

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 585**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 38/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2007 E 07794581 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2019671**

54 Título: **Intermedios para la preparación de miméticos de SMAC bivalentes**

30 Prioridad:

05.05.2006 US 798018 P

13.04.2007 US 923415 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.12.2014

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
MICHIGAN (100.0%)
3003 SOUTH STATE STREET, SUITE 2071
ANN ARBOR, MI 48109, US**

72 Inventor/es:

**WANG, SHAOMENG;
SUN, HAIYING;
QIN, DONGGUANG;
NIKOLOVSKA-COLESKA, ZANETA;
QIU, SU;
PENG, YUEFENG y
CAI, QIAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 525 585 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Intermedios para la preparación de miméticos de SMAC bivalentes

Antecedentes de la invención

5 La presente solicitud reivindica prioridad respecto de la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos con número de Serie 60/798.018, presentada el 05/05/2006, y de la Solicitud de Patente Provisional con número de Serie 60/923.415, presentada el 13/04/2007.

Campo de la invención

10 La invención pertenece al campo de la química médica. En particular, la invención se refiere a intermedios para la preparación de miméticos de SMAC bivalentes. Éstos funcionan como inhibidores de inhibidor de proteínas de apoptosis. También se desvela el uso de estos miméticos para inducir o sensibilizar a células para la inducción de la muerte celular por apoptosis.

Técnica relacionada

15 El fenotipo celular de cáncer agresivo es el resultado de una variedad de alteraciones genéticas y epigenéticas que conducen a la desregulación de las vías de señalización intracelulares (Ponder, Nature 411:336 (2001)). La característica común para todas las células cancerosas, sin embargo, es su incapacidad para ejecutar un programa apoptótico, y la ausencia de una apoptosis adecuada debido a defectos en la maquinaria de la apoptosis normal es una característica del cáncer (Lowe y col., Carcinogenesis 21:485 (2000)). La mayoría de las terapias contra el cáncer actuales, incluyendo agentes quimioterapéuticos, radiación, e inmunoterapia, funcionan induciendo indirectamente la apoptosis en las células cancerosas. La incapacidad de las células para ejecutar un programa apoptótico debido a defectos en la maquinaria apoptótica normal se asocia a menudo con un aumento en la resistencia a la apoptosis inducida por quimioterapia, radiación o inmunoterapia. La resistencia primaria o adquirida del cáncer humano de diferentes orígenes a los protocolos de tratamiento actuales debido a defectos en la apoptosis es un problema principal en la terapia actual contra el cáncer (Lowe y col. Carcinogenesis 21:485 (2000); Nicholson, Nature 407:810 (2000)). Por consiguiente, los esfuerzos actuales y futuros hacia el diseño y desarrollo de terapias anticáncer específicas de dianas moleculares para mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con cáncer incluyen estrategias que se dirigen específicamente a la resistencia de células cancerosas a la apoptosis. En este sentido, dirigirse a reguladores negativos cruciales que juegan un papel central en inhibiendo la apoptosis de manera directa en las células cancerosas representa una estrategia terapéutica elevadamente prometedora para el diseño de nuevos fármacos anticáncer.

30 Se han identificado dos clases de reguladores negativos centrales de la apoptosis. La primera clase de reguladores es la familia de proteínas de Bcl-2, como se ilustra por dos potentes moléculas anti-apoptóticas, las proteínas Bcl-2 y Bcl-XL (Adams y col., Science 281:1322 (1998); Reed, Adv. Pharmacol. 41:501 (1997); Reed y col., J. Cell. Biochem. 60:23 (1996)). Las estrategias terapéuticas para dirigirse a Bcl-2 y Bcl-XL en el cáncer para recuperar la sensibilidad de las células cancerosas y superar la resistencia de las células cancerosas a la apoptosis se ha revisado de manera extensiva (Adams y col., Science 281:1322 (1998); Reed, Adv. Pharmacol. 41:501 (1997); Reed y col., J. Cell. Biochem. 60:23 (1996)). Varios laboratorios están interesados en diseñar inhibidores de molécula pequeña de Bcl-2 y Bcl-XL.

40 La segunda clase de reguladores negativos centrales de la apoptosis es el inhibidor de proteínas de apoptosis (IAP) (Deveraux y col., Genes Dev. 13:239 (1999); Salvesen y col., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 3:401 (2002)). Esta clase incluye proteínas tales como XIAP, cIAP-1, cIAP-2, ML-IAP, HIAP, KIAP, TSIAP, NAIP, survivina, livina, ILP-2, apollon y BRUCE. Las proteínas IAP suprimen de manera potente la apoptosis inducida por una gran variedad de estímulos apoptóticos, incluyendo agentes quimioterapéuticos, radiación, e inmunoterapia en células cancerosas.

45 IAP unido a X (XIAP) es el inhibidor más potente para suprimir la apoptosis entre todos los miembros de IAP (Holcik y col., Apoptosis 6:253 (2001); LaCasse y col., Oncogene 17:3247 (1998); Takahashi y col., J. Biol. Chem. 273:7787 (1998); Deveraux y col., Nature 388:300 (1997); Sun y col., Nature 401:818 (1999); Deveraux y col., EMBO J. 18:5242 (1999); Asselin y col., Cancer Res. 61:1862 (2001)). XIAP juega un papel crucial en la regulación negativa de la apoptosis en las vías mediadas por el receptor de muerte y en las mediadas por mitocondrias. XIAP funciona como un potente inhibidor endógeno de la apoptosis uniéndose directa e inhibiendo de manera potente tres miembros de la familia de enzimas de caspasa, caspasa-3, -7, y -9 (Takahashi y col., J. Biol. Chem. 273:7787 (1998); Deveraux y col., Nature 388:300 (1997); Sun y col., Nature 401:818 (1999); Deveraux y col., EMBO J. 18:5242 (1999); Asselin y col., Cancer Res. 61:1862 (2001); Riedl y col., Cell 104:791 (2001); Chai y col., Cell 104:769 (2001); Huang y col., Cell 104:781 (2001)). XIAP contiene tres dominios de repetición de inhibidor de apoptosis de baculovirus (BIR) así como un dedo en anillo C-terminal. El tercer dominio de BIR (BIR3) se dirige selectivamente a caspasa-9, la caspasa iniciadora en la vía mitocondrial, mientras que la región enlazante entre BIR1 y BIR2 inhibe tanto a caspasa-3 como a caspasa-7 (Salvesen y col., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 3:401 (2002)). Mientras que la unión a XIAP evita la activación de las tres caspasas, es evidente que la interacción con caspasa-9 es la más crítica para su inhibición de la apoptosis (Ekert y col., J. Cell Biol. 152:483 (2001); Srinivasula y col., Nature 410:112 (2001)). Ya que XIAP bloquea la apoptosis aguas abajo de la fase de efector, un punto en el que convergen múltiples vías de señalización, las estrategias que se dirigen

a XIAP pueden demostrar se especialmente eficaces para superar la resistencia de las células cancerosas a la apoptosis (Fulda y col., *Nature Med.* 8:808 (2002); Arnt y col., *J. Biol. Chem.* 277:44236 (2002)).

5 Aunque el papel preciso de XIAP en cada tipo de cáncer está lejos de entenderse por completo, se suman las pruebas que indican que XIAP está ampliamente sobreexpresado en muchos tipos de cáncer y puede jugar un papel importante en la resistencia de células cancerosas a una variedad de agentes terapéuticos actuales (Holcik y col., *Apoptosis* 6:253 (2001); LaCasse y col., *Oncogene* 17:3247 (1998)).

10 Se encontró que la proteína XIAP está expresada en la mayor parte de las líneas celulares de cáncer humano NCL 60 (Tamm y col., *Clin. Cancer Res.* 6:1796 (2000)). El análisis de muestras de tumor en 78 pacientes no tratados previamente demostró que aquellos con menores niveles de XIAP tenían una supervivencia significativamente mayor (Tamm y col., *Clin. Cancer Res.* 6:1796 (2000)). Se ha descubierto que XIAP está expresado en el glioma maligno humano (Wagenknecht y col., *Cell Death Differ.* 6:370 (1999); Fulda y col., *Nature Med.* 8:808 (2002)). Se ha descubierto que XIAP está expresado en células de cáncer de próstata humano y bloquea la apoptosis relacionada con ligando Apo2/factor de necrosis tumoral induciendo la apoptosis mediada por ligando de células de cáncer de próstata en presencia de activación mitocondrial (McEleny y col., *Prostate* 51:133 (2002); Ng y col., *Mol. Cancer Ther.* 1:1051 (2002)). XIAP está sobreexpresado en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) y se ha implicado en la patogénesis del CNMP (Hofmann y col., *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 128:554 (2002)). La expresión de XIAP y la ausencia de regulación negativa de XIAP tras el tratamiento con cisplatino se han implicado en la resistencia al cisplatino del cáncer de ovarios humano (Li y col., *Endocrinology* 142:370 (2001); Cheng y col., *Drug Resist. Update* 5:131 (2002)). En su conjunto, estos datos sugieren que XIAP puede jugar un papel importante en la resistencia de 20 varios cánceres humanos a los agentes terapéuticos actuales.

25 La apoptosis no es un proceso individual, sino que está relacionada con una variedad de vías de señalización diferentes, a veces interconectadas, que conducen a la degradación celular. Las vías involucradas en una forma particular de apoptosis dependen de muchos factores, tales como la lesión o lesiones que inician el proceso. Otros factores incluyen la activación o sobreactivación de receptores específicos, tal como la activación de receptores de "muerte" por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL o Apo2L), o ligando FAS. Otro factor determinante es el tipo de célula que esté involucrado, ya que se muestran diferentes vías de señalización para las células de los llamados tipo I y tipo II después de la activación del receptor de Fas o de TNF α .

30 TRAIL (Apo2L) mostró ser un potente y selectivo inductor de apoptosis en células cancerosas (pero no en células normales) tras la unión a cualquiera de los dos receptores de TRAIL proapoptóticos, TRAIL-R1 (o DR4) (Pan y col., *Science* 276:111 (1997)) o TRAIL-R2 (KILLER, o DR5) (Wu y col., *Nat. Genet.* 17:141-143 (1997); Pan y col., *Science* 277:815 (1997); Walczak y col., *EMBO J.* 16:5386 (1997)). La activación de los receptores de muerte proapoptóticos por TRAIL induce la formación del complejo de señalización inductor de muerte (DISC), que consiste en el receptor FADD como adaptador (Kischkel y col., *Immunity* 12:611 (2000); Kuang y col., *J. Biol. Chem.* 275:25065 (2000)), y caspasa-8 como caspasa iniciadora. Se forma un DISC, la caspasa-8 se autoprocasa y activa mediante proximidad inducida (Medema y col., *EMBO J.* 16:2794 (1997); Muzio y col., *J. Biol. Chem.* 273:2926 (1998)).

40 TRAIL ha suscitado un interés significativo como un agente terapéutico contra el cáncer potencial (French y col., *Nat. Med.* 5:146 (1999)) debido a su direccionamiento selectivo a células cancerosas, mientras que las células normales parecen ser resistentes a TRAIL (Ashkenazi y col., *Science* 281:1305 (1998); Walczak y col., *Nat. Med.* 5:157 (1999)). La administración sistémica de TRAIL se ha demostrado segura y efectiva para eliminar tumores de mama o colon xenoinjertados y para prolongar la supervivencia en ratones (Walczak y col., *Nat. Med.* 5:157 (1999)). Aunque TRAIL puede matar específicamente a varios tipos de células cancerosas, otras muchas muestran resistencia a TRAIL (Kim y col., *Clin. Cancer Res.* 6:335 (2000); Zhang y col., *Cancer Res.* 59:2747 (1999)). Además, se han eliminado células cancerosas mediante la aplicación de anticuerpos (monoclonales y policlonales) que reconocen específicamente a 45 TRAIL-R1 o TRAIL-R2.

50 Se han identificado numerosos mecanismos como factores potenciales responsables de la resistencia a TRAIL. Dichos mecanismos existen a una variedad de niveles, incluyendo a nivel de receptor, a nivel de mitocondria, a nivel post-mitocondrial, a nivel de DISC. Por ejemplo, la pérdida de expresión de caspasa-8 (Teitz y col., *Nat. Med.* 6:529 (2000); Griffith y col., *J. Immunol.* 161:2833 (1998)), o la expresión elevada de la proteína inhibidora de FLICE celular (cFLIP) (Kim y col., *Clin. Cancer Res.* 6:335 (2000); Zhang y col., *Cancer Res.* 59:2747 1999; Kataoka y col., *J. Immunol.* 161:3936 (1998)) hacen a las células cancerosas resistentes a TRAIL. Yeh y col. han demostrado que los fibroblastos embrionarios de ratón deficientes en cFLIP son particularmente sensibles a la apoptosis mediada por receptor (Yeh y col., *Immunity* 12:533 (2000)). Se conocen varias variantes de empalme de cFLIP, incluyendo una variante de empalme corto, cFLIP-S, y una variante de empalme largo, cFLIP-L. Se ha demostrado que los fibroblastos 55 embrionarios de ratón deficientes en cFLIP se hacen resistentes a la apoptosis inducida por TRAIL como resultado de la transducción de cFLIP-S mediada por retrovirus (Bin y col., *FEBS Lett.* 510:37 (2002)).

60 Aunque TRAIL representa un candidato potencialmente prometedor para la activación del receptor de muerte selectiva de tumor (es decir, induce la apoptosis preferentemente en células tumorales pero no en tejidos normales), muchas células cancerosas son resistentes a fármacos inductores de apoptosis, como se discutió anteriormente. Como resultado, el tratamiento con dichos fármacos normalmente necesita tratamiento conjunto con irradiación y/o agentes

químicos citotóxicos para lograr un efecto terapéutico. Sin embargo, tanto la radiación como la quimioterapia tienen efectos secundarios significativos, y se evitan generalmente si es posible.

5 Por lo tanto, existe la necesidad de un agente que pueda sensibilizar de manera selectiva y eficiente a células tumorales a fármacos selectivos inductores de apoptosis, tales como anticuerpos de TRAIL o de receptor de TRAIL, sin sensibilizar también a las células normales circundantes. Dicho agente también puede ser útil para reducir o prevenir la resistencia a fármacos asociada comúnmente con el uso de fármacos contra el cáncer apoptóticos mediados por receptor, mejorando de este modo su efectividad y eliminando la necesidad de terapias combinadas.

10 Recientemente, se ha identificado Smac/DIABLO (segundo activador de caspasas derivado de mitocondrias) como una proteína liberada desde las mitocondrias al citosol en respuesta a estímulos de apoptosis (Budihardjo y col., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 15:269 (1999); Du y col., Cell 102:33 (2000)). Smac se sintetiza con una secuencia de direccionamiento mitocondrial N-terminal que se elimina proteolíticamente durante la maduración al polipéptido maduro. Se demostró que Smac interactúa directamente con XIAP y otras IAP e interrumpe su unión a caspasas y facilita la activación de caspasas. Smac es un inhibidor endógeno de XIAP.

15 Se han determinado estructuras experimentales tridimensionales (3D) de alta resolución del dominio BIR3 de XIAP en complejo con proteína o péptido de Smac (Sun y col., J. Biol. Chem. 275:36152 (2000); Wu y col., Nature 408:1008 (2000)) (Figura 1). El tetrapéptido N-terminal de smac (Ala-Val-Pro-Ile, o AVPI (SEC ID N°: 1)) reconoce un surco superficial en el dominio BIR3 de XIAP mediante varias interacciones de uniones de hidrógeno y contactos de van der Waals. Se ha demostrado también que la interacción entre BIR3 y caspasa-9 incluye cuatro restos (Ala-Thr-Pro-Phe, o ATPF (SEC ID N°: 2) en el extremo amino terminal de la subunidad pequeña de caspasa-9 con el mismo surco superficial en el dominio de BIR3. Varios estudios recientes han demostrado de manera convincente que Smac promueve la actividad catalítica de caspasa-9 compitiendo con caspasa-9 por el mismo surco de unión en la superficie del dominio BIR3 (Ekert y col., J. Cell Biol. 152:483 (2001); Srinivasula y col., Nature 410:112 (2001)).

20 A diferencia de la mayoría de interacciones proteína-proteína, la interacción Smac-XIAP está mediada por solo cuatro restos aminoacídicos en la proteína Smac y un surco superficial bien definido en el dominio BIR3 de XIAP. El valor de K_d del péptido AVPI de Smac (SEC ID N°: 1) a XIAP ($K_d = 0,4 \mu\text{M}$) es esencialmente el mismo que la proteína madura de Smac ($K_d = 0,42 \mu\text{M}$). Este sitio de interacción bien definido es ideal para el diseño de moléculas pequeñas similares a fármacos no peptídicas que imiten la unión de Smac a XIAP.

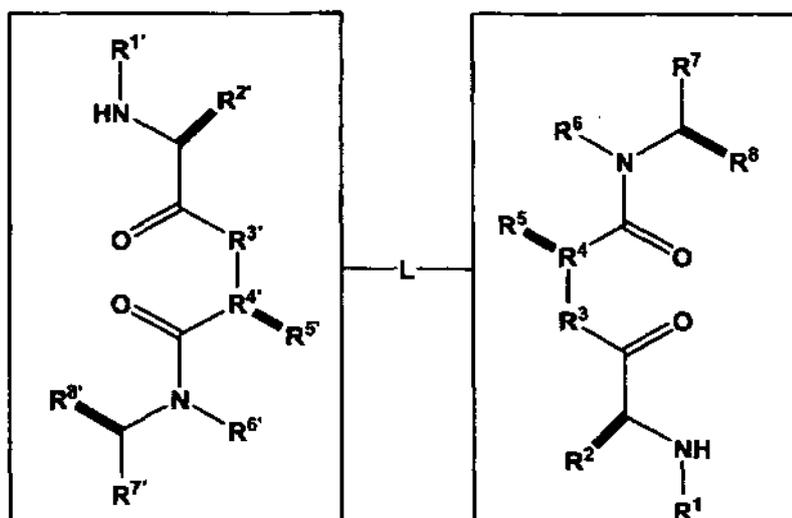
25 Un péptido de Smac permeable a células, que consiste en los primeros cuatro restos de aminoácidos (AVPI (SEC ID N°: 1)) del extremo N-terminal de Smac ligado a un péptido transportador para facilitar la dispensación intracelular, ha mostrado recientemente que sensibiliza a varias células tumorales *in vitro* y a células de glioma maligno *in vivo* a la apoptosis inducida por la ligación al receptor de muerte o fármacos citotóxicos (Filda y col., Nature Med. 8:808 (2002)). Cabe destacar que, este péptido de Smac potenció en gran medida la actividad antitumoral de Apo2L/TRAIL en un modelo de xenoinjerto de glioma maligno intracraneal *in vivo*. La erradicación completa de tumores establecidos y la supervivencia de los ratones se logró únicamente tras el tratamiento combinado con péptidos de Smac y Apo2L/TRAIL. Resulta significativo que el péptido de Smac no tiene toxicidad detectable para el tejido cerebral normal.

30 Un segundo estudio independiente reciente también mostró que los péptidos que consisten en los primeros cuatro a ocho restos de aminoácidos del extremo N-terminal de Smac unidos a un péptido transportador distinto potenció la inducción de apoptosis y los efectos antiproliferativos a largo plazo de diversos fármacos quimioterapéuticos, incluyendo paclitaxel, etopósido, SN-38, y doxorubicina en MCF-7 y otras líneas celulares de cáncer de mama de ser humano (Amt y col., J. Biol. Chem. 277:44236 (2002)). Este estudio demostró de manera concluyente que XIAP y cIAP-1 son las dianas moleculares principales para estos péptidos en las células.

35 Un tercer estudio mostró que un péptido de Smac de los primeros siete restos del extremo N-terminal unidos a poliarginina restauraron la actividad del apoptosoma y revirtieron la resistencia a la apoptosis en células H460 de cáncer no microcítico de pulmón (Yang y col., Cancer Res. 63:831 (2003)). Se demostró que XIAP es responsable del defecto en la actividad del apoptosoma y la supresión de la actividad de caspasa en células H460. Cuando se usa en combinación con quimioterapia, el péptido de Smac permeable a células revirtió el crecimiento tumoral *in vivo* con poca toxicidad en murinos. En su conjunto, estos estudios independientes sugieren de claramente que un mimético de Smac potente, estable, permeable a células puede tener un potencial terapéutico importante para el tratamiento de cáncer de mama humano y otros tipos de cáncer.

40 Los inhibidores basados en péptidos son herramientas útiles para dilucidar la función anti-apoptótica de los IAP y el papel de los IAP en la respuesta de las células cancerosas a agentes quimioterapéuticos. Pero los inhibidores basados en péptidos, en general, tienen limitaciones intrínsecas como agentes terapéuticos potencialmente útiles. Estas limitaciones incluyen su baja permeabilidad a células y baja estabilidad *in vivo*. De hecho, en estos tres estudios publicados que usan inhibidores peptídicos basados en Smac, los péptidos tuvieron que fusionarse a péptidos transportadores para hacerlos relativamente permeables a células.

45 La solicitud de patente publicada de los Estados Unidos N° 2005/0197403 desvela compuestos miméticos de Smac diméricos de fórmula I:



I

en la que R^1 y $R^{1'}$ se seleccionan entre hidrógeno, metilo opcionalmente sustituido, e hidroxilo;

R^2 y $R^{2'}$ se seleccionan entre metilo opcionalmente sustituido y etilo opcionalmente sustituido;

R^3 y $R^{3'}$ se seleccionan entre CH_2 , NH, O y S;

R_4 y R_4' se seleccionan entre CH y N;

R^5 - R^8 , y $R^{5'}$ - $R^{8'}$ se seleccionan entre hidrógeno, opcionalmente hetero-, alquilo opcionalmente sustituido, opcionalmente hetero-, alqueno opcionalmente sustituido, opcionalmente hetero-, alquino opcionalmente sustituido, opcionalmente hetero-, arilo opcionalmente sustituido; y

L es un engarce que engarce covalentemente R^2 , R^5 , R^6 o R^7 , con $R^{2'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$ o $R^{7'}$,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Dicha solicitud US 2005/0197403 desvela compuestos mono- y diméricos que no están claramente relacionados con la invención según se define en las reivindicaciones.

El problema subyacente a las reivindicaciones es la necesidad de compuestos que sean intermedios útiles para elaborar inhibidores de IAP, como se indica en el párrafo [0058] en la página 21 de la descripción. La solución aportada es un compuesto que tiene fórmula XIII como se define en la reivindicación 1, en el que R^{5c} es $NCOR^8$ o NCO_2R^8 . Un experto en la materia no habría tenido motivos para modificar un compuesto de los documentos WO-A-2005/069894, WO-A-2006/010118, o Sun y col., "STRUCTURE-BASED DESIGN OF POTENT, CONFORMATIONALLY CONSTRAINED SMAC MIMETICS", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 126, N° 51, páginas 16686-16687 y S1-S20 que contienen un grupo CH_2 en R^{5c} para llegar a un compuesto de las reivindicaciones, sin el beneficio de la retrospectiva obtenida de la presente solicitud.

Sumario de la invención

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones de la descripción que no se encuentren dentro del alcance de dichas reivindicaciones se proporcionan con fines ilustrativos y no forman parte de la presente invención.

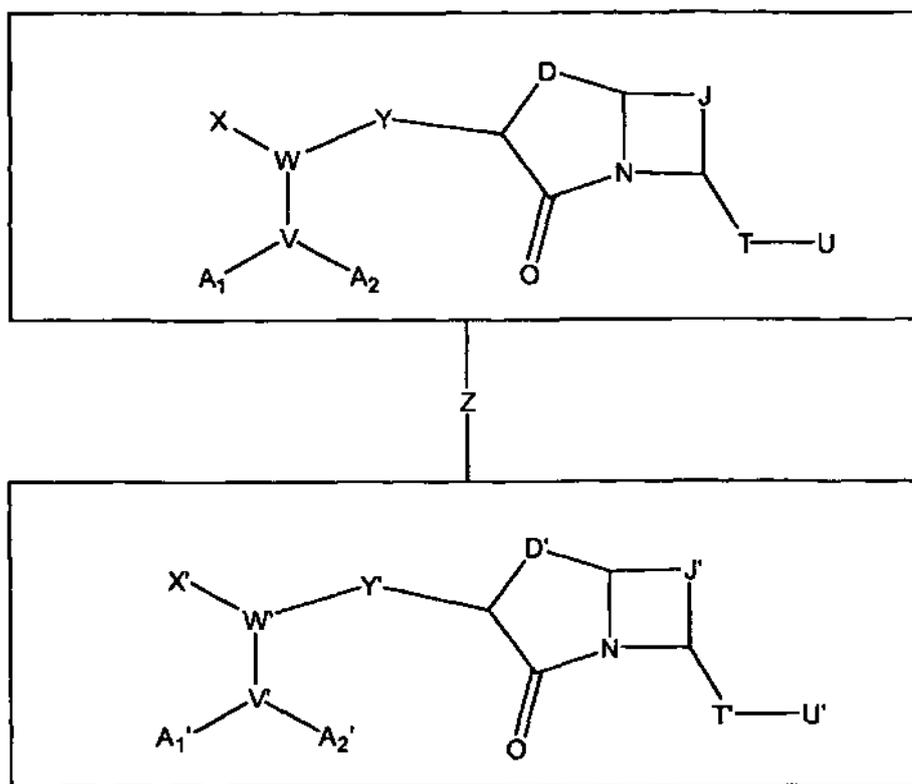
Se acepta de manera general que la incapacidad de las células cancerosas o sus células de apoyo para sufrir apoptosis en respuesta a lesiones genéticas o a exposición a inductores de apoptosis (tales como agentes anticancerígenos y radiación) es un factor principal en la aparición y progresión del cáncer. Se cree que la inducción de la apoptosis en células cancerosas o en sus células de soporte (por ejemplo, células neovasculares en la vasculatura del tumor) es un mecanismo de acción universal para prácticamente todos los fármacos terapéuticos efectivos para el cáncer o terapias de radiación en el mercado o en la práctica hoy en día. Un motivo para la incapacidad de la célula de sufrir apoptosis es la expresión aumentada y acumulación de IAP.

La presente descripción contempla que la exposición de animales que padecen cáncer u otros trastornos hiperproliferativos o enfermedades asociadas con la desregulación de la apoptosis a cantidades terapéuticamente eficaces de fármaco (o fármacos) (por ejemplo, moléculas pequeñas) que inhiban la función (o funciones) de los IAP eliminará a las células enfermas o a las células de soporte directamente (aquellas células cuya supervivencia continuada depende de la hiperactividad o sobreexpresión de los IAP) y/o hará que dichas células sean una población más susceptible a la actividad inductora de muerte celular de fármacos terapéuticos contra el cáncer o terapias de radiación. La presente descripción contempla que los inhibidores de los IAP satisfacen una necesidad no satisfecha para el tratamiento de múltiples tipos de cáncer, ya sea cuando se administran como monoterapia para inducir la apoptosis en células cancerosas dependientes de la función de IAP, o cuando se administran en una relación temporal con otros fármacos terapéuticos contra el cáncer inductores de muerte celular o terapias de radiación para hacer que

una porción mayor de las células cancerosas o células de soporte sean susceptibles de ejecutar el programa de apoptosis en comparación con la proporción correspondiente de células en un animal tratado solo con el fármaco terapéutico contra el cáncer o solo con terapia de radiación.

5 El tratamiento combinado de animales con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción y un ciclo de un agente anticancerígeno o radiación puede producir más respuesta tumoral y beneficio clínico en dichos animales en comparación con aquellos tratados solo con el compuesto o fármacos anticancerígenos/radiación. Dicho de otro modo, ya que los compuestos disminuyen el umbral de apoptosis de todas las células que expresan los IAP, se aumenta la proporción de células que ejecutan de manera exitosa el programa de apoptosis en respuesta a la actividad inductora de apoptosis de fármacos anticancerígenos/radiación. Como alternativa, los compuestos de la presente descripción pueden usarse para permitir la administración de una dosis menor, y por lo tanto menos tóxica y más tolerable, del agente anticancerígeno y/o radiación para producir la misma respuesta tumoral/beneficio clínico que solo la dosis convencional del agente anticancerígeno/radiación. Ya que se conocen las dosis para todos los fármacos anticancerígenos y tratamientos de radiación, la presente descripción contempla las varias combinaciones de estos con los compuestos de la presente invención. Asimismo, ya que los compuestos de la presente invención actúan al menos en parte inhibiendo a los IAP, la exposición de las células cancerosas y células de soporte a cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos puede vincularse en el tiempo para coincidir con los intentos de las células para ejecutar el programa de apoptosis en respuesta al agente anticáncer o terapia de radiación. Por tanto, administrar las composiciones de la presente descripción en conexión con determinadas relaciones temporales, proporciona prácticas terapéuticas especialmente eficaces.

20 La presente descripción se refiere a miméticos de Smac que son útiles para inhibir la actividad de proteínas IAP y para aumentar la sensibilidad de las células a inductores de apoptosis. Por ejemplo, los miméticos de Smac son compuestos de fórmula II:



II

en la que:

- 25 A₁ y A₁' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y Z;
- A₂ y A₂' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y COR¹, en el que A₂ está ausente cuando V es O y A₂' está ausente cuando V' es O;
- 30 V y V' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N, CH y O;
- W y W' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en CH y N;
- X y X' son independientemente alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido;
- Y e Y' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en CONR¹, C(O)O, (CR¹R²)₁₋₃, en el que uno o más grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S o NR¹, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

D y D' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilenilo opcionalmente sustituido y $(CR^1R^2)_n-R^{5a}-(CR^3R^4)_m$;

J y J' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquenilo opcionalmente sustituido y $(CR^1R^2)_p-R^{5b}-(CR^3R^4)_q$;

5 T y T' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en C=O, C=S, C=NR¹, S, O, NR¹, CR¹R², carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

U y U' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, NR¹R², OR¹, SR¹, alquilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

10 n, m, p y q son independientemente 0-5;

cada R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y Z;

15 cada R², R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en C=O, C=S, C=NR¹, S, O, NR¹ y CR¹R²; y

Z es un engarce que engarza covalentemente uno de A₁, Y, D, J, T y U con uno de A₁', Y', D', J', T' y U';

20 o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

La descripción se refiere a compuestos representados por la Fórmula II, que son inhibidores de proteínas de IAP. La descripción se refiere al uso de los compuestos de la presente invención para inducir la apoptosis en células. La descripción también se refiere al uso de dichos compuestos para sensibilizar a células a inductores de apoptosis. Los compuestos son útiles para el tratamiento, mejora, o prevención de trastornos que responden a la inducción de muerte celular apoptótica, por ejemplo, trastornos caracterizados por la desregulación de la apoptosis, incluyendo enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer. Los compuestos pueden usarse para tratar, mejorar, o prevenir el cáncer que se caracteriza por resistencia a las terapias anticáncer (por ejemplo, aquellos que son quimioresistentes, resistentes a la radiación, resistentes a las hormonas, y similares). Los compuestos pueden usarse para tratar enfermedades hiperproliferativas caracterizadas por la sobreexpresión de IAP.

30 La presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula II en una cantidad terapéuticamente eficaz para inducir la apoptosis en células o para sensibilizar a las células a inductores de apoptosis.

La descripción proporciona adicionalmente kits que comprenden un compuesto de Fórmula II e instrucciones para administrar el compuesto a un animal. Los kits pueden contener opcionalmente otros agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes anticancerígenos o agentes moduladores de la apoptosis.

35

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra la unión competitiva de miméticos de Smac a la proteína BIR3 de XIAP.

La Figura 2 muestra la inhibición del crecimiento celular en células MDA-MB-231, MAMLE-3M, SK-OV-3 y OVCAR-4 por SH-164.

40 La Figura 3 muestra la inducción de muerte celular en células MDA-MB-231, MAMLE-3M, y OVCAR-4 por SH-164. Las Figuras 4A-4C muestran la inhibición del crecimiento celular en células MDA-MB-231 (A), MDA-MB-453 (B), y PC-3 (C) por SH-164 en combinación con TRAIL

La Figura 4 muestra la inhibición del crecimiento celular en células MDA-MB-231 por SH-164 en combinación con cisplatino o mitoxantrona.

45 La Figura 6 muestra la inducción de la apoptosis por SH-164 en la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231.

Descripción detallada de la invención

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones de la descripción que no se encuentren dentro del alcance de dichas reivindicaciones se proporcionan con fines ilustrativos y no forman parte de la presente invención. La presente descripción se refiere a compuestos bivalentes restringidos conformacionalmente representados por la Fórmula II, que son miméticos de Smac y funcionan como inhibidores de los IAP. Estos compuestos sensibilizan a las células a inductores de apoptosis y, en algunos casos, inducen por sí mismos la apoptosis inhibiendo a los IAP. Por lo tanto, la descripción se refiere a métodos para sensibilizar células a inductores de la apoptosis y a métodos para inducir la apoptosis en células, que comprende poner en contacto las células con un compuesto de Fórmula II solo o en combinación con un inductor de apoptosis. La descripción se refiere adicionalmente a procedimientos para tratar, mejorar, o prevenir trastornos en un animal que responden a la inducción de apoptosis, que comprenden administrar al animal un compuesto de Fórmula II y un inductor de apoptosis. Dichos trastornos incluyen aquellos caracterizados por una desregulación de la apoptosis y aquellos caracterizados por la sobreexpresión de los IAP.

50

55

La expresión "proteínas IAP," tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier miembro conocido de la familia de proteínas inhibidoras de apoptosis, incluyendo, pero sin limitación, XIAP, cIAP-1, cIAP-2, ML-IAP, HIAP, TSIAP, KIAP, NAIP, survivina, livina, ILP-2, apollon y BRUCE.

5 La expresión "sobrexpresión de IAP", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un nivel elevado (por ejemplo, nivel aberrante) de ARNm que codifican una proteína (o proteínas) de IAP, y/o a niveles elevados de proteína (o proteínas) de IAP en células comparado con las correspondientes células no patológicas que expresan niveles de ARNm que codifican proteínas de IAP o que tiene niveles basales de proteínas de IAP. Los procedimientos para detectar los niveles de ARNm que codifican proteínas de IAP o los niveles de proteínas de IAP en una célula incluyen, pero sin limitación, transferencia de Western que usa anticuerpos de proteína de IAP, procedimientos inmunohistoquímicos, y procedimientos de amplificación de ácidos nucleicos o amplificación directa de ARN. Tan importante como en nivel absoluto de proteínas de IAP es determinar que sobreexpresan proteínas de IAP, y también el nivel relativo de proteínas de IAP en relación a otras moléculas de señalización proapoptóticas (por ejemplo, proteínas de la familia de Bcl-2 proapoptóticas) en dichas células. Cuando el equilibrio de estas dos es tal que, de no ser por los niveles de proteínas de IAP, las moléculas de señalización proapoptóticas serían suficientes para hacer que las células ejecutasen el programa de apoptosis y muriesen, dichas células serían dependientes de las proteínas de IAP para su supervivencia. En dichas células, la exposición a una cantidad inhibitoriamente eficaz de un inhibidor de proteína de IAP sería suficiente para hacer que las células ejecutasen el programa de apoptosis y muriesen. Por tanto, la expresión "sobrexpresión de una proteína de IAP" también se refiere a células que, debido a sus niveles relativos de señales proapoptóticas y señales antiapoptóticas, sufren apoptosis en respuesta a cantidades inhibitoriamente eficaces de compuestos que inhiben la función de proteínas de IAP.

Las expresiones "agente anticancerígeno" y "fármaco anticancerígeno", tal como se usan en el presente documento, se refieren a cualquier agente terapéutico (por ejemplo, compuestos quimioterapéuticos y/o compuestos terapéuticos moleculares), terapia de radiación, o intervenciones quirúrgicas, usados en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer (por ejemplo, en mamíferos).

25 El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a un derivado farmacológicamente inactivo de una molécula precursora "fármaco" que requiere biotransformación (por ejemplo espontánea o enzimática) dentro del sistema fisiológico diana para liberar, o para convertir, (por ejemplo, enzimáticamente, fisiológicamente, mecánicamente, electromagnéticamente) el profármaco en el fármaco activo. Los profármacos están diseñados para superar problemas asociados con la estabilidad, toxicidad, falta de especificidad, o biodisponibilidad limitada. Los profármacos ejemplares comprenden una molécula de fármaco activa en sí misma y un grupo de enmascaramiento químico (por ejemplo, un grupo que suprime reversiblemente la actividad del fármaco). Algunos profármacos preferidos son variaciones o derivados de compuestos que tienen grupos escindibles en condiciones metabólicas. Los profármacos ejemplares se vuelven farmacéuticamente activos *in vivo* o *in vitro* cuando experimentan solvolisis en condiciones fisiológicas o experimentan una degradación enzimática u otra transformación bioquímica (por ejemplo, fosforilación, hidrogenación, deshidrogenación, glicosilación). Los profármacos a menudo ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en el organismo del mamífero. (Véase por ejemplo, Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam (1985); y Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, CA (1992)). Los profármacos comunes incluyen derivados de ácidos, tales como ésteres preparados por reacción de ácidos precursores con un alcohol adecuado (por ejemplo, un alcohol inferior), amidas preparadas por reacción del compuesto de ácido precursor con una amina, o grupos básicos que han reaccionado para formar un derivado de base acilado (por ejemplo, una alquilamida inferior).

45 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sal (por ejemplo, obtenida por reacción con un ácido o una base) de un compuesto de la presente invención que es tolerada fisiológicamente en el animal diana (por ejemplo, un mamífero). Pueden obtenerse sales de los compuestos de la presente descripción a partir de ácidos y bases inorgánicas u orgánicas. Los ejemplos de ácidos incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, sulfónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico y similares. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la descripción y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

55 Los ejemplos de bases incluyen, pero sin limitación, hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, sodio), hidróxidos de metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amoniaco y compuestos de fórmula NW_4^+ , en la que W es alquilo C_{1-4} , y similares.

60 Los ejemplos de sales incluyen, pero sin limitación: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, flucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, cloruro, bromuro, yoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesilato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilito, undecanoato y similares. Otros ejemplos de sales incluyen aniones de los compuestos de la presente invención

formados con un catión adecuado, tal como Na^+ , NH_4^+ , y NW_4^+ (en el que W es un grupo alquilo C_{1-4}), y similares. Para uso terapéutico, se contemplan como farmacéuticamente aceptables, sales de los compuestos de la presente descripción. Sin embargo, también puede encontrarse uso a sales de ácidos y bases que no sean farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere a aquella cantidad del agente terapéutico suficiente para dar como resultado una mejora de uno o más síntomas de un trastorno, o prevenir el avance de un trastorno, o causar la regresión del trastorno. Por ejemplo, respecto al tratamiento del cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere preferentemente a la cantidad de un agente terapéutico que disminuye la velocidad de crecimiento tumoral, disminuye la masa tumoral, disminuye el número de metástasis, aumenta el tiempo de progresión del tumor, o aumenta el tiempo de supervivencia en al menos un 5 %, preferentemente al menos un 10 %, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 100%.

15 Los términos "sensibiliza" y "sensibilizar", tal como se usan en el presente documento, se refieren a hacer que, mediante la administración de un primer agente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula II), un animal o una célula en un animal sea más susceptible, o responda más, a los efectos biológicos (por ejemplo, promoción o retraso de un aspecto de la función celular incluyendo, pero sin limitación, la división celular, crecimiento celular, proliferación, invasión, angiogénesis, o apoptosis) de un segundo agente. El efecto sensibilizante de un primer agente en una célula diana puede medirse como la diferencia entre el efecto biológico pretendido (por ejemplo, promoción o retraso de un aspecto de la función celular incluyendo, a título enunciativo, crecimiento celular, proliferación, invasión, angiogénesis, o apoptosis) observado tras la administración de un segundo agente con y sin administración del primer agente. La respuesta de la célula sensibilizada puede aumentarse en al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 %, al menos un 100 %, al menos un 150 %, al menos un 200 %, al menos un 350 %, al menos un 300 %, al menos un 350 %, al menos un 400 %, al menos un 450 %, o al menos un 500 % por encima de la respuesta en ausencia del primer agente.

20 La expresión "desregulación de la apoptosis", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier aberración en la capacidad de (por ejemplo, predisposición) una célula de sufrir muerte celular mediante apoptosis. La desregulación de la apoptosis se asocia con o se induce por una variedad de condiciones, incluyendo, por ejemplo, trastornos autoinmunes (por ejemplo, lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, enfermedad de injerto contra hospedador, miastenia grave, o síndrome de Sjogren), afecciones inflamatorias crónicas (por ejemplo, psoriasis, asma o enfermedad de Crohn), trastornos hiperproliferativos (por ejemplo, tumores, linfomas de linfocitos B, o linfomas de linfocitos T), infecciones virales (por ejemplo, herpes, papiloma, o VIH), y otras afecciones, tales como artrosis y aterosclerosis. Cabe destacar que cuando la desregulación se induce por o se asocia con una infección viral, la infección viral puede o no ser detectable en el momento en que sucede o se observa la desregulación. Es decir, la desregulación inducida por virus puede suceder incluso después de la desaparición de los síntomas de infección viral.

