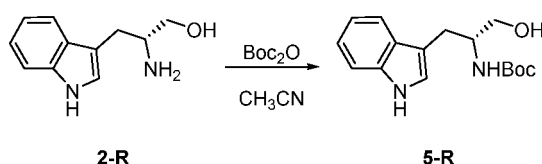
[0281] ESI-MS *m/z*: 767,6 (M-H₂O+H)⁺.

[0282] (+)-HR-ESI-TOF-MS *m/z*: 767,2799 [M-H₂O+H]⁺ (Calc. para C₄₁H₄₃N₄O₉S: 767,2745).

Exemplo 3. Síntese de *N*-[(*R*)-(2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)propil)]carbamato de alila (**9-R**)



A)

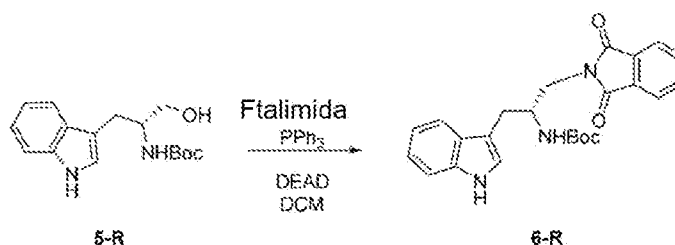


[0283] A uma solução de D-triptofanol (**2-R**) (2,0 g, 10,4 mmol) em CH₃CN (42 ml, 4 ml/mmol) foi adicionado dicarbonato de di-*terc*-butila (4,6 g, 20,8 mmol). A mistura de reação foi agitada a 23 °C por 3 h e concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (CH₂Cl₂:CH₃OH de 99:1 a 85:15) para produzir **5-R** (2,2 g, 73 %).

[0284] R_f = 0,5 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

[0285] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,29-7,10 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,71 (dd, *J* = 11,0, 3,8 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,14 (s, 1H), 1,44 (s, 9H).

B)



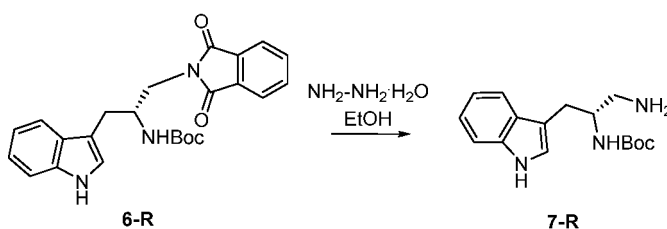
[0286] A uma solução de **5-R** (2,4 g, 8,2 mmol) em CH₂Cl₂ (50 ml, 6 ml/mmol) foram adicionadas ftalimida (2,7 g, 18,2 mmol), trifetilfosfi-

na (4,8 g, 18,2 mmol) e a mistura foi resfriada a 0 °C. Uma solução de azodicarboxilato de dietila em CH₂Cl₂ (25 ml, 3 ml/mmol) foi adicionada por 15 min. A reação foi agitada a 23 °C por 16 h, concentrada sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para produzir **6-R** (3,3 g, 96 %).

[0287] $R_f = 0,7$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

[0288] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (s, 1H), 7,81 (dd, $J = 5,5, 3,1$ Hz, 2H), 7,66 (dd, $J = 5,6, 3,2$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19-7,04 (m, 3H), 4,81 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,83 (dd, $J = 13,9, 3,7$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J = 13,9, 9,9$ Hz, 1H), 3,08-3,01 (m, 2H), 1,23 (s, 9H).

C)



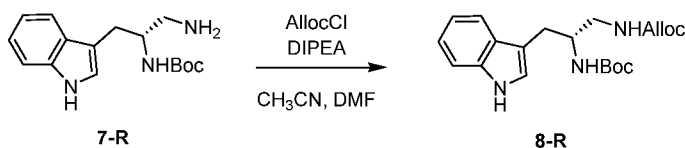
[0289] A uma solução de **6-R** (3,25 g, 7,74 mmol) em etanol (231 ml, 30 ml/mmol) foi adicionado monohidrato de hidrazina (37 ml, 774 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80 °C em tubo vedado por 2,25 h, concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (EtOAc: CH₃OH, de 100:1 a 50:50) produziu **7-R** (2,15 g, 96 %).

[0290] $R_f = 0,2$ (EtOAc:CH₃OH, 6:4).

[0291] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,60 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 7,05-6,96 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 3H), 2,78 (dd, $J = 13,1, 9,7$ Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

[0292] ESI-MS m/z : 290,2 (M+H)⁺.

D)



[0293] A uma solução de **7-R** (2,15 g, 7,4 mmol) em CH₃CN (74 ml, 10 ml/mmol) e DMF (7,4 ml, 1 ml/mmol) foi adicionado *N,N*-di-

isopropiletilamina (1,06 ml, 5,9 mmol) e cloroformato de alila (7,9 ml, 74 mmol). A reação foi agitada a 23 °C por 16 h. A mistura foi diluída com EtOAc, NH₄Cl foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100) para produzir **8-R** (1,69 g, 61 %).

[0294] $R_f = 0,4$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

[0295] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,25 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,16 (dddd, $J = 27,8, 8,0, 7,0, 1,1$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,90 (ddt, $J = 17,3, 10,7, 5,6$ Hz, 1H), 5,34-5,22 (m, 1H), 5,20 (dt, $J = 10,5, 1,4$ Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,55 (dq, $J = 5,4, 1,7$ Hz, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,35 (dt, $J = 10,0, 4,7$ Hz, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,95 (ddd, $J = 21,6, 15,4, 9,1$ Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

[0296] ESI-MS m/z : 274,3 (M-Boc+H)⁺.



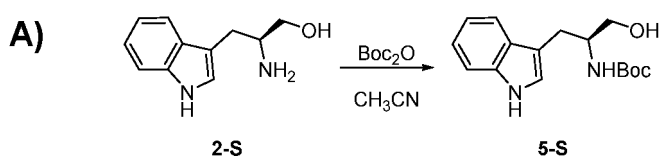
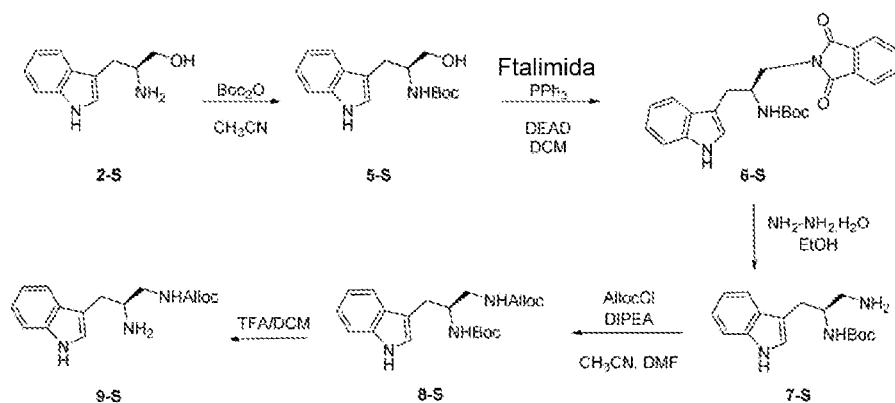
[0297] A uma solução de **8-R** (1,30 g, 3,50 mmol) em CH₂Cl₂ (58 ml, 16,6 ml/mmol) foi adicionado ácido trifluoroacético (30 ml, 8,3 ml/mmol). A mistura de reação foi agitada a 23 °C por 1,5 h, concentrada sob vácuo para produzir **9-R** bruto que foi usado nas próximas etapas sem purificação adicional.

[0298] $R_f = 0,2$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

[0299] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,87 (ddt, $J = 16,4, 10,8, 5,6$ Hz, 1H), 5,34-5,13 (m, 2H), 4,50 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,62 (bs, 1H), 3,42 (dd, $J = 14,9, 3,9$ Hz, 1H), 3,36-3,20 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 2H).

[0300] ESI-MS m/z : 274,3 ($M+H$)⁺.

Exemplo 4. Síntese de *N*-[(*S*)-(2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)propil)] carbamato de alila (**9-S**)

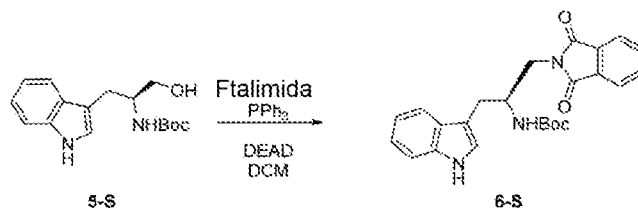


[0301] A uma solução de L-triptofanol (**2-S**) (2,0 g, 10,4 mmol) em CH_3CN (42 ml, 4 ml/mmol) foi adicionado dicarbonato de Di-*terc*-butila (4,6 g, 20,8 mmol). A mistura de reação foi agitada a 23 °C por 3 h, concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (CH_2Cl_2 : CH_3OH , de 99:1 a 85:15) para produzir **5-S** (2,24 g, 73 %).

[0302] R_f = 0,5 (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1).

[0303] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,10 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,23-7,11 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,70 (dd, J = 11,0, 3,8 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,42 (s, 9H).

B)



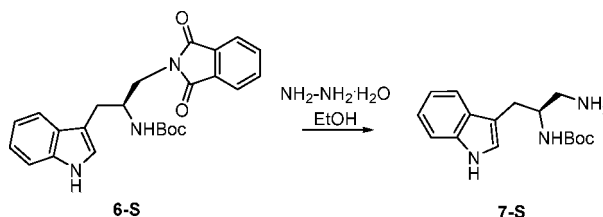
[0304] A uma solução de **5-S** (1,2 g, 4,13 mmol) em CH_2Cl_2 (24,8 ml, 6 ml/mmol) foram adicionadas ftalimida (1,33 g, 9,1 mmol),

trifenilfosfina (2,4 g, 9,1 mmol) e a mistura foi resfriada a 0 °C. Uma solução de azodicarboxilato de dietila (3 ml, 10,32 mmol) em CH₂Cl₂ (12,4 ml, 3 ml/mmol) foi adicionada por 15 min. A reação foi agitada a 23 °C por 16 h, concentrada sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para produzir **6-S** (2,8 g, >100 %).

[0305] R_f = 0,7 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

[0306] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 5,4, 3,1 Hz, 2H), 7,66 (dd, *J* = 5,6, 3,2 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21-7,04 (m, 3H), 4,74 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,83 (dd, *J* = 13,9, 3,7 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 13,9, 9,9 Hz, 1H), 3,10-3,01 (m, 2H), 1,23 (s, 9H).

C)



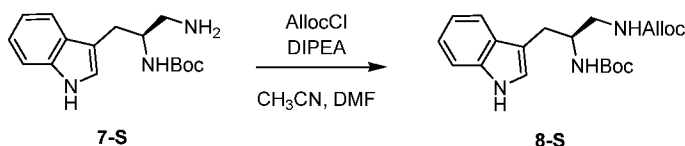
[0307] A uma solução de **6-S** (0,86 g, 2,07 mmol) em etanol (72 ml, 36 ml/mmol) foi adicionado monohidrato de hidrazina (10 ml, 207 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80 °C em tubo vedado por 2,25 h, concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (EtOAc:CH₃OH, de 100:1 a 50:50) para produzir **7-S** (1,0 g, 84 %).

[0308] R_f = 0,2 (EtOAc:CH₃OH, 6:4).

[0309] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,61 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,13-6,97 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,01-2,76 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).

[0310] ESI-MS *m/z*: 290,3 (M+H)⁺.

D)



[0311] A uma solução de **7-S** (0,95 g, 3,3 mmol) em CH₃CN (33 ml, 10 ml/mmol) e DMF (3,3 ml, 1 ml/mmol) foi adicionado *N,N*-di-

isopropiletilamina (0,5 ml, 2,6 mmol) e cloroformato de alila (3,5 ml, 33 mmol). A reação foi agitada a 23 °C por 20 h. A mistura foi diluída com EtOAc, NH₄Cl foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100) para produzir **8-S** (0,88 g, 73 %).

[0312] $R_f = 0,5$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

[0313] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,17 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,13 (dddd, $J = 27,8, 8,0, 7,0, 1,1$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,90 (ddt, $J = 17,3, 10,7, 5,6$ Hz, 1H), 5,31-5,18 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,59-4,52 (m, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,37 (dt, $J = 10,0, 4,7$ Hz, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,05-2,87 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

[0314] ESI-MS m/z : 274,3 (M-Boc+H)⁺.

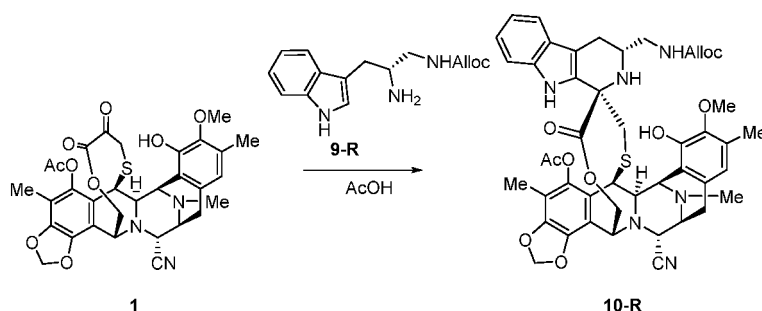


[0315] A uma solução de **8-S** (0,875 g, 2,3 mmol) em CH₂Cl₂ (38 ml, 16,6 ml/mmol) foi adicionado ácido trifluoroacético (19 ml, 8,3 ml/mmol). A mistura de reação foi agitada a 23 °C por 2 h, concentrada sob vácuo para produzir **9-S** bruto que foi usado nas próximas etapas sem purificação adicional.

[0316] $R_f = 0,2$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

[0317] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,94 (ddt, $J = 16,4, 10,8, 5,6$ Hz, 1H), 5,34-5,16 (m, 2H), 4,56 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,43 (dd, $J = 14,9, 3,9$ Hz, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,14-2,99 (m, 2H).

[0318] ESI-MS m/z : 274,3 (M+H)⁺.

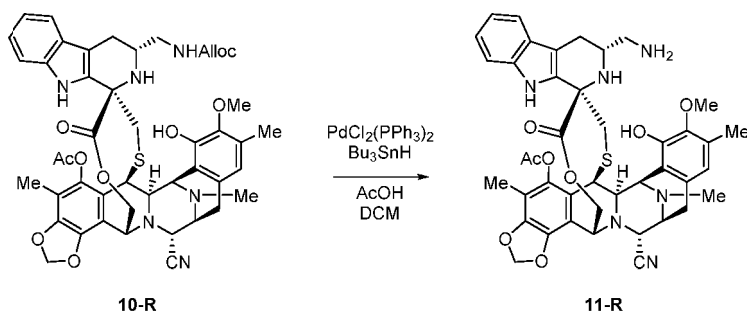
Exemplo 5**A)**

[0319] A uma solução de **1** (1,45 g, 2,33 mmol) em ácido acético (58 ml, 0,08 M) foi adicionado **9-R** (0,95 g, 3,50 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 18 h e então o ácido acético evaporou. Uma solução saturada aquosa de NaHCO₃ foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, 1:1) produz o composto **10-R** (1,3 g, 64 %).

[0320] R_f = 0,5 (Hexano:EtOAc, 1:1).

[0321] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,66 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (ddd, *J* = 8,3, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,01 (td, *J* = 7,5, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,23 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,99-5,89 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,44-5,21 (m, 2H), 5,14-4,99 (m, 2H), 4,63 (ddd, *J* = 7,3, 4,4, 1,5 Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,29-4,26 (m, 1H), 4,21 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,19-4,13 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,48-3,43 (m, 3H), 3,27 (dt, *J* = 13,2, 4,0 Hz, 1H), 3,04-2,88 (m, 2H), 2,56 (dd, *J* = 15,2, 3,8 Hz, 1H), 2,49-2,35 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

[0322] ESI-MS *m/z*: 877,3 (M+H)⁺.

B)

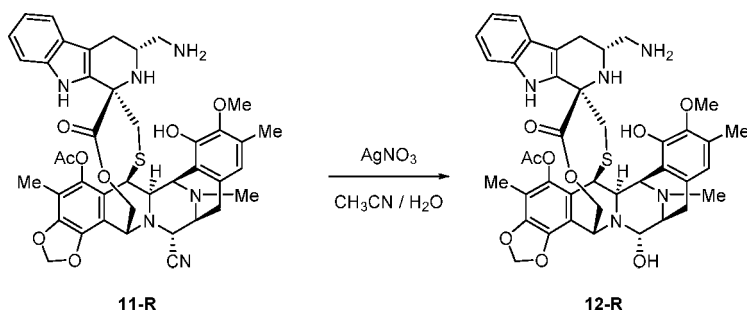
[0323] A uma solução de **10-R** (600 mg, 0,68 mmol) em CH_2Cl_2 (12 ml, 18 ml/mmol) foi adicionado dicloreto debis(trifenilfosfina) paládio(II) (77 mg, 0,1 mmol) e ácido acético (0,4 ml, 6,8 mmol). Hidreto de tributilestanho (1,1 ml, 4,08 mmol) foi adicionado a 0 °C, a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 0,5 h e concentrada sob vácuo. O produto bruto obtido foi diluído com EtOAc, solução aquosa saturada de NH_4Cl foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100 e EtOAc: CH_3OH , de 100:1 a 1:100) para produzir **11-R** (440 mg, 82 %).

[0324] $R_f = 0,5$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 1:1).

[0325] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,11 (ddt, $J = 8,3, 7,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,03 (ddt, $J = 8,3, 7,0, 1,4$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,02 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,28 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,21 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,51-3,39 (m, 4H), 3,32-3,13 (m, 3H), 2,95 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 2,89-2,76 (m, 2H), 2,73-2,57 (m, 1H), 2,42 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

[0326] ESI-MS m/z : 793,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

C)



[0327] A uma solução de **11-R** (850 mg, 1,07 mmol) em CH_3CN : H_2O (1,39:1, 70 ml, 0,015 M) foi adicionado AgNO_3 (3,64 g, 21,4 mmol). Após 17 h a 23 °C, a reação foi extinta com uma mistura 1:1 de soluções aquosas saturadas de NaCl e NaHCO_3 , agitada por 15 min,

diluída com CH_2Cl_2 , agitada por 5 min e extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, de 99:1 a 85:15) para produzir **12-R** (553 mg, 66 %).

[0328] $R_f = 0,3$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

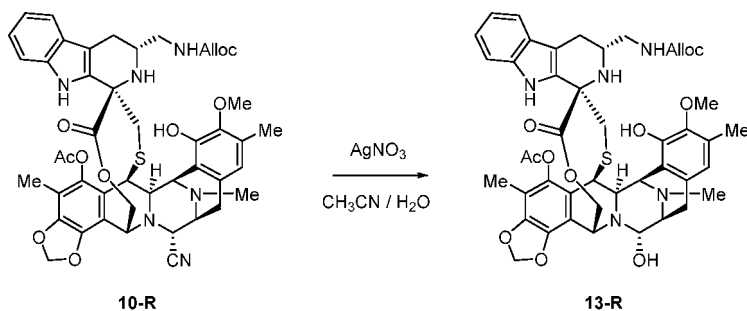
[0329] ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,60 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,11 (ddt, $J = 8,3, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,02 (ddt, $J = 8,3, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,16 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,51 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J = 11,3, 2,2$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,52 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,99-2,78 (m, 4H), 2,66 (dd, $J = 14,9, 3,5$ Hz, 1H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

[0330] ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD): δ 171,7, 169,4, 148,7, 145,9, 143,7, 141,4, 140,9, 136,9, 130,8, 130,0, 129,7, 126,0, 121,4, 121,0, 119,7, 119,1, 118,4, 117,5, 114,9, 110,8, 107,5, 106,4, 102,1, 91,3, 63,2, 60,0, 59,0, 58,6, 55,3, 54,6, 52,7, 52,4, 48,4, 45,8, 42,5, 40,2, 24,5, 23,2, 19,2, 15,0, 8,2.

[0331] ESI-MS m/z : 766,2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

[0332] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 766,2972 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}^+$: 766,2905).

C')



[0333] A uma solução de **10-R** (700 mg, 0,8 mmol) em $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 87,5 ml, 0,015 M) foi adicionado AgNO_3 (2,66 g,

16 mmol). Após 20 h a 23 °C, a mistura de reação foi extinta com uma mistura 1:1 de soluções aquosas saturadas de NaCl e NaHCO₃, agitada por 15 min, diluída com CH₂Cl₂, agitada por 5 min e extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (CH₂Cl₂: CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para produzir **13-R** (438 mg, 63 %).

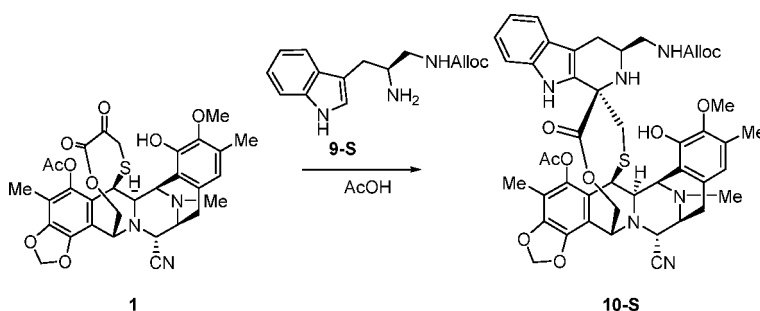
[0334] R_f = 0,40 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

[0335] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,64 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32-7,20 (m, 1H), 7,11 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,05-5,90 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,75 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,40-5,07 (m, 4H), 4,88 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,68-4,50 (m, 3H), 4,28-4,13 (m, 1H), 4,08 (dt, *J* = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,68-3,40 (m, 4H), 3,37-3,19 (m, 2H), 2,98-2,79 (m, 2H), 2,59-2,36 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10-2,16 (m, 1H), 2,08 (s, 3H).

[0336] ESI-MS *m/z*: 850,3 (M-H₂O+H)⁺.

Exemplo 6

A)



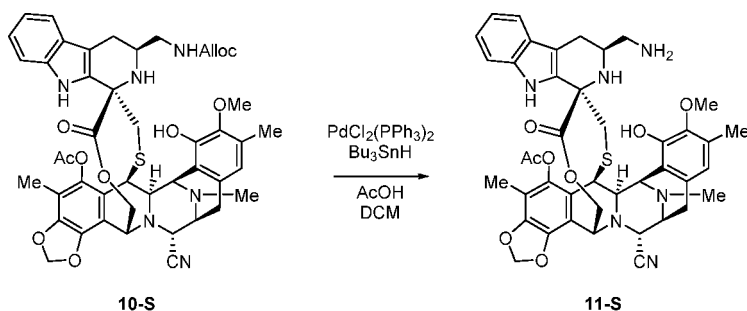
[0337] A uma solução de **1** (955 mg, 1,5 mmol) em ácido acético (37,5 ml, 0,08 M) foi adicionado **9-S** (627 mg, 2,29 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 18 h e então o ácido acético evaporou. Uma solução saturada aquosa de NaHCO₃ foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, 1:1) produz o composto **10-S** (756 mg, 58%).

[0338] $R_f = 0,4$ (Hexano: EtOAc, 1:1).

[0339] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,78 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,10 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,01 (td, $J = 7,5, 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,07-5,93 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,41-5,19 (m, 2H), 5,1 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,66 (dt, $J = 5,9, 1,3$ Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,33-4,20 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,46 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,11-2,88 (m, 4H), 2,66 (dd, $J = 15,2, 4,2$ Hz, 1H), 2,51 (dd, $J = 15,3, 6,0$ Hz, 1H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

[0340] ESI-MS m/z : 877,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

B)



[0341] A uma solução de **10-S** (650 mg, 0,72 mmol) em CH_2Cl_2 (13,3 ml, 18 ml/mmol) foi adicionado dicloreto debis(trifenilfosfina) paládio(II) (83 mg, 0,11 mmol) e ácido acético (0,42 ml, 7,4 mmol). Hidreto de tributilestanho (1,2 ml, 4,4 mmol) foi adicionado a 0 °C, a mistura de reação foi agitada a 23 °C por 0,5 h e concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100 e EtOAc: CH_3OH , de 100:1 a 1:100) para produzir **11-S** (445 mg, 78 %).

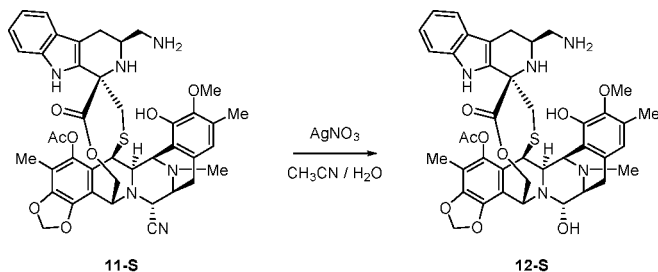
[0342] $R_f = 0,5$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 1:1).

[0343] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,74 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,12 (ddt, $J = 8,3, 7,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,02 (ddt, $J = 8,3, 7,0, 1,4$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,36-4,17 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,51-3,39 (m, 3H), 2,98-2,75 (m, 4H), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,47 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 2,38 (s,

3H), 2,35-2,17 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

[0344] ESI-MS m/z : 793,3 (M+H)⁺.

C)



[0345] A uma solução de **11-S** (435 mg, 0,55 mmol) em CH₃CN:H₂O (1,39:1, 38,5 ml, 0,015 M) foi adicionado AgNO₃ (1,84 g, 11 mmol). Após 24 h a 23 °C, a reação foi extinta com uma mistura 1:1 de soluções aquosas saturadas de NaCl e NaHCO₃, agitada por 15 min, diluída com CH₂Cl₂, agitada por 5 min e extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para produzir **12-S** (152 mg, 35 %).

[0346] R_f = 0,2 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

[0347] ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 7,34 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,04 (ddt, *J* = 8,2, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 6,95 (ddt, *J* = 8,2, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,31-6,25 (m, 1H), 6,15-6,05 (m, 1H), 5,31 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,40-4,19 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,03-2,85 (m, 4H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,59 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 2,52-2,39 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

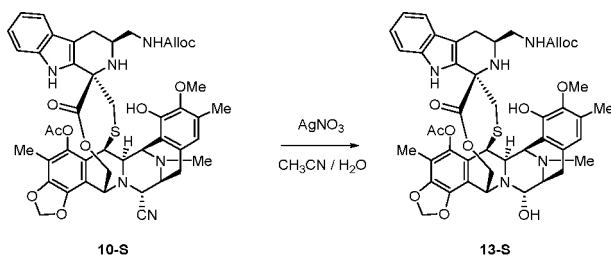
[0348] ¹³C RMN (126 MHz, CD₃OD): δ 171,4, 169,3, 148,6, 145,8, 143,5, 141,2, 140,8, 136,5, 131,2, 130,3, 129,5, 126,3, 121,6, 121,2, 119,8, 119,4, 118,6, 117,5, 114,9, 111,0, 107,5, 107,4, 102,2, 91,1, 63,5, 60,5, 59,2, 58,5, 55,3, 54,7, 53,4, 52,7, 48,6, 44,7, 42,7, 39,9, 24,3, 23,4, 19,2, 15,1, 8,2.

[0349] ESI-MS m/z : 766,2 (M-H₂O+H)⁺.

[0350] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 766,2958 [M-H₂O+H]⁺ (Calc. para

$C_{41}H_{44}N_5O_8S$: 766,2905).

C')



[0351] A uma solução de **10-S** (5 mg, 0,006 mmol) em $CH_3CN:H_2O$ (1,39:1, 0,5 ml, 0,015 M) foi adicionado $AgNO_3$ (29 mg, 0,17 mmol). Após 20 h a 23 °C, a mistura de reação foi extinta com uma mistura 1:1 de soluções aquosas saturadas de NaCl e $NaHCO_3$, agitada por 15 min, diluída com CH_2Cl_2 , agitada por 5 min e extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash ($CH_2Cl_2:CH_3OH$, de 99:1 a 85:15) para produzir **13-S** (5 mg, 100 %).

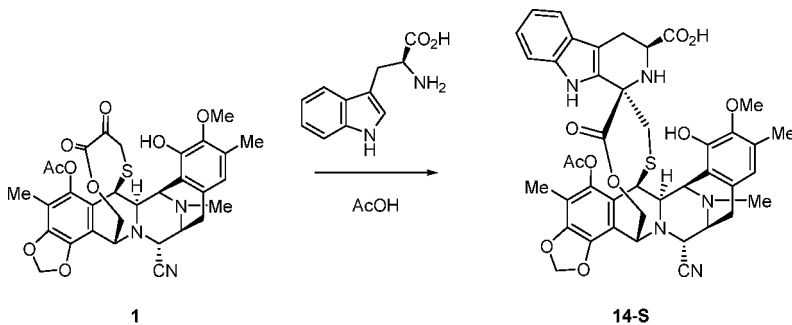
[0352] $R_f = 0,40$ ($CH_2Cl_2:CH_3OH$, 9:1).

[0353] 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,75 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32-7,20 (m, 1H), 7,12 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,08-5,97 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,42-5,19 (m, 4H), 4,88 (s, 1H), 4,69-4,65 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,28-4,13 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,68-3,40 (m, 2H), 3,24-3,15 (m, 2H), 3,08-2,90 (m, 2H), 2,73-2,57 (m, 2H), 2,53-2,37 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10-2,16 (m, 1H), 2,03 (s, 3H).

[0354] ESI-MS m/z : 850,3 ($M-H_2O+H$)⁺.

Exemplo 7. Síntese de Compostos de Referência **14-S** e **15-S**

A)



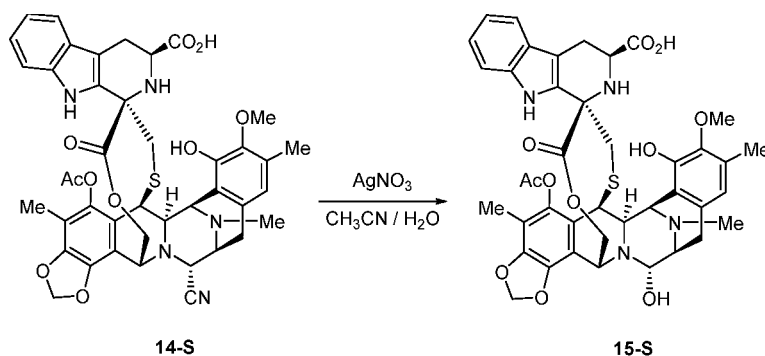
[0355] A uma solução de **1** (50 mg, 0,08 mmol) em ácido acético (1 ml, 0,08 M) foi adicionado L-triptofano (50 mg, 0,24 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 17 h e então o ácido acético evaporou. Uma solução saturada aquosa de NaHCO₃ foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia flash (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 80:20) produziu o composto **14-S** (58 mg, 90 %).

[0356] R_f = 0,20 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 10:1).

[0357] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (ddd, *J* = 8,2, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,04 (td, *J* = 7,5, 7,1, 1,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,24 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,15 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,35 (dd, *J* = 11,7, 2,1 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,52-3,41 (m, 4H), 3,07-2,88 (m, 2H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,42-2,21 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

[0358] ESI-MS *m/z*: 808,6 (M+H)⁺.

B)



[0359] A uma solução de **14-S** (52 mg, 0,066 mmol) em CH₃CN:H₂O (2:1, 4,5 ml, 0,015 M) foi adicionado AgNO₃ (164 mg, 1,45 mmol). Após 20 h a 23 °C, uma mistura 1:1 de soluções aquosas saturadas de NaCl e NaHCO₃ foi adicionada, agitada por 15 min, diluída com CH₂Cl₂, agitada por 30 min e extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄anidro, filtradas e concen-

tradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, de 99:1 a 70:30) para produzir **15-S** (18 mg, 35 %).

[0360] $R_f = 0,15$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

[0361] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,76 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,28 (dd, $J = 11,4, 2,0$ Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (s, 1H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,03 (dd, $J = 15,8, 5,2$ Hz, 1H), 2,91-2,82 (m, 3H), 2,44 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

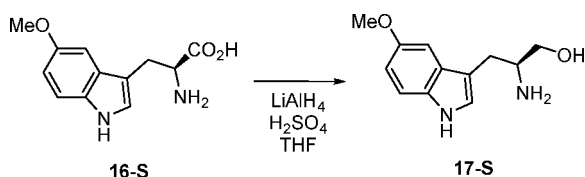
[0362] ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ 173,7, 171,2, 168,7, 147,5, 145,7, 142,8, 141,2, 140,8, 135,6, 129,8, 126,3, 122,8, 121,5, 121,2, 119,9, 118,6, 117,7, 115,0, 111,1, 101,9, 81,5, 66,8, 62,9, 60,4, 57,9, 55,8, 55,1, 52,3, 42,3, 41,3, 38,3, 31,9, 29,4, 28,9, 24,5, 24,0, 23,8, 22,7, 20,5, 16,0, 9,7.

[0363] ESI-MS m/z : 781,6 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

[0364] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 781,2610 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 781,2538).

Exemplo 8.

A) Síntese de (S)-5-metóxi-triptofanol (17-S)



[0365] A uma solução de LiAlH_4 (23,4 ml, 1,0 M em THF, 23,4 mmol) a -40°C foi adicionado cuidadosamente H_2SO_4 (0,31 ml, 5,57 mmol) e uma suspensão de 5-metóxi-L-triptofano (**16-S**) (1,0 g, 4,26 mmol, Chem-Impex) em THF (13,4 ml, 0,3 M). A mistura de reação foi deixada em evolução a 23°C , aquecida por 3 h a 80°C e 18 h

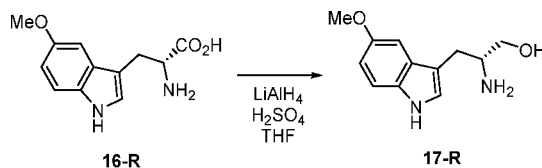
a 23 °C. Resfriada a -21 °C, a mistura de reação foi extinta cuidadosamente com NaOH 2N até o pH básico. EtOAc foi adicionado e a mistura filtrada através de Celite® e lavada com CH₃OH. O produto bruto foi concentrado sob vácuo para produzir **17-S** como um produto bruto que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

[0366] $R_f = 0,2$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 4:1).

[0367] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,19 (dt, $J = 8,8, 0,7$ Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,72 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,63-3,48 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,17-3,06 (m, 1H), 2,86 (ddt, $J = 14,3, 6,1, 0,8$ Hz, 1H), 2,66 (dd, $J = 14,3, 7,5$ Hz, 1H).

[0368] ESI-MS m/z : 221,4 (M+H)⁺.

B) Síntese de (R)-5-metóxi-triptofanol (**17-R**)



[0369] A uma solução de LiAlH₄ (11,7 ml, 1,0 M em THF, 11,7 mmol) a -40 °C foi adicionado cuidadosamente H₂SO₄ (0,31 ml, 5,75 mmol) e uma suspensão de 5-metóxi-D-triptofano (**16-R**) (0,5 g, 2,13 mmol, Aldrich) em THF (6,7 ml, 0,3 M). A mistura de reação foi deixada em evolução a 23 °C, aquecida por 3,5 h a 80 °C e 18 h a 23 °C. Resfriada a -21 °C, a mistura de reação foi extinta cuidadosamente com NaOH 2N até o pH básico. EtOAc foi adicionado e a mistura filtrada através de Celite® e lavada com CH₃OH. O produto bruto foi concentrado sob vácuo para produzir **17-R** como um produto bruto que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

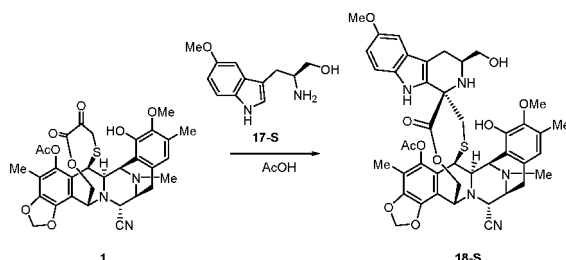
[0370] $R_f = 0,2$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 4:1).

[0371] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,20 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,71 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,37 (dd, $J = 10,8, 7,0$ Hz, 1H), 3,09 (s l, 1H), 2,82 (dd, $J = 14,3, 5,9$ Hz, 1H), 2,62 (dd, $J = 14,4, 7,6$ Hz, 1H).

[0372] ESI-MS m/z : 221,6 (M+H)⁺.

Exemplo 9

A)



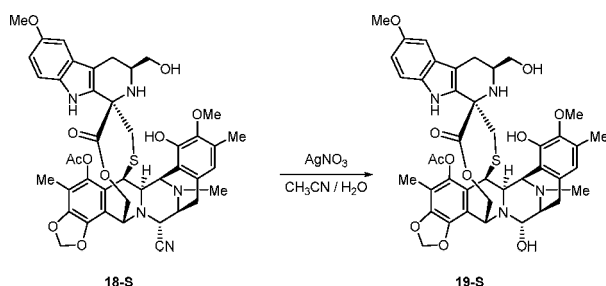
[0373] A uma solução de **1** (530 mg, 0,85 mmol) em ácido acético (10,6 ml, 0,08 M) foi adicionado **17-S** (469 mg, 2,13 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 18 h e então o ácido acético evaporou. Uma solução saturada aquosa de NaHCO₃ foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, 1:1) produziu o composto **18-S** (420 mg, 60 %).

[0374] R_f = 0,3 (Hexano:EtOAc, 1:1).

[0375] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,21 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,49-4,29 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (t, J = 5,8 Hz, 3H), 3,37 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,01-2,81 (m, 2H), 2,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 15,1, 4,1 Hz, 1H), 2,55-2,35 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

[0376] ESI-MS m/z : 824,3 (M+H)⁺.

B)



[0377] A uma solução de **18-S** (420 mg, 0,519 mmol) em CH₃CN:H₂O (1,39:1, 36 ml, 0,015 M) foi adicionado AgNO₃ (2,60 g,

15,3 mmol). Após 3 h a 23 °C, a mistura de reação foi extinta com uma mistura 1:1 de soluções aquosas saturadas de NaCl e NaHCO₃, agitada por 15 min, diluída com CH₂Cl₂, agitada por 5 min e extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para obter **19-S** (250 mg, 60 %).

[0378] $R_f = 0,45$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

[0379] ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 7,15 (dd, $J = 8,9, 0,6$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 2,4, 0,6$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,27 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,34 (dd, $J = 11,4, 2,0$ Hz, 1H), 4,31-4,27 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,93-2,73 (m, 3H), 2,68 (dd, $J = 15,1, 4,2$ Hz, 1H), 2,54 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 2,42 (dd, $J = 15,1, 10,1$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

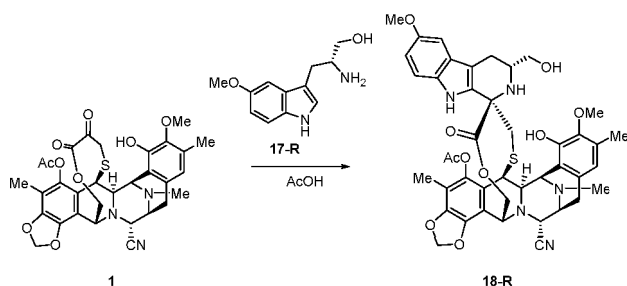
[0380] ¹³C RMN (126 MHz, CD₃OD): δ 172,7, 170,8, 155,1, 149,9, 147,2, 145,0, 142,6, 142,2, 133,1, 132,4, 132,1, 131,3, 128,1, 122,5, 121,6, 120,3, 116,4, 113,0, 112,9, 111,4, 109,0, 103,6, 100,8, 92,5, 66,6, 65,0, 61,7, 60,4, 59,9, 56,7, 56,1, 54,8, 54,1, 51,7, 44,1, 41,3, 30,7, 25,4, 24,7, 20,6, 16,3, 9,5.

[0381] ESI-MS m/z : 798,1 (M-H₂O+H)⁺.

[0382] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 797,2899 [M-H₂O+H]⁺ (Calc. para C₄₂H₄₅N₄O₁₀S 797,2851).

Exemplo 10

A)



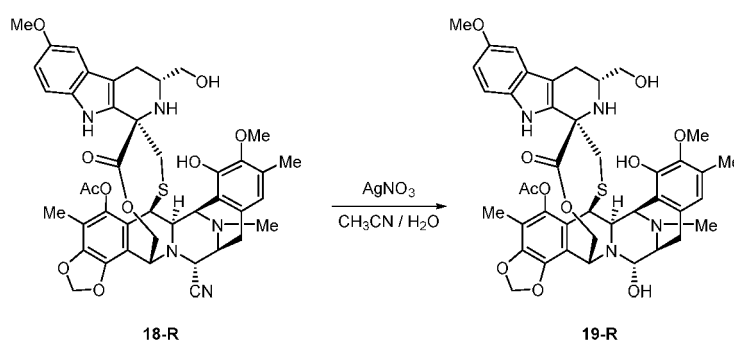
[0383] A uma solução de **1** (311 mg, 0,50 mmol) em ácido acético (6,25 ml, 0,08 M) foi adicionado **17-R** (220 mg, 1,0 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 18 h e então o ácido acético evaporou. Uma solução saturada aquosa de NaHCO₃ foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, 1:1) produziu o composto **18-R** (280 mg, 68 %).

[0384] R_f = 0,3 (Hexano: EtOAc, 1:1).

[0385] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,53 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,28 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,24-4,09 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,64 (s, 1H), 3,47-3,40 (m, 3H), 3,01-2,90 (m, 2H), 2,53 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

[0386] ESI-MS *m/z*: 824,3 (M+H)⁺.

B)



[0387] A uma solução de **18-R** (330 mg, 0,40 mmol) em CH₃CN:H₂O (1,39:1, 28 ml, 0,015 M) foi adicionado AgNO₃ (2,04 g, 12,0 mmol). Após 3 h a 23 °C, a reação foi extinta com uma mistura 1:1 de soluções aquosas saturadas de NaCl e NaHCO₃, agitada por 15 min, diluída com CH₂Cl₂, agitada por 5 min e extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para obter **19-R**

(224 mg, 69 %).

[0388] $R_f = 0,44$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

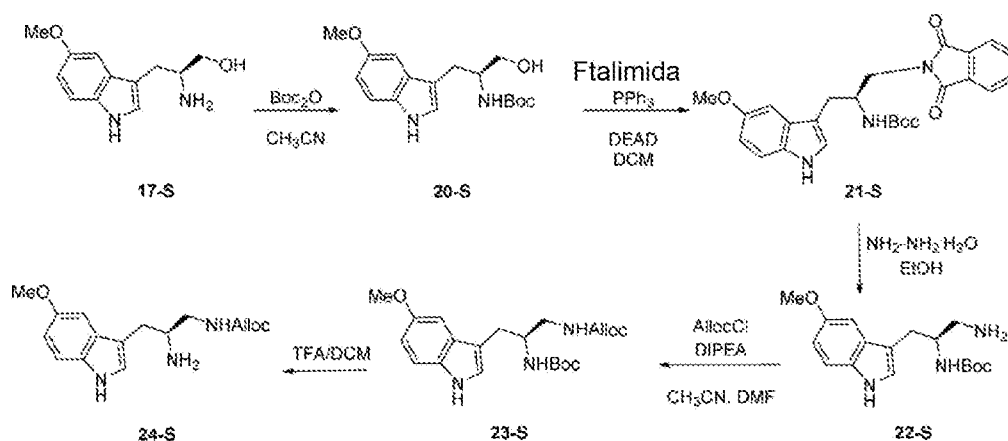
[0389] ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 7,14 (dd, $J = 8,8$, 0,5 Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 8,8$, 2,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,21 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,68-4,55 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 2H), 4,12 (dd, $J = 11,5$, 2,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,57-3,45 (m, 3H), 3,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,97-2,83 (m, 3H), 2,73 (dd, $J = 15,0$, 3,4 Hz, 1H), 2,69 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (dd, $J = 15,1$, 10,4 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,11-2,08 (m, 1H), 2,05 (s, 3H).

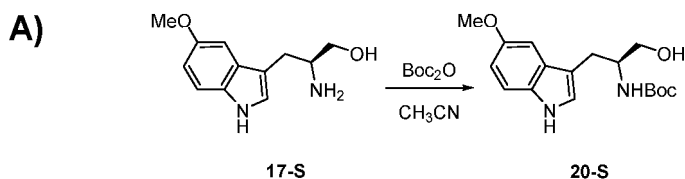
[0390] ^{13}C RMN (126 MHz, CD_3OD): δ 173,0, 170,8, 155,0, 149,8, 147,3, 145,0, 142,8, 142,3, 133,5, 133,1, 132,2, 132,1, 131,1, 130,5, 127,8, 122,5, 121,7, 120,0, 116,4, 113,5, 112,9, 111,4, 110,2, 103,5, 100,9, 92,6, 66,8, 64,5, 61,3, 60,4, 60,0, 56,8, 56,1, 55,9, 54,1, 44,1, 41,3, 25,6, 24,5, 20,6, 16,2, 9,6.

[0391] ESI-MS m/z : 797,4 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

[0392] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 797,2896 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ 797,2851).

Exemplo 11. Síntese de *N*-[(*S*)-2-amino-3-(5-metóxi-1*H*-indol-3-il) propil]carbamato de alila (**24-S**)

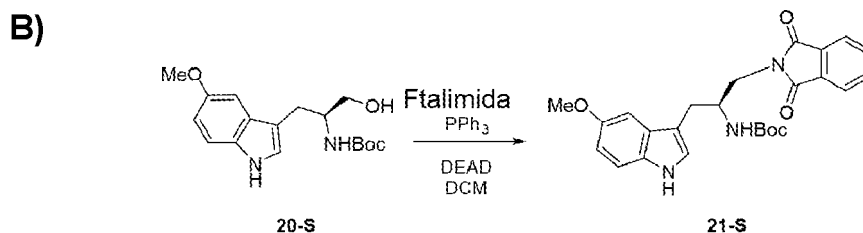




[0393] A uma solução de **17-S** (6,9 g, 31,4 mmol) em CH₃CN (126 ml, 4 ml/mmol) foi adicionado dicarbonato de di-*tert*-butila (13,7 g, 62,8 mmol). A mistura de reação foi agitada a 23 °C por 5,5 h, concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) produz **20-S** (4,5 g, 45 %).

[0394] R_f = 0,6 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

[0395] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73-3,58 (m, 2H), 2,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

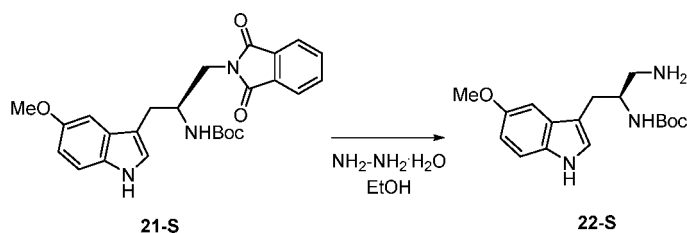


[0396] A uma solução de **20-S** (4,5 g, 14 mmol) em CH₂Cl₂ (84 ml, 6 ml/mmol) foram adicionadas ftalimida (4,5 g, 30,9 mmol), trifetilfosfina (8,1 g, 30,9 mmol) e a mistura foi resfriada a 0 °C. Uma solução de 40 % de azodicarboxilato de dietila em CH₂Cl₂ (10,4 ml, 35 mmol) foi adicionada por 15 min. A reação foi agitada a 23 °C por 18 h, concentrada sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 99:1 a 85:15) para produzir **21-S** (5,8 g, 92 %).

[0397] R_f = 0,55 (Hexano:EtOAc, 1:1).

[0398] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,48 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 5,5, 3,1 Hz, 2H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 18,5, 2,4 Hz, 2H), 6,81 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H); 4,39 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83-3,66 (m, 2H), 2,98 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,20 (s, 9H).

C)

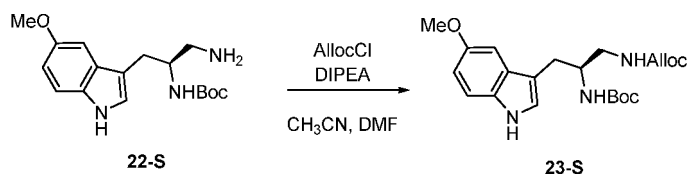


[0399] A uma solução de **21-S** (6,29 g, 14 mmol) em etanol (420 ml, 30 ml/mmol) foi adicionado monohidrato de hidrazina (61,1 ml, 1260 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80 °C em tubo vedado por 2 h, concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (CH_2Cl_2 : CH_3OH , de 100:1 a 50:50) produz **22-S** (4,2 g, 95 %).

[0400] $R_f = 0,1$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 8:2).

[0401] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,06-2,82 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

D)

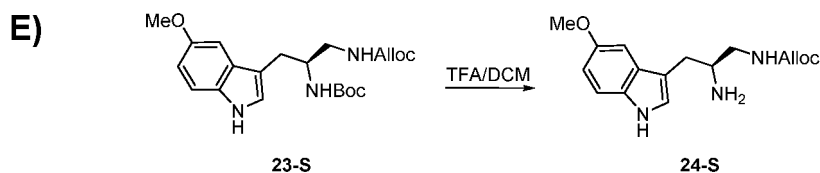


[0402] A uma solução de **22-S** (4,0 g, 12,52 mmol) em CH_3CN (125 ml, 10 ml/mmol) e DMF (12 ml, 1 ml/mmol) foi adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (1,8 ml, 10 mmol) e cloroformato de alila (13,3 ml, 125 mmol). A reação foi agitada a 23 °C por 5 h. A mistura foi diluída com EtOAc e NH_4Cl foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100) para obter **23-S** (2,65 g, 52 %).

[0403] $R_f = 0,5$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

[0404] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (s, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 6,85 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 5,97-5,82 (m, 1H), 5,33-5,24 (m, 1H), 5,19 (dt, $J = 10,4, 1,3$ Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,37

(d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,89 (dd, $J = 14,5, 7,0$ Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).

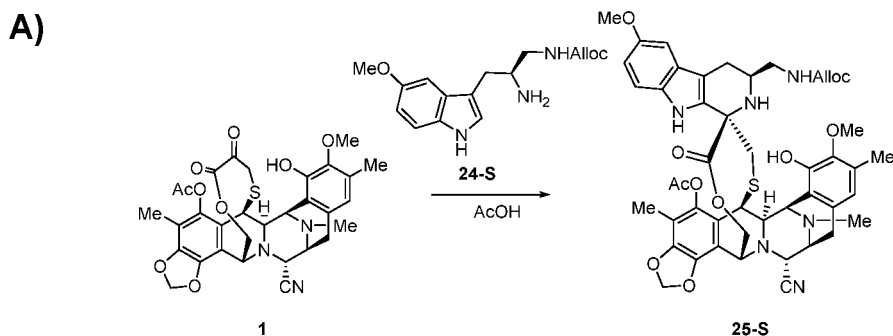


[0405] A uma solução de **23-S** (2,60 g, 6,44 mmol) em CH_2Cl_2 (106 ml, 16,6 ml/mmol) foi adicionado ácido trifluoroacético (54 ml, 8,3 ml/mmol). A mistura de reação foi agitada a 23°C por 1,5 h, concentrada sob vácuo para produzir **24-S** (3,9 g, 100 %).

[0406] $R_f = 0,1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

[0407] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,27 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 5,81 (ddt, $J = 16,3, 10,9, 5,7$ Hz, 1H), 5,23 (dd, $J = 19,3, 13,6$ Hz, 2H), 4,49 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,81-3,55 (m, 1H), 3,62-3,39 (m, 2H), 3,08 (qd, $J = 15,1, 7,3$ Hz, 2H).

Exemplo 12

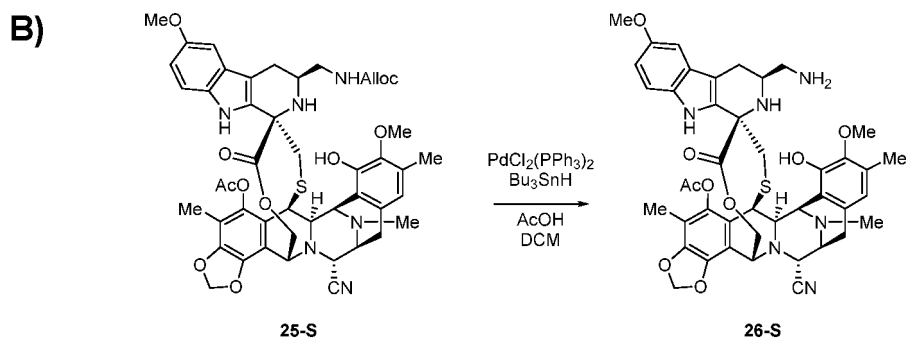


[0408] A uma solução de **1** (120 mg, 0,19 mmol) em ácido acético (6 ml, 0,08 M) foi adicionado **24-S** (117 mg, 0,35 mmol). A mistura de reação foi agitada a 23°C por 18 h e então o ácido acético evaporou. Uma solução saturada aquosa de NaHCO_3 foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, 1:1) produz o composto **25-S** (95 mg, 54 %).

[0409] $R_f = 0,4$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

[0410] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,64 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,02-5,93 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,38 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,33-4,19 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,10-2,90 (m, 3H), 2,68-2,45 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,04 (s, 2H).

[0411] ESI-MS m/z : 907,1 (M+H)⁺.



[0412] A uma solução de **25-S** (90 mg, 0,1 mmol) em CH₂Cl₂ (2 ml, 18 ml/mmol) foi adicionado dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (12 mg, 0,1 mmol) e ácido acético (0,056 ml, 0,99 mmol). Hidreto de tributilestanho (0,16 ml, 0,60 mmol) foi adicionado a 0 °C, a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 0,5 h e concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100 e EtOAc:CH₃OH, de 100:1 a 1:100) para produzir **26-S** (75 mg, 92 %).

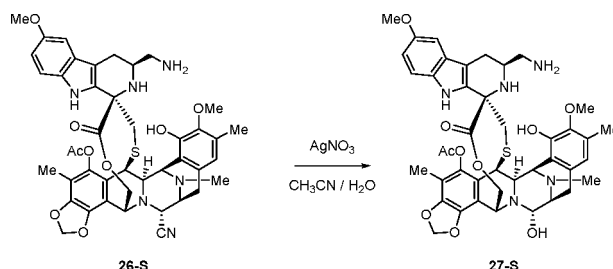
[0413] $R_f = 0,25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 1:1).

