

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 233**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/407** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2010 PCT/US2010/053384**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2011 WO11050068**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2010 E 10825596 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2491041**

54 Título: **Miméticos de SMAC bicíclicos diazo bivalentes y los usos de los mismos**

30 Prioridad:

**23.10.2009 US 254440 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.11.2017**

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN (100.0%)  
1214 S. University Avenue, 2nd Floor  
Ann Arbor, MI 48104-2592, US**

72 Inventor/es:

**WANG, SHAOMENG y  
SUN, HAIYING**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 643 233 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

Miméticos de SMAC bicíclicos diazo bivalentes y los usos de los mismos

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud de patente provisional de Estados Unidos N.º 61/254.440 presentada el 23 de octubre de 2009, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

10

Declaración con respecto a la investigación o desarrollo con fondos federales

La presente invención se realizó con soporte del gobierno con la subvención n.º R01CA109025, otorgada por el National Institutes of Health. El Gobierno tiene ciertos derechos sobre la presente invención.

15

### Campo de la invención

La presente invención está en el campo de la química medicinal. En particular, la invención se refiere a miméticos de Smac bicíclicos diazo que están unidos a través de un enlazador covalente para dar una especie bivalente. Los miméticos de Smac bicíclicos diazo funcionan como inhibidores de las proteínas inhibidoras de la Apoptosis (PIA). La invención también se refiere al uso de miméticos de Smac bicíclicos diazo para inducir o sensibilizar las células a la inducción de la muerte celular apoptótica. Por lo tanto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento, la mejora o la prevención de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer.

20

25 Técnica anterior

El fenotipo celular de cáncer agresivo es el resultado de diversas alteraciones genéticas y epigenéticas que conducen a la alteración de la regulación de las rutas de señalización intracelular (Ponder, *Nature* 411:336 (2001)). El común denominador de todas las células cancerosas, sin embargo, es su fracaso para ejecutar un programa apoptótico y la falta de una apoptosis adecuada debido a defectos en la maquinaria normal de la apoptosis (Lowe et al., *Carcinogenesis* 21:485 (2000)). La mayoría de los tratamientos actuales contra el cáncer, 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 de 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 et al., *Carcinogenesis* 21:485 (2000); Nicholson, *Nature* 407:810 (2000)). Por consiguiente, los esfuerzos actuales y futuros hacia el diseño y desarrollo de terapias anticancerosas específicas de dianas moleculares para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con cáncer incluyen estrategias que están dirigidas específicamente a la resistencia de las células cancerosas a la apoptosis. A este respecto, tener como objetivo los reguladores negativos cruciales que desempeñan un papel central en la inhibición directa de la apoptosis en las células cancerosas representa una estrategia terapéutica muy prometedora para el diseño de nuevos fármacos anticancerosos.

30

35

40

45

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, ilustradas por dos potentes moléculas antiapoptóticas, las proteínas Bcl-2 y Bcl-XL (Adams et al., *Science* 281:1322 (1998); Reed, *Adv. Pharmacol.* 41:501 (1997); Reed et al., *J. Cell. Biochem.* 60:23 (1996)). Las estrategias terapéuticas con objetivo 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 extensa (Adams y col., *Science* 281:1322 (1998); Reed, *Adv. Pharmacol.* 41:501 (1997); Reed et al., *J. Cell. Biochem.* 60:23 (1996)). Varios laboratorios están interesados en diseñar inhibidores de molécula pequeña de Bcl-2 y Bcl-XL.

50

55

La segunda clase de reguladores negativos centrales de la apoptosis es el inhibidor de las proteínas de apoptosis (IPA) (Deveraux et al., *Genes Dev.* 13:239 (1999); Salvesen et al., *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 IPA suprimen de manera potente la apoptosis inducida por una gran variedad de estímulos apoptóticos, incluyendo agentes quimioterapéuticos, radiación e inmunoterapia, en células cancerosas.

60

65

El IPA ligado a X (XIAP) es el inhibidor más potente para suprimir la apoptosis entre todos los miembros de IPA (Holcik et al., *Apoptosis* 6:253 (2001); LaCasse et al., *Oncogene* 17:3247 (1998); Takahashi et al., *J. Biol. Chem.* 273:7787 (1998); Deveraux et al., *Nature* 388:300 (1997); Sun et al., *Nature* 401:818 (1999); Deveraux et al., *EMBO J.* 18:5242 (1999); Asselin et al., *Cancer Res.* 61:1862 (2001)). XIAP desempeña un papel crucial en la regulación negativa de la apoptosis en las rutas mediadas por el receptor de muerte y en las mediadas por mitocondrias. XIAP funciona como un potente inhibidor endógeno de la apoptosis uniéndose directamente e inhibiendo de manera potente tres miembros de la familia de enzimas caspasas, caspasa-3, -7 y -9 (Takahashi et al., *J. Biol. Chem.*

273:7787 (1998); Deveraux et al., *Nature* 388:300 (1997); Sun et al., *Nature* 401:818 (1999); Deveraux et al., *EMBO J.* 18:5242 (1999); Asselin et al., *Cancer Res.* 61:1862 (2001); Riedl et al., *Cell* 104:791 (2001); Chai et al., *Cell* 104:769 (2001); Huang et al., *Cell* 104:781 (2001)). XIAP contiene tres dominios de repetición de inhibidor de apoptosis de baculovirus (BIR), así como un dedo RING C-terminal. El tercer dominio de BIR (BIR3) está dirigido selectivamente a la caspasa-9, la caspasa iniciadora en la ruta mitocondrial, mientras que la región enlazadora entre BIR1 y BIR2 inhibe tanto la caspasa-3 como la caspasa-7 (Salvesen et al., *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 la caspasa-9 es la más crucial para su inhibición de la apoptosis (Ekert et al., *J. Cell Biol.* 152:483 (2001); Srinivasula et al., *Nature* 410:112 (2001)). Ya que XIAP bloquea la apoptosis aguas abajo de la fase de efector, un punto en el que convergen múltiples rutas de señalización, las estrategias dirigidas a XIAP pueden demostrar que son especialmente eficaces para superar la resistencia de las células cancerosas a la apoptosis (Fulda et al., *Nature Med.* 8:808 (2002); Arnt et al., *J. Biol. Chem.* 277:44236 (2002)).

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 desempeñar un papel importante en la resistencia de células cancerosas a diversos agentes terapéuticos actuales, (Holcik et al., *Apoptosis* 6:253 (2001); LaCasse et al., *Oncogene* 17:3247 (1998)).

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

La integridad de la pared del vaso sanguíneo es esencial para la homeostasis vascular y la función del órgano. Un equilibrio dinámico entre la supervivencia de la célula endotelial y la apoptosis contribuye a esta integridad durante el desarrollo vascular y la angiogénesis patológica. Se ha demostrado que la cIAP-1 es esencial para mantener la supervivencia de las células endoteliales y la homeostasis del vaso sanguíneo durante el desarrollo vascular (Santoro et al., *Nature Genetics* 39:1397 (2007)). Como tal, la cIAP-1 puede desempeñar un papel importante en el control de la angiogénesis y la homeostasis del vaso sanguíneo durante la embriogénesis, la regeneración y la tumorigénesis.

La apoptosis no es un proceso único; más bien, está implicada en una serie de rutas de señalización diferentes, a veces interconectadas, que conducen a la degradación celular. Las rutas implicadas en una forma en particular de la apoptosis dependen de muchos factores, tales como la agresión o agresiones que inician el proceso. Otros factores incluyen la activación o sobreactivación de receptores específicos, tales como la activación de los receptores de la "muerte" por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), el ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL o Apo2L), o el ligando FAS. Otro factor determinante es el tipo de célula que está implicada, ya que las diferentes rutas de señalización se muestran para las llamadas células de tipo I y tipo II después de la activación del receptor de Fas o TNF $\alpha$ .

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

TRAIL ha generado un interés significativo como potencial terapéutico para el cáncer (French et al., *Nat. Med.* 5:146 (1999)) debido a su orientación selectiva a las células cancerosas, mientras que la mayoría de las células normales parecen ser resistentes a TRAIL (Ashkenazi et al., *Science* 281:1305 (1998); Walczak et al., *Nat. Med.* 5:157 (1999)). La administración sistémica de TRAIL ha demostrado ser segura y eficaz en la destrucción de los tumores xenoinjertados de mama o de colon y la prolongación de la supervivencia en ratones (Walczak et al., *Nat. Med.* 5:157 (1999)). Aunque TRAIL puede destruir específicamente muchos tipos de células cancerosas, muchas otras muestran

resistencia a TRAIL (Kim et al., Clin. Cancer Res. 6:335 (2000); Zhang y col., Cancer Res. 59:2747 (1999)). Además, Adicionalmente, se han destruido células cancerosas mediante la aplicación de anticuerpos (monoclonales o policlonales) que reconocen específicamente TRAIL-R1 o TRAIL-R2.

- 5 Se han identificado numerosos mecanismos como factores potenciales responsables de la resistencia a TRAIL. Tales mecanismos existen en una serie de niveles, incluyendo a nivel del receptor, a nivel de mitocondria, a nivel posmitocondrial y a nivel del DISC. Por ejemplo, la pérdida de la expresión de la caspasa-8 (Teitz et al., Nat. Med. 6:529 (2000); Griffith et al., J. Immunol. 161:2833 (1998)) o la alta expresión de la proteína inhibidora FLICE celular (cFLIP) (Kim et al., Clin. Cancer Res. 6:335 (2000); Zhang y col., Cancer Res. 59:2747 1999; Kataoka et al., J. Immunol. 161:3936 (1998)) hacen a las células cancerosas resistentes a TRAIL. Yeh *et al.* han demostrado que los fibroblastos embrionarios de ratón deficientes en cFLIP son particularmente sensibles a la apoptosis mediada por receptor (Yeh et al., Immunity 12:533 (2000)). Se conocen varias variantes de corte y empalme de cFLIP, incluyendo una variante de corte y empalme corta, cFLIP-S, y una variante de corte y empalme más larga, cFLIP-L. Se ha demostrado que los fibroblastos 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 et al., FEBS Lett. 510:37 (2002)).

20 Aunque TRAIL representa un candidato potencialmente prometedor para la activación del receptor de muerte selectiva de tumor (es decir, induce apoptosis preferentemente en células tumorales pero no en tejidos normales), muchas células cancerosas son resistentes a fármacos inductores de apoptosis, como se ha tratado 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.

25 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 habitualmente con el uso de fármacos contra el cáncer apoptóticos mediados por receptor, mejorando de este modo su eficacia y eliminando la necesidad de terapias combinadas.

30 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 et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 15:269 (1999); Du et al., 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 interacciona directamente con XIAP y otros IAP e interrumpe su unión a caspasas y facilita la activación de caspasas. Smac es un potente inhibidor endógeno de XIAP.

40 Recientemente se han determinado estructuras experimentales tridimensionales (3D) de alta resolución del dominio BIR3 de XIAP en complejo con la proteína y péptido de Smac (Sun et al., J. Biol. Chem. 275:36152 (2000); Wu et al., Nature 408:1008 (2000)) (Figura 1). El tetrapéptido N-terminal de Smac (Ala-Val-Pro-Ile, o AVPI (SEQ ID NO:1)) reconoce un surco en la superficie del dominio BIR3 de XIAP mediante varias interacciones de puentes de hidrógeno y contactos de van der Waals. Se ha demostrado también que la interacción entre BIR3 y la caspasa-9 incluye cuatro restos (Ala-Thr-Pro-Phe, o ATPF (SEQ ID NO: 2)) en el extremo amino terminal de la subunidad pequeña de la caspasa-9 con el mismo surco de la superficie del dominio BIR3. En varios estudios recientes se ha demostrado de manera convincente que Smac promueve la actividad catalítica de la caspasa-9 compitiendo con la caspasa-9 por el mismo surco de unión sobre la superficie del dominio BIR3 (Ekert et al., J. Cell Biol. 152:483 (2001); Srinivasula et al., Nature 410:112 (2001)).

50 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 de la superficie bien definido en el dominio BIR3 de XIAP. El valor de  $K_d$  del péptido AVPI de Smac (SEQ ID NO: 1) por XIAP BIR3 ( $K_d = 0,4 \mu\text{M}$ ) es esencialmente el mismo que el de 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.

55 Un péptido de Smac permeable a células, que consiste en los primeros cuatro restos de aminoácidos (AVPI (SEQ ID NO: 1)) del extremo N-terminal de Smac ligado a un péptido transportador para facilitar la liberación 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 unión al receptor de muerte o fármacos citotóxicos (Fulda et al., Nature Med. 8:808 (2002)). De manera importante, 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 Smac no tiene toxicidad detectable para el tejido cerebral normal.

65 Un segundo estudio independiente reciente también demostró 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 potenciaban 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 (Arnt et al., 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.