30 La expresión "enfermedad hiperproliferativa", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier afección en la que una población localizada de células en proliferación en un animal no está gobernada por las limitaciones habituales de crecimiento normal. Los ejemplos de trastornos hiperproliferativos incluyen, pero sin restricción, tumores, neoplasias, linfomas y similares. Se dice que una neoplasia es benigna si no produce invasión o metástasis y que es maligna si produce cualquiera de estas. Una célula "metastásica" significa que la célula puede invadir y destruir estructuras corporales vecinales. La hiperplasia es una forma de proliferación celular que incluye un aumento en el número de células en un tejido u órgano sin una alteración significativa en la estructura o función. La metaplasia es una forma de crecimiento celular controlado en el que un tipo de célula completamente diferenciada sustituye a otro tipo de célula diferenciada.

45 El crecimiento patológico de células linfoides activadas da a menudo como resultado un trastorno autoinmune o una afección inflamatoria crónica. Como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno autoinmune" se refiere a cualquier afección en la que un organismo produce anticuerpos o células inmunitarias que reconocen a las propias moléculas, células o tejidos del organismo. Los ejemplos no limitantes de trastornos autoinmunes incluyen anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad de Berger o nefropatía de IgA, enfermedad celíaca, síndrome de fatiga crónica, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, fibromialgia, enfermedad de injerto contra hospedador, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, trombocitopenia púrpura idiopática, liquen plano, esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis, fiebre reumática, artritis reumática, escleroderma, síndrome de Sjogren, lupus sistémico eritematoso, diabetes Tipo 1, colitis ulcerosa, vitiligo, y similares.

50 La expresión "enfermedad neoplásica", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier crecimiento anormal de células, ya sea benigno (no canceroso) o maligno (canceroso).

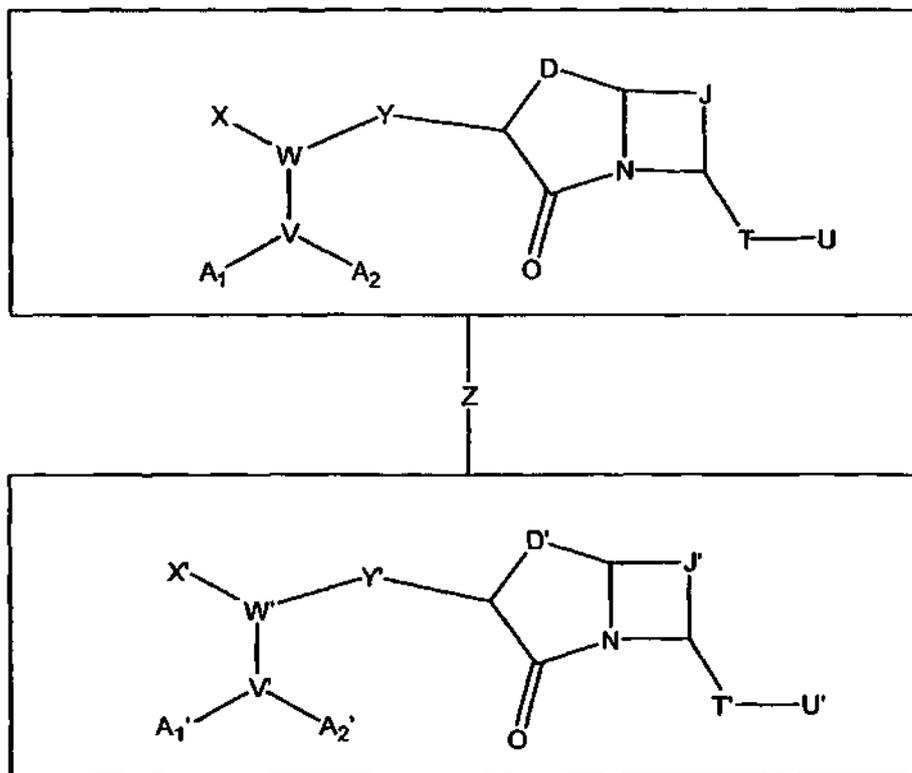
La expresión "agente antineoplásico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que retrase la proliferación, crecimiento, o diseminación de una neoplasia dirigida (por ejemplo, maligna).

Los términos "prevenir", "previene", y "prevención", tal como se usan en el presente documento, se refieren a una disminución en la aparición de células patológicas (por ejemplo, células hiperproliferativas o neoplásicas) en un

animal. La prevención puede ser completa, por ejemplo, ausencia total de células patológicas en un sujeto. La prevención también puede ser parcial, de tal forma que la aparición de células patológicas en un sujeto es menor que la que habría sucedido sin la presente invención.

5 La expresión "agentes moduladores de la apoptosis", tal como se usa en el presente documento, se refiere a agentes que están involucrados en la modulación (por ejemplo, inhibición, disminución, aumento, promoción) de la apoptosis. Los ejemplos de agentes moduladores de la apoptosis incluyen proteínas que comprenden un dominio de muerte, tal como, pero sin limitación, Fas/CD95, TRAMP, TNF RI, DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, FADD, y RIP. Otros ejemplos de agentes moduladores de la apoptosis incluyen, pero sin limitación, TNF α , ligando Fas, anticuerpos para Fas/CD95 y otros receptores de la familia de TNF, TRAIL (también conocido como ligando Apo2 o Apo2L/TRAIL), agonistas (por ejemplo, anticuerpos agonistas monoclonales o policlonales) de proteínas TRAIL-R1 o TRAIL-R2, Bcl-2, p53, BAX, BAD, Akt, CAD, cinasa PI3, PP1 y caspasa. Los agentes moduladores incluyen ampliamente agonistas y antagonistas de receptores de la familia de TNF y ligandos de la familia de TNF. Los agentes moduladores de la apoptosis pueden ser solubles o unidos a membranas (por ejemplo, ligando o receptor). Los agentes moduladores de la apoptosis preferidos son inductores de la apoptosis, tales como TNF o un ligando relacionado con TNF, en particular, un ligando de TRAMP, un ligando de Fas/CD95, un ligando de TNFR-1, o TRAIL

Los inhibidores de IAP de la presente descripción son compuestos que tienen la Fórmula general II:



II

en la que:

- 20 A₁ y A₁' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y Z;
- A₂ y A₂' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y COR¹, en el que A₂ está ausente cuando V es O y A₂' está ausente cuando V' es O;
- V y V' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N, CH y O;
- 25 W y W' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en CH y N;
- X y X' son independientemente alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido;
- Y e Y' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en CONR¹, C(O)O, (CR¹R²)₁₋₃, en el que uno o más grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S o NR¹, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 30 D y D' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilenilo opcionalmente sustituido y (CR¹R²)_n-R^{5a}-(CR³R⁴)_m;
- J y J' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilenilo opcionalmente sustituido y (CR¹R²)_p-R^{5b}-(CR³R⁴)_q;
- T y T' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en C=O, C=S, C=NR¹, S, O, NR¹, CR¹R², carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y

heteroarilo opcionalmente sustituido;

U y U' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, NR¹R², OR¹SR¹, alquilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

n, m, p y q son independientemente 0-5;

5 cada R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y Z;

10 cada R², R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en C=O, C=S, C=NR¹, S, O, NR¹ y CR¹R²; y

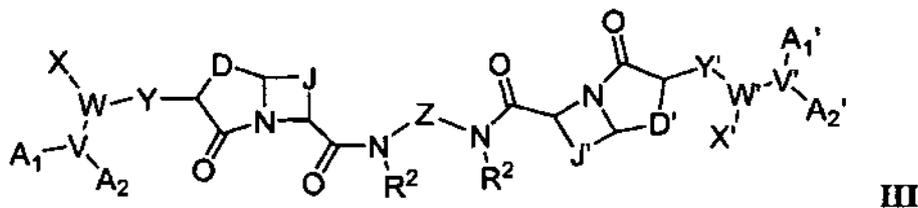
Z es un engarce que engarza covalentemente uno de A₁, Y, D, J, T y U con uno de A₁', Y', D', J', T' y U';

o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

15 En un ejemplo, Z engarza D con U'. En un ejemplo adicional, Z engarza D con D'. En un ejemplo adicional, Z engarza U con U'. En un ejemplo adicional, n y m se seleccionan independientemente entre 0-4, de manera que n + m sea 3 o 4. En un ejemplo adicional, p y q se seleccionan independientemente entre 0 y 1 de manera que p + q sea 1. En un

20 ejemplo adicional, η y m se seleccionan independientemente entre 0-4 de manera que n + m sea 3 o 4 y p y q se seleccionan independientemente entre 0 y 1 de manera que p + q sea 1. En un ejemplo adicional, T es C=O. En un ejemplo adicional, U es NR¹R². En un ejemplo adicional, R^{5b} es CH₂. En un ejemplo adicional, Y es CONH, W es CH y V es N. En un ejemplo adicional, A² y A^{2'} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido.

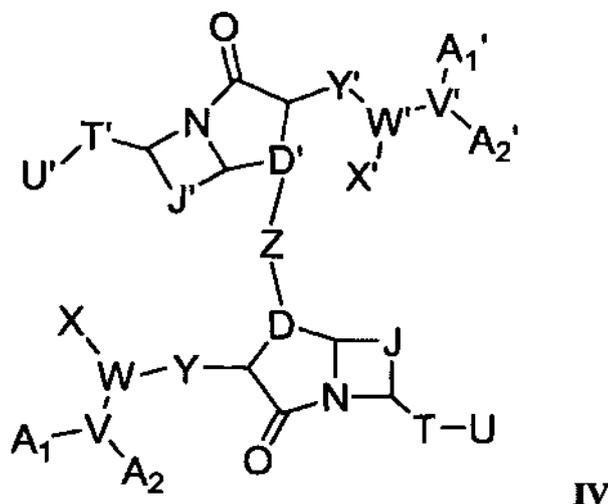
Los inhibidores de IAP pueden ser compuestos de fórmula III:



en la que A₁, A₂, V, W, X, Y, D, J, Z, A₁', A₂', V', W, X', Y', D', J' y R² tienen los significados de antes; o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

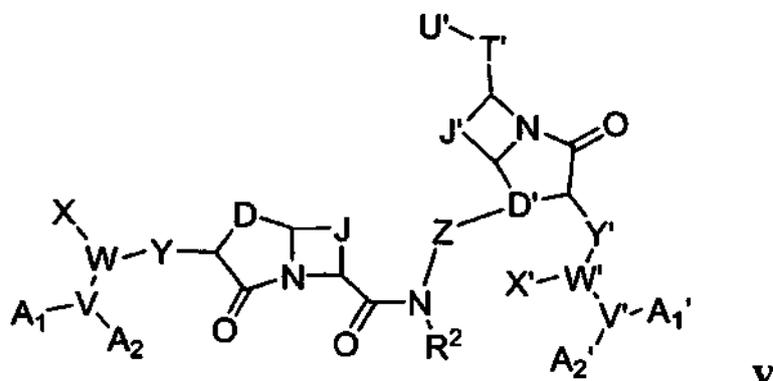
En otro ejemplo en particular, los inhibidores de IAP son compuestos de fórmula IV:

30



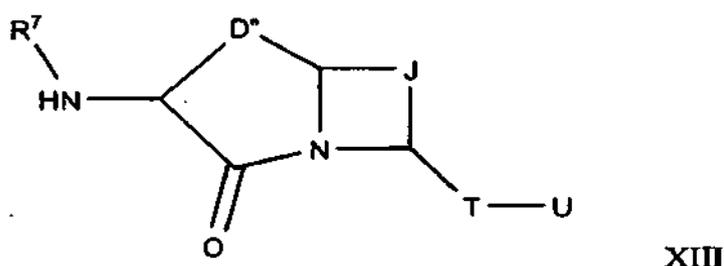
en la que A₁, A₂, V, W, X, Y, D, J, Z, T, U, A₁', A₂', V', W', X', Y', D', J', T' y U' tienen los significados de antes; o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

En otro ejemplo en particular, los inhibidores de IAP son compuestos de fórmula V:



- 5 en la que A_1 , A_2 , V, W, X, Y, D, J, Z, A_1' , A_2' , V', W', X', Y', D', J', T', U' y R^2 tienen los significados de antes; o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

En otro ejemplo en particular, los intermedios útiles para fabricar IAP son compuestos de fórmula XIII:



XIII

10

en la que:

- D'' es $(CR^1R^2)_n-R^{5c}-(CR^3R^4)_m$;
 J se selecciona entre el grupo que consiste en alqueno opcionalmente sustituido y $(CR^1R^2)_p-R^{5b}-(CR^3R^4)_q$;
 T se selecciona entre el grupo que consiste en C=O, C=S, C=NR¹, S, O, NR¹, CR¹R², carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;
 U se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, NR¹R², OR¹, SR¹, alquilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;
 n, m, p y q se seleccionan independientemente entre 0-5;
 cada R¹, R², R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;
 R^{5c} se selecciona entre el grupo que consiste en C=O, C=S, C=NR¹, S, O, NR¹, CR^{1a}R^{2a}, NCOR⁸ y NCO₂R⁸;
 R^{1a} y R^{2a} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, azido, alquilo opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;
 R^{5b} se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, NR¹, CR¹R², C=O, C=S y C=NR¹;
 R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, CO₂R^{7a} y COCH(R^{7b})N(R^{7c})CO₂R^{7a};
 R^{7a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;
 R^{7b} es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido;
 R^{7c} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido; y,
 R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

35

En un ejemplo adicional, R^{7a} es *t*-butilo. En un ejemplo adicional, n es 1, m es 2, R^{5c} es NCO_2R^8 y R^8 es bencilo. En un ejemplo adicional, R^{5c} es $CR^{1a}R^{2a}$, R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, azido y heteroarilo opcionalmente sustituido y R^{2a} es hidrógeno.

5 Los grupos alquilo útiles incluyen grupos alquilo C_{1-18} de cadena lineal o ramificada, especialmente grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, *t*-butilo, sec-butilo, 3-pentilo y 3-hexilo. El término "alquilenilo" se refiere a un radical alquilo divalente que contiene 1, 2, 3 o 4 grupos metileno unidos como se ilustra por $-(CH_2)_4-$.

Los grupos alqueno útiles incluyen grupos alquilo C_{2-18} de cadena lineal o ramificada, especialmente etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo y hexenilo.

10 El término "alquilenilo", como se usa en la presente documento, se refiere a un radical divalente obtenido a partir de un alqueno como se ilustra por $-CH_2CH=CHCH_2-$.

Son grupos alquinilo útiles, grupos alquinilo C_{2-18} , especialmente grupos etinilo, propinilo, butinilo y 2-butinilo.

Son grupos cicloalquilo útiles, cicloalquilo C_{3-8} . Los grupos cicloalquilo típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo y norbornilo.

15 Los grupos arilo útiles incluyen arilo C_{6-14} , especialmente grupos fenilo, naftilo, fenantrenilo, antraceno, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenilenilo y fluorenilo.

20 Los grupos heteroarilo útiles incluyen tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxantenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolizino, isoquinolilo, quinolilo, ftalzinilo, naftiridinilo, quinoxalino, cinnolinilo, pteridinilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo, fenoxazinilo, 1,4-dihidro-quinoxalin-2,3-diona, 7-aminoisocoumarina, pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, 1,2-benzisoxazol-3-ilo, bencimidazolilo, 2-oxindolilo y 2-oxobenzoimidazolilo. Cuando el grupo heteroarilo contiene un átomo de nitrógeno en un anillo, tal átomo de nitrógeno puede estar en forma de un N-óxido, por ejemplo, un N-óxido de piridilo, N-óxido de pirazilo, N-óxido de pirimidilo, y similares.

25 Los sustituyentes opcionales incluyen uno o más alquilo; halo; azido; haloalquilo; hidroxilo; alquinilo; cicloalquilo; heteroalquilo; heteroalquinilo; arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, halo, haloalquilo o heteroarilo; ariloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, haloalquilo o heteroarilo; aralquilo; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, haloalquilo, y arilo; heteroariloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, haloalquilo, y arilo; alcoxi; alquiltio; ariltio; amido; 30 amino; aciloxi; arilaciloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, haloalquilo, y arilo; difenilfosfiniloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, halo o haloalquilo; heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, haloalquilo y arilo; heterocicloalcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, haloalquilo y arilo; heterocicloalquilo parcialmente insaturado heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, haloalquilo y arilo; 35 heterocicloalquiloxi parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, haloalquilo, arilo y cualquier engarce covalente (véase más abajo).

40 Son grupos carbocíclicos saturados o parcialmente saturados útiles, grupos cicloalquilo como se han definido anteriormente, así como grupos cicloalqueno, tales como ciclopentenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los grupos carbocíclicos también incluyen grupos que tienen grupos arilo condensado opcionalmente sustituidos, tales como tetralina.

Los grupos halo o halógeno útiles incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos alquilarilo y alquilheteroarilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-18} mencionados anteriormente, sustituidos con cualquiera de los grupos arilo C_{6-14} o grupos heteroarilo mencionados anteriormente. Los valores útiles incluyen bencilo, fenetilo y naftilmetilo.

45 Los grupos haloalquilo útiles incluyen grupos alquilo C_{1-10} sustituidos con uno o más átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, por ejemplo, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, clorometilo, clorofluorometilo y triclorometilo.

Los grupos heteroalquilo útiles incluyen grupos alquilo C_{1-10} que contienen uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo, grupos $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2NH_2$ y $-CH_2CH_2NHCH_3$.

50 Los grupos heteroalquinilo útiles incluyen grupos alquinilo C_{2-18} que contienen uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo, $-CH_2OCH_2CCH$.

Los grupos alcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados anteriormente.

Los grupos alquiltio útiles incluyen azufre sustituido con uno de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados anteriormente.

También se incluyen los sulfóxidos y sulfonas de tales grupos alquiltio.

Los grupos amido útiles incluyen carbonilamido, así como cualquier acilo C₁₋₆ (alcanoilo) acoplado a un nitrógeno de amino, por ejemplo, acetamido, propionamido, butanoilamido, pentanoilamido, hexanoilamido, así como grupos acilo C₂₋₆ sustituidos, sustituidos con arilo.

- 5 Los grupos aciloxi útiles son cualquier acilo C₁₋₆ (alcanoilo) acoplado a un grupo oxi (-O-), por ejemplo, formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butanoiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi y similares.

Los grupos arilaciloxi útiles incluyen cualquiera de los grupos arilo mencionados anteriormente sustituidos en cualquiera de los grupos aciloxi mencionados anteriormente, por ejemplo, grupos 2,6-diclorobenzoíloxi, 2,6-difluorobenzoíloxi y 2,6-di-(trifluorometil)-benzoíloxi.

- 10 Los grupos amino útiles incluyen -NH₂, -NHR¹¹ y -NR¹¹R¹¹, en los que R¹¹ y R¹² son grupos alquilo C₁₋₁₀ o cicloalquilo como se han definido anteriormente.

Los grupos heterocíclicos saturados o parcialmente saturados útiles incluyen grupos tetrahidrofuranilo, piranilo, piperidinilo, piperizinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, isocromanilo, cromanilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, tetronoilo y tetramoilo.

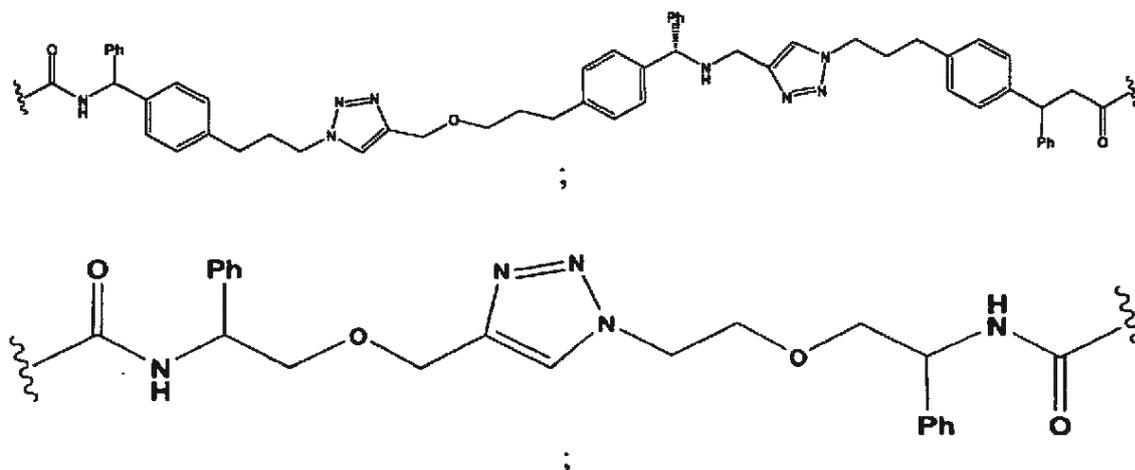
- 15 Los grupos arileno útiles incluyen arileno C₆₋₁₄, especialmente grupos fenileno, naftileno, fenantrenileno, antracenileno, indenileno, azulenileno, bifenileno, bifenilenileno y fluorenileno.

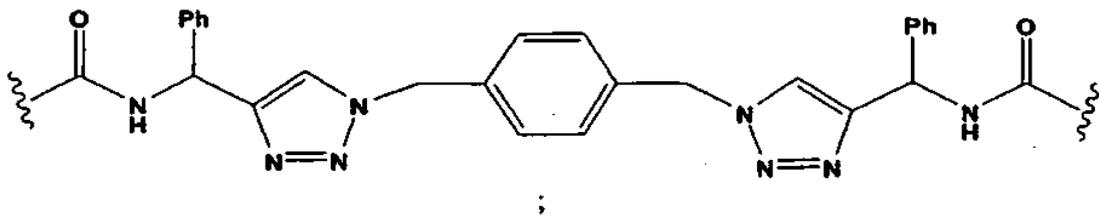
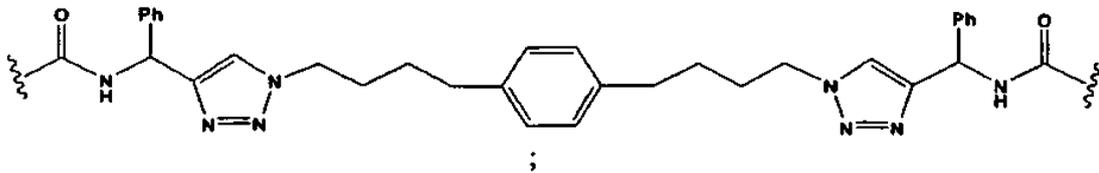
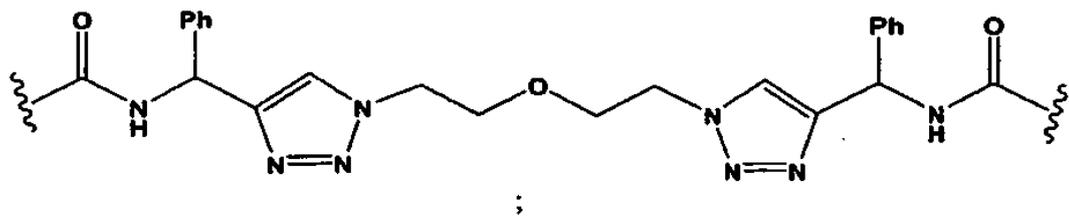
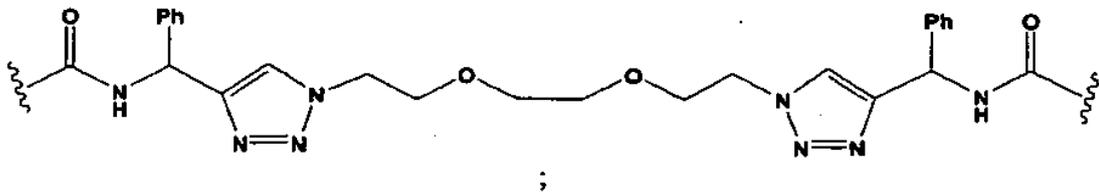
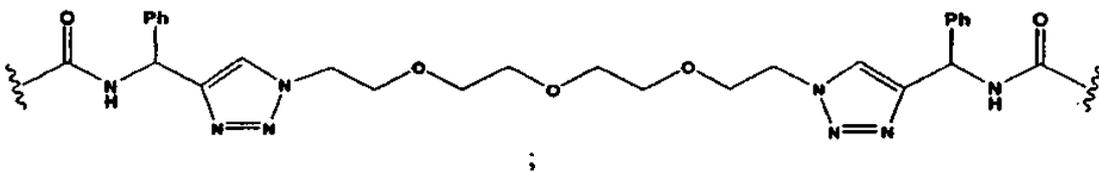
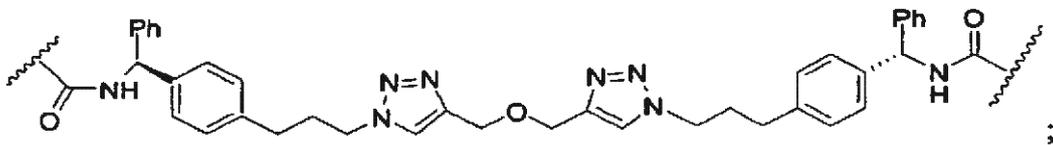
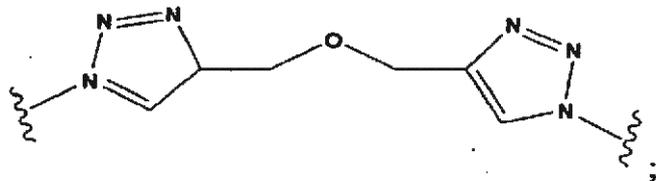
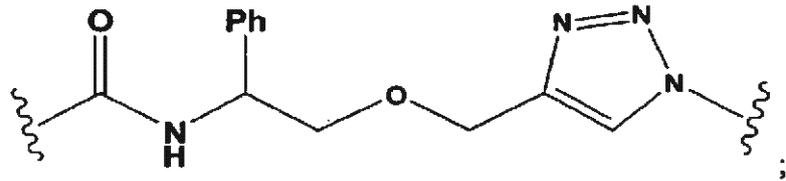
Los grupos heteroarileno útiles incluyen grupos heteroarilo disustituidos, tales como 2,5-tienileno, 2,4-imidazoileno y 1,3-triazolileno.

- 20 A lo largo de la memoria descriptiva, se seleccionan grupos y sustituyentes opcionales de los mismos para proporcionar compuestos y restos estables.

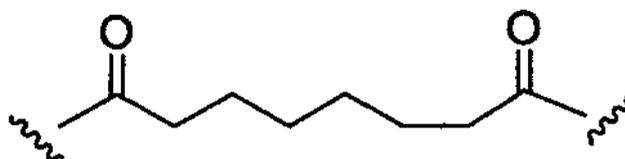
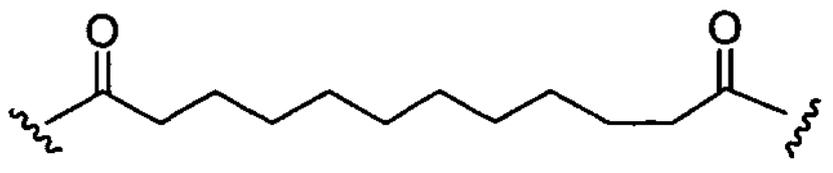
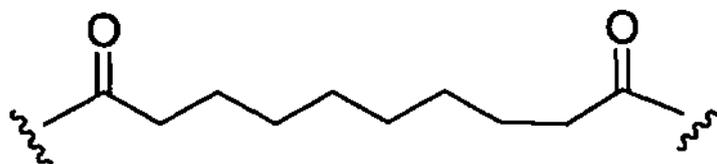
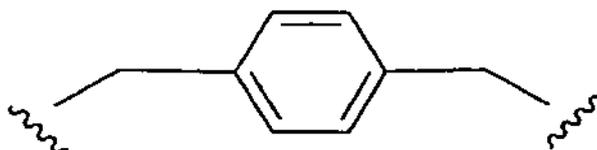
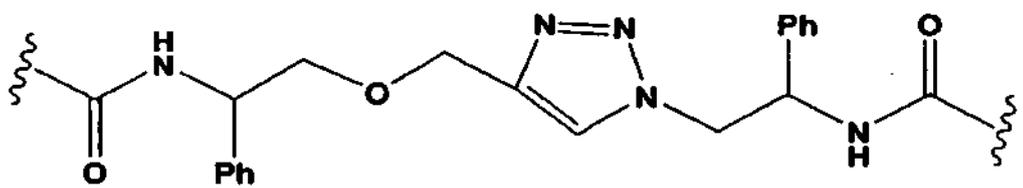
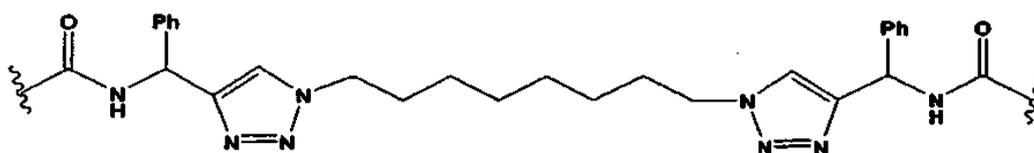
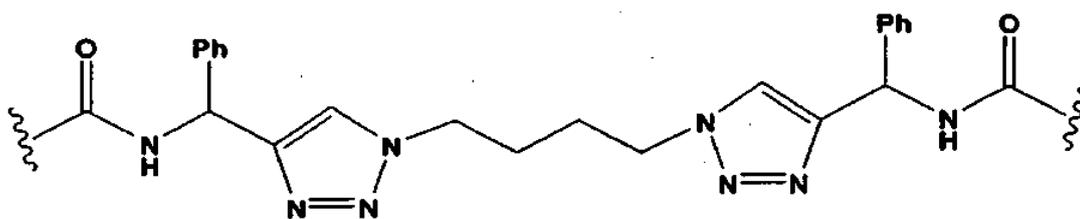
Los engarces covalentes que pueden usarse incluyen cualquier engarce covalente bivalente. El engarce puede ser una cadena contigua de entre 5 y 50 átomos. Típicamente, el engarce tiene una longitud de aproximadamente 5 angstroms a aproximadamente 100 angstroms que usan ángulos y longitudes de enlace convencionales. Más preferentemente, el engarce tiene una longitud de aproximadamente 10 angstroms a aproximadamente 50 angstroms. En determinados ejemplos, el engarce comprende al menos un resto arilo, heteroarilo o heterocíclico. En otros ejemplos, el engarce es simétrico. En otros ejemplos, el engarce no es simétrico. El engarce puede ser uno cualquiera de los muchos engarces homobifuncionales y heterofuncionales conocidos. Véase, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos N° 7.001.989, 6.967.107, 6.921.669, 6.906.182, 6.887.952, 6.759.509, 6.521.431, 6.512.101, 5.880.270, 5.856.571, 5.824.805, 5.262.524, 5.258.498, 5.212.075, 5.165.923, 5.141.648.

- 30 En otro ejemplo, el engarce puede comprender un grupo -COR^{9a}- o -R^{9a}CO- enlazado a uno cualquiera de A₁, Y, D, J, T o U y uno cualquiera de A₁', Y', D', J', T' o U' en los que R^{7a} es O, S o NR^{10a}, y R^{10a} es hidrógeno o alquilo inferior. En este ejemplo, el engarce comprende adicionalmente un grupo enlazado a R^{9a}- del primer grupo y CO- del segundo grupo que pueden incluir un grupo alquileo opcionalmente sustituido, en el que uno cualquiera de los átomos de carbono del grupo alquileo puede estar sustituido con uno o más grupos O, S, NR^{10a}, arileno y heteroarileno. Los ejemplos de tales engarces incluyen, sin limitación:





5



5

y

10

15

En otro ejemplo, el engarce puede comprender un grupo carbonilo enlazado a uno cualquiera de A₁, Y, D, J, T o U y uno cualquiera de A₁', Y', D', J', T' o U', y comprende adicionalmente un grupo alquileo, polialquileo o aralquil glicol enlazado a los grupos carbonilo. Los ejemplos de tales glicoles incluyen polioxietileno, polioxipropileno, y copolímeros de bloque de polioxietileno y polioxipropilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, dipropilenglicol, tioetilenglicol, y pentaetilen, hexaetilen, heptaetilen, octaetilen, nonaetilen y decaetilenglicoles. Los ejemplos particulares de estos glicoles incluyen etilenglicol; 1,2-propilenglicol; 1,3-propanodiol; 2,4-dimetil-2-etil-hexano-1,3-diol; 2,2-dimetil-1,3-propanodiol; 2-etil-2-butil-1,3-propanodiol; 2-etil-2-isobutil-1,3-propanodiol; 1,3-butanodiol; 1,4-butanodiol; 1,5-pentanodiol; 1,6-hexanodiol; 2,2,4-trimetil-1,6-hexanodiol; tiodietanol. 1,2-ciclohexanodimetanol; 1,3-ciclohexanodimetanol; 1,4-ciclohexanodimetanol; 2,2,4,4-tetrametil-1,3-ciclobutanodiol; p-xililenodiol, 2,3-naftalenodiol y 2,7-naftalenodiol. Los ejemplos de compuestos diamino incluyen 1,3-bis-(2,4-diaminofenoxi)propano; 2,4-diamino-5-metilfenetol;

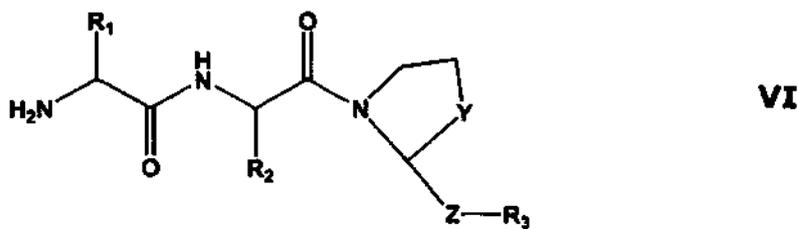
2,4-diamino-5-metilfenoxietanol; 2,4-diaminodifenilamina; 2,4-diaminofenol; 2,4-diaminofenol;
 2,4-diaminofenoxietanol; 2,6-bis(2-hidroxi-etoxi)-3,5-piridindiamina; 2,6-diaminopiridina;
 2,6-dimetoxi-3,5-piridindiamina, 2-cloro-5-nitro-n-hidroxi-etilo p-fenilenodiamina, 2-cloro-p-fenilenodiamina,
 2-aminometil-p-aminofenol y 4,5-diamino-1-metilpirazol. Los ejemplos de compuestos amino-hidroxi incluyen
 5 2-amino-3-hidroxipiridina; 2-amino-3-nitrofenol; 2-amino-4-hidroxi-etilaminoanisol; sulfato de
 2-amino-4-hidroxi-etilaminoanisol; y 2-amino-6-cloro-4-nitrofenol.

En otro ejemplo, el engarce puede comprender un grupo oxígeno o amino enlazado a uno cualquiera de A₁, Y, D, J, T
 o U y uno cualquiera de A₁', Y', D', J', T' o U', y comprende adicionalmente un diácido produciendo de esta manera un
 10 diéster, diamida o éster amida. Los ejemplos de tales diácidos incluyen ácido succínico, ácido fumárico, ácido adípico
 y similares.

En otro ejemplo, el engarce comprende un grupo 1,2,3-triazol-4,5-eno que se introduce mediante cicloadición de un
 grupo propargilo con un grupo azida.

El engarce suele unir dos compuestos miméticos de Smac en una estructura bivalente. Los compuestos miméticos de
 Smac unidos juntos pueden ser iguales o diferentes, y pueden ser cualquier compuesto mimético de Smac que se
 15 sabe que enlaza a IAP e inhibe la interacción de IAP y caspasas. En un ejemplo, los miméticos de Smac están
 limitados conformacionalmente. En otro ejemplo, los miméticos de Smac no contienen ningún aminoácido de origen
 natural. En un ejemplo adicional, los miméticos de Smac no contienen ningún enlace peptídico. Los ejemplos de
 compuestos miméticos de Smac conocidos que son útiles como materiales de partida incluyen los siguientes:

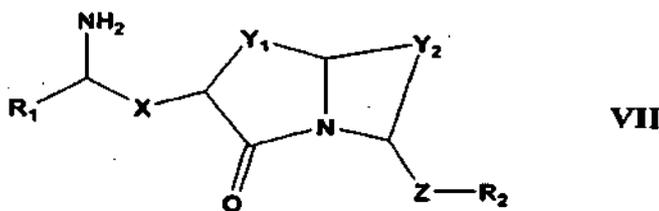
El documento WO 2005/069888 desvela compuestos Smac peptidomiméticos de fórmula VI:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en la que:

- R₁ es alquilo C₁₋₂ o haloalquilo C₁₋₂;
- R₂ es alquilo ramificado o sin ramificar o cicloalquilo o arilo sustituido o sin sustituir, alquilarilo, heteroarilo o
 25 alquilheteroarilo;
- R₃ es alquilo ramificado o sin ramificar o cicloalquilo o arilo sustituido o sin sustituir, alquilarilo, heteroarilo o
 alquilheteroarilo;
- Y es (CH₂)₀₋₃, en el que uno o más carbonos pueden estar reemplazados por uno o más heteroátomos
 seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y uno o más hidrógenos en grupos CH₂ pueden estar
 30 reemplazados por un alquilo ramificado o sin ramificar o alquilo cíclico o arilo, alquilarilo, heteroarilo o
 alquilheteroarilo sustituido o sin sustituir; y
- Z es CONH, CH₂O, NHCO, (CH₂)₁₋₄, (CH₂)₁₋₃CONH(CH₂)₀₋₃, (CH₂)₁₋₃S(CH₂)₀₋₃, (CH₂)₁₋₃NH(CH₂)₀₋₃,
 (CH₂)₁₋₃NHCO(CH₂)₀₋₃, (CH₂)₁₋₃NHSO₂(CH₂)₀₋₃, (CH₂)₁₋₃NHC(O)NH(CH₂)₀₋₃, (CH₂)₁₋₃NHC(S)NH(CH₂)₀₋₃ o
 (CH₂)₁₋₃NR'(CH₂)₀₋₃, en los que R' es alquilo ramificado o sin ramificar o cicloalquilo o arilo sustituido o cicloalquilo o
 alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo sin sustituir o sustituido.

35 El documento WO 2005/069894 desvela compuestos miméticos de Smac de fórmula VII:



o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en la que:

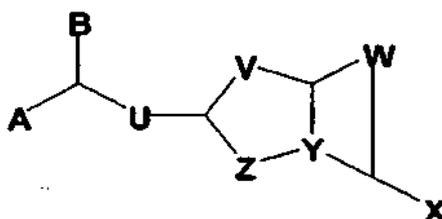
- R₁ es alquilo C₁₋₂ o haloalquilo C₁₋₂;
- R₂ es alquilo ramificado o sin ramificar o cicloalquilo o arilo sustituido o sin sustituir, alquilarilo, heteroarilo o
 40 alquilheteroarilo;
- X es CONH, CH₂O, CH₂NH, CH₂S o (CH₂)₁₋₃;
- Y₁ es (CH₂)₁₋₅, en el que uno o más carbonos puede estar reemplazados por uno o más heteroátomos

seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y uno o más hidrógenos en grupos CH₂ pueden estar reemplazados por un alquilo ramificado o sin ramificar o alquilo cíclico o arilo sustituido o sin sustituir, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo;

Y₂ es (CH₂)₁₋₅, en el que uno o más carbonos pueden estar reemplazados por uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y uno o más hidrógenos en grupos CH₂ pueden estar reemplazados por un alquilo ramificado o sin ramificar o alquilo cíclico o arilo sustituido o sin sustituir, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo; y

Z es CONH, CH₂O, NHCO, (CH₂)₁₋₄, (CH₂)₁₋₃CONH(CH₂)₀₋₃, (CH₂)₁₋₃S(CH₂)₀₋₃, (CH₂)₁₋₃NH(CH₂)₀₋₃, (CH₂)₁₋₃NHCO(CH₂)₀₋₃, (CH₂)₁₋₃NHSO₂(CH₂)₀₋₃, (CH₂)₁₋₃NHC(O)NH(CH₂)₀₋₃, (CH₂)₁₋₃NHC(S)NH(CH₂)₀₋₃ o (CH₂)₁₋₃NR'(CH₂)₀₋₃, en el que R' es alquilo ramificado o sin ramificar o cicloalquilo o arilo sustituido o sin sustituir, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo.