[0414] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,62 (s, 1H), 7,15 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,81-6,76 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,36-4,24 (m, 2H), 4,20 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,44 (dd, J = 22,0, 7,1 Hz, 2H), 3,08-2,78 (m, 4H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,41-2,22 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,14 (s, 3H),

2,08 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

[0415] ESI-MS m/z : 823,3 ($M+H$)⁺.

C)



[0416] A uma solução de **26-S** (70 mg, 0,085 mmol) em CH₃CN: H₂O (1,39:1, 6 ml, 0,015 M) foi adicionado AgNO₃ (335 mg, 1,7 mmol). Após 18 h a 23 °C, a reação foi extinta com uma mistura 1:1 de soluções aquosas saturadas de NaCl e NaHCO₃, agitada por 15 min, diluída com CH₂Cl₂, agitada por 5 min e extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para produzir **27-S** (23 mg, 33 %).

[0417] R_f = 0,2 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

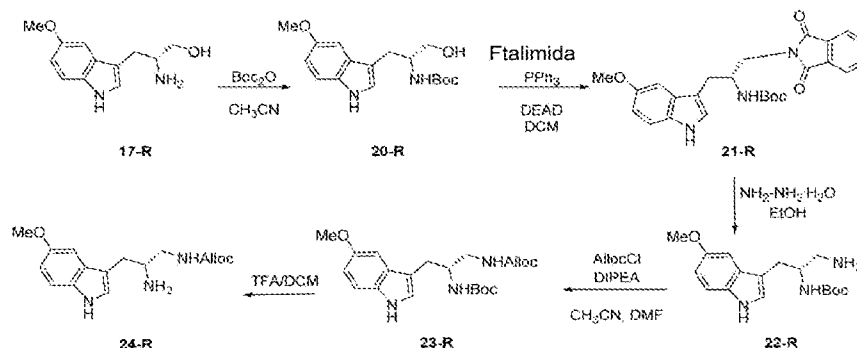
[0418] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,62 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,22 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,58-4,42 (m, 3H), 4,29-4,10 (m, 2H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,12 (s, 1H), 3,02 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,89-2,64 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,42-2,34 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

[0419] ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 172,1, 168,7, 154,0, 147,6, 145,6, 143,0, 141,2, 140,8, 131,6, 130,6, 129,6, 127,1, 121,8, 120,9, 118,4, 115,2, 112,5, 111,8, 101,8, 100,2, 81,5, 62,6, 60,6, 58,0, 57,8, 56,0, 55,8, 55,0, 42,3, 41,4, 31,9, 29,7, 27,8, 26,9, 25,6, 24,0, 22,7, 20,5, 16,0, 14,1, 13,6, 9,7.

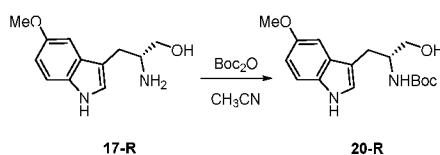
[0420] ESI-MS m/z : 796,3 ($M-H_2O+H$)⁺.

[0421] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 796,3062 [$M-H_2O+H$]⁺ (Calc. para C₄₂H₄₆N₅O₉S 796,3011).

Exemplo 13. Síntese de *N*-[(*R*)-2-amino-3-(5-metóxi-1*H*-indol-3-il) propil]carbamato de alila (24-R**)**



A)

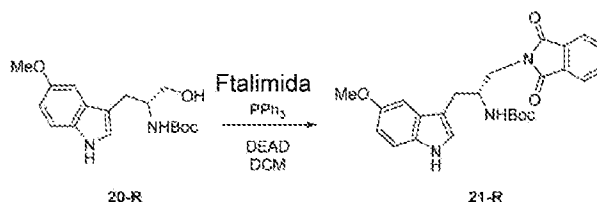


[0422] A uma solução de **17-R** (2,35 g, 10,7 mmol) em CH₃CN (43 ml, 4 ml/mmol) foi adicionado dicarbonato de di-*terc*-butila (4,67 g, 21,4 mmol). A mistura de reação foi agitada a 23 °C por 2,5 h, concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) produziu **20-R** (1,7 g, 50 %).

[0423] R_f = 0,6 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

[0424] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,69 (td, *J* = 9,2, 7,5, 5,3 Hz, 1H), 3,61 (dd, *J* = 10,9, 5,6 Hz, 1H), 2,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

B)



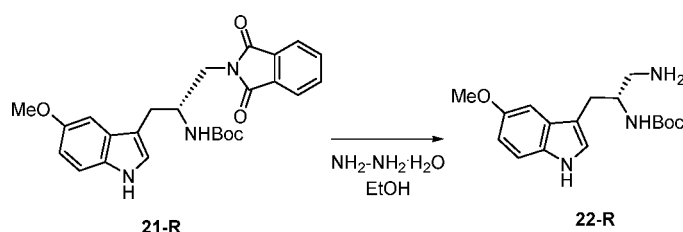
[0425] A uma solução de **20-R** (1,7 g, 5,3 mmol) em CH₂Cl₂ (32 ml, 6 ml/mmol) foram adicionadas ftalimida (1,72 g, 11,7 mmol), trifenilfosfina (3,06 g, 11,7 mmol) e a mistura foi resfriada a 0 °C. Uma solução de 40 % de azodicarboxilato de dietila em CH₂Cl₂ (4,0 ml, 13,2 mmol)

foi adicionada por 15 min. A reação foi agitada a 23 °C por 16 h, concentrada sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 99:1 a 85:15) para produzir **21-R** (2,0 g, 84 %).

[0426] $R_f = 0,45$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

[0427] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,31 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 5,4$, 3,0 Hz, 2H), 7,67 (dd, $J = 5,4$, 3,0 Hz, 2H), 7,30-7,12 (m, 2H), 7,08 (dd, $J = 15,2$, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,43 (q, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83-3,68 (m, 2H), 3,01 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,22 (s, 9H).

C)

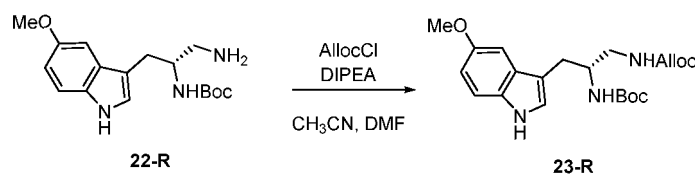


[0428] A uma solução de **21-R** (2,0 g, 4,45 mmol) em etanol (133 ml, 30 ml/mmol) foi adicionado monohidrato de hidrazina (21,6 ml, 445 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80 °C em tubo vedado por 2 h, concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (CH_2Cl_2 : CH_3OH de 100:1 a 50:50) para produzir **22-R** (1,15 g, 81 %).

[0429] $R_f = 0,1$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 8:2).

[0430] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 3,95 (ddd, $J = 10,7$, 8,7, 5,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,98-2,79 (m, 3H), 2,75 (dd, $J = 13,1$, 9,4 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H).

D)

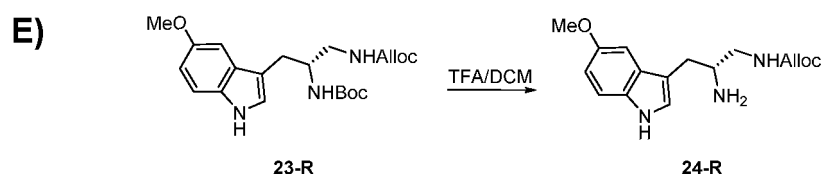


[0431] A uma solução de **22-R** (1,1 g, 3,4 mmol) em CH_3CN (34 ml, 10 ml/mmol) e DMF (3,4 ml, 1 ml/mmol) foi adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,7 mmol) e cloroformato de alila (3,7 ml, 34 mmol). A reação foi agitada a 23 °C por 19 h. A mistura foi diluída

com EtOAc e NH_4Cl foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100) para produzir **23-R** (0,95 g, 69 %).

[0432] $R_f = 0,5$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

[0433] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,55 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98-6,87 (m, 1H), 6,82 (dt, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1H), 5,96-5,81 (m, 1H), 5,37-5,22 (m, 2H), 5,22-5,14 (m, 1H), 5,02-4,97 (m, 1H), 4,60-4,47 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,88 (td, $J = 14,5, 13,3, 5,9$ Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

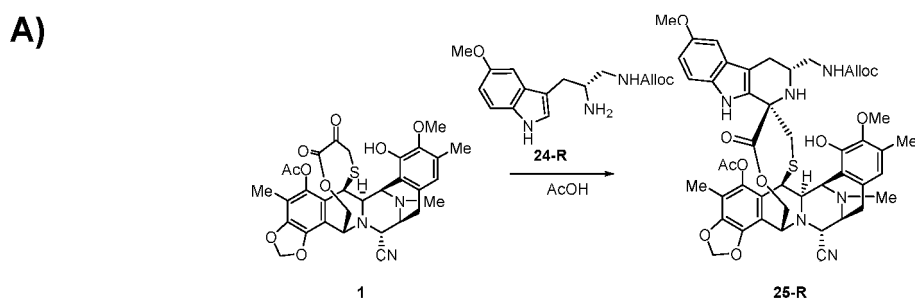


[0434] A uma solução de **23-R** (0,94 g, 2,3 mmol) em CH_2Cl_2 (39 ml, 16,6 ml/mmol) foi adicionado ácido trifluoroacético (19 ml, 8,3 ml/mmol). A mistura de reação foi agitada a 23 °C por 1,5 h, concentrada sob vácuo para produzir **24-R** (0,72 g, 100 %).

[0435] $R_f = 0,1$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1).

[0436] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,27 (d, $J = 8,8$, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (ddd, $J = 8,8, 2,4, 0,9$ Hz, 1H), 5,95 (ddt, $J = 16,4, 10,8, 5,5$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,60-4,53 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,59 (dt, $J = 11,4, 5,5$ Hz, 1H), 3,47-3,30 (m, 2H), 3,13-2,94 (m, 2H).

Exemplo 14



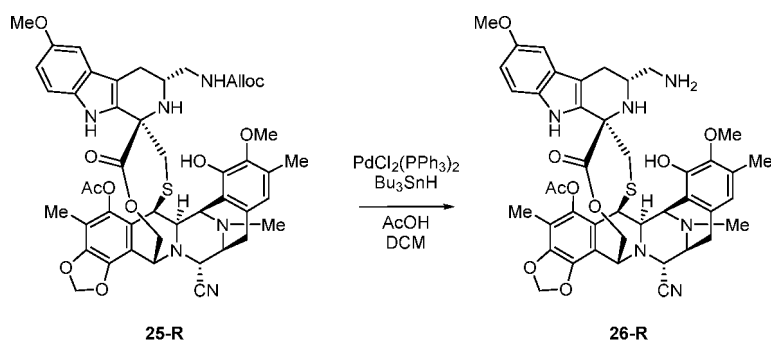
[0437] A uma solução de **1** (0,71 g, 1,14 mmol) em ácido acético (45 ml, 0,08 M) foi adicionado **24-R** (0,54 mg, 1,8 mmol). A mistura de reação foi agitada a 23 °C por 7 h e então o ácido acético evaporou. Uma solução saturada aquosa de NaHCO₃ foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, 1:1) produz o composto **25-R** (670 mg, 65 %).

[0438] R_f = 0,4 (Hexano: EtOAc, 1:1).

[0439] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,52 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,83-6,73 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,23 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,05-5,89 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,44-5,30 (m, 1H), 5,25 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,13-4,99 (m, 2H), 4,71-4,59 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,30-4,07 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,61-3,53 (m, 1H); 3,48-3,41 (m, 3H), 3,26 (dt, *J* = 13,3, 3,8 Hz, 1H), 3,04-2,88 (m, 2H), 2,52 (dd, *J* = 14,9, 3,7 Hz, 1H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 1H), 2,09 (s, 3H).

[0440] ESI-MS *m/z*: 907,3 (M+H)⁺.

B)



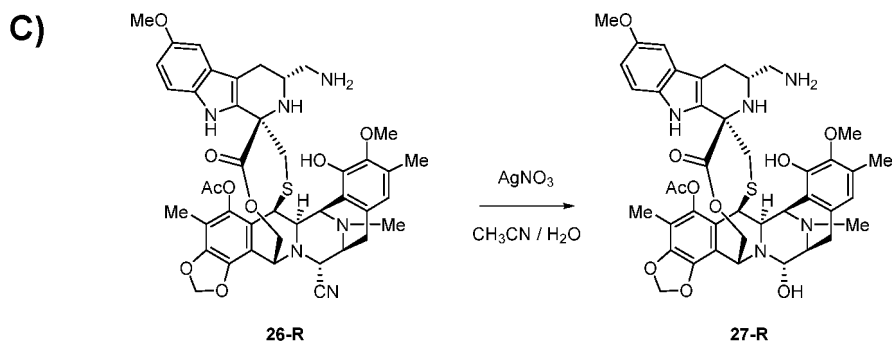
[0441] A uma solução de **25-R** (745 mg, 0,82 mmol) em CH₂Cl₂ (15 ml, 18 ml/mmol) foi adicionado dicloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(II) (92 mg, 0,1 mmol) e ácido acético (0,47 ml, 8,2 mmol). Hidreto de tributilestano (1,33 ml, 4,9 mmol) foi adicionado a 0 °C, a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 0,75 h e concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100 e EtOAc:

CH₃OH, de 100:1 a 1:100) para produzir **26-R** (680 mg, >100 %).

[0442] $R_f = 0,25$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 1:1).

[0443] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,57 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,85-6,72 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,21 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,05-4,97 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,31-4,09 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,50-3,40 (m, 3H), 3,24 (dq, $J = 9,9, 5,3$ Hz, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,91-2,75 (m, 2H), 2,62 (dd, $J = 14,8, 3,6$ Hz, 1H), 2,43-2,28 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

[0444] ESI-MS m/z : 823,3 (M+H)⁺.



(d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,55-3,43 (m, 2H), 3,32-3,20 (m, 2H), 3,01-2,82 (m, 4H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

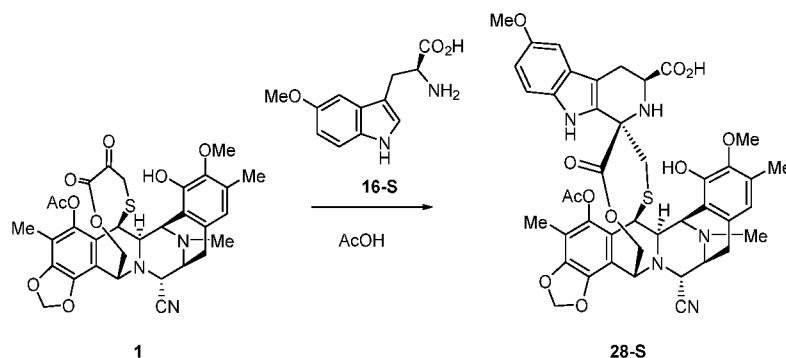
[0448] ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD): δ 171,7, 171,3, 153,8, 153,3, 148,0, 147,6, 145,4, 145,4, 143,1, 141,3, 140,7, 131,6, 131,4, 131,2, 129,3, 126,8, 121,6, 120,9, 118,3, 115,6, 112,2, 111,8, 101,8, 100,2, 81,7, 63,5, 63,1, 61,7, 58,0, 57,8, 56,1, 55,8, 55,0, 42,2, 42,1, 41,4, 41,0, 25,1, 23,8, 20,5, 16,0, 9,7.

[0449] ESI-MS m/z : 796,3 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

[0450] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 796,3045 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ 796,3011).

Exemplo 15. Síntese de compostos de referência **28-S** e **29-S**.

A)



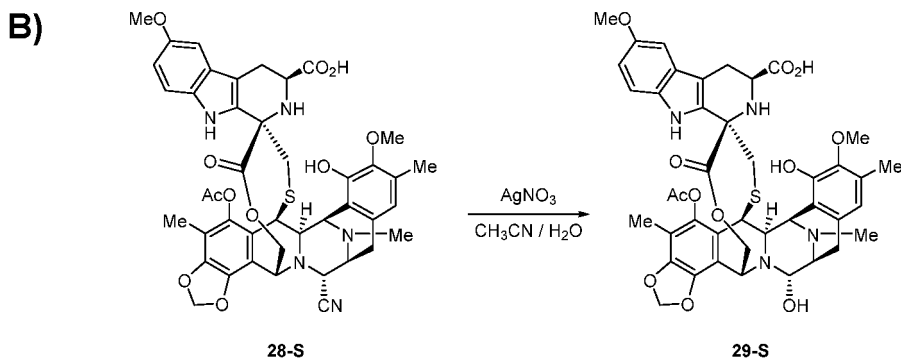
[0451] A uma solução de **1** (450 mg, 0,72 mmol) em ácido acético (9 ml, 0,08 M) foi adicionado **16-S** (675 mg, 2,88 mmol). A mistura de reação foi agitada a 52 °C por 3 h e então o ácido acético evaporou. Uma solução saturada aquosa de NaHCO_3 foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, de 99:1 a 80:20) produziu o composto **28-S** (400 mg, 66 %).

[0452] $R_f = 0,35$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 10:1).

[0453] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,85-6,76 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,25 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,44 (s,

1H), 4,35 (dd, $J = 11,7, 2,0$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 5,2, 1,6$ Hz, 1H), 4,22 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,52-3,43 (m, 3H), 3,02-2,81 (m, 4H), 2,41-2,31 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

[0454] ESI-MS m/z : 838,6 (M+H)⁺.



[0455] A uma solução de **28-S** (400 mg, 0,48 mmol) em CH₃CN:H₂O (2:1, 33 ml, 0,015 M) foi adicionado AgNO₃ (1,20 g, 7,16 mmol). Após 16 h a 23 °C, uma mistura 1:1 de soluções aquosas saturadas de NaCl e NaHCO₃ foi adicionada, agitada por 15 min, diluída com CH₂Cl₂, agitada por 30 min e extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 70:30) para produzir **29-S** (179 mg, 45 %).

[0456] $R_f = 0,25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

[0457] ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 7,17 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,29 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,38 (dd, $J = 11,7, 2,1$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,16-2,91 (m, 5H), 2,71 (dd, $J = 15,3, 11,4$ Hz, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

[0458] ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3): d 171,3, 170,6, 155,2, 149,8, 147,5, 145,4, 142,8, 142,4, 133,0, 131,8, 130,0, 128,0, 122,2, 121,8,

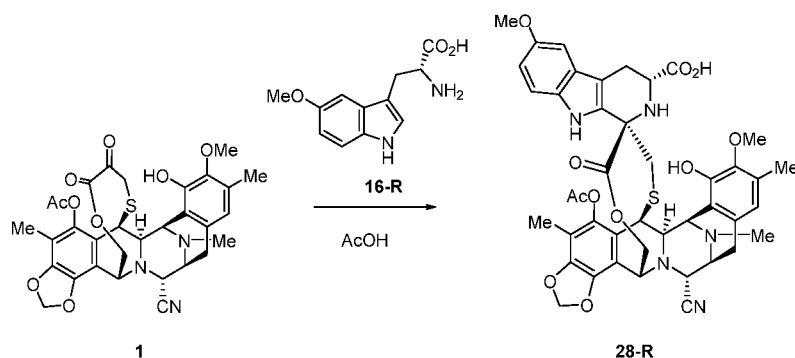
115,5, 113,9, 113,3, 113,2, 111,4, 109,1, 103,8, 100,9, 91,6, 65,4, 61,9, 60,3, 59,4, 57,1, 56,4, 56,2, 55,2, 53,4, 43,7, 40,8, 38,3, 30,7, 26,4, 24,7, 20,4, 16,5, 9,6.

[0459] ESI-MS m/z : 811,3 (M-H₂O+H)⁺.

[0460] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 811,2682 [M-H₂O+H]⁺ (Calc. para C₄₂H₄₃N₄O₁₁S 811,2644).

Exemplo 16. Síntese de Compostos de Referência **28-R** e **29-R**

A)

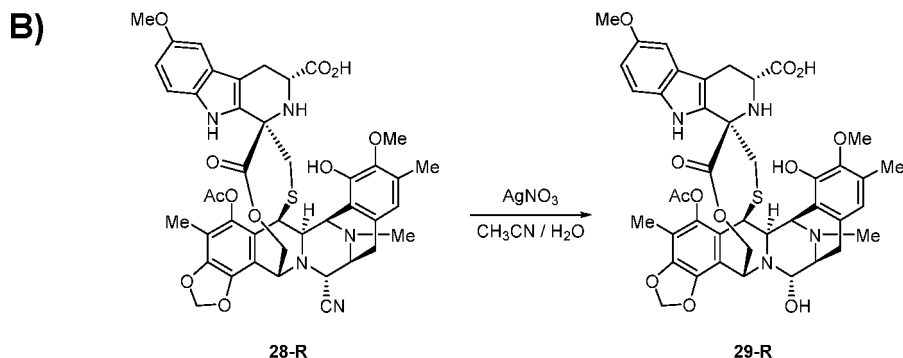


[0461] A uma solução de **1** (50 mg, 0,08 mmol) em ácido acético (1 ml, 0,08 M) foi adicionado **16-R** (66 mg, 0,3 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 6 h e então o ácido acético evaporou. Uma solução saturada aquosa de NaHCO₃ foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia flash (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 80:20) produziu o composto **28-R** (50 mg, 75 %).

[0462] R_f = 0,20 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 10:1).

[0463] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,63 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,21 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,00 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,27 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,22 - 4,04 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 3,00 (dd, *J* = 15,3, 4,8 Hz, 1H), 2,92 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,71 (dd, *J* = 15,3, 10,1 Hz, 1H), 2,46 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

[0464] ESI-MS m/z : 838,8 ($M+H$)⁺.



[0465] A uma solução de **28-R** (50 mg, 0,06 mmol) em $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (2:1, 4,2 ml, 0,015 M) foi adicionado AgNO_3 (304 mg, 1,80 mmol). Após 3 h a 23 °C, uma mistura 1:1 de soluções aquosas saturadas de NaCl e NaHCO_3 foi adicionada, agitada por 15 min, diluída com CH_2Cl_2 , agitada por 30 min e extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ de 99:1 a 70:30) para produzir **29-R** (30 mg, 60 %).

[0466] R_f = 0,15 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

[0467] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,68 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,17 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,12 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,56 - 4,46 (m, 2H), 4,17 (s, 1H), 4,10 (dd, J = 9,9, 4,9 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 11,4, 2,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,51 (s, 1H), 3,48 - 3,42 (m, 2H), 3,23 (s, 1H), 3,00 (dd, J = 15,3, 4,9 Hz, 1H), 2,90 - 2,77 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 15,2, 9,9 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

[0468] ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): 175,6, 171,0, 168,7, 154,1, 147,3, 145,6, 143,1, 141,3, 140,8, 131,1, 130,4, 126,5, 121,9, 121,5, 121,3, 115,5, 112,9, 112,7, 112,0, 109,1, 101,9, 100,2, 81,5, 62,8, 61,7, 60,4, 57,9, 57,8, 56,0, 55,8, 54,8, 53,4, 42,5, 41,2, 40,3, 29,7,

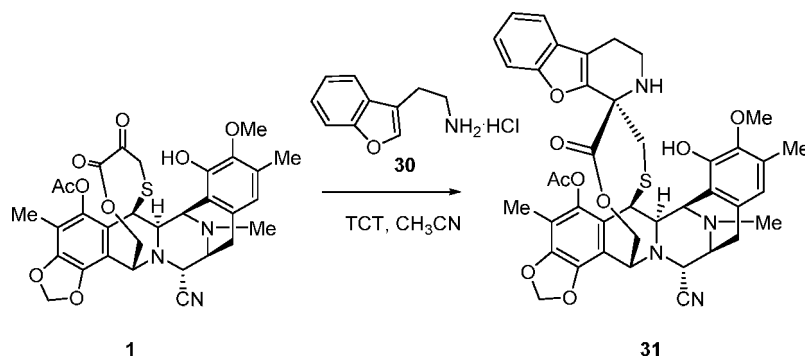
24,6, 23,8, 20,5, 15,9, 9,8.

[0469] ESI-MS m/z : 811,6 ($M-H_2O+H$)⁺.

[0470] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 811,2687 [$M-H_2O+H$]⁺ (Calc. para $C_{42}H_{43}N_4O_{11}S$ 811,2644).

Exemplo 17.

A)

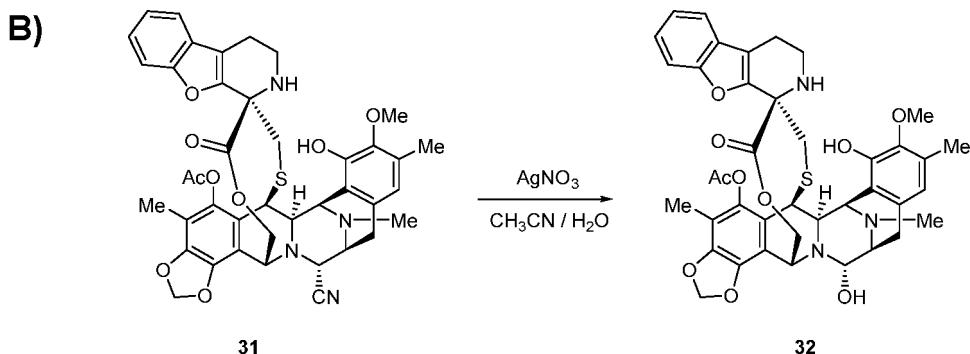


[0471] A uma solução de composto **1** (2,0 g, 3,21 mmol) em acetonitrila (200 ml, 0,01 M) foi adicionado cloridrato de 2-benzofuran-3-il-etilamina (**30**) (1,90 g, 9,65 mmol, Sigma Aldrich) e cloreto cianúrico (TCT) (200 mg, 10 %). A mistura de reação foi agitada a 85 °C por 24 h e então solução saturada aquosa de $NaHCO_3$ foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 9:1 a 1:9) produz o composto **31** (1,95 g, 79 %).

[0472] R_f = 0,5 (Hexano:EtOAc, 1:1).

[0473] 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,38-7,36 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,05 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,33-4,24 (m, 2H), 4,23-4,16 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,06-2,78 (m, 5H), 2,57-2,50 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (m, 3H), 2,08 (s, 3H).

[0474] ESI-MS m/z : 765,3 ($M+H$)⁺.



[0475] A uma solução de composto **31** (380 mg, 0,49 mmol) em CH₃CN:H₂O (1,39:1, 25 ml, 0,015 M) foi adicionado AgNO₃ (1,30 g, 7,45 mmol). Após 5 h a 23 °C, uma mistura 1:1 de soluções aquosas saturadas de NaCl e NaHCO₃ foi adicionada, agitada por 15 min, diluída com CH₂Cl₂, agitada por 5 min e extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para produzir composto **32** (175 mg, 47 %).

[0476] $R_f = 0,40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

[0477] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35 (ddd, *J* = 10,7, 7,6, 1,1 Hz, 2H), 7,14 (dtd, *J* = 19,7, 7,3, 1,3 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,16 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,15 (dd, *J* = 11,5, 1,2 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,48 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,20-4,06 (m, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,50 (d, *J* = 18,8 Hz, 1H), 3,30 (ddd, *J* = 12,6, 7,9, 5,1 Hz, 1H), 3,22 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,99 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 2,84 (dd, *J* = 19,2, 12,0 Hz, 3H), 2,59-2,49 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21-2,14 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

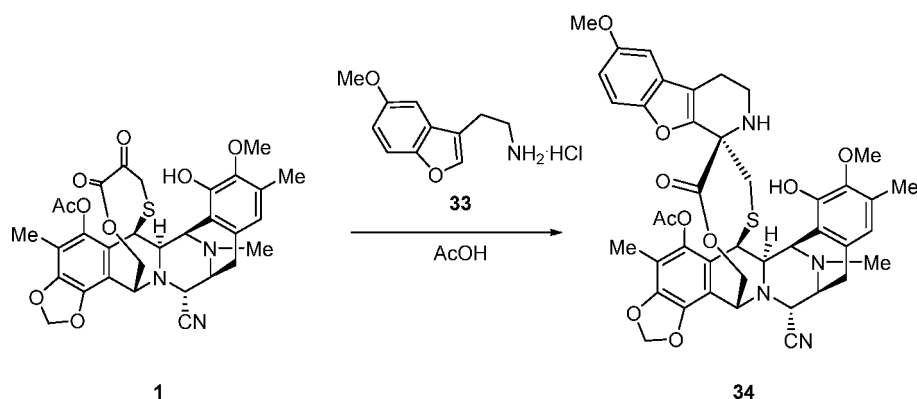
[0478] ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ 171,2, 168,7, 154,4, 150,0, 147,9, 145,5, 142,9, 140,9, 140,8, 131,3, 129,0, 127,7, 123,7, 122,2, 121,2, 120,8, 118,9, 118,3, 115,5, 113,5, 111,7, 101,7, 82,1, 62,7, 61,7, 60,3, 57,8, 57,4, 55,9, 55,0, 42,2, 41,3, 39,7, 38,2, 29,7, 23,7, 21,3, 20,6, 15,9, 9,7.

[0479] ESI-MS m/z : 738,6 (M-H₂O+H)⁺.

[0480] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 756,2654 $[M+H]^+$ (Calc. para $C_{40}H_{42}N_3O_{10}S$ 756,2585).

Exemplo 18.

A)

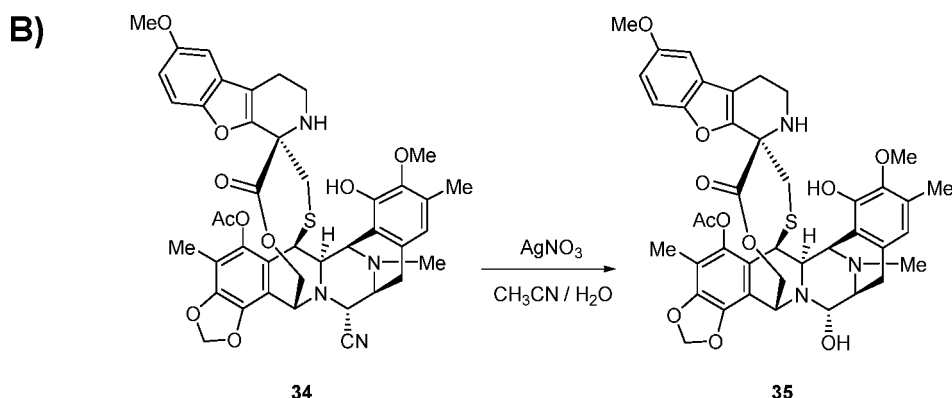


[0481] A uma solução de **1** (500 mg, 0,80 mmol) em ácido acético (10 ml, 0,08 M) foi adicionado cloridrato de 2-(5-metoxibenzofuran-3-il)-etilamina (**33**) (Diverchim, ref: DW04590) (444 mg, 1,60 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 6 dias e então o ácido acético evaporou. Uma solução saturada aquosa de $NaHCO_3$ foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, 1:1) produz **34** (270 mg, 43 %).

[0482] R_f = 0,3 (Hexano:EtOAc, 1:1).

[0483] 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,80-6,73 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,18 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,03 (dd, J = 11,5, 1,3 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,26 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,46-3,43 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,24 (s, 1H), 3,03 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 17,9, 9,2 Hz, 1H), 2,87-2,72 (m, 2H), 2,53-2,47 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

[0484] ESI-MS m/z : 795,8 $(M+H)^+$.



[0485] A uma solução de **34** (345 mg, 0,43 mmol) em $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 30 ml, 0,015 M) foi adicionado AgNO_3 (2,20 g, 13,0 mmol). Após 3 h a 23 °C, uma mistura 1:1 de soluções aquosas saturadas de NaCl e NaHCO_3 foi adicionada, agitada por 15 min, diluída com CH_2Cl_2 , agitada por 5 min e extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, de 99:1 a 85:15) para obter **35** (175 mg, 51 %).

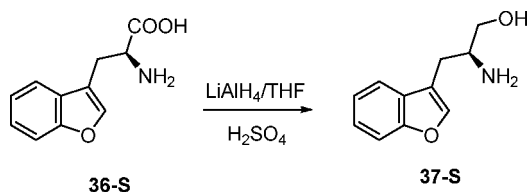
[0486] $R_f = 0,35$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

[0487] ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 7,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,27-4,08 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (d, $J = 14,1$ Hz, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,93-2,87 (m, 5H), 2,80 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 2,57-2,54 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

[0488] ^{13}C RMN (126 MHz, CD_3OD): δ 171,9, 170,6, 157,5, 147,0, 145,0, 142,3, 141,0, 132,2, 131,1, 129,1, 122,2, 120,9, 120,2, 116,3, 115,1, 114,0, 112,7, 111,4, 103,5, 102,7, 92,9, 62,0, 60,3, 59,8, 59,4, 56,5, 56,2, 56,0, 54,0, 43,8, 41,2, 40,7, 30,8, 30,3, 28,7, 24,5, 21,6, 20,6, 16,2, 9,6.

[0489] ESI-MS m/z : 768,6 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

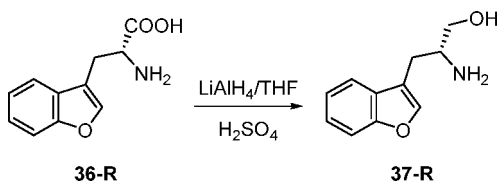
[0490] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 768,2630 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ 768,2585).

Exemplo 19

[0491] A uma solução de LiAlH_4 (148 ml, 1,0 M em THF, 148 mmol) a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado cuidadosamente H_2SO_4 (7,14 ml, 72,9 mmol) e uma suspensão de ácido (S)-2-amino-3-(benzofuran-3-il)propanoico (**36-S**) (preparado como descrito em *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, 19, 500-511) (5,54 g, 26,9 mmol) em THF (85 ml, 0,003 M). A mistura de reação foi deixada em evolução a $23\text{ }^\circ\text{C}$, aquecida a $80\text{ }^\circ\text{C}$ por 3 h e 18 h a $23\text{ }^\circ\text{C}$. Resfriada a $-21\text{ }^\circ\text{C}$, a mistura de reação foi extinta cuidadosamente com NaOH 2N até o pH básico. EtOAc foi adicionado e a mistura filtrada através de Celite® e lavada com CH_3OH . O produto bruto foi concentrado sob vácuo para produzir composto **37-S** (3,93 g, >100 %).

[0492] $R_f = 0,1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 4:1).

[0493] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,34 - 7,18 (m, 2H), 3,69 - 3,48 (m, 1H), 3,44 (dd, $J = 10,8, 6,6$ Hz, 1H), 3,18 (dtd, $J = 7,4, 6,4, 4,6$ Hz, 1H), 2,88 (ddd, $J = 14,4, 6,1, 1,0$ Hz, 1H), 2,68 (ddd, $J = 14,4, 7,5, 0,9$ Hz, 1H).

Exemplo 20

[0494] A uma solução de LiAlH_4 (118 ml, 1,0 M em THF, 118 mmol) a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado cuidadosamente H_2SO_4 (3,1 ml, 57,8 mmol) e uma suspensão de ácido (R)-2-amino-3-(benzofuran-3-il)propanoico (**36-R**) (preparado como descrito em *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, 19, 500-511) (4,4 g, 21,4 mmol) em THF (67,4 ml, 0,003

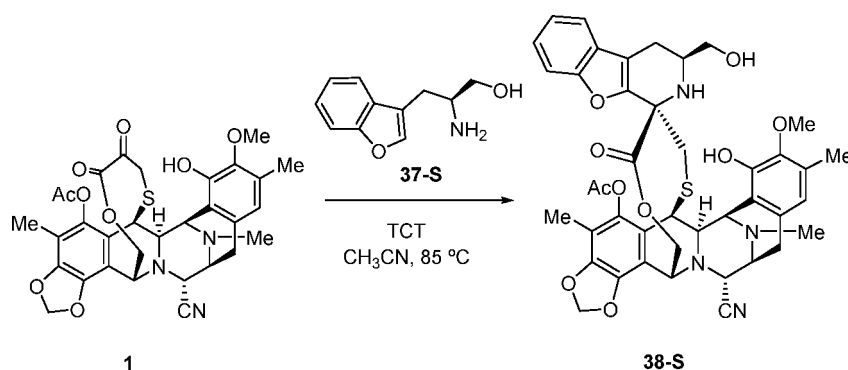
M). A mistura de reação foi deixada em evolução a 23 °C, aquecida a 80 °C por 3 h e 18 h a 23 °C. Resfriada a -21 °C, a mistura de reação foi extinta cuidadosamente com NaOH 2N até o pH básico. EtOAc foi adicionado e a mistura filtrada através de Celite® e lavada com CH₃OH. O produto bruto foi concentrado sob vácuo. Cromatografia flash (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15, amina e sílica) para produzir o composto **37-R** (2,77 g, 68 %).

[0495] $R_f = 0,1$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 4:1).

[0496] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,63 - 7,52 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 1H), 7,21 (dtd, $J = 19,9, 7,3, 1,3$ Hz, 2H), 3,57 (dd, $J = 10,7, 4,6$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 10,8, 6,6$ Hz, 1H), 3,15 (dtd, $J = 7,6, 6,3, 4,6$ Hz, 1H), 2,84 (ddd, $J = 14,4, 6,0, 1,0$ Hz, 1H), 2,64 (ddd, $J = 14,4, 7,5, 0,9$ Hz, 1H).

Exemplo 21

A)



[0497] A uma solução de composto **1** (850 mg, 1,36 mmol) em CH₃CN (136 ml, 0,01 M) foi adicionado (S)-2-amino-3-(benzofuran-3-il)propan-1-ol (**37-S**) (1,30 g, 6,83 mmol) e cloreto cianúrico (TCT) (170 mg, 20 %). A mistura de reação foi agitada a 85 °C por 24 h e então solução saturada aquosa de NaHCO₃ foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 9:1 a 1:9) produz o composto **38-S** (750 mg, 69 %).

[0498] $R_f = 0,25$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

(s, 3H), 3,54 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,49 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 3,33 (t, $J = 10,1$ Hz, 2H), 3,22 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,30 - 2,24 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

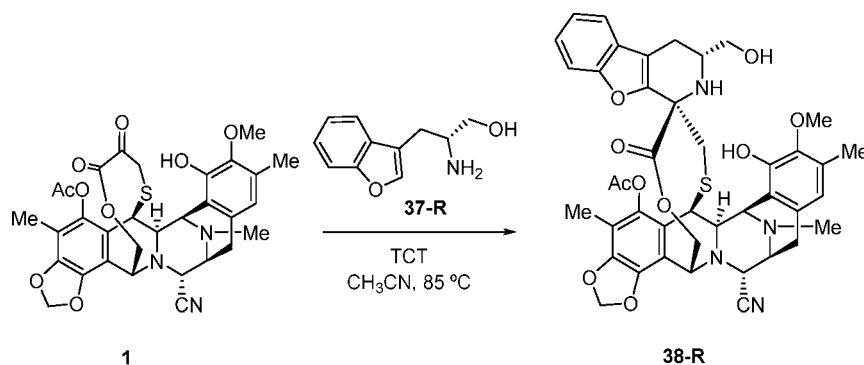
[0504] ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 170,7, 156,1, 150,6, 149,9, 147,1, 145,0, 142,4, 142,2, 132,0, 131,4, 128,7, 125,5, 123,8, 122,6, 121,6, 120,1, 116,5, 114,4, 112,3, 103,5, 92,6, 66,0, 65,1, 62,2, 60,4, 59,7, 56,6, 56,1, 54,8, 54,1, 51,6, 44,0, 41,3, 38,3, 30,8, 24,8, 20,6, 16,3, 9,6.

[0505] ESI-MS m/z : 768,2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

[0506] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 768,2652 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ 768,2585)

Exemplo 22.

A)

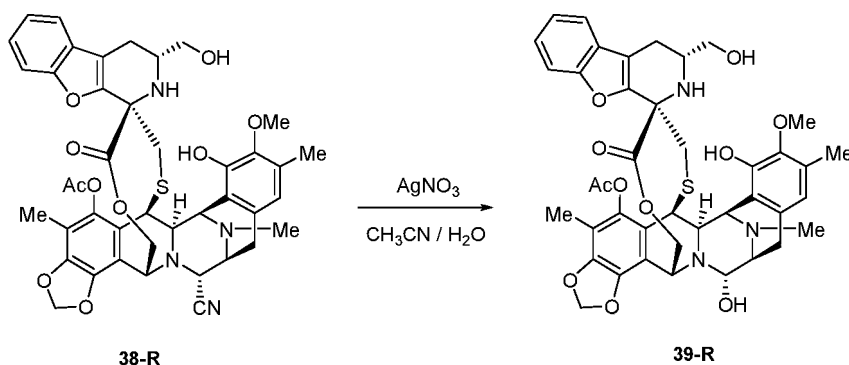


[0507] A uma solução de composto **1** (100 mg, 0,16 mmol) em CH_3CN (16 ml, 0,01 M) foi adicionado (*R*)-2-amino-3-(benzofuran-3-il)propan-1-ol (**37-R**) (307 mg, 1,6 mmol e cloreto cianúrico (TCT) (40 mg, 40 %). A mistura de reação foi agitada a 85 °C por 44 h e então solução saturada aquosa de NaHCO_3 foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 9:1 a 1:9) produz o composto **38-R** (95 mg, 75 %).

[0508] $R_f = 0,3$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

[0509] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,42 - 7,27 (m, 2H), 7,28 -

B)



[0513] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,23 - 7,07 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,17 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,12 (dd, $J = 11,3, 1,2$ Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,56 - 4,43 (m, 2H), 4,19 - 4,07 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,66 - 3,51 (m, 3H), 3,24 (s, 1H), 2,99 - 2,79 (m, 2H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,59 - 2,43 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

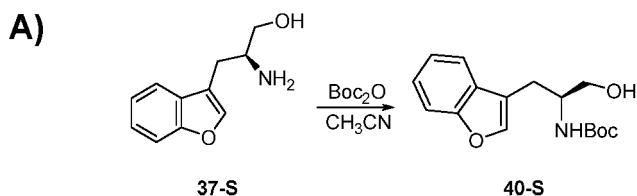
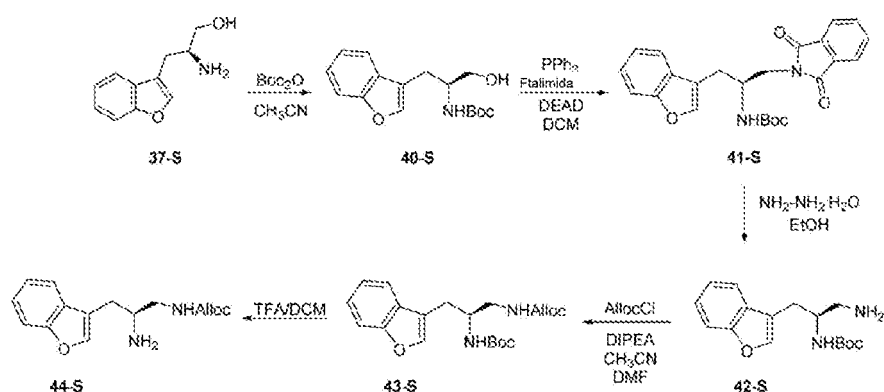
Petição 870190107769, de 24/10/2019, pág. 214/372

148,5, 145,7, 143,6, 141,1, 140,8, 130,6, 129,9, 127,1, 124,1, 122,4, 122,4, 121,2, 120,3, 118,7, 118,2, 115,1, 113,6, 110,9, 102,1, 91,1, 65,0, 63,3, 60,2, 59,0, 58,4, 55,4, 54,5, 52,7, 52,3, 42,5, 38,7, 29,4, 23,5, 23,2, 19,1, 14,8, 8,3.

[0515] ESI-MS m/z : 768,2 ($M-H_2O+H$)⁺.

[0516] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 767,2628 [$M-H_2O+H$]⁺ (Calc. para $C_{41}H_{42}N_3O_{10}S$ 768,2585).

Exemplo 23. Síntese de alil-*N*-[(*S*)-2-amino-3-(benzofuran-3-il)propil] carbamato (**44-S**).

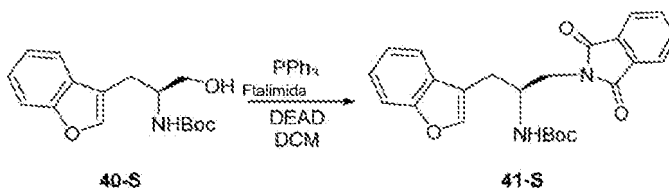


[0517] A uma solução do composto **37-S** (1,0 g, 5,22 mmol) em CH_3CN (21 ml, 4 ml/mmol) foi adicionado dicarbonato de di-*terc*-butila (2,28 g, 10,4 mmol). A mistura de reação foi agitada a 23 °C por 2 h, concentrada sob vácuo. Cromatografia flash ($CH_2Cl_2:CH_3OH$, de 99:1 a 85:15) para produzir composto **40-S** (0,5 g, 33 %).

[0518] R_f = 0,7 ($CH_2Cl_2:CH_3OH$, 9:1).

[0519] 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 - 7,19 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,71 - 3,56 (m, 2H), 2,93 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

B)

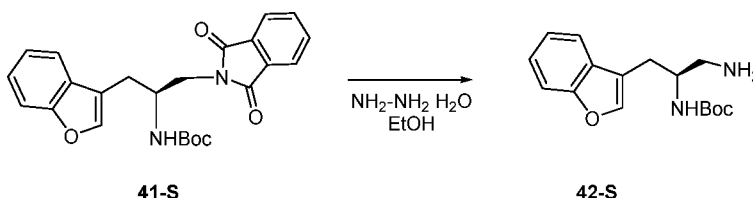


[0520] A uma solução de composto **40-S** (0,5 g, 1,71 mmol) em CH_2Cl_2 (11 ml, 6 ml/mmol) foram adicionadas ftalimida (0,55 g, 3,77 mmol), Trifenilfosfina (0,99 g, 3,77 mmol) e a mistura foi resfriada a 0 °C. Uma solução de 40 % de azodicarboxilato de dietila em CH_2Cl_2 (1,26 ml, 4,29 mmol) foi adicionada por 15 min. A reação foi agitada a 23 °C por 18 h, concentrada sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 99:1 a 40:60) para produzir o composto **41-S** (0,68 g, 94 %).

[0521] $R_f = 0,8$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1).

[0522] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 - 7,79 (m, 2H), 7,83 - 7,62 (m, 2H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 2H), 4,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,39 (ddt, $J = 12,1, 6,3, 2,9$ Hz, 1H), 3,88 - 3,70 (m, 2H), 2,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,24 (s, 9H).

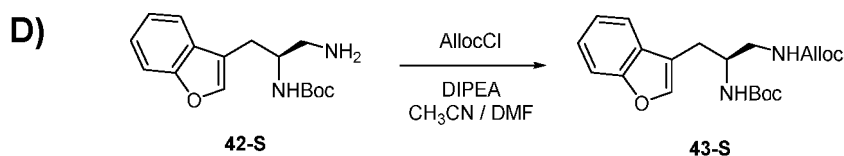
C)



[0523] A uma solução do composto **41-S** (345 mg, 0,82 mmol) em etanol (25 ml, 30 ml/mmol) foi adicionado monohidrato de hidrazina (3,6 ml, 73,8 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80 °C em tubo vedado por 2 h, concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (CH_2Cl_2 : CH_3OH , de 100:1 a 50:50) para produzir composto **42-S** (233 mg, 98 %).

[0524] $R_f = 0,1$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 8:2).

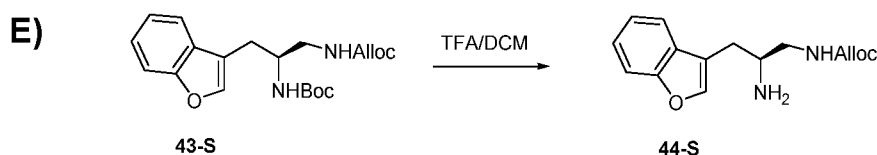
[0525] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,33 - 7,18 (m, 2H), 4,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 2,91 - 2,76 (m, 3H), 2,67 (dd, $J = 13,1, 6,8$ Hz, 1H), 1,25 (s, 9H).



[0526] A uma solução do composto **42-S** (280 mg, 0,96 mmol) em CH₃CN (10 ml, 10 ml/mmol) e DMF (16 ml, 1 ml/mmol) foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (0,14 ml, 0,77 mmol) e cloroformato de alila (1,02 ml, 9,64 mmol). A reação foi agitada a 23 °C por 2 h. A mistura foi diluída com EtOAc e NH₄Cl foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100) para produzir o composto **43-S** (445 mg, >100 %).

[0527] R_f = 0,5 (Hexano:EtOAc, 1:1).

[0528] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,34 - 7,20 (m, 2H), 5,90 (ddt, *J* = 16,4, 10,8, 5,6 Hz, 1H), 5,32 - 5,17 (m, 2H), 4,93 - 4,86 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,40 - 3,21 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 1,25 (s, 9H).



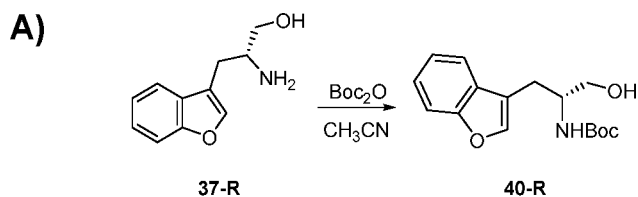
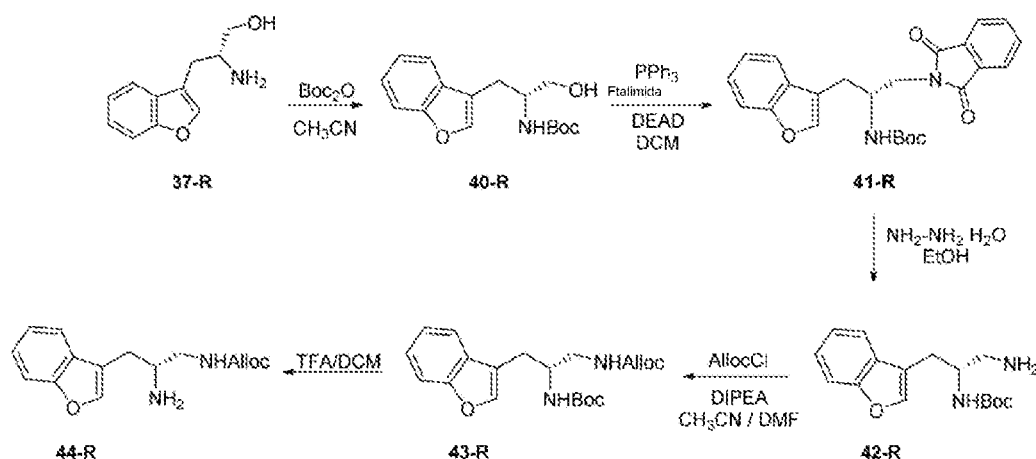
[0529] A uma solução do composto **43-S** (160 mg, 0,43 mmol) em CH₂Cl₂ (8 ml, 16,6 ml/mmol) foi adicionado ácido trifluoroacético (4 ml, 8,3 ml/mmol). A mistura de reação foi agitada a 23 °C por 1,5 h, concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 100:1 a 50:50) para produzir composto **44-S** (175 mg, >100 %).

[0530] R_f = 0,2 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

[0531] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,72 (s, 1H), 7,64 (dt, *J* = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (dt, *J* = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,22 (m, 2H), 5,94 (ddt, *J* = 16,3, 10,7, 5,5 Hz, 1H), 5,32 (dq, *J* = 17,3, 1,7 Hz, 1H), 5,19 (dq, *J* = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 4,56 (dt, *J* = 5,7, 1,5 Hz, 2H), 3,56 (qd, *J* = 7,0, 4,4 Hz, 1H), 3,46 - 3,32 (m, 1H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 3,03 (dd, *J* =

14,8, 6,9 Hz, 1H), 2,91 (ddd, $J = 14,8, 7,1, 0,9$ Hz, 1H).

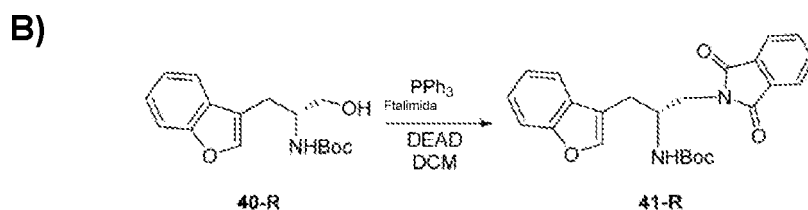
Exemplo 24. Síntese de alil-*N*-[(*R*)-2-amino-3-(benzofuran-3-il)propil] carbamato (**44-R**).



[0532] A uma solução do composto **37-R** (2,75 g, 14,4 mmol) em CH_3CN (58 ml, 4 ml/mmol) foi adicionado dicarbonato de di-*tert*-butila (6,27 g, 28,76 mmol). A mistura de reação foi agitada a 23 °C por 2,5 h, concentrada sob vácuo. Cromatografia flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, de 99:1 a 85:15) para produzir composto **40-R** (3,7 g, 88 %).

[0533] $R_f = 0,6$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

[0534] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,35 - 7,20 (m, 2H), 4,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,00 (bs, 1H), 3,69 (dd, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 10,9, 5,1$ Hz, 1H), 2,94 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

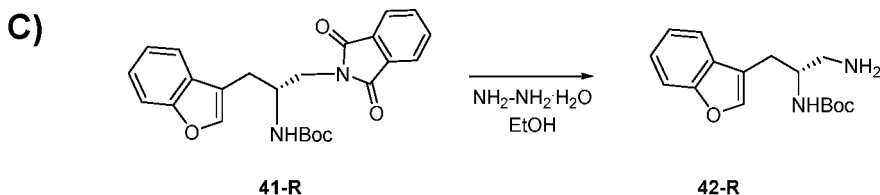


[0535] A uma solução de composto **40-R** (3,7 g, 12,7 mmol) em

CH_2Cl_2 (76 ml, 6 ml/mmol) foram adicionadas ftalimida (4,1 g, 28 mmol), trifenilfosfina (7,3 g, 28 mmol) e a mistura foi resfriada a 0 °C. Uma solução de 40 % de azodicarboxilato de dietila em CH_2Cl_2 (9,4 ml, 31,7 mmol) foi adicionada por 15 min. A reação foi agitada a 23 °C por 16 h, concentrada sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ de 99:1 a 85:15) para produzir o composto **41-R** (4,05 g, 76 %).