- 5 Un tercer estudio demostró que un péptido Smac de los primeros siete restos del extremo N-terminal unidos a poliarginina restauraba la actividad del apoptosoma e invertía la resistencia a la apoptosis en células H460 de cáncer no microcítico de pulmón (Yang et al., 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 Smac permeable a células revirtió el crecimiento tumoral *in vivo* con poca toxicidad en murinos. En conjunto, estos estudios independientes sugieren claramente que un mimético de Smac potente, estable, permeable a células puede tener un potencial terapéutico importante para el tratamiento del cáncer humano de mama, de próstata, y otros tipos de cáncer.

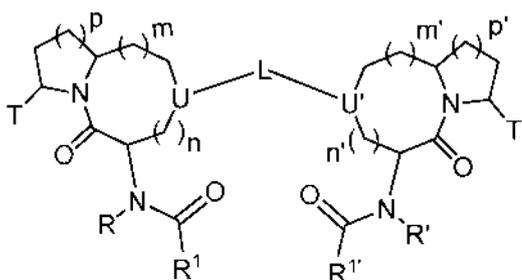
- 15 Los inhibidores basados en péptidos son herramientas útiles para dilucidar la función antiapoptótica de los IAP y el papel de los IAP en la respuesta de las células cancerosas a agentes quimioterapéuticos. Pero los inhibidores basados en péptidos, en general, tienen limitaciones intrínsecas como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

- 20 El documento U.S. 7.309.792 divulga compuestos miméticos de Smac diméricos basados en péptidos como potenciadores de la apoptosis. Sin embargo, existe la necesidad de nuevos inhibidores de IAP que superen las limitaciones intrínsecas de inhibidores basados en péptidos.

## 25 Sumario de la invención

- La presente invención se refiere a miméticos de Smac bicíclicos diazo bivalentes que inhiben la actividad de proteínas IAP. Los inhibidores de IAP han demostrado ser prometedores en el tratamiento, mejora o prevención de ciertas enfermedades, afecciones o trastornos patológicos que responden a la inducción de la muerte celular apoptótica, por ejemplo, trastornos caracterizados por alteración de la regulación de la apoptosis, incluyendo enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer. A diferencia de algunos inhibidores de IAP basados en péptidos, los compuestos de la presente invención muestran propiedades *in vitro* e *in vivo* adecuadas similares a fármacos.

- 35 Por lo tanto, en una realización, la presente invención proporciona miméticos de Smac diazo bicíclicos bivalentes de Fórmula I:

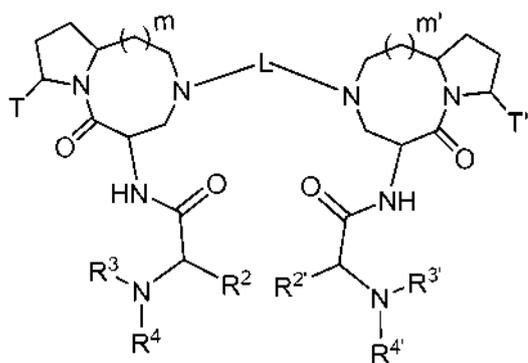


- 40 donde:

- R y R' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;  
 R<sup>1</sup> y R'<sup>1</sup> son independientemente alquilamino;  
 45 T y T' son independientemente heteroarilo opcionalmente sustituido;  
 U y U' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en CH y N;  
 m y m' son independientemente 0-3;  
 n y n' son independientemente 1-3;  
 p y p' son independientemente 1-2; y  
 50 L es un enlazador;

o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 55 En otra realización, la presente invención proporciona miméticos de Smac diazo bicíclicos bivalentes de Fórmula II:



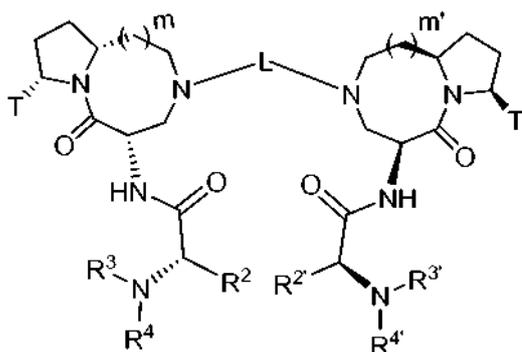
II

donde:

- 5  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^4$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido;  
 $m$  y  $m'$  son 1 o 2; y  
 $T$ ,  $T'$  y  $L$  tienen los significados como se han descrito anteriormente para la Fórmula I;

- 10 o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona miméticos de Smac diazo bicíclicos bivalentes de Fórmula III:



III

- 15 donde:

$R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^4$ ,  $m$ ,  $m'$ ,  $T$ ,  $T'$  y  $L$  tienen los significados como se han descrito anteriormente para la Fórmula II; o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En otra realización, la presente invención proporciona métodos para inducir la apoptosis en células e inhibir la angiogénesis que comprende poner en contacto dicha célula con un compuesto de la invención.

- 25 En otra realización, la presente invención proporciona métodos para sensibilizar células a inductores de apoptosis que comprenden poner en contacto dicho compuesto con un compuesto de la invención.

- 30 En otra realización, la presente invención proporciona métodos de tratar, mejorar o prevenir un trastorno que responde a la inducción de apoptosis en un animal, que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

- 35 En otra realización, la presente invención proporciona métodos de tratar, mejorar o prevenir una enfermedad hiperproliferativa tal como cáncer en un animal que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

- 40 En otra realización, la presente invención proporciona un método para prevenir o inhibir la angiogénesis en un animal que lo necesite, que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

- 45 En otra realización, la presente invención proporciona un kit que comprende el compuesto de la invención e instrucciones para administrar dicho compuesto a un animal.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones. Los materiales, métodos y ejemplos divulgados son solamente para fines ilustrativos y no pretenden ser limitativos. Los expertos apreciarán que se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento para practicar la invención.

5 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el significado que el entendido comúnmente por un experto en la materia a la cual pertenece la presente invención. En caso de conflicto, se controlará la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones.

## 10 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico de barras que muestra la inducción de la muerte celular por SM-1258 y SM-1267 en la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231.

15 La figura 2 es un gráfico de barras que muestra la inducción de la muerte celular por SM-1258 y SM-1267 en la línea celular de cáncer de ovarios humano SK-OV-3.

## Descripción detallada de la invención

### Definiciones

20 El término "proteínas IAP," tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier miembro conocido de la familia de proteínas Inhibidoras de la apoptosis, incluyendo, aunque no de forma limitativa, XIAP, cIAP-1, cIAP-2, ML-IAP, HIAP, TSIAP, KIAP, NAIP, survivina, livina, ILP-2, apollon y BRUCE.

25 La expresión "sobrexpresión de IAP" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un nivel elevado (por ejemplo, nivel aberrante) de los ARNm que codifican una o más proteínas IAP y/o a niveles elevados de proteína(s) IAP en las células en comparación con células no patológicas similares correspondientes que expresan niveles basales de los ARNm que codifican proteínas IAP o que tienen niveles basales de proteínas IAP. Los métodos para detectar los niveles de ARNm que codifican proteínas IAP o niveles de proteínas IAP en una célula incluyen, aunque no de forma limitativa, transferencia de tipo Western usando anticuerpos de proteínas IAP, métodos inmunohistoquímicos y métodos de amplificación de ácido nucleico o detección directa de ARN. Tan importante como el nivel absoluto de proteínas IAP en las células es determinar que sobreexpresan proteínas IAP, así como el nivel relativo de proteínas IAP con otras moléculas de señalización proapoptóticas (por ejemplo, proteínas proapoptóticas de la familia Bcl-2 ) dentro de tales células. Cuando el equilibrio de estos dos es tal que, si no fuera por los niveles de proteínas IAP, las moléculas de señalización proapoptóticas serían suficientes para hacer que las células ejecuten el programa de apoptosis y mueran, dichas células dependerían de las proteínas IAP para su supervivencia. En tales células, la exposición a una cantidad eficaz inhibitoria de un inhibidor de la proteína IAP será suficiente para hacer que las células ejecuten el programa de apoptosis y mueran. Por lo tanto, la expresión "sobrexpresión de una proteína IAP" se refiere también a las células que, debido a los niveles relativos de señales proapoptóticas y señales antiapoptóticas, experimentan apoptosis en respuesta a cantidades eficaces inhibitorias de compuestos que inhiben la función de las proteínas IAP.

45 La expresión "regulación alterada 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 a experimentar la muerte celular a través de la apoptosis. La apoptosis tiene muchas funciones en el desarrollo y la homeostasis y su regulación alterada es una característica de muchas enfermedades (Peter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:12736 (1997)). La alteración de la regulación de la apoptosis se asocia con diversas afecciones o está inducida por las mismas, incluyendo, por ejemplo, trastornos autoinmunes (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad del injerto contra el huésped, miastenia grave o síndrome de Sjögren), afecciones inflamatorias crónicas (por ejemplo, psoriasis, asma o enfermedad de Crohn), trastornos hiperproliferativos (por ejemplo, tumores, linfomas de células B o linfomas de células T), infecciones víricas (por ejemplo, herpes, papiloma o VIH), infecciones microbianas, infecciones parasitarias y otras afecciones tales como artrosis y aterosclerosis. Cabe destacar que cuando la alteración de la regulación es inducida por una infección vírica o está asociada con la misma, la infección vírica puede o no ser detectable en el momento en que se produce u observa la alteración de la regulación. Es decir, la alteración de la regulación inducida por virus puede producirse incluso después de la desaparición de los síntomas de la infección vírica.

60 El término "angiogénesis", como se usa en el presente documento, significa la generación de nuevos vasos sanguíneos en un tejido u órgano. El término "antiangiogénesis", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la prevención o reducción del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la angiogénesis que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen degeneración macular, artritis reumatoide, psoriasis, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, rubeosis, síndrome de Osler-Webber, angiogénesis miocárdica, neovascularización de la placa, telangiectasia, articulaciones hemofílicas, angiofibroma, granulación de heridas, adherencias intestinales, aterosclerosis, esclerodermia y cicatrices hipertróficas.

El término "agentes moduladores de la apoptosis", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un agente que está involucrado en la modulación (por ejemplo, inhibición, disminución, aumento, estimulación) de la apoptosis. En una realización, el agente modulador de la apoptosis es un inductor de la apoptosis. La expresión "inductor de la apoptosis", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un agente que induce apoptosis en las células (por ejemplo, células cancerosas), haciendo que las células sean más susceptibles a la ejecución del programa de apoptosis. Entre los ejemplos de agentes moduladores de la apoptosis se incluyen, aunque no de forma limitativa, proteínas que comprenden un dominio de muerte, tales como, aunque no de forma limitativa, Fas/CD95, TRAMP, TNF RI, DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, FADD y RIP. Otros ejemplos de agentes moduladores de la apoptosis incluyen, aunque no de forma limitativa, TNF $\alpha$ , ligando de Fas, anticuerpos frente a Fas/CD95 y otros receptores de la familia del TNF, TRAIL (además conocido como ligando de Apo2 o Apo2L/TRAIL), agonistas (por ejemplo, anticuerpos agonistas monoclonales o policlonales) de TRAIL-R1 o TRAIL-R2, Bcl-2, p53, BAX, BAD, Akt, CAD, PI3 cinasa, PP1 y proteínas caspasas. Los agentes moduladores incluyen en sentido amplio agonistas y antagonistas de los receptores de la familia del TNF y ligandos de la familia del TNF. También están incluidos otros agentes implicados en la fase de inicio, decisión y degradación de la apoptosis. Los agentes moduladores de la apoptosis pueden ser solubles o estar unidos a la membrana (por ejemplo, ligando o receptor). Entre los ejemplos de agentes moduladores de la apoptosis se incluyen aquellos en los que la actividad, la presencia o el cambio en la concentración pueden modular la apoptosis en un sujeto.

En una realización de la invención, el agente modulador de la apoptosis es un inductor de la apoptosis, tales como TNF o un ligando relacionado con el TNF, particularmente un ligando TRAMP, un ligando Fas/CD95, un ligando TNFR-1 o TRAIL, o una combinación de los mismos. En otra realización, el agente modulador de la apoptosis es uno o más agentes anticancerosos, por ejemplo, uno o más agentes quimioterapéuticos o radiación. En determinadas realizaciones, la invención se refiere a la modulación de un estado asociado a la apoptosis que está asociado con uno o más agentes moduladores de la apoptosis.