El documento WO 2006/010118 desvela compuestos miméticos de Smac de fórmula VIII:



VIII

o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en la que:

A es NR₁R₂ o N⁺R₁R₂R₃;

R₁, R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₈ o alquino C₂₋₈, en los que uno o más carbonos pueden estar reemplazados por C=O, C=S o un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, y uno o más hidrógenos en grupos CH, CH₂ o CH₃ pueden estar reemplazados por flúor, un alquilo ramificado o sin ramificar o cicloalquilo, un arilo opcionalmente sustituido, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo, o OR₄, SR₄ o NR₄R₅;

R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₅ alqueno o alquino C₂₋₅, en los que uno o más carbonos pueden estar reemplazados por un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, o arilo opcionalmente sustituido, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo; o

dos cualquiera de R₁, R₂ y R₃ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico, en el que uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por C=O, C=S, o un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, con la condición de que el heteroátomo esté separado del átomo de nitrógeno por al menos dos carbonos;

B es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₄ o alquino C₂₋₄, en los que uno o más hidrógenos pueden estar reemplazados por flúor;

U es CONH, C(O)O, C(S)O, C(S)NH, C(NH)NH o (CH₂)₁₋₅, en los que uno o más carbonos pueden estar reemplazados por un heteroátomo seleccionado entre O, S y N;

V y W son independientemente (CH₂)₁₋₅, en el que uno o más carbonos pueden estar reemplazados por C=O, C=S, o un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, y uno o más hidrógenos en grupos CH₂ pueden estar reemplazados por un alquilo ramificado o sin ramificar o cicloalquilo, un arilo opcionalmente sustituido, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo, o OR₄, SR₄ o NR₄R₅;

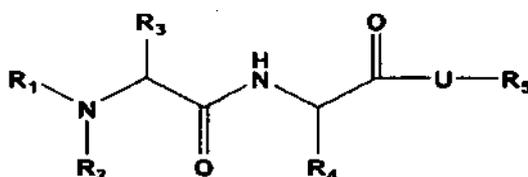
X es alquilo C₁₋₁₈ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₈, alquino C₂₋₁₈, arilo o heteroarilo, en los que uno o más carbonos pueden estar reemplazados por C=O, C=S o un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, y uno o más hidrógenos en grupos CH, CH₂ o CH₃ pueden estar reemplazados por un alquilo ramificado o sin ramificar o cicloalquilo, un arilo opcionalmente sustituido, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo, o OR₄, SR₄ o NR₄R₅;

Y es CH o N;

Z es CH₂, C=O, C=S, CHSR, CHOR o CHNR; y

R es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₄ o alquino C₂₋₄.

La solicitud de patente publicada de los Estados Unidos N° 2005/0234042 desvela compuestos de acuerdo con fórmula IX:



IX

45

en la que R₁ es H; alquilo C₁-C₄; alqueno C₁-C₄; alquino C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₁₀ que están sin sustituir o sustituidos;

R₂ es H; alquilo C₁-C₄; alqueno C₁-C₄; alquino C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₁₀ que están sin sustituir o sustituidos;

5 R₃ es H; -CF₃; -C₂F₅; alquilo C₁-C₄; alqueno C₁-C₄; alquino C₁-C₄; -CH₂-Z o R₂ y R₃ junto con el nitrógeno forman un anillo het;

Z es H; -OH; F; Cl; -CH₃; -CF₃; -CH₂Cl; -CH₂F o -CH₂OH;

R₄ es alquilo C₁-C₁₆ lineal o ramificado; alqueno C₁-C₁₆; alquino C₁-C₁₆; o -cicloalquilo C₃-C₁₀; -(CH₂)₁₋₆-Z₁; -(CH₂)₀₋₆-arilo; y -(CH₂)₀₋₆-het; en el que alquilo, cicloalquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos;

10 Z, es -N(R₈)-C(O)-alquilo C₁-C₁₀; -N(R₈)-C(O)-(CH₂)₁₋₆-cicloalquilo C₃-C₇; -N(R₈)-C(O)-(CH₂)₀₋₆-fenilo;

-N(R₈)-C(O)-(CH₂)₁₋₆-het; -C(O)-N(R₉)(R₁₀); -C(O)-O-alquilo C₁-C₁₀; -C(O)-O-(CH₂)₁₋₆-cicloalquilo C₃-C₇;

-C(O)-O-(CH₂)₀₋₆-fenilo; -C(O)-O-(CH₂)₁₋₆-het; -O-C(O)-alquilo C₁-C₁₀; -O-C(O)-(CH₂)₁₋₆-cicloalquilo C₃-C₇;

-O-C(O)-(CH₂)₀₋₆-fenilo; -O-C(O)-(CH₂)₁₋₆-het; en el que alquilo, cicloalquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos;

15 het es un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o un sistema de anillo condensado de 8-12 miembros que incluye al menos un anillo heterocíclico de 5-7 miembros,

que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, cuyo anillo heterocíclico o sistema de anillo condensado está sin sustituir o sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno;

R₈ es H; -CH₃; -CF₃; -CH₂OH o -CH₂Cl;

R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₇; -(CH₂)₁₋₆-cicloalquilo C₃-C₇;

20 -(CH₂)₀₋₆-fenilo; en el que alquilo, cicloalquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos, o R₉ y R₁₀ junto con el nitrógeno forman het;

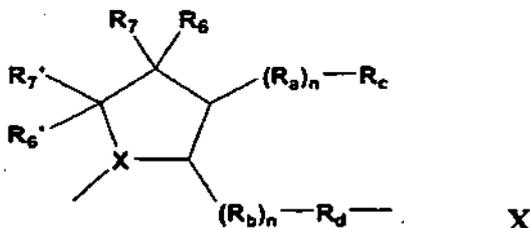
R₅ es H; alquilo C₁-C₁₀; arilo; fenilo; cicloalquilo C₃-C₇; -(CH₂)₁₋₆-cicloalquilo C₃-C₇; -alquil C₁-C₁₀-arilo;

-(CH₂)₀₋₆-cicloalquil C₃-C₇-(CH₂)₀₋₆-fenilo; -(CH₂)₀₋₄CH-((CH₂)₁₋₄-fenil)₂; -(CH₂)₀₋₆-CH(fenil)₂; -indanilo; -C(O)-alquilo

25 C₁-C₁₀; -C(O)-(CH₂)₁₋₆-cicloalquilo C₃-C₇; -C(O)-(CH₂)₀₋₆-fenilo; -(CH₂)₀₋₆-C(O)-fenilo;

-(CH₂)₀₋₆-het; -C(O)-(CH₂)₁₋₆-het; o R₅ es un residuo de un aminoácido, en el que los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, fenilo y arilo están sin sustituir o sustituidos;

U es como se muestra en la estructura X:



en la que n=0-5;

30 X es -CH o N;

R_a y R_b son independientemente un átomo de O, S o N, o alquilo C₀₋₈ en el que uno o más de los átomos de carbono en la cadena alquilo pueden estar reemplazados por un heteroátomo seleccionado entre O, S o N, y en el que el alquilo puede estar sin sustituir o sustituido;

35 R_d se selecciona entre: (a) -Re-Q-(Rf)_p(Rg)_q; o (b) Ar₁-D-Ar₂;

R_c es H o R_c y R_d pueden formar juntos un cicloalquilo o het; en la que si R_d y R_c forman un cicloalquilo o het, R₅ está acoplado al anillo formado en un átomo de C o N;

p y q son independientemente 0 o 1;

Re es alquilo C₁₋₈ o alquideno, y Re que puede estar sin sustituir o sustituido;

40 Q es N, O, S, S(O) o S(O)₂;

Ar₁ y Ar₂ son arilo o het sin sustituir o sustituido;

Rf y Rg son cada uno independientemente H; -alquilo C₁-C₁₀; alquilarilo C₁-C₁₀; -OH; -O-alquilo C₁-C₁₀;

-(CH₂)₀₋₆-cicloalquilo C₃-C₇; -O-(CH₂)₀₋₆-arilo; fenilo; arilo; fenil-fenilo; -(CH₂)₁₋₆-het; -O-(CH₂)₁₋₆-het; -OR₁₁;

-C(O)-R₁₁; -C(O)-N(R₁₁)(R₁₂); -N(R₁₁)(R₁₂); -S-R₁₁; -S(O)-R₁₁-S(O)₂-R₁₁; -S(O)₂-NR₁₁R₁₂; -NR₁₁-S(O)₂-R₁₂; S-alquilo

45 C₁-C₁₀; aril-alquilo C₁-C₄; het-alquilo C₁-C₄ en el que alquilo, cicloalquilo, het y arilo están sin sustituir o sustituidos; -SO₂-alquilo C₁-C₂; -SO₂-alquilfenilo C₁-C₂; -O-alquilo C₁-C₄; o Rg y Rf forman un anillo seleccionado entre het o arilo;

D es -CO-; -C(O)-alquilenilo C₁₋₇ o arilenilo; -CF₂-; -O-; -S(O)_r, en la que r es 0-2; 1,3-dioxolano; o alquil C₁₋₇-OH; en el que alquilo, alquilenilo o arilenilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más halógenos, OH, -O-alquilo

50 C₁-C₆, -S-alquilo C₁-C₆ o -CF₃; o D es -N(Rh) en la que Rh es H; alquilo C₁₋₇ (sin sustituir o sustituido); arilo;

-O(cicloalquilo C₁₋₇) (sin sustituir o sustituido); C(O)-alquilo C₁-C₁₀; C(O)-alquil C₀-C₁₀-arilo; C-O-alquilo C₁-C₁₀;

C-O-alquil C₀-C₁₀-arilo o SO₂-alquilo C₁-C₁₀; SO₂-(alquilarilo C₀-C₁₀);

R₆, R₇, R'₆ y R'₇ son cada uno independientemente H; -alquilo C₁-C₁₀; -alcoxi C₁-C₁₀; aril-alcoxi C₁-C₁₀; -OH;

-O-alquilo C₁-C₁₀; -(CH₂)₀₋₆-cicloalquilo C₃-C₇; -O-(CH₂)₀₋₆-arilo; fenilo; -(CH₂)₁₋₆-het; -O-(CH₂)₁₋₆-het; -OR₁₁;

55 -C(O)-R'₁₁; -C(O)-N(R₁₁)(R₁₂); -N(R₁₁)(R₁₂); -S-R₁₁; -S(O)-R₁₁; -S(O)₂-R₁₁; -S(O)₂-NR₁₁R₁₂; -NR₁₁-S(O)₂-R₁₂; en el que alquilo, cicloalquilo y arilo están sin sustituir o sustituidos; y R₆, R₇, R'₆ y R'₇ pueden estar unidos para formar un

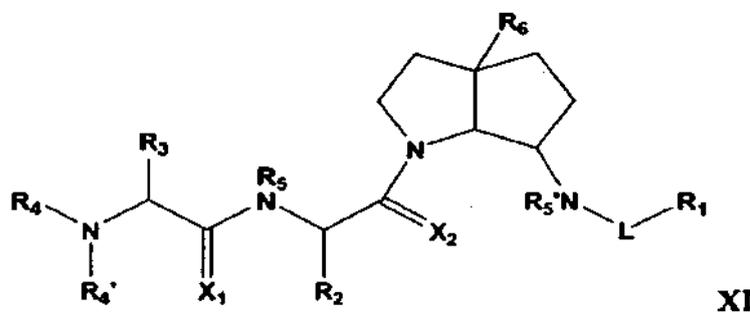
sistema de anillo;

R₁₁ y R₁₂ son independientemente H; alquilo C₁-C₁₀; -(CH₂)₀₋₆-cicloalquilo C₃-C₇; -(CH₂)₀₋₆-(CH)₀₋₁(aril)₁₋₂; -C(O)-alquilo C₁-C₁₀; -C(O)-(CH₂)₁₋₆-cicloalquilo C₃-C₇; -C(O)-O-(CH₂)₀₋₆-arilo; -C(O)-(CH₂)₀₋₆-O-fluorenilo; -C(O)-NH-(CH₂)₀₋₆-arilo; -C(O)-(CH₂)₀₋₆-arilo; -C(O)-(CH₂)₁₋₆-het; -C(S)-alquilo C₁-C₁₀; -C(S)-(CH₂)₁₋₆-cicloalquilo C₃-C₇; -C(S)-O-(CH₂)₀₋₆-arilo; -C(S)-(CH₂)₁₋₆-O-fluorenilo; -C(S)-NH-(CH₂)₀₋₆-arilo; -C(S)-(CH₂)₀₋₆-arilo; -C(S)-(CH₂)₁₋₆-het; en el que alquilo, cicloalquilo y arilo están sustituidos o sin sustituir; o R₁₁ y R₁₂ son un sustituyente que facilita el transporte de la molécula a través de una membrana celular; o R₁₁ y R₁₂ junto con el átomo de nitrógeno forman het; en el que los sustituyentes alquilo de R₁₁ y R₁₂ puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₁₀, halógeno, OH, -O-alquilo C₁-C₆, -S-alquilo C₁-C₆ o -CF₃;

los sustituyentes cicloalquilo sustituidos de R₁₁ y R₁₂ están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un alqueno C₁-C₁₀; alquilo C₁-C₆; halógeno; OH; -O-alquilo C₁-C₆; -S-alquilo C₁-C₆ o -CF₃; y fenilo o arilo sustituido de R₁₁ y R₁₂ están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno; hidroxilo; alquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄; nitro; -CN; -O-C(O)-alquilo C₁-C₄ y -C(O)-O-arilo C₁-C₄,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La solicitud de patente publicada de los Estados Unidos N° 2005/0261203 desvela compuestos de fórmula XI:



en la que X₁ y X₂ son independientemente O o S;

L es un enlace, -C(X₃)-, -C(X₃)NR₁₂ o -C(X₃)O- en la que X₃ es O o S y R₁₂ es H o R₁;

R₁ es alquilo, un carbociclo, alquilo carbociclo sustituido, un heterociclo o alquilo heterociclo sustituido, en el que cada uno está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilsulfonilo, amino, nitro, arilo y heteroarilo;

R₂ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, un heterociclo o heterociclalquilo;

R₃ es H o alquilo;

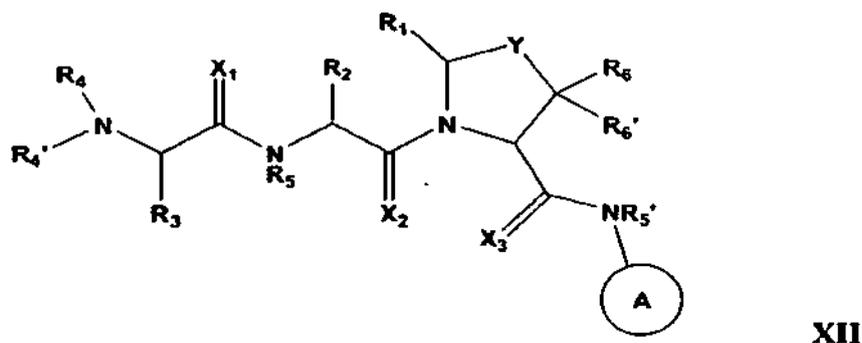
R₄ y R₄, son independientemente H, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo en el que cada uno está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, alcoxi, amino y nitro;

R₅ y R₅, son cada uno independientemente H o alquilo;

R₆ es H o alquilo;

y sales y solvatos de los mismos.

La solicitud de patente publicada de Estados Unidos N° 2006/0014700 desvela compuestos de fórmula XII:



en la que X₁, X₂ y X₃ son independientemente O o S;

Y es (CHR₇)_n, O o S; en la que n es 1 o 2 y R₇ es H, halógeno, alquilo, arilo, aralquilo, amino, arilamino, alquilamino, aralquilamino, alcoxi, ariloxi o aralquiloxi;

A es un heterociclo de 5 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos opcionalmente sustituidos con amino,

hidroxilo, mercapto, halógeno, carboxilo, amidino, guanidino, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, acilo, aciloxi, acilamino, alcocarbonilamino, cicloalquilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o un heterociclo; en el que cada sustitución alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, acilo, aciloxi, acilamino, cicloalquilo y heterociclo está opcionalmente sustituida con hidroxilo, halógeno, mercapto, carboxilo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, amino, nitro, ciano, cicloalquilo, arilo o un heterociclo;

R₁ es H o R₁ y R₂ forman juntos un anillo de 5-8 miembros;

R₂ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, un heterociclo o heterociclalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, mercapto, halógeno, amino, carboxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi o alquiltio;

R₃ es H o alquilo;

R₄ y R₄' son independientemente H, hidroxilo, amino, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo en el que cada alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, alcoxi, amino y nitro;

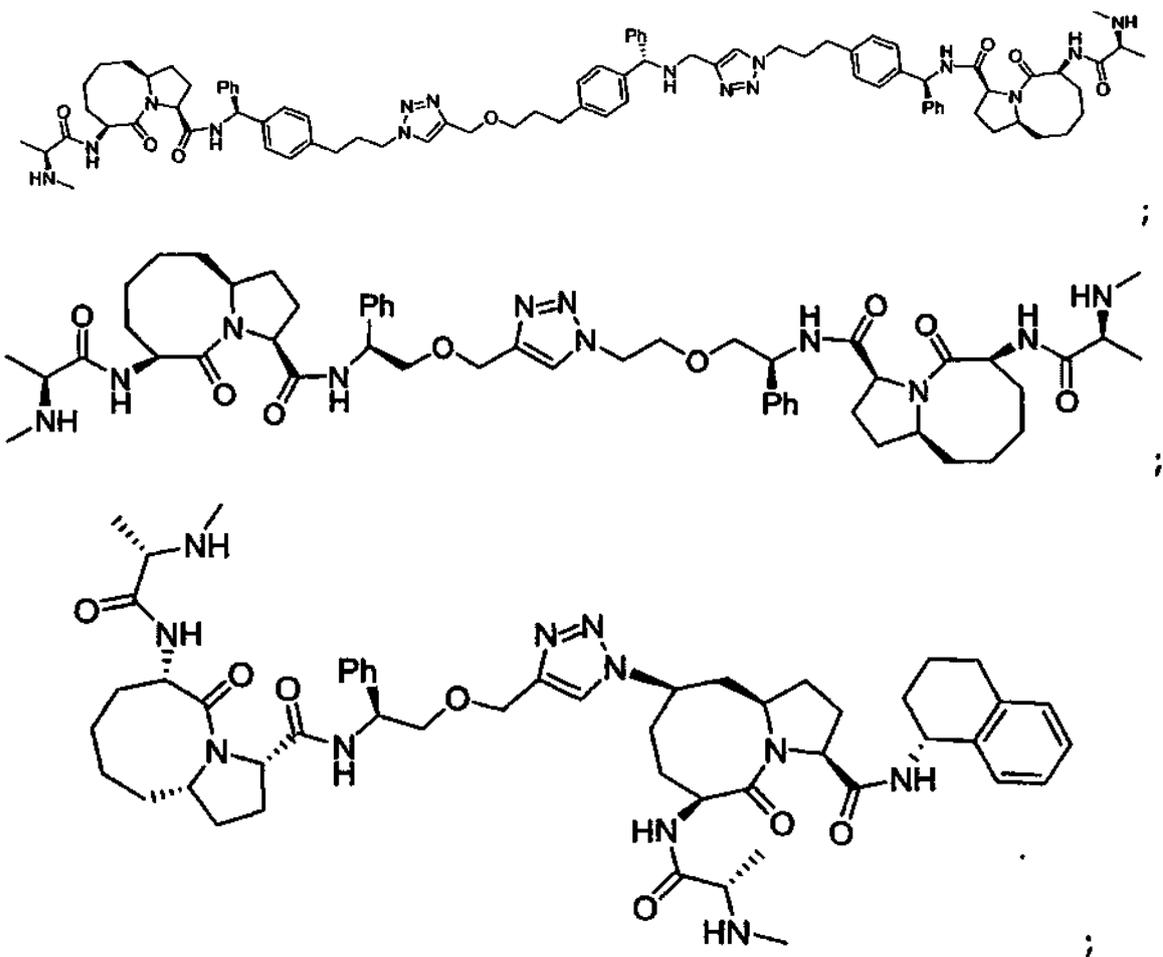
R₅ y R₅' son cada uno independientemente H o alquilo;

R₆ y R₆' son cada uno independientemente H, alquilo, arilo o aralquilo;

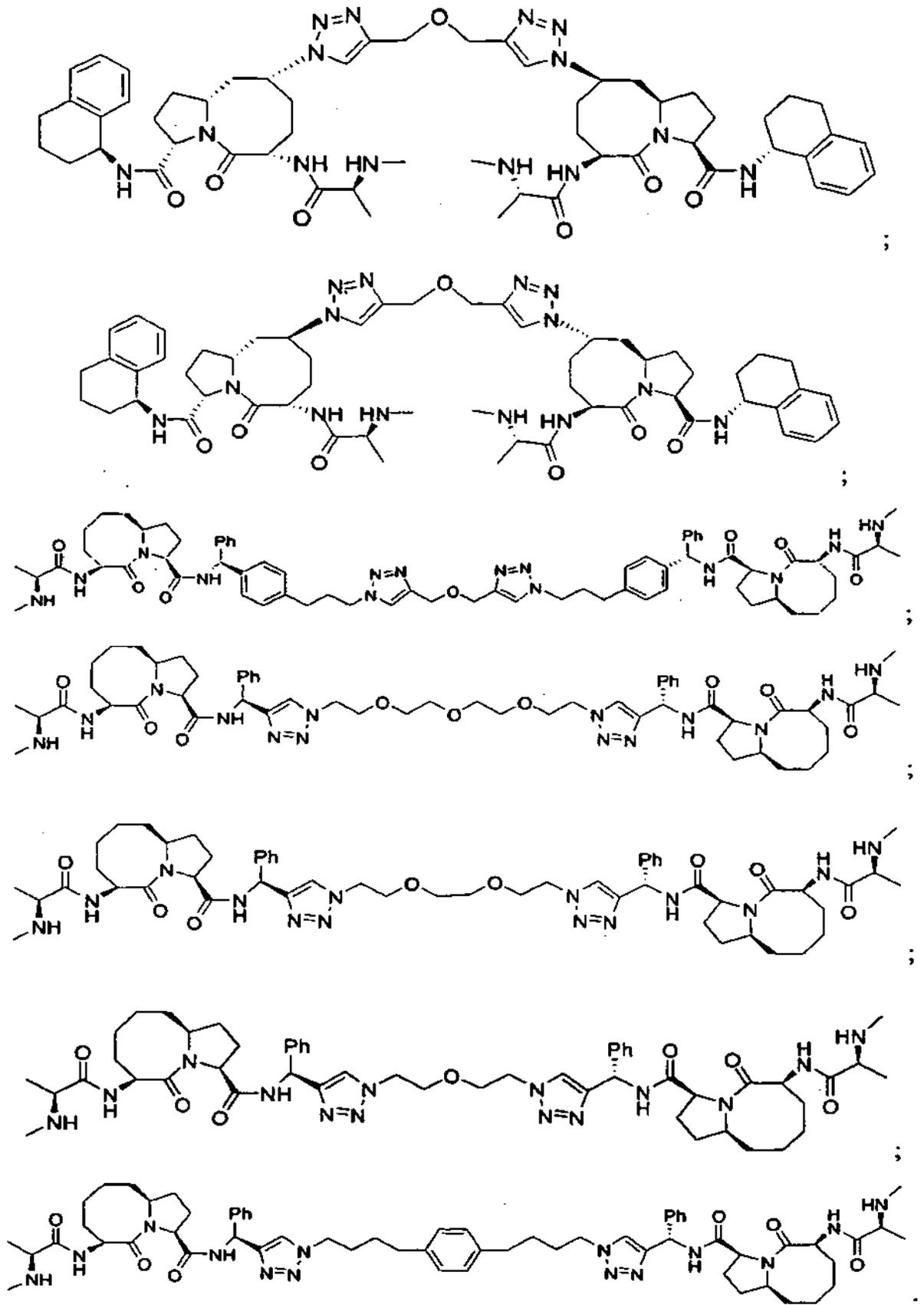
y sales y solvatos de los mismos.

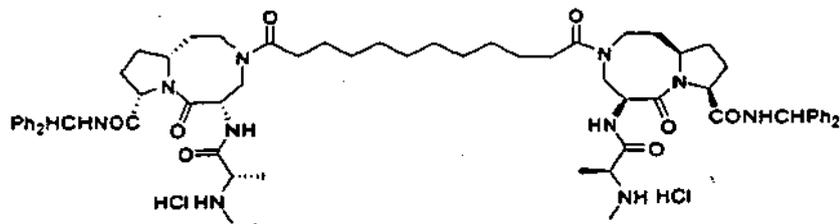
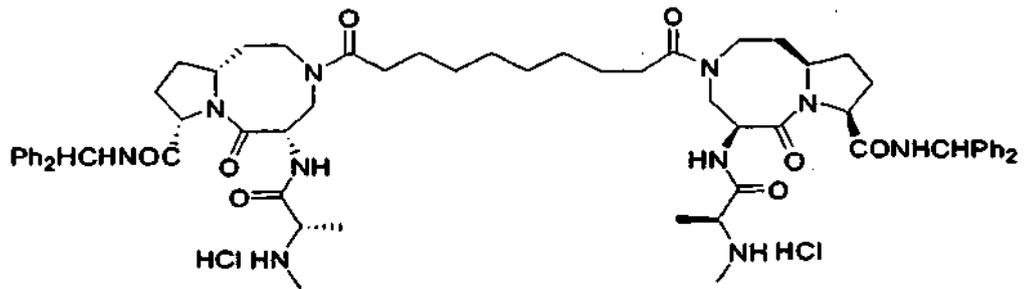
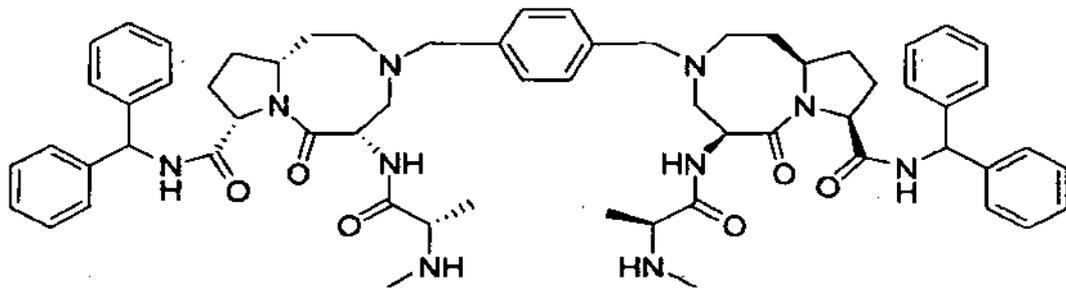
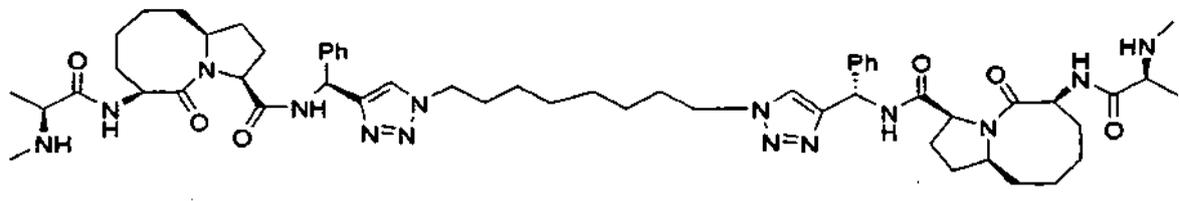
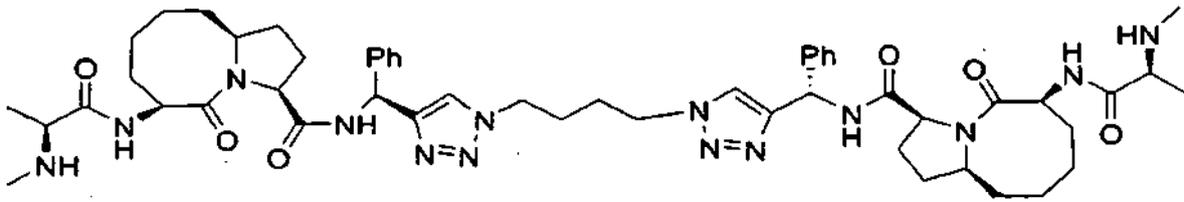
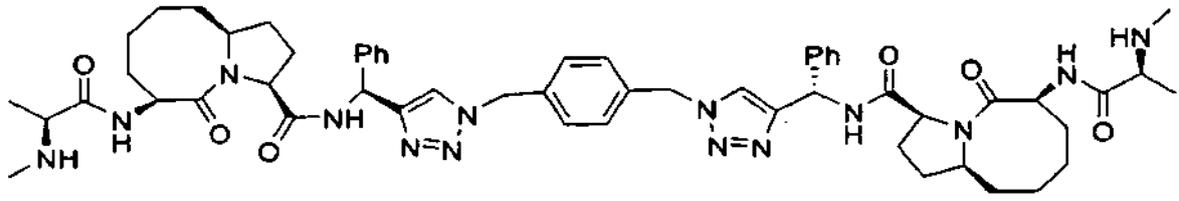
Determinados compuestos de la presente descripción pueden existir como estereoisómeros incluyendo isómeros ópticos. Están incluidos todos los estereoisómeros, ambos como preparaciones de estereoisómeros individuales puros y preparaciones enriquecidas de cada uno, y las mezclas racémicas de ambos de tales estereoisómeros así como los enantiómeros individuales que pueden estar separados de acuerdo con procedimientos que son bien conocidos para los expertos en la materia.

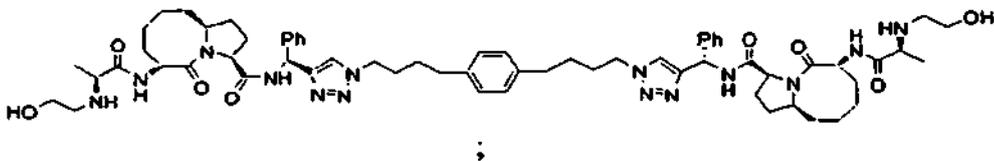
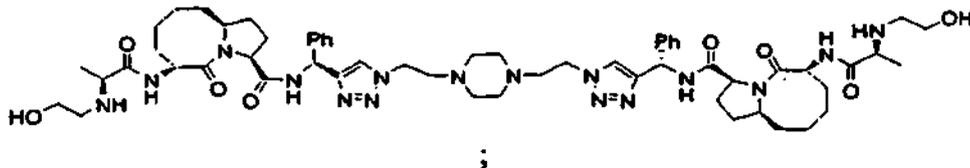
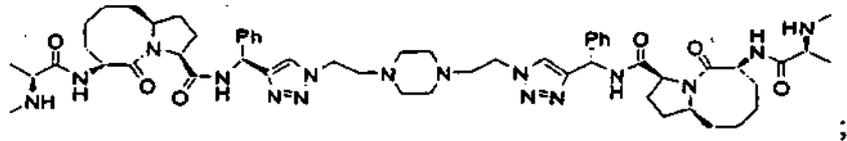
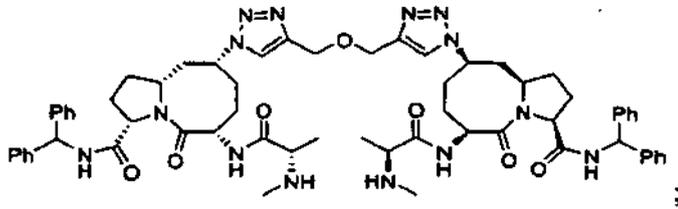
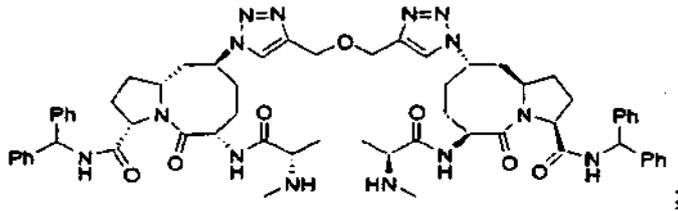
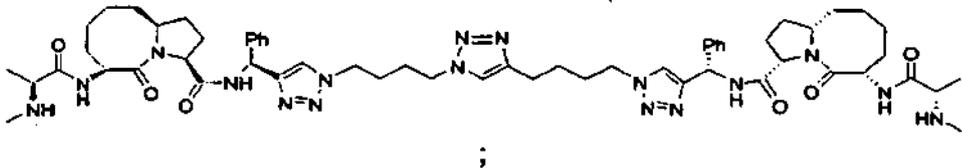
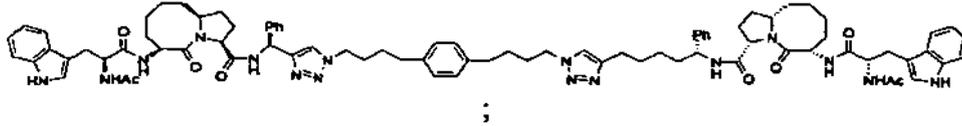
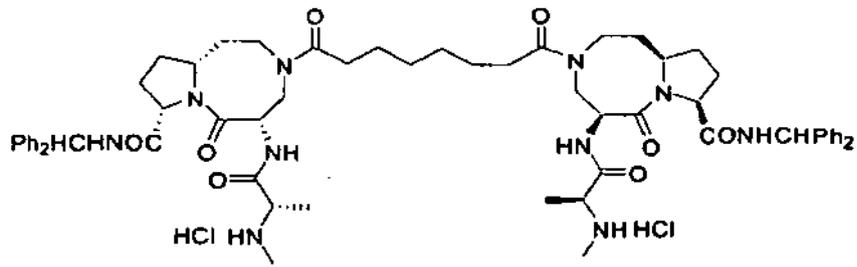
El compuesto de Fórmula II puede estar seleccionado entre el grupo que consiste en:

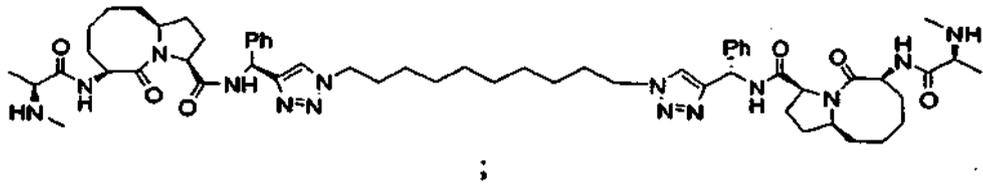
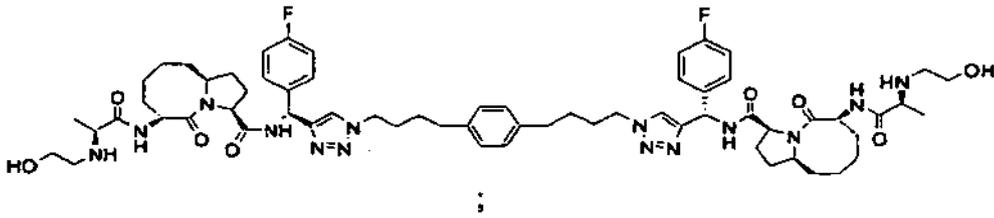
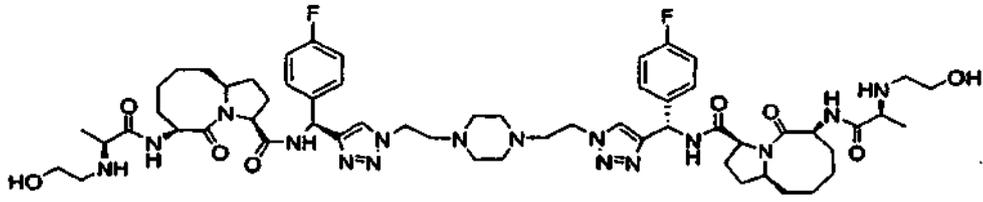
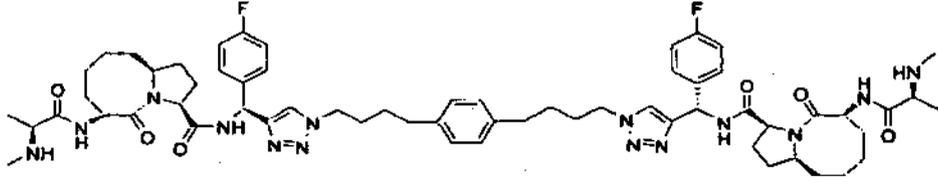
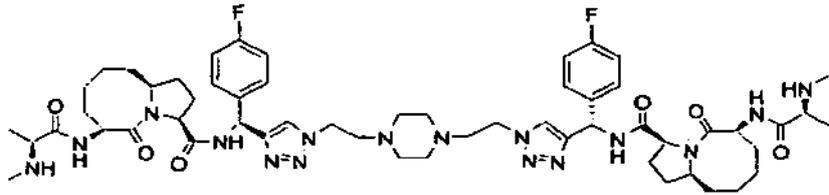


25

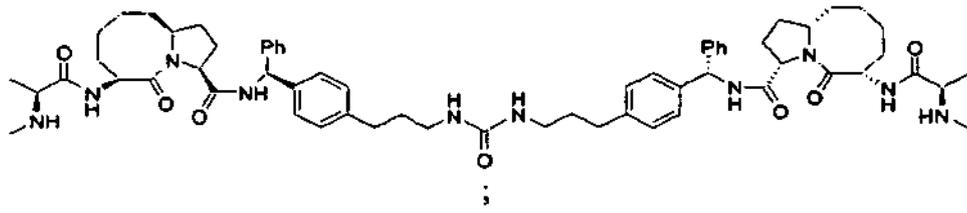
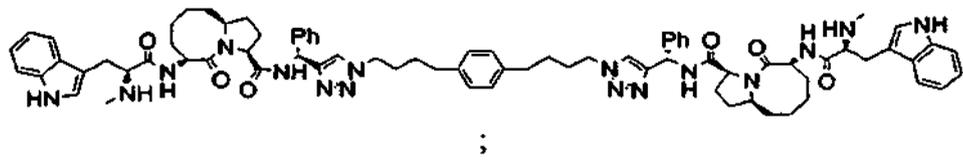
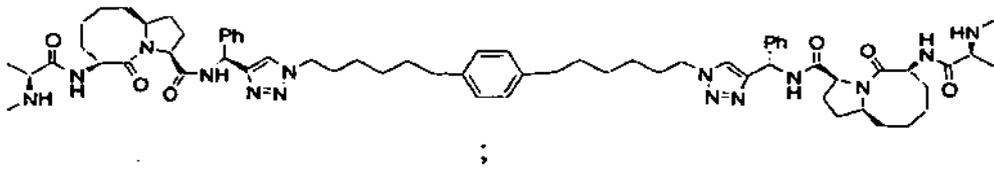


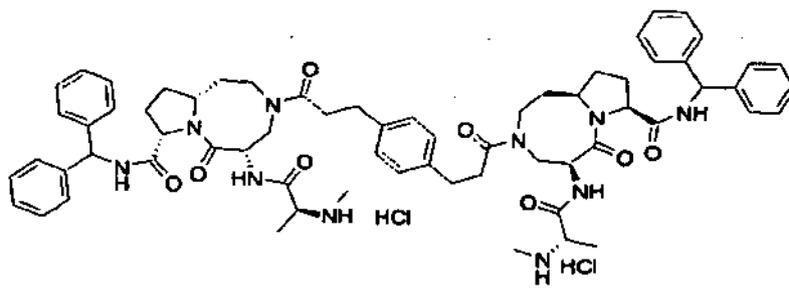






5





o la base libre de los mimos o otra sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos pueden estar preparados usando procedimientos conocidos para los expertos en la materia. Específicamente, los compuestos con Fórmula II pueden prepararse como se ilustra por las reacciones ejemplares en los Ejemplos.

Un aspecto importante es que los compuestos de Fórmula II inducen la apoptosis y también potencian la inducción de la apoptosis en respuesta a señales de inducción de apoptosis. Por lo tanto, se contempla que estos compuestos sensibilicen a las células a inductores de la apoptosis, incluyendo células que son resistentes a dichos inductores. Los inhibidores de IAP pueden usarse para inducir la apoptosis en cualquier trastorno que pueda tratarse, mejorarse, o prevenirse mediante la inducción de la apoptosis. Por tanto, la presente descripción proporciona composiciones y procedimientos para dirigirse a animales, caracterizadas por sobreexpresar proteína de IAP. En algunos ejemplos, las células (por ejemplo, células cancerosas) muestran elevados niveles de expresión de proteínas de IAP en comparación con muestras no patológicas (por ejemplo, células no cancerosas). En otros ejemplos, las células manifiestan operativamente elevados niveles de expresión de proteínas de IAP a causa de la ejecución del programa de apoptosis y la muerte en respuesta a una cantidad inhibitoriamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, sucediendo dicha respuesta, al menos en parte, debido a la dependencia de dichas células de la función de la proteína de IAP para su supervivencia.