[0536] $R_f = 0,8$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

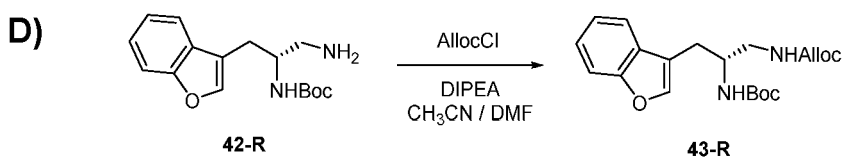
[0537] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,67 - 7,68 (m, 4H), 7,61 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,27 (dtd, $J = 17,2, 7,3, 1,4$ Hz, 2H), 4,84 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,46 - 4,30 (m, 1H), 3,89 - 3,66 (m, 2H), 2,97 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,24 (s, 9H).



[0538] A uma solução do composto **41-R** (4,0 g, 9,5 mmol) em etanol (285 ml, 30 ml/mmol) foi adicionado monohidrato de hidrazina (41,5 ml, 856 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80 °C em tubo vedado por 2 h, concentrada sob vácuo. Cromatografia flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, de 100:1 a 50:50) para produzir composto **42-R** (2,2 g, 80 %).

[0539] $R_f = 0,1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 8:2).

[0540] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,25 (dtd, $J = 18,8, 7,3, 1,3$ Hz, 2H), 4,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,98 - 3,78 (m, 1H), 2,90 - 2,77 (m, 2H), 2,65 (dd, $J = 13,1, 7,0$ Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

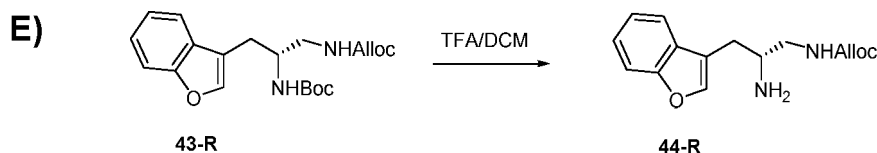


[0541] A uma solução do composto **42-R** (2,2 g, 7,6 mmol) em

CH₃CN (76 ml, 10 ml/mmol) e DMF (7,6 ml, 1 ml/mmol) foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (1,1 ml, 6,08 mmol) e cloroformato de alila (8,05 ml, 76 mmol). A reação foi agitada a 23 °C por 7 h. A mistura foi diluída com EtOAc e NH₄Cl foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100) para produzir composto **43-R** (2,3 g, 81 %).

[0542] $R_f = 0,7$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

[0543] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,34 - 7,20 (m, 2H), 5,90 (ddt, $J = 17,3, 10,8, 5,6$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 17,2$, 1H), 5,20 (d, $J = 10,4$, 1H), 5,10 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 5,4$, 2H), 4,08 - 3,97 (m, 1H), 3,36 (dt, $J = 10,7, 4,7$ Hz, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 2,87 (td, $J = 14,8, 6,5$ Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).



[0544] A uma solução do composto **43-R** (1,32 g, 3,52 mmol) em CH₂Cl₂ (60 ml, 16,6 ml/mmol) foi adicionado ácido trifluoroacético (30 ml, 8,3 ml/mmol). A mistura de reação foi agitada a 23 °C por 1,5 h, concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 100:1 a 50:50) para produzir composto **44-R** (0,90 g, 94 %).

[0545] $R_f = 0,2$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

[0546] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (s, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,39 - 7,24 (m, 2H), 5,95 (ddt, $J = 16,3, 10,8, 5,5$ Hz, 1H), 5,32 (dd, $J = 17,3, 1,8$ Hz, 1H), 5,24 - 5,16 (m, 1H), 4,57 (dt, $J = 5,7, 1,5$ Hz, 2H), 3,68 (qd, $J = 7,1, 4,2$ Hz, 1H), 3,48 (dd, $J = 14,8, 4,2$ Hz, 1H), 3,42 - 3,30 (m, 1H), 3,14 - 2,95 (m, 2H).

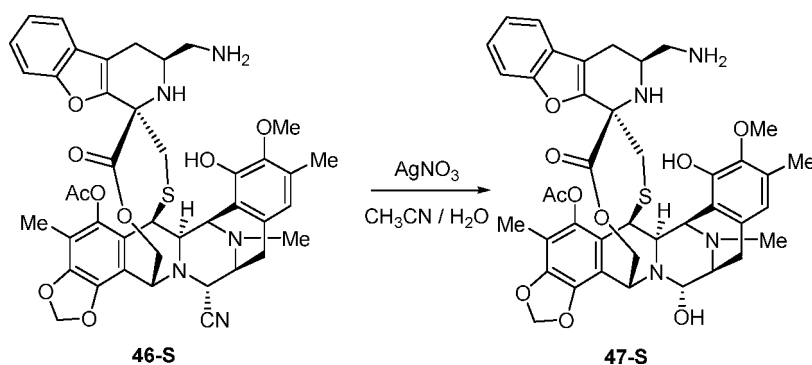
[0551] A uma solução do composto **45-S** (750 mg, 0,85 mmol) em CH_2Cl_2 (15,3 ml, 18 ml/mmol) foi adicionado dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (96 mg, 0,14 mmol) e ácido acético (0,5 ml, 8,5 mmol). Hidreto de tributilestano (1,4 ml, 5,1 mmol) foi adicionado a 0 °C, e a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 30 minutos e foi concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100 e CH_2Cl_2 : CH_3OH , de 100:1 a 1:100) para produzir composto **46-S** (430 mg, 64 %).

[0552] $R_f = 0,3$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 1:1).

[0553] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,21 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,29 - 4,23 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50 - 3,47 (m, 2H), 3,38 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,95 - 2,71 (m, 4H), 2,68 - 2,52 (m, 2H), 2,51 - 2,38 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

[0554] ESI-MS m/z : 794,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

C)



[0555] A uma solução de composto **46-S** (550 mg, 0,7 mmol) em CH_3CN : H_2O (1,39:1, 49 ml, 0,015 M) foi adicionado AgNO_3 (2,4 g, 14 mmol). Após 16 h a 23 °C, a reação foi extinta com uma mistura 1:1 de soluções aquosas saturadas de NaCl e NaHCO_3 , agitada por 15 min, diluída com CH_2Cl_2 , agitada por 5 min e extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por

cromatografia flash (CH₂Cl₂:CH₃OH de 99:1 a 85:15) para produzir o composto **47-S** (53 mg, 10 %).

[0556] $R_f = 0,1$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

[0557] ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,36 (d, 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, 7,4 Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,20 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 4,25 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,40 - 3,14 (m, 3H), 2,90 (t, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,76 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 2,32 - 2,26 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

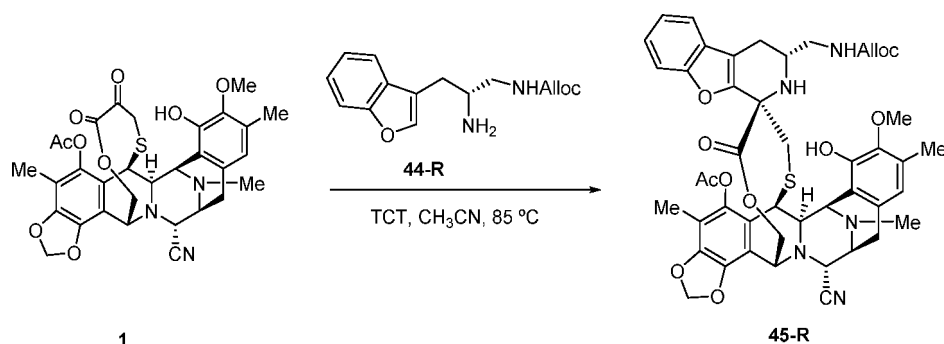
[0558] ¹³C RMN (126 MHz, CD₃OD): δ 170,5, 169,2, 154,6, 149,1, 148,7, 145,7, 143,5, 141,0, 140,9, 131,2, 129,6, 126,9, 124,4, 122,5, 121,4, 119,7, 118,7, 115,0, 112,7, 111,0, 110,7, 102,1, 91,2, 63,5, 61,2, 59,2, 58,5, 55,3, 54,7, 53,4, 52,7, 43,3, 42,5, 39,9, 36,9, 29,3, 24,1, 23,6, 19,1, 15,0, 8,2.

[0559] ESI-MS m/z : 767,2 (M-H₂O+H)⁺.

[0560] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 767,2794 [M-H₂O+H]⁺ (Calc. para C₄₁H₄₃N₄O₉S 767,2745).

Exemplo 26.

A)



[0561] A uma solução de composto **1** (621 mg, 1 mmol) em CH₃CN (100 ml, 0,01 M) foi adicionado o composto **44-R** (825 mg, 3 mmol) e cloreto cianúrico (TCT) (248 mg, 40 %). A mistura de reação foi agitada a 85 °C por 66 h e então solução saturada aquosa de

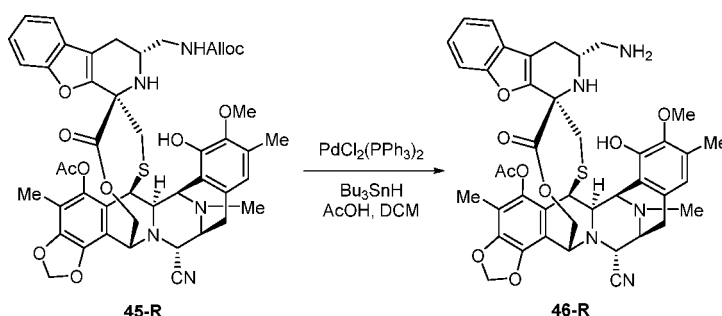
NaHCO₃ foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 9:1 a 1:9) produz o composto **45-R** (530 mg, 58 %).

[0562] $R_f = 0,4$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

[0563] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42 - 7,28 (m, 2H), 7,23 - 7,08 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,01 - 5,92 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,44 - 5,20 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 5,04 - 4,96 (m, 1H), 4,71 - 4,55 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,53 (dd, $J = 10,2, 4,4$ Hz, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 3,03 - 2,87 (m, 2H), 2,67 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 2,47 (dd, $J = 15,6, 3,7$ Hz, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19 - 2,12 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

[0564] ESI-MS m/z : 878,3 (M+H)⁺.

B)

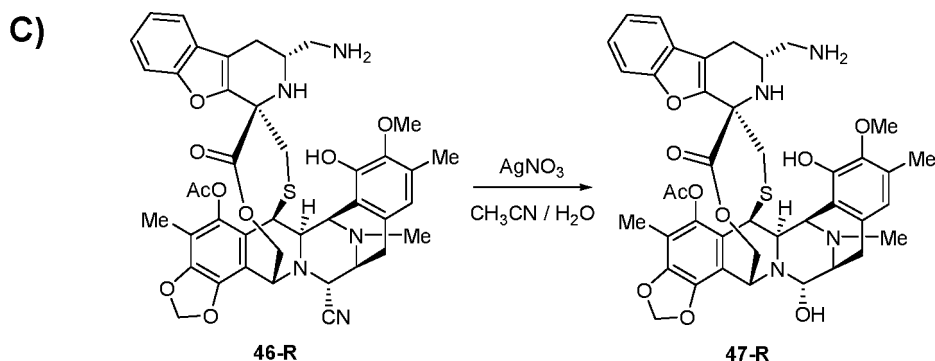


[0565] A uma solução do composto **45-R** (552 mg, 0,63 mmol) em CH₂Cl₂ (11,3 ml, 18 ml/mmol) foi adicionado dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (70,7 mg, 0,1 mmol) e ácido acético (0,36 ml, 6,3 mmol). Hidreto de tributilestano (1,02 ml, 3,8 mmol) foi adicionado a 0 °C e a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 0,5 h e concentrada sob vácuo. O produto bruto obtido foi diluído com EtOAc, a solução aquosa saturada de NH₄Cl foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia flash (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100 e EtOAc:CH₃OH, de 100:1 a 1:100) para produzir composto **46-R** (423 mg, 85 %).

[0566] $R_f = 0,3$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 1:1).

[0567] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,45 - 7,28 (m, 2H), 7,23 - 7,08 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,27 (dd, $J = 5,1, 1,7$ Hz, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 3,31 (dq, $J = 9,8, 5,5, 4,5$ Hz, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,83 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,74 - 2,51 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,32 - 2,21 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

[0568] ESI-MS m/z : 794,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



[0569] A uma solução de composto **46-R** (412 mg, 0,52 mmol) em $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 36 ml, 0,015 M) foi adicionado AgNO_3 (1,76 g, 10,4 mmol). Após 22 h a 23 °C, a reação foi extinta com uma mistura 1:1 de soluções aquosas saturadas de NaCl e NaHCO_3 , agitada por 15 min, diluída com CH_2Cl_2 , agitada por 5 min e extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ de 99:1 a 85:15) para produzir o composto **47-R** (175 mg, 43 %).

[0570] $R_f = 0,1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

[0571] ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (dd, $J = 11,1, 7,9$ Hz, 2H), 7,22 - 7,07 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,17 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,53 - 4,47 (m, 2H), 4,21 - 4,07 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,56 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,43 (s, 1H), 3,24 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,98 - 2,78 (m, 4H), 2,72 - 2,58 (m, 2H),

2,38 (s, 3H), 2,35 - 2,27 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

[0572] ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD): δ 170,6, 169,1, 155,0, 148,8, 145,6, 143,7, 141,1, 140,8, 130,9, 129,7, 126,9, 124,2, 122,4, 121,1, 119,6, 118,9, 118,7, 115,0, 113,2, 112,5, 111,0, 102,1, 91,3, 63,3, 60,4, 59,0, 58,4, 55,3, 54,6, 52,6, 51,1, 44,9, 42,4, 39,8, 38,7, 29,4, 24,0, 23,2, 19,1, 15,0, 8,3.

[0573] ESI-MS m/z : 767,2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

[0574] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 767,2806 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ 767,2745).

Exemplo 27. Bioensaios *in vitro* para a detecção de atividade antitumoral

O objetivo desse ensaio é avaliar a atividade citostática (capacidade de retardar ou impedir o crescimento da célula tumoral) ou citotóxica (capacidade de exterminar células tumorais) *in vitro* das amostras sendo testadas.

LINHAGENS CELULARES

Nome	Nº ATCC	Espécie	Tecido	Características
A549	CCL-185	ser humano	pulmão	carcinoma pulmonar (NSCLC)
HT29	HTB-38	ser humano	cólon	adenocarcinoma colorretal
MDA-MB-231	HTB-26	ser humano	mama	adenocarcinoma de mama
PSN1	CRM-CRL-3211	ser humano	pâncreas	adenocarcinoma de pâncreas
PC-3	CRL-1435	ser humano	próstata	adenocarcinoma de próstata
22Rv1	CRL-2505	ser humano	próstata	carcinoma de próstata

AValiação de atividade citotóxica com o uso dos ensaios colorimétricos SBR e MTT

[0575] Um ensaio colorimétrico, com o uso de reação de sulforo-

damina B (SRB), foi adaptado para fornecer uma medição quantitativa de crescimento e viabilidade celular (seguindo a técnica descrita por Skehan et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 1990, 82, 1107-1112). Outro ensaio colorimétrico com base em redução de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) a uma formazana roxa também foi usado para avaliar a atividade antiproliferativa (seguindo a técnica descrita por Mosmann et al. *J. Immunol. Meth.* 1983, 65, 55-63).

[0576] Essas formas de ensaios empregam microplacas de cultura celular de 96 poços seguindo os padrões do Instituto Nacional Americano de Padrões e da Sociedade para Automação e Triagem Laboratorial (ANSI SLAS 1-2004 (R2012) 10/12/2011. Todas as linhagens celulares usadas nesse estudo foram obtidas junto à American Type Culture Collection (ATCC) e são derivadas de diferentes tipos de câncer humano.

[0577] Células A549, HT29, MDA-MB-231 e PSN1 foram mantidas em Meio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) enquanto células PC-3 e 22Rv1 foram mantidas em Meio Roswell Park Memorial Institute (RPMI). Todas as linhagens celulares foram suplementadas com Soro Bovino Fetal a 10% (FBS), 2 mM de L-glutamina, 100 U/ml de penicilina e 100 U/ml de estreptomicina a 37 °C, CO₂ a 5 % e 98 % de umidade. Para os experimentos, as células foram colhidas a partir de culturas subconfluentes com o uso de tripsinização e ressuspensas em meio fresco antes da contagem e plaqueamento.

[0578] As células A549, HT29, MDA-MB-231 e PSN1 foram semeadas em placas de microtitulação de 96 poços, a 5000 células por poço em alíquotas de 150 µl, e permitiu-se que se fixassem à superfície da placa por 18 horas (de um dia para outro) em meio livre de fármaco. Após isso, uma placa de controle (não tratada) de cada linhagem celular foi fixada (como descrito abaixo) e usada para valor de referência de tempo zero. As placas de cultura foram então tratadas com

compostos de teste (alíquotas de 50 µl de soluções estoque 4X em meio de cultura completo mais DMSO a 4 %) com o uso de dez diluições seriais 2/5 (concentrações na faixa de 10 a 0,003 µg/ml) e culturas em triplicata (concentração final de 1 % em DMSO). Após 72 horas de tratamento, o efeito antitumoral foi medido com o uso da metodologia SRB: Resumidamente, as células foram lavadas duas vezes com PBS, fixadas por 15 min em solução de glutaraldeído a 1 % à temperatura ambiente, enxaguadas duas vezes em PBS e marcadas em solução de SRB a 0,4 % por 30 min à temperatura ambiente. As células foram então enxaguadas várias vezes com solução de ácido acético a 1 % e secas ao ar à temperatura ambiente. A SRB foi então extraída em 10 mM de solução base de trizma e a absorbância foi medida em um leitor de placa espectrofotométrico automatizado a 490 nm.

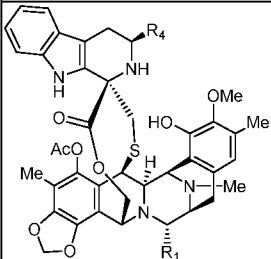
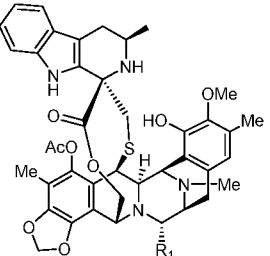
[0579] Um número adequado de células PC-3 e 22Rv1, para alcançar uma densidade celular final no ensaio na faixa de 5000 a 15000 células por poço dependendo da linhagem celular, foi semeado em placas de 96 poços e permitiu-se que descansassem em meio de cultura por 24 h a 37 °C sob CO₂ a 5 % e 98 % de umidade. Então, os compostos ou DMSO em meio de cultura foram adicionados para alcançar um volume final de 200 µl e a concentração de composto pretendida em uma faixa que abrange dez diluições seriais 2/5, tendo início em 0,1 µg/ml em DMSO a 1 % (v/v). Nesse momento, um conjunto de "placas de controle de tempo zero" tratadas com DMSO a 1 % (v/v) foi processado com MTT como descrito abaixo. O restante das placas foi incubado durante 72 h sob as condições ambientais mencionadas acima. Posteriormente, 50 µl de uma solução de MTT de 1 mg/ml em meio de cultura foram adicionados aos poços e incubados por 6-8 horas a 37 °C para permitir a geração de cristais de formazana. O meio de cultura foi então removido e 100 µl de DMSO puro adicionado a cada poço para dissolver o produto de formazana em uma solução colo-

rida cuja absorbância a 540 nm foi finalmente medida em um leitor multilabel de microplaca PolarStar Omega (BMG Labtech, Ortenberg, Alemanha).

[0580] Os efeitos no crescimento e na sobrevivência celular foram estimados aplicando-se o algoritmo NCI (Boyd MR e Paull KD. *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 91-104). Os valores obtidos em culturas em triplicata foram ajustados por regressão não linear a uma curva de logística de quatro parâmetros por análise de regressão não linear. Três parâmetros de referência foram calculados (de acordo com o algoritmo de NCI mencionado anteriormente) por interpolação automática das curvas obtidas por tal ajuste: GI₅₀ = concentração de composto que produz 50 % de inibição de crescimento celular, em comparação a culturas de controle; TGI = inibição total de crescimento celular (efeito citostático), em comparação a culturas de controle, e LC₅₀ = concentração de composto que produz 50 % de efeito citotóxico de extermínio celular líquido).

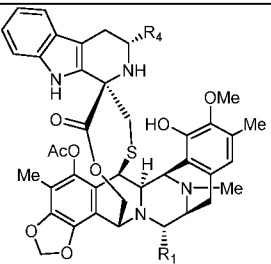
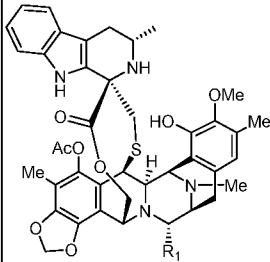
[0581] As Tabelas 1-7 ilustram dados sobre a atividade biológica de compostos da presente invenção juntamente à atividade biológica dos compostos de referência. As Tabelas 8-9 fornecem dados sobre a atividade biológica de diversos compostos da invenção em comparação a seus análogos com um grupo ácido carboxílico. Os Compostos **A, B, E, F, ET-736, PM01183, 14-S, 15-S, 28-S, 28-R, 29-S e 29-R** não fazem parte da presente invenção.

Tabela 1. Atividade biológica (Molar)

Composto								Composto de referência				
 <p> 3-S $R_1 = \text{CN}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{OH}$ 3a-S $R_1 = \text{CN}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{OAc}$ 10-S $R_1 = \text{CN}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{NHAlloc}$ 11-S $R_1 = \text{CN}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{NH}_2$ 4-S $R_1 = \text{OH}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{OH}$ 4a-S $R_1 = \text{OH}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{OAc}$ 12-S $R_1 = \text{OH}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{NH}_2$ 13-S $R_1 = \text{OH}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{NHAlloc}$ </p>								 <p> A $R_1 = \text{CN}$ C $R_1 = \text{OH}$ </p>				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1	PC-3	22Rv1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI₅₀	3-S	4,03E-10	2,77E-10	4,91E-10	9,95E-10			A	8,36E-09	7,71E-09	7,07E-09	1,29E-08
TGI		6,17E-10	>1,26E-07	5,29E-10	1,64E-09				8,87E-09	8,36E-09	9,38E-09	1,54E-08
LC₅₀		>1,26E-07	>1,26E-07	6,17E-10	>1,26E-07				>1,29E-07	>1,29E-07	1,41E-08	1,93E-08
GI₅₀	3a-S	3,11E-09	2,99E-09	2,87E-09	2,15E-09							

Composto								Composto de referência				
TGI		3,23E-09	3,23E-09	3,59E-09	3,59E-09							
LC ₅₀		>1,20E-07	>1,20E-07	4,90E-09	1,20E-08							
GI ₅₀		2,05E-08	1,14E-08	4,79E-09	7,64E-09							
TGI	10-S	3,08E-08	1,25E-08	8,44E-09	1,25E-08							
LC ₅₀		7,53E-08	>1,14E-06	1,60E-08	2,39E-08							
GI ₅₀	11-S	8,45E-09	3,41E-09	2,27E-09	3,28E-09							
TGI		2,65E-08	>1,26E-07	3,41E-09	4,54E-09							
LC ₅₀		>1,26E-07	>1,26E-07	6,43E-09	8,07E-09							
GI ₅₀	4-S	1,27E-09	1,27E-09	1,22E-09	1,78E-09	8,08E-10	3,58E-10	C	2,73E-08	2,08E-08	2,60E-08	3,64E-08
TGI		1,40E-09	1,40E-09	2,55E-09	2,29E-09				6,63E-08	2,34E-08	5,46E-08	4,42E-08
LC ₅₀		>1,27E-07	>1,27E-07	6,50E-09	3,44E-09				>1,30E-07	>1,30E-07	>1,30E-07	6,50E-08
GI ₅₀	4a-S	3,99E-09	3,14E-09	3,39E-09	3,02E-09							
TGI		6,17E-09	3,39E-09	5,44E-09	3,27E-09							
LC ₅₀		>1,21E-07	>1,21E-07	1,00E-08	3,51E-09							
GI ₅₀	12-S	2,04E-08	4,85E-09	5,23E-09	3,44E-09							
TGI		5,61E-08	8,42E-09	8,42E-09	5,49E-09							
LC ₅₀		>1,28E-07	>1,28E-07	1,53E-08	1,21E-08							
GI ₅₀	13-S	1,15E-08	1,15E-08	1,15E-08	1,96E-08							
TGI		1,61E-08	1,27E-08	1,27E-08	2,88E-08							
LC ₅₀		2,42E-08	>1,15E-06	1,38E-08	4,61E-08							

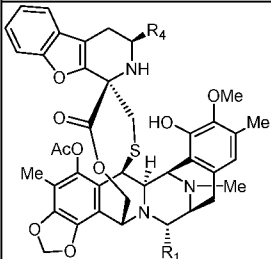
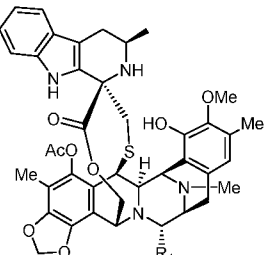
Tabela 2. Atividade biológica (Molar)

Composto						Composto de referência				
 <p> 3-R $R_1 = \text{CN}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{OH}$ 10-R $R_1 = \text{CN}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{NHAlloc}$ 11-R $R_1 = \text{CN}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{NH}_2$ 4-R $R_1 = \text{OH}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{OH}$ 12-R $R_1 = \text{OH}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{NH}_2$ 13-R $R_1 = \text{OH}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{NHAlloc}$ </p>						 <p> B $R_1 = \text{CN}$ D $R_1 = \text{OH}$ </p>				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI₅₀	3-R	4,03E-10	2,77E-10	2,77E-10	3,90E-10	B	2,06E-08	8,48E-09	9,00E-09	1,93E-08
TGI		5,79E-10	>1,26E-07	5,04E-10	6,05E-10		2,19E-08	9,13E-09	1,67E-08	2,06E-08
LC₅₀		>1,26E-07	>1,26E-07	1,25E-09	>1,26E-07		>1,29E-07	>1,29E-07	3,47E-08	2,31E-08
GI₅₀	10-R	3,76E-09	3,08E-09	2,85E-09	2,62E-09					
TGI		5,93E-09	>1,14E-07	4,33E-09	3,88E-09					

		Composto				Composto de referência				
LC ₅₀		>1,14E-07	>1,14E-07	7,18E-09	6,61E-09					
GI ₅₀	11-R	1,77E-09	1,39E-09	1,01E-09	1,39E-09					
TGI		4,54E-09	>1,26E-07	1,51E-09	1,89E-09					
LC ₅₀		>1,26E-07	>1,26E-07	2,65E-09	>1,26E-07					
GI ₅₀	4-R	1,27E-09	1,26E-09	1,27E-09	4,59E-10	D	1,25E-08	1,03E-08	9,88E-09	2,08E-08
TGI		1,40E-09	1,40E-09	1,40E-09	8,54E-10		2,86E-08	2,34E-08	1,95E-08	2,21E-08
LC ₅₀		> 1,27E-07	>1,27E-07	1,53E-09	2,55E-09		>1,30E-07	>1,30E-07	5,33E-08	2,47E-08
GI ₅₀	12-R	1,40E-09	5,74E-10	3,19E-10	4,98E-10					
TGI		2,93E-09	1,10E-09	6,76E-10	1,22E-09					
LC ₅₀		1,22E-08	2,93E-09	1,40E-09	>1,28E-07					
GI ₅₀	13-R	7,26E-09	6,91E-09	4,95E-09	2,88E-09					
TGI		7,72E-09	7,60E-09	7,95E-09	3,11E-09					
LC ₅₀		>1,15E-07	>1,15E-07	1,38E-08	3,46E-09					

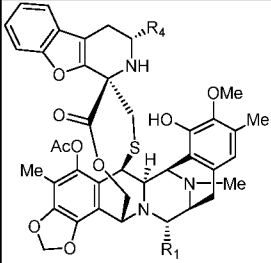
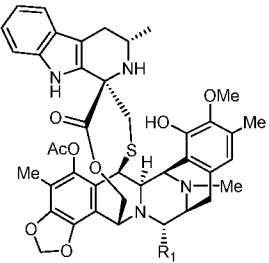
170/274

Tabela 3. Atividade biológica (Molar)

Composto								Composto de referência				
 <p> 38-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂OH 45-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂NHAlloc 46-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂NH₂ 39-S R₁ = OH, R₄ = -CH₂OH 47-S R₁ = OH, R₄ = -CH₂NH₂ </p>								 <p> A R₁ = CN C R₁ = OH </p>				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1	PC-3	22Rv1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀	38-S	8,05E-09	4,53E-09	2,52E-09	5,03E-09			A	8,36E-09	7,71E-09	7,07E-09	1,29E-08
TGI		8,55E-09	7,05E-09	4,28E-09	8,18E-09				8,87E-09	8,36E-09	9,38E-09	1,54E-08
LC ₅₀		9,44E-09	>1,26E-07	7,80E-09	1,51E-08				>1,29E-07	>1,29E-07	1,41E-08	1,93E-08
GI ₅₀	45-S	1,82E-08	1,82E-08	1,71E-08	1,94E-08							
TGI		1,94E-08	1,94E-08	2,16E-08	2,62E-08							
LC ₅₀		2,16E-08	>1,14E-07	2,96E-08	3,64E-08							
GI ₅₀	46-S	8,19E-09	2,77E-09	3,65E-09	3,15E-09							

	Composto							Composto de referência				
TGI		2,14E-08	6,17E-09	6,80E-09	4,79E-09							
LC ₅₀		>1,26E-07	>1,26E-07	1,26E-08	9,20E-09							
GI ₅₀	39-S	4,84E-09	3,94E-09	3,44E-09	8,02E-09	2,78E-09	4,81E-10	C	2,73E-08	2,08E-08	2,60E-08	3,64E-08
TGI		8,27E-09	6,74E-09	7,13E-09	1,02E-08				6,63E-08	2,34E-08	5,46E-08	4,42E-08
LC ₅₀		1,65E-08	>1,27E-07	1,78E-08	1,27E-08				>1,30E-07	>1,30E-07	>1,30E-07	6,50E-08
GI ₅₀	47-S	1,40E-08	4,33E-09	6,24E-09	5,99E-09							
TGI		2,80E-08	6,75E-09	9,68E-09	8,54E-09							
LC ₅₀		>1,27E-07	>1,27E-07	1,66E-08	1,27E-08							

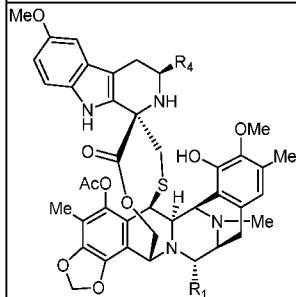
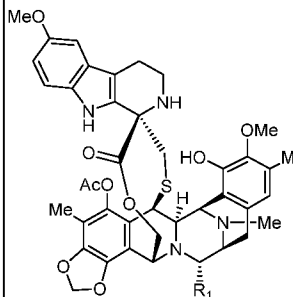
Tabela 4. Atividade biológica (Molar)

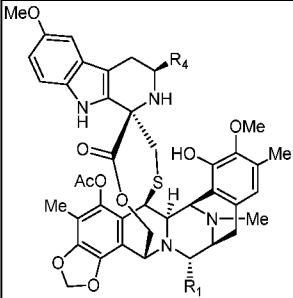
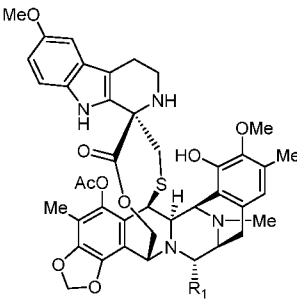
Composto	Composto de referência
 <p>38-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂OH</p> <p>45-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NHAlloc</p> <p>46-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NH₂</p> <p>39-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂OH</p>	 <p>B R₁ = CN</p> <p>D R₁ = OH</p>

Composto						Composto de referência				
47-R R ₁ = OH, R ₄ = -CH ₂ NH ₂										
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀	38-R	6,54E-10	5,41E-10	4,53E-10	6,54E-10	B	2,06E-08	8,48E-09	9,00E-09	1,93E-08
TGI		1,04E-09	5,91E-10	8,43E-10	9,94E-10		2,19E-08	9,13E-09	1,67E-08	2,06E-08
LC ₅₀		>1,26E-07	>1,26E-07	2,01E-09	1,76E-09		>1,29E-07	>1,29E-07	3,47E-08	2,31E-08
GI ₅₀	45-R	1,82E-08	1,25E-08	9,57E-09	1,06E-08					
TGI		1,94E-08	2,28E-08	1,94E-08	1,94E-08					
LC ₅₀		2,39E-08	>1,14E-07	4,33E-08	3,76E-08					
GI ₅₀	46-R	1,51E-09	1,21E-09	1,23E-09	9,95E-10					
TGI		2,77E-09	1,39E-09	1,39E-09	1,51E-09					
LC ₅₀		>1,26E-07	>1,26E-07	1,51E-09	2,65E-09					
GI ₅₀	39-R	2,67E-10	2,93E-10	2,04E-10	3,65E-10	D	1,25E-08	1,03E-08	9,88E-09	2,08E-08
TGI		4,33E-10	6,24E-10	5,98E-10	5,73E-10		2,86E-08	2,34E-08	1,95E-08	2,21E-08
LC ₅₀		>1,27E-07	>1,27E-07	2,80E-09	1,06E-09		>1,30E-07	>1,30E-07	5,33E-08	2,47E-08
GI ₅₀	47-R	2,04E-09	8,03E-10	5,99E-10	1,40E-09					
TGI		3,82E-09	1,40E-09	1,17E-09	2,04E-09					
LC ₅₀		1,40E-08	>1,27E-07	2,55E-09	3,31E-09					

173/274

Tabela 5. Atividade biológica (Molar)

Composto						Composto de referência				
<div></div> <p>18-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂OH 25-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂NHAlloc 26-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂NH₂ 19-S R₁ = OH, R₄ = -CH₂OH 27-S R₁ = OH, R₄ = -CH₂NH₂</p>						<div></div> <p>E R₁ = CN PM01183 R₁ = OH</p>				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI₅₀	18-S	1,70E-09	1,21E-09	1,21E-09	9,59E-10	E	3,28E-09	3,15E-09	2,27E-09	2,77E-09
TGI		3,03E-09	1,34E-09	1,34E-09	1,34E-09		3,40E-09	3,40E-09	3,78E-09	4,53E-09
LC₅₀		>1,21E-07	>1,21E-07	1,58E-09	>1,21E-07		4,41E-09	>1,26E-07	7,43E-09	8,94E-09
GI₅₀	25-S	7,17E-09	7,17E-09	5,84E-09	6,84E-09					
TGI		7,61E-09	7,72E-09	9,04E-09	9,26E-09					
LC₅₀		>1,10E-07	>1,10E-07	1,54E-08	1,43E-08					

Composto						Composto de referência				
 <p> 18-S $R_1 = \text{CN}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{OH}$ 25-S $R_1 = \text{CN}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{NHAlloc}$ 26-S $R_1 = \text{CN}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{NH}_2$ 19-S $R_1 = \text{OH}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{OH}$ 27-S $R_1 = \text{OH}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{NH}_2$ </p>						 <p> E $R_1 = \text{CN}$ PM01183 $R_1 = \text{OH}$ </p>				
							A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI₅₀	26-S	1,12E-08	2,79E-09	1,34E-09	3,04E-09					
TGI		2,19E-08	3,16E-09	1,94E-09	3,28E-09					
LC₅₀		>1,22E-07	>1,22E-07	3,89E-09	3,52E-09					
GI₅₀	19-S	3,07E-09	1,35E-09	1,96E-09	2,95E-09	PM 01183	3,31E-09	1,91E-09	2,29E-09	3,19E-09
TGI		3,31E-09	1,60E-09	3,31E-09	3,19E-09		3,57E-09	4,46E-09	3,95E-09	3,95E-09
LC₅₀		>1,23E-07	>1,23E-07	1,10E-08	>1,23E-07		>1,27E-07	>1,27E-07	1,02E-08	5,73E-09
GI₅₀	27-S	6,02E-09	1,23E-09	1,19E-09	1,97E-09					
TGI		1,12E-08	1,35E-09	1,23E-09	2,83E-09					

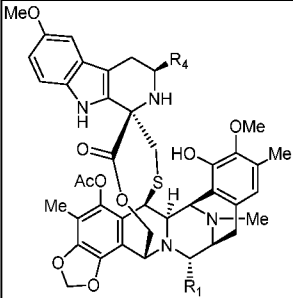
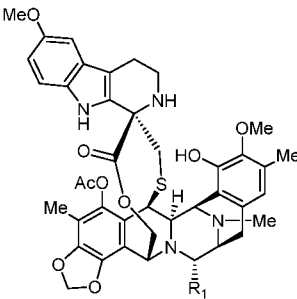
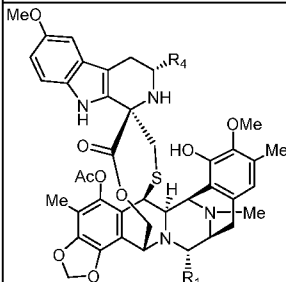
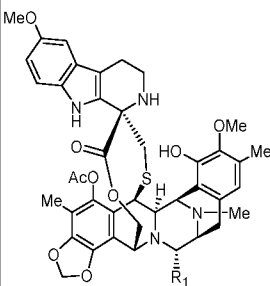
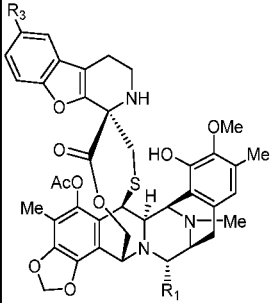
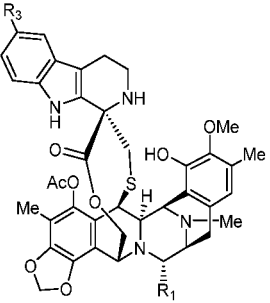
Composto						Composto de referência				
 <p> 18-S $R_1 = \text{CN}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{OH}$ 25-S $R_1 = \text{CN}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{NHAlloc}$ 26-S $R_1 = \text{CN}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{NH}_2$ 19-S $R_1 = \text{OH}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{OH}$ 27-S $R_1 = \text{OH}$, $R_4 = -\text{CH}_2\text{NH}_2$ </p>						 <p> E $R_1 = \text{CN}$ PM01183 $R_1 = \text{OH}$ </p>				
							A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
LC₅₀		>1,23E-07	>1,23E-07	1,35E-09	4,55E-09					

Tabela 6. Atividade biológica (Molar)

Composto						Composto de referência				
<div></div> <p>18-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂OH</p> <p>25-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NHAlloc</p> <p>26-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NH₂</p> <p>19-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂OH</p> <p>27-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂NH₂</p>						<div></div> <p>E R₁ = CN</p> <p>PM01183 R₁ = OH</p>				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI₅₀	18-R	1,21E-09	1,21E-09	1,21E-09	5,70E-10	E	3,28E-09	3,15E-09	2,27E-09	2,77E-09
TGI		1,34E-09	1,34E-09	1,34E-09	1,06E-09		3,40E-09	3,40E-09	3,78E-09	4,53E-09
LC₅₀		>1,21E-07	>1,21E-07	1,46E-09	>1,21E-07		4,41E-09	>1,26E-07	7,43E-09	8,94E-09
GI₅₀	25-R	1,32E-09	1,54E-09	1,21E-09	1,21E-09					
TGI		2,43E-09	2,76E-09	2,54E-09	2,32E-09					
LC₅₀		9,92E-09	>1,10E-07	8,38E-09	6,73E-09					
GI₅₀	26-R	1,94E-09	7,29E-10	1,17E-09	9,72E-10					

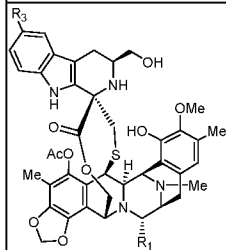
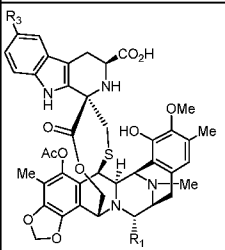
Composto						Composto de referência				
TGI		3,40E-09	1,58E-09	1,22E-09	1,70E-09					
LC ₅₀		>1,22E-07	>1,22E-07	1,46E-09	3,52E-09					
GI ₅₀		1,47E-09	1,72E-09	1,23E-09	1,23E-09					
TGI	19-R	3,56E-09	1,72E-09	1,35E-09	1,35E-09	PM0 1183	3,31E-09	1,91E-09	2,29E-09	3,19E-09
LC ₅₀		>1,23E-07	>1,23E-07	>1,23E-07	1,47E-09		3,57E-09	4,46E-09	3,95E-09	3,95E-09
GI ₅₀	27-R	2,09E-09	5,04E-10	3,07E-10	6,39E-10		>1,27E-07	>1,27E-07	1,02E-08	5,73E-09
TGI		3,93E-09	5,53E-10	5,41E-10	1,17E-09					
LC ₅₀		1,01E-08	>1,23E-07	8,60E-10	2,46E-09					

Tabela 7. Atividade biológica (Molar)

Composto	Composto de referência
 <p>31 R₁ = CN, R₃ = H</p> <p>32 R₁ = OH, R₃ = H</p> <p>34 R₁ = CN, R₃ = OMe</p>	 <p>F R₁ = CN, R₃ = H</p> <p>ET-736 R₁ = OH, R₃ = H</p> <p>E R₁ = CN, R₃ = OMe</p>

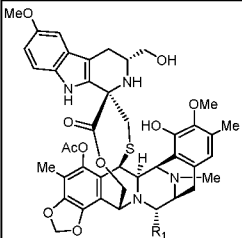
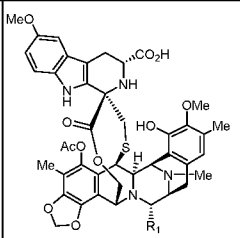
Composto						Composto de referência				
35 R ₁ = OH, R ₃ = OMe						PM01183 R ₁ = OH, R ₃ = OMe				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀	31	1,96E-08	1,05E-08	8,89E-09	6,80E-09	F	3,80E-08	2,09E-08	1,96E-08	3,27E-08
TGI		2,09E-08	1,57E-08	1,70E-08	1,57E-08		7,20E-08	2,36E-08	3,40E-08	6,02E-08
LC ₅₀		2,35E-08	>1,31E-07	3,53E-08	4,31E-08		>1,31E-07	>1,31E-07	7,33E-08	1,07E-07
GI ₅₀	32	6,88E-09	6,88E-09	4,76E-09	6,09E-09	ET-736	2,25E-08	2,12E-08	2,12E-08	3,97E-08
TGI		>1,32E-08	>1,32E-08	1,05E-08	8,34E-09		4,77E-08	2,25E-08	2,52E-08	5,96E-08
LC ₅₀		>1,32E-08	>1,32E-08	>1,32E-08	1,20E-08		>1,32E-07	>1,32E-07	4,77E-08	1,02E-07
GI ₅₀	34	5,91E-08	5,41E-08	4,53E-08	5,41E-08	E	3,28E-09	3,15E-09	2,27E-09	2,77E-09
TGI		8,05E-08	8,55E-08	7,67E-08	5,91E-08		3,40E-09	3,40E-09	3,78E-09	4,53E-09
LC ₅₀		>1,26E-07	1,25E-07	1,12E-07	>1,26E-07		4,41E-09	>1,26E-07	7,43E-09	8,94E-09
GI ₅₀	35	8,14E-09	7,89E-09	4,58E-09	6,24E-09	PM01183	3,31E-09	1,91E-09	2,29E-09	3,19E-09
TGI		8,78E-09	8,65E-09	8,27E-09	9,03E-09		3,57E-09	4,46E-09	3,95E-09	3,95E-09
LC ₅₀		>1,27E-07	>1,27E-07	1,65E-08	1,40E-08		>1,27E-07	>1,27E-07	1,02E-08	5,73E-09

Tabela 8. Atividade biológica (Molar)

Composto						Composto de referência				
<div></div> <p>3-S R₁ = CN, R₃ = H 4-S R₁ = OH, R₃ = H 18-S R₁ = CN, R₃ = OMe 19-S R₁ = OH, R₃ = OMe</p>						<div></div> <p>14-S R₁ = CN, R₃ = H 15-S R₁ = OH, R₃ = H 28-S R₁ = CN, R₃ = OMe 29-S R₁ = OH, R₃ = OMe</p>				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI₅₀	3-S	4,03E-10	2,77E-10	4,91E-10	9,95E-10	14-S	>1,24E-07	1,21E-07	5,45E-08	>1,24E-07
TGI		6,17E-10	>1,26E-07	5,29E-10	1,64E-09		>1,24E-07	>1,24E-07	1,13E-07	>1,24E-07
LC₅₀		>1,26E-07	>1,26E-07	6,17E-10	>1,26E-07		>1,24E-07	>1,24E-07	>1,24E-07	>1,24E-07
GI₅₀	4-S	1,27E-09	1,27E-09	1,22E-09	1,78E-09	15-S	>1,25E-06	3,00E-07	1,63E-07	2,38E-07
TGI		1,40E-09	1,40E-09	2,55E-09	2,29E-09		>1,25E-06	5,13E-07	2,13E-07	4,63E-07
LC₅₀		>1,27E-07	>1,27E-07	6,50E-09	3,44E-09		>1,25E-06	9,14E-07	2,75E-07	8,39E-07
GI₅₀	18-S	1,70E-09	1,21E-09	1,21E-09	9,59E-10	28-S	4,89E-07	2,51E-07	1,67E-07	2,51E-07
TGI		3,03E-09	1,34E-09	1,34E-09	1,34E-09		>1,19E-06	3,46E-07	2,51E-07	3,94E-07

Composto						Composto de referência				
LC₅₀		>1,21E-07	>1,21E-07	1,58E-09	>1,21E-07		>1,19E-06	6,33E-07	3,94E-07	6,92E-07
GI₅₀		3,07E-09	1,35E-09	1,96E-09	2,95E-09		6,15E-07	3,62E-07	2,17E-07	3,86E-07
TGI	19-S	3,31E-09	1,60E-09	3,31E-09	3,19E-09	29-S	>1,21E-06	5,31E-07	3,74E-07	5,07E-07
LC₅₀		>1,23E-07	>1,23E-07	1,10E-08	>1,23E-07		>1,21E-06	8,32E-07	6,88E-07	6,88E-07

Tabela 9. Atividade biológica (Molar)

Composto						Composto de referência				
 <p>18-R R₁ = CN 19-R R₁ = OH</p>						 <p>28-R R₁ = CN 29-R R₁ = OH</p>				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI₅₀	18-R	1,21E-09	1,21E-09	1,21E-09	5,71E-10	28-R	1,67E-07	3,10E-08	1,91E-08	2,15E-08
TGI		1,34E-09	1,34E-09	1,34E-09	1,06E-09		3,58E-07	3,34E-08	3,22E-08	3,58E-08
LC₅₀		>1,21E-07	>1,21E-07	1,46E-09	>1,21E-07		>1,19E-06	>1,19E-06	9,19E-08	6,68E-08
GI₅₀	19-R	1,47E-09	1,72E-09	1,23E-09	1,23E-09	29-R	9,05E-08	3,02E-08	1,69E-08	3,02E-08
TGI		3,56E-09	1,72E-09	1,35E-09	1,35E-09		1,93E-07	3,26E-08	2,77E-08	3,14E-08
LC₅₀		>1,23E-07	>1,23E-07	>1,23E-07	1,47E-09		>1,21E-06	>1,21E-06	1,57E-07	3,50E-08

[0582] Os compostos da presente invenção são mostrados como tendo alta potência *in vitro*, em comparação a compostos de referência. Isso demonstra que os compostos de acordo com a presente invenção exibem alta citotoxicidade em relação a células cancerosas e são úteis no tratamento de câncer.

Exemplo 28. Determinação de MTD e MTMD

[0583] Camundongos fêmeas Atímicos Nude-Fox1 nu/nu ou CD-1 (Envigo) foram utilizados para todos os experimentos. Os animais (N=10/gaiola) foram alojados em gaiolas individualmente ventiladas (Sealsafe Plus®, Techniplast S.P.A.), em um ciclo de luz-escuridão de 12 horas a 21-23 °C e 40-60 % de umidade. Aos camundongos se permitiu acesso livre à dieta de roedor padrão irradiada (Tecklad 2914C) e água esterilizada. Os animais foram aclimatados por cinco dias antes de serem individualmente identificados por uma tatuagem. Os protocolos animais foram revisados e aprovados de acordo com Comitês Institucionais para Uso e Cuidados com Animais regionais.

[0584] Os camundongos foram alocados aleatoriamente em grupos experimentais e receberam administração intravenosa uma vez para a determinação de MTD (Dose Máxima Tolerada) ou uma administração por semana durante três semanas consecutivas, para o estudo de determinação de MTMD (Dose Múltipla Máxima Tolerada). Os animais receberam formulação branca ou composto dissolvido na formulação experimental a diferentes concentrações. O volume administrado era sempre de 10 ml/kg. Após a administração, os animais foram monitorados para sinais clínicos de toxicidade sistêmica, mudanças de peso corporal e mortalidade até 14 dias após a administração.

[0585] Os resultados de MTD estão resumidos na **Tabela 10**

Tabela 10

Composto	Via/Programação	Doses (mg/Kg)	MTD (mg/kg)
4-S	iv / SD	0,00, 0,25, 0,50, 1,00, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	1,0
4-R			0,25
19-S			0,5
19-R		0,00, 0,10, 0,15, 0,25, 0,50, 1,00, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	0,15
Comp. C		0,00, 0,25, 0,50, 1,00, 1,50, 2,00, 2,50, 3,00, 4,00, 5,00	3,0
Comp. D		0,00, 0,25, 0,50, 1,00, 2,00, 4,00, 6,00, 8,00	0,5
32		0,00, 0,25, 0,50, 1,00, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	0,5

[0586] Os resultados de MTMD estão resumidos na **Tabela 11**

Tabela 11

Composto	Via / Progra- mação	Doses (mg/Kg)	MTMD (mg/kg)
4-S	iv / Q7dx3	0,00, 0,50, 0,75, 1,00, 1,25	1,25
4-R		0,00, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30	0,30
12-S		0,00, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75, 1,00, 1,25, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	0,25
12-R		0,00, 0,010, 0,025, 0,050, 0,075, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75, 1,00, 1,25, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	0,05
19-S		0,00, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75	0,75
19-R		0,00, 0,025, 0,075, 0,10, 0,15	0,15
Comp. C		0,0, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0	3,0
Comp. D		0,00, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75	0,5
32		0,00, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75	0,5
35		0,00, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75	0,25
39-S		0,00, 0,01, 0,025, 0,05, 0,075, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75, 1,00, 1,25, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	1,25
47-R		0,00, 0,01, 0,025, 0,05, 0,075, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75, 1,00, 1,25, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	0,1
ET-736		0,00, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75	0,5
PM01183		0,00, 0,14, 0,18	0,18
iv, intravenosamente Q7dx3, três doses acumuladas administradas semanalmente.			

Exemplos 29-40. Xenoenxertos *in vivo*

[0587] Camundongos fêmea atímicos nu/nu (Harlan Laboratories Models, S.L. Barcelona, Espanha ou Envigo, Espanha) foram utilizados para todos os experimentos. Os animais foram alojados em gaiolas individualmente ventiladas Sealsafe® Plus, Techniplast S.P.A.), até dez por gaiola em um ciclo de luz-escuridão de 12 horas a 21-23 °C e 40-60 % de umidade. Aos camundongos se permitiu acesso livre à dieta de roedor padrão irradiada (Tecklad 2914C) e água esterilizada. Os animais foram aclimatados por pelo menos 5 dias antes da implantação de tumor com uma suspensão de célula tumoral.

LINHAGENS CELULARES

Nome	N° ATCC	N° ECCC*	Espécie	Tecido	Características
HT1080	CCL-121	-	ser humano	conjuntivo	Fibrossarcoma
MDA-MB-231	HTB-26	-	ser humano	mama	Adenocarcinoma de mama
H460	HTB-177	-	ser humano	pulmão, efusão pleural	NSCLC
A2780	-	93112519	ser humano	ovário	carcinoma de ovário
HGC27	-	94042256	ser humano	gástrico	carcinoma gástrico
H526	CRL-5811	-	ser humano	pulmão	SCLC
H82	HTB-175	-	ser humano	pulmão	SCLC
PC3	CLR-1435	-	ser humano	próstata; derivado do local metastático: osso	Adenocarcinoma de próstata
DU145	HTB-81		ser humano	próstata; derivado do local metastático: cérebro	Carcinoma de próstata
22Rv1	CRL-2505		ser humano	próstata	Carcinoma de próstata

* Coleção Europeia de Cultura de Células

[0588] As células HT1080 foram mantidas *in vitro* a 37 °C com CO₂ a 5 % em Meio Essencial Mínimo de Eagle (MEME) (Sigma-

Aldrich, Co). Em cada animal foi ortotopicamente implantada no músculo gastrocnêmio uma injeção intramuscular com o uso de uma agulha de 26G e uma seringa de 1 cm³ a 4-6 semanas de vida, com 10x10⁶ células HT1080, suspensas em meio livre de soro, sem antibióticos.

[0589] As células MDA-MB-231 foram mantidas *in vitro* a 37 °C com CO₂ a 5 % em Meio Eagle Modificado por Dulbecco (Sigma-Aldrich, Co). As células de cultura foram movidas a cada 3 a 5 dias quando a confluência era alcançada. Em cada animal foram subcutaneamente implantadas (no flanco direito com o uso de uma agulha de 26G e uma seringa de 1 cm³), às 4-6 semanas de vida, 7,5x10⁶ células MDA-MB-231 suspensas em 0,05 ml de uma solução que consistia em 50 % de Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) e 50 % de meio sem soro ou antibióticos.

[0590] As células H460 foram mantidas *in vitro* a 37 °C com CO₂ a 5 % em Meio Eagle Modificado por Dulbecco (Sigma-Aldrich, Co). As células de cultura foram movidas a cada 3 a 5 dias quando a confluência era alcançada. Em cada animal foram subcutaneamente implantadas (no flanco direito com o uso de uma agulha de 26G e uma seringa de 1 cm³), às 4-6 semanas de vida, 5x10⁶ células H460 suspensas em 0,05 ml de uma solução que consistia em 50 % de Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) e 50 % de meio sem soro ou antibióticos.