La expresión "agente terapéutico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sustancia química o técnica quirúrgica que pueda usarse en el tratamiento, manipulación o mejoría de una enfermedad, afección o trastorno o uno o más de sus síntomas. Entre los agentes terapéuticos adecuados se incluyen, aunque no de forma limitativa, moléculas pequeñas, fármacos sintéticos, péptidos, polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos (por ejemplo, polinucleótidos de ADN y ARN que incluyen, aunque no de forma limitativa, secuencias nucleotídicas antisentido, hélices triples y secuencias de nucleótidos que codifican proteínas, polipéptidos o péptidos biológicamente activos), anticuerpos, moléculas inorgánicas sintéticas o naturales, agentes miméticos y moléculas orgánicas sintéticas o naturales. Típicamente, el agente terapéutico es uno que se sabe que es útil o ha sido o se está utilizando actualmente para el tratamiento, gestión, prevención o mejora de una afección o trastorno o de no o más de sus síntomas.

Entre los anticuerpos útiles como agentes terapéuticos se incluyen, aunque no de forma limitativa, anticuerpos monoclonales, anticuerpos sintéticos, anticuerpos multiespecíficos (incluyendo anticuerpos biespecíficos), anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, Fvs de cadena sencilla (scFv) (incluyendo scFvs biespecíficos), anticuerpos de cadena sencilla, fragmentos Fab, fragmentos F (ab'), Fvs unidos a disulfuro (sdFv) y fragmentos de unión a epítopos de cualquiera de los anteriores. En particular, los anticuerpos incluyen moléculas de inmunoglobulina y porciones inmunológicamente activas de moléculas de inmunoglobulina, es decir, moléculas que contienen un sitio de unión al antígeno que se une inmunoespecíficamente a un antígeno. Las moléculas de inmunoglobulina de la invención pueden ser de cualquier tipo (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA y IgY), clase (por ejemplo, IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgA<sub>1</sub> e IgA<sub>2</sub>) o subclase de la molécula de inmunoglobulina.

En realizaciones no limitativas concretas, el anticuerpo es Rituxan™ (útil para tratar el linfoma no Hodgkin), Herceptin™ (útil para tratar el cáncer de mama metastásico), Campath™ (útil para tratar la leucemia linfocítica crónica), Erbitux™ (útil para tratar varios cánceres), MDX-010 (útil para tratar el melanoma maligno, cáncer de próstata), MDX-214 (útil para el tratamiento del cáncer), AlloMune™ (útil para tratar el linfoma no Hodgkin, la enfermedad de Hodgkin), IMC-255 (anticuerpo frente al factor de crecimiento epidérmico), A7-neocarzinostatina (útil para el tratamiento de metástasis hepáticas), 791T/36 (útil para el tratamiento del cáncer colorrectal), Fas/APO-1 (útil para el tratamiento de células de glioma maligno), doxorubicina-CLNIgG (útil para el tratamiento de células de glioma maligno), sipilizumab (útil para el tratamiento de linfoma de células T), Vitaxin™ (un anticuerpo antiangiogénico útil para el tratamiento de cáncer), MT-103 (útil para el tratamiento de linfoma de Hodgkin), Orthoclone™ (útil para el tratamiento de rechazo de trasplante de corazón, hígado y riñón), ReoPro™ (útil para reducir la coagulación posterior a la cirugía cardiovascular), Remicade™ (útil para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, artritis reumatoide), ABX-CBL (útil para prevenir el rechazo del trasplante), AD-439 (útil para tratar la infección por VIH) o SB - 240563 (útil para el tratamiento del asma, alergias).

Otros agentes terapéuticos útiles en los métodos de la invención incluyen, aunque no de forma limitativa, vasodilatadores (por ejemplo, nitratos, bloqueantes de los canales de calcio), anticoagulantes (por ejemplo, heparina), agentes antiagregantes plaquetarios (por ejemplo, aspirina, bloqueadores de receptores de IIb/IIIa, clopidogrel), antitrombinas (por ejemplo, hirudina, iloprost), inmunosupresores (por ejemplo, sirolimus, tranilast, dexametasona, tacrolimus, everolimus, A24), inhibidores de la colágeno sintetasa (por ejemplo, halofuginona, propil hidroxilasa, inhibidor de la proteinasa C, inhibidor de la metaloproteinasa), antiinflamatorios (por ejemplo,

5 corticosteroides, tales como alclometasona, amcinonida, betametasona, beclometasona, budesonida, cortisona, clobetasol, clocortolona, desonida, dexametasona, desoximetasona, diflorasona, flunisolida, fluticasona, fluocinonida, flurandrenolida, halcinonida, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, prednicarato, prednisona, prednisolona y triamcinolona; fármacos antiinflamatorios no esteroideos), 17 $\beta$ -estradiol, Inhibidores de la enzima

10 convertidora de angiotensina, colchicina, antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos, antagonistas de histamina, lovastatina, nitroprusiato, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueantes de la serotonina, inhibidores de la tioproteasa, antagonistas del factor de crecimiento derivado de plaquetas, óxido nítrico y angiopeptina.

15 Los fármacos antiinflamatorios útiles en los procedimientos de la invención incluyen, aunque no de forma limitativa, salicilatos (tal como aspirina, trisalicilato de colina y magnesio, salicilato de metilo, salsalto y diflunisal), ácidos acéticos (tal como indometacina, sulindaco, tolmetina, aceclofenaco y diclofenaco), ácidos 2-arilpropiónico o profenos (tal como ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, fenoprofeno, flurbiprofeno y oxaprozina), ácidos N-arilnitrógenos o ácidos fenámicos (tal como ácido mefenámico, ácido flufenámico y meclofenamato), ácidos enólicos o oxicamas (tal como piroxicama y meloxicama), inhibidores de cox (tal como celecoxib, rofecoxib (retirado del mercado), valdecoxib, parecoxib y etoricoxib), sulfonamidas, tal como nimesulida; naftilcanones (tal como nabumetona), ácidos piranocarboxílico (tal como etodolac) y pirroles (tal como ketorolac).

20 Un agente inmunomodulador particularmente útil en los métodos de la invención incluye, pero sin limitación, talidomida.

25 Los agentes inmunosupresores son útiles para contrarrestar enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide o enfermedad de Crohn, y para prevenir que el sistema inmunitario ataque a partes sanas del cuerpo. Los agentes inmunosupresores útiles en los métodos de la invención incluyen, aunque no de forma limitativa, agonistas de receptores de glucocorticoides (por ejemplo, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, betametasona), inhibidores de calcineurina (por ejemplo, macrólidos tales como tacrolimus y pimecrolimus), inmunofilinas (por ejemplo, ciclosporina A) e inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, comercializado como RAPAMUNE® por Wyeth). En otras realizaciones, los agentes inmunomoduladores útiles para la presente invención incluyen además

30 agentes antiproliferativos (por ejemplo, metotrexato, leflunomida, cisplatino, ifosfamida, paclitaxel, taxanos, inhibidores de topoisomerasa I (por ejemplo, CPT-11, topotecán, 9-AC y GG-211), gemcitabina, vinorelbina, oxaliplatino, 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina, vinorelbina, temodal, taxol, citocalasina B, gramicidina D, emetina, mitomicina, etopósido, tenopósido, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorubicina, daunorubicina, dihidroxiانترacindiona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-deshidrotestosterona, melfalán, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, homólogos de puromicina y citoxano.

35 Los agentes inmunoestimulantes son útiles para aumentar la eficacia del sistema inmunitario y tratar los trastornos de inmunodeficiencia. Los agentes inmunoestimulantes útiles en los métodos de la invención incluyen, aunque no de forma limitativa, interferón y Zidovudina (AZT).

40 Los agentes antimicrobianos para su uso en los métodos de la invención pueden incluir cualquier agente que pueda matar, inhibir o atenuar de algún otro modo la función de organismos microbianos, así como cualquier agente contemplado que tiene tales actividades. Los agentes antimicrobianos útiles en los métodos de la invención incluyen, aunque no de forma limitativa, antibióticos naturales y sintéticos, anticuerpos, proteínas inhibidoras (por ejemplo, defensinas), ácidos nucleicos antisentido, agentes disruptores de membrana y similares, usados solos o en

45 combinación. De hecho, se puede usar cualquier tipo de antibiótico, incluyendo, aunque no de forma limitativa, agentes antibacterianos, agentes antivíricos, agentes antifúngicos y similares.

50 En realizaciones en particular de la invención, el agente terapéutico es un agente anticanceroso. En una realización de este tipo, el agente anticanceroso es un agente quimioterapéutico, por ejemplo, un taxano, tales como, pero sin limitación, docetaxel o paclitaxel. En otra realización de este tipo, el agente anticanceroso es un agente radioterapéutico.

55 La expresión "agente anticanceroso", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier agente terapéutico conocido por el especialista clínico en la técnica (por ejemplo, agente quimioterapéutico, agente radioterapéutico, intervención quirúrgica, etc.) utilizado en el tratamiento o mejoría del cáncer y/o como un inductor de la apoptosis en un paciente (por ejemplo, en mamíferos, particularmente seres humanos).

60 La expresión "agente quimioterapéutico", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sustancia química conocida por el especialista clínico en la técnica usada para el tratamiento o mejora del cáncer y/o como inductor de la apoptosis en un paciente. Entre los agentes quimioterapéuticos adecuados se incluyen, aunque no de forma limitativa, abraxano, actinomicina D, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, amifostina, aminoglutetamida, anastrozol, trióxido arsénico, asparaginasa, azacitidina, azatioprina, BCG vivo, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bleomicina, bortezomib, busulfán, butazolidina, capecitabina, carboplatino, carmustina, celecoxib, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, daunomicina, daunorubicina, denileukin difitox, dexametasona, dexrazoxano, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, epirubicina, epoetina alfa, estramustina,

65

5 etinilestradiol, etopósido, exemestano, filgrastim, finasterida, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, acetato de goserelina, hexametilmelamina, hidroxiclороquina, caproato de hidroxiprogesterona, hidroxiourea, ibritumomab, idarubicina, ifosfamida, imatinib, interferón alfa -2a, interferón alfa -2b, interleucina -2, irinotecán, ketoconazol, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol HCl, lomustina, mecloretamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, meloxicam, melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, metoxsalen, metilprednisolona, metronidazol, misonidazol, mitramicina, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, mostaza de nitrógeno, nitroimidazol, nitrosourea, nofetumomab, oblimersen sodio, oprelvekina, oxaliplatino, oxaliplatino, oxifenbutazona, paclitaxel, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, pegfilgrastim, pentostatina, fenilbutazona, picoplatino, pipobromano, plicamicina, plicamicina, porfimer sódico, prednisolona, prednisona, procarbazona, procarbazona, quinacrina, raloxifeno, rasburicasa, rituximab, romidepsina, sargramostim, semustina, estreptozocina, talco, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, propionato de testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tiripazamina, topotecán HCl, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, trimetoprim/sulfametoxazol, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina y ácido zoledrónico.

15  
20  
Cualquier agente oncolítico que se usa en un contexto de quimioterapia encuentra uso en los métodos de la presente invención. Por ejemplo, la U.S. Food and Drug Administration (U.S.F.D.A.) mantiene un formulario de agentes oncolíticos aprobados para su uso en Estados Unidos. Agencias internacionales homólogas a la U.S.F.D.A. mantienen formularios similares. La Tabla 1 proporciona una lista de agentes quimioterapéuticos de ejemplo aprobados para su uso en Estados Unidos. Los expertos en la técnica apreciarán que las "etiquetas de producto" requeridas en todos los quimioterapéuticos aprobados en EE.UU. describen indicaciones aprobadas, información de la dosificación, datos de toxicidad y similares, para los agentes de ejemplo.