La presente divulgación también se refiere a modular un estado asociado a la apoptosis que se asocia con uno o más agentes moduladores de la apoptosis. Los ejemplos de agentes moduladores de la apoptosis incluyen, pero sin limitación, Fas/CD95, TRAMP, TNF RI, DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, FADD, RIP, TNF α , ligando Fas, TRAIL, anticuerpos para proteína TRAIL-R1 o TRAIL-R2, Bcl-2, p53, BAX, BAD, Akt, CAD, cinasa PI3, PP1, y caspasa. Otros agentes involucrados en la iniciación, decisión y fase de degradación de la apoptosis también están incluidos. Los ejemplos de agentes moduladores de la apoptosis incluyen agentes, cuya actividad, presencia o cambio en su concentración pueden modular la apoptosis en un sujeto. Los agentes moduladores de la apoptosis preferidos son inductores de la apoptosis, tales como TNF o un ligando relacionado con TNF, en particular, un ligando de TRAMP, un ligando de Fas/CD95, un ligando de TNFR-1, o TRAIL.

Las composiciones y procedimientos de la presente descripción pueden usarse para tratar células enfermas, tejidos, órganos, o afecciones patológicas y/o estados de enfermedad en un animal (por ejemplo, un sujeto mamífero incluyendo, pero sin limitación, humanos y animales veterinarios). En este sentido, varias enfermedades y patologías son susceptibles de tratamiento o profilaxis usando los presentes procedimientos y composiciones. Una lista ejemplar no limitante de estas enfermedades y afecciones incluye, pero sin limitación, cáncer de mama, cáncer de próstata, linfoma, cáncer de piel, cáncer de páncreas, cáncer de colon, melanoma, melanoma maligno, cáncer de ovarios, cáncer de cerebro, carcinoma cerebral primario, cáncer de cabeza y cuello, glioma, glioblastoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de cabeza o cuello, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de pulmón, carcinoma microcítico de pulmón, tumor de Wilms, carcinoma de cuello de útero, carcinoma testicular, carcinoma de vejiga, carcinoma pancreático, carcinoma de estómago, carcinoma de colon, carcinoma de próstata, carcinoma genitourinario, carcinoma de tiroides, carcinoma esofágico, mieloma, mieloma múltiple, carcinoma adrenal, carcinoma de células renales, carcinoma de endometrio, carcinoma de la corteza adrenal, insulinoma pancreático maligno, carcinoma carcinoide maligno, coriocarcinoma, mycosis fungoides, hipercalcemia maligna, hiperplasia de cuello de útero, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia granulocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia de células pilosas, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Kaposi, policitemia vera, trombocitosis esencial, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma osteogénico, macroglobulinemia primaria, y retinoblastoma, y similares, enfermedades autoinmunes mediadas por linfocitos T y B; enfermedades inflamatorias; infecciones; enfermedades hiperproliferativas; SIDA; afecciones degenerativas; enfermedades vasculares; y similares. En algunas realizaciones, las células cancerosas a tratar son metastásicas. En otras realizaciones, las células cancerosas a tratar son resistentes a agentes anticancerígenos.

Las infecciones adecuadas para su tratamiento con las composiciones y procedimientos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, infecciones causadas por virus, bacterias, hongos, micoplasma, priones, y similares.

La presente invención desvela procedimientos para administrar una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I y al menos un agente terapéutico adicional (incluyendo, pero sin limitación, antineoplásicos quimioterapéuticos, agentes

moduladores de la apoptosis, antimicrobianos, antivirales, antifúngicos, y agentes antiinflamatorios) y/o técnica terapéutica (por ejemplo, intervención quirúrgica, y/o radioterapias).

Se contemplan un número de agentes anticancerígenos para su uso en los procedimientos de la presente descripción. De hecho, la presente invención contempla, pero sin limitación, la administración de numerosos agentes anticancerígenos tales como: agentes que inducen la apoptosis, polinucleótidos (por ejemplo, antisentido, ribozimas, ARNip); polipéptidos (por ejemplo, enzimas y anticuerpos); miméticos biológicos (por ejemplo, gossypol o miméticos de BH3); agentes que se unen (por ejemplo, oligomerizan o forman complejos) con una proteína de la familia de Bcl-2, tal como Bax; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales o policlonales (por ejemplo, anticuerpos conjugados con fármacos anticancerígenos, toxinas, defensinas), toxinas; radionucleidos; modificadores de respuesta biológica (por ejemplo, interferones (por ejemplo, IFN- α) e interleucinas (por ejemplo, IL- 2)); agentes de inmunoterapia adoptiva; factores de crecimiento hematopoyéticos; agentes que inducen la diferenciación de células tumorales (por ejemplo, ácido retinoico completamente trans); reactivos de terapia génica (por ejemplo, reactivos de terapia antisentido y nucleótidos); vacunas contra tumores; inhibidores de angiogénesis; inhibidores de proteasoma; moduladores de NF-KB; compuestos anti CDK; inhibidores de HDAC; y similares. Muchos otros ejemplos de compuestos quimioterapéuticos y terapias anticáncer adecuadas para la administración conjunta con los compuestos desvelados son conocidos para los expertos en la materia.

Los agentes anticancerígenos pueden comprender agentes que inducen o estimulan la apoptosis. Los agentes que inducen la apoptosis incluyen, pero sin limitación, radiación (por ejemplo, rayos X, rayos gamma, UV); factores relacionados con el factor de necrosis tumoral (TNF) (por ejemplo, proteínas receptoras de la familia de TNF, ligandos de la familia de TNF, TRAIL, anticuerpos para proteína TRAIL-R1 o TRAIL-R2); inhibidores de cinasas (por ejemplo, inhibidor de la cinasa de receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidor de la cinasa de receptor de factor de crecimiento vascular (VGFR), inhibidor de la cinasa de receptor de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), inhibidor de la cinasa de receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), e inhibidores de Bcr-Abl cinasa (tales como GLEEVEC)); moléculas antisentido; anticuerpos (por ejemplo, HERCEPTIN, RITUXAN, ZEVALIN, y AVASTIN); antiestrógenos (por ejemplo, taloxifeno y tamoxifeno); antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, bicalutamida, finasterida, aminoglutetamida, ketoconazol, y corticoesteroides); inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2) (por ejemplo, celecoxib, meloxicam, NS-398, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES)); fármacos antiinflamatorios (por ejemplo, butazolidina, DECADRON, DELTASONE, dexametasona, dexametasona indesol, DEXONA, HEXADROL, hidroxiclороquina, METICORTEN, ORADEXON, ORASONA, oxifenbutazona, PEDIAPRED, fenilbutazona, PLAQUENIL, prednisolona, prednisona, PRELONA, y TANDEARIL); y fármacos quimioterapéuticos anticáncer (por ejemplo, irinotecán (CAMPOTOSAR), CPT-11, fludarabina (FLUDARA), dacarbazina (DTIC), dexametasona, mitoxantrona, MYLOTARG, VP-16, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, 5-FU, doxorubicina, gemcitabina, bortezomib, gefitinib, bevacizumab, TAXOTERE o TAXOL); moléculas de señalización celular; ceramidas y citocinas; estaurosporina y similares.

Las composiciones y procedimientos de la presente descripción proporcionan un compuesto de Fórmula II y al menos un agente antihiperproliferativo o antineoplásico seleccionado entre agentes alquilantes, antimetabolitos, y productos naturales (por ejemplo, hierbas y otros compuestos derivados de plantas y/o animales).

Los agentes alquilantes adecuados para su uso en la presente composición y procedimientos incluyen, pero sin limitación, 1) mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano (L-sarcolisina); y clorambucil); 2) etileniminas y metilenaminas (por ejemplo, hexametilenamina y tiotepa); 3) sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán); 4) nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU); lomustina (CCNU); semustina (metil-CCNU); y estreptozocina (estreptozotocina)); y 5) triazenos (por ejemplo, dacarbazina (DTIC; dimetiltriazenoimidazolcarboxamida).

Por ejemplo, los antimetabolitos adecuados para su uso en las presentes composiciones y procedimientos incluyen, pero sin limitación, 1) análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato (ametofterina)); 2) análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo (5-fluorouracilo; 5-FU), floxuridina (fluorodesoxiuridina; FudR), y citarabina (arabinósido de citosina)); y 3) análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina (6-mercaptopurina; 6-MP), tioguanina (6-tioguanina; TG), y pentostatina (2'-desoxicoformicina)).

En otros ejemplos adicionales, los agentes quimioterapéuticos adecuados para su uso en las composiciones y procedimientos de la presente descripción incluyen, pero sin limitación, 1) alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina (VLB), vincristina), 2) epidofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido); 3) antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina (daunomicina; rubidomicina), doxorubicina, bleomicina, plicamicina (mitramicina), y mitomicina (mitomicina C)); 4) enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa); 5) modificadores de respuesta biológica (por ejemplo, interferón alfa); 6) complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino (cis-DDP) y carboplatino); 7) antracenedionas (por ejemplo, mitoxantrona), 8) ureas sustituidas (por ejemplo, hidroxiourea); 9) derivados de metilhidrazina (por ejemplo, procarbazona (N-metilhidrazina; MIH)); 10) supresores adrenocorticales (por ejemplo, mitotano (o,p'-DDD) y aminoglutetimida); 11) adrenocorticoesteroides (por ejemplo, prednisona), 12) progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, y acetato de megestrol); 13) estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol y estradiol de etinilo); 14) antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno); 15) andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona y fluoximesterona); 16) antiandrógenos (por ejemplo, flutamida);

y 17) análogos de hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida).

Cualquier agente oncolítico que se use de manera rutinaria en un contexto de terapia contra el cáncer es de utilidad en las composiciones y procedimientos de la presente descripción. Por ejemplo, los aprobados por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para su uso en los Estados Unidos. Las agencias equivalentes internacionales a la FDA de los Estados Unidos mantienen formularios similares. La Tabla 1 proporciona una lista de agentes antineoplásicos ilustrativos aprobados para su uso en los Estados Unidos. Los expertos en la materia apreciarán que las "etiquetas de producto" necesarias en todos los agentes quimioterapéuticos aprobados en los Estados Unidos describen indicaciones aprobadas, información acerca de la dosificación, datos de toxicidad y similares, para los agentes ilustrativos.

5

Tabla 1

Aldelesleucina (des-alanina-1, serina-125 interleucina-2 humana)	Proleucina	Chiron Corp., Emeryville, CA
Alemtuzumab (anticuerpo IgG1K anti CD52)	Campath	Millennium e ILEX Partners, LP, Cambridge, MA
Alitretinoína (ácido 9-cis-retinoico)	Panretin	Ligand Pharmaceuticals, Inc., San Diego CA
Alopurinol (sal monosódica de 1,5-dihidro-4 H -pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona)	Zyloprim	GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC
Altretamina (N,N,N',N',N",N",- hexametil-1,3,5-triazin-2, 4,6-triamina)	Hexalen	US Bioscience West Conshohocken, PA
Amifostina (etanotiol, 2-[(3-aminopropil)amino]-, dihidroqen fosfato (éster))	Ethyol	US Bioscience
Anastrozol (1,3-bencenodiacetonitrilo, a, a, a', a'-tetrametil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo))	Arimidex	AstraZeneca Pharmaceuticals, LP, Wilmington, DE
Trióxido de arsénico	Trisenox	Cell Therapeutic, Inc., Seattle, WA
Asparaginasa (amidohidrolasa de L-asparagina, tipo EC-2)	Elspar	Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ
BCG vivo (preparación liofilizada de una cepa atenuada de <i>Mycobacterium bovis</i> (<i>Bacillus Calmette-Guérin</i> [BCG], subcepa Montreal)	TICE BCG	Organon Teknika, Corp., Durham, NC
cápsulas de bexaroteno (ácido 4-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil) etenil] benzoico)	Targretin	Ligand Pharmaceuticals
gel de bexaroteno	Targretin	Ligand Pharmaceuticals
Bleomicina (antibióticos de glucopéptido citotóxicos producidos por <i>Streptomyces verticillus</i> ; bleomicina A ₂ y bleomicina R ₂)	Blenoxano	Bristol-Myers Squibb Co., NY, NY
Capecitabina (5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)carbonil]-citidina)	Xeloda	Roche
Carboplatino (platino, diamina [1,1-ciclobutanodicarboxilato(2-)-0, 0']-, (SP-4-2))	Paraplatino	Bristol-Myers Squibb
Carmustina (1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea)	BCNU, BiCNU	Bristol-Myers Squibb
Carmustina con implante de Polifeprosan 20	Oblea de Gliadel	Guilford Pharmaceuticals, Inc., Baltimore, MD
Celecoxib (como 4-[5-(4-metilfenil)-3- (trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] bencenosulfonamida)	Celebrex	Searle Pharmaceuticals, Inglaterra
Clorambucil (ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico)	Leukeran	GlaxoSmithKline

10

(continuación)

Cisplatino (PtCl ₂ H ₆ N ₂)	Platinol	Bristol-Myers Squibb
Cladribina (2-cloro-2'-desoxi-b-D-adenosina)	Leustatina, 2-CdA	R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute, Raritan, NJ
Ciclofosfamida (monohidrato de 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino] tetrahidro-2H-13,2-oxoazafosforina)	Citoxan, Neosar	Bristol-Myers Squibb
Citarabina (1-b-D-arabinofuranosilcitosina, C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₅)	Cytosar-U	Pharmacia & Upjohn Company
Citarabina liposomal	DepoCyt	Skye Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA
Dacarbazina (5-(3,3-dimetil-1-triazen)-imidazol-4-carboxamida (DTIC))	DTIC-Dome	Bayer AG, Leverkusen, Alemania
Dactinomicina actinomicina D (actinomicina producida por <i>Streptomyces parvullus</i> , C ₆₂ H ₈₆ N ₁₂ O ₁₆)	Cosmegen	Merck
Darbeopetina alfa (péptido recombinante)	Aranesp	Amgen, Inc., Thousand Oaks, CA
danorrubicina liposomal (clorhidrato de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-L-lixo- hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi- 5,12-naftacenediona)	DanuoXome	Nexstar Pharmaceuticals, Inc., Boulder, CO
Daunorrubicina HCl, daunomicina (clorhidrato de (1S,3S)-3-acetil-1,2,3,4,6,11-hexahidro-3,5,12-trihidroxi-10- metoxi-6,11-dioxo-1-nftaceniil 3-amino-2,3,6-tridesoxi-(alfa)-L-lixo- hexopiranosido)	Cerubidina	Wyeth Ayerst, Madison, NJ
Denileucina diftiox (péptido recombinante)	Ontak	Seragen, Inc., Hopkinton, MA
Dexrazoxano (S)-4,4'-(1-metil-1,2-etanodiol)bis-2,6-piperazindiona)	Zinecard	Pharmacia & Upjohn Company
Docetaxel, (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, N-terc-butil éster, 13-éster con 4-acetato 2-benzoato de 5b-20-epoxi-12a,4,7b,10b,13a-hexahidroxitax-11-en-9-ona, trihidrato)	Taxotera	Aventis Pharmaceuticals, Inc., Bridgewater, NJ
Doxorrubicina HCl clorhidrato de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-L-lixo-hexopiranosil)oxi] -8- glucosil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11- trihidroxi-1-metoxi-5,12- naftacenediona)	Adriamicina, Rubex	Pharmacia & Upjohn Company
doxorrubicina	Adriamicina PFS inyección intravenosa	Pharmacia & Upjohn Company
doxorrubicina liposomal	Doxil	Sequus Pharmaceuticals, Inc., Menlo park, CA
propionato de dromostanolona (propionato de 17b-hidroxi-2a-metil-5a-androstan-3-ona)	Dromostanolona	Eli Lilly & Company, Indianápolis, IN
propionato de dromostanolona	Masterona Inyección	Syntex, Corp., Palo Alto, CA
Solución B de Elliott	Solución B de Elliott	Orphan Medical, Inc,
Epirubicina (clorhidrato de (8S-cis)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-L-arabino-hexopiranosil)oxi]- 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-metoxi- 5,12-naftacenediona)	Ellence	Pharmacia & Upjohn Company

(continuación)

Epoetina alfa (péptido recombinante)	Epogen	Amgen, Inc.
Estramustina 17-dihidrogenofosfato de (estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol(17(beta))- 3-[bis(2-cloroetil)carbamato], sal disódica, monohidrato, o 3-[bis(2-cloroetil)carbamato] 17-(dihidrogenofosfato) de estradiol, sal disódica, monohidrato,	Emcyt	Pharmacia & Upjohn Company
Fosfato de etopósido (9-[4,6-O-(R)-etiliden-(beta)-D-glucopiranosido] de 4'-desmetilepipodofilotoxina, 4'-(dihidrogenofosfato))	Etopofos	Bristol-Myers Squibb
etopósido, VP-16 (9-[4,6-O-(R)-etiliden-(beta)-D-glucopiranosido] de 4'-desmetilepipodofilotoxina)	Vepesid	Bristol-Myers Squibb
Exemestano (6-metilenandrosta-1,4-dien-3,17-diona)	Aromasina	Pharmacia & Upjohn Company
Filgrastim (r-metHuG-CSF)	Neupogen	Amgen, Inc,
floxuridina (intraarterial) (2'-desoxi-5-fluorouridina)	FUDR	Roche
Fludarabina (análogo de nucleótido fluorado del agente antiviral vidarabina, 9-b-D-arabinofuranosiladenina (ara-A))	Fludara	Berlex Laboratories, Inc., Cedar Knolls, NJ
Fluorouracilo, 5-FU (5-fluoro-2,4(1H,3H)-pirimidindiona)	Adrucil	ICN Pharmaceuticals, Inc., Humacao, Puerto Rico
Fulvestrant (7-alfa-[9-(4,4,5,5,5-penta fluoropentilsulfinil)nonil]estra- 1,3,5-(10)-trien-3,17-beta-diol)	Faslodex	IPR Pharmaceuticals, Guayama, Puerto Rico
Gemcitabina (monoclorhidrato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero b))	Gemzar	Eli Lilly
Gemtuzumab Ozogamicina (anti-CD33 hP67.6)	Mylotarg	Wyeth Ayerst
Acetato de goserelina (sal de acetato de [D-Ser(But) ⁶ ,Azgly ¹⁰]LHRH; acetato de pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D- Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH2 [C ₅₉ H ₈₄ N ₁₈ O ₁₄ -(C ₂ H ₄ O ₂) ₃]	Zoladex Implante	AstraZeneca Pharmaceuticals
Hidroxiurea	Hydrea	Bristol-Myers Squibb
Tiuxetano de ibritumomab (inmunocnjugado resultante de un enlace covalente de tiourea entre el anticuerpo monoclonal ibritumomab y el enlazante quelante tiuxetano [N-[2- bis(carboximetil)amino]-3-(p-isotiocianatofenil)-propil HN-[2- bis(carboximetil)amino]-2-(metil)-etil]glicina)	Zevalin	Biogen IDEC, Inc., Cambridge MA
Idarrubicina (5, 12-naftacenodiona, 9-acetil-7-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-(alfa)-L- lixo- hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,9,11- trihidroxiclorhidrato, (7S- cis))	Idamicina	Pharmacia & Upjohn Company
Ifosfamida (2-óxido de 3-(2-cloroetil)-2-[(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2- oxazafosforina)	IFEX	Bristol-Myers Squibb
Mesilato de imatinib (metanosulfonato de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]a mino]-fenil]benzamida)	Gleevec	Novartis AG, Basilea, Suiza
Interferón alfa-2a (péptido recombinante)	Roferón-A	Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, NJ
Interferón alfa-2b (Péptido recombinante)	Intron A (Betaserona liofilizada)	Schering AG, Berlín, Alemania
Irinotecán HCl (trihidrato de clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carboniloxi]-1H-pira- no[3',4': 6,7] indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)diona)	Camptosar	Pharmacia & Upjohn Company

(continuación)

Lenalidomida 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) piperidin-2,6-diona	Revlimid	Celgene
Letrozol (4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetileno) dibenzonitrilo)	Femara	Novartis
Leucovorina (ácido L-glutámico, N[4[[[(2-amino-5-formil-1,4,5,6,7,8 - hexahidro-4-oxo-6- pteridinil)metil]amino]benzoilo], sal de calcio (1:1))	Wellcovorina, Leucovorina	Immunex, Corp., Seattle, WA
Levamisol HCl (monoclorhidrato de (-)-(S)-2,3,5, 6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol C ₁₁ H ₁₂ N ₂ SHCl)	Ergamisol	Janssen Research Foundation, Titusville, NJ
Lomustina (1-(2-cloro-etil)-3-ciclohexil-1-nitrosourea)	CeeNU	Bristol-Myers Squibb
Mecloretamina, mostaza de nitrógeno (clorhidrato de 2-cloro-N-(2-cloroetil)-N-metilenetamina)	Mustargen	Merck
Acetato de megestrol 17a(acetiloxi)-6-metilpregna-4,6-dien-3,20-diona	Megace	Bristol-Myers Squibb
Melfalano, L-PAM (4-[bis(2-cloroetil) amino]-L-fenilalanina)	Alkeran	GlaxoSmithKline
Mercaptopurina, 6-MP (monohidrato de 1,7-dihidro-6H -purin-6-tiona)	Purineto	GlaxoSmithKline
Mesna (2-mercaptoetano sulfonato de sodio)	Mesnex	Asta Medica
Metotrexato (ácido N-[4-[[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico)	Metotrexato	Lederle Laboratories
Metoxsalen (9-metoxi-7H-furo[3,2-g][1]-benzopiran-7-ona)	Uvadex	Therakos, Inc., Way Exton, Pa
Mitomycin C	Mutamicina	Bristol-Myers Squibb
mitomicina C	Mitozytrex	SuperGen, Inc., Dublín, CA
Mitotano (1,1-dicloro-2-(o-clorofenil)-2-(p-clorofenil) etano)	Lysodren	Bristol-Myers Squibb
Mitoxantrona (diclorhidrato de 1,4-dihidroxi-5,8-bis[[2- [(2-hidroxi)etil]amino]etil]amino]-9,10- antracenediona)	Novantrona	Immunex Corporation
Fenpropionato de Nandrolona	Durabolina-50	Organon, Inc., West Orange, NJ
Nofetumomab	Verluma	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Alemania
Oprelvecina (IL-11)	Neumega	Genetics Institute, Inc., Alexandria, VA
Oxaliplatino (cis-[(1R,2R)-1,2-ciclohexanodiamina-N,N'] [oxalato(2-)-O,O'] platino)	Eloxatina	Sanofi Synthelabo, Inc., NY, NY
Paclitaxel (13-éster de 5β,20-epoxi-1,2a,4,7β,10β, 13a-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4,10- diacetato 2- benzoato con (2R, 3 S)-N-benzoil-3-fenilisoserina)	TAXOL	Bristol-Myers Squibb
Pamidronato (sal bis-disódica del ácido (3-amino-1-hidroxi)propilideno)fosfónico, pentahidrato, (APD))	Aredia	Novartis
Pegademasa (monometoxipolietilenglicol succinimidil) 11 - 17 -adenosin desaminasa)	Adagen (Pegademasa Bovina)	Enzon Pharmaceuticals, Inc., Bridgewater, NJ
Pegaspargasa (monometoxipolietilenglicol succinimidil L-asparaginasa)	Oncaspar	Enzon
Pegfilgrastim (conjugado covalente de metionil G-CSF humano recombinante (Filgrastim) y monometoxipolietilenglicol)	Neulasta	Amgen, Inc,

(continuación)

Pentostatina	Nipent	Parke-Davis Pharmaceutical Co., Rockville, MD
Pipobroman	Vercyte	Abbott Laboratories, Abbott Park, IL
Plicamicina Mitramicina (antibiótico producido por <i>Streptomyces plicatus</i>)	Mitracina	Pfizer, Inc., NY, NY
Porfimer sódico	Fotofrina	QLT Phototherapeutics, Inc., Vancouver, Canadá
Procarbazina (Monoclorhidrato de N-isopropil-p-(2-metilhidrazin)-p-toluamida)	Matulano	Sigma Tau Pharmaceuticals, Inc., Gaithersburg, MD
Quinacrina (6-cloro-9-(1-metil-4-dietil-amina) butilamino-2-metoxiacridina)	Atabrina	Abbott Labs
Rasburicasa (péptido recombinante)	Elitek	Sanofi-Synthelabo, Inc.,
Rituximab (anticuerpo anti-CD20 recombinante)	Rituxan	Genentech, Inc., South San Francisco, CA
Sargramostima (péptido recombinante)	Prokine	Immunex Corp
Estreptozocina (2 -desoxi- 2 - [[[metilnitrosoamino)carbonil]amino] - a(y b) - D - glucopiranososa de estreptozocina y 220 mg de ácido cítrico anhidro)	Zanosar	Pharmacia & Upjohn Company
Talco (Mg ₃ Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂)	Sclerosol	Bryan, Corp., Woburn, MA
Tamoxifeno (Z)-2-[4-(1,2-difenil-1-butenil) fenoxi]-N, N-dimetiletanamina 2-hidroxi-1,2,3-propanotriocarboxilato (1:1))	Nolvadex	AstraZeneca Pharmaceuticals
Temozolomida (3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-as-tetrazina-8-carboxamida)	Temodar	Schering
tenipósido VM-26 (9-[4,6-O-(R)-2-tetiliden-(beta)-D-glucopiranosido] de 4'-desmetilepipodofilotoxina)	Vumon	Bristol-Myers Squibb
Testolactona (ácido 13-hidroxi-3-oxo-13,17-secoandrosta-1,4-dien- 17-oico [dgr]-lactona)	Teslac	Bristol-Myers Squibb
Tioguanina, 6-TG (2-amino-1,7-dihidro-6 H - purin-6-tiona)	Tioguanina	GlaxoSmithKline
Tiotepa (Aziridina, 1,1',1 "-fosfinotiolidintris-, o sulfuro de Tris (1-aziridinil) fosfina)	Tioplex	Immunex Corporation
Topotecán HCl (monoclorhidrato de (S)-10-[[dimetilamino) metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3', 4': 6,7] indolizino [1,2-b] quinolin-3,14-(4H,12H)-diona)	Hicamtin	GlaxoSmithKline
Toremifeno (citrato de 2-(p-[(Z)-4-cloro-1,2-difenil-1-butenil]-fenoxi)-N,N-dimetiletanamina (1:1))	Fareston	Roberts Pharmaceutical Corp., Eatontown, NJ
Tositumomab, I 131 Tositumomab (anticuerpo IgG _{2a} lambda anti-CD20 monoclonal inmunoterapéutico murino recombinante (I 131 es un anticuerpo radioinmunoterapéutico))	Bexxar	Corixa Corp., Seattle, WA
Trastuzumab (anticuerpo anti-HER2 de IgG ₁ monoclonal recombinante)	Herceptin	Genentech, Inc,
Tretinoína ATRA (ácido retinoico todo trans)	Vesanoid	Roche

(continuación)

Mostaza de uracilo	Cápsulas de mostaza de uracilo	Roberts Labs
Valrubicina, pentanoato de N-trifluoroacetiladriamicin-14-valerato ((2S-cis)- 2-[1,2,3,4,6,11-hexahidro-2,5,12-trihidroxi-7 metoxi-6,11-dioxo-[[4 2,3,6-tridesoxi-3-[(trifluoroacetil)-amino-a-L-lixo-hexopiranosil]oxil]-2-naftaceni]-2-oxoetil)	Valstar	Anthra --> Medeva
Vinblastina, Leurocristina (C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ •H ₂ SO ₄)	Velban	Eli Lilly
Vincristina (C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ •H ₂ SO ₄)	Oncovina	Eli Lilly
Vinorelbina ([R-(R*,R*)-2,3- dihidroxibutanodioato de 3' ,4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalcoblastina (1:2)(sal)])	Navelbina	GlaxoSmithKline
Zoledronato, Ácido zoledrónico (monohidrato del ácido (1-hidroxi-2-imidazo-1-il-fosfoetil) fosfónico)	Zometa	Novartis

- Los agentes anticáncer incluyen adicionalmente compuestos que en los que se ha identificado que tienen actividad anticáncer pero no están aprobados actualmente por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos u otras agencias equivalentes o están siendo evaluados para nuevos usos. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, 3-AP, 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato, 17AAG, 852A, ABI-007, ABR-217620, ABT-751, ADI-PEG 20, AE-941, AG-013736, AGRO100, alanosina, AMG 706, anticuerpo G250, antineoplastones, AP23573, apaziquone, APC8015, atiprimod, ATN-161, atrasentán, azacitidina, BB-10901, BCX- 1777, bevacizumab, BG00001, bicalutamida, BMS 247550, bortezomib, briostatina-1, busrelina, calcitriol, CCI-779, CDB- 2914, cefixime, cetuximab, CG0070, cilengitida, clofarabina, combretastatina A4 fosfato, CP-675.206, CP-724.714, CpG 7909, curcumina, decitabina, DENSPM, doxercalciferol, E7070, E7389, ecteinascidina 743, efaproxiral, eflomitina, EKB-569, enzastaurina, erlotinib, exisulind, fenretinida, flavopiridol, fludarabina, flutamida, fotemustina, FR901228, G17DT, galiximab, gefitinib, genisteina, glufosfamida, GTI-2040, histrelina, HKI-272, homoharringtonina, HSPPC-96, hu14.18-interleucina-2, proteína de fusión HuMax-CD4, iloprost, imiquimod, infliximab, interleucina-12, IPI-504, irofulven, ix- abepilona, lapatinib, lestaurtinib, leuprolida, inmunotoxina LMB-9, lonafarnib, luniliximab, mafosfamida, MB07133, MDX- 010, MLN2704, anticuerpo monoclonal 3F8, anticuerpo monoclonal J591, motexafin, MS-275, MVA-MLTC1-IL2, nilutamida, nitrocaptotecina, diclorhidrato de nolatrexed, nolvadex, NS-9, O6-bencilguanina, oblimersen sódico, ONYX-015, oregovomab, OSI-774, panitumumab, paraplatino, PD-0325901, pemetrexed, PHY906, pioglitazona, pirfenidona, pixantrona, PS-341, PSC 833, PXD101, pirazoloacridina, R115777, RAD001, ranpimasa, análogo de recebecamicina, proteína angiostatina rhu, rhuMab 2C4, rosiglitazona, rubitecán, S-1, S-8184, satraplatino, SB-, 15992, SGN-0010, SGN-40, sorafenib, SR31747A, ST1571, SU011248, ácido suberoilánilida hidroxámico, suramina, talabostat, talampanel, tariquidar, temsirolimus, inmunotoxina de TGFa-PE38, talidomida, timafalsina, tipifarnib, tirapazamina, TLK286, trabectedina, glucuronato de trimetrexato, TroVax, UCN-1, ácido valproico, vinflunina, VNP40101M, volociximab, vorinostat, VX-680, ZD1839, ZD6474, zileutón, y triclohidrato de zosuquidar.

Para una descripción más detallada de agentes anticancerígenos y otros agentes terapéuticos, se remite a los expertos en la materia a una variedad de manuales instructivos incluyendo, a título enunciativo, el Physician's Desk Reference y a "Pharmaceutical Basis of Therapeutics" de Goodman y Gilman, décima edición, Eds. Hardman y Col., 2002.

- 30 La presente descripción proporciona procedimientos para administrar un compuesto de Fórmula II con terapia de radiación. No hay limitación en cuanto a los tipos, cantidades, o sistemas de dispensación y administración usados para administrar la dosis terapéutica de radiación a un animal. Por ejemplo, el animal puede recibir radioterapia de protones, radioterapia de haz de partículas, otros tipos de radioterapia, y combinaciones de las mismas. La radiación puede administrarse al animal usando un acelerador lineal o se administra usando un bisturí de rayos gamma.
- 35 La fuente de radiación puede ser externa o interna al animal. La radioterapia externa es más común e incluye dirigir un haz de radiación de alta energía a un sitio tumoral a través de la piel usando, por ejemplo, un acelerador lineal. Aunque el haz de radiación se localiza en el sitio del tumor, es prácticamente imposible evitar la exposición a tejido normal sano. Sin embargo, la radiación externa suele tolerarse bien por animales. La terapia de radiación interna incluye implantar una fuente emisora de radiación, tal como perlas, cables, aglomerados, cápsulas, partículas, y similares, dentro del cuerpo o próximos al sitio del tumor incluyendo el uso de sistemas de administración que se dirijan específicamente a células cancerosas (por ejemplo, usando partículas unidas a ligandos de unión a células cancerosas). Dichos implantes pueden retirarse después del tratamiento, o dejarse inactivos en el cuerpo. Los tipos de radioterapia interna incluyen, pero sin limitación, braquiterapia, irradiación intersticial, irradiación intracavidad, radioinmunoterapia, y similares.
- 45 El animal puede recibir opcionalmente radiosensibilizantes (por ejemplo, metronidazol, misonidazol, Budr intra-arterial,

yododesoxiuridina (IudR) intravenosa, nitroimidazol, 5-sustituido-4-nitroimidazoles, 2H-isoindoldionas, [[(2-bromoetil)-amino]metil]-nitro-1H-inudazol-1-etanol, derivados de nitroanilina, citotoxinas selectivas de hipoxia afines a ADN, ligando de ADN halogenado, óxidos de 1,2,4-benzotriazina, derivados de 2-nitroimidazol, derivados de nitrazol que contienen flúor, benzamida, nicotinamida, intercalador de acrilina, derivado de 5-tiotetrazol, 3-nitro-1,2,4-triazol, derivado de 4,5-dinitroimidazol, texafrinas hidroxiladas, cisplatino, mitomicina, tiripazamina, nitrosourea, mercaptopurina, metotrexato, fluorouracilo, bleomicina, vincristina, carboplatino, epirubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, etopósido, paclitaxel, calor (hipertermia), y similares), radioprotectores (por ejemplo, cisteamina, dihidrógeno fosforotioatos de aminoalquilo, amifostina (WR 2721), IL-1, IL-6, y similares). Los radiosensibilizantes potencian la eliminación de células tumorales. Los radioprotectores protegen al tejido sano de los efectos perniciosos de la radiación.

Puede administrarse cualquier tipo de radiación a un animal, siempre que la dosis de radiación sea tolerada por el paciente sin efectos secundarios negativos inaceptables. Los tipos adecuados de radioterapia incluyen, por ejemplo, radioterapia ionizante (electromagnética) (por ejemplo, rayos X o rayos gamma) o radioterapia de haz de partículas (por ejemplo, radiación de alta energía lineal). La radiación ionizante se define como radiación que comprende partículas o fotones que tienen suficiente energía como para producir ionización, es decir, ganancia o pérdida de electrones (tal como se describe, por ejemplo, en el documento US 5.770.581). Los efectos de la radiación pueden controlarse, al menos en parte, por el clínico. La dosis de radiación se fracciona preferentemente para máxima exposición de las células diana y toxicidad reducida.

La dosis total de radiación administrada a un animal es preferentemente aproximadamente de 0,01 Gray (Gy) a aproximadamente 100 Gy. Más preferentemente, de aproximadamente 10 Gy a aproximadamente 65 Gy (por ejemplo, se administran aproximadamente 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy, 35 Gy, 40 Gy, 45 Gy, 50 Gy, 55 Gy, o 60 Gy) durante el transcurso del tratamiento. Aunque puede administrarse una dosis completa de radiación a lo largo de un día, la dosis total se fracciona y administra de manera ideal a lo largo de varios días. De manera deseable, la radioterapia se administra a lo largo de al menos aproximadamente 3 días, por ejemplo, al menos 5, 7, 10, 14, 17, 21, 25, 28, 32, 35, 38, 42, 46, 52, o 56 días (aproximadamente 1-8 semanas). Por consiguiente, una dosis diaria de radiación comprenderá aproximadamente 1-4 Gy (por ejemplo, aproximadamente 1 Gy, 1,5 Gy, 1,8 Gy, 2 Gy, 2,5 Gy, 2,8 Gy, 3 Gy, 3,2 Gy, 3,5 Gy, 3,8 Gy, 4 Gy, 4,2 Gy, o 4,5 Gy), preferentemente 1-2 Gy (por ejemplo, 1,5-2 Gy). La dosis diaria de radiación debe ser suficiente para inducir la destrucción de las células diana. Si se prolonga a lo largo de un periodo, la radiación no se administra preferentemente cada día, permitiendo de este modo al animal descansar y que se realicen los efectos de la terapia. Por ejemplo, la radiación se administra deseablemente en 5 días consecutivos, y no se administra en 2 días, por cada semana de tratamiento, dejando de este modo 2 días de descanso por semana. Sin embargo, la radiación puede administrarse 1 día/semana, 2 días/semana, 3 días/semana, 4 días/semana, 5 días/semana, 6 días/semana, o los 7 días/semana, dependiendo de la respuesta del animal y de cualquier efecto secundario potencial. La radioterapia puede iniciarse en cualquier momento del periodo terapéutico. Preferentemente, la radiación se inicia en la semana 1 o semana 2, y se administra durante la duración restante del periodo terapéutico. Por ejemplo, la radiación se administra en las semanas 1-6 o en las semanas 2-6 de un periodo terapéutico que comprende 6 semanas de tratamiento, por ejemplo, un tumor sólido. Como alternativa, la radiación se administra en las semanas 1-5 o en las semanas 2-5 de un periodo terapéutico que comprende 5 semanas. Estas pautas ilustrativas de administración de radioterapia son solo ejemplos.

Los agentes terapéuticos antimicrobianos también pueden usarse como agentes terapéuticos. Puede usarse cualquier agente que pueda eliminar, inhibir, o de otro modo atenuar la función de organismos microbianos, así como cualquier agente contemplado por tener dichas actividades. Los agentes antimicrobianos incluyen, pero sin limitación, antibióticos naturales y sintéticos, anticuerpos, proteínas inhibitoras (por ejemplo, defensinas), ácidos nucleicos antisentido, agentes disruptores de membrana y similares, usados solos o en combinación. Así, puede usarse cualquier tipo de antibiótico incluyendo, pero sin limitación, agentes antibacterianos, agentes antivirales, agentes antifúngicos, y similares.

Un compuesto de Fórmula II y uno o más agentes terapéuticos o agentes anticancerígenos pueden administrarse a un animal en una o más de las siguientes condiciones: a diferentes periodicidades, a diferentes duraciones, a diferentes concentraciones, mediante diferentes vías de administración, etc. El compuesto puede administrarse antes del agente terapéutico o anticancerígeno, por ejemplo, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12, o 18 horas, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 días, 1, 2, 3, o 4 semanas antes de la administración del agente terapéutico o anticancerígeno. El compuesto puede administrarse después del agente terapéutico o anticancerígeno, por ejemplo, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12, o 18 horas, 1,2, 3, 4, 5, o 6 días, 1,2, 3, o 4 semanas después de la administración del agente anticancerígeno. El compuesto y el agente terapéutico o anticancerígeno pueden administrarse de manera concurrente pero en diferentes pautas, por ejemplo, el compuesto se administra a diario mientras que el agente terapéutico o anticáncer se administra una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, o una vez cada cuatro semanas. El compuesto puede administrarse una vez a la semana mientras que el agente terapéutico o anticancerígeno se administra a diario, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, o una vez cada cuatro semanas.

Las composiciones incluyen todas las composiciones en las que los compuestos de la presente descripción están contenidos en una cantidad que es efectiva para lograr su propósito pretendido. Aunque las necesidades individuales varían, la determinación de intervalos óptimos de cantidades eficaces de cada componente se encuentra dentro de las capacidades de la técnica. Normalmente, los compuestos pueden administrarse a mamíferos, por ejemplo, seres

humanos, por vía oral a una dosis de 0,0025 a 50 mg/kg, o una cantidad equivalente de la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, por día del peso corporal del mamífero que se esté tratando para trastornos que respondan a la inducción de la apoptosis. Preferentemente, se administran de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por vía oral para tratar, mejorar, o prevenir dichos trastornos. Para inyección intramuscular, la dosis es generalmente aproximadamente la mitad de la dosis oral. Por ejemplo, una dosis intramuscular adecuada debe ser de aproximadamente 0,0025 a aproximadamente 25 mg/kg, y lo más preferentemente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg.

La dosis unitaria oral puede comprender de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg, preferentemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg del compuesto. La dosis unitaria puede administrarse una o más veces al día en forma de uno o más comprimidos o cápsulas, conteniendo cada uno de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, de manera conveniente, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 50 mg del compuesto o sus solvatos.