[0591] As células A2780 foram mantidas *in vitro* a 37 °C com CO₂ a 5 % em RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co). As células de cultura foram movidas a cada 3 a 5 dias quando a confluência era alcançada. Em cada animal foram subcutaneamente implantadas (no flanco direito com o uso de uma agulha de 26G e uma seringa de 1 cm³), às 4-6 semanas de vida, 10x10⁶ células A2780 suspensas em 0,05 ml de uma solução que consistia em 50 % de Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) e 50 % de meio sem soro ou antibióticos.

[0592] As células HGC27 foram mantidas *in vitro* a 37 °C com CO₂ a 5 % em Meio Dulbecco Modificado por Iscove (Sigma Aldrich, Co). As células de cultura foram movidas a cada 3 a 5 dias quando a confluência era alcançada. Em cada animal foram subcutaneamente implantadas (no flanco direito com o uso de uma agulha de 26G e uma seringa de 1 cm³), às 4-6 semanas de vida, 5x10⁶ células HGC-27 suspensas em 0,05 ml de uma solução que consistia em 50 % de Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences), 50 % de meio sem soro ou antibióticos.

[0593] As células H526 foram mantidas *in vitro* a 37 °C com CO₂ a 5 % em Meio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co). As células H526 foram cultivadas como uma suspensão e mantidas por adição de meio fresco, à medida que a densidade celular aumenta, a cada 2 a 3 dias. A cada semana, a cultura foi reestabelecida por centrifugação da suspensão com ressuspensão subsequente em meio fresco a uma concentração de 1x10⁵ célula/ml. Em cada animal foram subcutaneamente implantadas (no flanco direito com o uso de uma agulha de 26G e uma seringa de 1 cm³), às 4-6 semanas de vida, 5x10⁶ células H526 suspensas em 0,05 ml de uma solução que consistia em 50 % de Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) e 50 % de meio sem soro ou antibióticos.

[0594] As células H82 foram mantidas *in vitro* a 37 °C com CO₂ a 5 % em Meio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co). As células H82 foram cultivadas como uma suspensão e mantidas por adição de meio fresco, à medida que a densidade celular aumenta, a cada 2 a 3 dias. A cada semana, a cultura foi reestabelecida por centrifugação da suspensão com ressuspensão subsequente em meio fresco a uma concentração de 1x10⁵ célula/ml. Nos animais foram subcutaneamente implantadas (no flanco direito com o uso de uma agulha de 26G e uma seringa de 1 cm³), às 4-6 semanas de vida, 5x10⁶ células H82 suspen-

sas em 0,05 ml de uma solução que consistia em 50 % de Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) e 50 % de meio sem soro ou antibióticos.

[0595] As células PC3 foram mantidas *in vitro* a 37 °C com CO₂ a 5 % em Meio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co). As células de cultura foram movidas a cada 3 a 5 dias quando a confluência era alcançada. Em cada camundongo fêmea atímico foram subcutaneamente implantadas (no flanco direito com o uso de uma agulha de 26G e uma seringa de 1 cm³), às 4-6 semanas de vida, 3x10⁶ células PC3 suspensas em 0,05 ml de uma solução que consistia em 50 % de Matriz de Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) e 50 % de meio sem soro ou antibióticos. Nesse modelo, em vez de animais machos, animais fêmeas foram usados devido ao fato de que o crescimento de PC-3 não é dependente de hormônio.

[0596] As células DU-145 foram mantidas *in vitro* a 37 °C com CO₂ a 5 % em Meio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co). As células de cultura foram movidas a cada 3 a 5 dias quando a confluência era alcançada. Em cada camundongo macho atímico foram subcutaneamente implantadas (no flanco direito com o uso de uma agulha de 26G e uma seringa de 1 cm³), às 4-6 semanas de vida, 5x10⁶ células DU-145 suspensas em 0,05 ml de uma solução que consistia em 50 % de Matriz de Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) e 50 % de meio sem soro ou antibióticos.

[0597] As células 22Rv1 foram mantidas *in vitro* a 37 °C com CO₂ a 5 % em Meio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co). As células de cultura foram movidas a cada 3 a 5 dias quando a confluência era alcançada. Em cada camundongo macho atímico foram subcutaneamente implantadas (no flanco direito com o uso de uma agulha de 26G e uma seringa de 1 cm³), às 4-6 semanas de vida, 5x10⁶ células 22Rv1 suspensas em 0,05 ml de uma solução que consistia em 50 % de Matriz de

Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) e 50 % de meio sem soro ou antibióticos.

[0598] A tolerância ao tratamento foi avaliada monitorando a evolução do peso corporal, sinais clínicos de toxicidade sistêmica, bem como evidências de lesões locais no local da injeção.

[0599] Em estudos de xenoenxerto com linhagem celular de HT1080:

- As medições de diâmetro total (tumor + perna) foram determinadas com o uso de calibrador digital (Fowler Sylvac, S235PAT). Esse diâmetro total e pesos corporais do animal foram medidos 2-3 vezes por semana tendo início no primeiro dia de tratamento (dia 0).

- Quando o diâmetro total alcançava um comprimento de cerca de 7,0-8,0 mm, os camundongos eram aleatoriamente alocados nos grupos de tratamento e controle (N = 8-10/grupo) com base em medições de peso corporal e tumor com o uso de NewLab Oncology Software (versão 2.25.06.00).

- A comparação do diâmetro total médio (tumor + perna) nos grupos de tratamento ao diâmetro total médio (tumor + perna) no grupo de controle foi usada para avaliação da eficácia antitumoral.

- Os animais foram eutanasiados quando seu diâmetro total de perna alcançava aproximadamente 18 mm.

[0600] Em estudos de xenoenxerto com outras linhagens celulares:

- O volume de tumor foi calculado com o uso da equação $(a \cdot b^2)/2$, em que a: comprimento (diâmetro mais longo) e b: largura (diâmetro mais curto) foram medidos em mm com o uso de calibrador digital (Fowler Sylvac, S235PAT). As dimensões do tumor e os pesos corporais foram registrados 2-3 vezes por semana tendo início no primeiro dia de tratamento.

- Quando os tumores alcançavam aproximadamente 150-

250 mm³, os animais que portavam tumor (N = 8-10/grupo) foram aleatoriamente alocados nos grupos de tratamento, com base em medições de peso corporal e tumor com o uso do Software NewLab Oncology (versão 2.25.06.00).

- A comparação entre volume médio de tumor de grupos tratados e grupo de controle foi usada para avaliação da eficácia anti-tumoral.

- Os animais foram eutanasiados quando seus tumores alcançavam aproximadamente 2000 mm³ e/ou se necrose severa era observada.

[0601] Os tratamentos que produziam >20 % de letalidade e/ou 20 % de perda de peso corporal líquida foram considerados tóxicos.

[0602] As tabelas e figuras resumem os dados obtidos de grupos experimentais completos, isto é, aqueles grupos que mantiveram o número inicial de animais, n = 8-10. No entanto, quando o primeiro animal é sacrificado devido a um comprimento de tumor > 18 mm ou um tamanho de tumor > 2000 mm³, o grupo experimental será considerado incompleto. Portanto, os dados gerados subsequentemente ao dia do sacrifício e posteriormente não serão apresentados (isto é, nem nas tabelas nem nas figuras).

Exemplo 29. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **4-S** e **12-S** em vários modelos de xenoenxerto

[0603] **4-S**, **12-S** e o composto **C** foram fornecidos na forma de frascos secos por congelamento de produto liofilizado. Cada frasco foi reconstituído com água para infusão a uma concentração de 0,5 mg/ml. Demais diluições foram feitas com solução de dextrose a 5 % para injeção até a concentração de formulação de dosagem. As doses administradas de **4-S**, **12-S** e composto **C** eram de 1,25 mg/kg, 0,25 mg/kg e 3,0 mg/kg, respectivamente.

[0604] O placebo foi fornecido na forma de torta liofilizada contendo

do 100 mg de Sacarose + Di-hidrogenofosfato de potássio 6,8 mg + Ácido fosfórico q.s. pH 3,8-4,5 que foi reconstituído com água para infusão.

[0605] Nesses experimentos, **4-S**, **12-S** e o Composto **C**, bem como placebo, foram intravenosamente administrados uma vez por semana por 3 semanas consecutivas, nos Dias 0, 7 e 14, sempre que era possível.

Exemplo 29a. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **4-S** e **12-S** em xenoenxertos de fibrossarcoma humano.

[0606] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **4-S** e **12-S** à atividade antitumoral do composto **C** com o uso de um modelo de xenoenxerto de sarcoma humano.

[0607] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular HT1080.

[0608] A **Tabela 12** relata a avaliação de diâmetro total (tumor + perna) de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, composto **C**, **4-S** e **12-S**. Esses resultados também são mostrados na Figura 1.

Tabela 12

Dias	Diâmetro total (tumor + perna) (mm)			
	Controle	Composto C	4-S	12-S
0,0	7,5	7,5	7,5	7,5
2,0	9,4	8,8	7,7	8,2
5,0	11,4	9,0	8,3	8,6
7,0	12,1	9,6	8,8	9,5
9,0	13,2	10,2	8,4	10,0
12,0	14,5	10,2	8,4	11,2
14,0	15,2	11,2	9,6	11,7
16,0	15,9	12,4	10,0	12,7
19,0	18,0	13,3	10,4	13,5

Dias	Diâmetro total (tumor + perna) (mm)			
	Controle	Composto C	4-S	12-S
21,0		15,2	12,1	14,4
23,0		18,0	12,7	16,5
27,0			13,5	15,2
30,0			15,6	16,4
33,0			18,0	

Exemplo 29b. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **4-S** e **12-S** em xenoenxertos de mama humana.

[0609] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **4-S** e **12-S** à atividade antitumoral do composto **C** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de mama humano.

[0610] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular MDA-MB-231.

[0611] A **Tabela 13** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, composto **C**, **4-S** e **12-S**. Esses resultados também são mostrados na Figura 2.

Tabela 13

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)			
	Controle	Composto C	4-S	12-S
0,0	149,4	149,4	150,6	150,2
2,0	240,0	217,1	197,3	229,9
5,0	325,1	281,3	250,9	290,5
7,0	407,8	338,6	265,0	398,2
9,0	514,8	385,1	272,5	508,9
12,0	648,1	400,4	270,6	602,5
14,0	799,0	436,9	281,3	751,0
16,0	1002,5	585,7	293,6	977,7

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)			
	Controle	Composto C	4-S	12-S
19,0	1233,9	774,7	322,1	1252,6
21,0	1539,1	965,9	324,4	1560,7
23,0	2006,5	1215,2	326,6	2005,9
26,0	2027,7	1503,2	398,8	2066,2
28,0		1785,3	501,8	
30,0		2037,1	654,8	
33,0			856,7	
35,0			1147,1	
37,0			1635,9	

Exemplo 29c. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **4-S** e **12-S** em xenoenxertos de tumor de pulmão humano.

[0612] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **4-S** e **12-S** à atividade antitumoral do composto **C** com o uso de três diferentes modelos de xenoenxerto de câncer de pulmão humano. Esses modelos correspondem a câncer de pulmão de células não pequenas (linhagem celular H-460) e a câncer de pulmão de células pequenas (linhagens celulares H526 e H82).

[0613] A **Tabela 14** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, composto **C**, **4-S** e **12-S**. Esses resultados também são mostrados na Figura 3.

Tabela 14

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)			
	Controle	Composto C	4-S	12-S
0,0	187,4	186,1	185,9	186,0
2,0	577,5	395,4	310,9	460,5
5,0	1352,0	665,9	634,6	922,4
7,0	1642,9	929,5	959,1	1252,1

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)			
	Controle	Composto C	4-S	12-S
9,0	2025,0	1063,7	1064,9	1409,4
12,0		1436,5	1421,0	1531,7
14,0		2025,0	1845,5	2025,0
16,0		2025,0	2025,0	

[0614] A **Tabela 15** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores H526 em camundongos tratados com placebo, composto **C**, **4-S** e **12-S**. Esses resultados também são mostrados na Figura 4.

Tabela 15

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)			
	Controle	Composto C	4-S	12-S
0,0	217,2	217,9	211,8	212,7
2,0	410,7	262,4	279,0	412,7
4,0	778,5	108,3	98,8	637,9
7,0	1083,2	129,8	56,7	968,5
9,0	1371,0	85,9	62,5	1250,3
11,0	1782,0	52,3	32,0	1568,0
14,0	2025,0	54,1	18,0	2025,0
16,0		47,3	32,0	
21,0		4,0	4,0	
28,0		4,0	4,0	
35,0		4,0	4,0	
42,0		62,5	4,0	
49,0		53,5	4,0	

[0615] A **Tabela 16** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores H82 em camundongos tratados com placebo, composto **C**, **4-S** e **12-S**. Esses resultados também são mostrados na Figura 5.

Tabela 16

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)			
	Controle	Composto C	4-S	12-S
0,0	171,6	170,5	168,3	174,0
2,0	439,4	265,3	215,2	360,1
5,0	1024,7	488,7	253,6	899,7
7,0	1422,0	760,0	341,4	1398,6
9,0	1923,8	899,5	349,4	1847,6
12,0	2025,0	1038,5	436,4	2089,7
14,0		1213,4	516,0	
16,0		1256,4	521,8	
19,0		1741,5	560,9	
21,0		1878,8	627,7	
23,0		2057,0	690,9	
26,0			953,4	
28,0			847,1	
30,0			1067,5	
33,0			1200,6	
35,0			1257,7	
37,0			1497,7	
41,0			2014,2	

Exemplo 29d. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **4-S** e **12-S** em xenoenxertos de tumor de ovário humano.

[0616] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **4-S** e **12-S** à atividade antitumoral do composto **C** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de ovário humano.

[0617] O modelo de tumor usado nesse estudo era A2780.

[0618] A **Tabela 17** relata a avaliação de volume de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, composto **C**, **4-S** e **12-S**. Esses resultados também são mostrados na Figura 6.

Tabela 17

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)			
	Controle	Composto C	4-S	12-S
0,0	169,5	169,6	168,3	168,5
2,0	317,5	206,3	150,6	262,1
5,0	758,9	372,7	175,9	628,6
7,0	1351,9	607,6	317,7	976,3
9,0	1675,8	696,2	281,9	1387,5
12,0	2025,0	855,6	372,1	1666,0
14,0		1293,9	709,2	2025,0
16,0		1683,5	870,9	
19,0		2137,5	1235,4	
21,0			1453,3	
23,0			1666,0	
26,0			2025,0	

Exemplo 29e. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **4-S** e **12-S** em xenoenxertos de tumor gástrico humano.

[0619] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **4-S** e **12-S** à atividade antitumoral do Composto **C** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer gástrico humano.

[0620] O modelo de tumor usado nesse estudo era HGC27.

[0621] A **Tabela 18** relata crescimento de volume de tumores HGC27 em camundongos tratados com placebo, composto **C**, **4-S** e **12-S**. Esses resultados também são mostrados na Figura 7.

Tabela 18

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)			
	Controle	Composto C	4-S	12-S
0,0	200,7	195,0	194,8	196,6
2,0	429,0	391,0	358,6	411,9

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)			
	Controle	Composto C	4-S	12-S
5,0	835,5	578,6	515,3	834,1
7,0	1256,5	708,2	589,2	1176,6
9,0	1602,2	937,7	779,4	1531,6
12,0	2040,7	1169,5	980,8	2030,2
14,0		1496,8	1153,3	
16,0		1690,6	1346,2	
19,0		2004,0	1643,4	
21,0			2004,7	

Exemplo 30. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **4-R** em vários modelos de xenoenxerto

[0622] **4-R** foi fornecido na forma de frascos secos por congelamento. Torta de **4-R** foi reconstituída com água para infusão a uma concentração de 0,5 mg/ml. A solução estoque de **4-R** foi adicionalmente diluída em solução de dextrose a 5 % para injeção na concentração de formulação de dosagem. A dose administrada de **4-R** era de 0,30 mg/kg.

[0623] O Composto **D** foi fornecido na forma de frascos de substância de fármaco. Cada frasco foi reconstituído primeiramente por dissolução total em DMSO e então adição de Kolliphor ELP (BASF) / etanol absoluto (1:1, v/v) a uma concentração de 0,8 mg/ml. Outras diluições foram feitas com uma solução de tampão de lactato (pH = 4,0) até a concentração de formulação de dosagem. A dose administrada de Composto **D** era de 0,5 mg/kg.

[0624] **PM01183** foi fornecido na forma de frascos de produto liofilizado. Cada frasco foi reconstituído com água para infusão a uma concentração de 0,2 mg/ml. Demais diluições foram feitas com glicose a 5 % ou solução de cloreto de sódio a 0,9 % para injeção até as concentrações de formulação de dosagem. A dose administrada era de

0,18 mg/kg.

[0625] O placebo foi fornecido na forma de torta liofilizada contendo 100 mg de Sacarose + Di-hidrogenofosfato de potássio 6,8 mg + Ácido fosfórico q.s. pH 3,8-4,5 que foi reconstituído com água para infusão.

[0626] Nesses experimentos, **4-R**, Composto **D** e **PM01183**, bem como placebo, foram intravenosamente administrados uma vez por semana por 3 semanas consecutivas, nos Dias 0, 7 e 14, sempre que era possível.

Exemplo 30a. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **4-R** em xenoenxertos de fibrossarcoma humano.

[0627] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **4-R** e Composto **D** à atividade antitumoral de **PM01183** com o uso de um modelo de xenoenxerto de sarcoma humano.

[0628] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular HT1080.

[0629] A **Tabela 19** relata a avaliação de diâmetro total (tumor + perna) de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **4-R**. Esses resultados também são mostrados na Figura 8.

Tabela 19

Dias	Diâmetro total (tumor + perna) (mm)		
	Controle	PM01183	4-R
0	8,1	8,1	8,1
2	11,2	9,7	8,6
7	13,6	11,2	8,7
9	15,2	12,3	9,0
14	16,9	14,6	9,3
18	18,1	15,6	10,3
21		15,1	11,5
23		16,3	13,3

Dias	Diâmetro total (tumor + perna) (mm)		
	Controle	PM01183	4-R
25		18,0	15,8
28			18,0

[0630] A **Tabela 20** relata a avaliação de diâmetro total (tumor + perna) de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e Composto **D**. Esses resultados também são mostrados na Figura 9.

Tabela 20

Dias	Diâmetro total (tumor + perna) (mm)		
	Controle	PM01183	Composto D
0	7,8	7,7	7,7
2	11,0	9,2	9,5
5	14,0	9,8	8,8
7	15,0	12,2	8,7
9	18,0	12,6	9,4
12		13,1	9,4
14		14,6	10,1
16		14,5	10,9
19		15,0	11,2
21		18,0	12,1
23			13,0
26			15,0
28			18,0

Exemplo 30b. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **4-R** em xenoenxertos de mama humana.

[0631] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **4-R** e Composto **D** à atividade antitumoral de **PM01183** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de mama humano.

[0632] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular MDA-MB-231.

[0633] A **Tabela 21** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **4-R**. Esses resultados também são mostrados na Figura 10.

Tabela 21

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	4-R
0	130,6	129,3	129,3
7	230,7	189,0	151,9
14	422,2	230,1	164,1
21	687,7	305,9	136,8
28	1114,9	535,8	195,9
35	1555,3	819,7	294,2
42	2138,5	962,7	494,4
49		1301,3	843,8
52		2199,4	1042,5

[0634] A **Tabela 22** relata a avaliação de volume de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e Composto **D**. Esses resultados também são mostrados na Figura 11.

Tabela 22

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	Composto D
0	129,2	129,6	129,5
7	284,0	185,9	147,9
14	564,3	290,8	186,4
21	686,0	337,9	136,5
28	1068,6	507,4	290,7

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	Composto D
35	1359,4	796,1	431,7
42	1533,7	1062,5	770,1
49	1653,1	1416,3	970,0
56	2029,3	1673,3	1461,9
63	2060,8	1811,9	1526,4

Exemplo 30c. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **4-R** em xenoenxertos de tumor de pulmão humano.

[0635] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **4-R** e Composto **D** à atividade antitumoral de **PM01183** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de pulmão humano.

[0636] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular H-460.

[0637] A **Tabela 23** relata a avaliação de volume de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **4-R**. Esses resultados também são mostrados na Figura 12.

Tabela 23

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	4-R
0	156,2	156,7	155,5
2	290,9	227,3	223,3
7	1323,8	940,4	737,8
9	1816,9	1210,3	861,0
11	2120,9	1433,8	1102,9
14		1529,5	1638,0
16			2028,6

[0638] A **Tabela 24** relata a avaliação de volume de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e Composto **D**. Es-

ses resultados também são mostrados na Figura 13.

Tabela 24

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	Composto D
0	205,2	204,5	203,4
2	508,0	418,1	367,3
7	1355,8	1004,0	792,0
9	1682,1	1211,3	854,6
12	1938,6	1515,4	1026,7
14	2275,9	1633,3	1175,8
16		1723,9	1322,1
19		2112,3	1581,1
21		2409,4	1789,3
23			1966,5
26			2080,7

Exemplo 30d. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **4-R** em xenoenxertos de tumor de ovário humano.

[0639] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **4-R** e Composto **D** à atividade antitumoral de **PM01183** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de ovário humano.

[0640] O modelo de tumor usado nesse estudo era A2780.

[0641] A **Tabela 25** relata a avaliação de volume de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **4-R**. Esses resultados também são mostrados na Figura 14.

Tabela 25

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	4-R
0	172,8	175,5	175,2
5	896,6	671,2	611,4

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	4-R
7	1415,3	1048,9	1036,5
12	2205,3	2020,3	1992,0
14			2165,3

[0642] A **Tabela 26** relata a avaliação de volume de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e Composto **D**. Esses resultados também são mostrados na Figura 15.

Tabela 26

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	Composto D
0	189,4	191,2	190,1
3	588,5	454,5	319,6
5	1086,0	772,1	514,4
7	1428,6	1161,5	897,4
10	2077,1	1615,6	1239,8
12	2163,1	1703,0	1656,2
14		2029,3	1951,7
17			2121,7
19			2068,6

Exemplo 30e. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **4-R** em xenoenxertos de tumor gástrico humano.

[0643] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **4-R** e Composto **D** à atividade antitumoral de **PM01183** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer gástrico humano.

[0644] O modelo de tumor usado nesse estudo era HGC27.

[0645] A **Tabela 27** relata o crescimento de volume de tumor de tumores HGC27 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **4-R**. Esses resultados também são mostrados na Figura 16.

Tabela 27

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	4-R
0	174,6	171,6	173,0
2	319,1	317,5	266,8
5	632,5	404,0	370,7
7	1046,0	485,7	418,5
9	1359,1	604,6	627,8
12	1863,8	760,8	713,5
14	2115,0	789,6	837,0
16		719,5	867,1
19		895,9	1040,2
21		1051,3	1229,8
26		1901,2	1784,5
28		2028,9	2073,6

[0646] A **Tabela 28** relata o crescimento de volume de tumor de tumores HGC27 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e Composto **D**. Esses resultados também são mostrados na Figura 17.

Tabela 28

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	Composto D
0	142,3	169,5	157,4
2	286,5	372,4	327,6
5	527,7	474,1	439,6
7	821,4	571,8	418,7
9	1130,9	787,9	567,9
12	1547,8	951,1	537,0
14	1868,5	1064,4	654,6
16	1887,0	1346,1	672,4
19	2162,3	1691,8	843,0
21		1920,0	842,7

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	Composto D
23		2011,4	963,7
26		2102,2	1203,3
28			1589,7
30			1777,6
33			2146,2

Exemplo 31. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de 12-R em vários modelos de xenoenxerto.

[0647] **12-R** foi fornecido na forma de frascos secos por congelamento. Torta de **12-R** foi reconstituída com água para infusão a uma concentração de 0,5 mg/ml. A solução estoque de **12-R** foi adicionalmente diluída em solução de dextrose a 5 % para injeção até a concentração de formulação de dosagem. A dose administrada de **12-R** era de 0,05 mg/kg.

[0648] O Composto **D** foi fornecido na forma de frascos de substância de fármaco. Cada frasco foi reconstituído primeiramente por dissolução total em DMSO e então adição de Kolliphor ELP (BASF) / etanol absoluto (1:1, v/v) a uma concentração de 0,8 mg/ml. Outras diluições foram feitas com uma solução de tampão de lactato (pH = 4,0) até a concentração de formulação de dosagem. A dose administrada de Composto **D** era de 0,5 mg/kg.

[0649] O placebo foi fornecido na forma de torta liofilizada contendo 100 mg de Sacarose + Di-hidrogenofosfato de potássio 6,8 mg + Ácido fosfórico q.s. pH 3,8-4,5 que foi reconstituído com água para infusão.

[0650] Nesses experimentos, **12-R**, Composto **D**, bem como placebo, foram intravenosamente administrados uma vez por semana por 3 semanas consecutivas, nos Dias 0, 7 e 14, sempre que era possível.

Exemplo 31a. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **12-R** em xenoenxertos de fibrossarcoma humano.

[0651] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **12-R** à atividade antitumoral de Composto **D** com o uso de um modelo de xenoenxerto de sarcoma humano.

[0652] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular HT1080.

[0653] A **Tabela 29** relata a avaliação de diâmetro total (tumor + perna) de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, Composto **D** e **12-R**. Esses resultados também são mostrados na Figura 18.

Tabela 29

Dias	Diâmetro total (tumor + perna) (mm)		
	Controle	Composto D	12-R
0,0	7,5	7,5	7,5
2,0	9,4	8,2	8,9
5,0	11,4	7,5	8,8
7,0	12,1	7,4	9,5
9,0	13,2	8,1	9,5
12,0	14,5	7,9	11,0
14,0	15,2	7,7	11,7
16,0	15,9	8,8	12,9
19,0	18,0	10,2	13,5
21,0		11,2	15,5
23,0		12,2	18,0
27,0		13,2	
30,0		14,6	
33,0		16,3	
35,0		18,0	

Exemplo 31b. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **12-R** em xenoenxertos de mama humana.

[0654] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumo-

ral de **12-R** à atividade antitumoral de Composto **D** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de mama humano.

[0655] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular MDA-MB-231.

[0656] A **Tabela 30** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, Composto **D** e **12-R**. Esses resultados também são mostrados na Figura 19.

Tabela 30

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	Composto D	12-R
0,0	149,4	149,6	149,8
2,0	240,0	217,2	223,0
5,0	325,1	284,5	296,1
7,0	407,8	310,0	378,3
9,0	514,8	325,5	472,7
12,0	648,1	268,4	609,9
14,0	799,0	237,7	782,5
16,0	1002,5	261,2	972,4
19,0	1233,9	251,3	1211,0
21,0	1539,1	219,9	1463,4
23,0	2006,5	221,8	1756,5
26,0	2027,7	245,5	2028,6
28,0		320,3	
30,0		401,6	
33,0		545,8	
35,0		629,2	
37,0		670,7	
40,0		669,9	
42,0		696,3	

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	Composto D	12-R
44,0		798,1	
47,0		857,7	

Exemplo 31c. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **12-R** em xenoenxertos de tumor de pulmão humano.

[0657] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **12-R** à atividade antitumoral de Composto **D** com o uso de três diferentes modelos de xenoenxerto de câncer de pulmão humano. Esses modelos correspondem a câncer de pulmão de células não pequenas (linhagem celular H460) e a câncer de pulmão de células pequenas (linhagens celulares H526 e H82).

[0658] A **Tabela 31** relata a avaliação de volume de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, Composto **D** e **12-R**. Esses resultados também são mostrados na Figura 20.

Tabela 31

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	Composto D	12-R
0,0	187,4	187,2	187,0
2,0	577,5	329,7	410,7
5,0	1352,0	559,4	796,7
7,0	1642,9	756,5	1167,9
9,0	2025,0	971,9	1360,3
12,0		1370,9	1666,0
14,0		1626,8	2025,0
16,0		2025,0	

[0659] A **Tabela 32** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores H526 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **12-R**. Os resultados também são mostrados na Figura 21.

Tabela 32

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	Composto D	12-R
0,0	217,20	216,1	214,20
2,0	410,70	240,9	404,50
4,0	778,50	99,3	680,50
7,0	1083,20	56,7	995,20
9,0	1371,00	62,5	1290,50
11,0	1782,00	62,5	1568,00
14,0	2025,00	32,0	2025,00
16,0		4,0	
21,0		4,0	
28,0		4,0	
35,0		4,0	
42,0		4,0	
49,0		4,0	

[0660] A **Tabela 33** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores H82 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **12-R**. Os resultados também são mostrados na Figura 22.

Tabela 33

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	Composto D	12-R
0,0	171,60	169,4	170,50
2,0	439,40	340,6	381,40
5,0	1024,70	443,3	793,20
7,0	1422,00	496,2	1187,20
9,0	1923,80	614,1	1699,30
12,0	2025,00	665,5	2125,60
14,0		1041,6	

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	Composto D	12-R
16,0		1151,2	
19,0		1516,7	
21,0		1748,0	

Exemplo 31d. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **12-R** em xenoenxertos de tumor de ovário humano.

[0661] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **12-R** à atividade antitumoral de Composto **D** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de ovário humano.

[0662] O modelo de tumor usado nesse estudo era A2780.

[0663] A **Tabela 34** relata a avaliação de volume de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, Composto **D** e **12-R**. Esses resultados também são mostrados na Figura 23.

Tabela 34

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	Composto D	12-R
0,0	169,5	168,8	169,6
2,0	317,5	225,7	302,8
5,0	758,9	256,6	786,5
7,0	1351,9	473,8	1113,3
9,0	1675,8	633,6	1490,6
12,0	2025,0	822,8	2025,00
14,0		1129,3	2025,00
16,0		1198,6	
19,0		1649,6	
21,0		2025,0	

Exemplo 31e. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **12-R** em xenoenxertos de tumor gástrico humano.

[0664] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **12-R** à atividade antitumoral de Composto **D** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer gástrico humano.

[0665] O modelo de tumor usado nesse estudo era HGC27.

[0666] A **Tabela 35** relata o crescimento de volume de tumor de tumores HGC27 em camundongos tratados com placebo, Composto **D** e **12-R**. Esses resultados também são mostrados na Figura 24.

Tabela 35

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	Composto D	12-R
0,0	200,7	194,0	193,3
2,0	429,0	324,2	413,3
5,0	835,5	561,6	809,1
7,0	1256,5	504,2	1261,5
9,0	1602,2	584,2	1589,5
12,0	2040,7	767,7	2017,9
14,0		1056,8	2034,9
16,0		1440,2	
19,0		1717,9	
21,0		2043,4	

Exemplo 32. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **19-S** em vários modelos de xenoenxerto

[0667] **19-S** foi fornecido na forma de frascos secos por congelamento. Torta de **19-S** foi reconstituída com água para infusão a uma concentração de 0,5 mg/ml. A solução estoque de **19-S** foi adicionalmente diluída em solução de dextrose a 5 % para injeção até a concentração de formulação de dosagem. A dose administrada de **19-S** era de 0,75 mg/kg.

[0668] **PM01183** foi fornecido na forma de frascos de produto liofilizado. Cada frasco foi reconstituído com água para infusão a uma

concentração de 0,2 mg/ml. A solução estoque de **PM01183** foi adicionalmente diluída em glicose a 5 % solução para injeção até as concentrações de formulação de dosagem. A dose administrada era de 0,18 mg/kg.

[0669] O placebo foi fornecido na forma de torta liofilizada contendo 100 mg de Sacarose + Di-hidrogenofosfato de potássio 6,8 mg + Ácido fosfórico q.s. pH 3,8-4,5 que foi reconstituído com água para infusão.

[0670] Nesses experimentos, **19-S** e **PM01183**, bem como placebo, foram intravenosamente administrados uma vez por semana por 3 semanas consecutivas, nos Dias 0, 7 e 14, sempre que era possível.

Exemplo 32a. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **19-S** em xenoenxertos de fibrossarcoma humano.

[0671] O objetivo desse estudo era comparar as atividades antitumorais de **19-S** e **PM01183** com o uso de um modelo de xenoenxerto de sarcoma humano.

[0672] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular HT1080.

[0673] A **Tabela 36** relata a avaliação de diâmetro total (tumor + perna) de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **19-S**. Esses resultados também são mostrados na Figura 25.

Tabela 36

Dias	Diâmetro total (tumor + perna) (mm)		
	Controle	PM01183	19-S
0	8,4	8,4	8,2
2	10,9	9,8	8,4
5	14,8	9,7	7,8
7	15,9	11,4	9,5
9	18,0	12,7	9,9
12		13,7	10,7

Dias	Diâmetro total (tumor + perna) (mm)		
	Controle	PM01183	19-S
14		14,6	11,3
16		15,5	11,9
19		15,6	13,4
21		18,0	14,4
23			18,0

Exemplo 32b. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **19-S** em xenoenxertos de adenocarcinoma humano.

[0674] O objetivo desse estudo era comparar as atividades antitumorais de **19-S** e **PM01183** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de mama humano.

[0675] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular MDA-MB-231.

[0676] A **Tabela 37** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **19-S**. Esses resultados também são mostrados na Figura 26.

Tabela 37

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	19-S
0	132,6	134,3	133,6
4	194,1	177,2	157,2
7	248,2	186,3	142,6
11	377,6	250,7	133,9
14	461,3	266,1	117,3
18	679,2	327,7	79,3
21	753,2	391,0	89,2
25	909,2	493,1	120,6
28	1090,7	627,3	144,4

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	19-S
32	1433,4	789,0	246,1
36	1887,5	1022,0	419,3
39	1785,2	1294,2	593,7
42	2081,5	1643,3	945,9
46	2137,5	1658,9	985,3
49		1938,0	1211,5
53			1324,3
56			1703,9
60			1793,3
63			1603,0
70			2324,2

Exemplo 32c. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **19-S** em xenoenxertos de câncer de pulmão humano.

[0677] O objetivo desse estudo era comparar as atividades antitumorais de **19-S** e **PM01183** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de pulmão humano.

[0678] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular H-460.

[0679] A **Tabela 38** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores H-460 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **19-S**. Esses resultados também são mostrados na Figura 27.

Tabela 38

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	19-S
0	197,0	196,3	196,9
2	529,5	457,0	364,0
4	1057,4	861,5	624,9

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	19-S
7	1582,5	1280,2	966,5
9	2094,8	1424,9	1078,2
11		1969,9	1449,0
14			1761,5

Exemplo 32d. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **19-S** em xenoinxertos de tumor de ovário humano.

[0680] O objetivo desse estudo era comparar as atividades antitumorais de **19-S** e **PM01183** com o uso de um modelo de xenoinxerto de câncer de ovário humano.

[0681] O modelo de tumor usado nesse estudo era A2780.

[0682] A **Tabela 39** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **19-S**. Esses resultados também são mostrados na Figura 28.

Tabela 39

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	19-S
0	163,4	163,6	164,4
2	287,1	235,5	187,9
4	568,7	463,2	205,4
7	1211,3	986,3	513,6
9	1633,7	1451,4	650,6
11	2047,8	2062	659,8
14			1236,2
18			1575,9
23			1895,7
25			2177,0

Exemplo 32e. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **19-S** em xenoenxertos de tumor gástrico humano.

[0683] O objetivo desse estudo era comparar as atividades antitumorais de **19-S** e **PM01183** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer gástrico humano.

[0684] O modelo de tumor usado nesse estudo era HGC27.

[0685] A **Tabela 40** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores HGC27 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **19-S**. Esses resultados também são mostrados na Figura 29.

Tabela 40

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	19-S
0	178,3	177,6	181,5
2	409	395,6	404,6
5	907,4	572,4	600,3
7	1283,6	766,6	660,3
9	1664	950,7	787,5
14	2102,8	1199,4	864,4
16		1353,1	882,4
19		1294,3	925,2
21		1335,1	893,6
23		1320,3	874,4
26		1364,5	932,1
30		1671,9	1547,8
33		2009,2	2020,4

Exemplo 33. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **19-R** em vários modelos de xenoenxerto

[0686] **19-R** foi fornecido na forma de frascos secos por congelamento. Torta de **19-R** foi reconstituída com água para infusão a uma concentração de 0,5 mg/ml. A solução estoque de **19-R** foi adicional-

mente diluída em solução de dextrose a 5 % para injeção até a concentração de formulação de dosagem. A dose administrada de **19-R** era de 0,15 mg/kg.

[0687] **PM01183** foi fornecido na forma de frascos de produto liofilizado. Cada frasco foi reconstituído com água para infusão a uma concentração de 0,2 mg/ml. A solução estoque de **PM01183** foi adicionalmente diluída em glicose a 5 % solução para injeção até as concentrações de formulação de dosagem. A dose administrada era de 0,18 mg/kg.

[0688] O placebo foi fornecido na forma de torta liofilizada contendo 100 mg de Sacarose + Di-hidrogenofosfato de potássio 6,8 mg + Ácido fosfórico q.s. pH 3,8-4,5 que foi reconstituído com água para infusão.

[0689] Nesses experimentos, **19-R** e **PM01183**, bem como placebo, foram intravenosamente administrados uma vez por semana por 3 semanas consecutivas, nos Dias 0, 7 e 14, sempre que era possível.

Exemplo 33a. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **19-R** em xenoenxertos de fibrossarcoma humano.

[0690] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **19-R** à atividade antitumoral de **PM01183** com o uso de um modelo de xenoenxerto de sarcoma humano.

[0691] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular HT1080.

[0692] A **Tabela 41** relata a avaliação de diâmetro total (tumor + perna) de tumores HT-1080 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **19-R**. Esses resultados também são mostrados na Figura 30.

Tabela 41

Dias	Diâmetro total (tumor + perna) (mm)		
	Controle	PM01183	19-R
0	8,4	8,4	8,3

Dias	Diâmetro total (tumor + perna) (mm)		
	Controle	PM01183	19-R
2	10,9	9,8	9,4
5	14,8	9,7	8,0
7	15,9	11,4	7,2
9	18,0	12,7	7,8
12		13,7	7,8
14		14,6	8,4
16		15,5	8,2
19		15,6	11,3
21		18,0	12,2
23			13,3
26			15,2
28			18,0

Exemplo 33b. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **19-R** em xenoenxertos de adenocarcinoma humano.

[0693] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **19-R** à atividade antitumoral de **PM01183** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de mama humano.

[0694] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular MDA-MB-231.

[0695] A **Tabela 42** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, **PM 01183** e **19-R**. Esses resultados também são mostrados na Figura 31.

Tabela 42

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	19-R
0	132,6	134,3	132,5
4	194,1	177,2	189,3

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	19-R
7	248,2	186,3	151,9
11	377,6	250,7	167,5
14	461,3	266,1	152,6
18	679,2	327,7	162,2
21	753,2	391,0	201,2
25	909,2	493,1	208,5
28	1090,7	627,3	274,8
32	1433,4	789,0	355,8
36	1887,5	1022,0	513,8
39	1785,2	1294,2	793,7
42	2081,5	1643,3	1012,2
46	2137,5	1658,9	1188,5
49		1938,0	1380,7
53			1568,0
56			1862,6
60			2129,4

Exemplo 33c. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **19-R** em xenoenxertos de tumor de pulmão humano.

[0696] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **19-R** à atividade antitumoral de **PM01183** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de pulmão humano.

[0697] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular H-460.

[0698] A **Tabela 43** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **19-R**. Esses resultados também são mostrados na Figura 32.

Tabela 43

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	19-R
0	197,0	196,3	196,8
2	529,5	457,0	418,7
4	1057,4	861,5	697,2
7	1582,5	1280,2	911,7
9	2094,8	1424,9	1111,5
11		1969,9	1281,3
14			1478,7
16			1594,0

Exemplo 33d. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **19-R** em xenoenxertos de tumor de ovário humano.

[0699] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **19-R** à atividade antitumoral de **PM01183** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de ovário humano.

[0700] O modelo de tumor usado nesse estudo era A2780.

[0701] A **Tabela 44** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **19-R**. Esses resultados também são mostrados na Figura 33.

Tabela 44

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	19-R
0	163,4	163,6	162,8
2	287,1	236,5	212,9
4	568,7	463,2	368,5
7	1211,3	986,3	841,3
9	1633,7	1451,4	1138,9
11	2047,8	2062,0	1519,9
14			2056,0

Exemplo 33e. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **19-R** em xe-

noenxertos de tumor gástrico humano.

[0702] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **19-R** à atividade antitumoral de **PM01183** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer gástrico humano.

[0703] O modelo de tumor usado nesse estudo era HGC27.

[0704] A **Tabela 45** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores HGC-27 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e 19-R. Esses resultados também são mostrados na Figura 34.

Tabela 45

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	19-R
0	178,3	177,6	182,0
2	409,0	395,6	414,9
5	907,4	572,4	735,0
7	1283,6	766,6	901,2
9	1664,0	950,7	1048,1
14	2102,8	1199,4	1293,9
16		1353,1	1488,8
19		1294,3	1668,3
21		1335,1	1845,0
23		1320,3	2025,0
26		1364,5	
30		1671,9	
33		2009,2	

Exemplo 34. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **39-S** em vários modelos de xenoenxerto.

[0705] O Composto **39-S** e **C** foram fornecidos na forma de frascos secos por congelamento de produto liofilizado. Cada frasco foi reconstituído com água estéril para injeção a uma concentração de

0,5 mg/ml. Demais diluições foram feitas com solução de dextrose a 5 % para injeção até a concentração de formulação de dosagem. As doses administradas de **39-S** e **C** eram de 1,25 e 3 mg/Kg, respectivamente.

[0706] O placebo foi fornecido nas formas de frascos de produto liofilizado. Cada frasco (200 mg de sacarose + 13,6 mg de di-hidrogenofosfato de potássio + ácido fosfórico q.s. pH 3,8-4,5) foi reconstituído com água estéril para injeção (2 ml). Demais diluições foram feitas com solução de dextrose a 5 % para injeção.

[0707] Nesses experimentos, **39-S** e composto **C**, bem como placebo, foram intravenosamente administrados em uma programação semanal a um volume de 10 ml/Kg.

Exemplo 34a. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **39-S** em xenoenxertos de fibrossarcoma humano.

[0708] O objetivo desse estudo era avaliar a atividade antitumoral do composto **39-S** por comparação à atividade antitumoral do composto **C** com o uso de um modelo de xenoenxerto de sarcoma humano.

[0709] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular HT1080.

[0710] A **Tabela 46** relata a avaliação de diâmetro total (tumor + perna) de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, composto **C** e **39-S**. Esses resultados também são mostrados na **Figura 35**.

Tabela 46

Dias	Diâmetro total (tumor + perna) (mm)		
	Controle	39-S	Composto C
0	7,5	7,5	7,5
2	9,4	7,9	8,8
5	11,4	6,4	9,0
7	12,1	6,8	9,6
9	13,2	6,9	10,2

Dias	Diâmetro total (tumor + perna) (mm)		
	Controle	39-S	Composto C
12	14,5	6,6	10,2
14	15,2	6,4	11,2
16	15,9	6,8	12,4
19	18,0	7,0	13,3
21		7,0	15,2
23		8,5	18,0
27		10,8	
30		12,5	
33		14,3	
35		15,3	
37		18,0	

Exemplo 34b. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **39-S** em xenoenxertos de adenocarcinoma humano.

[0711] O objetivo desse estudo era comparar as atividades antitumorais de **39-S** e composto **C** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de mama humano.

[0712] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular MDA-MB-231.

[0713] A **Tabela 47** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, composto **C** e 39-S. Esses resultados também são mostrados na Figura 36.

Tabela 47.

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	39-S	Composto C
0	149,4	151,0	149,4
2	240,0	209,3	217,1
5	325,1	290,9	281,3
7	407,8	301,8	338,6

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	39-S	Composto C
9	514,8	300,8	385,1
12	648,1	278,7	400,4
14	799,0	249,7	436,9
16	1002,5	243,6	585,7
19	1233,9	248,3	774,7
21	1539,1	250,0	965,9
23	2006,5	260,3	1215,2
26	2027,7	304,9	1503,2
28		337,1	1785,3
30		451,3	2037,1
33		584,1	
35		683,4	
37		784,7	
40		937,4	
42		1060,5	
44		1170,5	
47		1112,9	
49		1138,6	
51		1283,2	
54		1415,1	
56		1518,7	
58		1728,5	
61		2017,9	

Exemplo 34c. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **39-S** em xenoenxertos de câncer de pulmão humano.

[0714] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **39-S** à atividade antitumoral de composto **C** com o uso de três diferentes modelos de xenoenxerto de câncer de pulmão humano. Es-

ses modelos correspondem a câncer de pulmão de células não pequenas (linhagem celular H-460) e a câncer de pulmão de células pequenas (linhagens celulares H526 e H82).

[0715] A **Tabela 48** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, composto C e 39-S. Esses resultados também são mostrados na Figura 37.

Tabela 48

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	39-S	Composto C
0	187,4	187,8	186,1
2	577,5	314,4	395,4
5	1352,0	584,1	665,9
7	1642,9	831,2	929,5
9	2025,0	841,0	1063,7
12		1008,0	1436,5
14		1309,8	2025,0
16		1470,0	2025,0
19		2025,0	

[0716] A **Tabela 49** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores H526 em camundongos tratados com placebo, composto C e 39-S. Esses resultados também são mostrados na Figura 38.

Tabela 49

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	39-S	Composto C
0	217,2	214,5	217,9
2	410,7	260,3	262,4
4	778,5	80,0	108,3
7	1083,2	46,2	129,8
9	1371,0	32,0	85,9
11	1782,0	32,0	52,3
14	2025,0	4,0	54,1

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	39-S	Composto C
16		4,0	47,3
21		4,0	4,0
28		4,0	4,0
35		4,0	4,0
42		4,0	62,5
49		4,0	53,5
56		4,0	70,0
63		4,0	132,3
70		4,0	368,5
77		4,0	465,8
84		4,0	107,4
91		4,0	130,0
98		4,0	4,0
105		4,0	4,0
112		4,0	4,0
119		4,0	4,0
126		4,0	4,0
133		4,0	4,0
140		4,0	4,0
147		4,0	4,0
165		4,0	4,0
175		4,0	4,0
191		4,0	4,0
205		4,0	4,0

[0717] A **Tabela 50** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores H82 em camundongos tratados com placebo, composto **C** e 39-S. Esses resultados também são mostrados na Figura 39.

Tabela 50.

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	39-S	Composto C
0	171,6	170,3	170,5
2	439,4	325,2	265,3
5	1024,7	430,8	488,7
7	1422,0	466,2	760,0
9	1923,8	544,3	899,5
12	2025,0	640,3	1038,5
14		711,2	1213,4
16		802,7	1256,4
19		916,0	1741,5
21		1047,2	1878,8
23		1189,1	2057,0
26		1497,2	
28		1741,8	
30		1731,7	
33		2029,4	

Exemplo 34d. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **39-S** em xenoenxertos de tumor de ovário humano.

[0718] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **39-S** à atividade antitumoral de composto **C** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de ovário humano.

[0719] O modelo de tumor usado nesse estudo era A2780.

[0720] A **Tabela 51** relata a avaliação de volume de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, composto **C** e 39-S. Esses resultados também são mostrados na Figura 40.

Tabela 51

Dia	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	39-S	Composto C
0	169,5	170,5	169,6
2	317,5	206,5	206,3
5	758,9	163,4	372,7
7	1351,9	298,6	607,6
9	1675,8	317,4	696,2
12	2025,0	378,2	855,6
14		668,5	1293,9
16		853,5	1683,5
19		1415,5	2137,5
21		1519,2	
23		1666,0	
30		2025,0	

Exemplo 34e. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **39-S** em xenoenxertos de tumor gástrico humano.

[0721] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **39-S** à atividade antitumoral de composto **C** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer gástrico humano.

[0722] O modelo de tumor usado nesse estudo era HGC27.

[0723] A **Tabela 52** relata o crescimento de volume de tumor de tumores HGC27 em camundongos tratados com placebo, composto **C** e 39-S. Esses resultados também são mostrados na Figura 41.

Tabela 52

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	39-S	Composto C
0	200,7	195,6	195,0
2	429,0	356,3	391,0
5	835,5	469,7	578,6

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	39-S	Composto C
7	1256,5	467,8	708,2
9	1602,2	575,2	937,7
12	2040,7	611,1	1169,5
14		637,3	1496,8
16		690,4	1690,6
19		701,8	2004,0
21		697,4	1741,4
23		715,5	2056,4
26		898,1	
28		1163,4	
30		1409,3	
33		1450,5	
35		1708,5	
37		1804,4	
40		2075,2	

Exemplo 35. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **47-R** em vários modelos de xenoenxerto.

[0724] O Composto **47-R** foi fornecido na forma de frascos secos por congelamento de produto liofilizado. Cada frasco foi reconstituído com água estéril para injeção a uma concentração de 0,5 mg/ml. Demais diluições foram feitas com solução de dextrose a 5 % para injeção até a concentração de formulação de dosagem. A dose administrada de **47-R** era de 0,1 mg/Kg.

[0725] O Composto **D** foi fornecido na forma de substância de fármaco em pó. Cada frasco foi reconstituído primeiramente por dissolução total em DMSO (Fisher) e então adição de Kolliphor ELP (BASF)/etanol absoluto (Merk) (1:1, v/v) a uma concentração de 0,8 mg/ml. Outras diluições foram feitas com uma solução de tampão

de lactato (pH = 4,0) até a concentração de formulação de dosagem. A dose administrada de Composto **D** era de 0,5 mg/Kg.

[0726] O placebo foi fornecido na forma de frascos de produto liofilizado. Cada frasco (200 mg de sacarose + 13,6 mg de di-hidrogenofosfato de potássio + ácido fosfórico q.s. pH 3,8-4,5) foi reconstituído com água estéril para injeção (2 ml). Demais diluições foram feitas com solução de dextrose a 5 % para injeção.

[0727] Nesses experimentos, **47-R** e composto **D**, bem como placebo, foram intravenosamente administrados em uma programação semanal a um volume de 10 ml/Kg.

Exemplo 35a. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **47-R** em xenoenxertos de fibrossarcoma humano.

[0728] O objetivo desse estudo era avaliar a atividade antitumoral do composto **47-R** por comparação à atividade antitumoral do composto **D** com o uso de um modelo de xenoenxerto de sarcoma humano.

[0729] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular HT1080.

[0730] A **Tabela 53** relata a avaliação de diâmetro total (tumor + perna) de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, Composto **D** e **47-R**. Esses resultados também são mostrados na **Figura 42**.

Tabela 53

Dias	Diâmetro total (tumor + perna) (mm)		
	Controle	47-R	Composto D
0	7,5	7,5	7,5
2	9,4	8,9	8,2
5	11,4	10,1	7,5
7	12,1	10,5	7,4
9	13,2	11,5	8,1
12	14,5	13,5	7,9

Dias	Diâmetro total (tumor + perna) (mm)		
	Controle	47-R	Composto D
14	15,2	13,9	7,7
16	15,9	14,6	8,8
19	18,0	18,0	10,2
21			11,2
23			12,2
27			13,2
30			14,6
33			16,3
35			18,0

Exemplo 35b. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **47-R** em xenoenxertos de adenocarcinoma humano.

[0731] O objetivo desse estudo era comparar a atividades antitumorais de **47-R** e composto **D** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de mama humano.

[0732] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular MDA-MB-231.

[0733] A **Tabela 54** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e 47-R. Esses resultados também são mostrados na Figura 43.

Tabela 54

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	47-R	Composto D
0	149,4	150,5	149,6
2	240,0	225,3	217,2
5	325,1	323,2	284,5
7	407,8	405,0	310,0
9	514,8	495,9	325,5

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	47-R	Composto D
12	648,1	594,1	268,4
14	799,0	769,5	237,7
16	1002,5	1009,5	261,2
19	1233,9	1298,0	251,3
21	1539,1	1580,7	219,9
23	2006,5	2006,5	221,8
26	2027,7	2032,1	245,5
28			320,3
30			401,6
33			545,8
35			629,2
37			670,7
40			669,9
42			696,3
44			798,1
47			857,7
49			870,7
51			925,8
54			1005,4
56			1064,2
58			1235,6
61			1367,8
63			1553,7
65			2017,9

Exemplo 35c. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **47-R** em xenoenxertos de câncer de pulmão humano.

[0734] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **47-R** à atividade antitumoral de composto **D** com o uso de três

diferentes modelos de xenoenxerto de câncer de pulmão humano. Esses modelos correspondem a câncer de pulmão de células não pequenas (linhagem celular H-460) e a câncer de pulmão de células pequenas (linhagens celulares H526 e H82).

[0735] A **Tabela 55** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **47-R**. Esses resultados também são mostrados na **Figura 44**.

Tabela 55

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	47-R	Composto D
0	187,4	185,8	187,2
2	577,5	508,1	329,7
5	1352,0	979,3	559,4
7	1642,9	1280,0	756,5
9	2025,0	1543,1	971,9
12		1764,0	1370,9
14		1845,5	1626,8
16			2025,0

[0736] A **Tabela 56** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores H526 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **47-R**. Esses resultados também são mostrados na **Figura 45**.

Tabela 56

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	47-R	Composto D
0	217,2	211,5	216,1
2	410,7	367,9	240,9
4	778,5	583,7	99,3
7	1083,2	941,7	56,7
9	1371,0	1305,2	62,5
11	1782,0	1484,7	62,5

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	47-R	Composto D
14	2025,0	2025,0	32,0
16			4,0
21			4,0
28			4,0
35			4,0
42			4,0
49			4,0
56			4,0
63			4,0
70			4,0
77			4,0
84			4,0
91			4,0
98			4,0
105			4,0
112			4,0
119			4,0
126			4,0
133			4,0
140			4,0
147			4,0
165			4,0
175			4,0
191			4,0
205			4,0

[0737] A **Tabela 57** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores H82 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **47-R**. Esses resultados também são mostrados na **Figura 46**.

Tabela 57.

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	47-R	Composto D
0	171,6	169,0	169,4
2	439,4	371,6	340,6
5	1024,7	888,8	443,3
7	1422,0	1314,2	496,2
9	1923,8	1811,0	614,1
12	2025,0	2055,4	665,5
14			1041,6
16			1151,2
19			1516,7
21			1748,0

Exemplo 35d. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **47-R** em xenoenxertos de tumor de ovário humano.

[0738] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **47-R** à atividade antitumoral de composto **D** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de ovário humano.

[0739] O modelo de tumor usado nesse estudo era A2780.