Tabla 1

Aldesleukin (des-alanil-1, serina-125 interleucina-2 humana)	Proleukin	Chiron Corp., Emeryville, CA
Alemtuzumab (anticuerpo IgG1k anti CD52)	Campath	Millennium and ILEX Partners, LP, Cambridge, MA
Alitretinoína (ácido 9-cis-retinoico)	Panretin	Ligand Pharmaceuticals, Inc., San Diego CA
Alopurinol (sal monosódica de 1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona)	Zyloprim	GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC
Altretamina (N,N,N',N',N'',N'',-hexametil-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina)	Hexalen	US Bioscience, West Conshohocken, PA
Amifostina (etanotiol, 2-[(3-aminopropil)amino]-, dihidrógeno fosfato (éster))	Ethyol	US Bioscience
Anastrozol (1,3-Bencenodiacetonitrilo, a, a, a', a'-tetrametil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil))	Arimidex	AstraZeneca Pharmaceuticals, LP, Wilmington, GE
Trióxido arsénico	Trisenox	Cell Therapeutic, Inc., Seattle, WA
Asparaginasa (L-asparagina amidohidrolasa, tipo EC-2)	Elspar	Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ
BCG vivos (preparación liofilizada de una cepa atenuada de <i>Mycobacterium bovis</i> ( <i>Bacilo de 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 glucopéptidos citotóxicos producidos por <i>Streptomyces verticillus</i> ; bleomicina A <sub>2</sub> y bleomicina B <sub>2</sub> )	Blenoxano	Bristol-Myers Squibb Co., NY, NY
Capecitabina (5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)carbonil]-citidina)	Xeloda	Roche
Carboplatino (platino, diamina [1,1-ciclobutanedicarboxilato(2-)-0, 0']-(SP-4-2))	Paraplatino	Bristol-Myers Squibb
Carmustina (1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea)	BCNU, BiCNU	Bristol-Myers Squibb
Implante de carmustina con polifeprosan 20	Gliadel Wafer	Guilford Pharmaceuticals, Inc., Baltimore, MD,

Celecoxib (como 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida)	Celebrex	Searle Pharmaceuticals, Inglaterra
Clorambucilo (ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]benzenobutanoico)	Leukeran	GlaxoSmithKline
Cisplatino (PtCl <sub>2</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> )	Platinol	Bristol-Myers Squibb
Cladribina (2-cloro-2'-desoxi-b-D-adenosina)	Leustatina, 2-CdA	R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute, Raritan, NJ
Ciclofosfamida (2-[bis(2-cloroetil)amino] tetrahidro-2H-13,2-oxazafosforina 2-óxido monohidrato)	Cytosan, Neosar	Bristol-Myers Squibb
Citarabina(1-b-D-Arabinofuranosilcitosina, C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> )	Cytosar-U	Pharmacia & Upjohn Company
citarabina liposomal	DepoCyt	Skye Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA
Dacarbazina (5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida (DTIC))	DTIC-Dome	Bayer AG, Leverkusen, Alemania
Dactinomicina, actinomicina D (actinomicina producida por <i>Streptomyces parvullus</i> , C <sub>62</sub> H <sub>86</sub> N <sub>12</sub> O <sub>16</sub> )	Cosmegen	Merck
Darbepoetina alfa (péptido recombinante)	Aranesp	Amgen, Inc., Thousand Oaks, CA
daunorubicina liposomal ((8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-à-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,g,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacendiona clorhidrato)	DanuoXome	Nexstar Pharmaceuticals, Inc., Boulder, CO
Daunorubicina HCl, daunomicina ((1 S,3S)-3-Acetil-1,2,3,4,6,11-hexahidro-3,5,12-trihidroxi-10-metoxi-6,11-dioxo-1-naftaceniil 3-amino-2,3,6-tridesoxi-(alfa)-L-/ixo-hexopiranosido clorhidrato)	Cerubidina	Wyeth Ayerst, Madison, NJ
Denileukina diftitox (péptido recombinante)	Ontak	Seragen, Inc., Hopkinton, MA
Dexrazoxana ((S)-4,4'-(1-metil-1,2-etanodiol)bis-2,6-piperazindiona)	Zinecard	Pharmacia & Upjohn Company
Docetaxel ((2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, Éster N-terc-butílico, 13-éster con 5b-20-epoxi-12a,4,7b,10b,13a-hexahidroxitax-11-en-9-one 4-acetato 2-benzoato, trihidrato)	Taxotere	Aventis Pharmaceuticals, Inc., Bridgewater, NJ
Doxorubicina HCl (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-L-lixohexopiranosil)oxi]-8-glicolil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona clorhidrato)	Adriamicina, Rubex	Pharmacia & Upjohn Company
doxorubicina	Inyección intravenosa de adriamicina PFS	Pharmacia & Upjohn Company
doxorubicina liposomal	Doxil	Sequus Pharmaceuticals, Inc., Menlo park, CA
propionato de dromostanolona (17b-Hidroxi-2a-metil-5a-androstan-3-ona propionato)	Dromostanolona	Eli Lilly & Company, Indianapolis, IN
propionato de dromostanolona	Inyección de Masterone	Syntex, Corp., Palo Alto, CA
Solución B de Elliott	Solución B de Elliott	Orphan Medical, Inc
Epirubicina ((8S-cis)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-L-arabinohexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-metoxi-5,12-naftacenediona clorhidrato)	Ellence	Pharmacia & Upjohn Company
Epoetina alfa (péptido recombinante)	Epogen	Amgen, Inc
Estramustina (estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol( 17(beta))-, 3-[bis(2-cloroetil)carbamato] 17-(dihidrógeno fosfato), sal disódica, monohidrato o estradiol 3-[bis(2-cloroetil)carbamato] 17-(dihidrógeno fosfato), sal disódica, monohidrato)	Emcyt	Pharmacia & Upjohn Company
Etopósido fosfato (4'-Demetilepipodofilotoxina 9-[4,6-O-(R)-etiliden-(beta)-D-glucopiranosido], 4'-(dihidrógeno fosfato))	Etopofos	Bristol-Myers Squibb
etopósido, Vp-16 (4'-demetilepipodofilotoxina 9-[4,6-O-(R)-etiliden-(beta)-D-glucopiranosido])	Vepesid	Bristol-Myers Squibb
Exemestano (6-metilenandrosta-1,4-dieno-3,17-diona)	Aromasin	Pharmacia & Upjohn Company
Filgrastim (r-metHuG-CSF)	Neupogen	Amgen, Inc

floxuridina (intraarterial) (2'-desoxi-5-fluorouridina)	FUDR	Roche
Fludarabina (análogo nucleotídico 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)-pirimidinediona)	Adrucil	ISIS Pharmaceuticals, Inc., Humacao, Puerto Rico
Fulvestrant (7-alfa- [9- (4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]estra-1,3,5-(10)-trieno-3,17-beta-diol)	Faslodex	IPR Pharmaceuticals, Guayama, Puerto Rico
Gemcitabina (monócloruro de 2'-desoxi- 2', 2'- difluorocitidina (isómero b))	Gemzar	Eli Lilly
Gemtuzumab Ozogamicina (anti-CD33 hP67.6)	Mylotarg	Wyeth Ayerst
Acetato de goserelina	Implante de Zoladex	AstraZeneca Pharmaceuticals
Hidroxiurea	Hydrea	Bristol-Myers Squibb
Ibritumomab Tiuxetán (inmunoconjugado resultante de un enlace covalente de tiourea entre el anticuerpo monoclonal ibritumomab y el enlazador-quelante tiuxetán [N-[2-bis (carboximetil) amino]-3- (p-isotiocianatofenil)-propil] -[N- [2-bis(carboximetil) amino]-2-(metil)-etil] glicina))	Zevalin	Biogen IDEC, Inc., Cambridge MA
Idarubicina (5,12-Naftacendiona, 9-acetil-7-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-(alfa)-L-lixohexopiranosil)oxil]-7,8,9,10-tetrahidro-6,9,11-trihidroxiclolorhidrato, (7S-cis))	Idamicina	Pharmacia & Upjohn Company
Ifosfamida (3-(2-cloroetil)-2-[(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido)	IFEX	Bristol-Myers Squibb
Mesilato de imatinib (4-[(4-Metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida metanosulfonato)	Gleevec	Novartis AG, Basilea, Suiza
Interferón alfa-2a (péptido recombinante)	Roferon-A	Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, NJ
Interferón alfa-2b (péptido recombinante)	Intrón A (Betaserón liofilizado)	Schering AG, Berlín, Alemania
Irinotecán HCl ((4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carboniloxil]-1H-pirano[3',4': 6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H) diona clorhidrato trihidrato)	Camptosar	Pharmacia & Upjohn Company
Letrozol (4,4'-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)en) dibenzonitrilo)	Femara	Novartis
Leucovorina (ácido L-Glutámico, N[4[[[2-amino-5-formil-1,4,5,6,7,8hexahidro4oxo6-pteridinil]metil]amino]benzoil], sal de calcio (1:1))	Wellcovorina, Leucovorina	Immunex, Corp., Seattle, WA
Levamisol HCl ((-)-(S)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo [2,1-b]tiazol monoclolorhidrato C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S·HCl)	Ergamisol	Janssen Research Foundation, Titusville, NJ
Lomustina (1-(2-cloro-etil)-3-ciclohexil-1-nitrosourea)	CeeNU	Bristol-Myers Squibb
Mecloretamina, mostaza de nitrógeno (2-cloro-N-(2-cloroetil)-N-metiletanamina clorhidrato)	Mustargen	Merck
Acetato de megestrol 17α (acetiloxi)-6-metilpregna-4,6-dieno-3,20-diona	Megace	Bristol-Myers Squibb
Melfalán, L-PAM (4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina)	Alkeran	GlaxoSmithKline
Mercaptopurina, 6-MP (1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidrato)	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]-benzopirano-7-ona)	Uvadex	Therakos, Inc., Way Exton, Pa
Mitomicina 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 (1,4-dihidroxi-5,8-bis[[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etil]amino]-9,10-antracenediona diclorhidrato)	Novantrona	Immunex Corporation
Fenpropionato de nandrolona	Durabolin-50	Organon, Inc., West Orange, NJ
Nofetumomab	Verluma	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Alemania

Oprelvekina (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 (5β, 20-Epoxi-1,2a, 4,7β, 10β, 13a-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina)	TAXOL	Bristol-Myers Squibb
Pamidronato (ácido fosfórico (3-amino-1-hidroxiopropiliden) bis-, sal disódica, pentahidrato, (APD))	Aredia	Novartis
Pegademasa ((monometoxipolietilenglicol succinimidil) 11 - 17 - adenosina desaminasa)	Adagen (Pegademasa bovina)	Enzon Pharmaceuticals, Inc., Bridgewater, NJ
Pegaspargasa (monometoxipolietilenglicol succinimidil L-asparaginasa)	Oncaspar	Enzon
Pegfilgrastim (conjugado covalente de G-CSF humano metionil recombinante (Filgrastim) y monometoxipolietilenglicol)	Neulasta	Amgen, Inc
Pentostatina	Nipent	Parke-Davis Pharmaceutical Co., Rockville, MD
Pipobromano	Vercyte	Abbott Laboratories, Abbott Park, IL
Plicamicina, Mitramicina (antibiótico producido por <i>Streptomyces plicatus</i> )	Mitracina	Pfizer, Inc., NY, NY
Porfimer sódico	Potofrina	QLT Phototherapeutics, Inc., Vancouver, Canadá
Procarbazina (N-isopropil-μ-(2-metilhidrazino)-p-toluamida monoclóhidrato)	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
Sargramostim (péptido recombinante)	Prokina	Immunex Corp
Estreptozocina (estreptozocina 2-desoxi-2-[[[(metilnitrosoamino)carbonil]amino]- a(y b) - D - glucopiranososa y 220 mg de ácido cítrico anhidro)	Zanosar	Pharmacia & Upjohn Company
Talco (Mg <sub>3</sub> Si <sub>4</sub> O <sub>10</sub> (OH) <sub>2</sub> )	Esclerosol	Bryan, Corp., Woburn, MA
Tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N, N- dimetiletanamina 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1))	Nolvadex	AstraZeneca Pharmaceuticals
Temozolomida (3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-as-tetrazina-8-carboxamida)	Temodar	Schering
tenipósido, VM-26 (4'-demetilepipodoflotoxina 9-[4,6-0-(R)-2-etiliden-(beta)-D-glucopiranosido])	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-6H-purina-6-tiona)	Tioguanina	GlaxoSmithKline
Tiotepa (Aziridina, 1,1',1"-fosfotioidilidinetris-, o Tris (1-aziridinil) fosfina sulfuro)	Thioplex	Immunex Corporation
Topotecán HCl ((S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4':6,7] indolizino [1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona monoclóhidrato)	Hycamtin	GlaxoSmithKline
Toremifeno (2-(p-[(Z)-4-cloro-1,2-difenil-1-butenil]-fenoxi)-N,N-dimetiletilamina citrato (1:1))	Fareston	Roberts Pharmaceutical Corp., Eatontown, NJ
Tositumomab, I 131 Tositumomab (IgG <sub>2a</sub> monoclonal inmunoterapéutico murino recombinante lambda anticuerpo anti-CD20 (I 131 es un anticuerpo radioinmunoterapéutico))	Bexxar	Corixa Corp., Seattle, WA
Trastuzumab (anticuerpo anti-HER2 IgG <sub>1</sub> kappa monoclonal recombinante)	Herceptin	Genentech, Inc

Tretinoína, ATRA (ácido todo-trans retinoico)	Vesanoid	Roche
Mostaza de uracilo	Cápsulas de mostaza de uracilo	Roberts Labs
Valrubicina, 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-β-D-ribofuranosil]oxil]-2-naftacencil]-2-oxoetil pentanoato)	Valstar	Anthra --> Medeva
Vinblastina, Leurocristina (C <sub>46</sub> H <sub>56</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> ·H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	Velban	Eli Lilly
Vincristina (C <sub>46</sub> H <sub>56</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> ·H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	Oncovin	Eli Lilly
Vinorelbina (3',4'-didehidro-4'-desoxi-C'-norvincalcoloblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidrobutanodioato (1:2)(sal)])	Navelbina	GlaxoSmithKline
Zoledronato, Ácido zoledrónico ((1-Hidroxi-2-imidazol-1-il-fosfonoetil)ácido fosfónico monohidrato)	Zometa	Novartis