En una formulación tópica, el compuesto puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por gramo de vehículo. EL compuesto puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0,07-1,0 mg/ml, más preferentemente, aproximadamente 0,1-0,5 mg/ml, lo más preferentemente, aproximadamente 0,4 mg/ml.

Además de la administración del compuesto como un agente químico en bruto, los compuestos pueden administrarse como parte de una preparación farmacéutica que contiene vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Preferentemente, las preparaciones, en particular aquellas preparaciones que pueden administrarse por vía oral o tópica, y que pueden usarse para el tipo preferido de administración, tales como comprimidos, grageas, pastillas para chupar de liberación lenta y cápsulas, enjuagues bucales y lavados bucales, geles, suspensiones líquidas, enjuagues para el cabello, geles para el cabello, champús y también preparaciones que pueden administrarse por vía rectal, tales como supositorios, así como soluciones adecuadas para administración por infusión intravenosa, inyección, por vía tópica u oral, contienen de aproximadamente un 0,01 a un 99 por ciento, preferentemente de aproximadamente un 0,25 a un 75 por ciento de principio activo (o principios activos), junto con el excipiente.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de los compuestos de la invención. Los más importantes entre dichos animales son los mamíferos, por ejemplo, seres humanos, aunque no se pretende que la invención se limite a estos. Otros animales incluyen animales veterinarios (vacas, ovejas, cerdos, caballos, perros, gatos y similares).

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos pueden administrarse mediante cualquier medio para lograr su fin pretendido. Por ejemplo, la administración puede ser por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal, intratecal, intracraneal, intranasal o tópica. Como alternativa, o de manera concurrente, la administración puede ser por vía oral. La dosificación administrada dependerá de la edad, salud, y peso del receptor, tipo de tratamiento concurrente, en caso de que lo hubiese, frecuencia del tratamiento, y naturaleza del efecto deseado.

Las preparaciones farmacéuticas se producen de un modo que es conocido en sí mismo, por ejemplo, mediante mezclado convencional, granulación, elaboración de grageas, disolución, o procedimientos de liofilización. Por tanto, las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando los principios activos con excipientes sólidos, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir agentes auxiliares adecuados, en caso de que se desee o sea necesario, para obtener comprimidos o núcleos de grageas.

Los excipientes adecuados son, en particular, cargas, tales como sacáridos, por ejemplo, lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrogenofosfato de calcio, así como aglutinantes, tales como pasta de almidón, usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como los almidones anteriormente mencionados y carboximetilalmidón, polivinil pirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico. Los agentes auxiliares son, sobre todo, agentes reguladores del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tal como estearato de magnesio o estearato de calcio, y/o polietilenglicol. Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. A tal fin, pueden usarse soluciones de sacárido concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolvente. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, se usan soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas, por ejemplo, para su identificación para caracterizar combinaciones de dosis de principio activo.

Otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras

pueden contener los principios activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los principios activos están preferentemente disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

5 Las posibles preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía rectal incluyen, por ejemplo, supositorios, que consisten en una combinación de uno o más de los principios activos con una base de supositorio. Las bases de supositorio adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos de parafina. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que consisten en una combinación de los principios activos con una base. Los posibles materiales de base incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, glicoles de polietileno, o
10 hidrocarburos de parafina.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los principios activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua y soluciones alcalinas. Además, pueden administrarse suspensiones de los principios activos como suspensiones para inyección adecuadas. Los disolventes lipófilos adecuados o vehículos incluyen aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, oleato de etilo o triglicéridos o polietilenglicol-400. Las suspensiones para inyección acuosas pueden
15 contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión que incluyen, por ejemplo, carboximetil celulosa de sodio, sorbitol, y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

Las composiciones tópicas se formulan preferentemente como aceites, cremas, lociones, pomadas y similares mediante la selección de vehículos adecuados. Los vehículos adecuados incluyen aceites vegetales o minerales, vaselina blanca (parafina blanca blanda), grasas o aceites de cadena ramificada, grasas animales y alcoholes de elevado peso molecular (mayor de C12). Los vehículos preferidos son aquellos en los que sea soluble el principio activo. También pueden incluirse emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes así como agentes que aporten color o fragancia, si se desea. Además, pueden emplearse mejoradores de la permeación transdérmica en estas formulaciones tópicas. Los ejemplos de dichos potenciadores pueden encontrarse en las Patentes de los
20 Estados Unidos N° 3.989.816 y 4.444.762.

Las cremas se formulan preferentemente a partir de una mezcla de aceite mineral, cera de abejas autoemulsionante y agua, mezcla en la cual el principio activo, disuelto en una pequeña cantidad de un aceite, tal como aceite de almendras, se mezcla. Un ejemplo típico de crema es uno que incluye aproximadamente 40 partes de agua, aproximadamente 20 partes de cera de abeja, aproximadamente 40 partes de aceite mineral, y aproximadamente 1
30 parte de aceite de almendras.

Las pomadas pueden formularse mezclando una solución del principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de almendras, con parafina blanda templada y dejando enfriar la mezcla. Un ejemplo típico de dicha pomada es uno que incluye aproximadamente un 30 % de aceite de almendras y aproximadamente un 70 % de parafina blanda blanca en peso.

35 Las lociones pueden prepararse de manera conveniente disolviendo el principio activo en un alcohol de elevado peso molecular adecuado, tal como propilenglicol o polietilenglicol.

Ejemplo 1

Síntesis de Miméticos de Smac Bivalente

40 Procedimientos Generales: Se obtuvieron espectros de RMN a una frecuencia de protón de 300 MHz. Se indican desplazamientos químicos de ¹H con Me₄Si (0,00 ppm), CHCl₃ (7,26 ppm), CD₂HOD (3,31 ppm) o DHO (4,79 ppm) como patrones internos. Se indican desplazamientos químicos de ¹³C con CDCl₃ (77,00 ppm), CD₃OD (49,00 ppm) o 1,4-dioxano (67,16 ppm) como patrones internos. Se midieron rotaciones ópticas a temperatura ambiente.

Procedimiento general A (condensación):

45 A una solución de los dos sustratos en CH₂Cl₂ (20 mg/ml para el sustrato minoritario) se le añadió EDC (1,1 equiv. por grupo amino), HOBT (1,1 equiv. por grupo amino) y N,N-diisopropiletil amina (4 equiv. por grupo amino) a 0 °C con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ocho horas y después se condensó. El residuo se purificó por cromatografía para producir el producto.

Procedimiento general B (química clic):

50 A una solución de CuSO₄ (10 mg/ml) se le añadió L-ascorbato (+)-sódico (2 equiv.). La mezcla se agitó hasta que el color se volvió amarillo brillante. A una solución de los dos sustratos en acetronitrilo o 2-metilpropanol (20 mg/ml para el sustrato minoritario) se le añadió la mezcla prefabricada de CuSO₄-L-ascorbato sódico (0,1 equiv. de CuSO₄ por 1 equiv. del sustrato minoritario). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se condensó. El residuo se purificó por cromatografía para producir el producto.

Procedimiento general C (desprotección de Boc):

A una solución del sustrato en metanol (20 mg/ml) se le añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 10-20 equiv. por Boc). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se condensó para producir el producto.

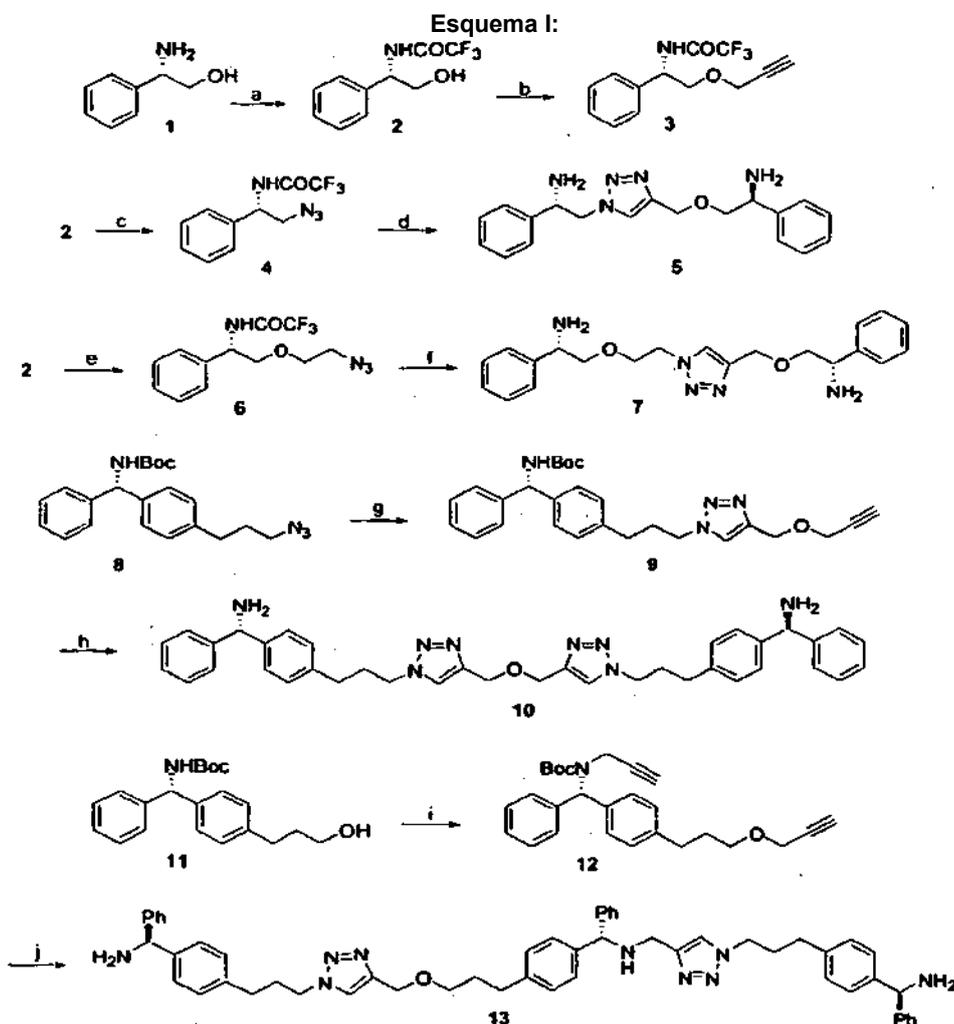
5 Procedimiento general C (desprotección de Boc):

A una solución del sustrato en metanol (20 mg/ml) se le añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 10-20 equiv. por Boc). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se condensó para producir el producto.

Ejemplo 2

10 Síntesis de DQ-24, SH-143, SH-155 y SH-142

Los compuestos DQ-24, SH-143, SH-155 y SH-142 se sintetizaron de acuerdo con el Esquema I.



Reactivos y condiciones: (a) i. anhídrido trifluoroacético, Et_3N , CH_2O_2 , ta; ii. NaHCO_3 , MeOH, 95 %; (b) NaH, bromuro de propargilo, DMF, 92 %; (c) i. MsCl , Et_3N ; ii. NaN_3 , DMF, 100 °C, 85 % en dos etapas; (d) i. 3, CuSO_4 -L-ascorbato (+)-sódico, $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ 3:1; ii. LKDH 2 N, 1,4-dioxano- H_2O 1:1, 74 % en dos etapas; (e) i. NaH, éter de 2-bromoetil de bencilo; ii. Pd al 10 %-C, H_2 , MeOH; Si. MsCl , Et_3N ; iv. NaN_3 , DMF, 65 % en cuatro etapas; (f) i. 3, CuSO_4 -L-ascorbato (+)-sódico, $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ 3:1; ii. LiOH 2 N, 1,4-dioxano- H_2O 1:1, 72 % en dos etapas; (g) éter de propargilo (5 equiv.), CuSO_4 -L-ascorbato (+)-sódico, $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ 3:1, 69 %; (h) i. 8, CuSO_4 , L-ascorbato (+)-sódico, $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ 3:1, ii. HCl 4 N en 1,4-dioxano, MeOH, 95 %; (i) NaH, bromuro de propargilo, DMF, 82 %; (j) i.-8 (2-2 equiv.), CuSO_4 , L-ascorbato de (+)-sódico, $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ 3:1, ii. HCl 4 N en 1,4-dioxano, MeOH, 62 % en dos etapas.

La protección selectiva del grupo amino en L-fenilglicinol 1 con anhídrido trifluoroacético produjo un alcohol 2. La alquilación de 2 con bromuro de propargilo produjo un alquino 3. La reacción de 2 con cloruro de metanosulfonilo, seguido de sustitución del mesilato resultante con NaN_3 proporcionó una azida 4. La cicloadición de 3 y 4 en catalización de CuSO_4 -L-ascorbato de (+)-sodio, seguido de retirada de los grupos trifluoro acetilo proporcionó una

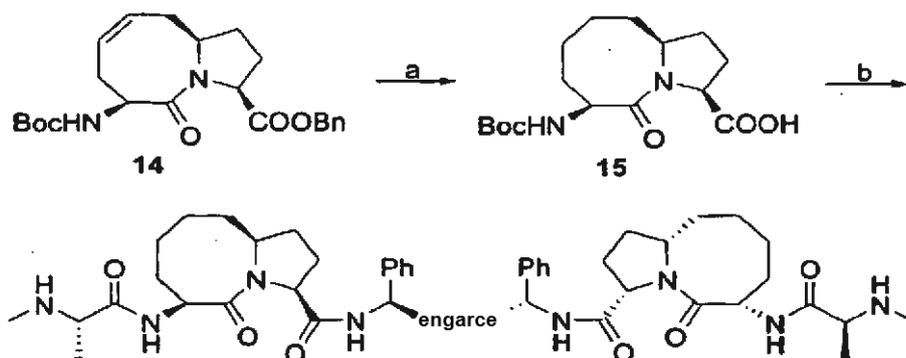
diamina **5**.

La alquilación de **2** con 2-bromoetil éter de bencilo, seguido de hidrólisis del grupo protector bencilo proporcionó un alcohol. La reacción de este alcohol con cloruro de metanosulfonilo seguido de sustitución del mesilato resultante con NaN_3 proporcionó la azida **6**. La cicloadición de **6** con **3** en catalización de CuSO_4 -L-ascorbato (+)-sódico, seguido de la retirada de los grupos trifloro acetilo proporcionó una diamina **7**.

El compuesto **8** se sintetizó de acuerdo con nuestro procedimiento indicado previamente (Sun y col., Tetrahedron Letters, 46:7015 (2005)). La cicloadición de compuesto **8** con una cantidad excesiva de éter de propargilo (5-10 equiv.) produjo un alquino **9**. La cicloadición de **9** y **8** en catalización de CuSO_4 -L-ascorbato (+)-sódico, seguido de retirada de los grupos protectores Boc proporcionó una diamina **10**.

El compuesto **11** se sintetizó de acuerdo con nuestro procedimiento indicado previamente (Sun y col., Tetrahedron Letters, 46: 7015 (2005)). La alquilación de **11** con bromuro de propargilo produjo un alquino **12**. La cicloadición de 2,2 equiv. de **8** con 1 equiv. de **12** en catalización de CuSO_4 -L-ascorbato (+)-sódico, seguido de la retirada de los grupos protectores Boc proporcionó una diamina **13**.

Esquema II

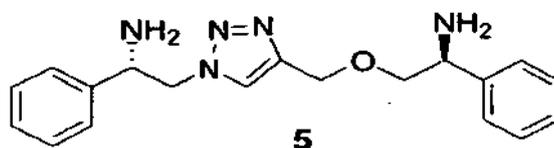


Reactivos y condiciones: (a) Pd al 10 %-C, MeOH, H_2 , 100 %; (b) i. diamina, EDC, HOBT, N,N-diisopropiletil amina, CH_2Cl_2 ; ii. HCl 4 N en 1,4-dioxano, MeOH; iii. L-N-Boc-N-metil alanina, EDC, HOBT, N,N-diisopropiletil amina, CH_2Cl_2 ; iv. HCl 4 N en 1,4-dioxano.

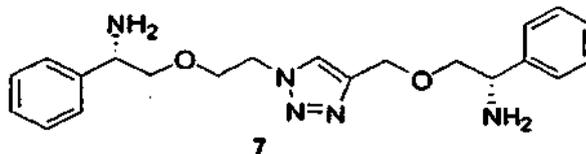
El compuesto **14** puede sintetizarse de acuerdo con los procedimientos indicados en la bibliografía (Duggan y col., Org. Biomol. Chem., 3: 2287 (2005)) (Esquema II). La reducción del doble enlace C-C y la hidrólisis del éster de bencilo en el compuesto **14** produjeron un ácido **15**. La condensación de 2,2 equiv. de **15** con las diaminas anteriores seguido respectivamente de la retirada de los grupos protectores Boc produjo cuatro sales de amonio. La condensación de estas sales con L-N-Boc-N-metil alanina respectivamente, seguido de desprotección de los grupos protectores Boc proporcionó los miméticos de Smac bivalentes DQ-24, SH-143, SH-142 y SH-155. La eficacia del esquema sintético para cada compuesto se muestra en la Tabla 2,

TABLA 2

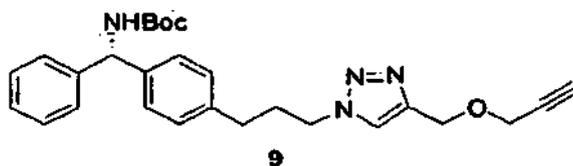
Nombre	Rendimiento (% , en cuatro etapas)
DQ-24	61
SH-143	62
SH-155	59
SH-142	55



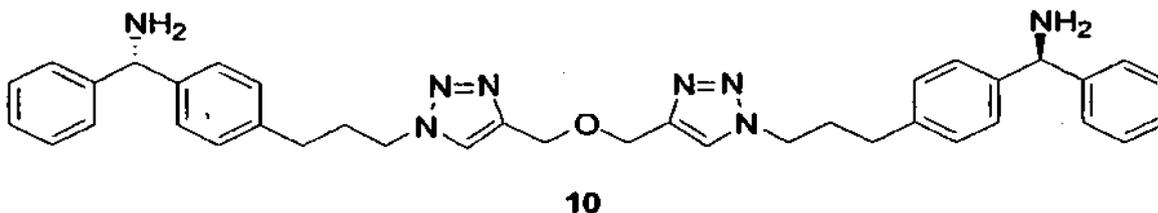
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,50 (s, 1H), 7,38-7,20 (m, 3H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,26-7,05 (m, 5H), 4,98-4,75 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,50 (m, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 143,78, 133,54, 132,53, 130,26, 129,97, 129,70, 129,62, 127,47, 127,10, 126,40, 69,89, 63,23, 54,67, 54,60, 52,40.



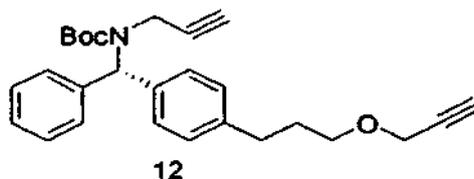
5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (s, 1H), 7,32-7,22 (m, 3H), 7,22-7,13 (m, 5H), 7,12-7,05 (m, 2H), 4,55-4,29 (m, 6H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,75-3,56 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 143,51, 133,88, 133,63, 129,83, 129,61, 129,52, 129,38, 127,36, 127,32, 125,59, 70,89, 70,20, 69,25, 63,42, 54,62, 54,39, 50,49.



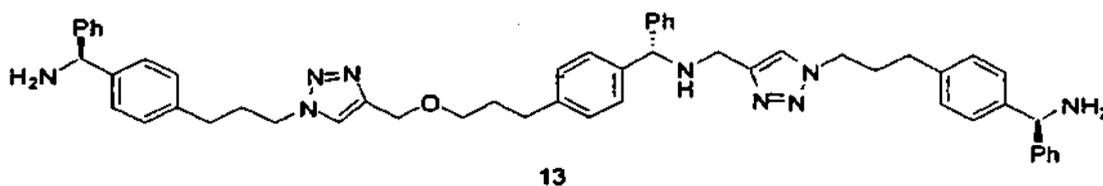
10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (s, 1H), 7,40-7,08 (m, 9H), 5,90 (s a, 1H), 5,24 (s a, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,34 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,96 (t, J = 7,3 Hz, 2), 2,49 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,43 (s a, 9H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 154,93, 144,26, 141,98, 140,15, 139,04, 128,54, 128,50, 127,36, 127,22, 127,07, 122,56, 79,67, 79,16, 74,89, 62,91, 58,06, 57,37, 49,37, 31,94, 31,44, 28,25.



15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,52 (s, 2H), 7,38-7,12 (m, 10H), 7,08-6,99 (m, 4H), 6,92-6,79 (m, 4H), 5,42 (s, 2H), 4,40 (s, 4), 4,02 (m, 4H), 2,18 (m, 4H), 1,78 (m, 4H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 144,10, 139,59, 137,31, 132,04, 131,80, 131,72, 129,70, 129,64, 127,47, 65,29, 60,60, 52,51, 34,08, 33,18.

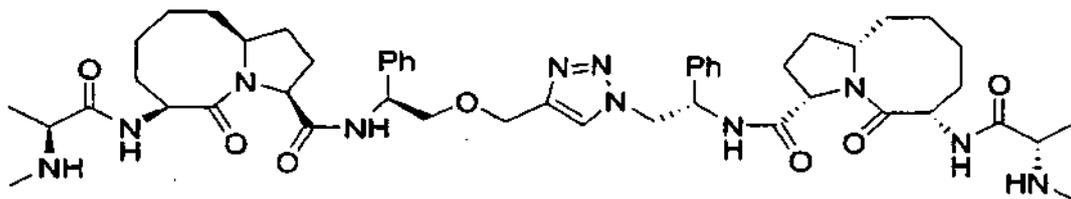


20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,18 (m, 5H), 7,15 (s a, 4H), 6,45 (s a, 1H), 4,24 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,72 (dd, J = 8,9, 7,4 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,04 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,43 (s a, 9H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 155,17, 140,92, 139,85, 136,99, 128,76, 128,53, 128,40, 128,22, 127,22, 80,68, 80,58, 79,86, 74,19, 70,26, 69,16, 58,01, 34,75, 31,79, 30,99, 28,23.



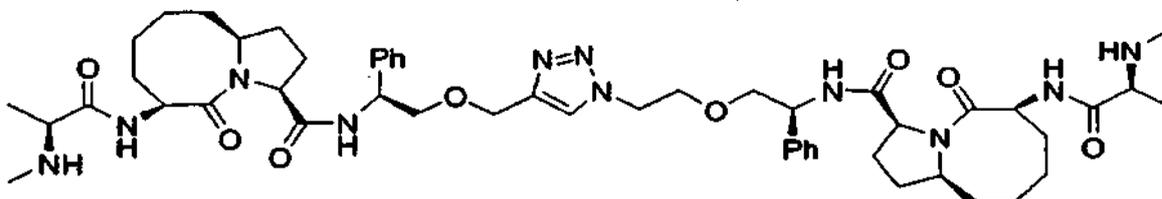
25 RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,50 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23-7,03 (m, 17H), 6,99-6,92 (m, 6H), 6,80-6,68 (m, 4H), 5,38 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,08 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,92 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,30 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,17 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,11 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 163,46, 162,99, 144,04, 143,16, 141,81, 141,56, 137,61, 137,05, 134,70, 129,75, 129,64, 129,57, 129,54, 129,41, 129,28, 127,64, 127,45, 127,28, 127,16, 126,49, 125,00, 118,54, 114,67, 68,74, 65,33, 62,55, 58,06, 50,20, 49,98, 40,52, 31,70, 31,60, 30,98, 30,67, 30,42, 29,96.

DQ-24



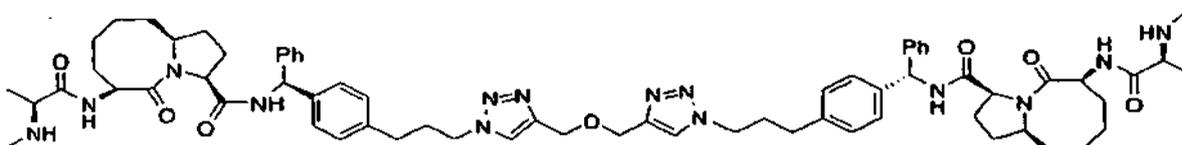
5 RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,77 (s, 1H), 7,78-7,21 (m, 10H), 5,32 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,75-4,56 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,17 (m, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,25-1,80 (m, 4H), 1,79-1,61 (m, 7 H), 1,60-1,45 (m, 9H), 1,40-1,38 (m, 4H), 1,37 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 173,82, 173,65, 172,34, 172,29, 144,94, 138,64, 137,46, 129,41, 129,25, 128,87, 128,23, 126,91, 126,88, 125,73, 72,14, 63,14, 62,15, 61,16, 60,96, 57,28, 54,14, 53,64, 53,34, 51,10, 35,94, 32,94, 32,33, 31,31, 27,95, 25,86, 21,99, 15,60.

SH-143



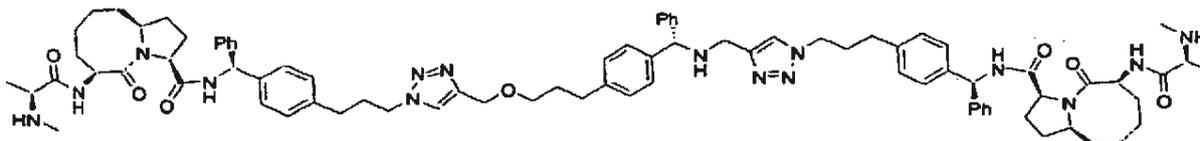
10 RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,50 (s, 1H), 7,30-7,08 (m, 10H), 4,95-4,80 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,32-4,10 (m, 4H), 4,35-4,08 (m, 4H), 3,66-3,50 (m, 4H), 2,55 (s, 6H), 2,22-1,43 (m, 24H), 1,39 (m, 6H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 173,71, 172,30, 169,52, 143,92, 138,73, 129,07, 128,18, 126,96, 125,53, 72,87, 72,32, 68,99, 63,36, 62,21, 62,14, 61,05, 57,20, 53,40, 53,24, 51,14, 50,42, 35,96, 32,99, 32,32, 31,32, 27,89, 25,08, 21,94, 15,63.

SH-155



15 RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,29 (s, 2H), 7,10-6,92 (m, 10H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H), 6,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H), 5,78 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,38 (s, 4H), 4,22 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,95-3,73 (m, 6H), 2,55 (s, 6H), 2,21-1,28 (m, 36H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 179,33, 172,64, 172,07, 144,32, 141,56, 140,08, 139,74, 129,15, 127,99, 127,69, 127,53, 124,85, 63,13, 62,04, 61,01, 57,48, 57,30, 51,12, 49,98, 36,03, 33,27, 32,47, 31,77, 31,44, 31,22, 27,87, 25,25, 21,99, 15,78.

SH-142 (amina libre)



20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,92 (d a, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,82 (d a, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,45-7,06 (m, 28H), 6,21 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 4H), 4,20 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,49 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 8H), 2,38 (s, 6H), 2,30-1,35 (m, 28H), 1,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 174,16, 172,05, 169,69, 145,37, 141,64, 140,60, 139,70, 139,15, 139,11, 128,60, 128,56, 128,50, 127,59, 127,47, 127,32, 127,29, 127,27, 127,02, 122,22, 121,52, 69,87, 66,39, 64,35, 60,15, 59,75, 59,18, 56,78, 53,41, 49,41, 49,26, 42,65, 36,71, 35,97, 35,12, 32,03, 31,59, 31,55, 31,09, 24,91, 24,06, 23,20, 19,44.

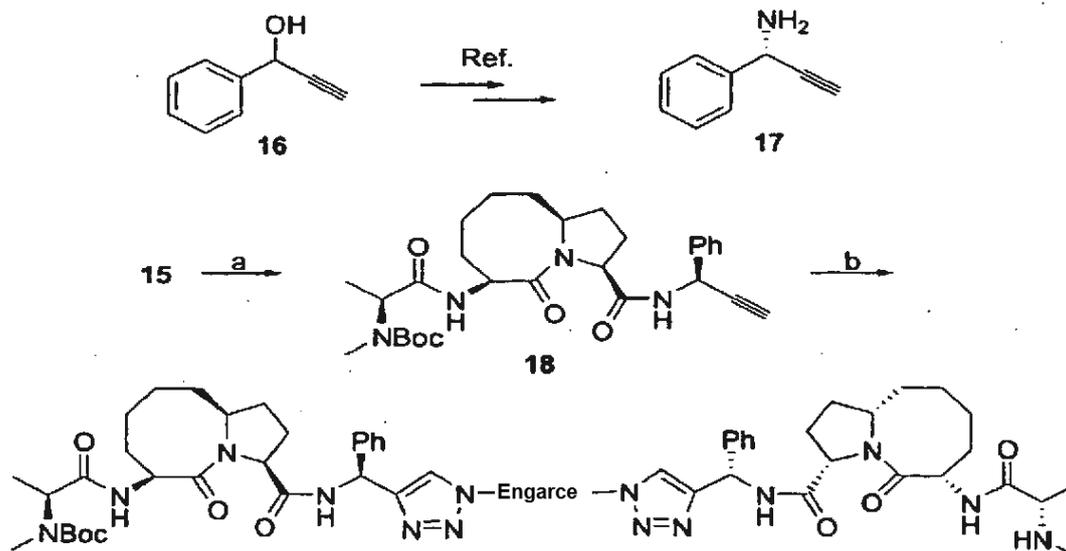
25

Ejemplo 3

Síntesis de SH-156, SH-158, SH-159, SH-164, SH-165, SH-166 y SH-167

5 Los compuestos SH-156, SH-158, SH-159, SH-164, SH-165, SH-166 y SH-167 se sintetizaron de acuerdo con el Esquema III.

Esquema III:



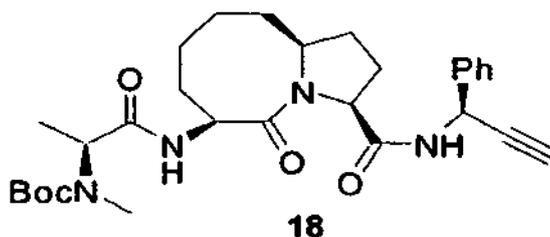
Reactivos y condiciones: (a) i. 17, EDC, HOBT, N,N-diisopropil etil amina, CH₂Cl₂; ii. HCl 4 N en 1,4-dioxano, MeOH; iii. L-N-Boc-N-metil alanina, EDC, HOBT, CH₂Cl₂, 78 % en tres etapas; (b) i. diazida, CuSO₄, L-ascorbato (+)-sódico, *t*-BuOH-H₂O 3:1, ii. HCl 4 N en 1,4-dioxano, MeOH.

10 La amina quiral **17** puede prepararse de acuerdo con los procedimientos indicados en la bibliografía a partir del compuesto **16** [Messina y col., J. Org. Chem., 64:3767 (1999)]. La condensación del ácido **15**, seguido de desprotección del grupo protector Boc con HCl en metanol proporcionó una sal de amonio. La condensación de esta sal con L-N-Boc-N-metil alanina proporcionó el intermedio **18**. La ciclación del **18** con la diazida correspondiente en catalización de CuSO₄-L-ascorbato (+)-sódico respectivamente, seguido de desprotección del grupo protector Boc produjo los miméticos de Smac bivalentes designados SH-156, SH-158, SH-159, SH-164, SH-165, SH-166 y SH-167. La eficacia del esquema sintético para cada compuesto se muestra en la Tabla 3.

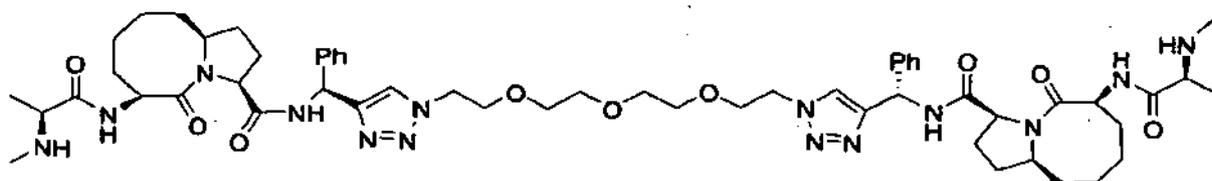
15

TABLA 3

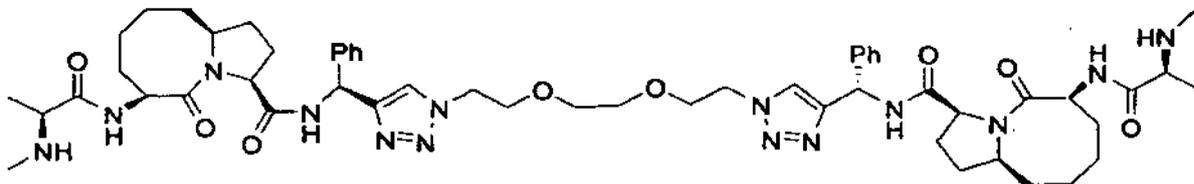
Nombre	Rendimiento (% , en dos etapas)
SH-156	63
SH-158	65
SH-159	61
SH-164	62
SH-165	59
SH-166	58
SH-167	59



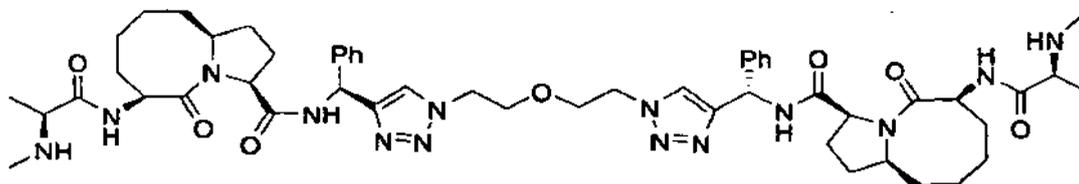
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,75 (d a, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,38-7,23 (m, 3H), 6,90 (s a, 1H), 5,95 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,64 (dd, $J = 8,4, 6,2$ Hz, 1H), 4,60 (m a, 1H), 4,15 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,20-1,70 (m, 5H), 1,51 (s a, 9H), 1,56-1,05 (m, 9H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 171,99, 170,95, 169,73, 138,96, 129,03, 128,55, 127,53, 82,13, 73,25, 60,03, 59,47, 50,32, 45,21,36,94, 36,30, 32,36, 30,48, 28,80, 25,29, 24,42, 23,45, 14,16.

SH-156

RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,58 (s, 2H), 7,29-7,13 (m, 10H), 6,08 (s, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,38 (m, 4H), 4,27 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,32 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 2,58 (s, 6H), 2,25-1,48 (m, 22H), 1,40 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,39 (m, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 173,36, 172,32, 169,56, 148,12, 139,21,129,32, 128,54, 127,40, 124,51,69,98, 69,75, 68,97, 62,07, 61,07, 57,20, 51,13, 50,46, 50,41, 35,94, 33,01, 32,35, 31,31, 27,81, 25,07, 21,92, 15,63.

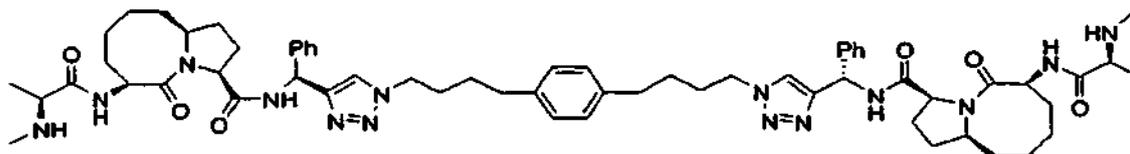
SH-158

RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,56 (s, 2H), 7,29-7,13 (m, 10H), 6,05 (s, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,38-4,14 (m, 8H), 3,85 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,35 (s, 4H), 2,55 (s, 6H), 2,22-1,45 (m, 22H), 1,42 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,40 (m, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 173,31, 172,28, 169,54, 148,15, 139,23, 129,30, 128,53, 127,38, 124,45, 69,85, 68,90, 62,05, 61,05, 57,20, 51,12, 50,39, 35,93, 33,03, 32,34, 31,32, 27,78, 25,07, 21,93, 15,63.

SH-159

RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,51 (s, 2H), 7,28-7,04 (m, 10H), 6,04 (s, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,39-4,15 (m, 8H), 3,82 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,56 (s, 6H), 2,20-1,45 (m, 22H), 1,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,38 (m, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 173,28, 172,22, 169,52, 148,14, 139,30, 129,31, 128,48, 127,33, 124,36, 68,99, 62,04, 61,06, 57,21, 51,10, 50,42, 50,35, 35,93, 33,06, 32,35, 31,32, 27,81,25,09, 21,93, 15,64.

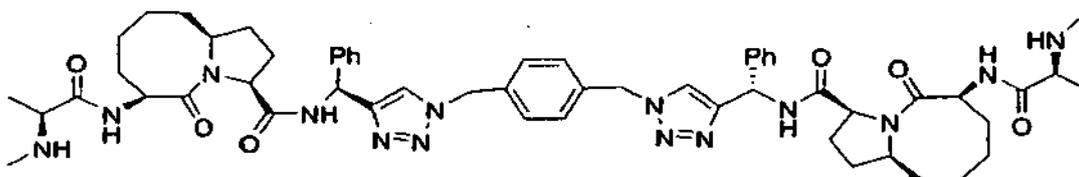
SH-164



RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 7,40 (s, 2H), 7,15-6,85 (m, 10H), 6,65 (s, 4H), 6,08 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,92-3,74 (m, 6H), 2,84 (m, 4H), 2,54 (s, 6H), 2,28-1,04 (m, 38H); RMN ¹³C (75 MHz, D₂O): δ 172,24, 171,83, 169,34, 148,50, 139,56, 139,41, 129,07, 128,53, 127,43, 122,92, 61,70, 60,72, 57,20, 51,23, 50,86, 50,15, 36,08, 34,96, 34,64, 31,34, 29,61, 28,63, 28,57, 28,20, 27,60, 25,20, 15,71.

5

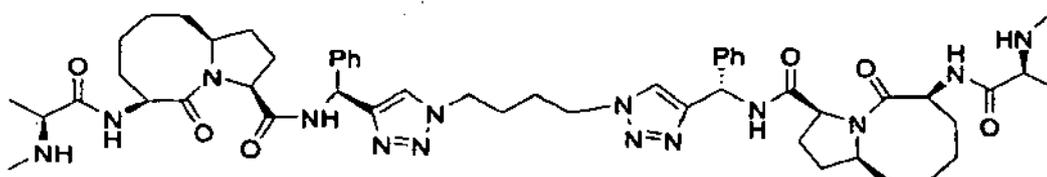
SH-165



RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 7,55 (s, 2H), 7,19-7,05 (m, 10H), 6,85 (s, 4H), 5,98 (s, 2H), 5,15 (s, 4H), 4,65 (m, 2H), 4,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 2,54 (s, 6H), 2,12-1,20 (m, 30H); RMN ¹³C (75 MHz, D₂O): δ 173,04, 172,16, 169,49, 148,55, 139,08, 135,38, 129,27, 128,82, 128,51, 127,40, 123,90, 62,92, 60,92, 57,19, 53,62, 51,05, 50,39, 35,88, 33,05, 32,28, 31,32, 27,66, 25,06, 21,91, 15,64.

10

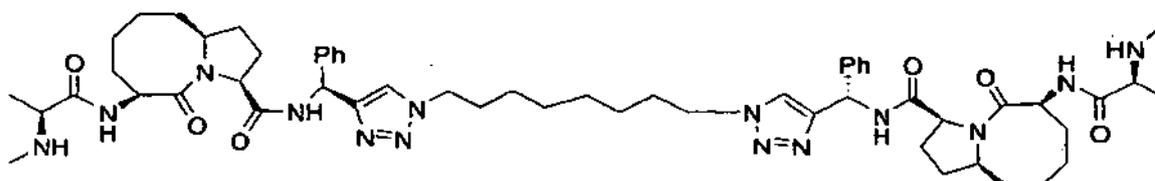
SH-166



RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 7,59 (s, 2H), 7,28-7,10 (m, 10H), 6,02 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,22-4,08 (m, 6H), 3,82 (m, 2H), 2,53 (s, 6H), 2,20-1,42 (m, 26H), 1,40 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 1,35 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, D₂O): δ 173,35, 172,29, 169,53, 148,20, 139,07, 129,31, 128,54, 127,36, 124,06, 62,05, 61,03, 57,19, 51,11, 50,32, 50,05, 35,92, 33,02, 32,33, 31,31, 27,76, 26,68, 25,06, 21,93, 15,63.