[0740] A **Tabela 58** relata a avaliação de volume de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e **47-R**. Esses resultados também são mostrados na **Figura 47**.

Tabela 58

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	47-R	Composto D
0	169,5	170,6	168,8
2	317,5	280,6	225,7
5	758,9	653,9	256,6
7	1351,9	848,7	473,8
9	1675,8	1569,1	633,6

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	47-R	Composto D
12	2025,0	1764,0	822,8
14		1666,0	1129,3
16		2025,0	1198,6
19			1649,6
21			2025,0

Exemplo 35e. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **47-R** em xenoinxertos de tumor gástrico humano.

[0741] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **47-R** à atividade antitumoral de composto **D** com o uso de um modelo de xenoinxerto de câncer gástrico humano.

[0742] O modelo de tumor usado nesse estudo era HGC27.

[0743] A **Tabela 59** relata o crescimento de volume de tumor de tumores HGC27 em camundongos tratados com placebo, composto **D** e 47-R. Esses resultados também são mostrados na Figura 48.

Tabela 59

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	47-R	Composto D
0	200,7	194,0	194,0
2	429,0	359,4	324,2
5	835,5	774,8	561,6
7	1256,5	1155,4	504,2
9	1602,2	1474,7	584,2
12	2040,7	1870,2	767,7
14		2031,3	1056,8
16		2075,2	1440,2
19			1717,9
21			2043,4

Exemplo 36. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **32** em vários modelos de xenoenxerto.

[0744] Os Compostos **32** e **ET-736** foram fornecidos na forma de frascos secos por congelamento de produto liofilizado. Cada frasco foi reconstituído com água estéril para injeção a uma concentração de 0,5 mg/ml. Demais diluições foram feitas com solução de dextrose a 5 % para injeção até a concentração de formulação de dosagem. A dose administrada de **32** e **ET-736** era de 0,5 mg/Kg.

[0745] O placebo foi fornecido na forma de produto liofilizado. Cada frasco (200 mg de sacarose + 13,6 mg de di-hidrogenofosfato de potássio + ácido fosfórico q.s. pH 3,8-4,5) foi reconstituído com água estéril para injeção (2 ml). Demais diluições foram feitas com solução de dextrose a 5 % para injeção.

[0746] Nesses experimentos, **32** e **ET-736**, bem como placebo, foram intravenosamente administrados em uma programação semanal a um volume de 10 ml/Kg.

Exemplo 36a. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **32** em xenoenxertos de fibrossarcoma humano.

[0747] O objetivo desse estudo era avaliar a atividade antitumoral do composto **32** por comparação à atividade antitumoral de **ET-736** com o uso de um modelo de xenoenxerto de sarcoma humano.

[0748] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular HT-1080.

[0749] A **Tabela 60** relata a avaliação de diâmetro total (tumor + perna) de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, **ET-736** e **32**. Esses resultados também são mostrados na Figura 49.

Tabela 60

Dias	Diâmetro total (tumor + perna) (mm)		
	Controle	32	ET-736
0	7,5	7,5	7,4

Dias	Diâmetro total (tumor + perna) (mm)		
	Controle	32	ET-736
2	9,4	8,9	8,3
5	11,4	8,2	7,1
7	12,1	8,8	7,6
9	13,2	10,0	7,4
12	14,5	8,8	7,0
14	15,2	10,8	7,1
16	15,9	11,8	7,4
19	18,0	12,0	8,4
21		14,0	8,6
23		13,8	10,0
27		13,6	10,9
30		15,5	13,2
33		18,0	14,3
35			15,2
37			15,8
40			16,6
42			18,0

Exemplo 36b. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **32** em xenoenxertos de adenocarcinoma humano.

[0750] O objetivo desse estudo era comparar a atividades antitumorais de **32** e **ET-736** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de mama humano.

[0751] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular MDA-MB-231.

[0752] A **Tabela 61** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, **ET-736** e **32**. Esses resultados também são mostrados na Figura 50.

Tabela 61

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	32	ET-736
0	149,4	150,2	150,0
2	240,0	233,6	237,7
5	325,1	310,6	302,1
7	407,8	386,1	364,9
9	514,8	437,5	404,6
12	648,1	493,4	395,4
14	799,0	560,3	398,3
16	1002,5	649,5	447,2
19	1233,9	853,0	485,0
21	1539,1	1017,5	536,3
23	2006,5	1263,2	669,8
26	2027,7	1487,7	778,9
28		1726,6	1046,1
30		1892,6	1315,9
33		2082,8	1664,9
35			2007,7

Exemplo 36c. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **32** em xenoenxertos de câncer de pulmão humano.

[0753] O objetivo desse estudo era comparar a atividades antitumorais de **32** e **ET-736** com o uso de três diferentes modelos de xenoenxerto de câncer de pulmão humano. Esses modelos correspondem a câncer de pulmão de células não pequenas (linhagem celular H-460) e a câncer de pulmão de células pequenas (linhagens celulares H526 e H82).

[0754] A **Tabela 62** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, **ET-736** e **32**. Esses resultados também são mostrados na **Figura 51**.

Tabela 62

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	32	ET-736
0	187,4	183,9	185,8
2	577,5	455,2	457,8
5	1352,0	784,8	732,8
7	1642,9	837,4	930,1
9	2025,0	1044,3	1207,2
12	2025,0	1452,4	1568,0
14		1845,5	1845,5
16		2025,0	2025,0

[0755] A **Tabela 63** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores H526 em camundongos tratados com placebo, **ET-736** e **32**. Esses resultados também são mostrados na **Figura 52**.

Tabela 63

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	32	ET-736
0	217,2	212,1	213,5
2	410,7	277,3	240,5
4	778,5	127,0	97,2
7	1083,2	95,0	48,8
9	1371,0	63,1	62,5
11	1782,0	62,5	62,5
14	2025,0	62,5	47,3
16		62,5	32,0
21		4,0	4,0
28		4,0	4,0
35		55,3	4,0
42		85,3	4,0

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	32	ET-736
49		185,6	4,0
56		169,1	4,0
63		62,5	4,0
70		88,9	4,0
77		280,6	4,0
84		694,2	199,8
91		1150,9	786,5

[0756] A **Tabela 64** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores H82 em camundongos tratados com placebo, **ET-736** e **32**. Esses resultados também são mostrados na Figura **53**.

Tabela 64

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	32	ET-736
0	171,6	171,6	170,0
2	439,4	309,4	334,4
5	1024,7	485,0	539,4
7	1422,0	708,4	836,4
9	1923,8	972,6	1013,1
12	2025,0	1101,6	1290,9
14		1339,6	1648,0
16		1430,3	
19		1885,7	

Exemplo 36d. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **32** em xeno-enxertos de tumor de ovário humano.

[0757] O objetivo desse estudo era comparar a atividades antitumorais de **32** e **ET-736** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de ovário humano.

[0758] O modelo de tumor usado nesse estudo era A2780.

[0759] A **Tabela 65** relata a avaliação de volume de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, **ET-736** e **32**. Esses resultados também são mostrados na Figura **54**.

Tabela 65

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	32	ET-736
0	169,5	168,6	168,8
2	317,5	262,9	251,2
5	758,9	572,7	382,6
7	1351,9	997,5	676,1
9	1675,8	1359,9	959,4
12	2025,0	1715,0	1241,5
14		2025,0	1582,7
16		2025,0	1646,4
19			1845,5
21			2025,0

Exemplo 36e. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **32** em xenoenxertos de tumor gástrico humano.

[0760] O objetivo desse estudo era comparar a atividades antitumorais de **32** e **ET-736** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer gástrico humano.

[0761] O modelo de tumor usado nesse estudo era HGC27.

[0762] A **Tabela 66** relata o crescimento de volume de tumor de tumores HGC27 em camundongos tratados com placebo, **ET-736** e **32**. Esses resultados também são mostrados na Figura **55**.

Tabela 66

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	32	ET-736
0	200,7	194,8	195,9
2	429,0	386,3	359,2

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	32	ET-736
5	835,5	551,3	537,6
7	1256,5	579,2	553,5
9	1602,2	665,8	604,7
12	2040,7	701,1	627,4
14		814,5	648,0
16		959,9	687,6
19		1312,4	760,0
21		1626,8	792,4
23		1737,3	818,9
26			1026,1
28			1354,9

Exemplo 37. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **35** em vários modelos de xenoenxerto.

[0763] O **Composto 35** foi fornecido na forma de frascos secos por congelamento de produto liofilizado. Cada frasco foi reconstituído com água estéril para injeção a uma concentração de 0,5 mg/ml. Demais diluições foram feitas com solução de dextrose a 5 % para injeção até a concentração de formulação de dosagem. A dose administrada de **35** era de 0,25 mg/Kg.

[0764] **PM01183** foi fornecido na forma de frascos de produto liofilizado. Cada frasco foi reconstituído com água estéril para injeção a uma concentração de 0,5 mg/ml. Demais diluições foram feitas com glicose a 5 % ou solução de cloreto de sódio a 0,9 % para injeção até a concentração de formulação de dosagem. A dose administrada de **PM01183** era de 0,18 mg/Kg.

[0765] O placebo foi fornecido na forma de frascos de produto liofilizado, cada frasco (200 mg de sacarose + 13,6 mg de di-hidrogenofosfato de potássio + ácido fosfórico q.s. pH 3,8-4,5) foi reconstituído

com água estéril para injeção (2 ml). Demais diluições foram feitas com solução de dextrose a 5 % para injeção.

[0766] Nesse experimento, o composto **35** e **PM01183**, bem como placebo, foram intravenosamente administrados em uma programação semanal a um volume de 10 ml/Kg.

Exemplo 37a. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **35** em xenoinxertos de fibrossarcoma humano.

[0767] O objetivo desse estudo era avaliar as atividades antitumorais de composto **35** e **PM01183** com o uso de um modelo de xenoinxerto de sarcoma humano.

[0768] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular HT-1080.

[0769] A **Tabela 67** relata a avaliação de diâmetro total (tumor + perna) de tumores HT1080 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **35**. Esses resultados também são mostrados na Figura 56.

Tabela 67

Dias	Diâmetro total (tumor + perna) (mm)		
	Controle	PM01183	35
0	8,4	8,4	8,3
2	10,9	9,8	9,4
5	14,8	9,7	8,7
7	15,9	11,4	8,0
9	18,0	12,7	9,9
12		13,7	11,4
14		14,6	12,5
16		15,5	13,2
19		15,6	14,6
21		18,0	15,7
23			18,0

Exemplo 37b. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **35** em xenoenxertos de adenocarcinoma humano.

[0770] O objetivo desse estudo era comparar a atividades antitumorais de **35** e **PM01183** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de mama humano.

[0771] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular MDA-MB-231.

[0772] A **Tabela 68** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores MDA-MB-231 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **35**. Esses resultados também são mostrados na Figura 57.

Tabela 68

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	35	PM01183
0	132,6	132,7	134,3
4	194,1	193,6	177,2
7	248,2	179,1	186,3
11	377,6	276,7	250,7
14	461,3	286,0	266,1
18	679,2	384,5	327,7
21	753,2	436,8	391,0
25	909,2	554,3	493,1
28	1090,7	647,0	627,3
32	1433,4	817,5	789,0
36	1887,5	1156,7	1022,0
39	1785,2	1387,6	1294,2
42	2081,5	1595,3	1643,3
46	2137,5	1689,9	1658,9
49		2044,2	1938,0

Exemplo 37c. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **35** em xenoenxertos de câncer de pulmão humano.

[0773] O objetivo desse estudo era comparar a atividades antitumorais de **35** e **PM01183** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de pulmão humano.

[0774] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular H460.

[0775] A **Tabela 69** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores H460 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **35**. Esses resultados também são mostrados na Figura 58.

Tabela 69

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	35
0	197,0	196,3	197,2
2	529,5	457,0	415,3
4	1057,4	861,5	750,8
7	1582,5	1280,2	1242,3
9	2094,8	1424,9	1536,3
11		1969,9	1728,7
14			2080,9

Exemplo 37d. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **35** em xenoenxertos de tumor de ovário humano.

[0776] O objetivo desse estudo era comparar a atividades antitumorais de **35** e **PM01183** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de ovário humano.

[0777] O modelo de tumor usado nesse estudo era A2780.

[0778] A **Tabela 70** relata a avaliação de volume de tumores A2780 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **35**. Esses resultados também são mostrados na Figura 59.

Tabela 70

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	PM01183	35
0	163,4	163,6	163,6
2	287,1	236,5	189,9
4	568,7	463,2	284,3
7	1211,3	986,3	606,4
9	1633,7	1451,4	946,9
11	2047,8	2062,0	1394,2
14			2067,7

Exemplo 37e. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **35** em xenoenxertos de tumor gástrico humano.

[0779] O objetivo desse estudo era comparar a atividades antitumorais de **35** e **PM01183** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer gástrico humano.

[0780] O modelo de tumor usado nesse estudo era HGC27.

[0781] A **Tabela 71** relata o crescimento de volume de tumores HGC27 em camundongos tratados com placebo, **PM01183** e **35**. Esses resultados também são mostrados na Figura 60.

Tabela 71

Dias	Volume de Tumor Médio (mm ³)		
	Controle	35	PM01183
0	178,3	182,3	177,6
2	409,0	382,2	395,6
5	907,4	610,8	572,4
7	1283,6	775,5	766,6
9	1664,0	988,0	950,7
12	1692,4	1005,6	972,0
14	2102,8	1531,7	1199,4
16		1866,3	1353,1

Exemplo 38. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **12-S** e **12-R** em xenoenxertos de próstata humana.

[0782] **12-S** e **12-R** foram fornecidos na forma de frascos secos por congelamento de produto liofilizado. Cada frasco foi reconstituído com água para infusão a uma concentração de 0,5 mg/ml. Demais diluições foram feitas com solução de dextrose a 5 % para injeção até a concentração de formulação de dosagem. As doses administradas de **12-S** e **12-R** eram de 0,25 mg/kg e 0,05 mg/kg respectivamente.

[0783] O placebo foi fornecido na forma de torta liofilizada contendo 100 mg de Sacarose + Di-hidrogenofosfato de potássio 6,8 mg + Ácido fosfórico q.s. pH 3,8-4,5 que foi reconstituído com água para infusão.

[0784] Nesses experimentos, **12-S** e **12-R**, bem como placebo, foram intravenosamente administrados uma vez por semana por 3 semanas consecutivas, nos Dias 0, 7 e 14, sempre que era possível.

[0785] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **12-S** e **12-R** com o uso de um modelo de xenoenxerto de câncer de próstata humano.

[0786] O modelo de tumor usado nesse estudo era a linhagem celular PC-3.

[0787] A **Tabela 72** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores PC-3 em camundongos tratados com placebo, **12-S** e **12-R**. Esses resultados também são mostrados na Figura 61.

Tabela 72

Volume de Tumor Médio (mm ³)			
Dias	Controle	12-R	12-S
0	128,0	129,0	128,0
2	149,6	136,2	141,5
4	197,0	144,2	143,7
7	250,9	172,2	183,9

Volume de Tumor Médio (mm ³)			
Dias	Controle	12-R	12-S
11	291,6	183,6	208,1
14	326,5	205,2	270,7
16	361,9	256,0	286,3
18	397,0	325,7	336,1
21	476,9	322,2	357,1
23	506,1	407,8	400,8
25	526,7	419,9	443,6
29	593,6	459,1	523,4
32	769,5	512,1	652,6
35	875,3	579,2	689,7
37	900,0	613,8	692,2
39	977,8	764,1	726,9
42	1061,5	785,0	823,7
44	1463,4	845,5	864,2
46	1612,8	748,0	1182,8
49	1809,2	808,7	1219,2
51	2030,9	855,8	1331,9
56		1125,2	1335,2

Exemplo 39. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **4-S** em xeno-enxertos de próstata humana.

[0788] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **4-S** com o uso de três diferentes modelos de xenoenxerto de câncer de próstata humano. Esses modelos correspondem a linhagens celulares PC-3, DU-145 e 22Rv1.

[0789] O **Composto 4-S** foi fornecido na forma de frascos secos por congelamento de produto liofilizado. Cada frasco foi reconstituído com água estéril para injeção a uma concentração de 0,5 mg/ml. Demais diluições foram feitas com solução de dextrose a 5 % para inje-

ção até a concentração de formulação de dosagem. A dose administrada de **4-S** variava dependendo do estudo, sendo 1,25 mg/Kg quando o modelo de tumor era PC-3, 1,00 mg/Kg quando o modelo de tumor era de DU-145 e 0,75 mg/Kg quando o modelo de tumor era 22Rv1, respectivamente.

[0790] O placebo foi fornecido na forma de torta liofilizada contendo 100 mg de Sacarose + Di-hidrogenofosfato de potássio 6,8 mg + Ácido fosfórico q.s. pH 3,8-4,5 que foi reconstituído com água para infusão.

[0791] Nesses experimentos, **4-S**, bem como placebo, foram intravenosamente administrados uma vez por semana por 3 semanas consecutivas, nos Dias 0, 7 e 14, sempre que era possível.

[0792] A **Tabela 73** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores PC-3 em camundongos tratados com placebo e **4-S**. Esses resultados também são mostrados na Figura 62.

Tabela 73

Volume de Tumor Médio (mm³)		
Dias	Controle	4-S
0	140,5	141,3
2	178,6	130,7
4	233,1	147,6
7	284,6	157,7
9	331,7	200,9
11	433,7	192,8
14	500,4	210,8
16	570,8	255,5
18	680,3	261,1
21	850,1	282,4
23	928,5	382,2
25	915,7	451,6

Volume de Tumor Médio (mm ³)		
Dias	Controle	4-S
28	1187,5	611,1
30	1270,1	762,3
32	1327,1	821,6
35	1373,6	1045,6

[0793] A **Tabela 74** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores DU-145 em camundongos tratados com placebo e **4-S**. Esses resultados também são mostrados na Figura 63.

Tabela 74

Volume de Tumor Médio (mm ³)		
Dias	Controle	4-S
0	127,4	126,2
3	180,9	102,4
5	248,8	119,5
7	320,4	149,5
10	384,6	216,8
12	441,0	181,4
14	519,6	237,7
17	601,0	204,4
19	660,8	210,9
24	740,7	300,0
26	798,6	378,4
28		587,0
31		650,3

[0794] A **Tabela 75** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores 22Rv1 em camundongos tratados com placebo e **4-S**. Esses resultados também são mostrados na Figura 64.

Tabela 75

Volume de Tumor Médio (mm ³)		
Dias	Controle	4-S
0	174,6	173,6
3	307,2	70,3
5	511,5	63,1
7	739,1	76,7
10	955,2	49,1
12	1286,1	59,8
14	1385,8	74,9
17	1791,1	55,1
19	2025,0	64,9
24		138,4
26		186,9
28		242,0
31		392,5
33		561,8
35		799,3
38		1107,0
40		1426,4
42		1685,5
45		2025,0

Exemplo 40. Estudos *in vivo* para determinar o efeito de **39-S** em xenoenxertos de próstata humana.

[0795] O objetivo desse estudo era comparar a atividade antitumoral de **39-S** com o uso de três diferentes modelos de xenoenxerto de câncer de próstata humano. Esses modelos correspondem a linhagens celulares PC-3, DU-145 e 22Rv1.

[0796] O **Composto 39-S** foi fornecido na forma de frascos secos por congelamento de produto liofilizado. Cada frasco foi reconstituído com água estéril para injeção a uma concentração de 0,5 mg/ml. Demais diluições foram feitas com solução de dextrose a 5 % para inje-

ção até a concentração de formulação de dosagem. A dose administrada de **39-S** variava dependendo do estudo, sendo 1,25 mg/Kg quando o modelo de tumor era PC-3, 1,00 mg/Kg quando o modelo de tumor era de DU-145 e 0,75 mg/Kg quando o modelo de tumor era 22Rv1, respectivamente.

[0797] O placebo foi fornecido na forma de torta liofilizada contendo 100 mg de Sacarose + Di-hidrogenofosfato de potássio 6,8 mg + Ácido fosfórico q.s. pH 3,8-4,5 que foi reconstituído com água para infusão.

[0798] Nesses experimentos, **39-S**, bem como placebo, foram intravenosamente administrados uma vez por semana por 3 semanas consecutivas, nos Dias 0, 7 e 14, sempre que era possível.

[0799] A **Tabela 76** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores PC-3 em camundongos tratados com placebo e **39-S**. Esses resultados também são mostrados na Figura 65.

Tabela 76

Volume de Tumor Médio (mm ³)		
Dias	Controle	39-S
0	181,9	182,3
2	254,8	222,6
4	308,7	244,0
7	344,5	269,3
9	396,8	295,8
11	439,2	315,0
14	542,7	356,9
16	619,0	388,0
18	721,3	400,1
21	908,1	503,3
23	1039,1	556,0
25	1117,0	579,6
28	1232,3	694,9
30	1778,6	811,1
32	2018,1	1027,1
35		1194,3

Volume de Tumor Médio (mm ³)		
Dias	Controle	39-S
37		1495,0
39		1710,7
42		2066,2

[0800] A **Tabela 77** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores DU-145 em camundongos tratados com placebo e **39-S**. Esses resultados também são mostrados na Figura 66.

Tabela 77

Volume de Tumor Médio (mm ³)		
Dias	Controle	39-S
0	156,8	179,9
2	198,3	199,9
4	253,9	222,2
7	325,8	340,5
9	385,1	354,1
11	462,2	349,7
14	483,8	429,1
16	599,0	454,8
18	664,0	449,7
21	816,9	517,5
23	861,3	568,5
25	977,9	629,4
28	973,6	775,7

[0801] A **Tabela 78** relata a avaliação de volume médio de tumor de tumores 22Rv1 em camundongos tratados com placebo e **39-S**. Esses resultados também são mostrados na Figura 67.

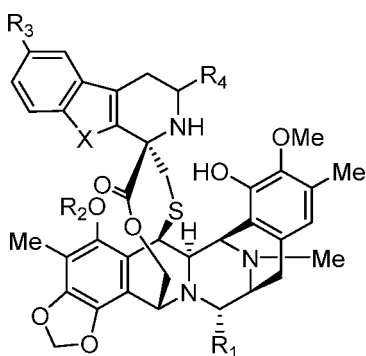
Tabela 78

Volume de Tumor Médio (mm ³)		
Dias	Controle	39-S
0	174,6	173,5
3	307,2	93,0

Volume de Tumor Médio (mm ³)		
Dias	Controle	39-S
5	511,5	96,8
7	739,1	115,2
10	955,2	108,2
12	1286,1	128,4
14	1385,8	155,6
17	1791,1	173,4
19	2025,0	210,2
24		358,8
26		456,5
28		645,2
31		1049,5
33		1439,4
35		2025,0

Cláusulas

[0802] 1. Um composto da fórmula I ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



I

em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

R_4 é selecionado a partir de hidrogênio, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ $(\text{C}=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ e $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquila substituída ou não substituída, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenila substituída ou não substituída e $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquinila substituída ou não substituída;

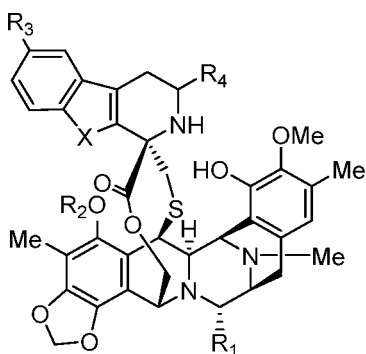
R^b é selecionado a partir de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquila substituída ou não substituída, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenila substituída ou não substituída e $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquila substituída ou não substituída, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenila substituída ou não substituída e $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino;

desde que, quando R_4 para hidrogênio, então X é -O-.

[0803] 2. O composto, de acordo com a cláusula 1, da fórmula **IA** ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



IA

em que:

X é -NH- ou -O-;

R_1 é -OH ou -CN;

R_2 é um grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$;

R_3 é hidrogênio;

R_4 é selecionado a partir de hidrogênio, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ $(\text{C}=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ e $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquila subs-

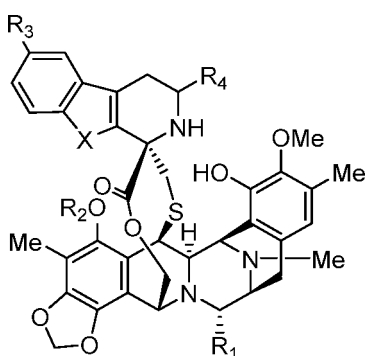
tituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino;

desde que, quando R₄ para hidrogênio, então X é -O-.

[0804] 3. O composto, de acordo com a cláusula 1, da fórmula IB ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



IB

em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de hidrogênio, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

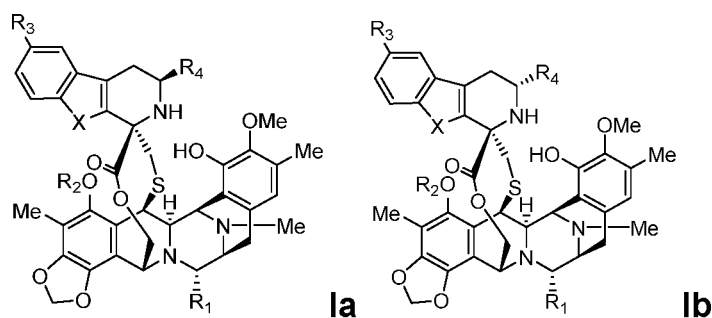
R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou

não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino;

desde que, quando R₄ para hidrogênio, então X é -O-.

[0805] 4. O composto, de acordo com a cláusula 1, selecionado a partir da fórmula **la** ou **lb**, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

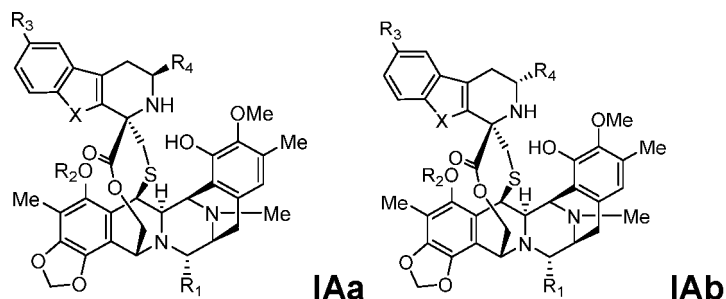
R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

[0806] 5. O composto, de acordo com a cláusula 2, selecionado a

partir da fórmula **IAa** ou **IAb**, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio;

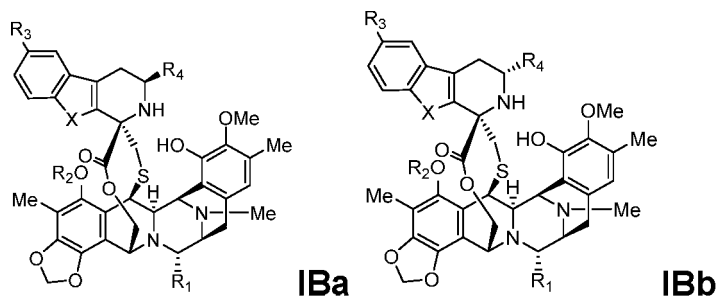
R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

[0807] 6. O composto, de acordo com a cláusula 3, selecionado a partir da fórmula **IBa** ou **IBb**, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

[0808] 7. O composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas anteriores, em que X é -NH-.

[0809] 8. O composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas anteriores, em que X é -O-.

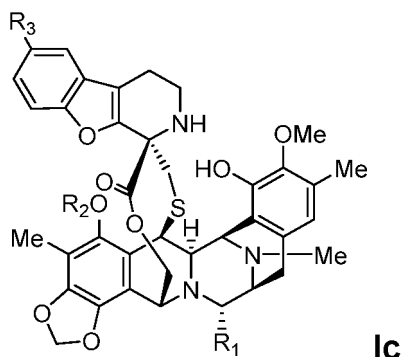
[0810] 9. O composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂O(C=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} em que R^c é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída.

[0811] 10. O composto, de acordo com a cláusula 9, em que R^c é metila.

[0812] 11. O composto, de acordo com a cláusula 9, em que R₄ é -CH₂OH.

[0813] 12. O composto, de acordo com a cláusula 9, em que R₄ é -CH₂NH₂.

[0814] 13. O composto, de acordo com a cláusula 1, da fórmula **Ic** ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo



em que:

R_1 é -OH ou -CN;

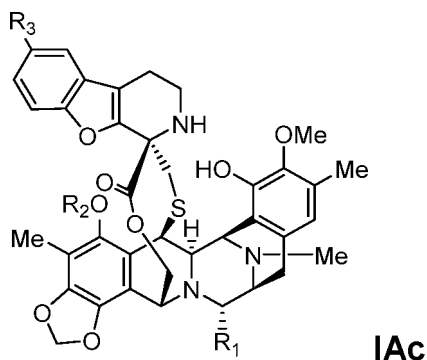
R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C_1 - C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2 - C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2 - C_{12} alquinila substituída ou não substituída; e

R^b é selecionado a partir de C_1 - C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2 - C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2 - C_{12} alquinila substituída ou não substituída.

[0815] 14. O composto, de acordo com a cláusula 2, da fórmula **IAc** ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo



em que:

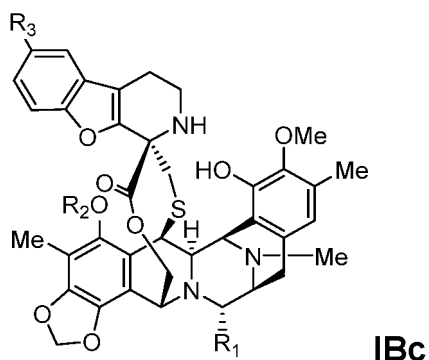
R_1 é -OH ou -CN;

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$;

R_3 é hidrogênio;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C_1-C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2-C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2-C_{12} alquinila substituída ou não substituída.

[0816] 15. O composto, de acordo com a cláusula 3, da fórmula **IBc** ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo



em que:

R_1 é -OH ou -CN;

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$;

R_3 é um grupo $-OR^b$;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C_1-C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2-C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2-C_{12} alquinila substituída ou não substituída; e

R^b é selecionado a partir de C_1-C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2-C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2-C_{12} alquinila substituída ou não substituída.

[0817] 16. O composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R_1 é -OH.

[0818] 17. O composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ em que R^a é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída.

[0819] 18. O composto, de acordo com a cláusula 17, em que R_2 é acetila.

[0820] 19. O composto, de acordo com a cláusula 1, em que R_3 é

hidrogênio ou $-OR^b$ em que R^b é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída.

[0821] 20. O composto, de acordo com a cláusula 19, em que R_3 é selecionado a partir de hidrogênio e metóxi.

[0822] 21. O composto, de acordo com a cláusula 20, em que R_3 é hidrogênio.

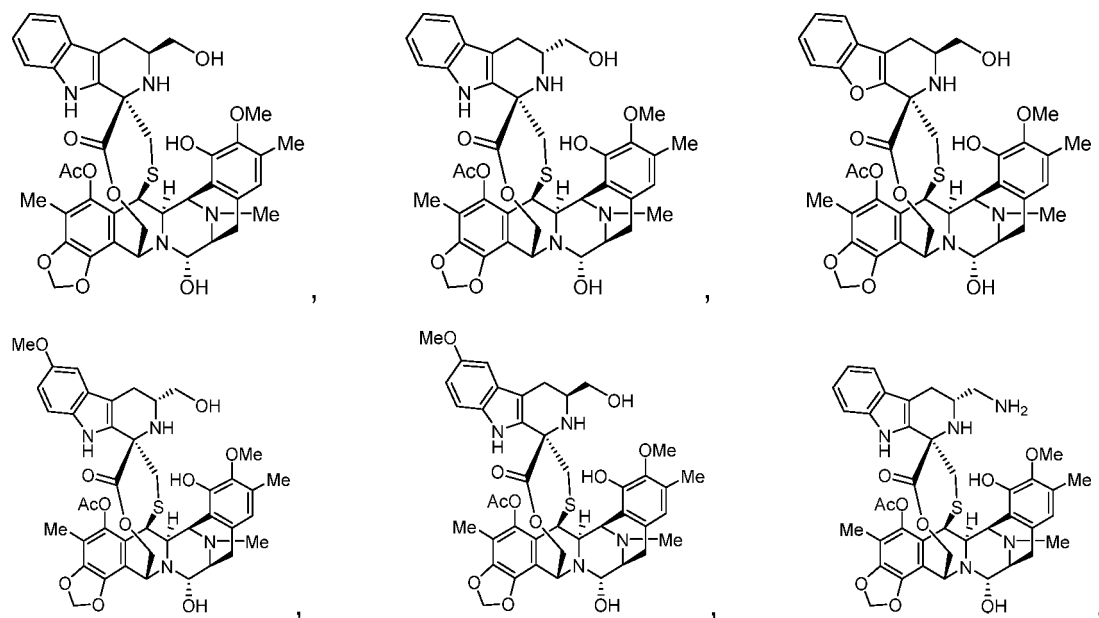
[0823] 22. O composto, de acordo com a cláusula 20, em que R_3 é metóxi.

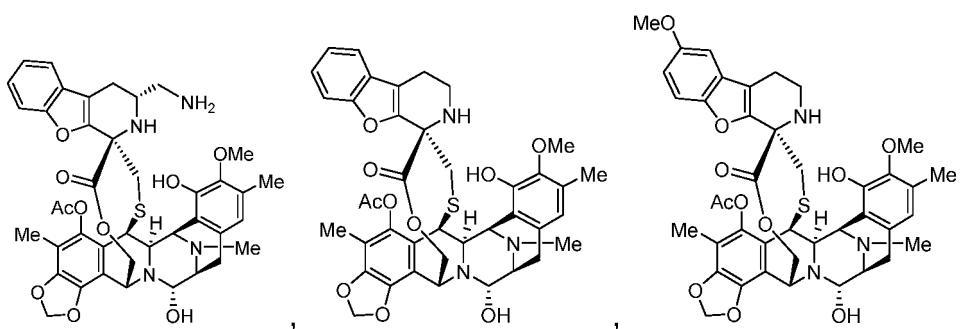
[0824] 23. O composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1, 2, 4, 5, 13 ou 14, em que R_3 é hidrogênio.

[0825] 24. O composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1, 3, 4, 6, 13 ou 15, em que R_3 é $-OR^b$ em que R^b é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída.

[0826] 25. O composto, de acordo com a cláusula 24, em que R_3 é metóxi.

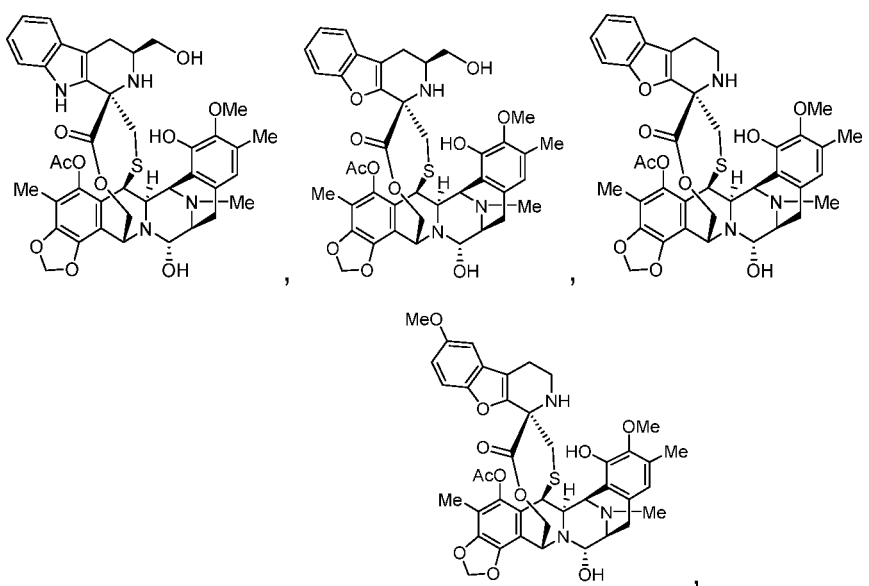
[0827] 26. O composto, de acordo com a cláusula 1, da fórmula:





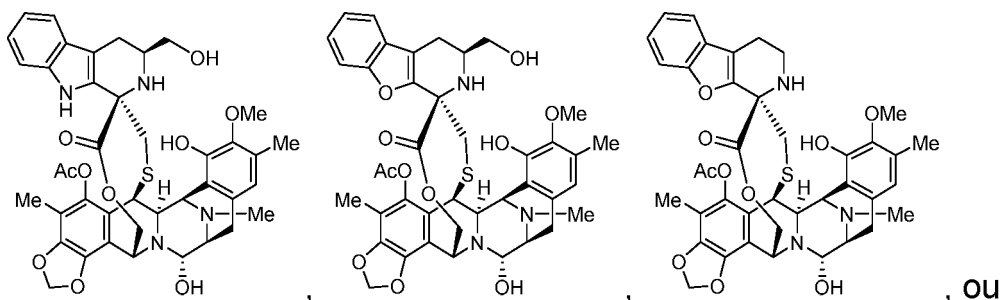
ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0828] 27. O composto, de acordo com a cláusula 1, da fórmula:



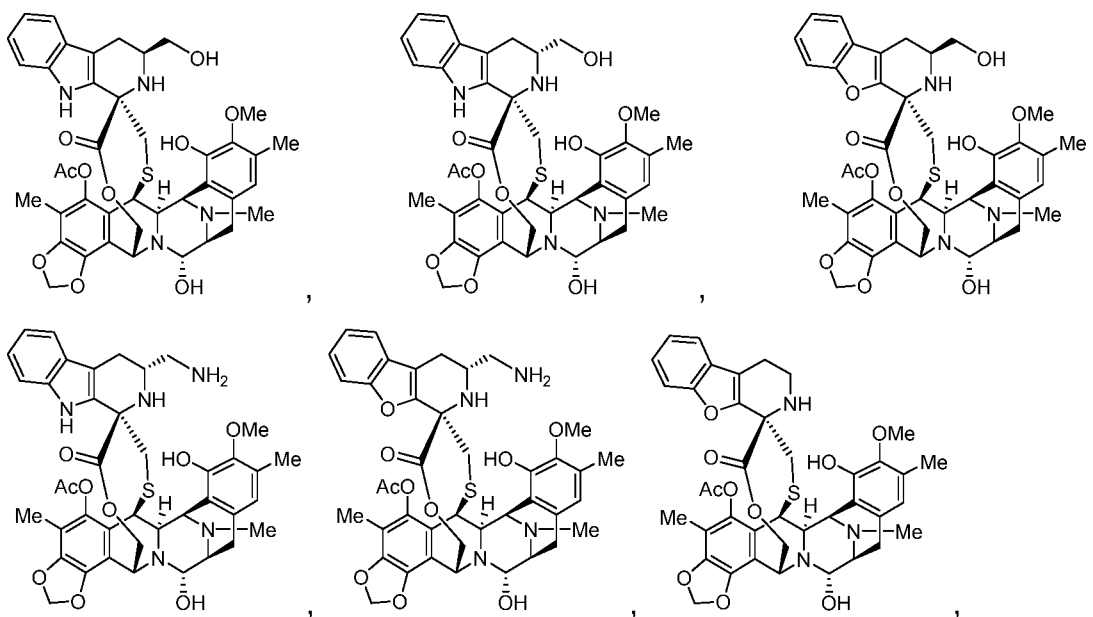
ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0829] 28. O composto, de acordo com a cláusula 1, da fórmula:



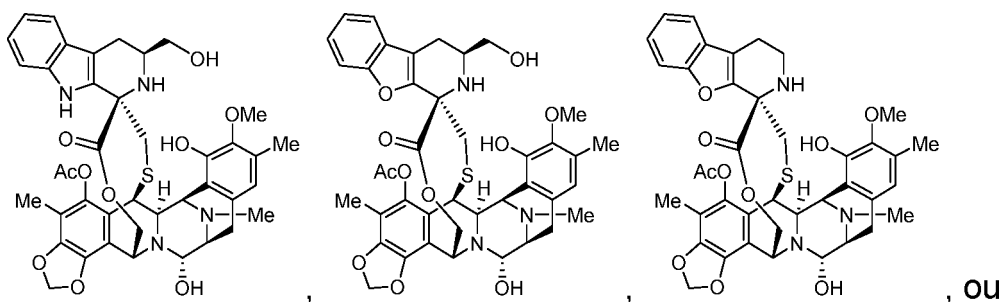
um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0830] 29. O composto, de acordo com a cláusula 2, da fórmula:



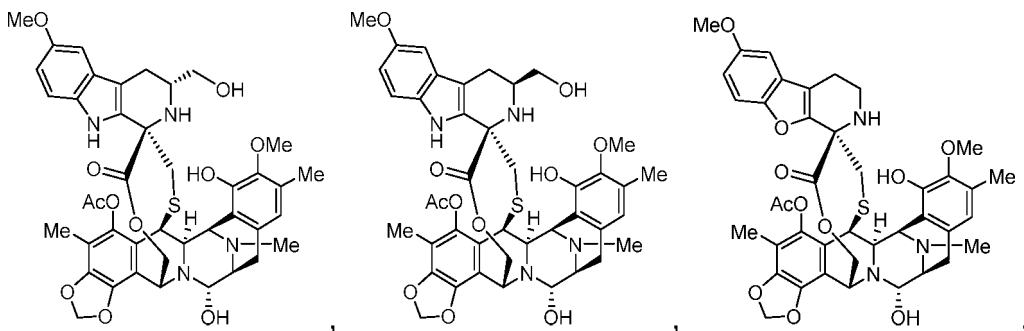
ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0831] 30. O composto, de acordo com a cláusula 2, da fórmula:



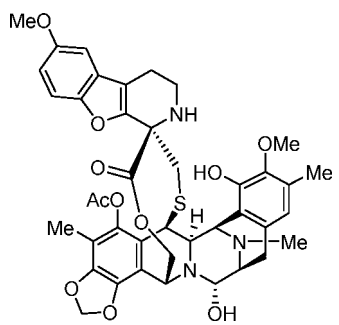
um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0832] 31. O composto, de acordo com a cláusula 3, da fórmula:



ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0833] 32. O composto, de acordo com a cláusula 3, da fórmula:



ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0834] 33. Uma composição farmacêutica que compreende um composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 32, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[0835] 34. Um composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 32, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição, de acordo com a cláusula 33, para uso como um medicamento.

[0836] 35. Um composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 32, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição de acordo com a cláusula 33, para uso no tratamento de câncer.

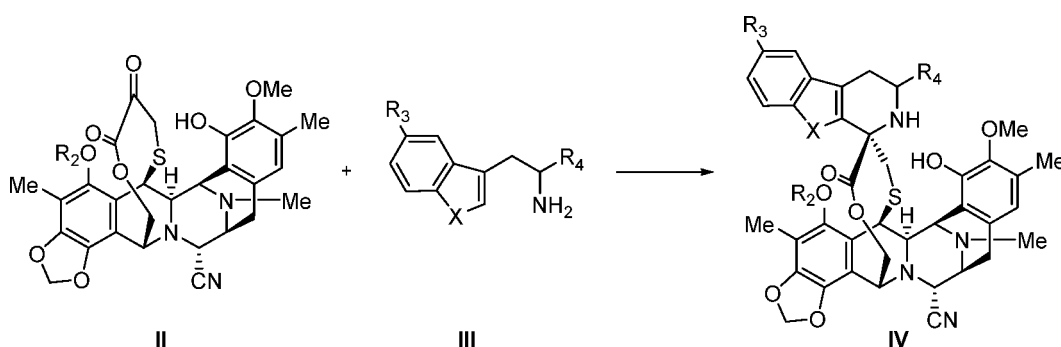
[0837] 36. Um método para tratar câncer em um paciente que necessita do mesmo que compreende administrar ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 32, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição, de acordo com a cláusula 33.

[0838] 37. O composto, de acordo com a cláusula 35, ou o método, de acordo com a cláusula 36, em que o câncer é selecionado a partir de câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de pulmão de células pequenas, câncer de cólon, câncer de mama, câncer de pâncreas, sarcoma, câncer de ovário e câncer gástrico.

[0839] 38. O composto ou método, de acordo com a cláusula 37, em que o câncer é selecionado a partir de câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de pulmão de células pequenas, câncer de mama, carcinoma de pâncreas e câncer colorretal.

[0840] 39. Um processo para obter um composto da fórmula I, como definido na cláusula 1, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um composto da fórmula IA, como definido na cláusula 2 ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou a composto da fórmula IB como definido na cláusula 3, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

[0841] que compreende a etapa de reagir um composto da fórmula II com um composto da fórmula III para produzir um composto da fórmula IV:



em que:

X é -NH- ou -O-;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de hidrogênio, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou

não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino;

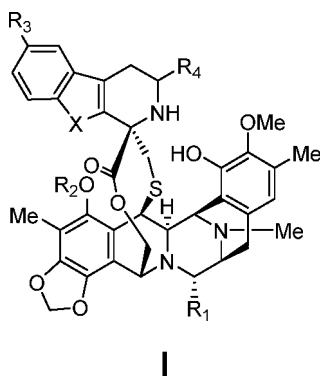
desde que, quando R₄ para hidrogênio, então X é -O-.

[0842] 40. O processo, de acordo com a cláusula 39, que compreende a etapa adicional de substituir o grupo ciano no composto da fórmula IV por um grupo hidróxi para produzir um composto da fórmula I, ou IA ou IB em que R₁ é OH.

[0843] 41. Um kit que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 32, e um carreador farmacologicamente aceitável.

[0844] 42. O kit, de acordo com a cláusula 41, que compreende adicionalmente instruções para uso do composto no tratamento de câncer e, mais preferencialmente, um câncer selecionado a partir de câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de pulmão de células pequenas, câncer de cólon, câncer de mama, câncer de pâncreas, sarcoma, câncer de ovário e câncer gástrico.

[0845] 43. Um composto da fórmula I ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de hidrogênio, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

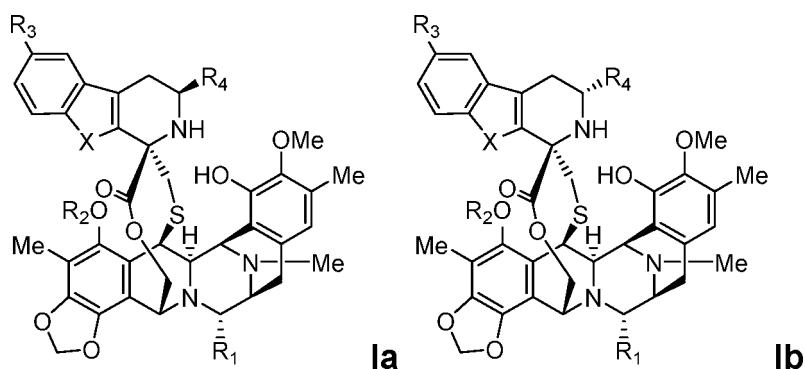
R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino;

desde que, quando R₄ para hidrogênio, então X é -O-.

[0846] 44. O composto, de acordo com a cláusula 43, selecionado a partir da fórmula **1a** ou **1b**, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$;

R_4 é selecionado a partir de $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R^c$, $-CH_2NH_2$, e $-CH_2NHProt^{NH}$;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C_1-C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2-C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2-C_{12} alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C_1-C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2-C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2-C_{12} alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C_1-C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2-C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2-C_{12} alquinila substituída ou não substituída; e

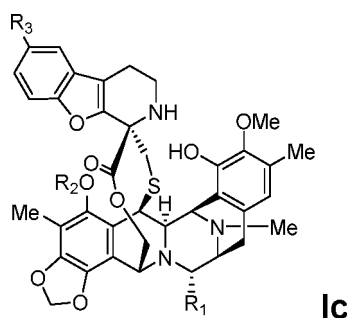
$Prot^{NH}$ é um grupo de proteção para amino.

[0847] 45. O composto, de acordo com a cláusula 43 ou 44, em que X é $-NH-$.

[0848] 46. O composto, de acordo com a cláusula 43 ou 44, em que X é $-O-$.

[0849] 47. O composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 43 a 46, em que R_4 é selecionado a partir de $-CH_2OH$, $-CH_2O(C=O)R^c$, $-CH_2NH_2$, e $-CH_2NHProt^{NH}$ em que R^c é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída, preferencialmente metila; particularmente preferencialmente em que R_4 é $-CH_2OH$ ou $-CH_2NH_2$.

[0850] 48. O composto, de acordo com a cláusula 43, da fórmula **1c** ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo



1c

em que:

R_1 é -OH ou -CN;

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C_1 - C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2 - C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2 - C_{12} alquinila substituída ou não substituída; e

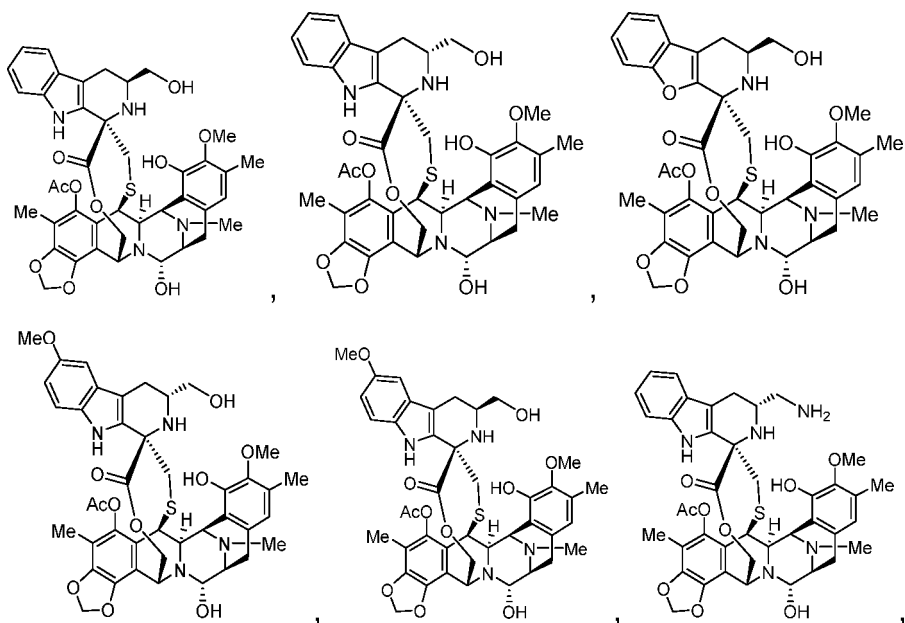
R^b é selecionado a partir de C_1 - C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2 - C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2 - C_{12} alquinila substituída ou não substituída.

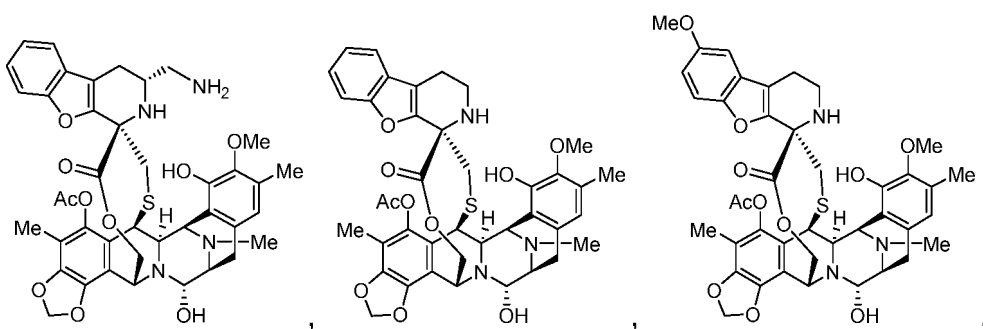
[0851] 49. O composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 43 a 48, em que R_1 é -OH; e/ou em que R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ em que R^a é C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída, preferencialmente acetila.

[0852] 50. O composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 43 a 49, em que R_3 é hidrogênio.

[0853] 51. O composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 43 a 49, em que R_3 é $-OR^b$; preferencialmente em que R^b é C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída, mais preferencialmente em que R^b é metóxi.

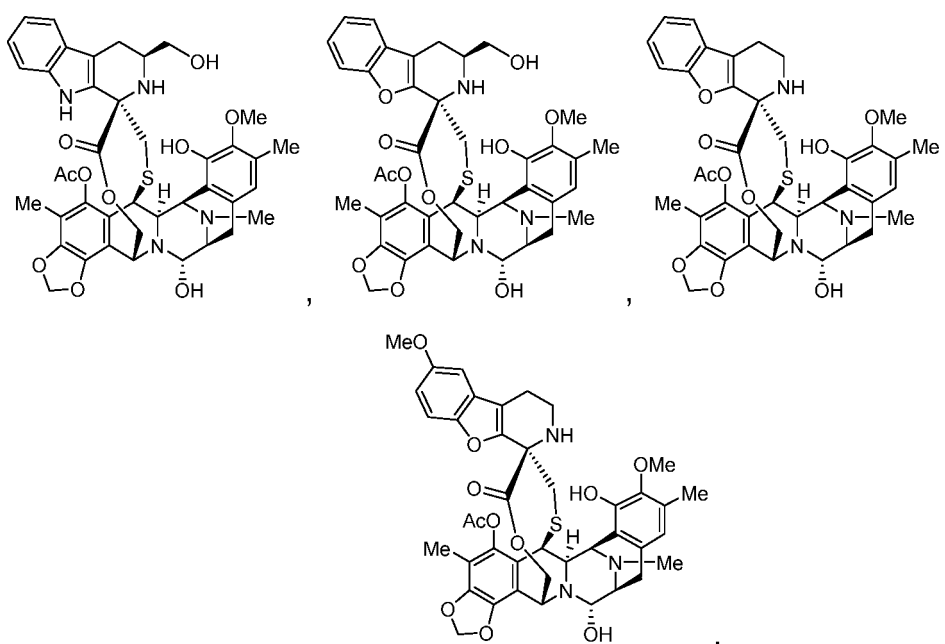
[0854] 52. O composto, de acordo com a cláusula 43, da fórmula:





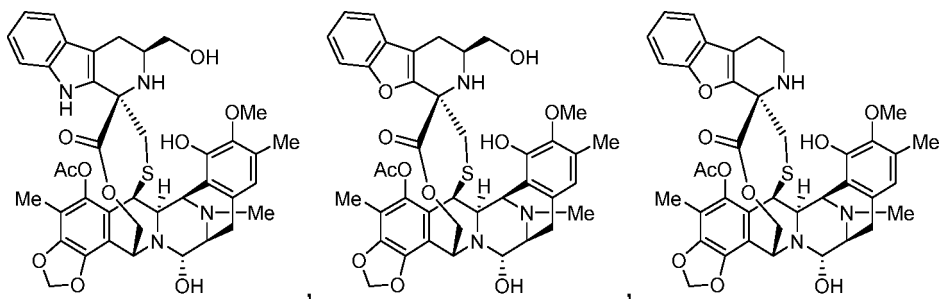
ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

preferencialmente da fórmula:



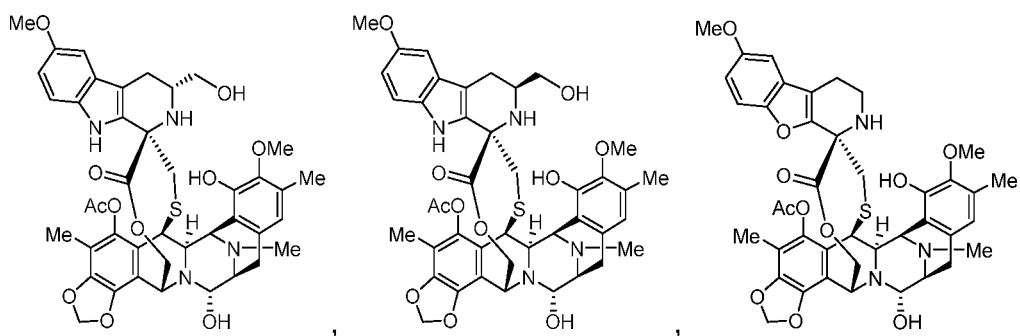
ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0855] 53. O composto, de acordo com a cláusula 43, da fórmula:

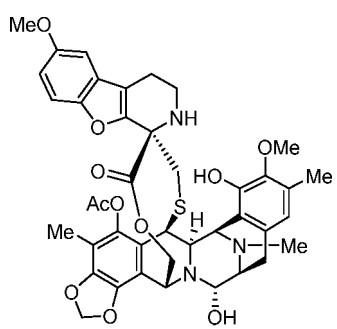


ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0856] 54. O composto, de acordo com a cláusula 45, da fórmula:



ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;
preferencialmente da fórmula:



ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0857] 55. Uma composição farmacêutica que compreende um composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 43 a 53, ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e um carreador farmacêuticamente aceitável.