Entre los agentes quimioterapéuticos se incluyen además compuestos que se ha identificado que tienen actividad anticancerosa pero que actualmente no están aprobados por la Food and Drug Administration de Estados Unidos u otras agencias homólogas o están siendo sometidos a evaluación para nuevos usos. Ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, 3-AP, 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato, 17AAG, 852A, ABI-007, ABR-217620, ABT-751, ABT-263, ABT-737, ADI-PEG 20, AE-941, AG-013736, AGRO100, alanosina, AMG 706, anticuerpo G250, antineoplastones, AP23573, apaziquona, APC8015, atiprimod, ATN-161, atrasenten, azacitidina, BB-10901, BCX-1777, bevacizumab, BG00001, bicalutamida, BMS 247550, bortezomib, briostatina-1, buserelina, calcitriol, CCI-779, CDB-2914, cefixima, cetuximab, CG0070, cilengitida, clofarabina, combretastatina A4 fosfato, CP- 675.206, CP-724.714, CpG 7909, curcumina, decitabina, DENSPM, doxercalciferol, E7070, E7389, ecteinascidina 743, efaproxiral, eflornitina, EKB-569, enzastaurina, erlotinib, exisulind, fenretinida, flavopiridol, fludarabina, flutamida, fotemustina, FR901228, G17DT, galiximab, gefitinib, genisteína, glufosfamida, GTI-2040, histrelina, HKI-272, homoharringtonina, HSPPC-96, proteína de fusión hUL4.18-interleucina-2, HuMax-CD4, iloprost, imiquimod, infliximab, interleucina -12, IPI- 504, irofulven, ixabepilona, lapatinib, lestaurtinib, leuprolida, inmunotoxina LMB-9, lonafarnib, luniliximab, mafosfamida, MB07133, MDX-010, MLN2704, anticuerpo monoclonal 3F8, anticuerpo monoclonal J591, motexafino, MS-275, MVA-MUC1- IL2, nilutamida, nitrocamptotecina, nolatrexed diclorhidato, nolvadex, NS-9, O6-bencilguanina, oblimersen sodio, ONYX-015, oregovomab, OSI-774, panitumumab, paraplato, PD-0325901, pemetrexed, PHY906, pioglitazona, pirfenidona, pixantrona, PS-341, PSC 833, PXD101, pirazoloacridina, R115777, RAD001, ranpirnasa, análogo de rebeccamicina, proteína rhuAngiostatina, rhuMab 2C4, rosiglitazona, rubitecán, S-1, S-8184, satraplatino, SB-, 15992, SGN-0010, SGN-40, sorafenib, SR31747A, ST1571, SU011248, ácido hidroxámico suberoilánilida, suramina, talabostat, talampanel, tariquidar, temsirolimus, inmunotoxina TGFα-PE38, talidomida, timalfasina, tipifarnib, tirapazamina, TLK286, trabectedina, glucuronato de trimetrexato, TroVax, UCN-1, ácido valproico, vinflunina, VNP40101M, volociximab, vorinostat, VX-680, ZD1839, ZD6474, zileuton y zosuquidar triclorhidrato.

Para una descripción más detallada de agentes anticancerosos y otros agentes terapéuticos, se remite a los expertos en la materia a diversos manuales de instrucciones, incluyendo, aunque no de forma limitativa, el Physician's Desk Reference y a Goodman and Gilman's "Pharmaceutical Basis of Therapeutics" novena edición, Eds. Hardman et al., 1996.

El término "quimioterapia", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la administración de un agente quimioterapéutico a un paciente que lo necesite.

La expresión "agente radioterapéutico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier tipo de terapia de radiación conocida por el especialista clínico en la técnica utilizada para el tratamiento o mejora del cáncer y/o como inductor de la apoptosis en un paciente. La invención no está limitada por los tipos, cantidades o sistemas de liberación y administración y administración utilizados para administrar la dosis terapéutica de radiación al paciente. Por ejemplo, el paciente puede recibir radioterapia de protones, radioterapia de haz de partículas, terapia con radioisótopos (por ejemplo, radioconjugados con anticuerpos monoclonales), otros tipos de radioterapia, y combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones, la radiación se administra al paciente usando un acelerador lineal. En todavía otras realizaciones, la radiación se administra usando un bisturí gamma.

La fuente de radiación para el paciente puede ser externa o interna. La radioterapia externa es la más habitual y no involucra dirigir un haz de radiación de alta energía a un sitio del tumor a través de la piel usando, por ejemplo, un acelerador lineal. Mientras el haz de radiación se localiza en el sitio del tumor, es casi imposible evitar la exposición del tejido normal y sano. Sin embargo, la radiación externa generalmente es bien tolerada por los pacientes. La radioterapia interna implica implantar una fuente de emisión de radiación, tales como perlas, cables, pellas, cápsulas, partículas y similares, en el interior del cuerpo en o cerca del sitio del tumor, incluyendo el uso de sistemas de liberación dirigidos específicamente a las células cancerosas diana (por ejemplo, usando partículas unidas a los ligandos que se unen a las células cancerosas). Tales implantes se pueden eliminar tras el tratamiento o dejar en el cuerpo inactivos. Los tipos de radioterapia interna incluyen, aunque no de forma limitativa, braquiterapia, irradiación

intersticial, irradiación intracavitaria, radioinmunoterapia, y similares.

En las patentes de Estados Unidos n.º 6.449.336, 6.398.710, 6.393.096, 6.335.961, 6.307.914, 6.256.591, 6.245.005, 6.038.283, 6.001.054, 5.802.136, 5.596.619 y 5.528.652 se pueden encontrar métodos de administración y aparatos y composiciones útiles para la radioterapia de haz externo se pueden encontrar y aparatos y composiciones útiles para la terapia de radiación de haz externo.

El paciente puede opcionalmente recibir radiosensibilizadores (por ejemplo, metronidazol, misonidazol, Budr intraarterial, yododesoxiuridina intravenosa (IudR), nitroimidazol, 5-sustituido-4-nitroimidazoles, 2H-isoindoleonas, [[[2-bromoetil)-amino]metil]-nitro-1H-imidazol-1-etanol, derivados de nitroanilina, citotoxinas selectivas en hipoxia de ADN-afínico, ligando de ADN halogenado, óxidos de 1,2,4 benzotriazina, derivados de 2-nitroimidazol, derivados de nitroazol que contienen flúor, benzamida, nicotinamida, intercalador de acridina, derivado de 5-tiotretazol, 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, aminoalquil dihidrógeno fosforotioatos, amifostina (WR 2721), IL-1, IL-6, y similares). Los radiosensibilizadores mejoran la muerte de las células tumorales. Los radioprotectores protegen el tejido sano de los efectos dañinos de la radiación.

Cualquier tipo de radiación se puede administrar a un paciente, 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 con haz de partículas (por ejemplo, radiación de alta energía lineal)). La radiación ionizante se define como la radiación que comprende partículas o fotones que tienen la energía suficiente para producir la ionización, es decir, la ganancia o pérdida de electrones (como se describe en, por ejemplo, el documento U.S. 5.770.581 incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad. El médico puede controlar, al menos parcialmente, los efectos de la radiación. Preferentemente la dosis de radiación se fracciona para la máxima exposición de la célula objetivo y una toxicidad reducida.

La dosis total de radiación administrada al paciente es, típicamente, de aproximadamente 0,01 Gris (Gy) to aproxi 100 Gy. Más típicamente, de aproximadamente 10 Gy a aproximadamente 65 Gy (por ejemplo, aproximadamente 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy, 35 Gy, 40 Gy, 45 Gy, 50 Gy, 55 Gy, o 60 Gy) se administran durante el transcurso del tratamiento. Aunque en algunas realizaciones se puede administrar una dosis completa de radiación durante el transcurso de un día, la dosis total se fracciona idealmente y se administra durante varios días. Deseablemente, la radioterapia se administra en el transcurso 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 1-5 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 objetivo. Si se extiende durante un período, preferentemente la radiación no se administra todos los días, permitiendo de ese modo que el animal descanse y que actúen 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 el tiempo restante del periodo terapéutico. Por ejemplo, la radiación se administra las semanas 1-6 o las semanas 2-6 de un periodo terapéutico que comprende 6 semanas de tratamiento de, por ejemplo, un tumor sólido. Como alternativa, la radiación se administra las semanas 1-5 o las semanas 2-5 de un periodo terapéutico que comprende 5 semanas. Estos ejemplos de esquemas de administración de radioterapia no pretenden, sin embargo, limitar la presente invención.

En ciertas realizaciones de la invención que implican radioterapia, la presente invención proporciona métodos que comprenden la coadministración de un compuesto de la invención y una dosis terapéuticamente eficaz de radioterapia de haz externo. La radioterapia de haz externo puede generarse o manipularse por cualquier medio conocido por el experto en la técnica.

Se apreciará que tanto la dosis de radiación en particular que se utilizará en el tratamiento del cáncer como el método de administración dependerán de una diversidad de factores. Por lo tanto, las dosificaciones de radiación que pueden usarse de acuerdo con los métodos de la presente invención vienen determinadas por los requisitos particulares de cada situación. La dosificación dependerá de factores tales como el tamaño del tumor, la localización del tumor, la edad y el sexo del paciente, la frecuencia de la dosificación, la presencia de otros tumores, posibles metástasis y similares. Los expertos en la técnica de la radioterapia pueden determinar fácilmente la dosificación y el método de administración para cualquier tumor particular mediante referencia a Hall, E. J., Radiobiology for the Radiobiologist, 5ª edición, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, PA, 2000; Gunderson, L. L. y Tepper J. E., eds., Clinical Radiation Oncology, Churchill Livingstone, Londres, Inglaterra, 2000; y Grosch, D. S.,

Biological Effects of Radiation, Segunda edición, Academic Press, San Francisco, CA, 1980.

El término "radioterapia", El término "radioterapia", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la administración de un agente radioterapéutico a un paciente que lo necesite

Los pacientes que pueden tratarse con un compuesto de la invención o un compuesto de la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales de acuerdo con los métodos de la presente invención incluyen mamíferos, por ejemplo, seres humanos, aunque la invención no pretende estar limitada a estos. Otros pacientes incluyen animales veterinarios (vacas, ovejas, cerdos, caballos, perros, gatos y similares).

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 la mejora de uno o más síntomas de un trastorno o afección, o prevenir la aparición o el avance de un trastorno o condición o provocar una regresión o curación del trastorno o condición.

En ciertas realizaciones de la invención, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención administrada a un paciente que tiene cáncer que disminuye la tasa 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 de dicho paciente en, al menos aproximadamente, un 5 % o más, por ejemplo, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 45 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 55 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 65 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 75 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 85 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 95 % o al menos aproximadamente un 100 %, o más.

En realizaciones adicionales, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales administrados a un paciente que tiene cáncer que disminuye la tasa 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 de dicho paciente en, al menos aproximadamente, un 5 % o más, por ejemplo, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 45 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 55 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 65 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 75 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 85 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 95 % o al menos aproximadamente un 100 %, o más.

Los términos "sensibiliza" y "sensibilizar", tal como se usa en el presente documento, se refieren a hacer que, mediante la administración de un compuesto de la invención, un paciente o una célula dentro de un paciente sea más susceptible o más sensible a los efectos biológicos (por ejemplo, estimulación o retraso de un aspecto de la función celular, incluyendo, aunque no de forma limitativa, crecimiento celular, proliferación, invasión, angiogénesis o apoptosis) de uno o más agentes terapéuticos adicionales. El efecto sensibilizante de un compuesto de la invención sobre una célula diana puede medirse como la diferencia en el efecto biológico pretendido (por ejemplo, estimulación o retraso de un aspecto de la función celular, incluyendo, aunque no de forma limitativa, crecimiento celular, proliferación, invasión, angiogénesis o apoptosis) observada tras la administración de un segundo agente terapéutico con y sin administración de un compuesto de la invención. La respuesta de la célula sensibilizada puede incrementarse en al menos aproximadamente un 5 % o más, por ejemplo, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 100 %, al menos aproximadamente un 150 %, al menos aproximadamente un 200 %, al menos aproximadamente un 350 %, al menos aproximadamente un 300 %, al menos aproximadamente un 350 %, al menos aproximadamente un 400 %, al menos aproximadamente un 450 % o al menos aproximadamente un 500 %, o más sobre la respuesta en ausencia de un compuesto de la invención.