15

SH-167



RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 7,62 (s, 2H), 7,28-7,12 (m, 10H), 6,07 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,30 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,25-4,10 (m, 6H), 3,84 (m, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,23-1,95 (m, 4H), 1,95-1,45 (m, 22H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,35 (m, 2H), 1,05-0,85 (m, 8H); RMN ¹³C (75 MHz, D₂O): δ 173,33, 172,28, 169,55, 148,22, 139,18, 129,30, 128,54, 127,43, 123,96, 62,04, 61,02, 57,18, 51,10, 50,72, 50,44, 35,94, 33,03, 32,34, 31,32, 29,35, 27,86, 25,40, 25,09, 21,90, 15,64.

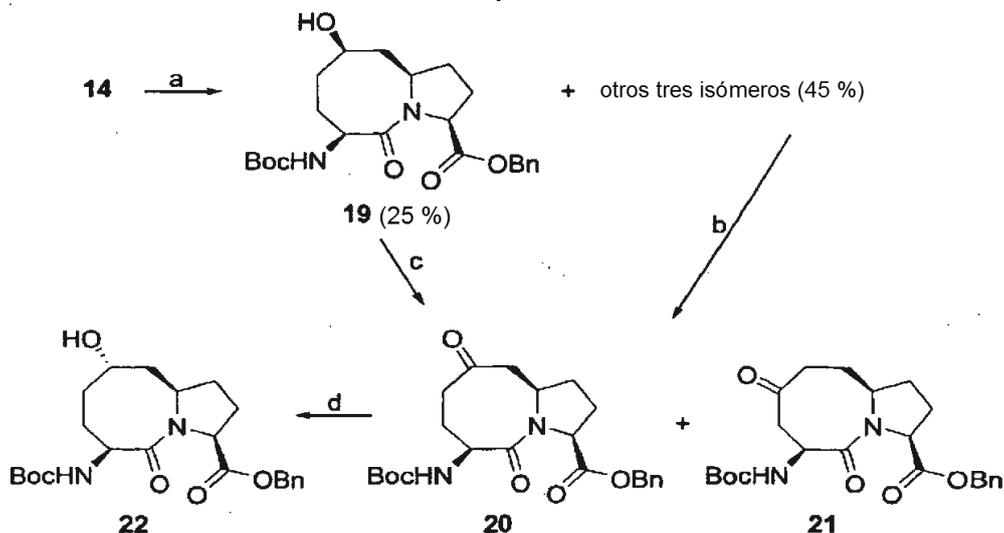
20

Ejemplo 4

Síntesis de SH-153 y SH-172

Se sintetizaron los compuestos SH-153 y SH-172 de acuerdo con los esquemas IV y V.

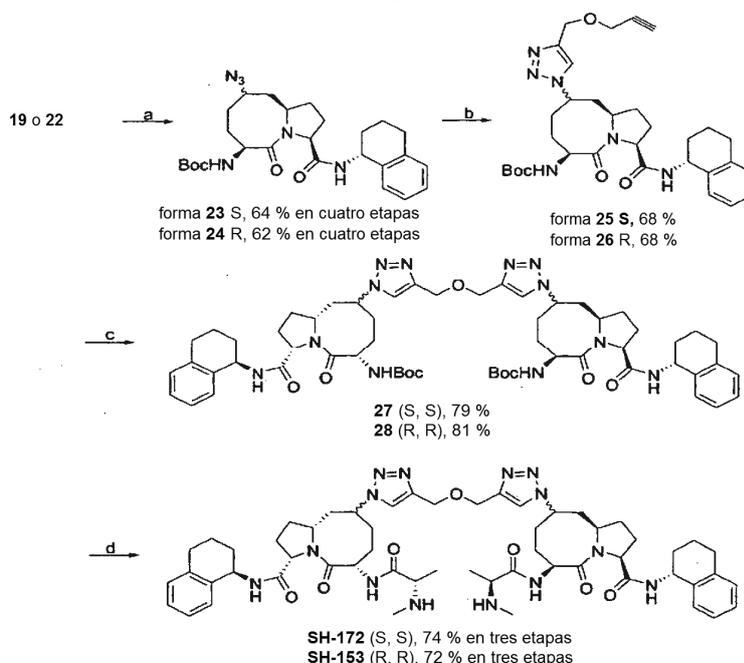
Esquema IV:



Reactivos y condiciones: (a) 9-BBN, THF, después H₂O₂ (35 % en agua), NaOH 3 N; (b) Peryodinato de Dess-Martin, CH₂Cl₂, rendimiento para **20** 33 %, rendimiento para **21** 62 %; (c) peryodinato de Dess-Martin, CH₂Cl₂, 96 %; (d) NaBH₃CN, MeOH, H₂SO₄ (cata.), 94 %.

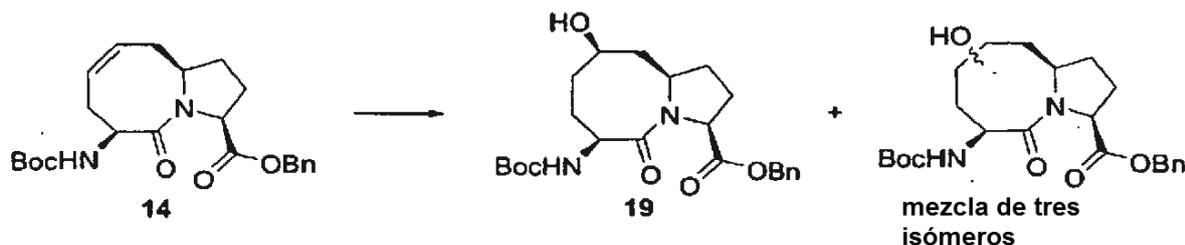
- 5 La borohidrogenación del doble enlace C-C en el compuesto **14** por tratamiento con 9-BBN, seguido de oxidación del borano resultante por H₂O₂ alcalino dio una mezcla de cuatro alcoholes. Puede separarse el alcohol **19** a partir de los otros tres isómeros mediante cromatografía y su estructura se confirmó por análisis de rayos X. La oxidación de la mezcla de los otros tres isómeros con peryodinato de Dess-Martin proporcionó dos cetonas **20** y **21** que pueden separarse mediante cromatografía. La reducción de la cetona **20** mediante NaBH₃CN en presencia de una cantidad catalítica de H₂SO₄ proporcionó el alcohol **22** como un isómero simple. La oxidación del alcohol **19** mediante peryodinato de Dess-Martin también produjo la cetona **20**, por lo que también se confirmó la estructura del alcohol **22**.
- 10

Esquema V:



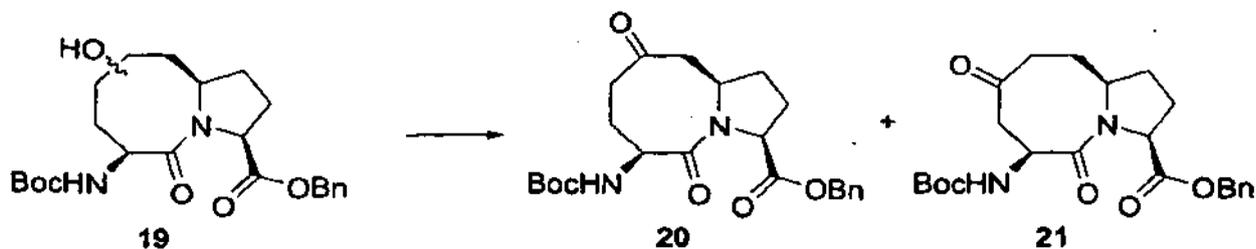
Reactivos y condiciones: (a) i. Pd al 10 %-C₁H₂, MeOH; ii. (R)-(-)-tetrahidro-1-naftilamina, EDC, HOBT, N,N-diisopropil etil amina, CH₂Cl₂; iii. MsCl, N,N-diisopropil etil amina, CH₂Cl₂; iv. NaN₃, DMF; (b) éter de propargilo (5 equiv.), CuSO₄, L-ascorbato (+)-sódico, AcCN:f-BuOH:H₂O 2:2:1, ta; (c) **23** o **24**, CuSO₄, L-ascorbato (+)-sódico, *t*-BuOH:H₂O 1:1, ta; (d) i. HCl 4 N en 1,4-dioxano, MeOH, ii. L-N-Boc-N-metil alanina, EDC, HOBT, N,N-diisopropil etil amina, CH₂Cl₂; iii. HCl 4 N en 1,4-dioxano, MeOH.

- La hidrólisis de los ésteres de bencilo en **19** y **22**, seguido de condensación del ácido resultante con (R)-(-)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina produjo dos amidas (Esquema V). La reacción de estas dos amidas con cloruro de metanosulfonilo, seguido de sustitución de los dos mesilatos resultantes con NaN₃ proporcionó dos azidas **23** y **24**. La cicloadición de estas dos azidas con una cantidad excesiva de éter de propargilo en catalización de CuSO₄-L-ascorbato (+)-sódico produjo dos alquinos alquinos **25** y **26**. La cicloadición de **23** y **24** con estos dos alquinos respectivamente proporcionó los compuestos **27** y **28**. La retirada de los grupos protectores Boc en estos dos compuestos seguido de condensación con L-N-Boc-N-metil alanina proporcionó dos amidas. La retirada de los grupos protectores Boc en estas dos amidas dio SH-153 y SH-172, respectivamente.



- A una solución del compuesto **14** (1,25 g, 3 mmol) en 50 ml de THF seco se le añadió 9 ml de solución 9-BBN (0,5 M en THF, 4,5 mmol). Después de calentar a reflujo la solución durante 12 h, se añadieron gota a gota 1,5 ml de solución 3 M de NaOH y 2 ml de solución de H₂O₂ (35 % en agua) a 0 °C. Después de calentar a temperatura ambiente y de agitar durante 2 h, la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y después se condensó. El residuo se purificó por cromatografía para producir el compuesto **19** (330 mg, 25 %) y una mezcla de otros tres isómeros (580 mg, 45 %).

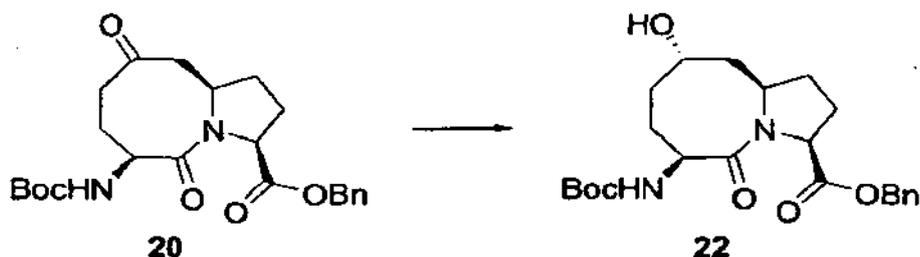
- Datos químicos para el compuesto **19**: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,28 (m, 5H), 5,43 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 5,28, 5,18 (ABC, J = Hz, 2H), 4,67 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 2,45-1,60 (m, 10H), 1,38 (s a, 9H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 172,38, 170,83, 155,13, 135,39, 128,58, 128,40, 128,34, 79,70, 70,63, 67,14, 60,13, 56,16, 50,70, 45,22, 32,67, 31,70, 28,35, 27,34.



- A una solución de la mezcla de tres isómeros obtenidos anteriormente (570 mg, 1,3 mmol) en 15 ml de CH₂Cl₂ se le añadió peryodinato de Dess-Martin (660 mmol, 1,56 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h y después se condensó. El residuo se purificó por cromatografía para producir el compuesto **20** (160 mg, 28 %) y **21** (330 mg, 58 %). En el mismo procedimiento puede oxidarse el compuesto **19** al compuesto **20**.

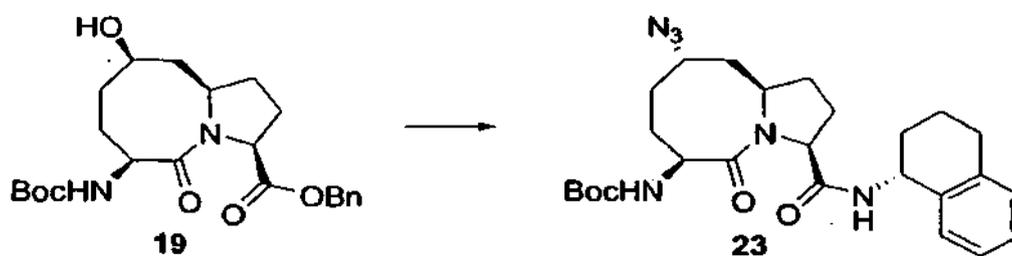
- Datos químicos para el compuesto **20**: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,28 (m, 5H), 5,42 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 5,28, 5,18 (ABC, J = 12,2 Hz, 2H), 4,62 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,02 (t, 1H), 2,50-1,98 (m, 8H), 1,83 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,38 (s a, 9H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 211,37, 172,20, 170,94, 154,92, 135,23, 128,56, 128,41, 128,22, 79,81, 67,17, 60,53, 56,06, 53,39, 52,88, 36,79, 32,36, 30,18, 28,22, 27,00.

- Datos químicos para el compuesto **21**: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,20 (m, 5H), 5,49 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,52 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 12,7, 4,5 Hz, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,36-1,72 (m, 6H), 1,43 (s a, 9H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 207,72, 170,93, 170,15, 154,74, 135,58, 128,37, 128,30, 128,14, 80,00, 66,67, 60,10, 59,74, 52,13, 48,52, 39,65, 34,18, 32,36, 28,21, 26,90.



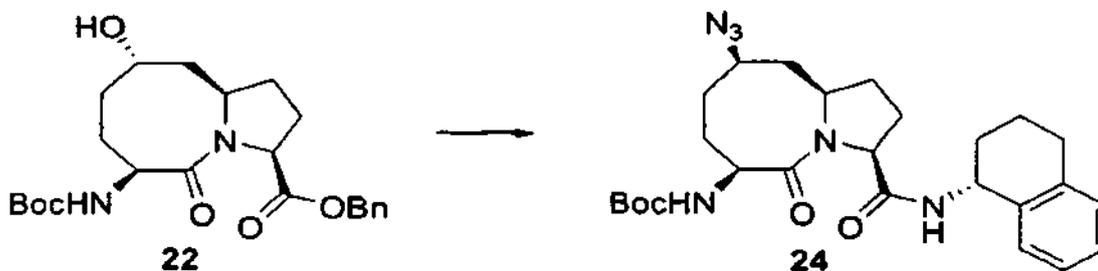
5 A una solución del compuesto **20** (160 mg, 0,37 mmol) en 15 ml de metanol se le añadió NaBH_3CN (120 mg, 1,9 mmol) y 3 gotas de H_2SO_4 (98 %) a -15°C . Después de agitar a la misma temperatura durante 4 h, se añadieron 10 ml de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y después se condensaron. El residuo se purificó por cromatografía para producir el compuesto **22** (147 mg, 92 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,30 (s a, 5H), 5,45 (d a, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,20, 5,10 (ABc, $J = 14,1$ Hz, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,16 (s a, 1H), 2,42-1,45 (m, 10H), 1,38 (s a, 9H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 172,30, 171,03, 155,06, 135,43, 128,49, 128,27, 128,15, 79,36, 67,70, 66,87, 59,74, 54,00, 51,65, 43,62, 32,12, 31,82, 29,30, 28,29, 27,11.



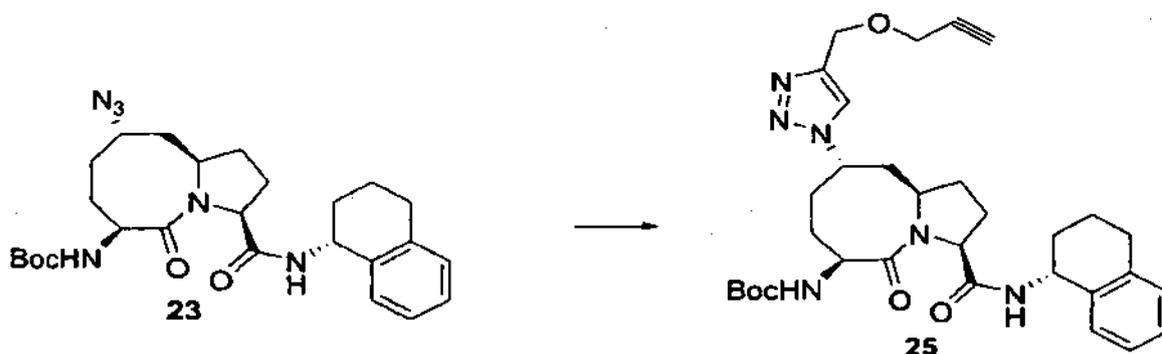
10 A una solución del compuesto **19** (170 mg, 0,39 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,05 ml, 0,6 mmol). La solución se enfrió a 0°C y después se añadieron gota a gota 0,2 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se condensó. El residuo se purificó por cromatografía para producir un mesilato. A una solución de este mesilato en 10 ml de metanol se le añadieron 50 mg de Pd al 10 %-C. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 durante 3 h, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se condensó para producir un ácido. El ácido se disolvió en 10 ml de CH_2Cl_2 . Posteriormente, a esta solución se le añadieron (*R*)-(-)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina (60 mg, 0,4 mmol), EDC (77 mg, 0,4 mmol), HOBT (55 mg, 0,4 mmol) y 0,3 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se condensó. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar una amida. A una solución de esta amida en 5 ml de DMF se le añadieron 0,2 g de NaN_3 . La mezcla se agitó a 110°C durante 6 h y después se repartió entre 60 ml de acetato de etilo y 15 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se condensó. El residuo se purificó por cromatografía para producir el compuesto **23** (132 mg, 68 % en cuatro etapas).

25 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,30 (m, 1H), 7,20-7,03 (m, 3H), 6,81 (d a, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,50 (d a, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,30-1,78 (m, 13H), 1,45 (s a, 9H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 171,19, 170,26, 154,87, 137,18, 136,41, 129,07, 128,73, 127,28, 126,16, 79,56, 60,47, 59,30, 54,47, 50,79, 47,57, 40,40, 33,19, 32,56, 29,83, 29,02, 28,32, 27,82, 25,43, 19,74.



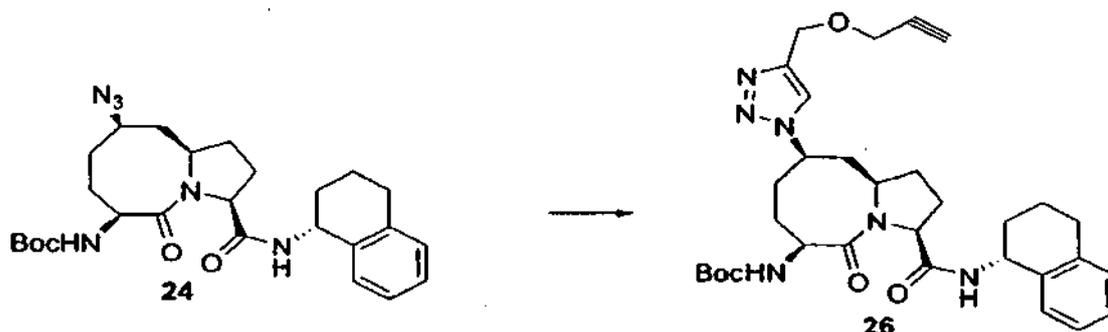
30 El compuesto **24** se sintetizó en la misma secuencia que para el compuesto **6** a partir del compuesto **22** (63 % en cuatro etapas).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,32 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,77 (d a, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,43 (d a, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,48 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,48-1,50 (m, 14H), 1,42 (s a, 9H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 171,02, 170,07, 154,94, 137,11, 136,33, 128,98, 128,76, 127,20, 126,23, 79,76, 61,17, 60,35, 56,99, 49,85, 47,47, 42,20, 32,74, 29,84, 29,14, 29,01, 28,25, 26,08, 19,76.



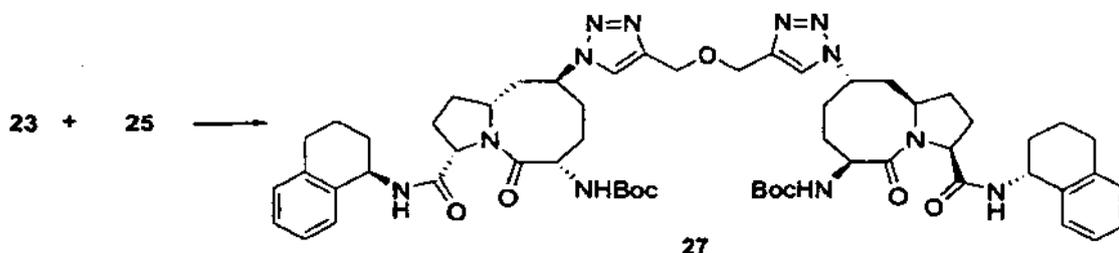
5 A una solución de 20 mg de CuSO_4 en 2 ml de agua se le añadieron 40 mg de L-ascorbato (+)-sódico. La mezcla se agitó hasta que el color se volvió amarillo brillante. Esta mezcla se añadió gota a gota a una solución del compuesto **23** (120 mg, 0,24 mmol) y 0,2 ml de éter de propargilo en 3 ml de acetonitrilo y 3 ml de *t*-BuOH a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante toda la noche y después se repartió entre 60 ml de CH_2Cl_2 y 15 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se condensó. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto **25** (105 mg, 74 %).

10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,50 (d a, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,83 (d a, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,55-4,32 (m, 3H), 4,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,50 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,46-1,63 (m, 14H), 1,48 (s a, 9H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170,63, 170,48, 154,79, 143,58, 137,35, 136,30, 129,11, 128,59, 127,36, 126,41, 122,65, 79,71, 79,31, 74,87, 62,96, 60,83, 59,13, 57,49, 54,65, 53,29, 47,84, 41,98, 34,53, 32,49, 31,26, 30,15, 29,10, 28,34, 25,81, 20,06.



15 El compuesto **26** se sintetizó con el mismo procedimiento que para el compuesto **25** a partir del compuesto **24** (rendimiento del 73 %).

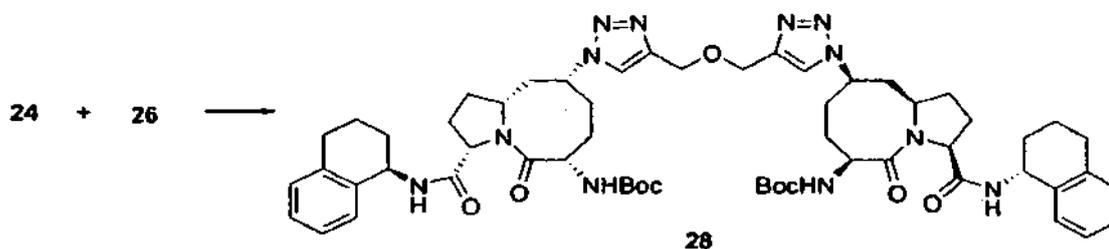
20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,68 (d a, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,48 (d a, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,56-4,35 (m, 2H), 4,14 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,58-1,55 (m, 15H), 1,43 (s a, 9H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170,83, 170,60, 155,02, 144,76, 137,22, 136,29, 129,03, 128,79, 127,31, 126,32, 120,18, 79,86, 79,18, 74,97, 62,97, 61,36, 60,02, 57,52, 57,22, 49,65, 47,76, 43-81,32,84, 32,72, 30,50, 29,92, 29,01, 28,29, 26,56, 19,86.



25 A una solución de los compuestos **23** y **25** en 3 ml de acetonitrilo y 3 ml de *t*-BuOH se le añadió una mezcla de 20 mg de CuSO_4 y 40 mg de L-ascorbato (+)-sódico en 2 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se repartió entre 60 ml de CH_2Cl_2 y 15 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se condensó. El residuo se purificó por cromatografía para producir el compuesto **27** (79 %).

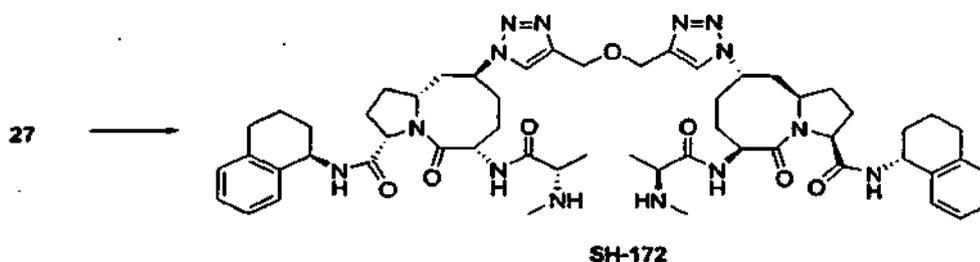
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (s, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,11 (m, 2H), 6,54 (d a, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,79 (d a, $J = 7,1$ Hz, 2H), 5,19 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,67 (s, 4H), 4,47 (m, 4H), 4,35 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,79 (m, 4H), 2,45-1,60 (m, 28H), 1,43 (s a, 18H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170,57, 170,48, 154,78, 143,89, 137,31, 136,32, 129,06,

128,62, 127,31, 126,39, 122,60, 79,66, 63,66, 60,80, 59,06, 54,65, 53,27, 47,80, 41,93, 34,49, 32,49, 30,13, 29,21,29,09, 28,32, 25,78, 20,03.



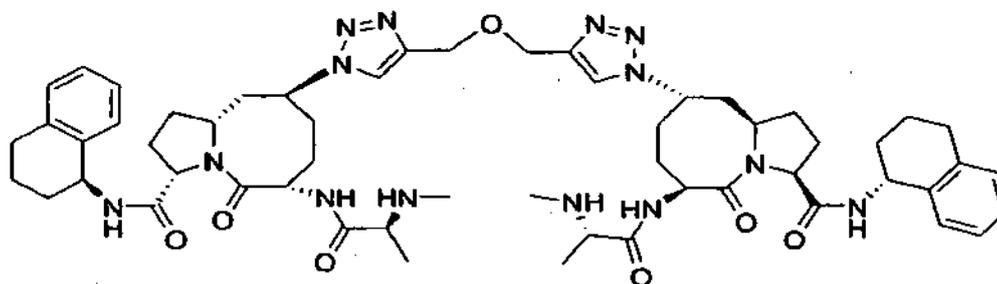
El compuesto **28** se sintetizó con el mismo procedimiento que para el compuesto **27** a partir de los compuestos **24** y **26**.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (s, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,20-6,99 (m, 6H), 6,60 (d a, J = 8,0 Hz, 2H), 5,48 (d a, J = 8,1 Hz, 2H), 5,16 (m, 2H), 4,89 (m, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,70 (s, 4H), 4,52-4,33 (m, 4H), 2,78 (m, 4H), 2,56-1,58 (m, 28H), 1,43 (s a, 18H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 170,89, 170,51, 155,01, 137,22, 136,25, 129,03, 128,81, 127,33, 126,35, 120,21, 79,87, 63,85, 61,38, 60,03, 57,27, 49,65, 47,75, 43,86, 32,85, 32,73, 30,51, 29,21, 29,03, 28,30, 26,54, 19,84.



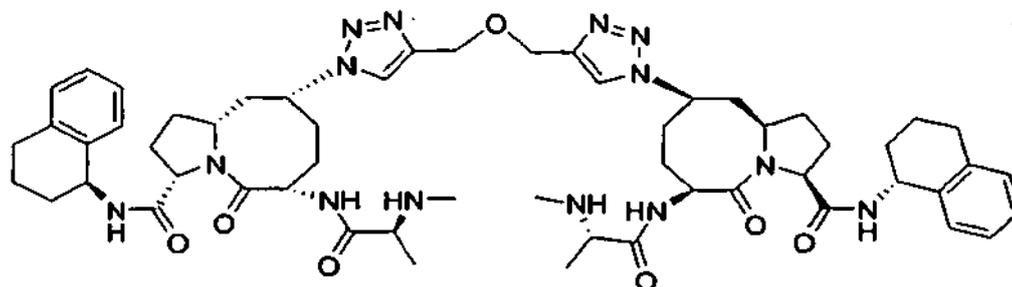
- 10 A una solución del compuesto **27** se le añadió 1 ml de solución de HCl (4 N en 1,4-dioxano) en 5 ml de metanol. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se condensó. El residuo se suspendió en 5 ml de CH₂Cl₂. A esta mezcla se le añadió L-N-metil-N-Boc-alanina, EDC, HOBT y N,N-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se condensó. El residuo se purificó por cromatografía para producir una amida. A una solución de esta amida en 5 ml de metanol se le añadió 1 ml de solución de HCl (4 N en 1,4-dioxano). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se condensó para producir
- 15 **SH-172** en bruto como una sal con HCl. Este compuesto se purificó por HPLC para producir el producto puro. El gradiente se desarrolló desde el 75 % del disolvente A (agua que contenía 0,1 % de TFA) y 25 % de disolvente B (acetonitrilo que contenía 0,1 % de TFA) hasta 55 % de disolvente A y 45 % de disolvente en 25 min. La HPLC analítica mostró que la pureza era superior al 95 %.

SH-172



- 20 RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 7,85 (s, 2H), 7,22-7,02 (m, 8H), 4,98-4,79 (m, 4H), 4,80-4,60 (m, 4H), 4,52 (s, 4H), 4,28 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,82 (m, 2H), 2,72-2,50 (m, 10H), 2,48-1,55 (m, 28H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 6H); RMN ¹³C (75 MHz, D₂O): δ 173,57, 171,59, 169,27, 138,30, 136,14, 129,54, 128,56, 127,82, 126,61, 124,46, 62,79, 61,98, 59,66, 57,28, 55,45, 53,24, 48,38, 41,25, 31,93, 31,32, 31,11,29,86, 28,81,27,24, 20,27, 15,64.

SH-153



SH-153 se sintetizó en la misma secuencia que para SH-172 a partir del compuesto **28**.

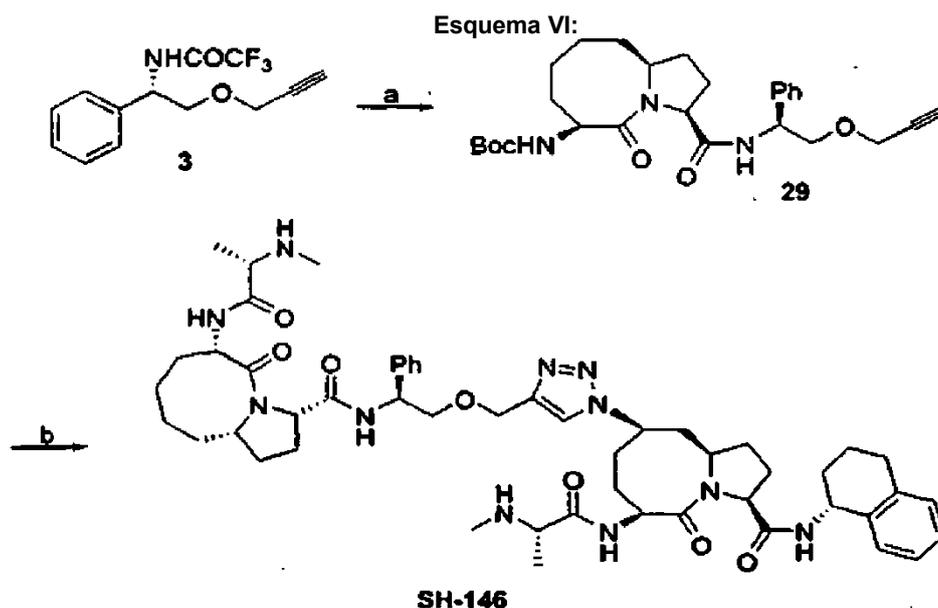
RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,95 (s, 2H), 7,20-6,95 (m, 8H), 4,92-4,74 (m, 6H), 4,59 (s, 4H), 4,55 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 2,78-2,52 (m, 12H), 2,42-2,08 (m, 8H), 1,99-1,55 (m, 18H), 1,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 172,99, 171,58, 169,78, 138,23, 136,07, 129,46, 128,57, 127,78, 126,57, 123,39, 62,82, 62,56, 60,59, 58,14, 57,13, 50,49, 48,38, 42,62, 32,49, 31,30, 29,84, 29,53, 28,78, 27,86, 20,20, 15,61.

Ejemplo 5

Síntesis de SH-146

El compuesto SH-146 se sintetizó de acuerdo con el Esquema VI.

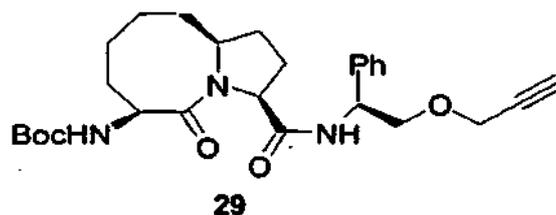
10



Reactivos y condiciones: (a) i. LiOH 1,2 N, 1,4-dioxano: H_2O 1:1; ii. **15**, EOC, HOBT, N,N-diisopropiletil amina, CH_2Cl_2 , 88 % en dos etapas; (b) i. **24**, CuSO_4 , L-ascorbato (+)-sódico, $\text{NBuOH-H}_2\text{O}$ 1:1, ii. HCl 4 N en 1,4-dioxano, MeOH; iii. L-N-Boc-N-metil alanina, EDO, HOBT, N,N-diisopropiletilamina, CH_2Cl_2 ; iv. HCl 4 N en 1,4-dioxano, MeOH, 55 % en cuatro etapas.

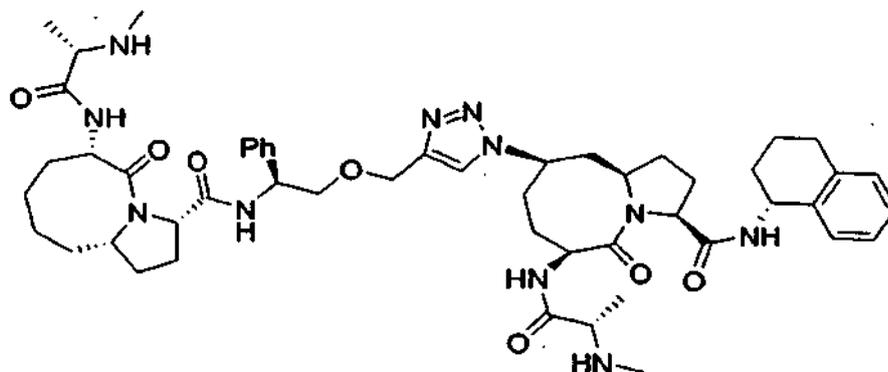
15

La retirada del grupo protector trifluoroacetilo en el compuesto **3**, seguido de condensación de la amina resultante con el ácido **15** dio una amida **29**. La cicloadición de la azida **24** con alquino **29** en catalización de CuSO_4 -L-ascorbato (+)-sódico, seguido de la retirada de los grupos protectores Boc proporcionó una sal de amonio. Después de la condensación de esta sal con L-N-Boc-N-metilalanina, los grupos protectores Boc se escindieron mediante tratamiento con HCl en metanol para proporcionar el mimético de Smac bivalente SH-146.



5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (s a, J = 7,4 Hz, 1H), 7,32-7,15 (m, 5H), 5,53 (d a, J = 7,1 Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,73 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,19 (s a, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,45 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 2,23-1,65 (m, 4H), 1,55-1,10 (m, 16H); RMN ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,20, 169,94, 155,03, 139,45, 128,37, 127,46, 127,05, 79,59, 79,23, 74,91,72,23, 59,76, 59,27, 58,34, 52,96, 51,08, 36,44, 32,00, 28,37, 24,93, 24,12, 23,08.

SH-146

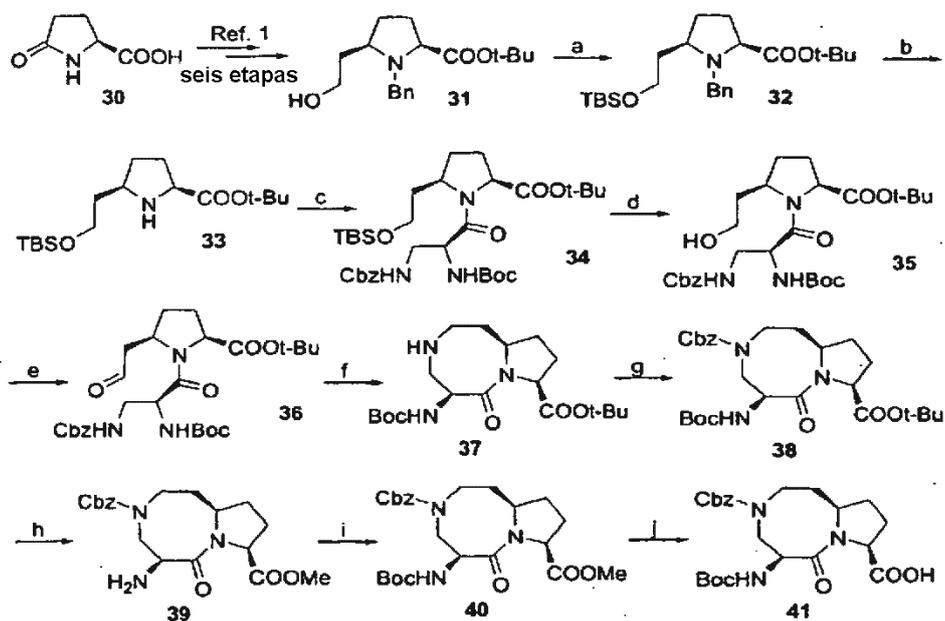


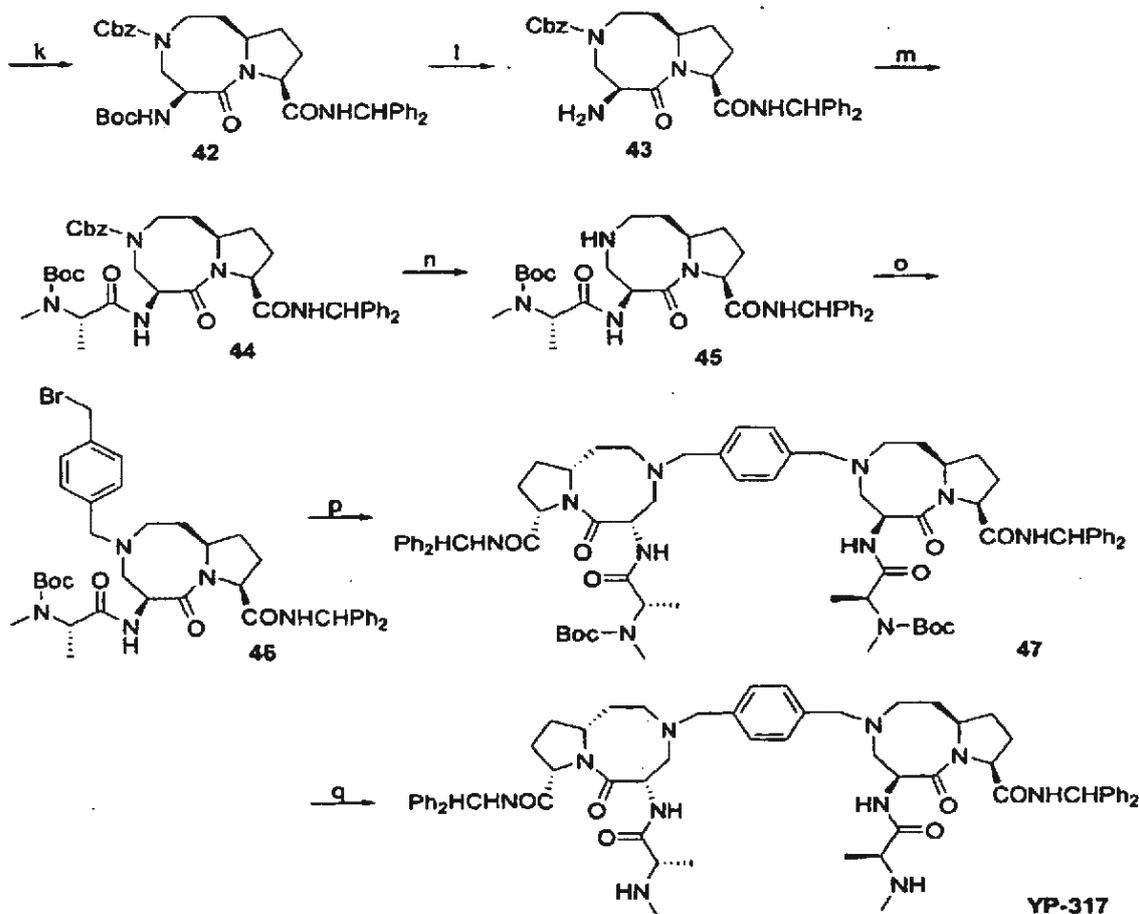
10 RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 7,84 (s, 1H), 7,40-7,25 (m, 6H), 7,24-7,02 (m, 3H), 4,98-4,85 (m, 4H), 4,74 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,97-3,80 (m, 2H), 3,78-3,65 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,35-1,45 (m, 26H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, D₂O): δ 173,88, 173,59, 172,24, 171,57, 169,52, 169,26, 143,92, 138,65, 138,31, 136,20, 129,51, 129,12, 128,48, 128,17, 127,80, 126,95, 126,60, 124,24, 72,30, 63,35, 62,21, 61,98, 61,05, 59,61, 57,27, 57,19, 55,46, 53,35, 53,20, 51,12, 48,41,41,21,35,95, 33,00, 32,34, 31,30, 29,83, 28,80, 27,94, 25,08, 21,91, 20,30, 15,62.