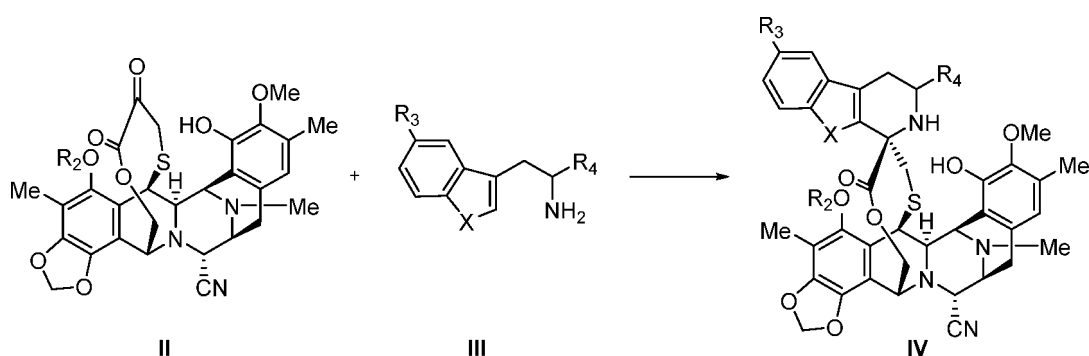
[0858] 56. Um composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 43 a 54, ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição, de acordo com a cláusula 55, para uso como um medicamento; ou

um composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 43 a 54, ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição de acordo com a cláusula 55, para uso no tratamento de câncer; preferencialmente em que o câncer é selecionado a partir de câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de pulmão de células pequenas, câncer de cólon, câncer de mama, câncer de pâncreas, sarcoma, câncer de ovário, e câncer gástrico; ainda mais preferencialmente em que o câncer é se-

leccionado a partir de câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de pulmão de células pequenas, câncer de mama, carcinoma de pâncreas e câncer colorretal.

[0859] 57. Um processo para obter um composto da fórmula I, como definido na cláusula 43, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

que compreende a etapa de reagir um composto da fórmula II com um composto da fórmula III para produzir um composto da fórmula IV:



em que:

X é -NH- ou -O-;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de hidrogênio, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

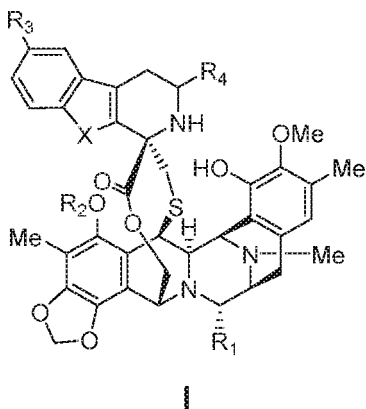
Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino;

desde que, quando R_4 para hidrogênio, então X é -O-;

em que o processo compreende opcionalmente a etapa adicional de substituir o grupo ciano no composto da fórmula IV por um grupo hidróxi para produzir um composto da fórmula I, ou IA ou IB em que R_1 é OH.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado por ser da fórmula I, ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo;



em que:

X é -NH- ou -O-;

R_1 é -OH ou -CN;

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$.

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$;

R₄ é selecionado a partir de hidrogênio, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

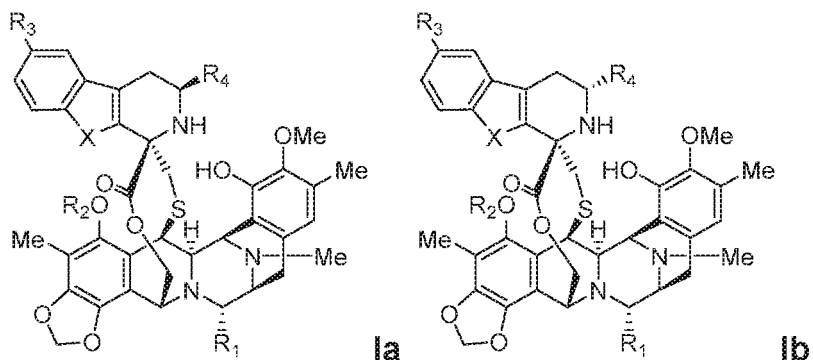
R^o é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino;

desde que, quando R_4 para hidrogênio, então X é $-O-$.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser selecionado a partir da fórmula Ia ou Ib, ou um éster ou

sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado pelo fato de que X é -NH-**.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado pelo fato de que X é -O-**.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado pelo fato de que R₄ é selecionado a partir**

de $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, e $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ em que R^c é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila substituída ou não substituída.

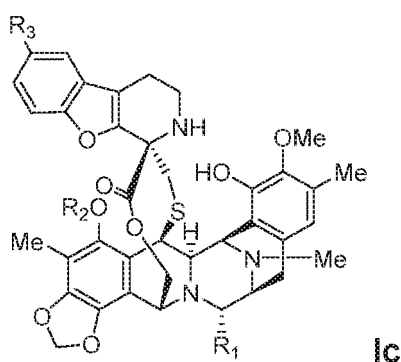
6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado pelo** fato de que R^c é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^c é metila.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou 3 quando dependente da reivindicação 1, ou 4 quando dependente da reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que R_4 é H, $-\text{CH}_2\text{OH}$ ou $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado pelo** fato de que R_4 é $-\text{CH}_2\text{OH}$.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado pelo** fato de que R_4 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ser da fórmula Ic ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo



em que:

R_1 é $-\text{OH}$ ou $-\text{CN}$;

R_2 é um grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-\text{OR}^b$;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C_1-C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2-C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2-C_{12} alquinila substituída ou não substituída; e

R^b é selecionado a partir de C_1-C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2-C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2-C_{12} alquinila substituída ou não substituída.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado pelo fato de que** R_1 é -OH.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado pelo fato de que** R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ em que R^a é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, sec-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado pelo fato de que** R_2 é acetila.

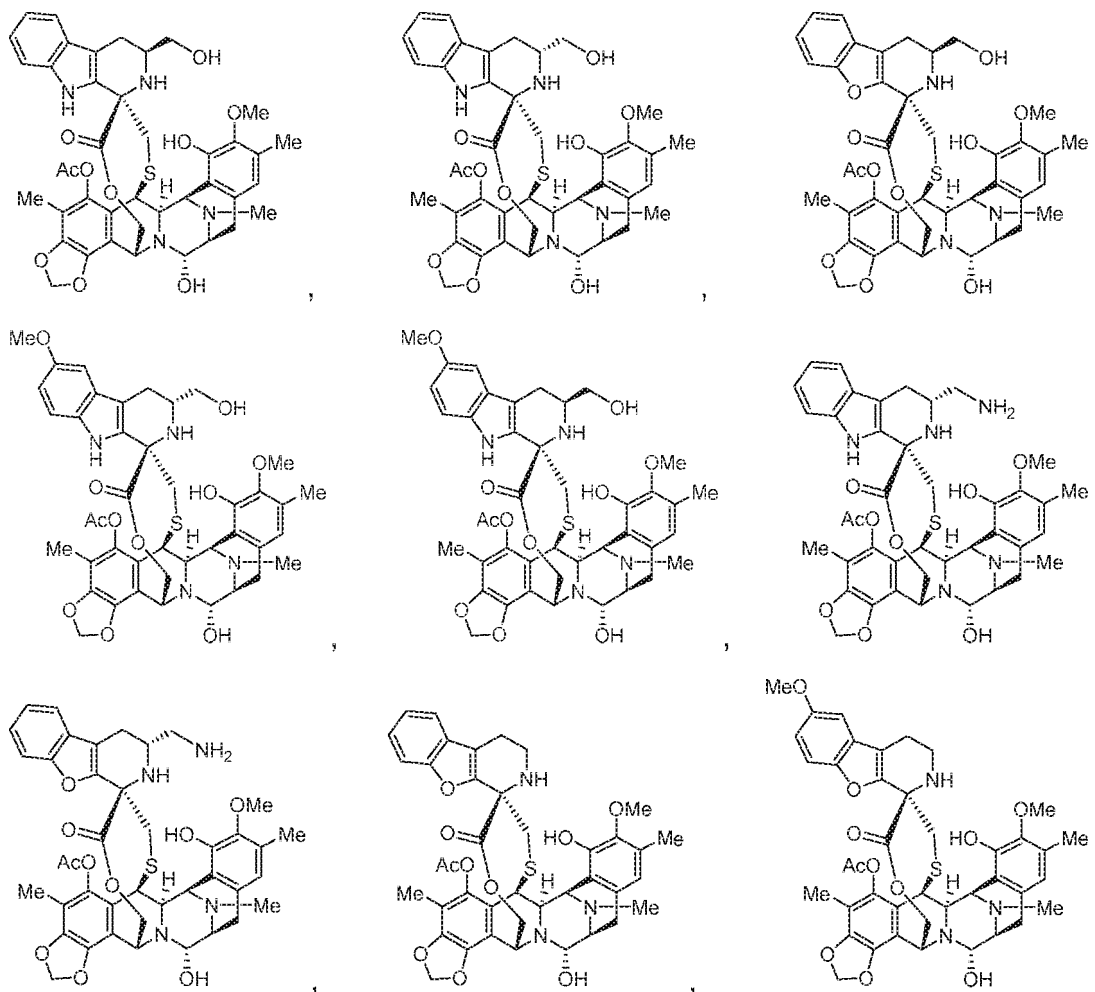
14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizado pelo fato de que** R_3 é hidrogênio ou $-OR^b$ em que R^b é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, sec-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída.

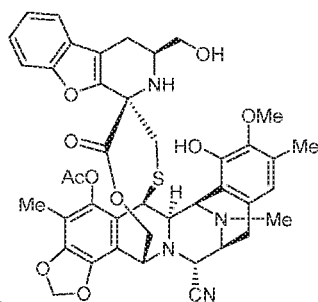
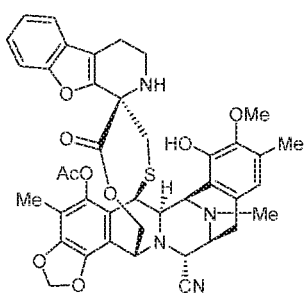
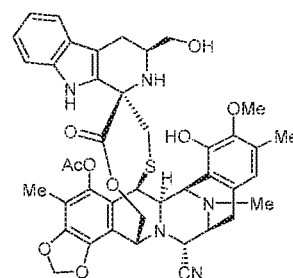
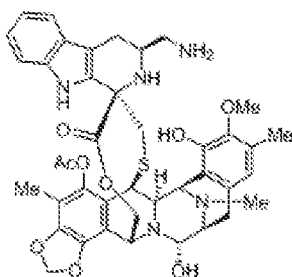
15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado pelo fato de que** R_3 é hidrogênio.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado pelo fato de que** R_3 é $-OR^b$ em que R^b é C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado pelo fato de que** R_3 é metóxi.

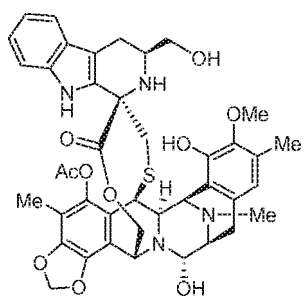
18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por ser da fórmula:**





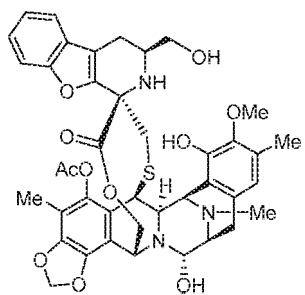
ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser da fórmula:



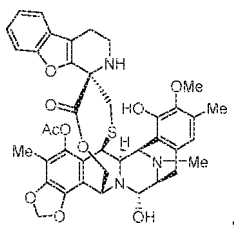
ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser da fórmula:



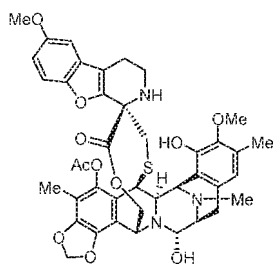
ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser da fórmula:



ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

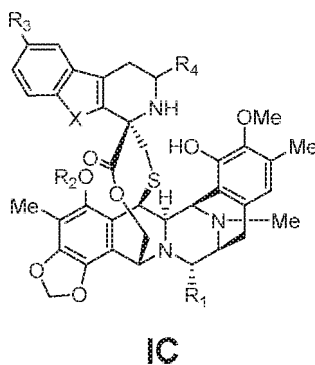
22. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por ser da fórmula:**



ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

23. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, **caracterizado pelo fato de que o sal é selecionado a partir de** cloridrato, bromidrato, iodidrato, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanossulfonato, *p*-toluenossulfonato, sódio, potássio, cálcio, amônio, etilenodiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenoetanolamina, trietanolamina e aminoácidos básicos.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por ser da fórmula IC**, ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



em que:

X é -NH-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

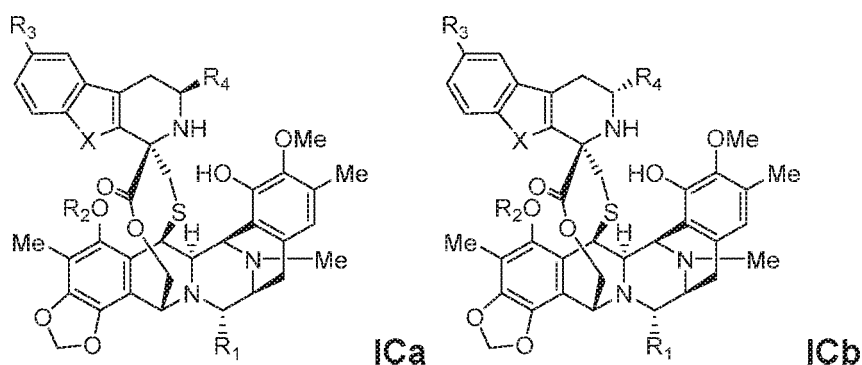
R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e
Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** por ser selecionado a partir da fórmula ICa ou ICb, ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



em que:

X é -NH-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

R_4 é selecionado a partir de $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, e $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquila substituída ou não substituída, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenila substituída ou não substituída e $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquila substituída ou não substituída, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenila substituída ou não substituída e $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquila substituída ou não substituída, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenila substituída ou não substituída e $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 24 ou 25, **caracterizado pelo fato de que** R_4 é selecionado a partir de $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, e $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ em que R^c é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila substituída ou não substituída.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado pelo fato de que** R^c é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^c é metila.

28. Composto, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado pelo fato de que** R_4 é $-\text{CH}_2\text{OH}$ ou $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado pelo fato de que** R_4 é $-\text{CH}_2\text{OH}$.

30. Composto, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado pelo fato de que** R_4 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

31. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 24 a 30, **caracterizado pelo fato** de que R_1 é -OH.

32. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 31, **caracterizado pelo fato** de que R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ em que R^a é C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, sec-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída.

33. Composto, de acordo com a reivindicação 32, **caracterizado pelo fato** de que R_2 é acetila.

34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 33, **caracterizado pelo fato** de que R_3 é hidrogênio ou $-OR^b$ em que R^b é C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, sec-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída.

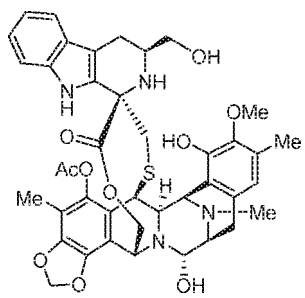
35. Composto, de acordo com a reivindicação 34, **caracterizado pelo fato** de que R_3 é hidrogênio.

36. Composto, de acordo com a reivindicação 34, **caracterizado pelo fato** de que R_3 é $-OR^b$ em que R^b é C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, sec-butila substituída ou não substituída.

tuída e *terc*-butila substituída ou não substituída.

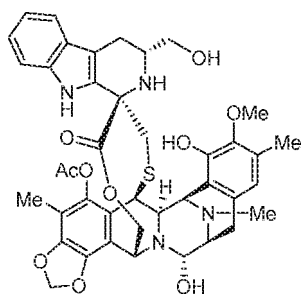
37. Composto, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que R_3 é metóxi.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por ser da fórmula:



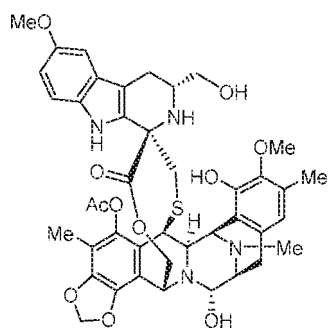
ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

39. Composto, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por ser da fórmula:



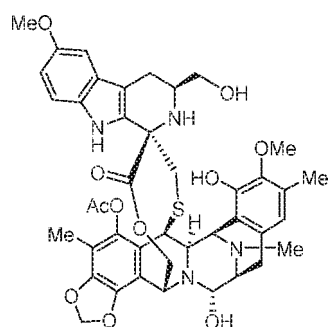
ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

40. Composto, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por ser da fórmula:



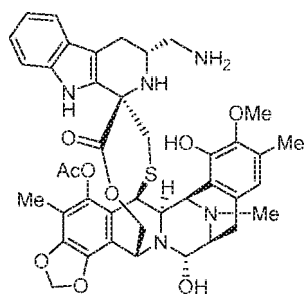
ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

41. Composto, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por ser da fórmula:



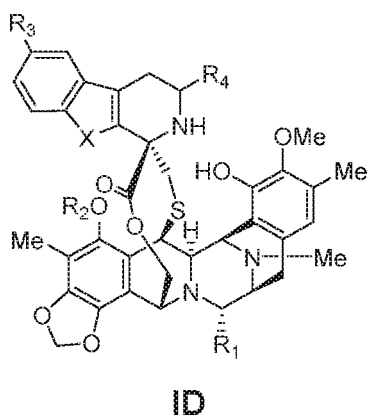
ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

42. Composto, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por ser da fórmula:



ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

43. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser da fórmula ID, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

X é -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de hidrogênio, -CH₂OH, -CH₂O-
(C=O)R^C, -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

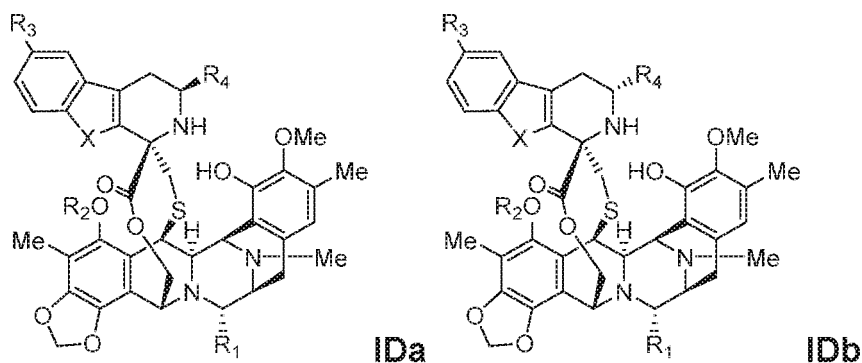
R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

44. Composto, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado por ser selecionado a partir da fórmula IDa ou IDb, ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



em que:

$$X \in \mathcal{O}_n;$$

R_1 é -OH ou -CN:

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$.

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substitu-

ída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

45. Composto, de acordo com a reivindicação 43 ou 44, **caracterizado pelo fato de que** R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂O(C=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} em que R^c é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída.

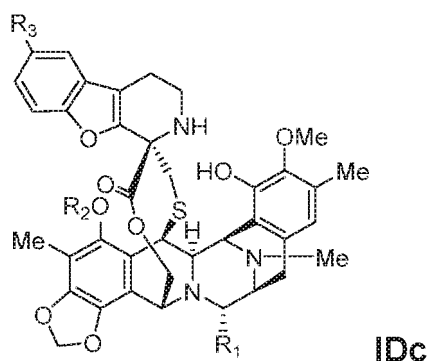
46. Composto, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado pelo fato de que** R^c é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^c é metila.

47. Composto, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizado pelo fato de que** R₄ é H, -CH₂OH ou -CH₂NH₂.

48. Composto, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado pelo fato de que** R₄ é -CH₂OH.

49. Composto, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado pelo fato de que** R₄ é -CH₂NH₂.

50. Composto, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizado por ser da fórmula IDc** ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo



em que:

R_1 é -OH ou -CN;

R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$;

R_3 é hidrogênio ou um grupo $-OR^b$;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C_1 - C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2 - C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2 - C_{12} alquinila substituída ou não substituída; e

R^b é selecionado a partir de C_1 - C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2 - C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2 - C_{12} alquinila substituída ou não substituída.

51. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 a 50, **caracterizado pelo fato de que** R_1 é -OH.

52. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 a 51, **caracterizado pelo fato de que** R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ em que R^a é C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída.

53. Composto, de acordo com a reivindicação 52, **caracterizado pelo fato de que** R_2 é acetila.

54. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações

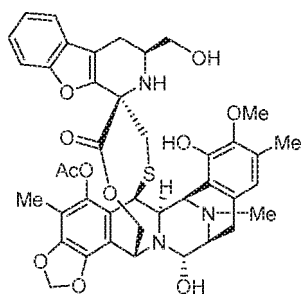
ções 43 a 53, caracterizado pelo fato de que R_3 é hidrogênio ou $-OR^b$ em que R^b é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, sec-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída.

55. Composto, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que R_3 é hidrogênio.

56. Composto, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que R_3 é $-OR^b$ em que R^b é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, sec-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída.

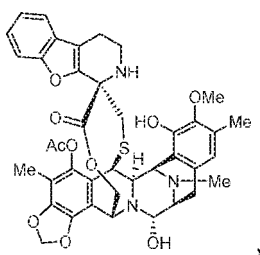
57. Composto, de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que R_3 é metóxi.

58. Composto, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado por ser da fórmula:



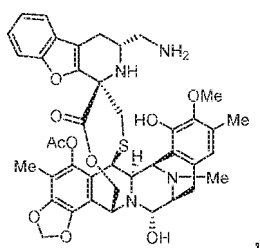
ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

59. Composto, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado por ser da fórmula:



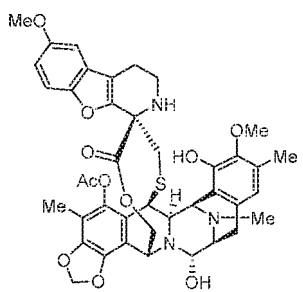
ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

60. Composto, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado por ser da fórmula:



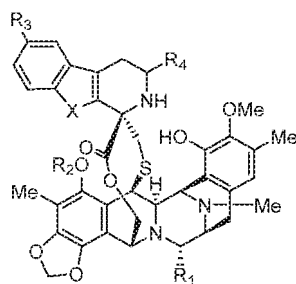
ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

61. Composto, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado por ser da fórmula:



ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

62. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser da fórmula IE, ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo:



IE

em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

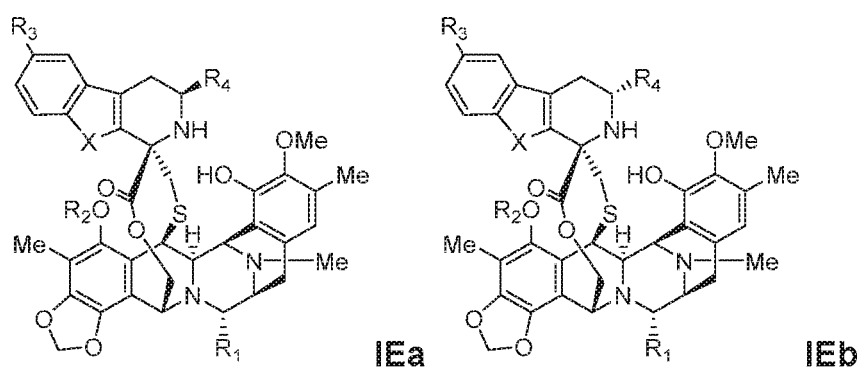
R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

63. Composto, de acordo com a reivindicação 62, caracterizado por ser selecionado a partir da fórmula IEa ou IEb, ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída

ída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

64. Composto, de acordo com a reivindicação 62 ou 63, **caracterizado pelo fato de que X é -NH-**.

65. Composto, de acordo com a reivindicação 62 ou 63, **caracterizado pelo fato de que X é -O-**.

66. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 62 a 65, **caracterizado pelo fato de que R₄ é -CH₂NH₂.**

67. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 62 a 66, **caracterizado pelo fato de que R₁ é -OH.**

68. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 62 a 67, **caracterizado pelo fato de que R₂ é um grupo -C(=O)R^a em que R^a é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída.**

69. Composto, de acordo com a reivindicação 68, **caracterizado pelo fato de que R₂ é acetila.**

70. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 62 a 69, **caracterizado pelo fato de que R₃ é hidrogênio ou -OR^b em que R^b é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila**

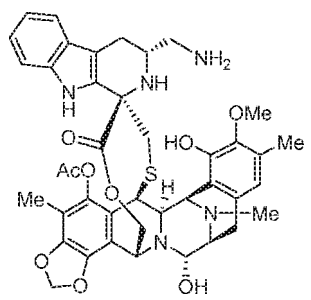
substituída ou não substituída, isobutílica substituída ou não substituída, *sec*-butílica substituída ou não substituída e *terc*-butílica substituída ou não substituída.

71. Composto, de acordo com a reivindicação 70, **caracterizado pelo fato de que** R_3 é hidrogênio.

72. Composto, de acordo com a reivindicação 70, **caracterizado pelo fato de que** R_3 é $-OR^b$ em que R^b é C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutílica substituída ou não substituída, *sec*-butílica substituída ou não substituída e *terc*-butílica substituída ou não substituída.

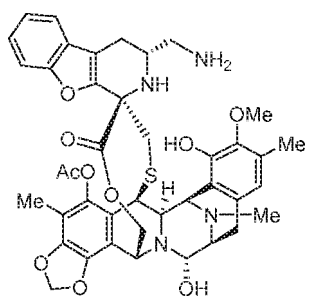
73. Composto, de acordo com a reivindicação 72, **caracterizado pelo fato de que** R_3 é metóxi.

74. Composto, de acordo com a reivindicação 62, **caracterizado por ser da fórmula:**



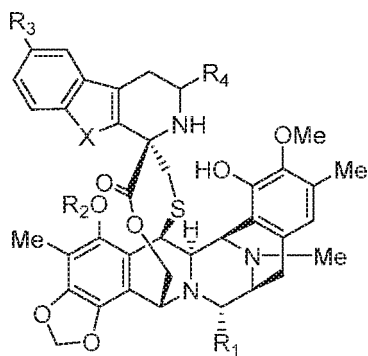
ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

75. Composto, de acordo com a reivindicação 62, **caracterizado por ser da fórmula:**



ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

76. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ser da fórmula **IA** ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



IA

em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio;

R₄ é selecionado a partir de hidrogênio, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

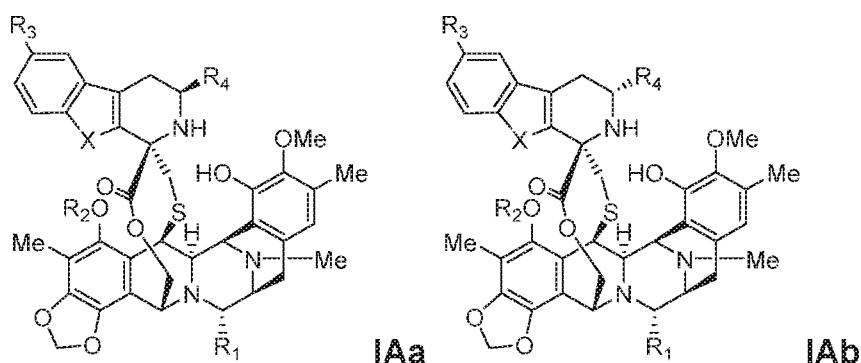
R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino;

desde que, quando R₄ para hidrogênio, então X é -O-.

77. Composto, de acordo com a reivindicação 76, **caracterizado** por ser selecionado a partir da fórmula **IAa** ou **IAb**, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

78. Composto, Composto, de acordo com a reivindicação 76 ou 77, **caracterizado pelo fato de que** X é -NH-.

79. Composto, Composto, de acordo com a reivindicação 76 ou 77, **caracterizado pelo fato de que** X é -O-.

80. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 76 a 79, **caracterizado pelo fato de que** R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂O(C=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH} em que R^c é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída.

81. Composto, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado pelo fato de que** R^c é selecionado a partir de metila substituída

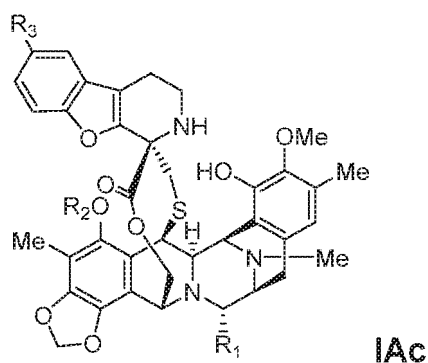
ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^c é metila.

82. Composto, de acordo com a reivindicação 76, ou 78 quando dependente da reivindicação 76, ou 79 quando dependente da reivindicação 76, **caracterizado pelo fato de que** R₄ é H, -CH₂OH ou -CH₂NH₂.

83. Composto, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado pelo fato de que** R₄ é -CH₂OH.

84. Composto, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado pelo fato de que** R₄ é -CH₂NH₂.

85. Composto, de acordo com a reivindicação 76, **caracterizado por ser da fórmula IAc** ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo



em que:

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída.

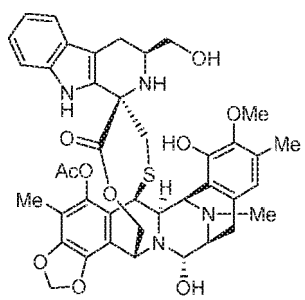
86. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 76 a 85, **caracterizado pelo fato de** que R_1 é -OH.

87. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 76 a 86, **caracterizado pelo fato de** que R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ em que R^a é C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, sec-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída.

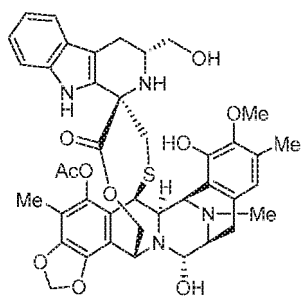
88. Composto, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo fato de** que R_2 é acetila.

89. Composto, de acordo com a reivindicação 76, **caracterizado por ser da fórmula:**



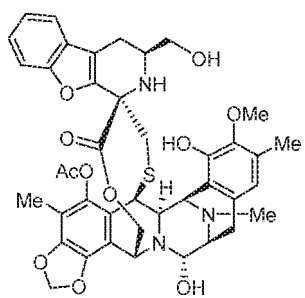
ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

90. Composto, de acordo com a reivindicação 76, **caracterizado por ser da fórmula:**



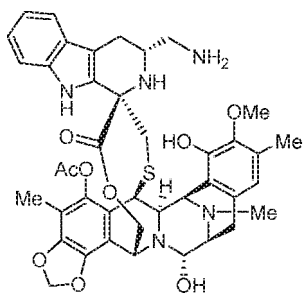
ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

91. Composto, de acordo com a reivindicação 76, **caracterizado por ser da fórmula:**



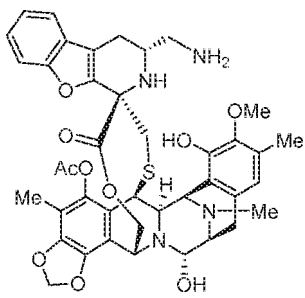
ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

92. Composto, de acordo com a reivindicação 76, caracterizado por ser da fórmula:



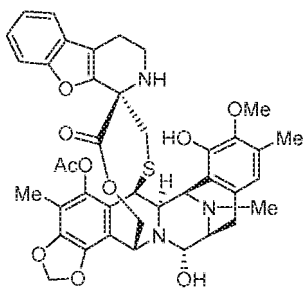
ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

93. Composto, de acordo com a reivindicação 76, caracterizado por ser da fórmula:



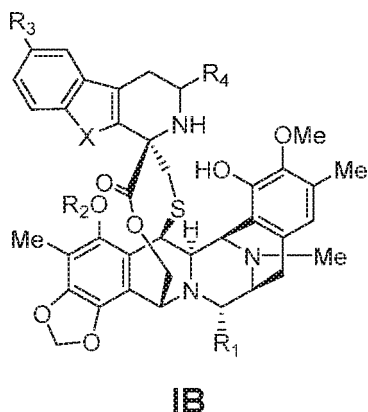
ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

94. Composto, de acordo com a reivindicação 76, caracterizado por ser da fórmula:



ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

95. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser da fórmula **IB** ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de hidrogênio, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

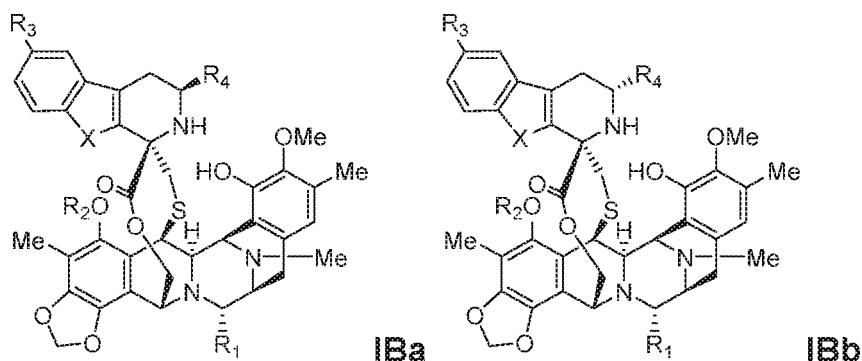
R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino;

desde que, quando R₄ para hidrogênio, então X é -O-.

96. Composto, de acordo com a reivindicação 95, caracte-

rizado por ser selecionado a partir da fórmula **IBa** ou **IBb**, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

X é -NH- ou -O-;

R₁ é -OH ou -CN;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂, e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino.

97. Composto, de acordo com a reivindicação 95 ou 96, **caracterizado pelo fato de que X é -NH-**.

98. Composto, de acordo com a reivindicação 95 ou 96, **caracterizado pelo fato de que X é -O-**.

99. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 95 a 98, **caracterizado pelo fato de** que R_4 é selecionado a partir de $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, e $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ em que R^c é substituída ou não substituída $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil.

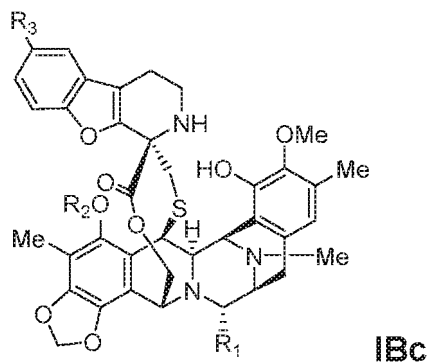
100. Composto, de acordo com a reivindicação 99, **caracterizado pelo fato de** que R^c é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, sec-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^c é metila.

101. Composto, de acordo com a reivindicação 95, ou 97 quando dependente da reivindicação 95, ou 98 quando dependente da reivindicação 95, **caracterizado pelo fato de** que R_4 é H, $-\text{CH}_2\text{OH}$ ou $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

102. Composto, de acordo com a reivindicação 99, **caracterizado pelo fato de** que R_4 é $-\text{CH}_2\text{OH}$.

103. Composto, de acordo com a reivindicação 99, **caracterizado pelo fato de** que R_4 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

104. Composto, de acordo com a reivindicação 95, **caracterizado por ser** da fórmula **IBc** ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo



em que:

R_1 é $-\text{OH}$ ou $-\text{CN}$;

R_2 é um grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$;

R_3 é um grupo $-OR^b$;

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C_1-C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2-C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2-C_{12} alquinila substituída ou não substituída; e

R^b é selecionado a partir de C_1-C_{12} alquila substituída ou não substituída, C_2-C_{12} alquenila substituída ou não substituída e C_2-C_{12} alquinila substituída ou não substituída.

105. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 95 a 104, **caracterizado pelo fato de que** R_1 é $-OH$.

106. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 95 a 105, **caracterizado pelo fato de que** R_2 é um grupo $-C(=O)R^a$ em que R^a é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^a é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída.

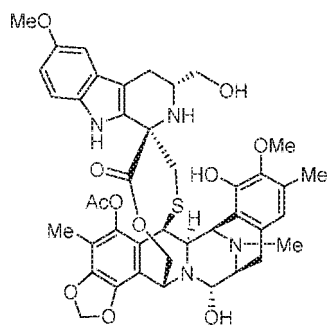
107. Composto, de acordo com a reivindicação 106, **caracterizado pelo fato de que** R_2 é acetila.

108. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 95 a 107, **caracterizado pelo fato de que** R_3 é $-OR^b$ em que R^b é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituída; preferencialmente em que R^b é selecionado a partir de metila substituída ou não substituída, etila substituída ou não substituída, *n*-propila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída, *n*-butila substituída ou não substituída, isobutila substituída ou não substituída, *sec*-butila substituída ou não substituída e *terc*-butila substituída ou não substituída.

109. Composto, de acordo com a reivindicação 108, **carac-**

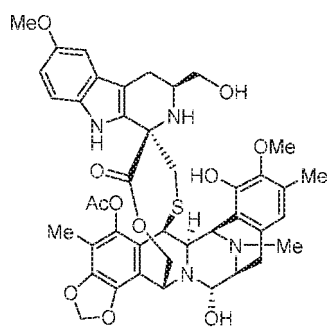
terizado pelo fato de que R_3 é metóxi.

110. Composto, de acordo com a reivindicação 95, **caracterizado por ser da fórmula:**



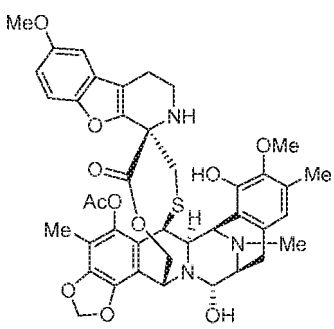
ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

111. Composto, de acordo com a reivindicação 95, **caracterizado por ser da fórmula:**



ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

112. Composto, de acordo com a reivindicação 95, **caracterizado por ser da fórmula:**



ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

113. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 112, **caracterizado pelo fato de que o sal é selecionado a partir de cloridrato, bromidrato, iodidrato, sulfato, nitrato, fosfato, ace-**

tato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanossulfonato, *p*-toluenossulfonato, sódio, potássio, cálcio, amônio, etilenodiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenetanolamina, trietanolamina e aminoácidos básicos.

114. Composição farmacêutica **caracterizada por** compreender um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 113, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um carreador farmaceuticamente aceitável.

115. Forma de dosagem **caracterizada por** compreender uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 114.

116. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 113, ou éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou composição de acordo com a reivindicação 114, ou forma de dosagem de acordo com a reivindicação 115, **caracterizados por** serem para uso como um medicamento.

117. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 113, ou éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou composição de acordo com a reivindicação 114, ou forma de dosagem de acordo com a reivindicação 115, **caracterizados por** serem para uso no tratamento de câncer.

118. Composto, composição ou forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 117, **caracterizados pelo** fato de que câncer é selecionado a partir de câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de pulmão de células pequenas, câncer de cólon, câncer de mama, câncer de pâncreas, sarcoma, câncer de ovário, câncer de próstata e câncer gástrico.

119. Composto, composição ou forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 118, **caracterizados pelo** fato de que o câncer é selecionado a partir de câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de pulmão de células

pequenas, câncer de mama, câncer de pâncreas e câncer colorretal.

120. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 113, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição como definida na reivindicação 114, ou uma forma de dosagem como definida na reivindicação 115, **caracterizado por** ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

121. Uso, de acordo com a reivindicação 120, **caracterizado pelo** fato de que o câncer é selecionado a partir de câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de pulmão de células pequenas, câncer de cólon, câncer de mama, câncer de pâncreas, sarcoma, câncer de ovário, câncer de próstata e câncer gástrico.

122. Uso, de acordo com a reivindicação 121, **caracterizado pelo** fato de que o câncer é selecionado a partir de câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de pulmão de células pequenas, câncer de mama, câncer de pâncreas e câncer colorretal.

123. Método de tratamento de câncer em um paciente em necessidade do mesmo **caracterizado por** compreender administrar ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 113, ou um éster ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição como definida na reivindicação 114, ou uma forma de dosagem como definida na reivindicação 115.

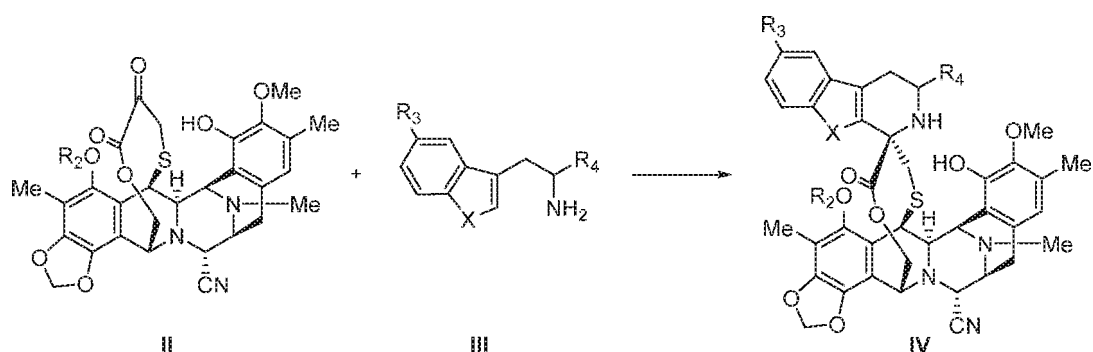
124. Método, de acordo com a reivindicação 123, **caracterizado pelo** fato de que o câncer é selecionado a partir de câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de pulmão de células pequenas, câncer de cólon, câncer de mama, câncer de pâncreas, sarcoma, câncer de ovário, câncer de próstata e

câncer gástrico.

125. Método, de acordo com a reivindicação 124, **caracterizado pelo** fato de que o câncer é selecionado a partir de câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de pulmão de células pequenas, câncer de mama, câncer de pâncreas e câncer colorretal.

126. Processo para obter um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 113, ou um éster ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, **caracterizado por:**

compreender a etapa de reagir um composto da fórmula II com um composto da fórmula III para produzir um composto da fórmula IV:



em que (quando permitido por possíveis grupos substituintes):

X é -NH- ou -O-;

R₂ é um grupo -C(=O)R^a;

R₃ é hidrogênio ou um grupo -OR^b;

R₄ é selecionado a partir de hidrogênio, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c e -CH₂NHProt^{NH};

R^a é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^b é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída;

R^c é selecionado a partir de C₁-C₁₂ alquila substituída ou

não substituída, C₂-C₁₂ alquenila substituída ou não substituída e C₂-C₁₂ alquinila substituída ou não substituída; e

Prot^{NH} é um grupo de proteção para amino;

desde que, quando R₄ para hidrogênio, então X é -O-.

127. Processo, de acordo com a reivindicação 126, **caracterizado** por compreender a etapa adicional de substituir o grupo ciano no composto da fórmula IV por um grupo hidróxi para produzir um composto da fórmula I, em que R₁ é OH.

128. Kit **caracterizado** por compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 113 e um carreador farmacologicamente aceitável.

129. Kit, de acordo com a reivindicação 128, **caracterizado** por compreender adicionalmente instruções para uso do composto no tratamento de câncer e, mais preferencialmente, um câncer selecionado a partir de câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e câncer de pulmão de células pequenas, câncer de cólon, câncer de mama, câncer de pâncreas, sarcoma, câncer de ovário, câncer de próstata e câncer gástrico.