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 se rija por las limitaciones habituales del crecimiento normal, tales como, pero sin limitarse a, cáncer. Entre los ejemplos no limitativos de enfermedades hiperproliferativas se incluyen psoriasis, reestenosis, cánceres, tumores, neoplasias, linfomas y similares. Se dice que una neoplasia es benigna si no sufre invasión o metástasis y es maligna si hace cualquiera de estas. Una célula "metastásica" significa que la célula puede invadir y destruir las estructuras adyacentes del cuerpo. La hiperplasia es una forma de proliferación celular que implica un incremento en el número de células en un tejido u órgano, sin una alteración significativa de la estructura o función. La metaplasia es una forma de crecimiento celular controlado en el que un tipo de células completamente diferenciadas se sustituye por otro tipo de células

diferenciadas.

El término "cáncer", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier cáncer conocido, y puede incluir, pero sin limitaciones, los siguientes: leucemias tales como leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemias mielocíticas agudas, tales como leucemia mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucémica, y síndrome mielodisplásico; leucemias crónicas, tales como leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia linfocítica crónica y leucemia de células pilosas; policitemia vera; linfomas tales como la enfermedad de Hodgkin y la enfermedad no Hodgkin; mielomas múltiples, tales como mieloma múltiple indolente, mieloma no secretor, mieloma osteosclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma solitario y plasmocitoma extramedular; macroglobulinemia de Waldenstrom; gammapatía monoclonal de significado indeterminado; gammapatía monoclonal benigna; enfermedad de la cadena pesada; sarcomas óseos y de tejido conectivo, tales como sarcoma óseo, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor maligno de células gigantes, fibrosarcoma óseo, cordoma, sarcoma del periostio, sarcomas de tejidos blandos, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomioma, liposarcoma, linfangiosarcoma, neurilemoma, rhabdomyosarcoma y sarcoma sinovial; tumores cerebrales, tales como glioma, astrocitoma, glioma del tallo cerebral, ependimoma, oligodendroglioma, tumor no glial, neurinoma acústico, craneofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma y linfoma cerebral primario; cánceres de mama, tales como adenocarcinoma, carcinoma lobular (de células pequeñas), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular, cáncer de mama mucinoso, cáncer de mama tubular, cáncer de mama papilar, enfermedad de Paget de la mama y cáncer de mama inflamatorio; cánceres suprarrenales, tales como feocromocitoma y carcinoma adrenocortical; cánceres de tiroides, tales como cáncer de tiroides papilar o folicular, cáncer de tiroides medular y cáncer de tiroides anaplásico; cánceres pancreáticos, tales como insulinooma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, tumor secretor de somatostatina y tumor de células de los islotes o carcinoide; cánceres hipofisarios, tales como tumor secretor de prolactina y acromegalia; cánceres oculares, tales como melanoma ocular, melanoma del iris, melanoma coroideo y melanoma del cuerpo ciliar, y retinoblastoma; cánceres vaginales, tales como carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y melanoma; cánceres vulvares, tales como carcinoma de células escamosas, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de células basales, sarcoma y enfermedad de Paget de los genitales; cánceres cervicales, tales como carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma; cánceres uterinos, tales como carcinoma endometrial y sarcoma uterino; cánceres ováricos, tales como carcinoma epitelial ovárico, tumor límite epitelial ovárico, tumor de células germinales y tumor estromal; cánceres esofágicos, tales como cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma cístico adenoide, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmacitoma, carcinoma verrucoso y carcinoma de células de avena (células pequeñas); cánceres de estómago, tales como adenocarcinoma, hongo (polipoide), ulceración, de diseminación superficial, de diseminación difusa, linfoma maligno, liposarcoma, fibrosarcoma y carcinosarcoma; cánceres de colon; cánceres rectales; cánceres hepáticos, tales como carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma, cánceres de vesícula biliar, tales como adenocarcinoma; colangiocarcinomas, tales como papilar, nodular y difuso; cánceres de pulmón, tales como cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y cáncer de pulmón microcítico; cánceres testiculares, tales como tumor germinal, seminoma, anaplásico, clásico (típico), espermatocítico, no seminoma, carcinoma embrionario, carcinoma teratoma y coriocarcinoma (tumor del saco vitelino), cánceres de próstata, tales como adenocarcinoma, leiomioma y rhabdomyosarcoma; cánceres de pene; cánceres orales, tales como carcinoma de células escamosas; cánceres basales; cánceres de las glándulas salivales, tales como adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoidquístico; cánceres de la faringe, tales como cáncer de células escamosas y verrugoso; cánceres de piel, tales como carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma, melanoma de diseminación superficial, melanoma nodular, melanoma maligno lentigo, melanoma acral lentiginoso; cánceres de cabeza y cuello; cánceres renales, tales como cáncer de células renales, adenocarcinoma, hipernefoma, fibrosarcoma, cáncer de células de transición (pelvis renal y/u uréter); tumor de Wilms; y cánceres de vejiga, tales como carcinoma de células de transición, cáncer de células escamosas, adenocarcinoma y carcinosarcoma. Además, los cánceres que se pueden tratar mediante los métodos y composiciones de la presente invención incluyen, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar y adenocarcinoma papilar. Véase Fishman et al., 1985, *Medicine*, 2ª Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia, PA y Murphy et al., 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Nueva York, NY, para una revisión de tales trastornos.

El crecimiento patológico de las células linfoides activadas a menudo da lugar a un trastorno autoinmune o a una afección inflamatoria crónica. La expresión "trastorno autoinmune" tal como se usan en el presente documento 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. Entre los ejemplos no limitantes de trastornos autoinmunes se incluyen anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad de Berger o nefropatía de IgA, celiacía, síndrome de fatiga crónica, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, fibromialgia, enfermedad del injerto contra el huésped, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopenia idiopática, liquen plano, esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis, fiebre reumática, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo 1, colitis ulcerosa, vitiligo, y similares.

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 usa en el presente documento, se refieren a una disminución de la aparición de células patológicas (por ejemplo, células hiperproliferativas o neoplásicas) en un animal, por ejemplo, un ser humano. 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.

El término "sinérgico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un efecto terapéutico obtenido cuando un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran juntos (por ejemplo, al mismo tiempo o uno después del otro) que es mayor que el efecto aditivo de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales cuando se administran individualmente. El efecto sinérgico permite administrar dosis más bajas de un compuesto de la invención y/o agentes terapéuticos adicionales y/o proporcionar una mayor eficacia a las mismas dosis. El efecto sinérgico obtenido puede ser al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 100 %, al menos aproximadamente un 125 %, al menos aproximadamente un 150 %, al menos aproximadamente un 175 %, al menos aproximadamente un 200 %, al menos aproximadamente un 250 %, al menos aproximadamente un 300 %, al menos aproximadamente un 350 %, al menos aproximadamente 400 %, o al menos aproximadamente 500 % más que el efecto aditivo de un compuesto de la invención y el agente o agentes terapéuticos adicionales cuando se administran individualmente. Por ejemplo, con respecto al tratamiento del cáncer, el efecto sinérgico puede ser una disminución en la tasa de crecimiento tumoral, una disminución en la masa tumoral, una disminución en el número de metástasis, un aumento en el tiempo hasta la progresión del tumor o un aumento en el tiempo de supervivencia.

Los términos "coadministración" o "coadministrar" tal como se utilizan en el presente documento se refieren a la administración simultánea de un compuesto de la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, ya sea como una composición farmacéutica única o composiciones farmacéuticas separadas. Como composiciones farmacéuticas separadas, un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden coadministrarse al paciente en una o más de las siguientes condiciones: a diferentes periodicidades, a diferentes duraciones, a diferentes concentraciones, por diferentes vías de administración, etc. Por tanto, los términos "coadministración" o "coadministrar" también se refieren a la administración de un compuesto de la invención antes o después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 o 18 horas, 1,2, 3, 4, 5 o 6 días, 1,2, 3 o 4 semanas antes o después del segundo agente o agentes terapéuticos. En una realización, un compuesto de la invención y el uno o más agentes terapéuticos se administran simultáneamente pero en diferentes pautas

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" abarca cualquiera de los vehículos, tampones y excipientes farmacéuticos estándar, incluyendo solución salina tamponada con fosfato, agua y emulsiones (tales como una emulsión de aceite/agua o de agua/aceite) y diversos tipos de agentes humectantes y/o adyuvantes. Los vehículos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19<sup>a</sup> ed. 1995. Los vehículos farmacéuticos preferentes dependen del modo de administración deseado del agente activo. Los modos típicos de administración se describen a continuación.

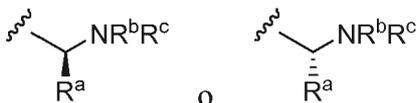
El término "alquilo" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada saturado que tiene de uno a cincuenta carbonos o el número de carbonos designado (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> significa de 1 a 50 carbonos). En determinadas realizaciones, el alquilo es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Los grupos alquilo ejemplares no limitativos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, isohexilo, *n*-heptilo, 4,4-dimetilpentilo, *n*-octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo y similares. Los grupos alquilo adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

La expresión "alquilo" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo, significa que el alquilo como se ha definido anteriormente tiene de 1 a 6 carbonos, es decir, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Los grupos alquilo inferior ejemplares no limitativos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *n*-hexilo, y similares. Los grupos alquilo inferior adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

La expresión "alquilo opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo, significa que el alquilo como se ha definido anteriormente está, ya sea, sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, es decir, -OH, nitro, es decir, -NO<sub>2</sub>, ciano, es decir, -CN, halo, amino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo

opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido o sulfonamido. En una realización similar, el alquilo opcionalmente sustituido está sin sustituir. En otra realización similar, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con un sustituyente. En otra realización similar, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con dos sustituyentes. En otra realización similar, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con tres sustituyentes. En determinadas realizaciones de este tipo, el sustituyente o sustituyentes se seleccionan entre hidroxilo, es decir, un hidroxialquilo; halo, es decir, un haloalquilo; o arilo opcionalmente sustituido, es decir, un aralquilo. En determinadas realizaciones de este tipo, el alquilo opcionalmente sustituido es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, es decir, un alquilo inferior opcionalmente sustituido. Ejemplos no limitativos de grupos alquilo opcionalmente sustituidos incluyen, aunque no de forma limitativa, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, trifluorometilo, bencilo, feniletilo, (4-fluorofenil)etilo, fenilpropilo, difenilmetilo (es decir, Ph<sub>2</sub>CH-), difeniletilo (es decir, Ph<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-) y similares. Los grupos alquilo opcionalmente sustituidos adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia.

El término "alquilamino" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un alquilo opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente que tiene un sustituyente amino. En determinadas realizaciones, el alquilamino se representa por la fórmula -CH(R<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, donde R<sup>a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> que tienen los significados como se define a continuación. El grupo alquilamino representado por la fórmula -CH(R<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> tiene un átomo de carbono asimétrico cuando R<sup>a</sup> no es hidrógeno. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, el alquilamino es o el estereoisómero R o el S y se representa por las fórmulas:

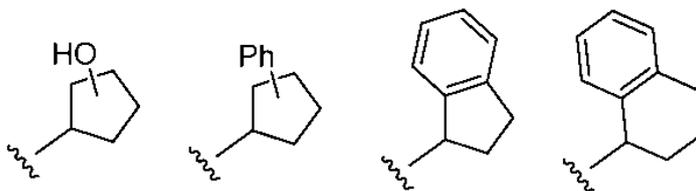


Los grupos alquiloamino ejemplares no limitativos incluyen, aunque no de forma limitativa, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(H)CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)N(H)CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(H)CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)N(H)CH<sub>3</sub>, -CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]N(H)CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>Ph)N(H)CH<sub>3</sub> y similares. Los grupos alquilamino adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

El término "alquilenio" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un radical alquilo opcionalmente sustituido divalente, como se ejemplifica por la fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, donde s es de 2 a aproximadamente 50. Los grupos alquilenio ejemplares no limitativos incluyen, pero sin limitación, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>- y similares. Los grupos alquilenio adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a grupos de hidrocarburo cíclicos, saturados y parcialmente insaturados (que contiene uno o dos dobles enlaces) que contienen de uno a tres anillos que tienen de tres a doce átomos de carbono (es decir, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) o el número de carbonos designado. En una realización similar, el cicloalquilo tiene un anillo. En otra realización similar, el cicloalquilo es un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>. Los grupos cicloalquilo ejemplares no limitantes incluyen, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, decalina, adamantilo y similares. Los grupos cicloalquilo adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

La expresión "cicloalquilo opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo, significa que el cicloalquilo como se ha definido anteriormente está, ya sea, sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilenio opcionalmente sustituido, alquilenio opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido o sulfonamido. La expresión "cicloalquilo opcionalmente sustituido" también significa que el cicloalquilo como se ha definido anteriormente puede condensarse a un arilo opcionalmente sustituido. Ejemplos no limitativos de grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos incluyen:



y similares. Los grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos adecuados adicionales para su uso de acuerdo con este aspecto de la invención serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