Ejemplo 6

Síntesis de YP-317, YP-381, YP-383 e YP-385

15 El compuesto YP-317 se sintetizó de acuerdo con el Esquema VII.





Reactivos y condiciones: (a) Cloruro de *tert*-butildimetilsililo, N,N-diisopropiletil amina, Cloruro de metileno; (b) Pd al 10 %-C, Metanol, H₂, 88 % en dos etapas; (c) Boc-Dap(Z)-OH, EDC, HOBT, N,N-diisopropiletil amina, Cloruro de metileno; (d) Fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano, Tetrahidrofurano, 87 % en dos etapas; (e) Peryodinato de Dess-Martin, Cloruro de metileno, 96 %; (f) Pd al 10 %-C, Metanol, H₂, 64 %; (g) Cloroformiato de bencilo, Bicarbonato sódico, 1,4-dioxano, 95 %; (h) Cloruro de tionilo, Metanol; (i) Boc anhídrido, Bicarbonato sódico, 1,4-dioxano, 71 % en dos etapas; (j) Hidróxido de litio 2 M en H₂O, 1,4-dioxano-H₂O; (k) Aminodifenilmetano, EDC, HOBT, N,N-diisopropiletil amina, Cloruro de metileno, 74 % en dos etapas; (l) Cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano, Metanol; (m) L-N-Boc-N-metil alanina, EDC, HOBT, N,N-diisopropiletilamina, Cloruro de metileno, 78 % en dos etapas; (n) Pd al 10 %-C, Metanol, H₂, 90 %; (o) α,α -dibromo-*p*-xileno, Bicarbonato sódico, 1,4-dioxano; (p) compuesto 21, Bicarbonato sódico, 1,4-dioxano; (q) Cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano, Metanol, 34 % en tres etapas.

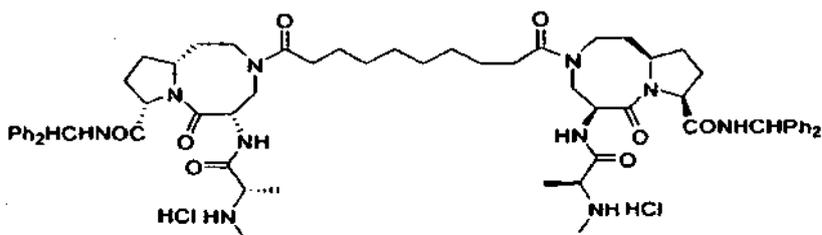
El compuesto 31 se preparó en seis etapas a partir del ácido piroglutámico (compuesto 30) mediante los procedimientos publicados (Zhang y col., Org. Lett., 4:4029-4032 (2002); (b) Polyak y col., J. Org. Chem. 63:5937-5949 (1998)). El grupo hidroxilo en el compuesto 31 se protegió con TBS para producir el compuesto 32. El grupo protector bencilo se retiró mediante hidrogenación catalítica para producir la amina 33, que se acopló con Boc-Dap(Z)-OH para producir la amida 34. El grupo protector TBS en el compuesto 34 se retiró mediante fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano para producir el alcohol 35, que después se oxidó para producir el aldehído 36 con peryodinato de Dess-Martin. La retirada del grupo protector Cbz en el compuesto 36 mediante hidrogenación catalítica, la condensación intramolecular de la amina deseada con el aldehído y la posterior reducción de la enamina resultante se realizaron en un solo recipiente para producir el compuesto bicíclico 37. La amina 37 se protegió con el grupo protector Cbz para producir el compuesto 38. El grupo protector Boc en el compuesto en el compuesto 38 se retiró y el éster de *tert*-butilo se convirtió en éster de metilo mediante tratamiento con cloruro de tionilo en metanol para producir el compuesto 39. El grupo amino se protegió con el grupo protector Boc para producir el compuesto 40. El éter de metilo 40 se transformó a ácido carboxílico 41, que se condensó con aminodifenilmetano para formar la amida 42. El grupo protector en el compuesto 42 se retiró para producir la amina libre 43, que se acopló con L-N-Boc-N-metil alanina para producir la amida 44. El grupo protector Cbz en el compuesto 44 se retiró mediante hidrogenación catalítica para producir la amina 45, que se trató con α,α -dibromo-*p*-xileno para producir el compuesto 46. El compuesto 46 se trató con el compuesto 45 y bicarbonato sódico para producir el dímero protegido 47, cuyos grupos protectores Boc se retiraron para formar el dímero deseado YP-317.

RMN ¹H (D₂O) δ 9,23-9,26 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 8H), 7,06-7,08 (m, 4H), 6,02-6,05 (m, 1H), 5,30-5,36 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,78-3,86 (m, 2H), 3,53-3,58 (m, 2H), 2,99 (t, J = 2 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,32 (m,

1H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,67-1,75 (m, 4H), 1,35-1,37 (d, $J = 7$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (D_2O) δ 173,93, 170,13, 167,90, 163,54, 163,07, 140,74, 140,62, 132,39, 130,59, 129,39, 129,26, 128,40, 128,13, 127,85, 127,58, 118,58, 114,72, 62,98, 61,07, 59,03, 58,25, 57,10, 56,42, 55,26, 54,18, 47,98, 31,65, 31,24, 30,98, 27,01, 15,42; HRMS Encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1057,6057 (calculado 1057,6028).

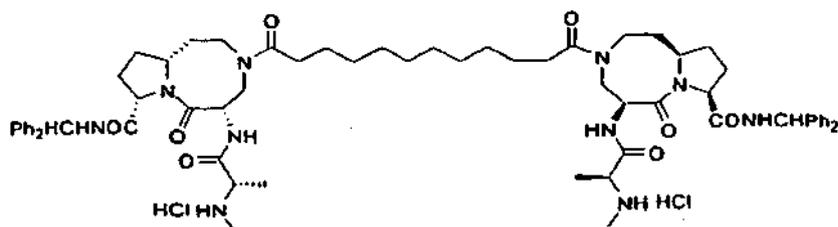
5 Se sintetizaron YP-381, YP-383 e YP-385 de un modo similar por medio de la acilación del compuesto 45.

YP-381



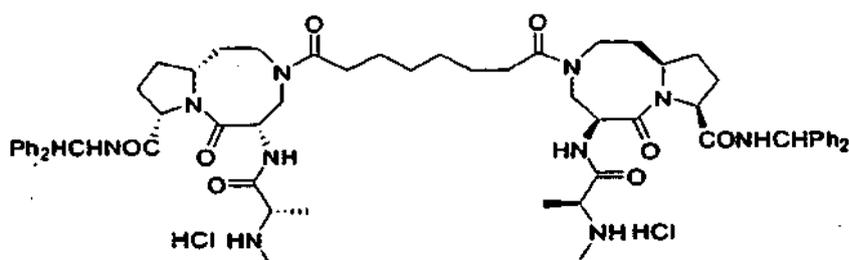
10 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD , TMS) δ 8,94-8,91 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,37-7,24 (m, 10H), 6,17-6,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,24 (a, 1H), 3,99-3,90 (m, 2H), 3,50-3,38 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,65-2,40 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,09-1,78 (m, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,56-1,53 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,32 (s, 4H). RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 176,5, 175,9, 173,2, 169,6, 143,0, 129,6, 128,8, 128,2, 62,7, 58,2, 53,7, 34,4, 33,4, 32,3, 31,8, 30,3, 28,3, 26,1, 16,2. HRMS: calculado. m/z para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1143,6371; encontrado 1143,6387.

YP-383



15 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD , TMS) δ 7,35-7,27 (m, 10H), 6,16 (s, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,24 (a, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,56-2,34 (m, 2H), 2,34-2,32 (m, 1H), 2,06-1,19 (m, 6H), 1,56-1,53 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,30 (s, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 176,5, 175,9, 173,2, 169,6, 143,0, 129,6, 128,8, 128,2, 62,7, 58,2, 53,7, 34,4, 33,4, 31,7, 30,6, 30,4, 28,3, 26,3, 16,1. HRMS: calculado. m/z para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1171,6684; encontrado 1171,6680.

YP-385

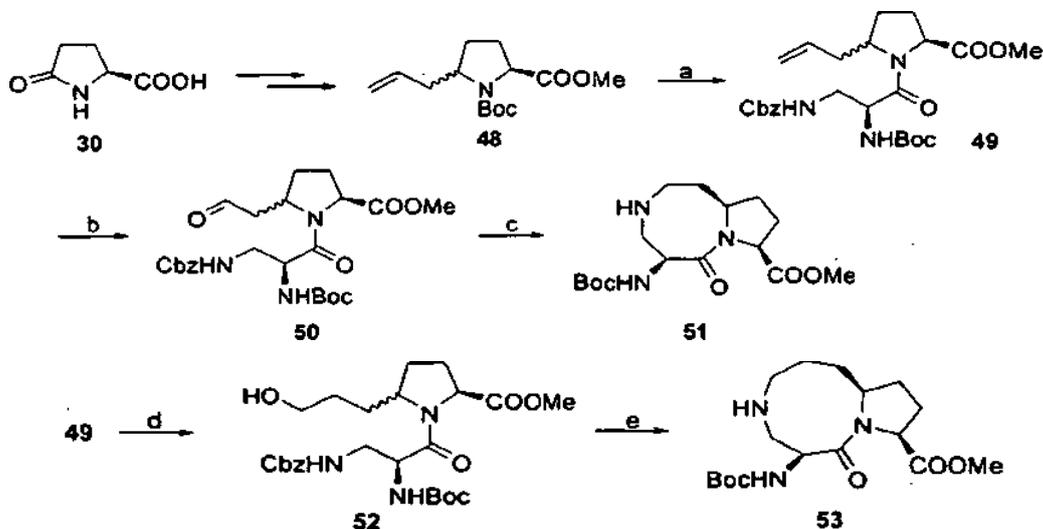


20 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD , TMS) δ 8,95-8,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,37-7,24 (m, 10H), 6,17-6,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,24 (a, 1H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,82-3,70 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,62-2,40 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,04-1,75 (m, 6H), 1,60-1,56 (m, 2H), 1,55-1,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,34-1,30 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 176,5, 175,8, 173,3, 169,7, 143,0, 129,6, 128,8, 128,2, 62,7, 58,2, 53,7, 34,5, 33,4, 31,7, 30,2, 28,3, 26,2, 16,1. HRMS: calculado. m/z para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1115,6058; encontrado 1115,6055.

Ejemplo 7

Síntesis de Intermedios Miméticos de Smac

Esquema VIII



Reactivos y condiciones: (a) i. HCl 4 N en 1,4-dioxano, metanol; ii. Boc-Dap(Z)-OH, EDC, HOBT, *N,N*-diisopropiletilamina, CH₂Cl₂, 52 % en dos etapas; (b) O₃, después PPh₃, CH₂Cl₂, 90 %; (c) H₂, Pd al 10 %-C, *i*-PrOH, 41 %; (d) 9-BBN (2 equiv.), THF, reflujo, 12 h, después 3 N NaOH (2 equiv.), 35 % H₂O₂ (2,5 equiv.), 0 °C-ta, 85 %; (e) i. peryodinato de Dess-Martin. CH₂Cl₂; ii. H₂, Pd al 10 %-C, *i*-PrOH, 50 % en dos etapas.

- 5 En el Esquema VIII se muestra la síntesis de los intermedios **51** y **53**. El compuesto **48** puede prepararse en cinco etapas a partir del ácido pirolglutámico **30** de acuerdo con los procedimientos indicados (véase: (1) Zhang, J.; Xiong, C.; Wang, W.; Ying, J.; Hruby, V., *J. Org. Lett.*, 2002, 4 (23), 4029-4032 y (2) Polyak, F. y Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 5937-5949) como una mezcla de dos diaestereoisómeros con el isómero de forma *R* como el producto principal (la relación es aproximadamente 4:1). La retirada del grupo Boc en **48**, seguido de condensación con ácido *N*-α-(*tert*-butoxilcarbonil)-*N*-β-(benzoxilcarbonil)-*L*-diamino-propiónico (Boc-Dap(Z)-OH) dio la amida **49**. La oxidación de ozono del doble enlace C-C en **49** produjo el aldehído **50**. La escisión del grupo Cbz en **49**, la condensación intramolecular de la amina resultante con el grupo aldehído y la posterior reducción de la enamina se realizaron en un solo recipiente para producir el compuesto **51**. En esta transformación solo se obtuvo el compuesto **51** y no hubo formación detectable de su isómero, lo que sugiere que el amino aldehído del isómero minoritario no se cicla en estas condiciones.

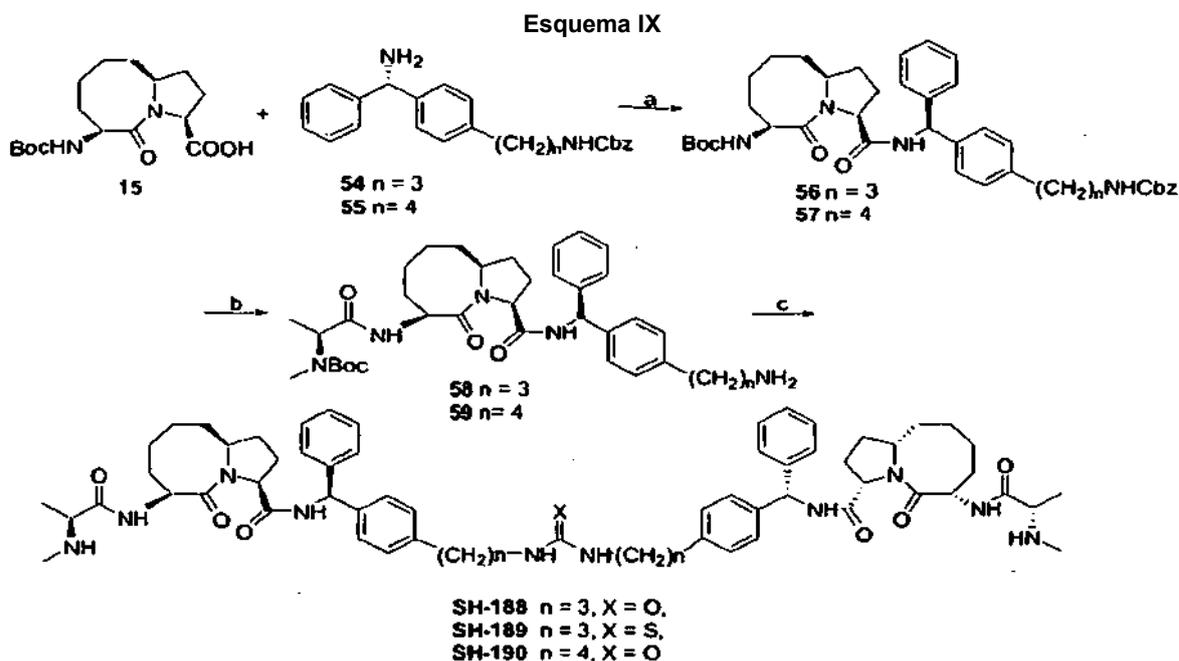
La hidrobioración del doble enlace C-C en **49** con 9-BBN, seguido de oxidación alcalina del borano resultante proporcionó los alcoholes **52**. La oxidación de **52** con peryodinato de Dess-Martin proporcionó una mezcla de dos aldehídos, que se cicló en el mismo procedimiento que para el compuesto **51** para producir el compuesto **53**. Se obtuvo de manera similar a **51**, durante esta transformación solo un isómero.

- 20 Datos analíticos para el compuesto **51**: $[\alpha]_D^{20}$ -30,2 ($c = 1,7$, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 5,45 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,52 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,74 (dd, J = 13,6, 10,9 Hz, 1), 2,35 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,43 (s a, 9H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, TMS) δ 173,42, 170,60, 155,16, 79,68, 59,46, 58,39, 54,92, 52,44, 46,72, 37,45, 32,15, 29,64, 28,29, 26,98.

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

Ejemplo 8

Síntesis de SH-188, 189 y 190

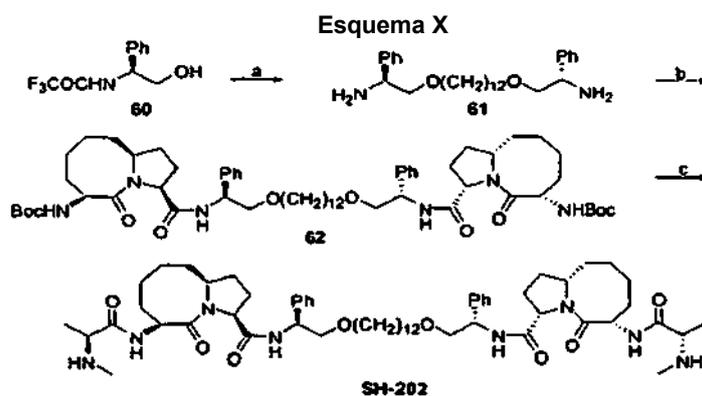


Reactivos y condiciones: (a) EDC, HOBT, N,N-diisopropiletilamina, CH_2Cl_2 ; (b) i. HCl 4 N en 1,4-dioxano, MeOH; ii. (S)-N-Boc-N-metilalanina, EDC, HOBT, N,N-diisopropiletilamina, CH_2Cl_2 ; Hi. Pd al 10 %-C, H_2 , MeOH; (c) tiofosgeno o trifosgeno. CH_2O_2 ; B. HCl 4 N en 1,4-dioxano, MeOH.

- 5 La condensación del ácido **15** con la amina **54** o **55** dio las amidas **56** y **57** respectivamente (Esquema IX). La retirada del grupo protector Boc en **56** o **57**, seguido de condensación de los amonios resultantes con (S)-N-Boc-N-metil alanina produjo dos amidas. La retirada de los grupos protectores Cbz grupos protectores en estas dos amidas proporcionó las aminas **58** y **59**. La condensación de **58** o **59** con 0,5 equiv. de trifosgeno proporcionó dos ureas. La retirada de los grupos protectores Boc en estas dos ureas proporcionó SH-188 y SH-190, respectivamente. La condensación de **58** con 0,5 equiv. de tiofosgeno dio una tiourea. La retirada del grupo protector Boc en esta tiourea produjo SH-189.

Ejemplo 9

Síntesis de SH-202



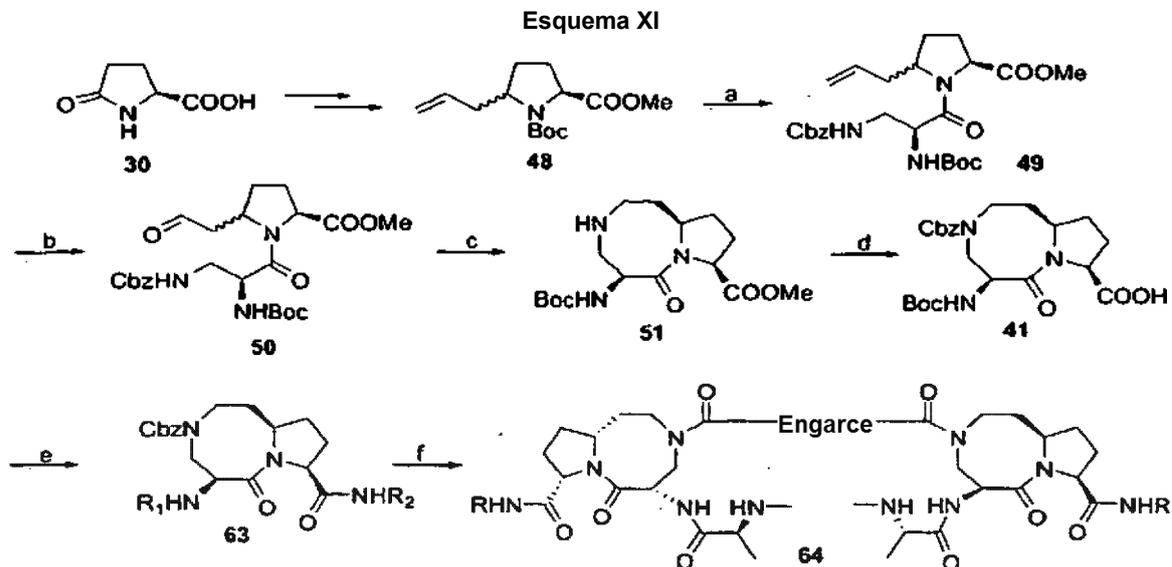
Reactivos y condiciones: (a). L NaH (2,5 equiv.), 1,12-dibromododecano, DMF; ii. LiOH 3 N, 1,4-dioxano, (b) ácido **15** (2,2 equiv.), EDC, HOBT, N,N-diisopropiletilamina, CH_2Cl_2 ; (c) i., HCl 4 N, 1,4-dioxano, MeOH, 0, (S)-N-Boc-N-metil alanina, EDC, HOBT, N,N-diisopropiletilamina, CH_2Cl_2 ; Bi. HCl 4 N, 1,4-dioxano, MeOH.

- 15 La sustitución de alcoholato de sodio obtenido a partir del compuesto **60** con 1,12-dibromododecano seguido de retirada del grupo trifluoroacetilo dio la diamina **61**. La condensación de **61** con 2 equiv. del ácido **15** produjo una amida **62**. La retirada de los grupos protectores Boc en **62** seguido de condensación con (S)-N-Boc-N-metil alanina

proporcionó una amida. La retirada del grupo protector Boc en esta amida proporcionó SH-202.

Ejemplo 10

Síntesis de intermedios Miméticos de Smac



Reactivos y condiciones: (a) i. HCl 4 N en 1,4-dioxano, metanol; ii. Boc-Dap(Z)-OH. EDC, HOBT, *N,N*-diisopropiletilamina, CH₂Cl₂; (b) O₃, después PPh₃, CH₂Cl₂; (c) H₂, Pd al 10 % -C. *i*-PrOH; (d) i. CbzCl. NaHCO₃, 1,4-dioxano; ii. LiOH 3 N, 1,4-dioxano después HCl 1 N; (e) i. amina, EDC, HOBT, *N,N*-diisopropiletilamina. CH₂Cl₂; ii. HCl 4 N en 1,4-dioxano. metanol; iii. aminoácido (*S*)-*N*-protegido, EDC, HOBT, *N,N*-diisopropiletilamina, CH₂Cl₂; (f) i. diácido (0,5 equiv.). EDC, HOBT, *N,N*-diisopropiletilamina. CH₂Cl₂; ii. 4 N HCl en 1,4-dioxano. metanol.

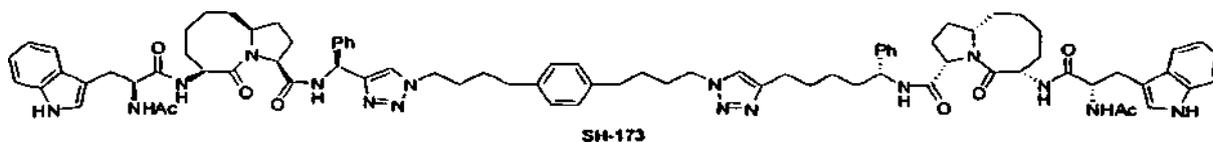
5

En el Esquema XI se presenta un procedimiento novedoso y eficaz para la síntesis del intermedio clave 41. El compuesto 48 pueden prepararse en cinco etapas a partir del ácido piroglutámico 30 de acuerdo con los procedimientos indicados (véase: (1) Zhang, J.; Xiong, C.; Wang, W.; Ying, J. y Hruby, V., *J. Org. Lett.*, 2002, 4 (23), 4029-4032 y (2) Polyak, F. y Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 5937-5949) en forma de una mezcla de dos diestereoisómeros con el isómero de forma *R* como el producto principal (la relación es aproximadamente 4:1). La retirada del grupo Boc en 48 seguido de condensación con ácido *N*-α-(*tert*-butoxilcarbonyl)-*N*-β-(benzoxilcarbonyl)-*L*-diamino-propiónico (Boc-Dap(Z)-OH) produjo las amidas 49. La oxidación de ozono del doble enlace C-C en 49, seguido de reducción con PPh₃ produjo el aldehído 50. La escisión del grupo Cbz en 50, la condensación intramolecular de la amina resultante con el grupo aldehído y la posterior reducción de la enamina se realizaron en un solo recipiente para producir el compuesto deseado 51. La protección del grupo amino, seguido de hidrólisis del éster de metilo en 51 proporcionó el ácido 41.

La condensación de 41 con diferentes diaminas dio series de amidas. La retirada de los grupos protectores Boc en estas amidas seguido de condensación de las sales de amonio resultantes con los aminoácidos (*S*)-*N*-protegidos produjo unas series de amidas 63. La retirada de los grupos protectores en estas amidas proporcionó nuestros miméticos de Smac bivalentes 64 designados.

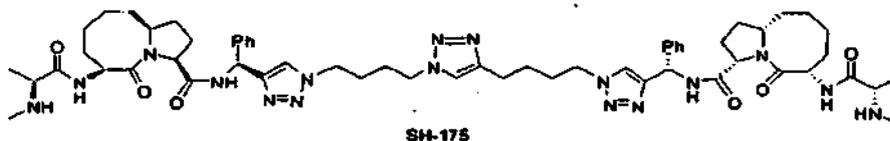
Ejemplo 11

MIMÉTICOS DE SMAC BIVALENTES

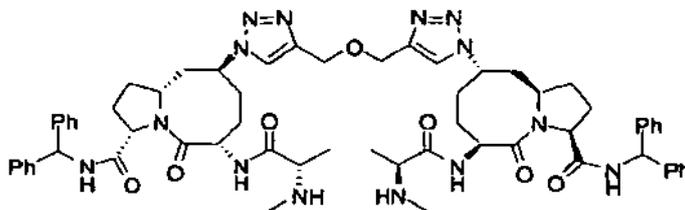


25 **SH-173:** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (s, 2H), 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,40-6,80 (m, 26 H), 6,47 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,81 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 4,27 (t, J = 7,1 Hz, 4H), 3,95 (m, 2H), 3,30-3,08 (m, 4H), 2,60 (t, J = 2,61 Hz, 4H), 2,45-2,25 (m, 2H), 2,12-1,20 (m, 36H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 170,78, 170,41, 170,14, 169,88, 148,00, 140,45, 138,98, 136,19, 128,53, 128,44, 127,68, 127,56, 127,28,

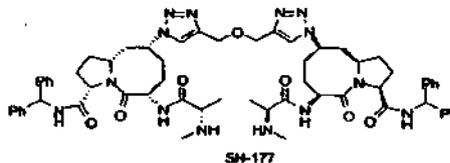
123,70, 121,67, 121,55, 119,13, 118,57, 111,29, 110,25, 59,98, 59,06, 54,01, 50,40, 50,20, 50,01, 47,76, 35,93, 34,61, 31,74, 29,53, 29,09, 28,08, 24,83, 23,30, 22,95, 20,82;



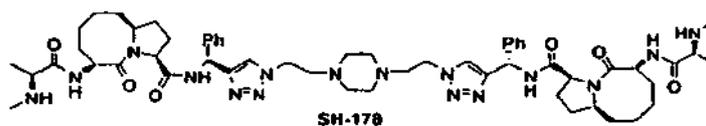
- 5 **SH-175:** RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,87 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,30-7,11 (m, 10H), 6,05 (s, 2H), 4,64 (m, 2H), 4,35-4,16 (m, 10H), 3,81 (m, 2H), 2,60 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,54 (s, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,75-1,42 (m, 34H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 175,85, 174,79, 172,08, 150,63, 147,37, 141,60, 131,85, 131,09, 129,93, 128,50, 126,79, 64,57, 63,53, 59,73, 54,54, 53,66, 52,90, 52,59, 38,49, 35,57, 34,90, 33,93, 31,29, 30,32, 28,96, 28,65, 27,63, 27,38, 25,24, 24,49, 18,22.



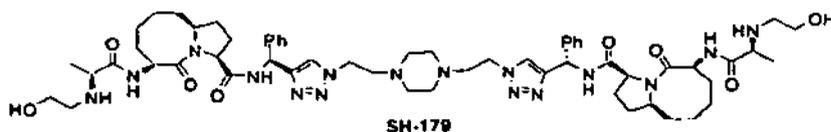
- 10 **SH-176:** RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,48 (s, 2H), 7,10-6,67 (20H), 5,84 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,42-4,16 (m, 8H), 3,80 (m, 2H), 2,53 (s, 6H), 2,25-1,30 (m, 26H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 172,72, 171,00, 169,10, 143,67, 141,49, 141,30, 129,07, 127,96, 127,58, 127,39, 124,10, 62,76, 61,24, 59,43, 57,67, 57,27, 55,00, 53,20, 41,26, 32,12, 31,31, 26,98, 24,69, 15,62.



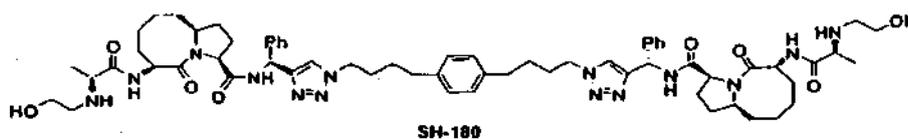
- 15 **SH-177:** RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,62 (s, 2H), 7,15-6,90 (20H), 5,90 (s, 2H), 4,75 (m, 4H), 4,43 (s, 4H), 4,39 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,46 (m, 2H), 2,22-1,90 (m, 8H), 1,75-1,43 (m, 10H), 1,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 175,14, 173,74, 172,25, 146,86, 144,06, 143,66, 131,72, 131,66, 130,55, 130,21, 129,97, 125,60, 65,46, 64,63, 62,98, 60,36, 59,70, 52,87, 45,02, 34,98, 33,87, 32,30, 30,26, 18,17.



- 20 **SH-178:** RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,88 (s, 2H), 7,46-7,30 (m, 10H), 6,19 (s, 2H), 4,78 (m, 6H), 4,42 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,60 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,40-1,56 (m, 24H), 1,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 176,14, 174,90, 172,10, 151,28, 141,51, 131,90, 131,19, 130,01, 127,32, 64,64, 63,61, 59,73, 58,06, 53,68, 52,96, 52,05, 47,49, 38,50, 35,53, 34,90, 33,89, 30,35, 27,61, 24,48, 18,18.

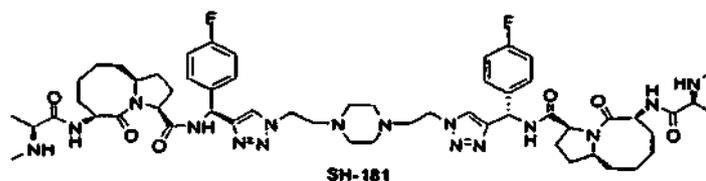


- 25 **SH-179:** RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,87 (s, 2H), 7,40-7,22 (m, 10H), 6,19 (s, 2H), 4,74 (m, 6H), 4,42 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,79 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,71 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,53 (s, 8H), 3,10 (m, 4H), 2,40-1,60 (m, 24H), 1,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 176,15, 174,92, 172,00, 151,25, 141-51, 131,90, 131,19, 130,07, 127,28, 64,64, 63,60, 59,57, 58,60, 58,06, 53,69, 52,95, 52,14, 50,67, 47,56, 38,49, 35,53, 34,89, 30,34, 27,60, 24,47, 18,46.



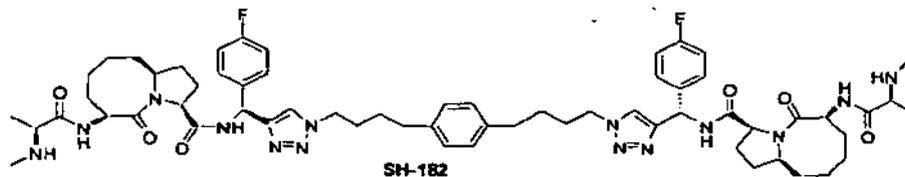
SH-180: RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,60 (s, 2H), 7,30-7,10 (m, 10H), 6,68 (s, 4H), 6,15 (s, 2H), 4,74 (m, 2H), 4,52-4,30 (m, 4H), 4,20 (m, 2H), 4,19-4,02 (m, 8H), 3,80 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,40-1,12 (m, 42H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 172,79, 170,36, 169,39, 148,33, 139,54, 129,24, 128,55, 127,41, 123,46, 61,91, 60,88, 60,28, 57,02, 56,06, 50,99, 50,38, 49,08, 48,13, 35,98, 34,26, 33,10, 32,32, 29,20, 27,85, 25,11, 21,95, 16,84.

5



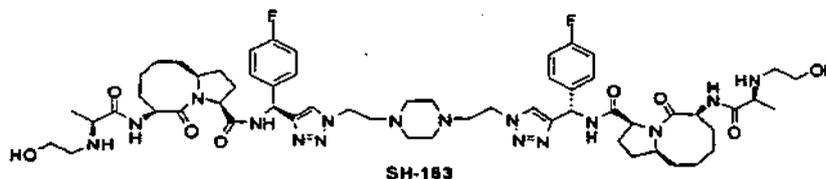
SH-181: RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,87 (s, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,08 (m, 4H), 6,16 (s, 2H), 4,82-4,72 (m, 6H), 4,50 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,68 (s a, 8H), 2,61 (s, 6H), 2,36-1,53 (m, 24H), 1,50 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 176,03, 174,85, 172,05, 163,45, 151,16, 137,40, 131,90, 127,33, 118,51, 64,59, 63,58, 59,73, 58,02, 53,64, 52,30, 51,87, 47,26, 38,48, 35,53, 34,86, 33,85, 30,27, 27,60, 24,47, 18,16.

10

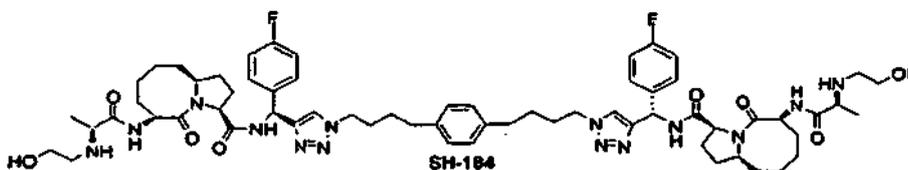


SH-182: RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,61 (s, 2H), 7,23 (m, 4H), 6,78 (m, 4H), 6,53 (m, 4H), 6,12 (s, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,10-3,83 (m, 6H), 2,61 (s, 6H), 2,22-1,03 (m, 42H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 172,53, 171,92, 169,39, 160,60, 148,31, 139,38, 134,84, 129,40, 128,42, 115,60, 61,76, 60,78, 57,20, 50,94, 50,27, 49,59, 35,99, 34,42, 33,22, 32,32, 31,33, 29,41, 27,95, 25,14, 21,99, 15,66.

15

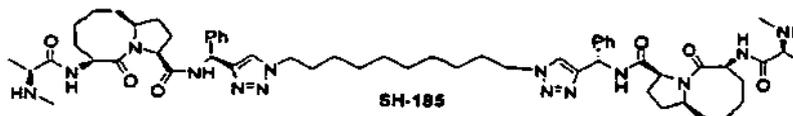


SH-183: RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,87 (s, 2H), 7,38-7,22 (m, 4H), 7,12-6,99 (m, 4H), 6,17 (s, 2H), 4,85-4,74 (m, 6H), 4,34 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,80-3,65 (m, 8H), 3,55 (s, 8H), 3,10 (m, 2H), 2,37-1,40 (m, 30H).



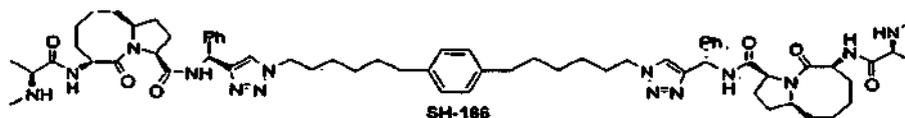
SH-184: RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,62 (s, 2H), 7,20 (m, 4H), 6,90-6,70 (m, 4H), 6,69-6,50 (s a, 4H), 6,19 (s, 2H), 4,72 (m, 2H), 4,50-4,28 (m, 4H), 4,20-3,80 (m, 6H), 3,12 (m, 4H), 2,22-0,98 (m, 42H).

20

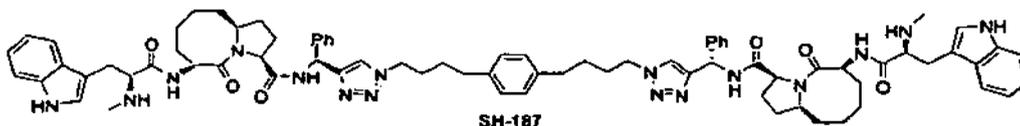


SH-185: RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,67 (s, 2H), 7,26-7,10 (m, 10H), 6,07 (s, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,25-4,10 (m, 6H), 3,83 (m, 2H), 2,54 (s, 6H), 2,20-1,92 (m, 4H), 1,86-1,30 (m, 34H), 0,98-0,80 (m, 12H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 177,43, 173,05, 172,22, 148,26, 139,29, 129,28, 128,50, 127,43, 123,81, 62,00, 60,99, 57,20, 51,08, 50,76, 50,40, 36,00, 33,06, 32,36, 31,32, 29,52, 28,62, 28,26, 27,77, 25,76, 25,10, 21,93, 15,65.

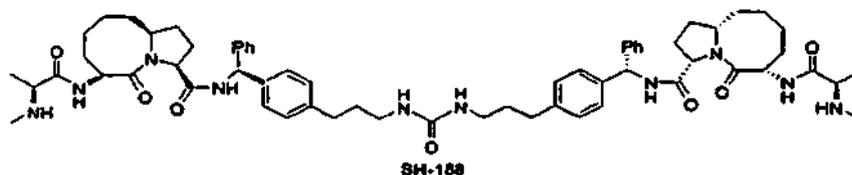
25



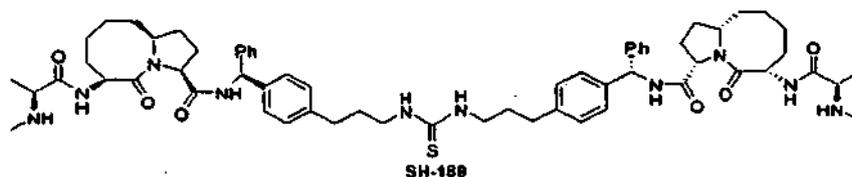
SH-186: RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,58 (s, 2H), 7,20-6,90 (m, 10H), 6,61 (s, 4H), 6,08 (s, 2H), 4,72 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,25-1,05 (m, 36H), 1,02-0,75 (m, 14H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 174,88, 174,40, 171,91, 151,04, 142,52, 142,31, 131,63, 130,92, 130,00, 125,57, 125,09, 64,30, 63,24, 59,74, 53,42, 52,90, 38,63, 38,20, 35,90, 34,85, 34,28, 33,87, 32,69, 32,05, 31,73, 30,20, 29,07, 27,76, 24,49, 18,23.



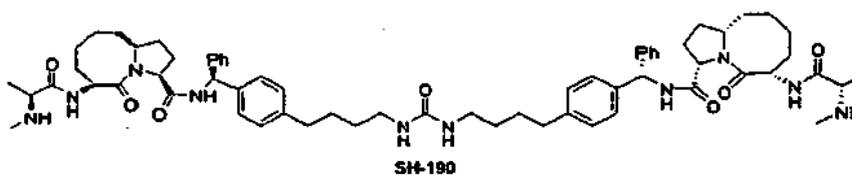
SH-187: RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,56 (s, 2H), 7,40-7,05 (m, 16H), 7,02 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,78 (m, 4H), 6,11 (s, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,25 (m, 4H), 4,20 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,38 (m, 4H), 2,24-1,22 (m, 36H).



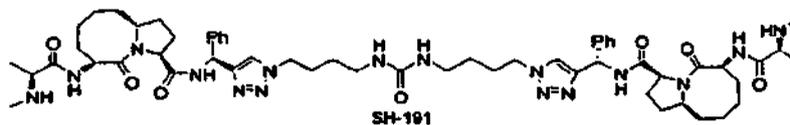
SH-188: RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,10-6,92 (m, 10H), 6,85 (m, 4H), 6,70 (m, 4H), 5,85 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,54 (s, 6H), 2,15 (m, 4H), 2,02-1,20 (m, 34H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 172,36, 171,92, 169,41, 160,17, 141,40, 141,15, 139,27, 129,01, 127,66, 127,46, 61,88, 60,87, 57,18, 50,94, 39,72, 35,99, 33,20, 32,49, 31,60, 31,33, 27,79, 25,19, 21,91, 15,69.