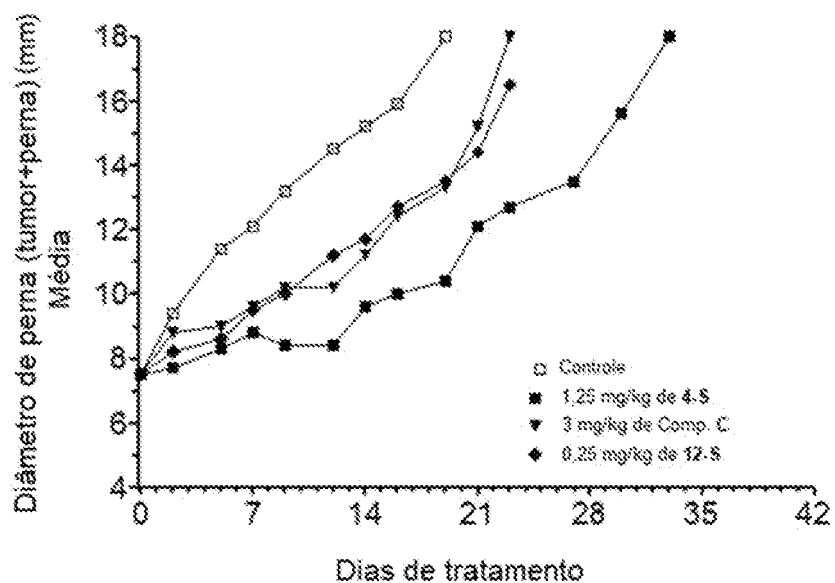


Figura 1

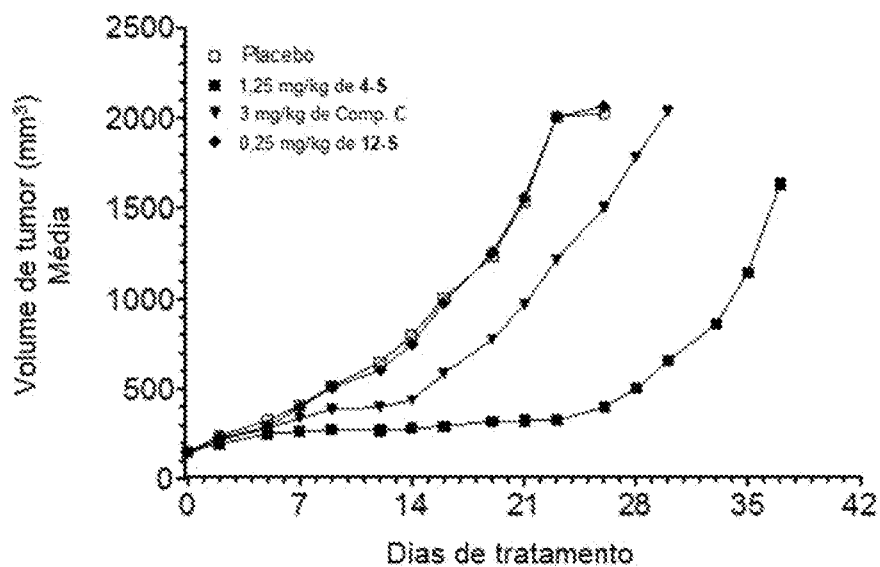


Figura 2

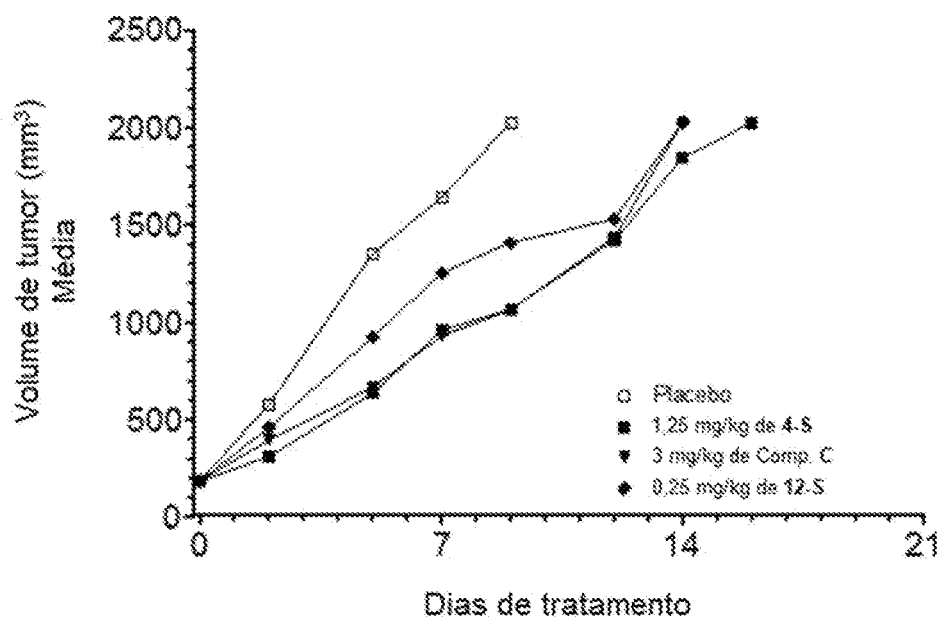


Figura 3

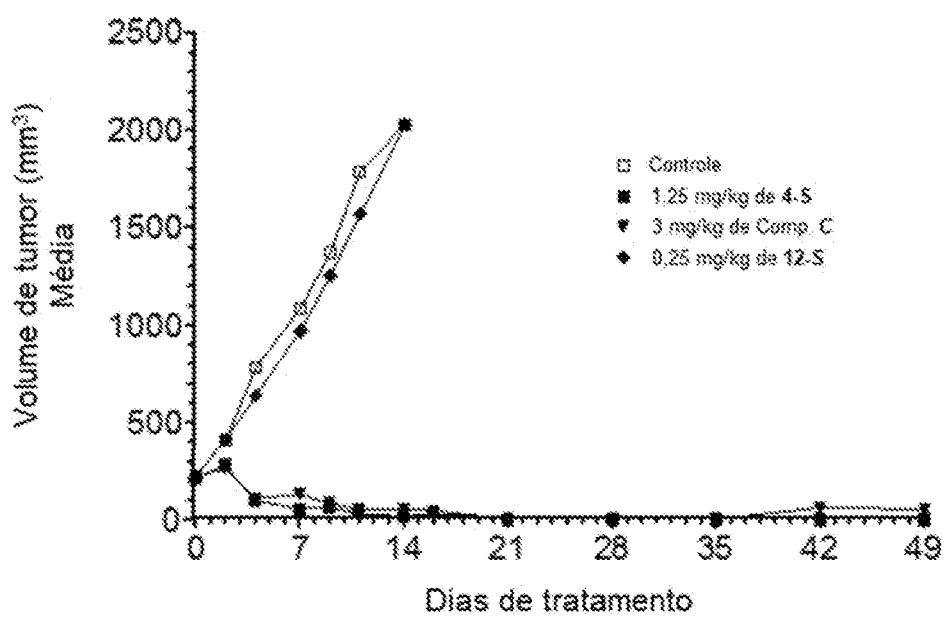


Figura 4

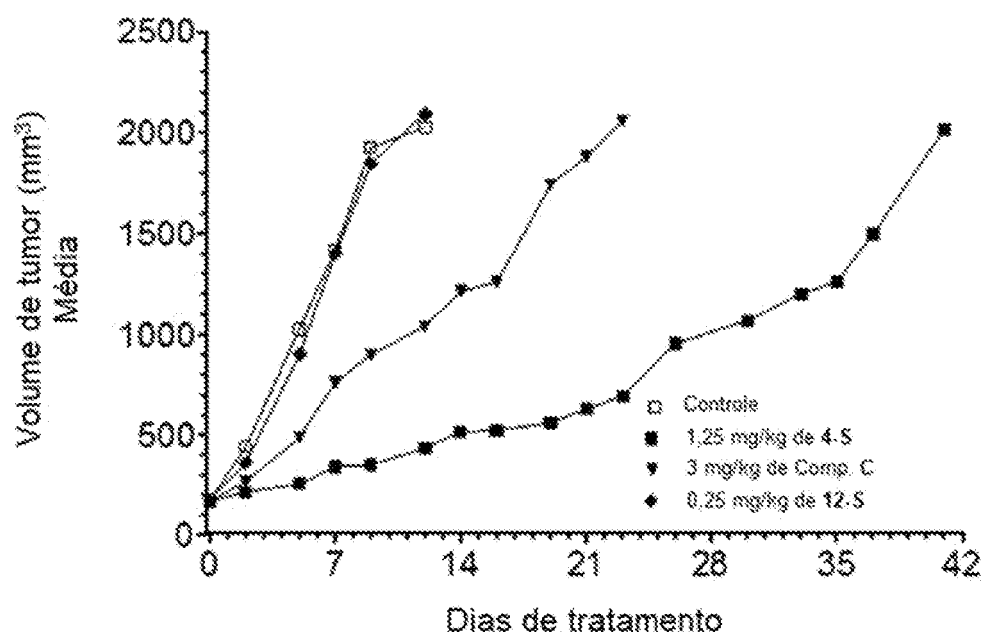


Figura 5

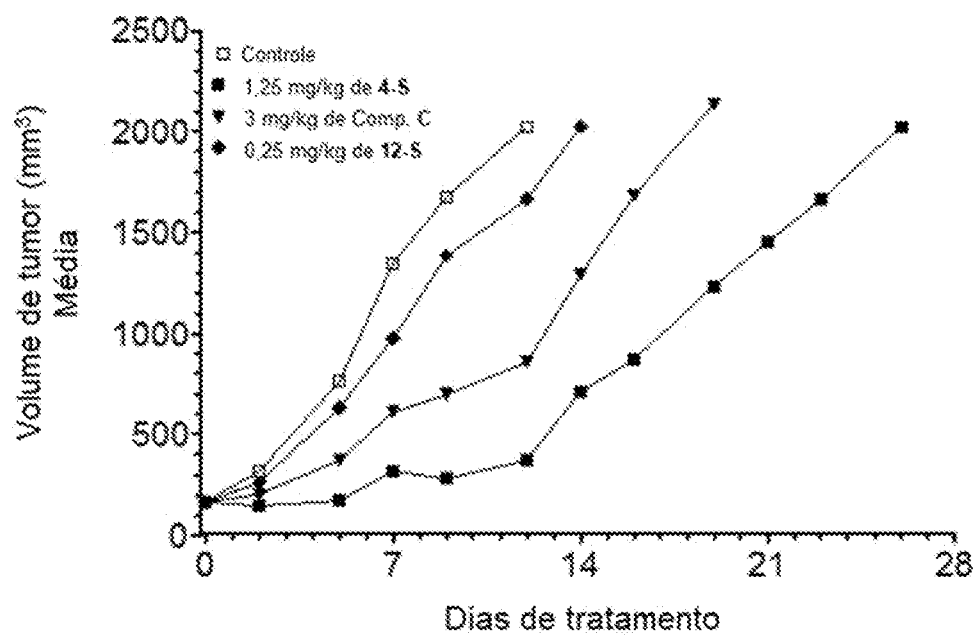


Figura 6

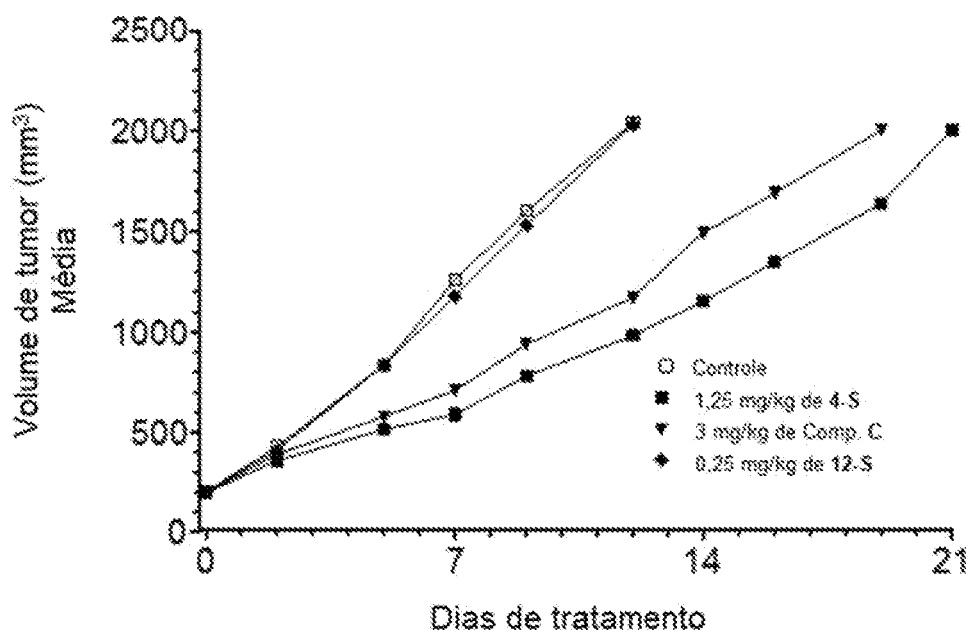


Figura 7

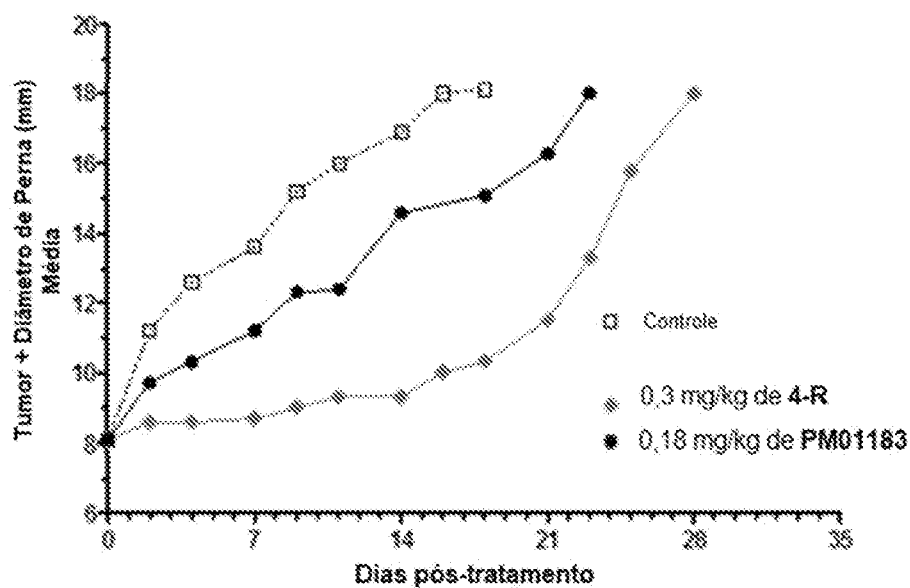


Figura 8

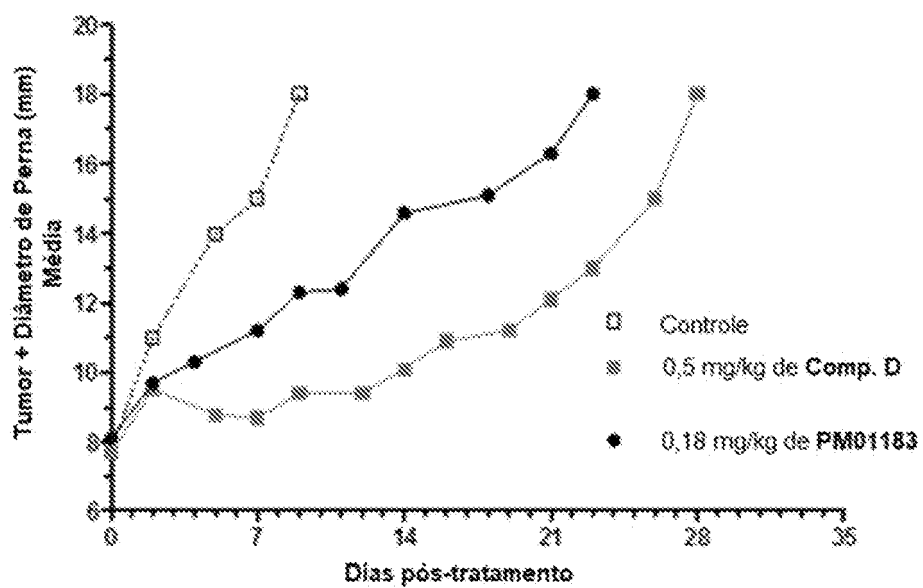


Figura 9

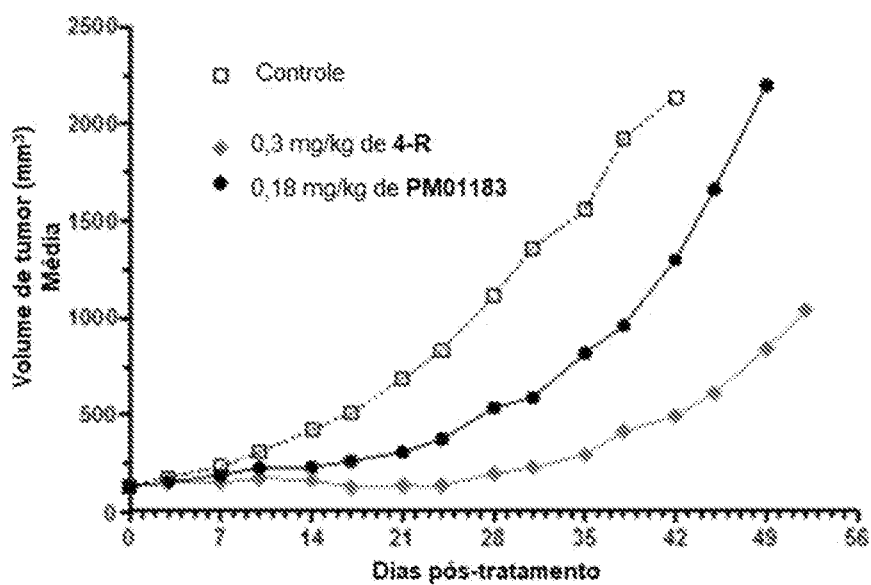


Figura 10

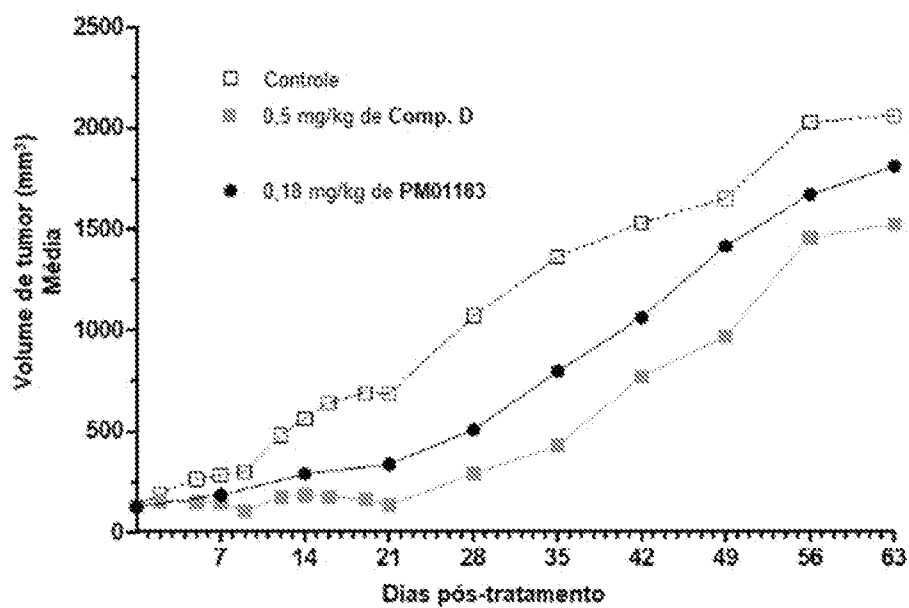


Figura 11

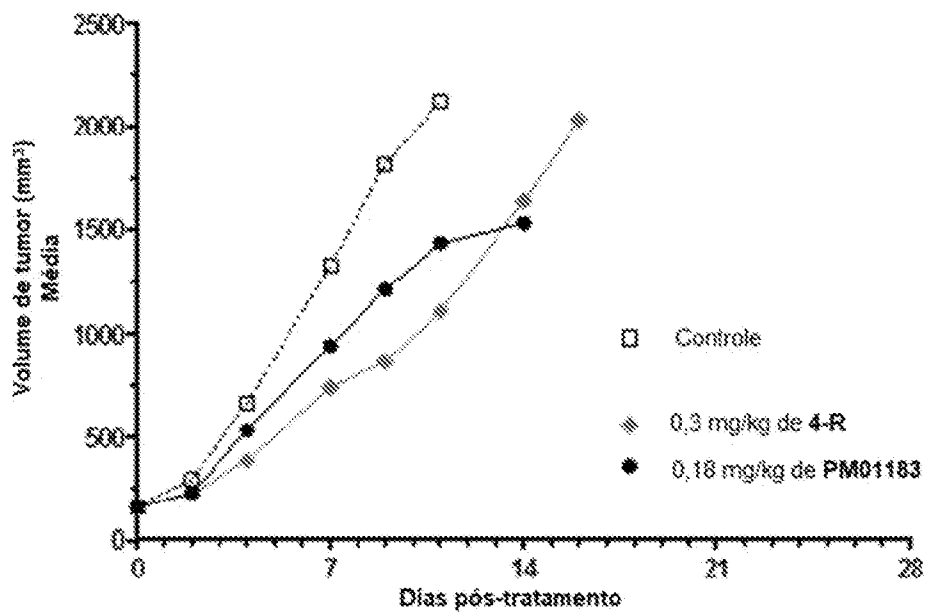


Figura 12

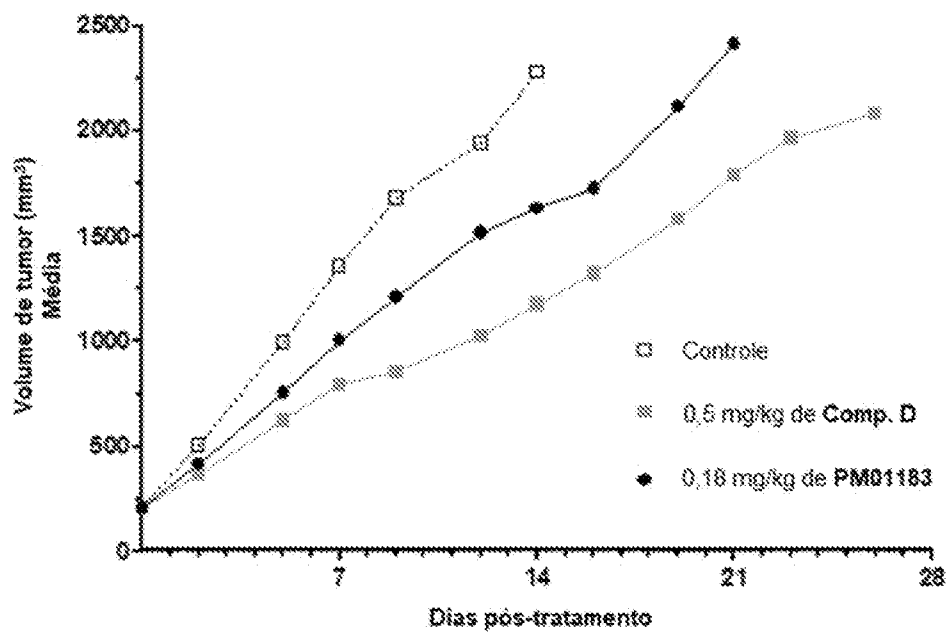


Figura 13

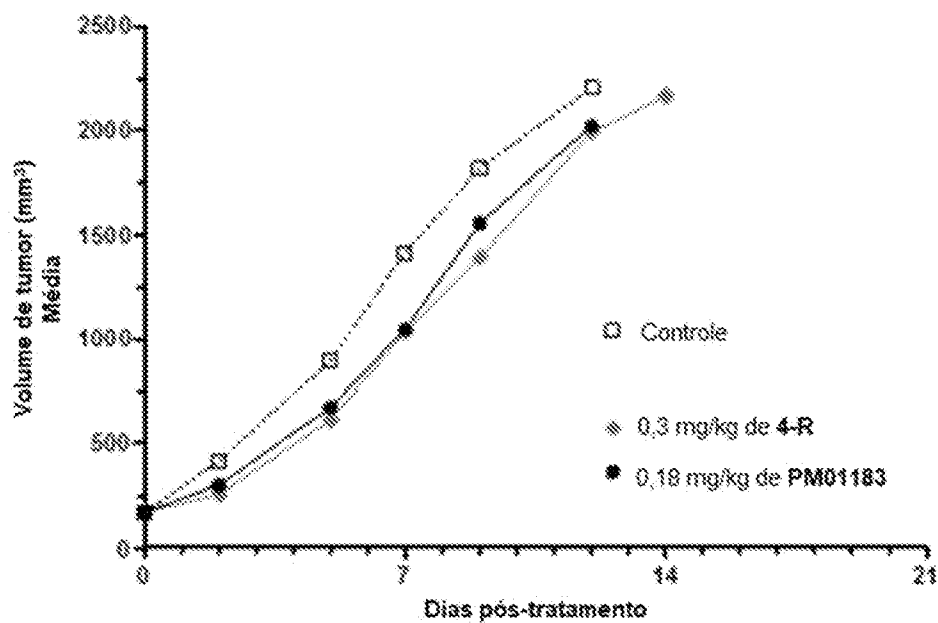


Figura 14

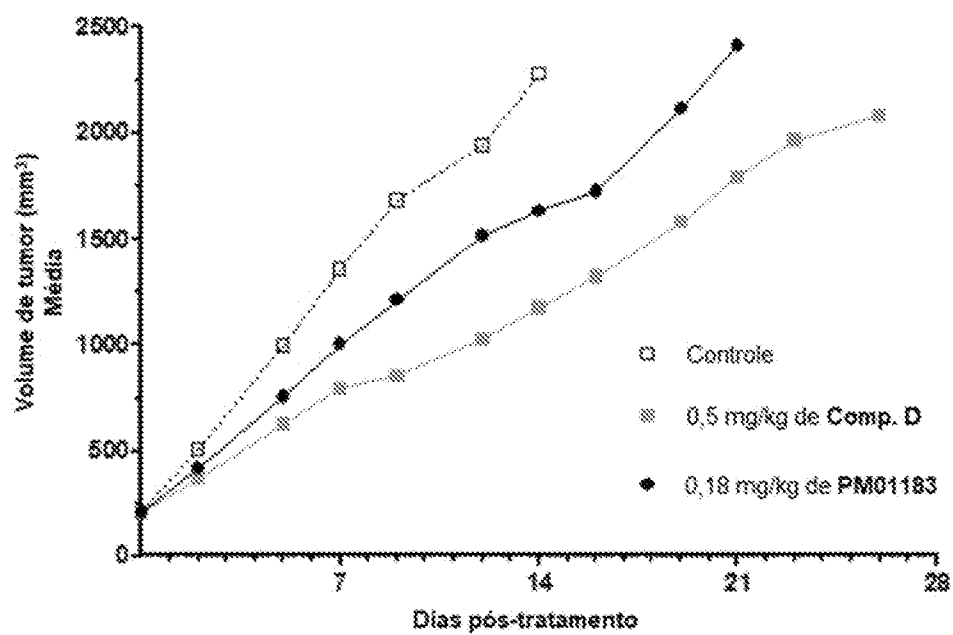


Figura 15

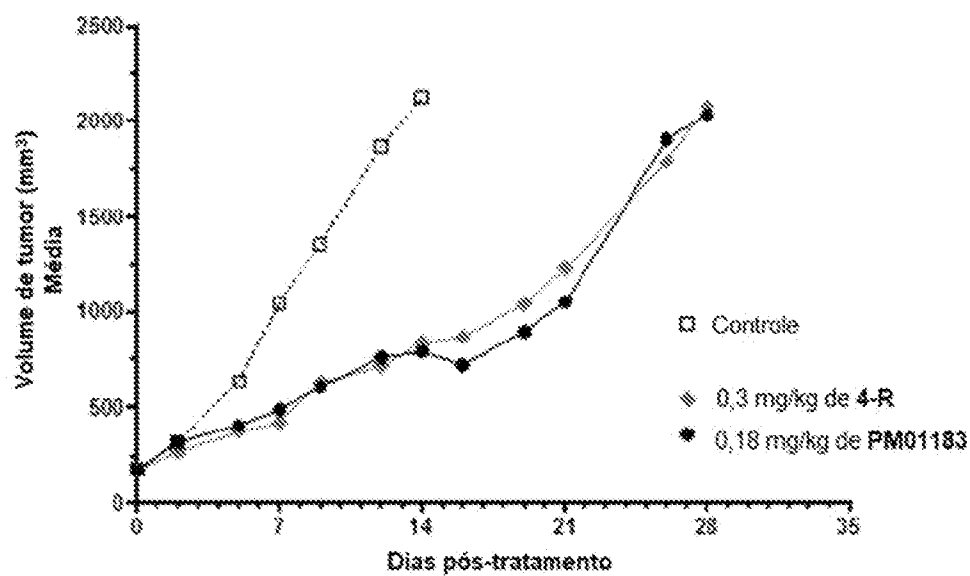


Figura 16

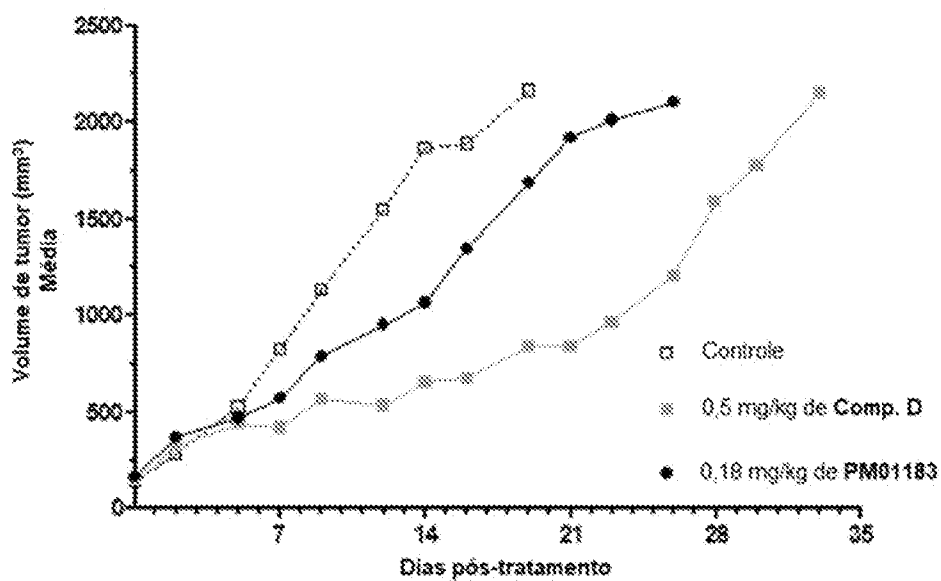


Figura 17

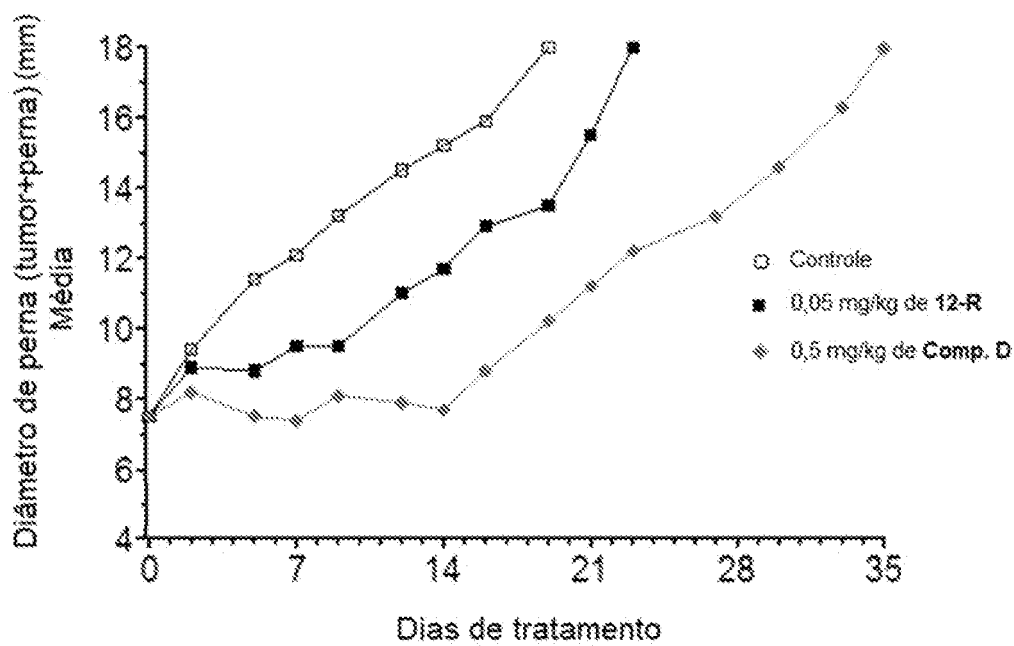


Figura 18

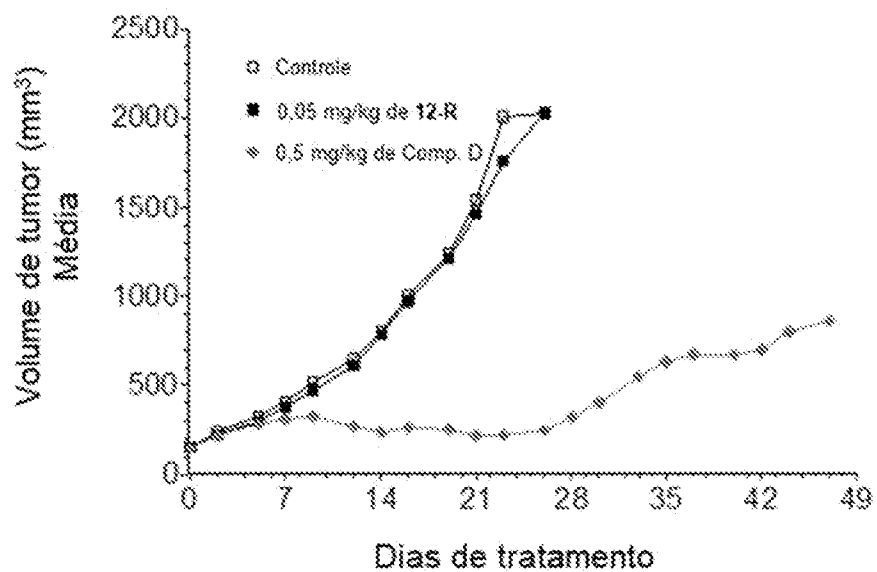


Figura 19

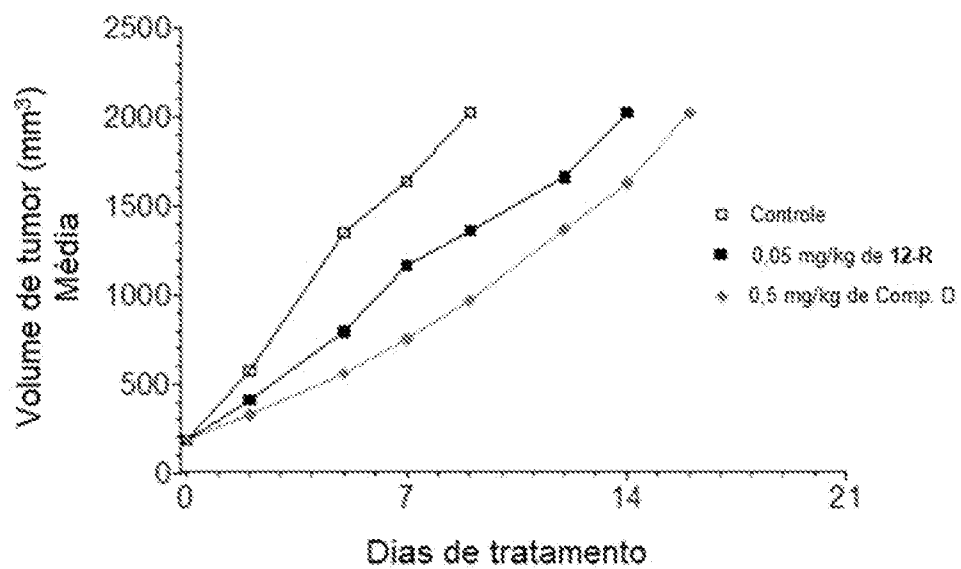


Figura 20

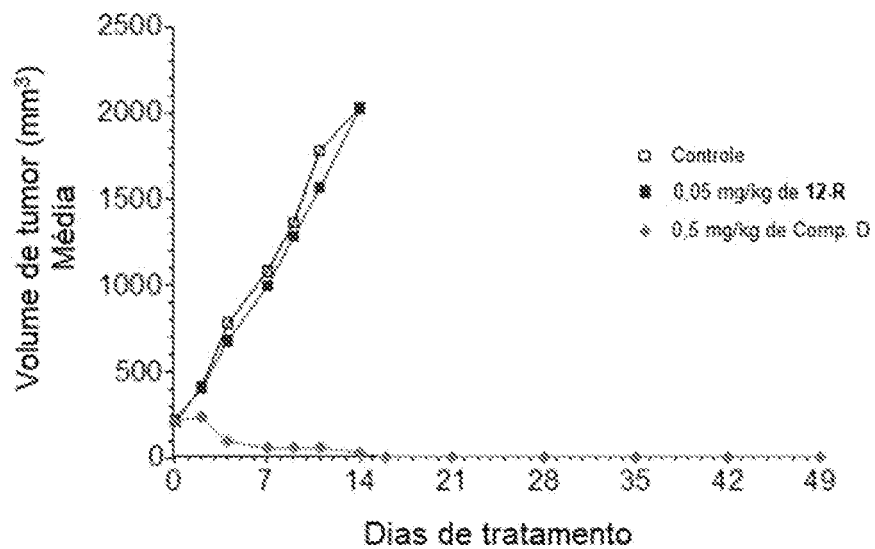


Figura 21

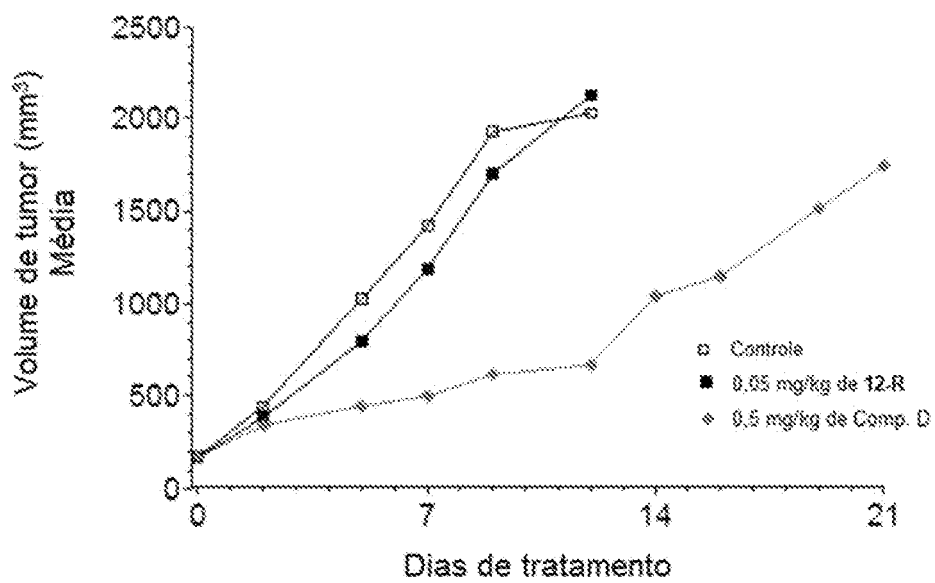


Figura 22

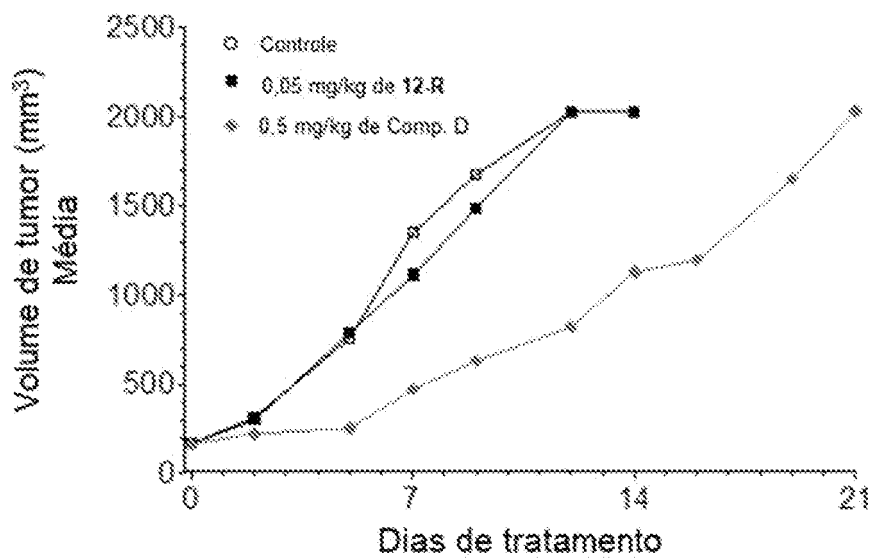


Figura 23

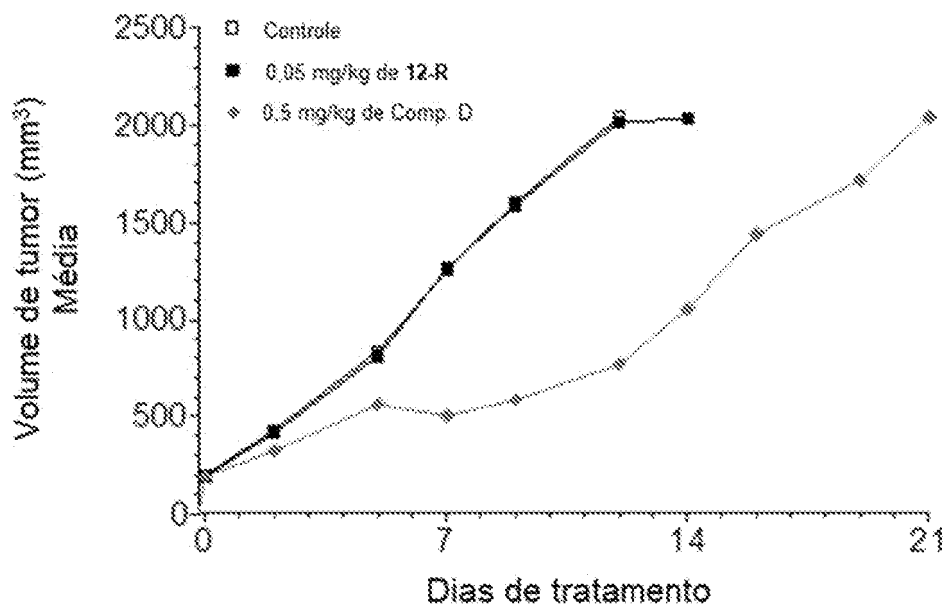


Figura 24

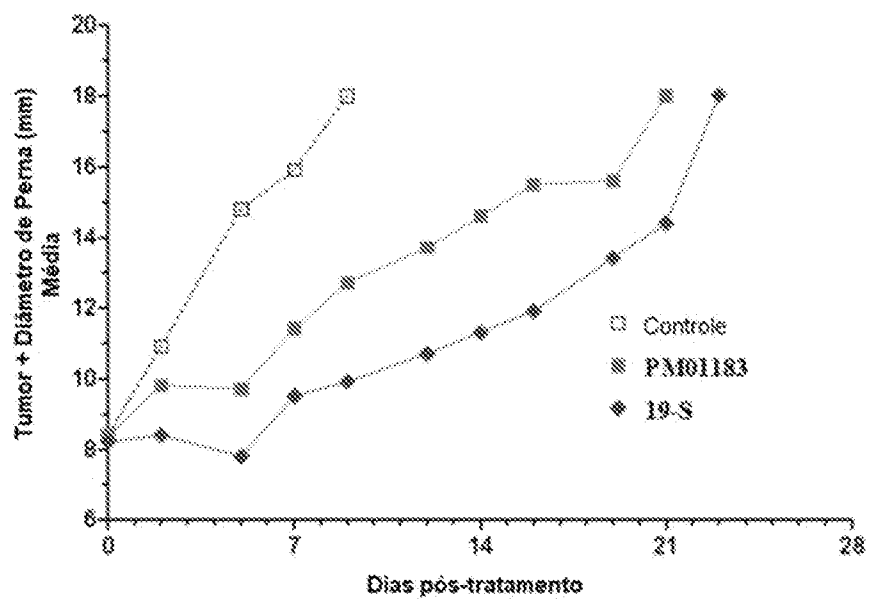


Figura 25

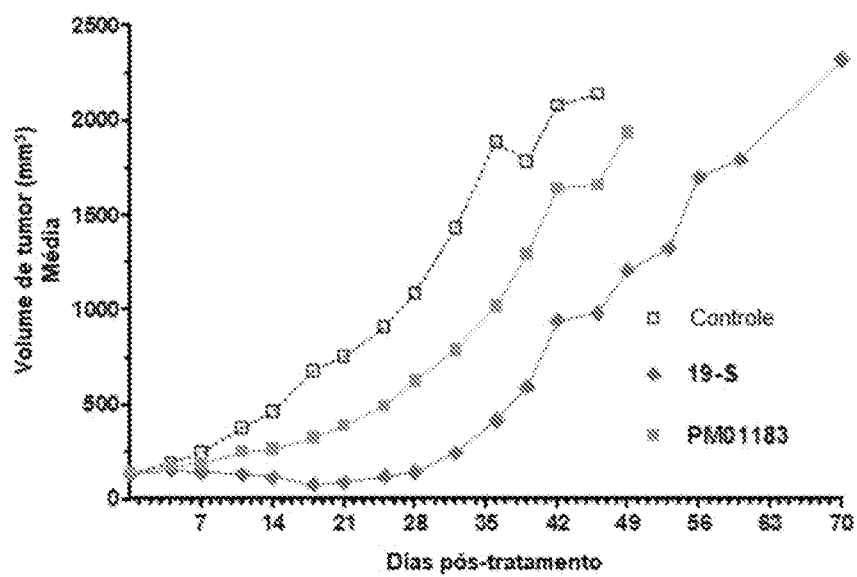


Figura 26

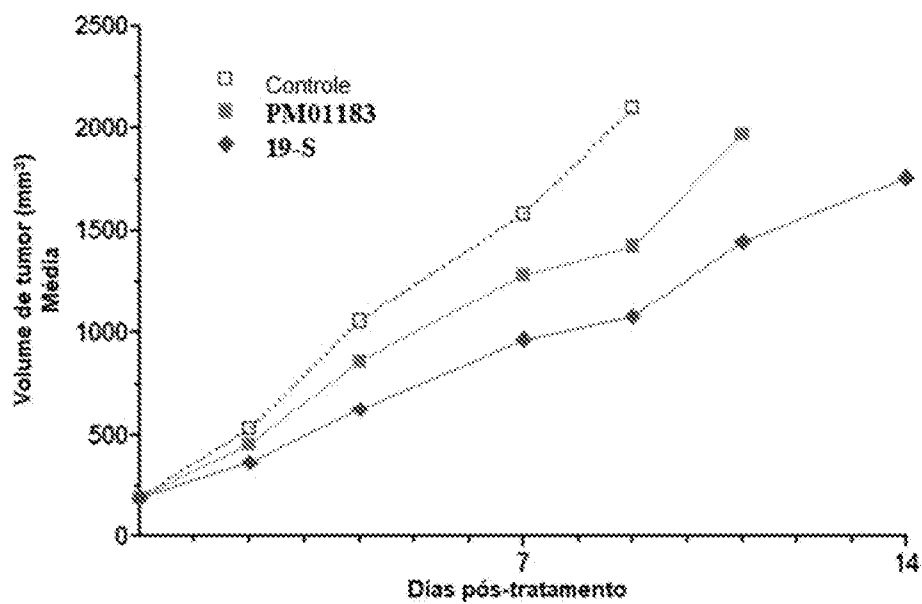


Figura 27

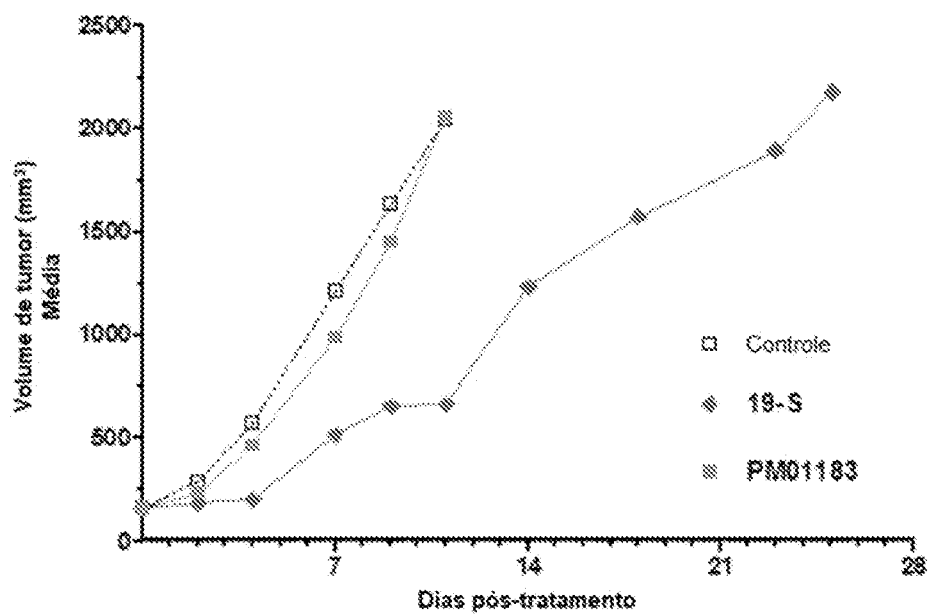


Figura 28

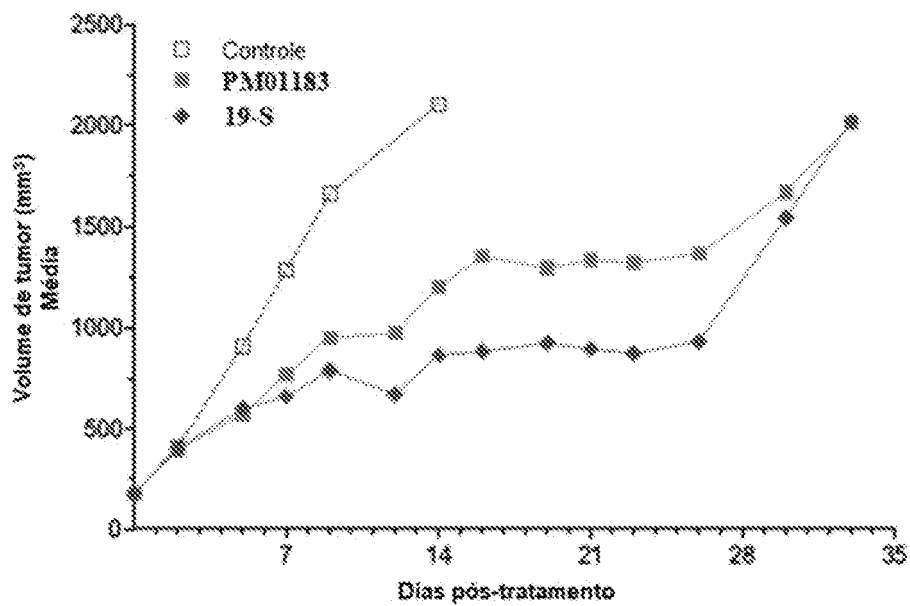


Figura 29

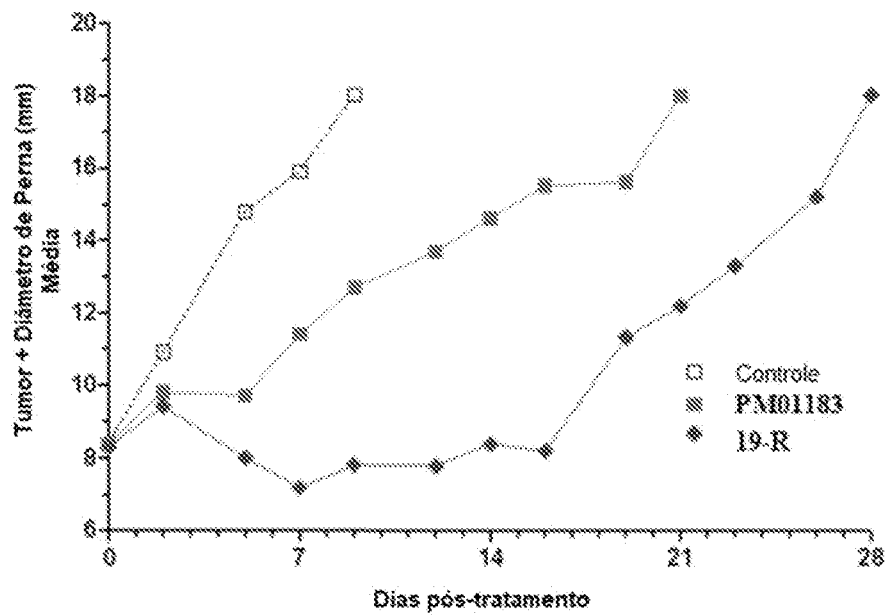


Figura 30

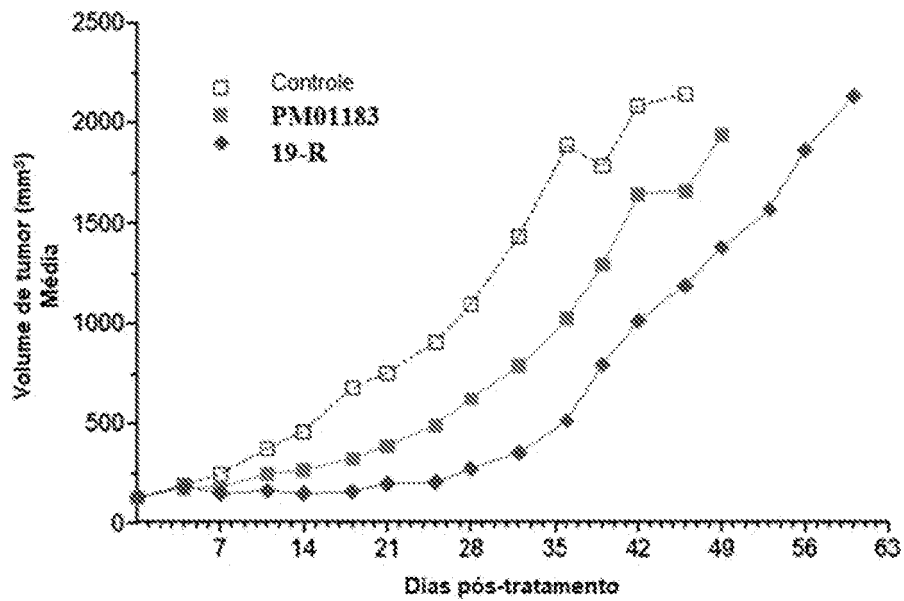


Figura 31

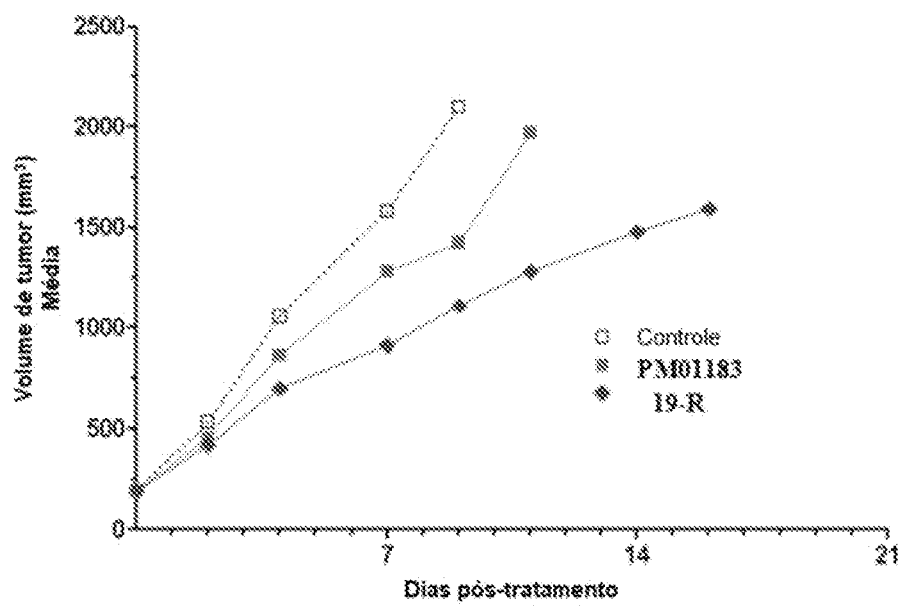


Figura 32

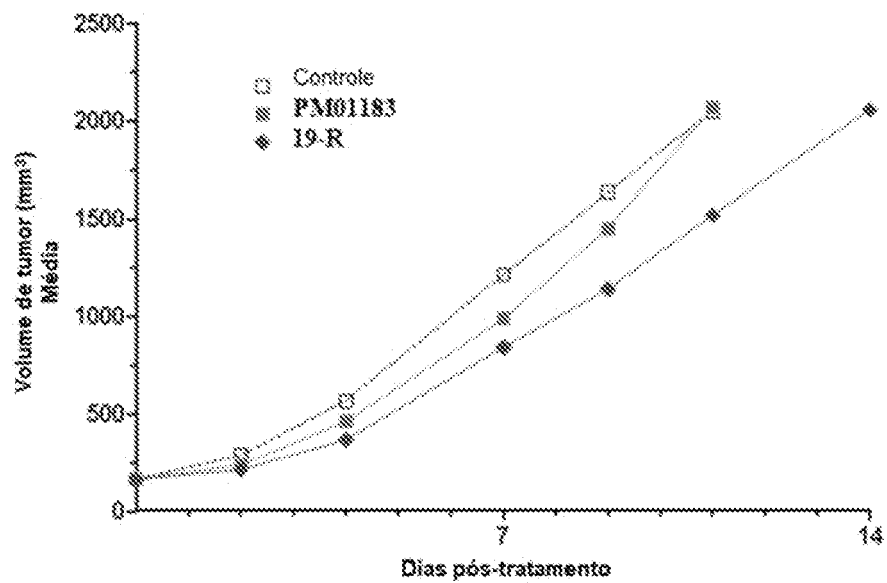


Figura 33

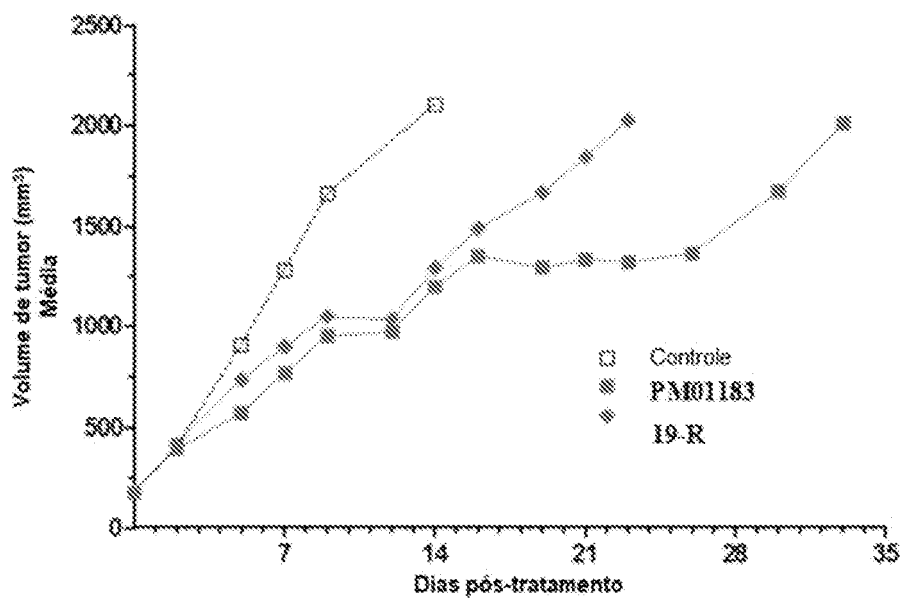


Figura 34

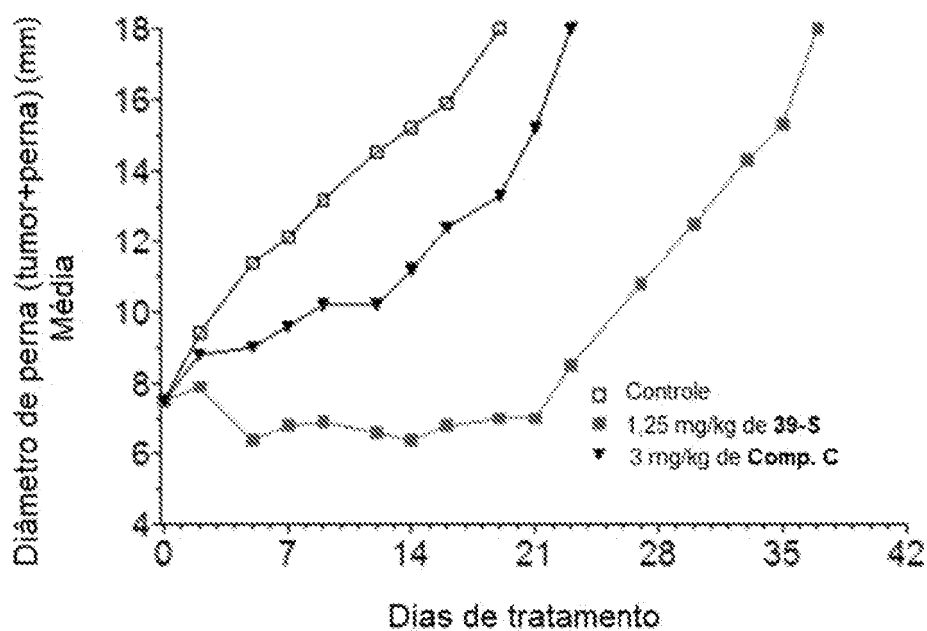


Figura 35

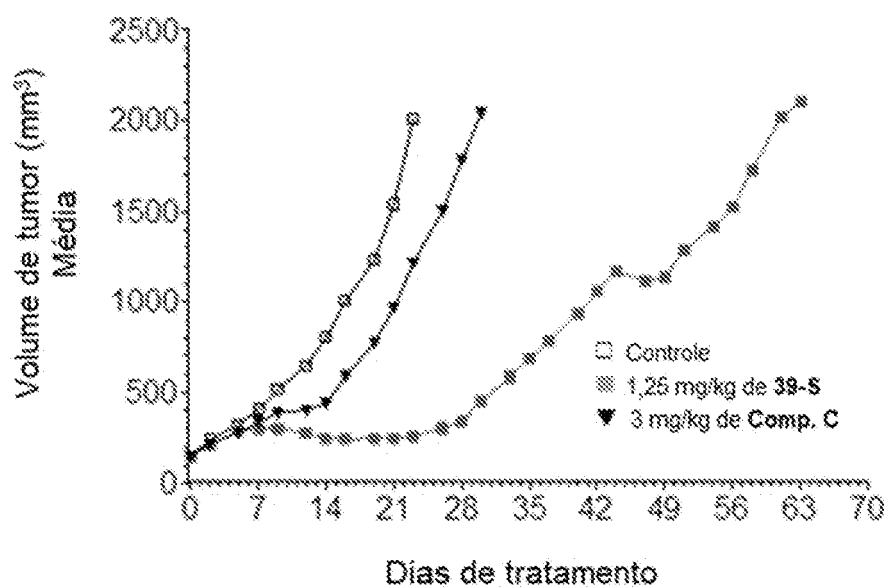