El término "alqueno" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno, dos, tres o más dobles enlace carbono-carbono. La estereoquímica de cada uno de los dobles enlaces carbono-carbono es independientemente *cis* o *trans*. En una realización, el alqueno tiene un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alqueno ejemplares no limitativos incluyen  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$  y similares. Los grupos alqueno adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

La expresión "alqueno opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo, significa que el alqueno como se ha definido anteriormente está, ya sea, sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido o sulfonamido. Ejemplos no limitativos de grupos alqueno opcionalmente sustituidos incluyen  $-\text{CH}=\text{CHPh}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$  y similares. Los grupos alqueno opcionalmente sustituidos adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

El término "alqueno" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un radical alqueno opcionalmente sustituido divalente, como se ejemplifica por la fórmula  $-(\text{CH}_2)_t-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_u-$ , donde t y u son independientemente de 1 a aproximadamente 25. Los grupos alqueno ejemplares no limitativos incluyen  $-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-$  y similares. Los grupos alqueno opcionalmente sustituidos adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

El término "alquino" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno, dos, tres o más triples enlaces. En una realización, el alquino tiene un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquino ejemplares no limitativos incluyen  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ . Los grupos alquino adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

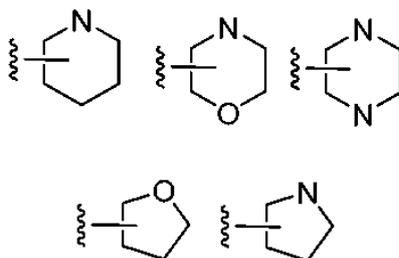
La expresión "alquino opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo, significa que el alquino como se ha definido anteriormente está, ya sea, sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido o sulfonamido. Ejemplos no limitativos de grupos alqueno opcionalmente sustituidos incluyen  $-\text{C}\equiv\text{CPh}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CPh}$  y similares. Los grupos alquino opcionalmente sustituidos adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

El término "alquino" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un radical alquino opcionalmente sustituido divalente, se ejemplifica por la fórmula  $-(\text{CH}_2)_t-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_u-$ , donde t y u son independientemente de 1 a aproximadamente 25. Los grupos alqueno ejemplares no limitativos incluyen  $-(\text{CH}_2)_4-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_4-$  y similares. Los grupos alquino adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

El término "arilo", como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo, se refiere a sistemas de anillos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que tienen de seis a catorce átomos de carbono (es decir, arilo  $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ ) tal como fenilo (abreviado como Ph), 1-naftilo y 2-naftilo y similares. Los grupos arilo adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

La expresión "arilo opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo significa que el arilo como se ha definido anteriormente está, ya sea, sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido o sulfonamido. En una realización similar, el arilo opcionalmente sustituido es un fenilo opcionalmente sustituido, que en ciertas realizaciones tiene cuatro sustituyentes, tres sustituyentes, dos sustituyentes o un sustituyente. Los grupos arilo sustituidos ejemplares no limitativos incluyen, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-fluorfenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorfenilo, 3-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorfenilo, 4-clorofenilo, 2,6-di-fluorfenilo, 2,6-di-clorofenilo, 2-metilo, 3-metoxifenilo, 2-etilo, 3-metoxifenilo, 3,4-di-metoxifenilo, 3,5-di-fluorfenilo, 3,5-di-metilfenilo y 3,5-dimetoxi, 4-metilfenilo y similares. Como se usa en el presente documento, la expresión "arilo opcionalmente sustituido arilo" también pretende incluir grupos que tienen anillos cicloalquilo opcionalmente sustituidos condensados y heterociclo opcionalmente sustituidos condensados. Los ejemplos no limitativos incluyen:

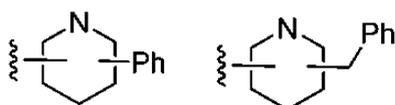




5 y similares. Los grupos heterociclo adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

La expresión "heterociclo opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo significa que el heterociclo como se ha definido anteriormente está, ya sea, sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes que normalmente se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido o sulfonamido. La sustitución puede producirse en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Los grupos heterociclo sustituidos ejemplares no limitativos incluyen:

15



10 y similares. En determinadas realizaciones de la invención, un heterociclo opcionalmente sustituido puede condensarse a un grupo arilo para proporcionar un arilo opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. Los grupos heterociclo opcionalmente sustituidos adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

25 El término "alcoxi" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido o alquino opcionalmente sustituido unido a un átomo de oxígeno terminal. Los grupos alcoxi ejemplares no limitativos incluyen, metoxi, *tert*-butoxi,  $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  y similares. Los grupos alcoxi adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

30 El término "ariloxi" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un arilo opcionalmente sustituido unido a un átomo de oxígeno terminal. Los grupos ariloxi ejemplares no limitativos incluyen, fenoxi y similares. Los grupos ariloxi adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

35 El término "aralquilo" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un aralquilo unido a un átomo de oxígeno terminal. Los grupos aralquilo ejemplares no limitativos incluyen, benciloxi y similares. Los grupos aralquilo adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

40 El término "alquiltio" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un haloalquilo, aralquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido o alquino opcionalmente sustituido unido a un átomo de azufre terminal. Los grupos alquilo ejemplares no limitativos incluyen  $-\text{SCH}_3$  y similares. Los grupos alquiltio adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

45 El término "halo" o "halógeno" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones de la presente invención, el halo es flúor o cloro.

50 El término "amino" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un radical de fórmula  $-\text{NR}^b\text{R}^c$  donde  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  son independientemente hidrógeno, haloalquilo, aralquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido de cuatro a siete miembros. Los grupos amino ejemplares no limitativos incluyen,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{Ph}$  y similares. Los grupos amino adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

55 El término "carboxamido" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un

radical de fórmula -CO-amino. Los grupos carboxamido ejemplares no limitantes incluyen -CONH<sub>2</sub>, -CON(H)CH<sub>3</sub>, -CON(H)Ph, -CON(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CON(H)CHPh<sub>2</sub> y similares. Los grupos carboxamido adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

5 El término "sulfonamido" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un radical de fórmula -SO<sub>2</sub>-amino. Los grupos sulfonamido ejemplares no limitantes incluyen -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(H)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(H)Ph y similares. Los grupos carboxamido adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

10 En la presente invención, un enlazador usa para adherir dos compuestos miméticos Smac conformacionalmente restringidos en una estructura bivalente. Por lo tanto, el término "enlazador" como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a cualquier radical divalente que conecta U y U' en las Fórmulas I-III. En algunas realizaciones, el enlazador es una cadena contigua de entre 5 y 50 átomos. El enlazador normalmente tiene una longitud aproximadamente 5 ángstroms a aproximadamente 100 ángstroms, por ejemplo, de aproximadamente 10 ángstroms a aproximadamente 50 ángstroms, usando longitudes y ángulos de unión convencionales. El enlazador puede ser cualquiera de los muchos enlazadores homobifuncionales y heterobifuncionales conocidos. Véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos n.º 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 y la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2008/0089896.

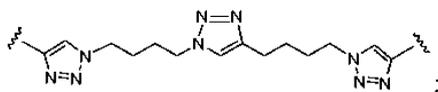
20 En determinadas realizaciones, el enlazador es un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno. En una realización particular, el enlazador es un grupo alquileo.

25 En determinadas realizaciones, el enlazador es un grupo alquileo en el que una o más unidades -CH<sub>2</sub>- del alquileo se reemplazan opcional e independientemente con -CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>-, -O-, -S-, -N(R<sup>f</sup>)-, C=O, S=O, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, siempre que se genere un radical divalente estable, donde R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, carboxamido y sulfonamido, o R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> tomados junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros; y R<sup>f</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-CS-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- y similares. Los grupos adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

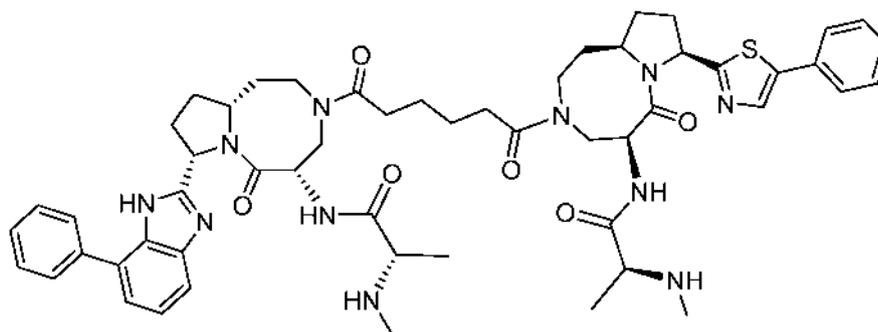
40 En determinadas realizaciones, el enlazador se representa por las fórmulas: -CO-alquileo-CO-, -CO-alquenileno-CO- o -CO-alquinileno-CO-. En una realización particular, el enlazador es -CO-alquileo-CO-. Los grupos -CO-alquileo-CO- ejemplares incluyen, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>17</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>19</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>20</sub>-CO- y similares. Los grupos -CO-alquileo-CO- adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente.

50 En determinadas realizaciones, el enlazador se representa por la fórmula -CO-alquileo-CO- donde una o más unidades -CH<sub>2</sub>- del alquileo se reemplazan opcional e independientemente con -CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>-, -O-, -S-, -N(R<sup>f</sup>)-, C=O, S=O, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, siempre que se genere un radical divalente estable, donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> tienen los significados descritos anteriormente. Los ejemplos no limitativos incluyen, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-CS-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CO-. En una realización, el enlazador se representa por la fórmula -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-CO- donde v y w son independientemente 1-20. Los ejemplos no limitativos incluyen, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CO- y similares. Los grupos -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-CO- adecuados adicionales serán familiares para los expertos en la materia pertinente. En una realización, v y w son independientemente 4-10.

60 En determinadas realizaciones, el enlazador se selecciona entre el grupo que consiste en:







El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento, incluye el número mencionado  $\pm 10\%$ . Por lo tanto, "aproximadamente 10" significa de 9 a 11, inclusive.

5

#### Visión general

Generalmente se acepta que la incapacidad de las células cancerosas o sus células de soporte para sufrir apoptosis en respuesta a lesiones genéticas o a una exposición a inductores de la apoptosis (tales como agentes quimioterapéuticos y radiación) es un factor principal en el inicio y progresión del cáncer. Se cree que la inducción de la apoptosis en células cancerosas o sus células de soporte (por ejemplo, células neovasculares en la vasculatura tumoral) es un mecanismo de acción universal para casi todos los fármacos terapéuticos o terapias de radiación eficaces disponibles en el mercado o en la práctica en la actualidad. Una de las razones de la incapacidad de una célula para sufrir apoptosis es el aumento de la expresión y la acumulación de IAP.

15

La presente invención contempla que la exposición de animales que padecen cáncer u otros trastornos o enfermedades hiperproliferativas asociadas a la alteración de la regulación de la apoptosis a cantidades terapéuticamente eficaces de fármaco(s) (por ejemplo, moléculas pequeñas) que inhiben la función o las funciones de las IAP destruirá las células enfermas o células de soporte de forma directa (las células cuya supervivencia continua depende de la hiperactividad o sobreexpresión de IAP) y/o hacen que dichas células, como población, sean más susceptibles a la actividad inductora de muerte celular de fármacos terapéuticos o terapias de radiación, contra el cáncer. La presente invención contempla que los inhibidores de las 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.

25

La presente invención contempla también que el tratamiento de los animales que sufren de enfermedades asociadas a células endoteliales (por ejemplo, angiogénesis tumoral, retinopatías y aterosclerosis) con cantidades terapéuticamente eficaces de fármaco(s) (por ejemplo, moléculas pequeñas) que inhiben la función o funciones de IAP (por ejemplo, cIAP-1) puede prevenir o inhibir la angiogénesis y alterar la homeostasis del vaso sanguíneo durante el desarrollo vascular en afecciones patológicas. Trastornos concretos que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen degeneración macular, artritis reumatoide, psoriasis, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, rubeosis, síndrome de Osler-Webber, angiogénesis miocárdica, neovascularización de la placa, telangiectasia, articulaciones hemofílicas, angiofibroma, granulación de heridas, adherencias intestinales, aterosclerosis, esclerodermia y cicatrices hipertróficas.