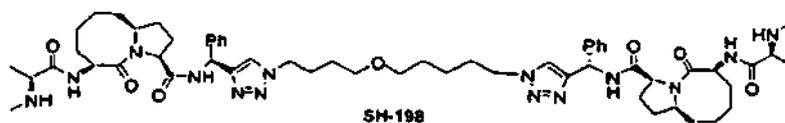
SH-189: RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,18-6,99 (m, 10H), 6,95 (m, 4H), 6,80 (m, 4H), 5,90 (s, 2H), 4,72 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,63 (s, 6H), 2,30 (m, 4H), 2,12-1,18 (m, 34H).



SH-190: RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 7,15-6,93 (m, 10H), 6,95 (m, 4H), 6,79 (m, 4H), 6,85 (s, 2H), 4,74 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,58 (s, 6H), 2,36-1,08 (m, 42H).

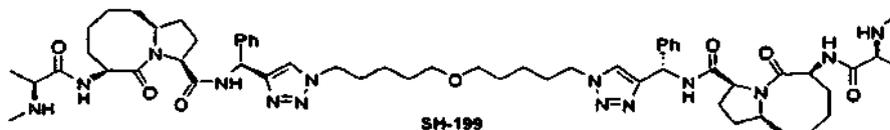


SH-191: RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,75 (s, 2H), 7,40-7,20 (m, 10H), 6,16 (s, 2H), 4,74 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,32-4,20 (m, 6H), 3,89 (m, 2H), 2,95 (t, $J = 6,6$ Hz, 4H), 2,64 (s, 6H), 2,32-1,20 (m, 38H).

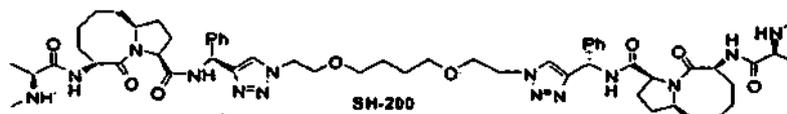


SH-198: RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,70 (s, 2H), 7,30-7,12 (m, 10H), 6,07 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,25-4,10 (m, 6H), 3,84 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,55 (s, 6H), 2,20-1,20 (m, 38H), 0,98 (m, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 173,17, 172,22, 169,53, 148,15, 139,16, 129,32, 128,54, 127,40, 124,04, 70,20, 69,63, 62,01, 60,98, 57,19, 51,10.

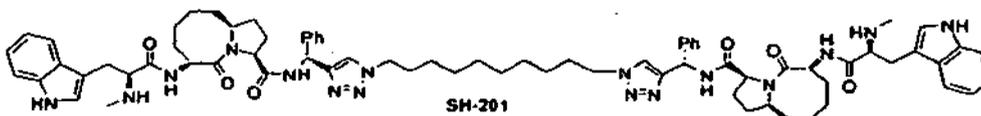
50,82, 50,63, 50,35, 35,97, 33,06, 32,36, 31,37, 29,29, 28,17, 27,77, 26,48, 25,80, 25,10, 22,58, 21,95, 15,67.



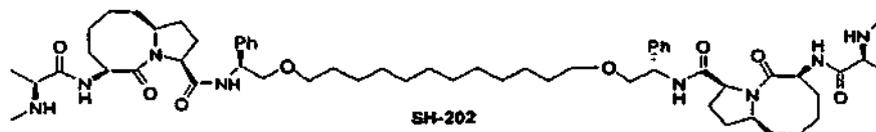
SH-199: RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 7,73 (s, 2H), 7,20-7,02 (m, 10H), 6,05 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,22-4,08 (m, 6H), 3,84 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,52 (s, 6H), 2,25-0,90 (m, 42H); RMN ¹³C (75 MHz, D₂O): δ 173,02, 172,13, 169,49, 147,91, 139,07, 129,31, 128,55, 127,41, 124,14, 70,25, 66,87, 61,93, 60,90, 57,18, 50,97, 50,22, 36,01, 33,08, 32,37, 31,40, 29,33, 28,23, 27,74, 25,11, 22,62, 21,97, 15,70.



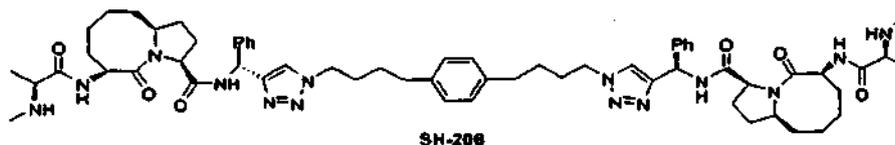
SH-200: RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 7,77 (s, 2H), 7,22-7,08 (m, 10H), 6,05 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,37-4,22 (m, 6H), 4,16 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,52 (s, 6H), 2,16-1,42 (m, 30H), 1,01 (m, 4H); RMN ¹³C (75 MHz, D₂O): δ 173,11, 172,16, 169,49, 148,01, 139,10, 129,32, 128,56, 127,38, 124,62, 70,59, 68,39, 66,87, 61,96, 60,95, 57,19, 50,73, 50,24, 35,98, 33,09, 32,36, 31,40, 27,77, 25,43, 25,12, 21,96, 15,69.



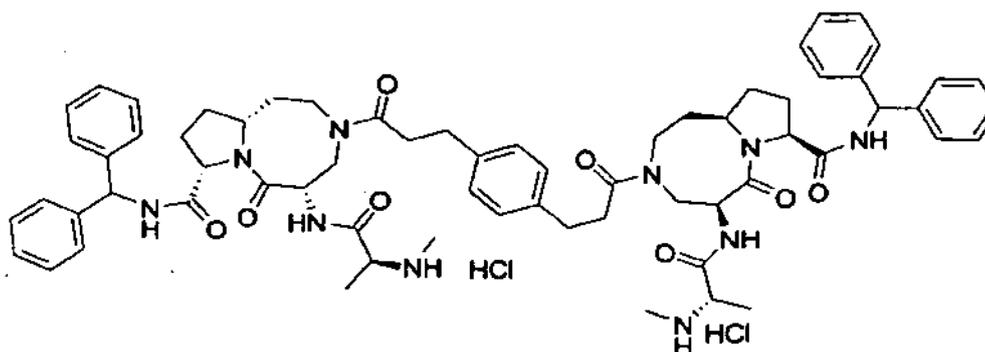
SH-201: RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 7,60 (s, 2H), 7,40-6,70 (m, 20), 6,16 (s, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,25 (m, 4H), 4,20 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,40-1,20 (m, 48H).



SH-202: RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 7,35-7,16 (m, 10H), 5,02 (m, 2H), 4,74 (m, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 2,64 (s, 6H), 2,28-1,20 (m, 54H); RMN ¹³C (75 MHz, D₂O): δ 175,35, 174,62, 172,04, 141,98, 131,60, 130,66, 129,70, 75,84, 73,59, 64,68, 63,33, 59,74, 55,57, 53,55, 38,93, 35,65, 35,05, 33,93, 32,55, 32,31, 30,64, 28,86, 27,85, 24,68, 18,29.



SH-206: RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 7,44 (s, 2H), 7,30-6,80 (m, 10H), 6,49 (s, 4H), 5,99 (s, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 2,55 (s, 6H), 2,28-0,95 (m, 42H); RMN ¹³C (75 MHz, D₂O): δ 175,04, 174,33, 171,97, 150,65, 143,08, 141,97, 131,63, 131,00, 130,59, 129,60, 126,25, 64,31, 63,33, 59,74, 53,47, 52,92, 38,47, 36,87, 35,85, 34,86, 33,87, 31,85, 30,42, 27,65, 24,52, 18,26.



25

SM-410: RMN ^1H (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 8,91 (m, 2H), 7,37-7,13 (m, 24H), 6,16 (m, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,06-3,73 (m, 8H), 3,37-3,27 (m, 6H), 2,92 (m, 6H), 2,68 (m, 6H), 2,30 (m, 2H), 2,05-1,81 (m, 10H), 1,55 (m, 6H); RMN ^{13}C (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174,4, 172,3, 169,3, 168,6, 142,2, 142,0, 139,3, 129,1, 128,7, 128,5, 127,8, 127,5, 127,3, 61,8, 57,3, 52,6, 51,8, 46,6, 34,9, 32,4, 31,4, 30,9, 27,3, 15,3.

5 Ejemplo 12

Unión de inhibidores de BIR3 de XIAP

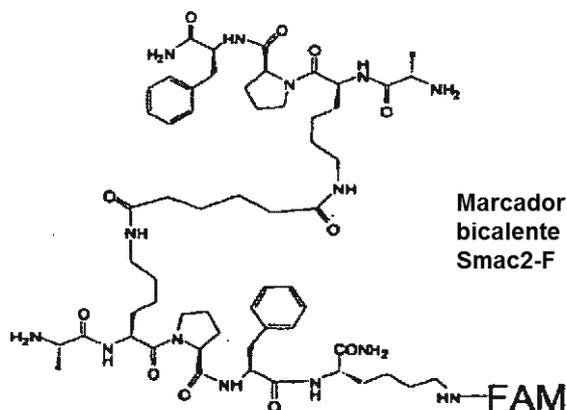
Para evaluar la capacidad de unión de los miméticos de Smac bivalentes a proteínas de IAP, se desarrolló un ensayo de unión *in vitro* sensible y cuantitativo usando el procedimiento basado en la polarización de fluorescencia (PF) y se usó para determinar la afinidad de unión de miméticos de Smac a proteína XIAP (Nikolovska-Coleska y col., Anal Biochem. 332:261-73 (2004)). Para este ensayo, se acopló 5-carboxifluoresceína (5-Fam) a la cadena lateral de lisina del péptido de Smac mutado, AbuRPF- K-(5-Fam)-NH₂ (llamado SM5F). El valor de K_d de la unión de péptido SM5F a proteína BIR3 de XIAP se determinó en 17,92 nM, lo que demuestra que este péptido se une al bolsillo superficial de la proteína XIAP con elevada afinidad. La proteína BIR3 de XIAP recombinante de XIAP humana (restos 241-356) fusionado a su marcador de His fue estable y soluble, y se usó para el ensayo de unión basado en PF.

Los experimentos de unión dependientes de la dosis se llevaron a cabo con diluciones en serie de los compuestos ensayados en DMSO. Se añadieron 5 ml de muestra de las muestras ensayadas y proteína BIR3 de XIAP preincubada (30 nM) y péptido SM5F (5 nM) en el tampón de ensayo (fosfato de potasio 100 mM, pH 7,5; gamma globulina bovina 100 mg/ml; azida de sodio 0,02 %, comprado a Invitrogen™ Life Technology), a placas Dynex negras de 96 pocillos de fondo redondo (Fisher Scientific) para producir un volumen final de 125 ml. Para cada ensayo, se incluyeron el control de péptido unido que contenía proteína BIR3 de XIAP recombinante y SM5F (equivalente a una inhibición del 0 %) y control de péptido libre que contenía solo SM5F (equivalente a una inhibición del 100 %). Los valores de polarización se midieron después de 3 horas de incubación cuando la unión alcanzó el equilibrio usando un ULTRA READER (Tecan U.S. Inc., Research Triangle Park, NC). Los valores de CI_{50} , concentración del inhibidor a la que se desplaza el 50 % del péptido unido, se determinaron a partir de una representación usando análisis de mínimos cuadrados no lineal. El ajuste de la curva se efectuó usando el programa informático GRAPHPAD PRISM (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

Ejemplo 13

Ensayo de unión basado en polarización de fluorescencia a proteína XIAP

Se incubó un mimético de Smac con proteína XIAP humana (restos 120-356) (10 nM) y péptido bivalente basado en Smac marcado fluorescentemente, llamado Smac2-F (0,5 nM) como el trazador en el tampón de ensayo (fosfato de potasio 100 mM, pH 7,5; gamma globulina bovina 100 ug/ml; azida de sodio al 0,02 %) en placas Dynex negras de fondo redondo de 96 pocillos (Fisher Scientific). Se determinó que Smac2-F se unió a XIAP con un valor de K_d de 1,2 nM. Para cada ensayo, los controles incluyeron XIAP y péptido Smac2-F (equivalente a una inhibición del 0 %), y solo Smac2-F (igual a una inhibición del 100 %). Los valores de polarización se midieron después de 2 horas de incubación, usando el lector de placas Ultra. El valor de CI_{50} , concentración del inhibidor a la que se desplaza el 50 % del trazador unido, se determina a partir de la gráfica usando análisis de mínimos cuadrados no lineal. El ajuste de la curva se efectúa usando el programa informático GraphPad Prism®.



40 Cuando se probaron en el ensayo de unión, el mimético bivalente de Smac SH-164 tuvo una CI_{50} de $1,9 \pm 0,5$ nM (FIG. 1). Este fue más de 500 veces mejor que la afinidad de unión del mimético de Smac monovalente SH-122 y > 5.000 veces más potente que el péptido de Smac natural AVPI (SEC ID N°: 1). Estos datos sugieren que los miméticos de Smac bivalentes actuarán como potentes inhibidores de la actividad de IAP.

Ejemplo 14

Inhibición de crecimiento celular por miméticos de Smac bivalentes

Se ensayó el efecto de SH-164 sobre el crecimiento de varias líneas celulares de cáncer. Se sembraron las células en placas de cultivo de fondo plano de 96 pocillos a una densidad de 3000 células/pocillo con un compuesto ensayado y se incubaron a 37 °C en una atmósfera de aire al 95 % y CO₂ al 5 % durante 4 días. La velocidad de crecimiento celular después del tratamiento con diferentes concentraciones del compuesto se determinó usando un kit WST-9 sal monosódica de (2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2H-tetrazolio; Dojindo Molecular Technologies, Inc., Gaithersburg, Maryland). Se añadió WST-8 a una concentración final del 10 % a cada pocillo, y después las placas se incubaron a 37 °C durante 2-3 horas. Se midió la absorbancia de las muestras a 450 nm usando un lector ULTRA tecan (Molecular Devices). La concentración del compuesto ensayado que inhibió el crecimiento celular en un 50 % (CI₅₀) se calculó comparando la absorbancia en células no tratadas y las células tratadas con el compuesto ensayado.

Cuando se ensayaron frente a la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231 y la línea celular de melanoma MAMEL-3M, SH-164 mostró una CI₅₀ de 1,4 nM (FIG. 2). Además, SH-164 es también un potente inhibidor en varias otras líneas celulares de cáncer (FIG. 2).

15 Ejemplo 15

Inducción de muerte celular por miméticos bivalentes de Smac

Se ensayó la capacidad de SH-164 para inducir la muerte celular en varias líneas celulares de cáncer usando un ensayo de viabilidad celular Trypan blue. Se sembraron 0,3 x 10⁶ células en placas de 6 pocillos y se incubaron a 37 °C en una atmósfera de aire al 95 % y CO₂ al 5 % con o sin compuesto ensayado durante 2 días. Se usó una dilución 1:1 de Trypan blue al 0,4 % (Invitrogen Corporation) para determinar la viabilidad celular. Se demostró que SH-164 es un inductor eficaz de la muerte celular cuando se incubó con células MDA-MB-231, MAMLE-3M, y OVCAR-4 (FIG. 3). En cada caso, SH-164 indujo al menos un 70 % de muerte celular a una concentración de 100 nM.

Ejemplo 16

Efecto de combinaciones de miméticos de Smac bivalentes y otros agentes sobre la inhibición del crecimiento celular

Para evaluar la capacidad de los miméticos bivalentes de Smac para sensibilizar células a los efectos inhibidores del crecimiento de otros agentes, se efectuaron ensayos de inhibición de crecimiento celular con varios agentes solos o en combinación con dosis en aumento de miméticos bivalentes de Smac. La exposición de células de cáncer de mama MDA-MB-231 (2LMP) a TRAIL solo dio como resultado una CI₅₀ de 2,2 ng/ml (FIG. 4A). La combinación de TRAIL y SH-164 disminuyó la CI₅₀ para TRAIL de manera significativa, teniendo TRAIL en presencia de 100 nM de SH-164 una CI₅₀ de 0,008 ng/ml. Se observó un resultado similar con células de cáncer de mama MDA-MB-453, donde TRAIL solo tuvo una CI₅₀ de > 1000 ng/ml y la combinación de TRAIL y 100 nM de SH-164 tuvo una CI₅₀ de 16 ng/ml (Fig. 4B). Cuando se usaron células de cáncer de próstata humano PC-3, TRAIL solo tuvo una CI₅₀ de > 300 ng/ml, mientras que TRAIL en presencia de 100 nM de SH-164 tuvo una CI₅₀ de 2 ng/ml (FIG. 4C). SH-122 tuvo un efecto similar aunque menos potente, teniendo la combinación de TRAIL y 1000 nM de SH-122 una CI₅₀ de 30 ng/ml. Por el contrario, 500 nM de SH-149 no disminuyó la CI₅₀ de TRAIL.

También se ensayó la capacidad de SH-164 para potenciar los efectos inhibitorios del crecimiento de los agentes quimioterapéuticos cisplatino y mitoxantrona. Cuando se ensayaron en células de cáncer de mama humano MDA-MB-231 (2LMP), SH-164 a una concentración de 100 nM sensibilizó a las células para inhibición del crecimiento por ambos agentes (FIG. 5). Estos datos indican que los miméticos bivalentes de Smac son capaces de sensibilizar a las células a los efectos inhibidores del crecimiento de una variedad de agentes para tratar el cáncer.

Ejemplo 17

Ensayo de apoptosis

El análisis de apoptosis se efectuó usando un kit de detección de apoptosis (BioVision Research Products, Mountain View, CA) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Brevemente, se trataron las células con miméticos de Smac durante 12 horas, se recogieron y se lavaron con PBS enfriado en hielo. Se tiñeron las células con Anexina V-FITC y yoduro de propidio (I.P.) durante 15 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad y se analizaron inmediatamente mediante citómetro de flujo FACS Calibur (Becton Dickinson, Erembodegem, Bélgica). Las células que se tiñeron con anexina V (+) e I.P. (-) se consideraron células en estado temprano de apoptosis. Las células que se tiñeron con anexina V (+) e I.P. (+) se consideraron células en estado tardío de apoptosis y las células que se tiñeron con anexina V (-) e I.P. (+) se consideraron células necróticas (FIG. 6).

Ejemplo 18

Afinidades de unión a XIAP y actividades en la inhibición del crecimiento celular

Las afinidades de unión a XIAP y las actividades en la inhibición del crecimiento celular de miméticos de Smac se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5

Compuesto	Valores de CI_{50} [nM] de unión a XIAP	Valores de CI_{50} (nM) en ensayo WST (MDA-MB-231)	Valores de CI_{50} (nM) en ensayo WST SK-OV-3
SH-142	<50	<100	
SH-143	<50		
SH-146	<50		
SH-153	<10	<1000	
SH-155	<10	<100	<100
SH-156	<10	<1000	<1000
SH-158	<10	<1000	<1000
SH-159	<10	<1000	<1000
SH-164	<10	<10	<10
SH-165	<10	<1000	<1000
SH-166	<10	<1000	<1000
SH-167	<10	<10	<10
SH-172	<10	<1000	
SH-173	>10.000	>10000	>10000
SH-175	<50	<100	<100
SH-176	<10	<100	
SH-177	<10	<100	
SH-178	<100	<10.000	
SH-179	<100	<10000	
SH-180	<100	<1000	<1000
SH-181	<100	<10000	
SH-182	<100	<10	<10
SH-183	<100	<10.000	
SH-184	<100	<10	<100
SH-185	<50	<10	<10
SH-186	<50	<10	<10
SH-187	>10000	>10000	>10000
SH-188	<100	<100	<100
SH-189	<100	<100	<100
SH-190	<100	<10	<10
SH-191	<100	<100	<100
SH-198	<100	<10	<10

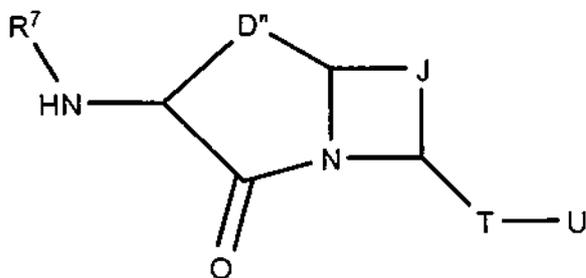
ES 2 525 585 T3

(continuación)

Compuesto	Valores de CI_{50} [nM] de unión a XIAP	Valores de CI_{50} (nM) en ensayo WST (MDA-MB-231)	Valores de CI_{50} (nM) en ensayo WST SK-OV-3
SH-199	<10	<10	<10
SH200	<10	<100	<100
SH-201	>10.000	>1000	>1000
SH-202	<100	<10	<10
SH-206	<1000	<1000	<1000
YP-317	<100	<100	
YP-343	<100	<100	
YP-381	<10	<10	<10
YP-383	<10	<10	<10
YP-385	<10	<10	<10
SM-410	<100	<500	<500

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de fórmula XIII:



XIII

5 en la que:

D'' es $(CR^1R^2)_n-R^{5c}-(CR^3R^4)_m$;

J es seleccionado entre el grupo que consiste en alquilenilo opcionalmente sustituido y $(CR^1R^2)_p-R^{5b}-(CR^3R^4)_q$;

10 T es seleccionado entre el grupo que consiste en C=O, C=S, C=NR¹, S, O, NR¹, CR¹R², carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

U es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, NR¹R², OR¹, SR¹, alquilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

n, m, p and q son seleccionados independientemente entre 0-5;

15 cada R¹, R², R³ y R⁴ es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{5c} es seleccionado entre el grupo que consiste en NCOR⁸ y NCO₂R⁸;

R^{5b} es seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, NR¹, CR¹R², C=O, C=S y C=NR¹;

20 R⁷ es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, CO₂R^{7a} y COCH(R^{7b})N(R^{7c})CO₂R^{7a};

R^{7a} es seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{7b} es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido;

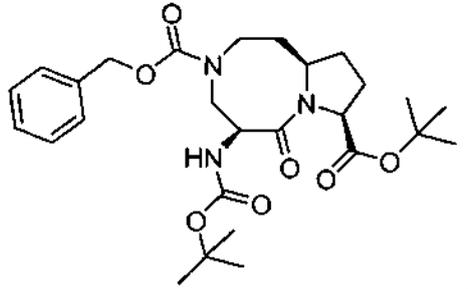
25 R^{7c} es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido; y,

R⁸ es seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

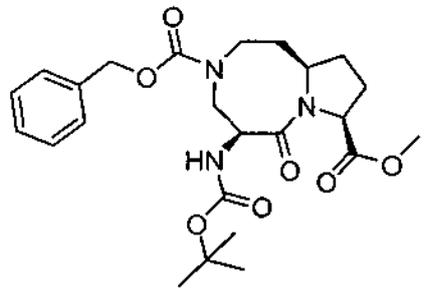
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{7a} es *t*-butilo; n es 1, m es 2, R^{5c} es NCO₂R⁸ y R⁸ es bencilo.

30

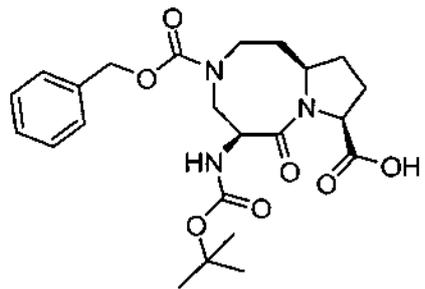
3. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



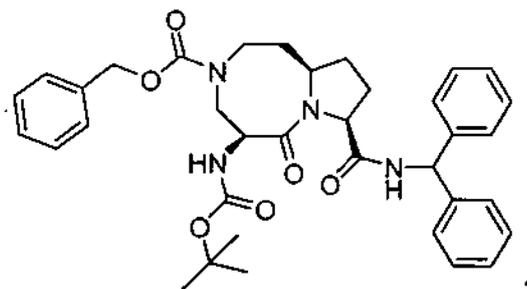
;



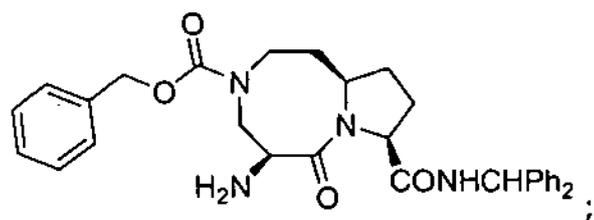
;

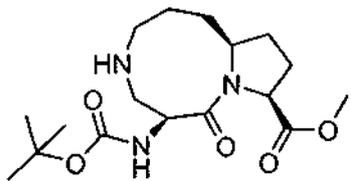
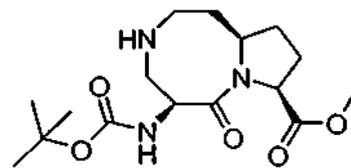
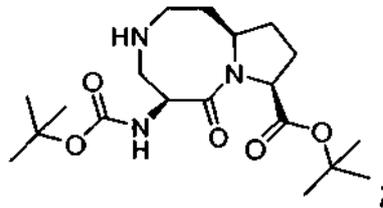
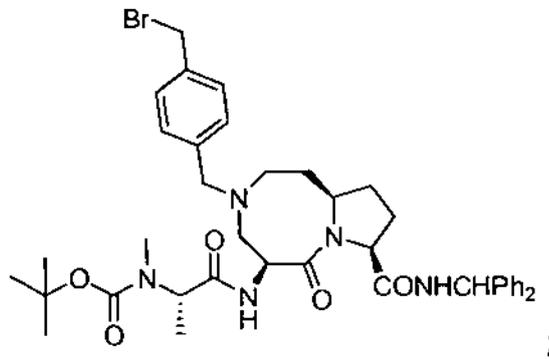
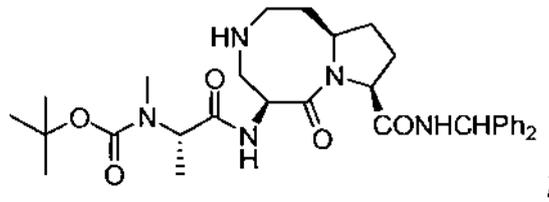
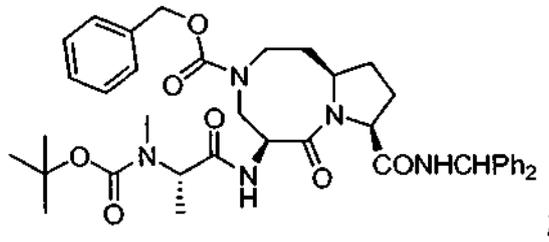


;



;

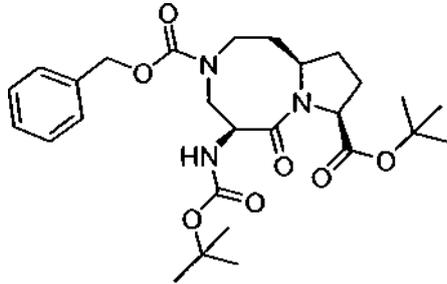




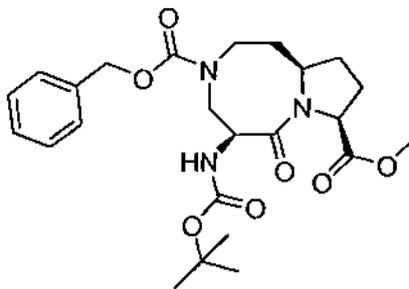
5

y

4. El compuesto de la reivindicación 3 que es:

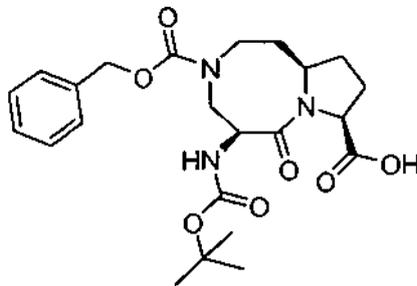


5. El compuesto de la reivindicación 3, que es:

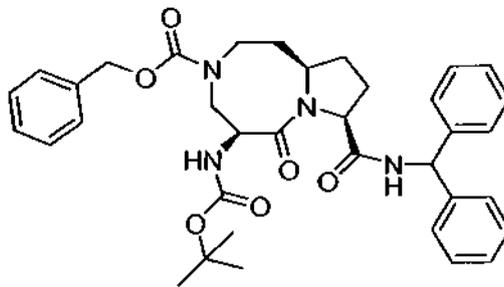


5

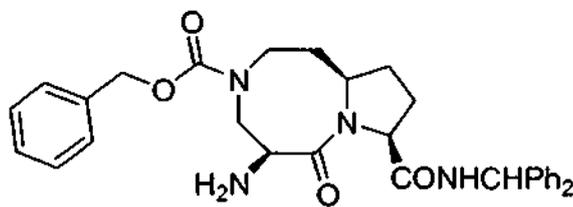
6. El compuesto de la reivindicación 3, que es:



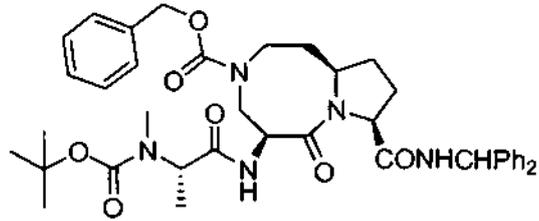
7. El compuesto de la reivindicación 3 que es:



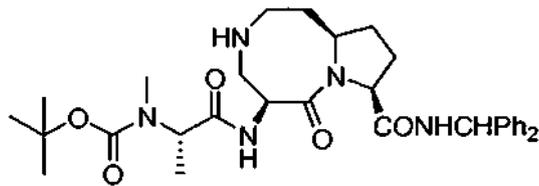
10 8. El compuesto de la reivindicación 3 que es:



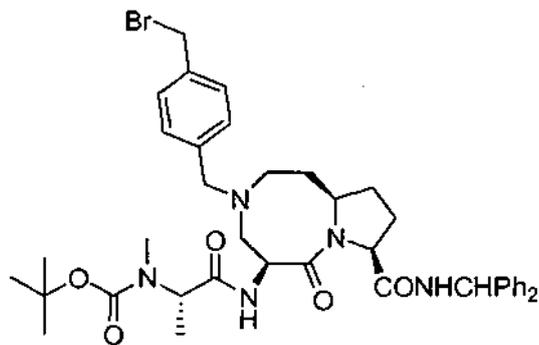
9. El compuesto de la reivindicación 3 que es:



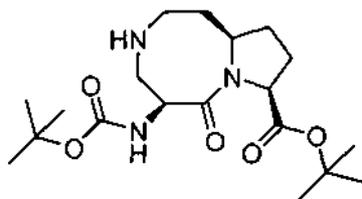
10. El compuesto de la reivindicación 3 que es:



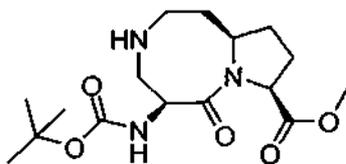
5 11. El compuesto de la reivindicación 3 que es:



12. El compuesto de la reivindicación 3 que es:

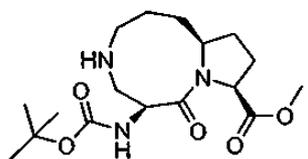


13. El compuesto de la reivindicación 3 que es:



10

14. El compuesto de la reivindicación 3 que es:



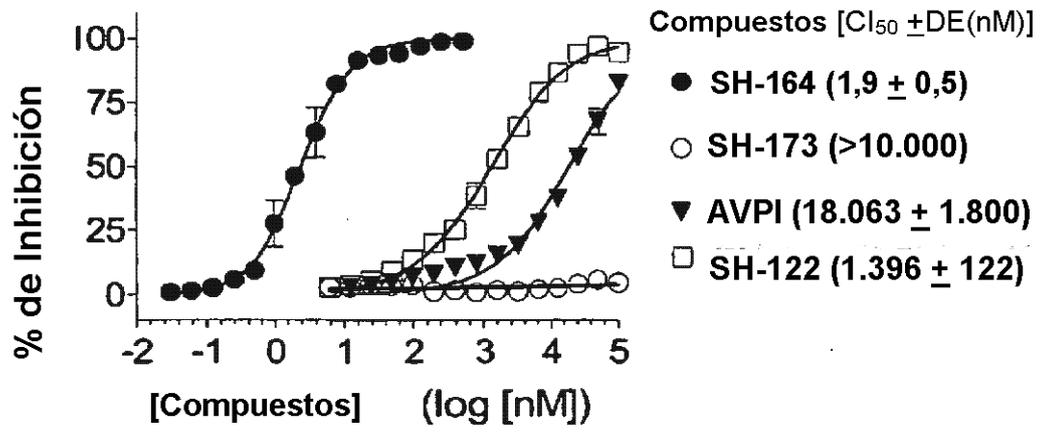


FIG. 1

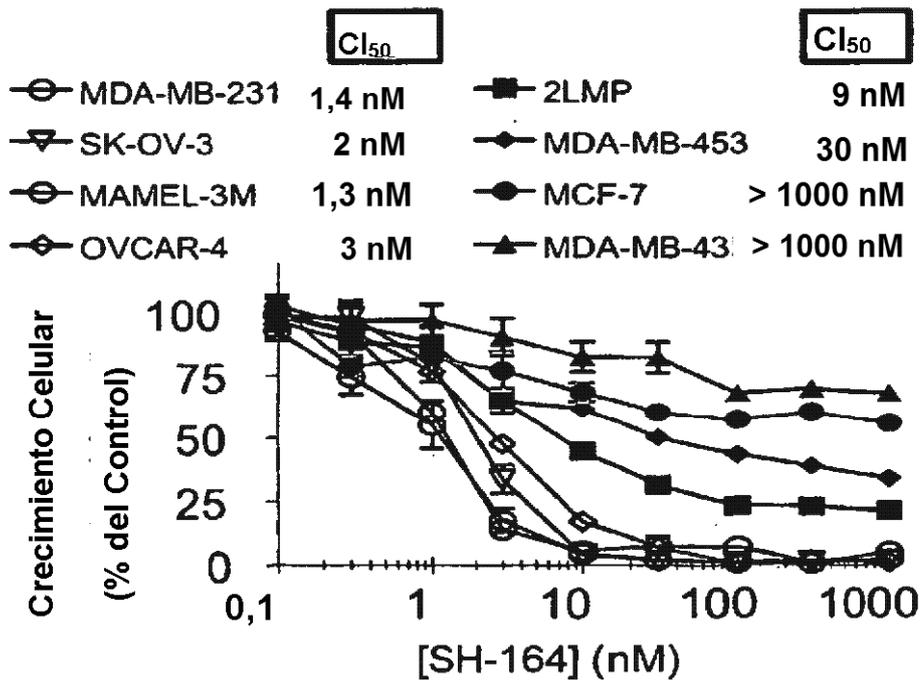


FIG. 2

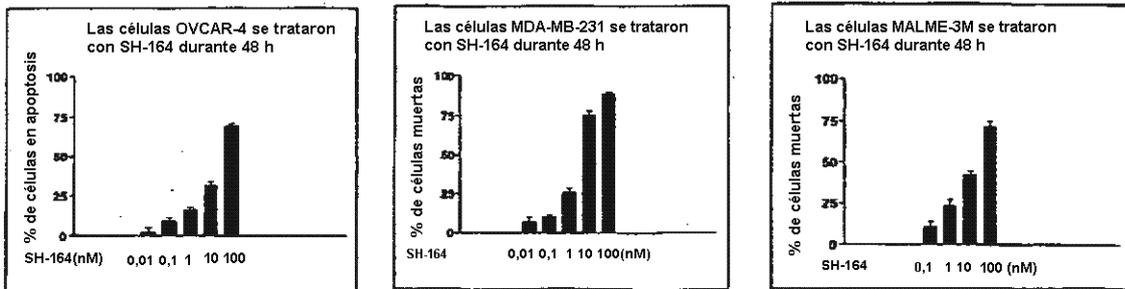
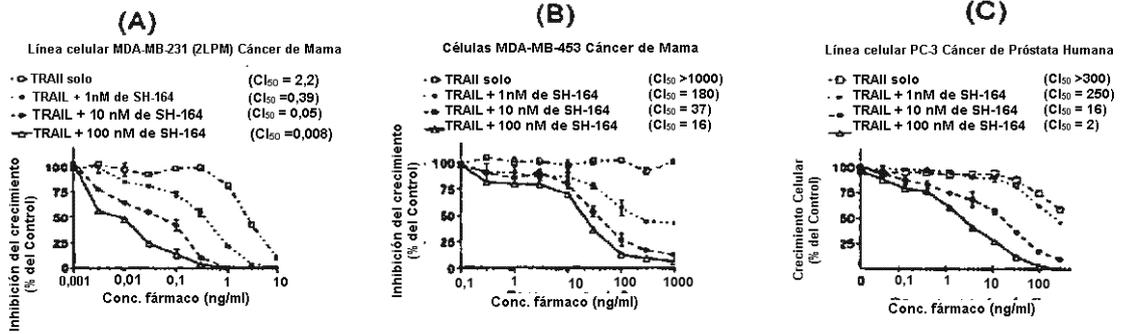


FIG. 3



FIGS. 4A-4C

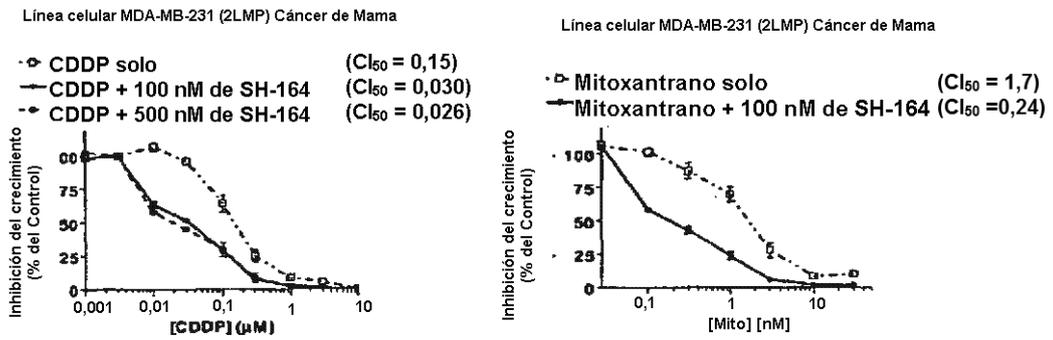


FIG. 5

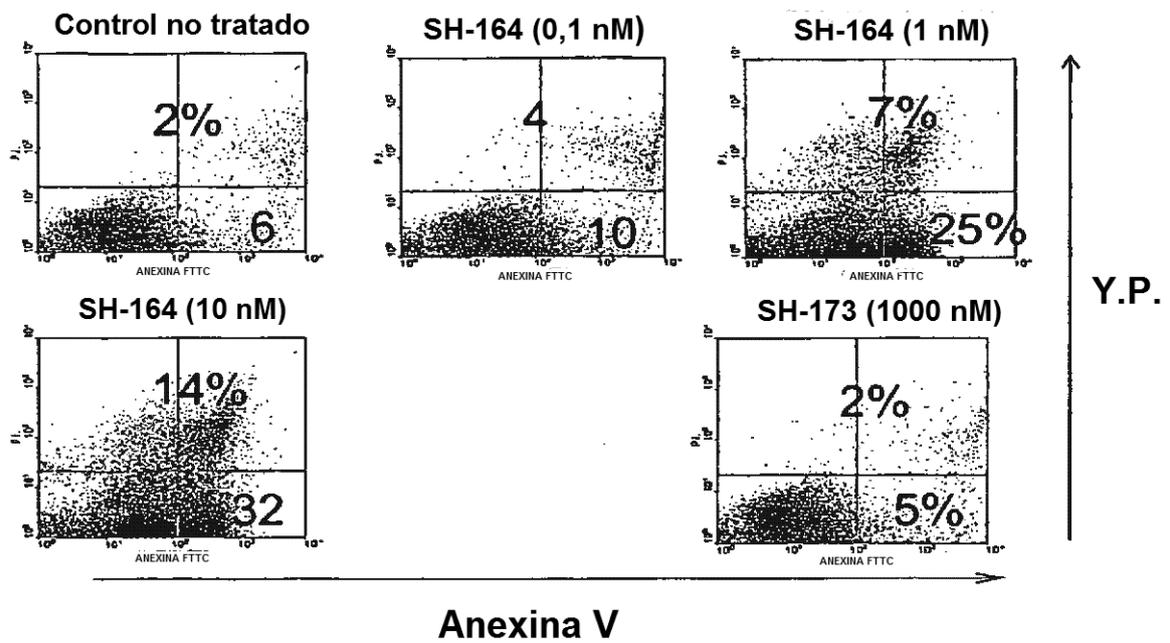


FIG. 6