Figura 36

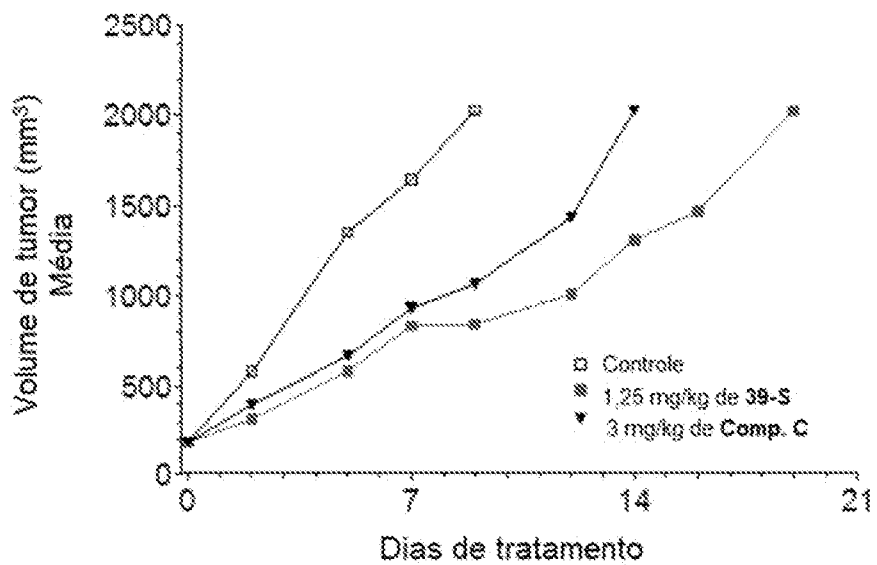


Figura 37

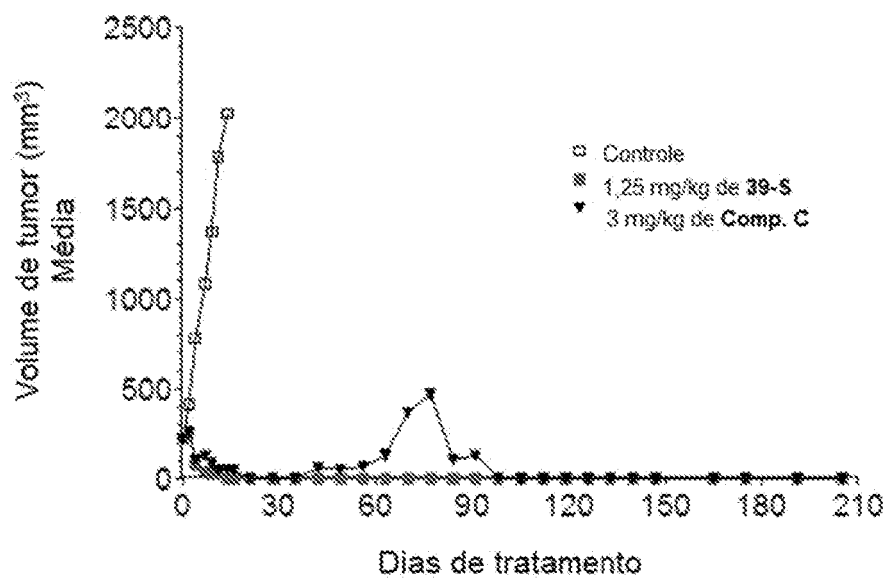


Figura 38

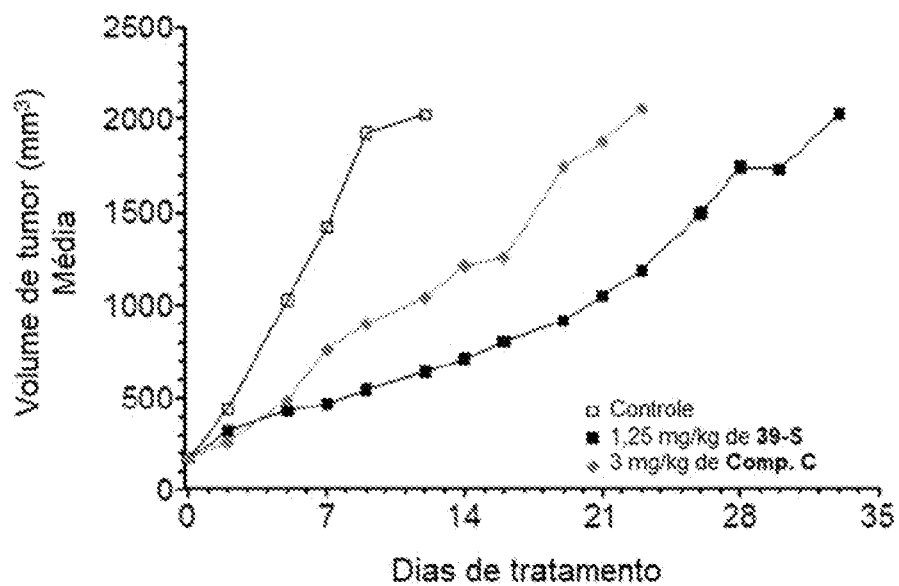


Figura 39

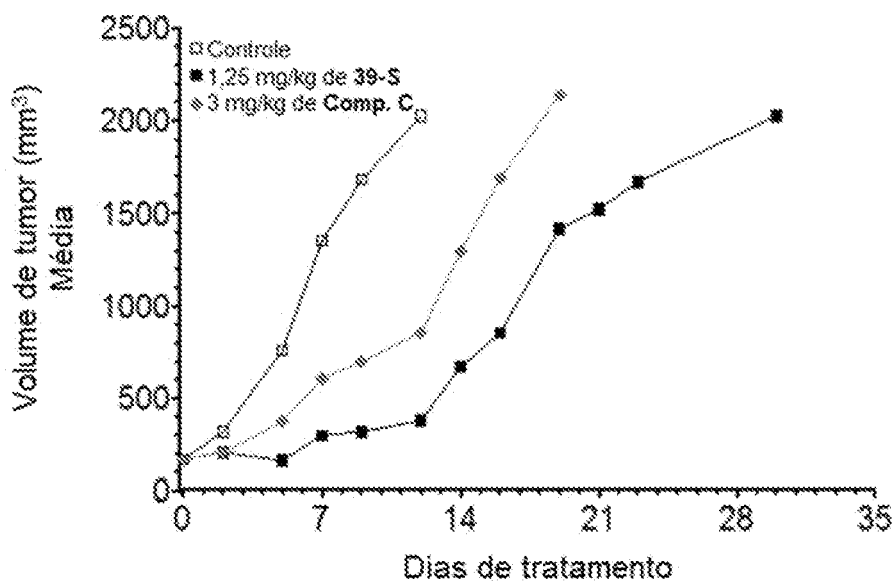


Figura 40

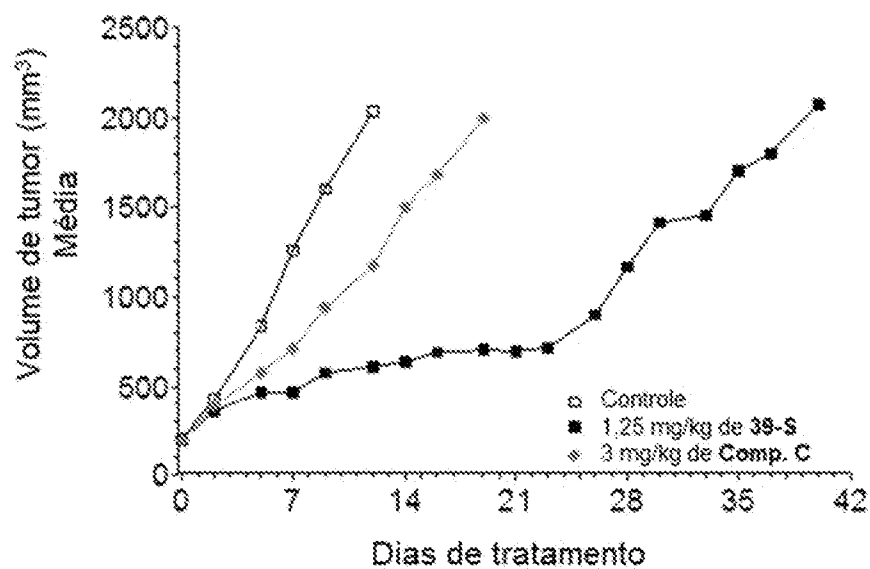


Figura 41

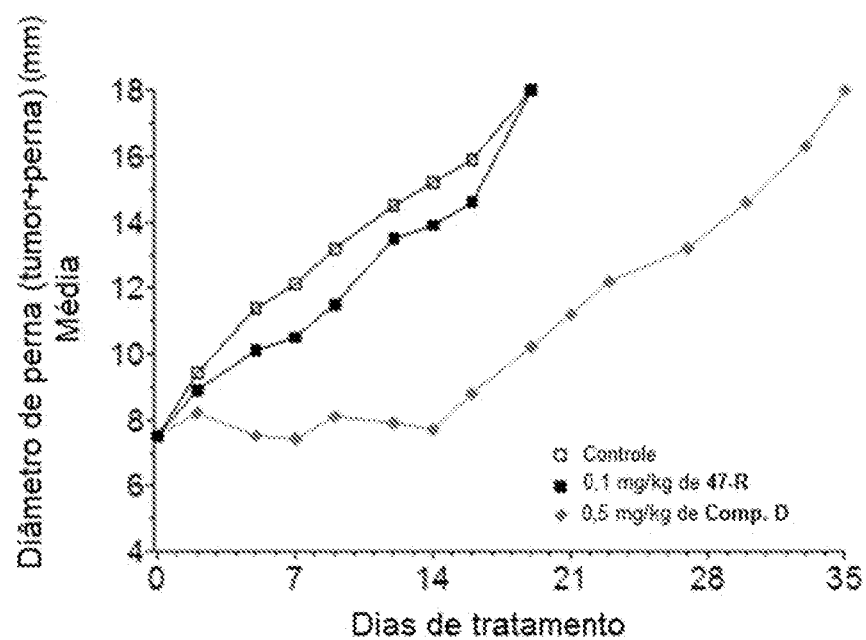


Figura 42

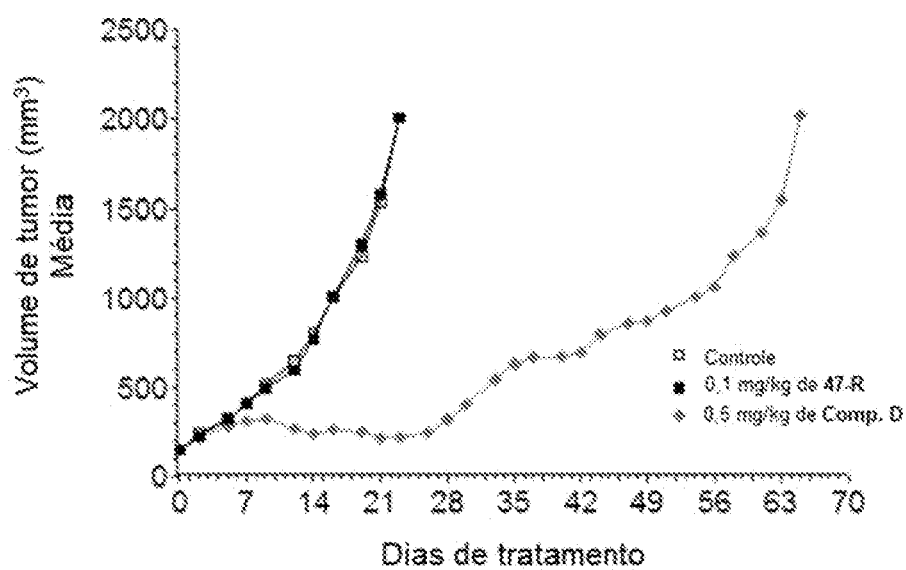


Figura 43

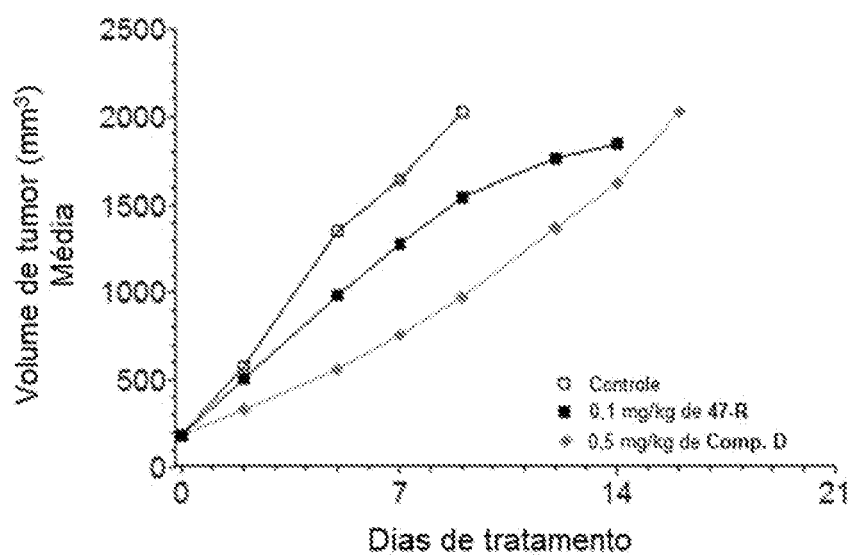


Figura 44

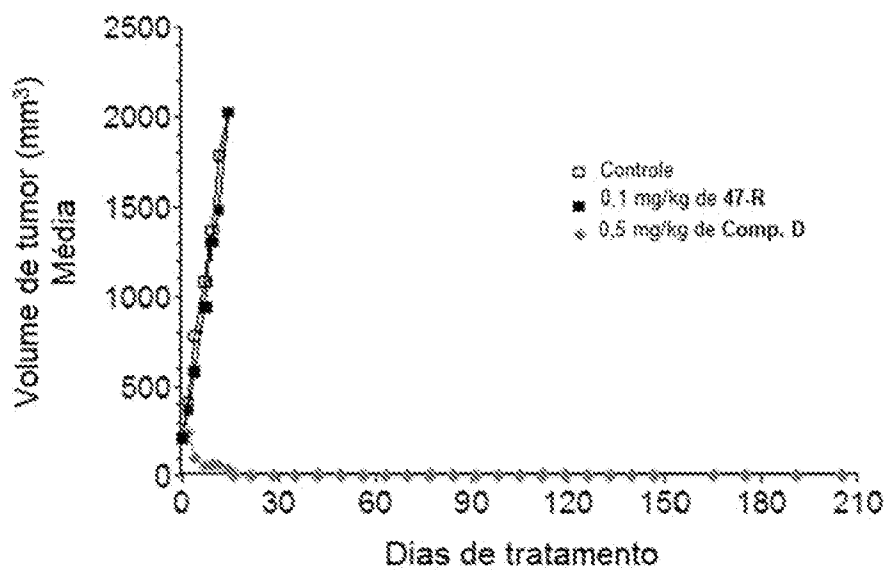


Figura 45

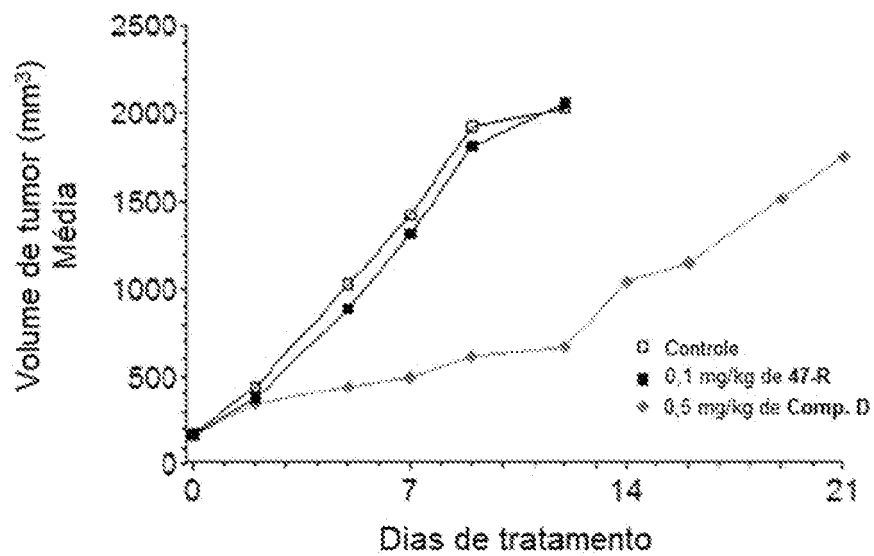


Figura 46

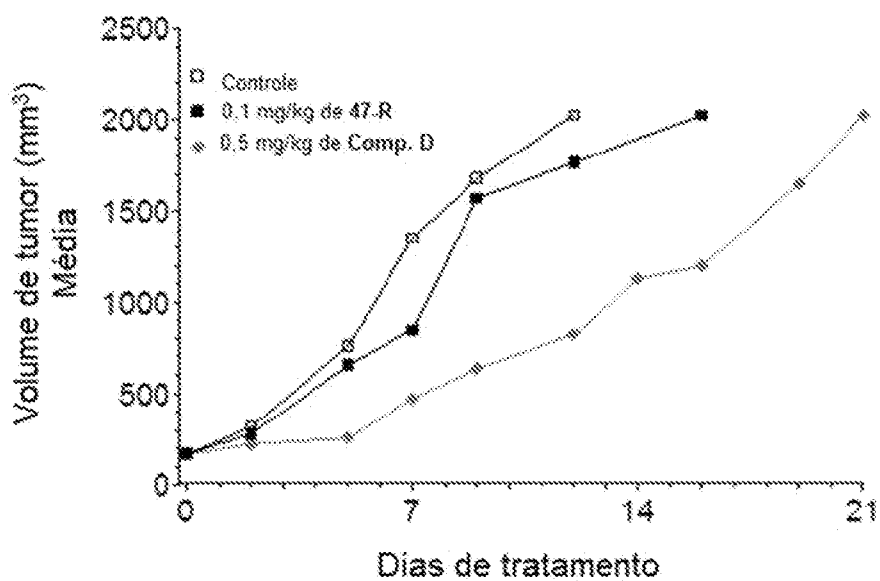


Figura 47

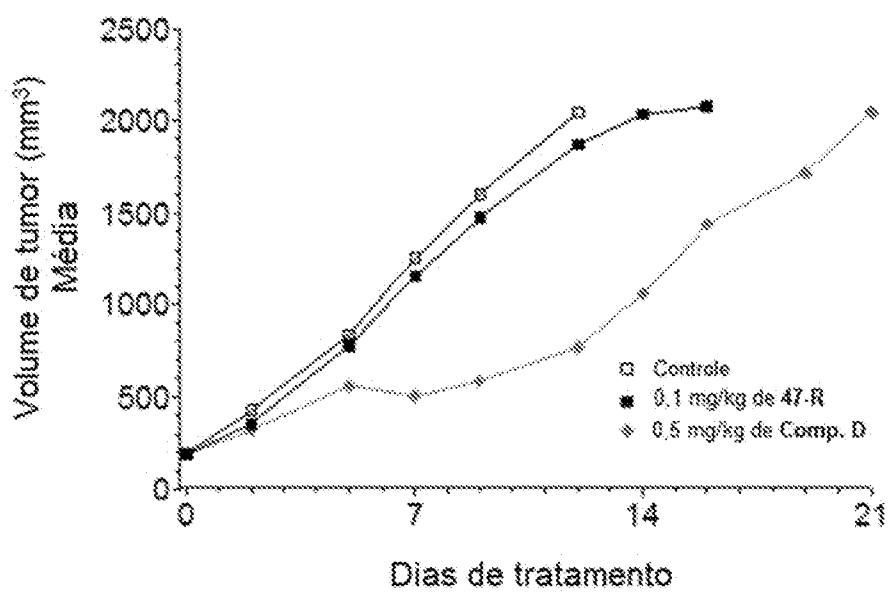


Figura 48

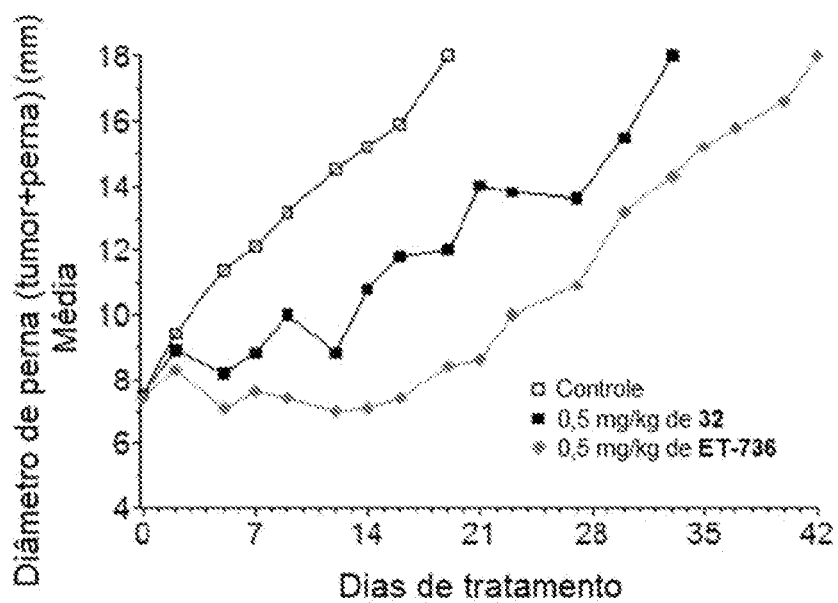


Figura 49

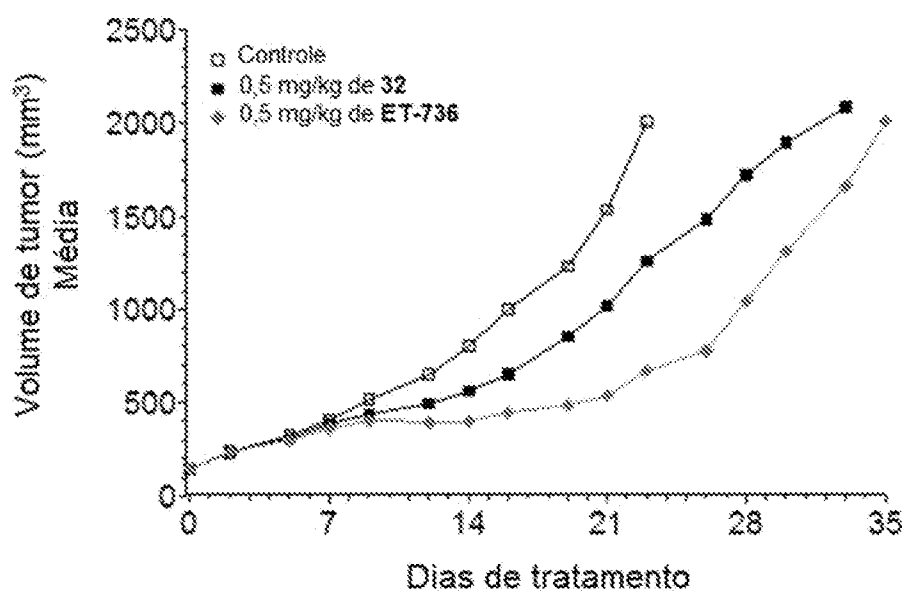


Figura 50

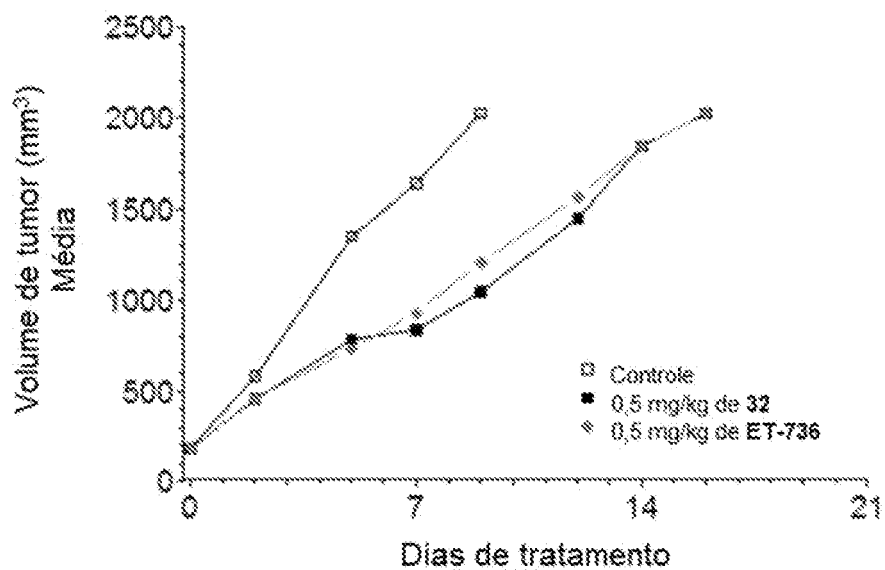


Figura 51

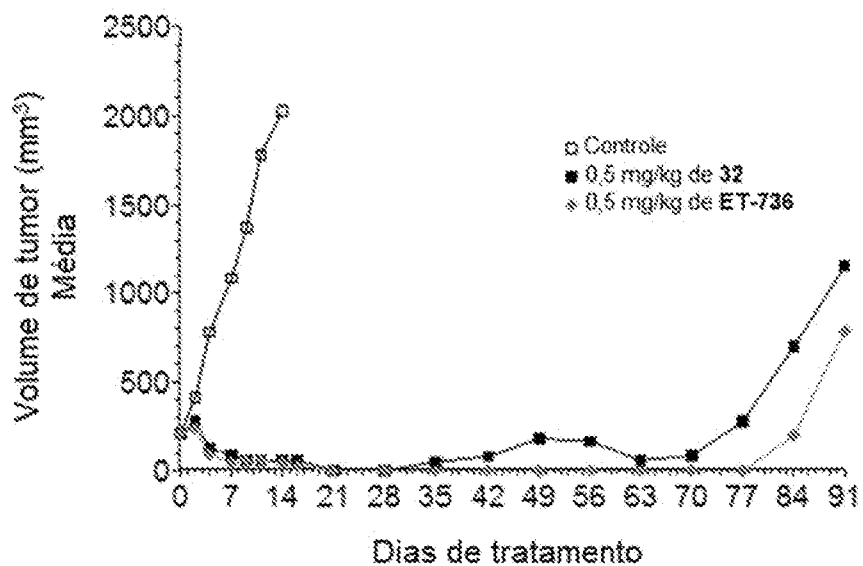


Figura 52

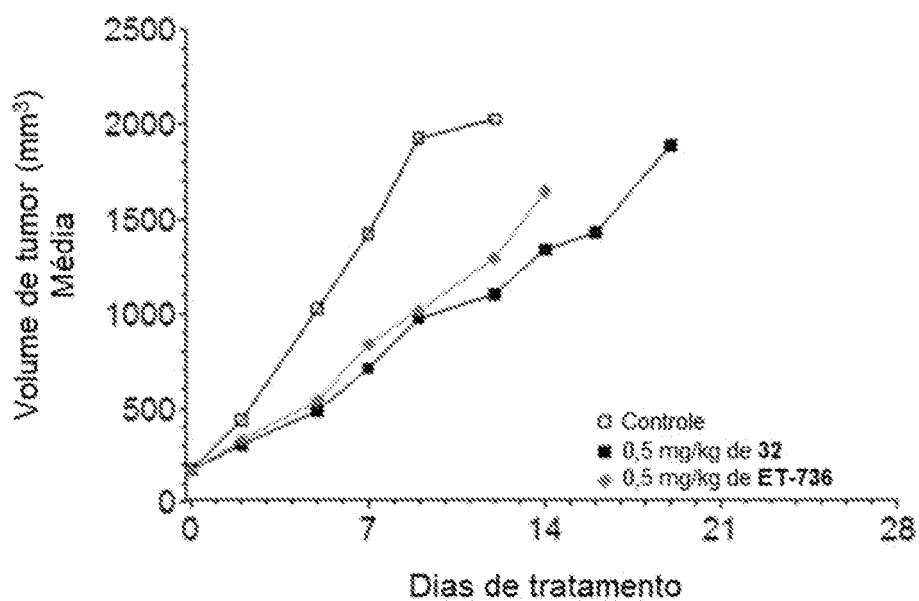


Figura 53

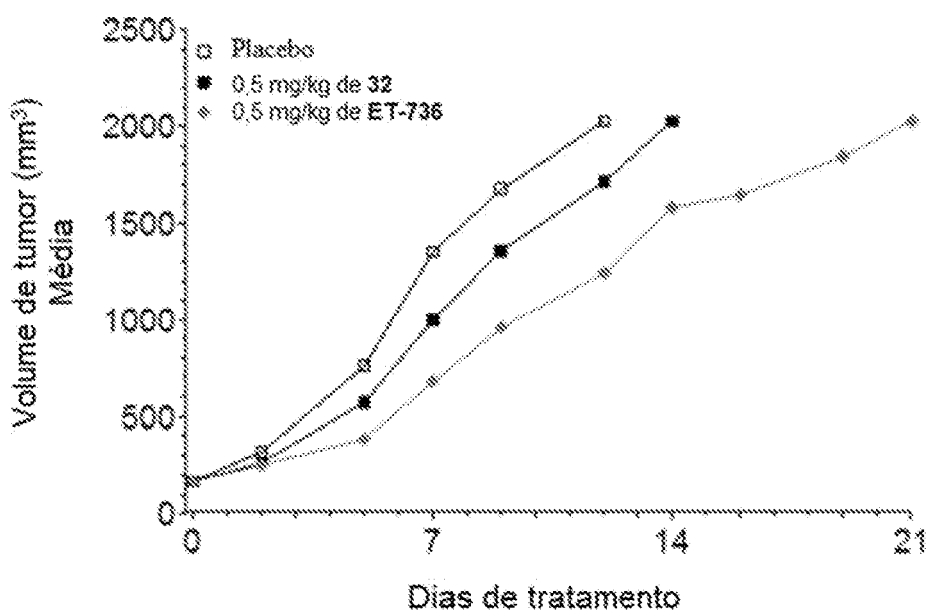


Figura 54

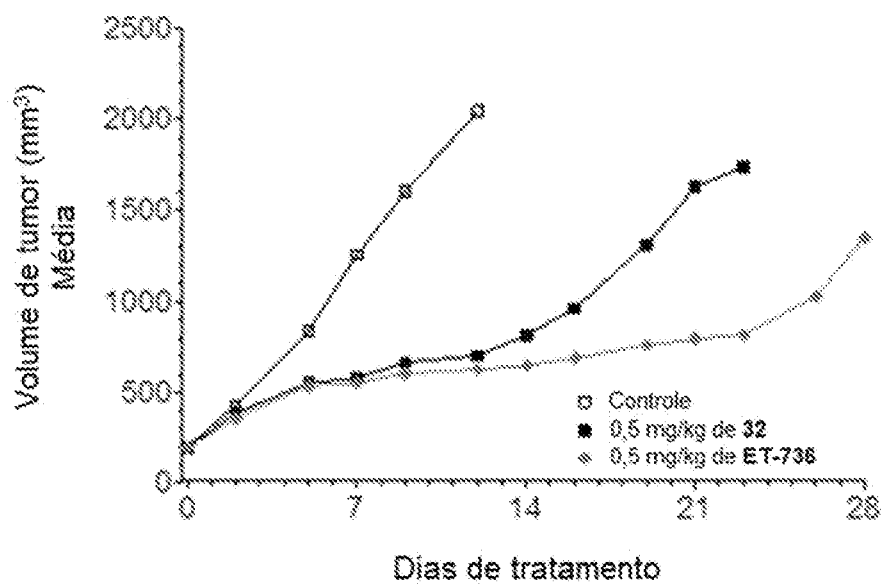


Figura 55

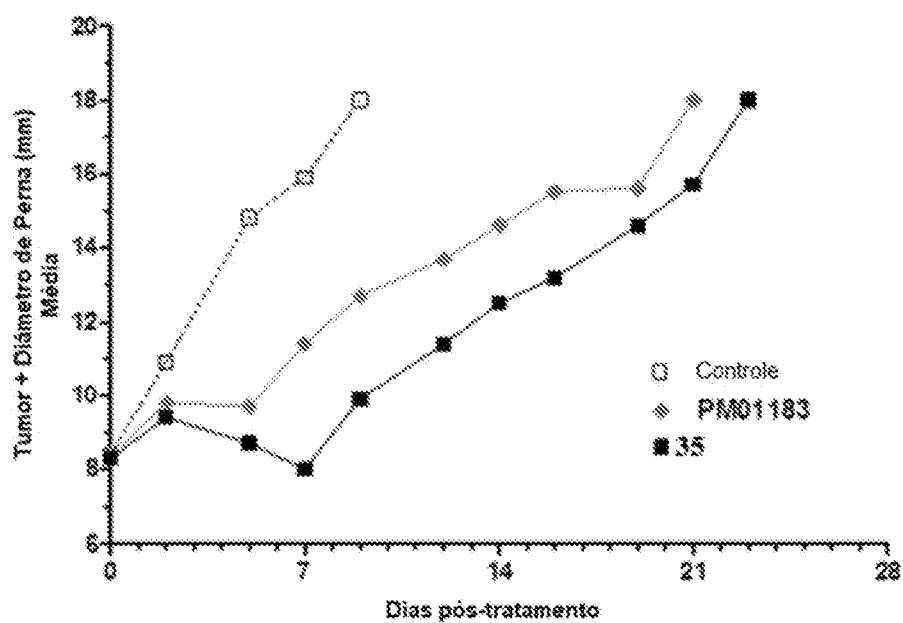


Figura 56

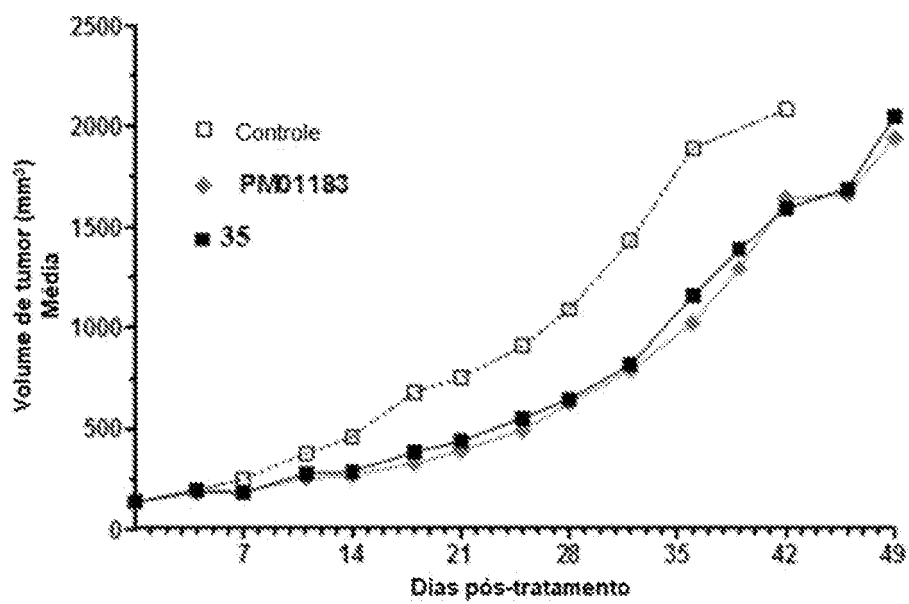


Figura 57

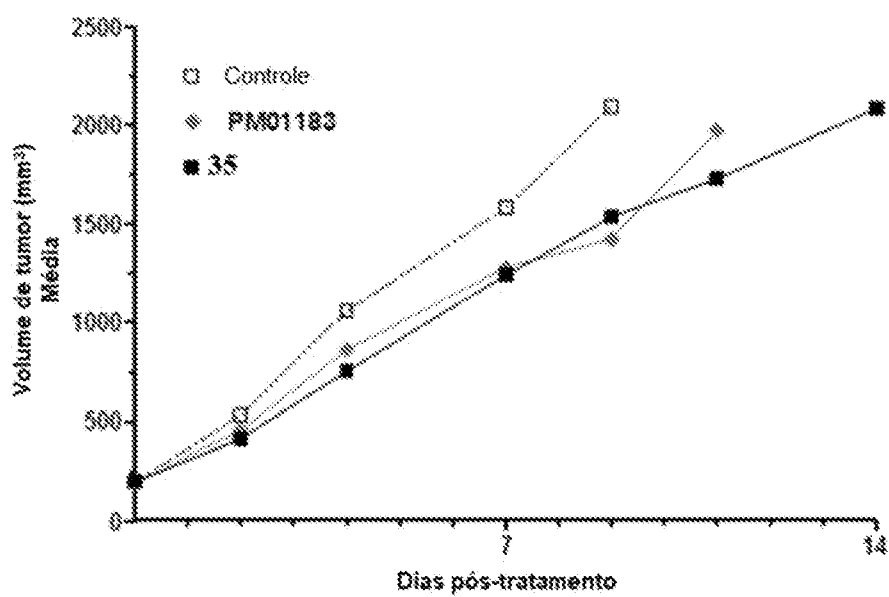


Figura 58

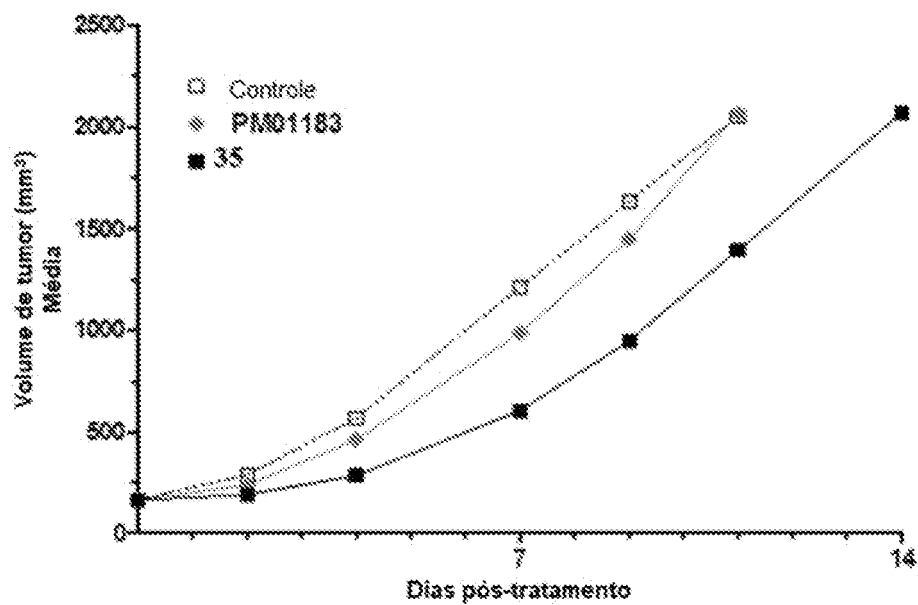


Figura 59

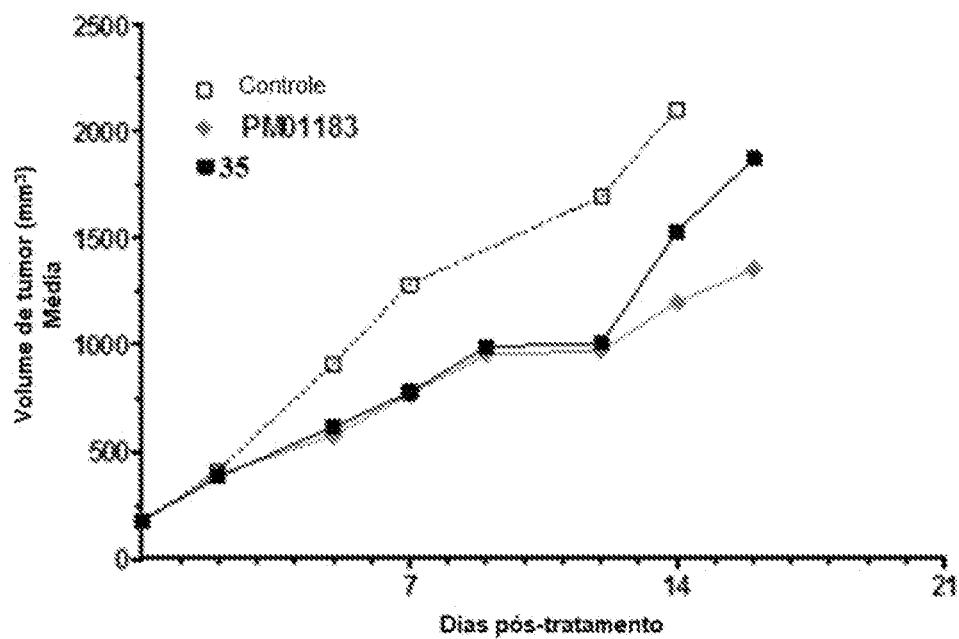


Figura 60

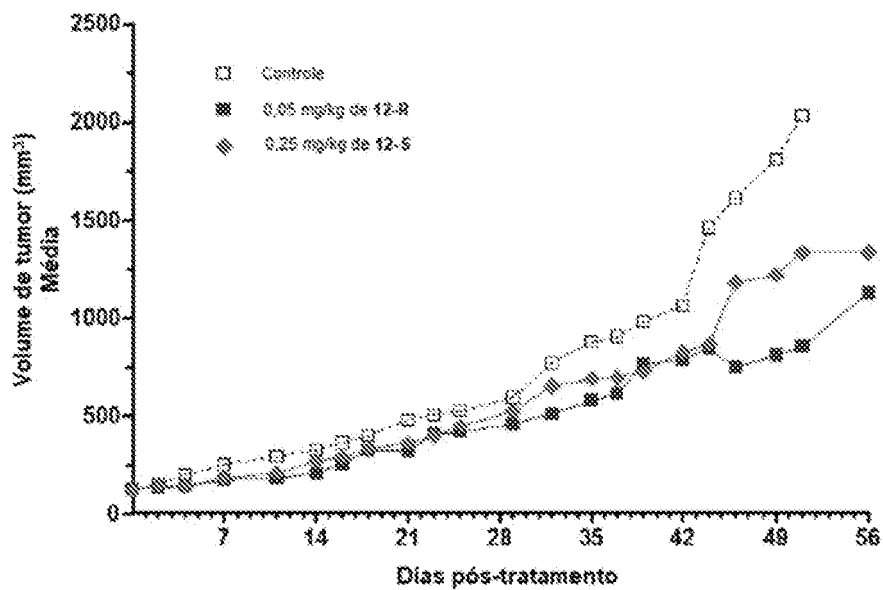


Figura 61

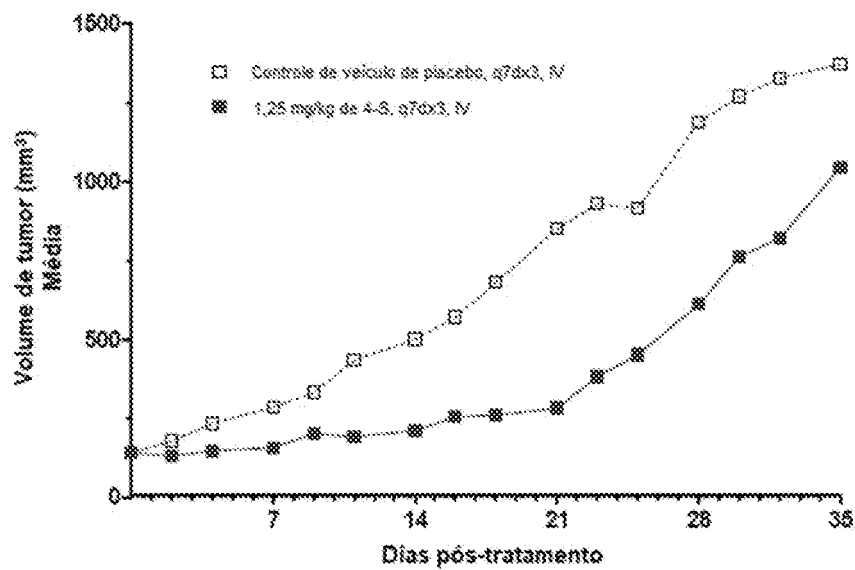


Figura 62

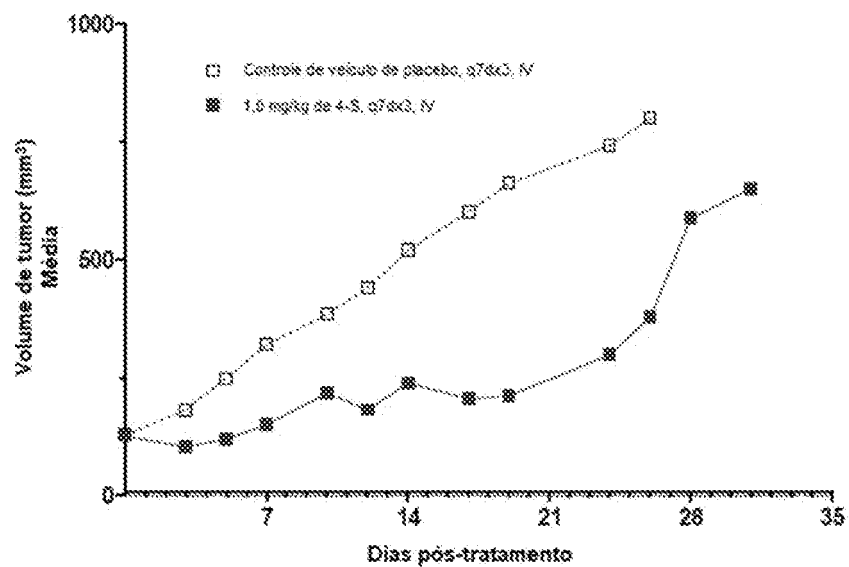


Figura 63

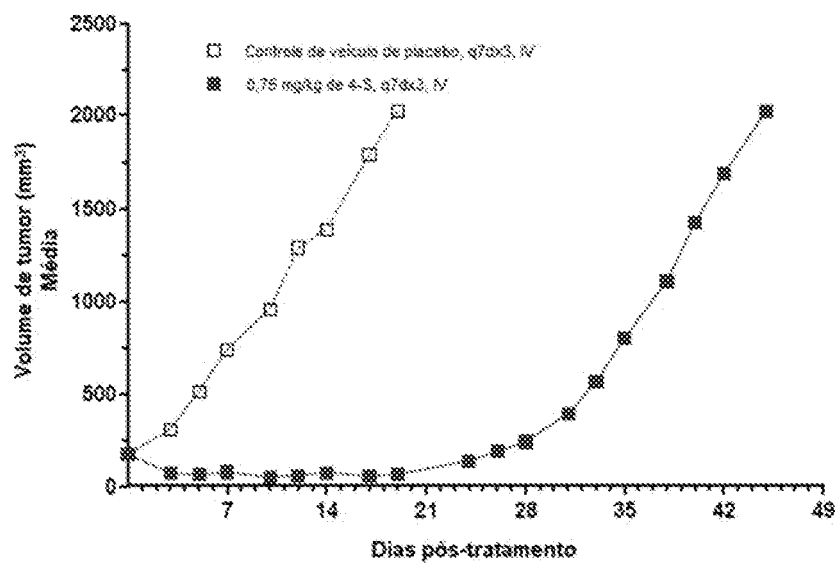


Figura 64

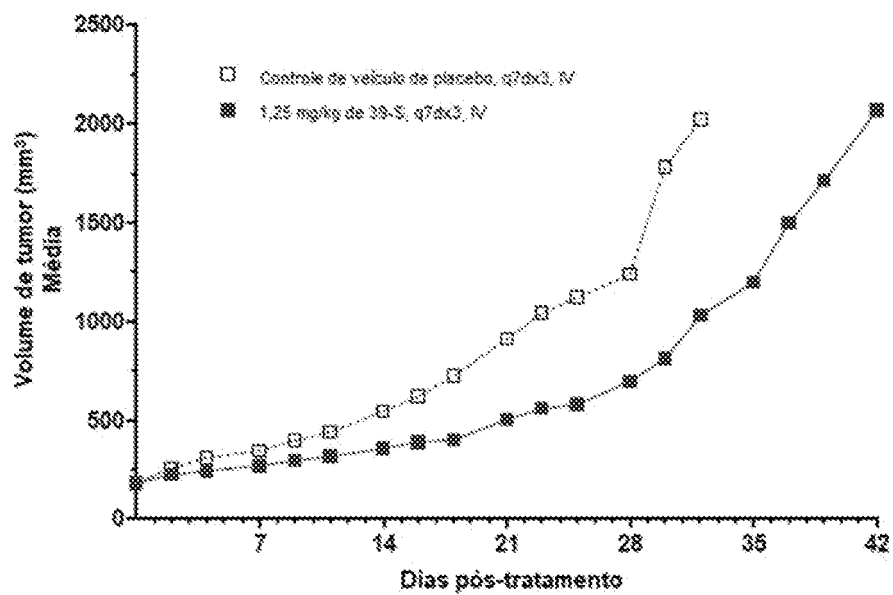


Figura 65

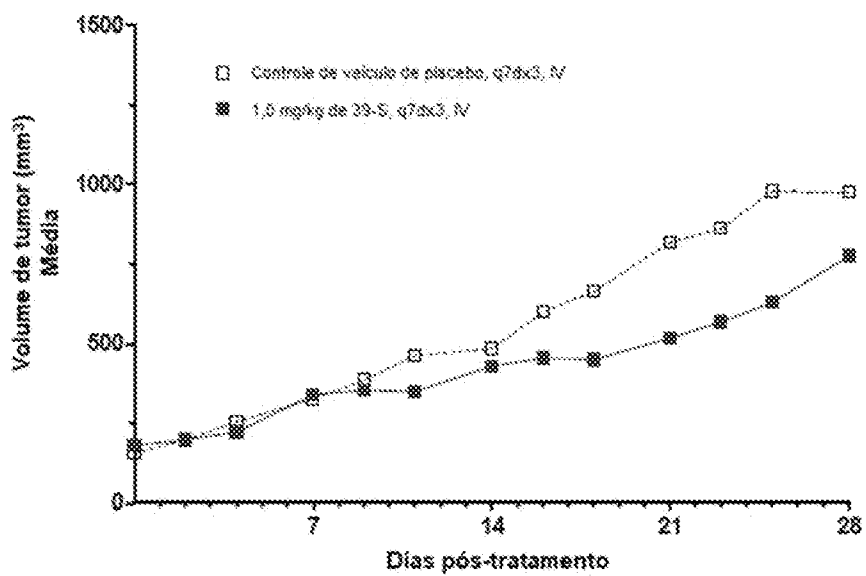


Figura 66

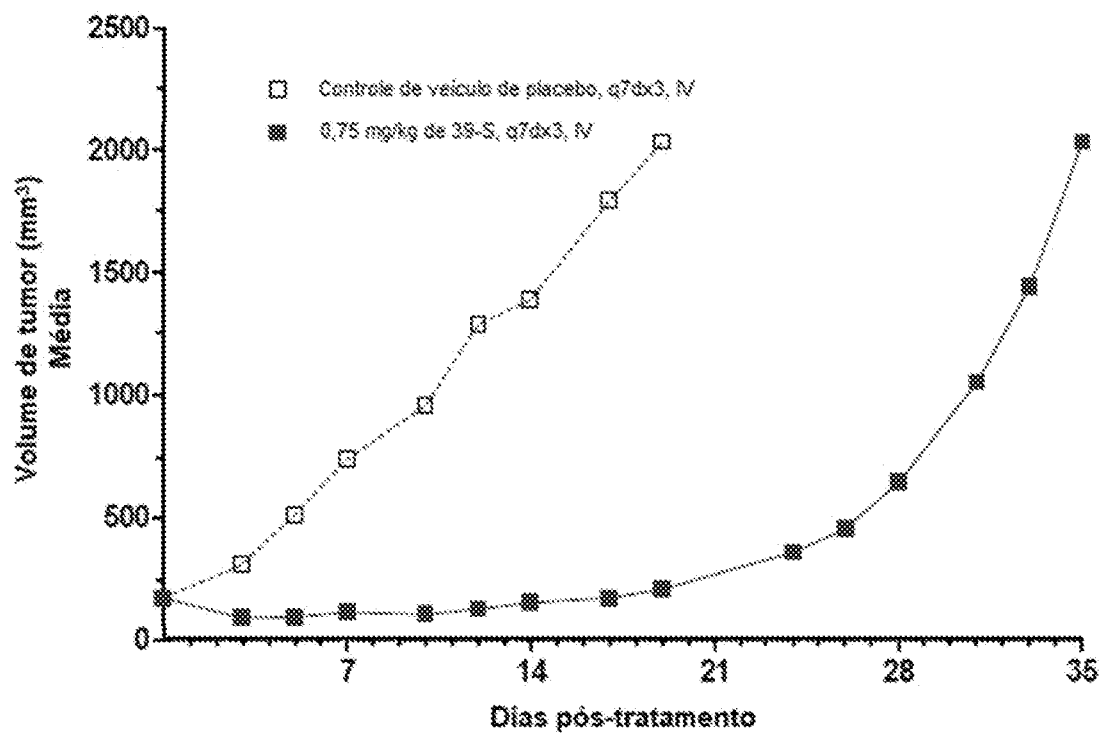


Figura 67

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS ANTITUMORAIS**".

A presente invenção refere-se a um composto da fórmula geral I, em que X, R₁-R₄ têm diversos significados, para uso no tratamento de câncer.