40

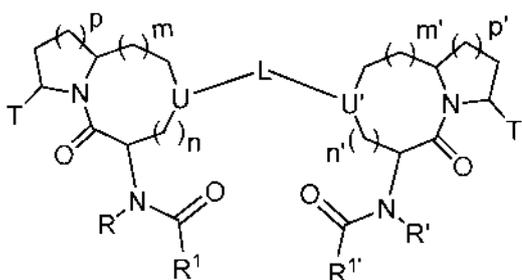
Los solicitantes han descubierto que ciertos miméticos Smac diazo bicíclicos bivalentes que tienen sustitución de heteroarilo en la presentación de armazón bicíclico muestran potencia *in vitro* en las líneas celulares de cáncer. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la invención sean útiles para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades que responden a la inducción de muerte celular apoptótica tal como cáncer.

45

#### Compuestos de la invención

En una realización particular, los inhibidores de IAPs de la presente invención son miméticos de Smac diazo bicíclicos bivalentes que tienen la Fórmula I:

50



I

donde:

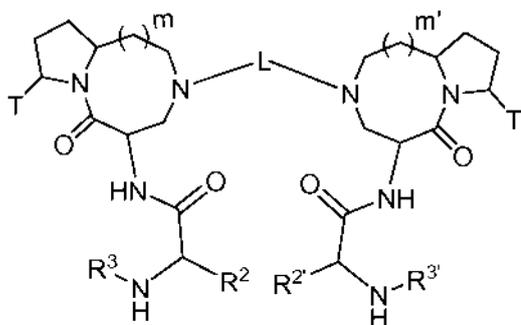
- 5 R y R' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;  
 R<sup>1</sup> y R<sup>1'</sup> son independientemente alquilamino;  
 T y T' son independientemente heteroarilo opcionalmente sustituido;  
 U y U' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en CH y N; m y m' son  
 10 independientemente 0-3;  
 n y n' son independientemente 1-3;  
 p y p' son independientemente 1-2; y  
 L es un enlazador;
- 15 o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otras realizaciones, los miméticos de Smac diazo bicíclico bivalentes son compuestos de Fórmula I donde R y R' son hidrógeno; m y m' son 1 o 2; y n, n', p y p' son 1. En otra realización, U es CH. Aún en otra realización, U es N.

- 20 En una realización, R, R<sup>1</sup>, T, U, m y p son los mismo como R', R<sup>1'</sup>, T', U', m' y p', respectivamente (es decir, el compuesto es simétrico). En otra realización, al menos uno de R, R<sup>1</sup>, T, U, m y p son diferentes, entonces R', R<sup>1'</sup>, T', U', m' y p', respectivamente (es decir, el compuesto es asimétrico).

En otra realización particular, los miméticos de Smac diazo bicíclicos bivalentes son compuestos de Fórmula II:

25



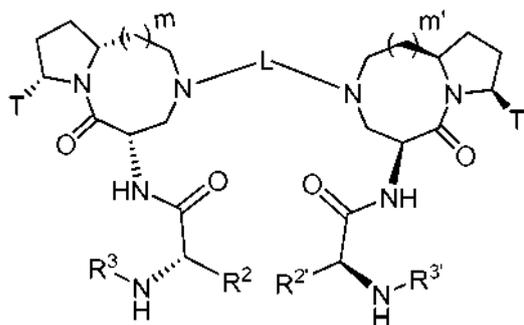
II

donde:

- 30 m y m' son 1 o 2;  
 R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son independientemente alquilo inferior opcionalmente sustituido;  
 R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido; y  
 T, T' y L tienen los significados como se han descrito anteriormente para la Fórmula I;
- 35 o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 En una realización, los miméticos de Smac diazo bicíclicos bivalentes son compuestos de Fórmula II donde R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido. En una realización adicional, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización adicional, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> son metilo. En otra realización, m y m' son 1.

En otra realización particular, los miméticos de Smac diazo bicíclicos bivalentes son compuestos de Fórmula III:



## III

donde  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $m$ ,  $m'$ ,  $T$ ,  $T'$  y  $L$  tienen los significados como se han descrito anteriormente para la Fórmula II; o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

En una realización, los miméticos de Smac diazo bicíclicos bivalentes son compuestos de Fórmula III donde  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  son independientemente alquilo  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido. En una realización adicional,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  son independientemente alquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una realización adicional,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  son metilo. En otra realización,  $m$  y  $m'$  son 1.

10

En otra realización particular, los miméticos de Smac son compuestos de Fórmula I-III donde  $L$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-(CH_2)_q-$  y  $-\text{CO}-(CH_2)_r-\text{CO}-$ ; donde  $q$  es 2-50,  $r$  es 1-50, y uno o más grupos  $-\text{CH}_2-$  pueden reemplazarse opcional e independientemente con  $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{S}=\text{O}$ , heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, siempre que se genere un radical divalente estable, donde  $\text{R}^{5a}$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi, ariloxi, arilalquiloxi, alquiltio, carboxamido y sulfonamido;  $\text{R}^{5b}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi, ariloxi, arilalquiloxi, alquiltio, carboxamido y sulfonamido; o  $\text{R}^{5a}$  y  $\text{R}^{5b}$  tomados junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros; y  $\text{R}^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

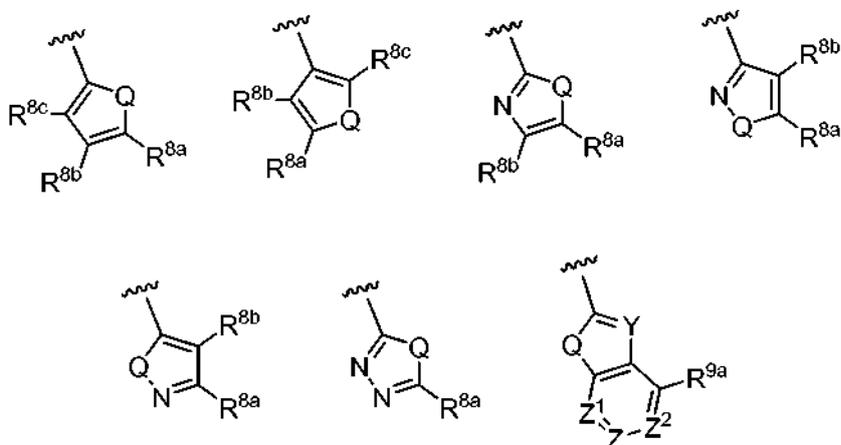
15

En una realización,  $L$  es  $-(CH_2)_q-$  y  $q$  es 2-20. En otra realización,  $L$  es  $-\text{CO}-(CH_2)_r-\text{CO}-$  y  $r$  es 1-20. En otra realización,  $L$  es  $-\text{CO}-(CH_2)_v-\text{O}-(CH_2)_w-\text{CO}-$  y  $v$  y  $w$  son independientemente 4-10.

20

En otra realización particular, los miméticos de Smac son compuestos de las Fórmulas I-III donde  $T$  y  $T'$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

25



30

35

$Q$  es O, S o  $\text{NR}^7$ ;

$\text{R}^7$  es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

40

$\text{R}^{8a}$ ,  $\text{R}^{8b}$  y  $\text{R}^{8c}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente

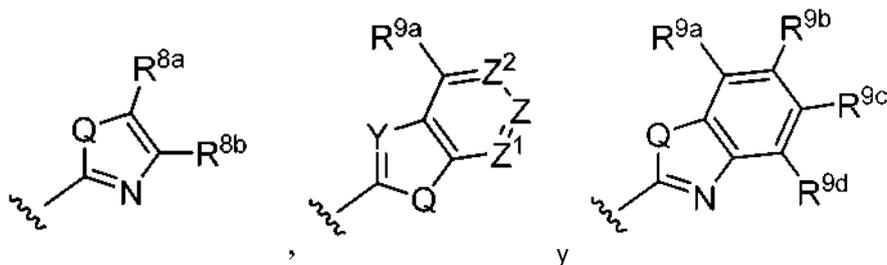
sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, carboxamido y sulfonamido;

$R^{9a}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, carboxamido y sulfonamido; Y es CH o N;

Z,  $Z^1$  y  $Z^2$  son independientemente  $CR^{9b}$  o N, donde al menos uno de Z,  $Z^1$  y  $Z^2$  es  $CR^{9b}$ ; y  $R^{9b}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, carboxamido y sulfonamido; o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

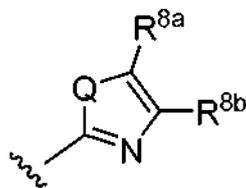
En una realización,  $R^{8a}$  es fenilo opcionalmente sustituido. En una realización,  $R^{9a}$  es fenilo opcionalmente sustituido. En una realización,  $R^{8b}$  y  $R^{8c}$  son hidrógeno. En una realización, Z,  $Z^1$  y  $Z^2$  son  $CR^{9b}$  y  $R^{9b}$  es hidrógeno. En una realización, al menos uno de Z,  $Z^1$  y  $Z^2$  es N.

En otra realización particular, los miméticos de Smac son compuestos de las Fórmulas I-III donde T y T' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:



donde Q, Y, Z,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{9a}$  y  $R^{9b}$  tienen los significados descritos anteriormente, y  $R^{9c}$  y  $R^{9d}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, carboxamido y sulfonamido; o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

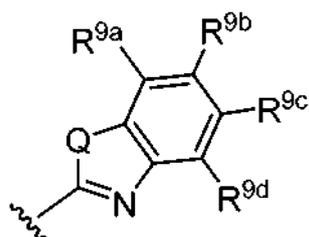
En otra realización particular, los miméticos de Smac son compuestos de las Fórmulas I-III donde T y T' son independientemente:



donde Q,  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  tienen los significados descritos anteriormente; o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización,  $R^{8a}$  es arilo opcionalmente sustituido o alquilo opcionalmente sustituido. En una realización,  $R^{8b}$  es hidrógeno. En otra realización,  $R^{8a}$  es arilo opcionalmente sustituido y  $R^{8b}$  es hidrógeno. En una realización, Q es S. En una realización, Q es O. En una realización, Q es  $NR^7$ . En una realización,  $R^7$  es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido. En otra realización  $R^7$  es hidrógeno. En una realización particular,  $R^{8a}$  es arilo opcionalmente sustituido,  $R^{8b}$  es hidrógeno y Q es S.

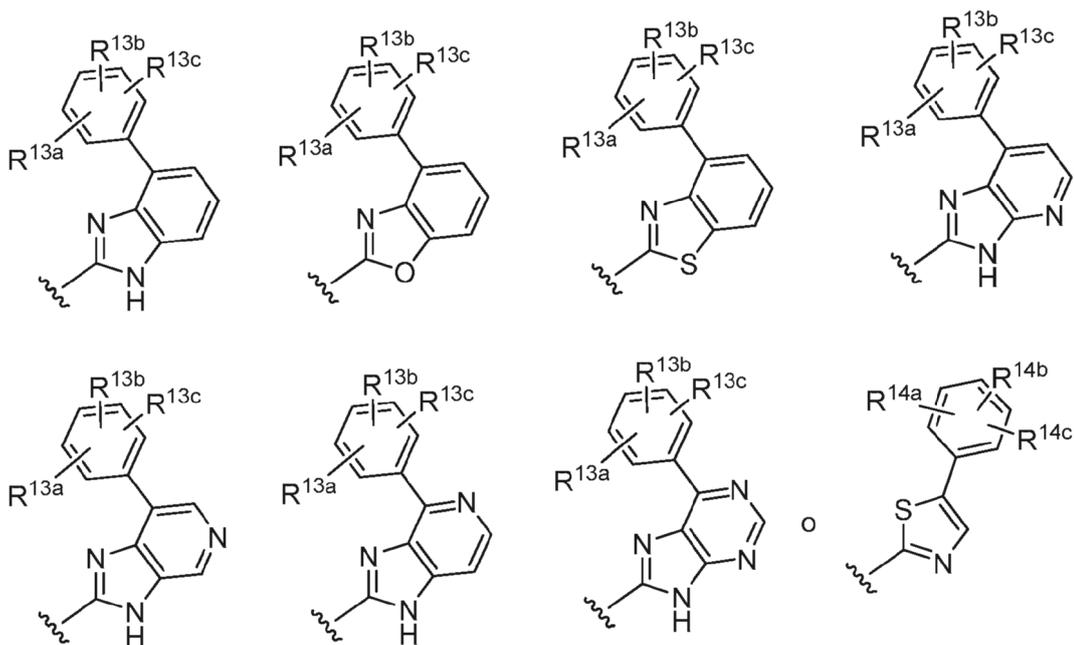
En otra realización particular, los miméticos de Smac son compuestos de las Fórmulas I-III donde T y T' son independientemente:



donde Q, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup>, R<sup>9c</sup> y R<sup>9d</sup> tienen los significados descritos anteriormente; o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En una realización, R<sup>9a</sup> es arilo opcionalmente sustituido o alquilo opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>9b</sup>, R<sup>9c</sup> y R<sup>9d</sup> son hidrógeno. En otra realización, R<sup>9a</sup> es arilo opcionalmente sustituido y R<sup>9b</sup>, R<sup>9c</sup> y R<sup>9d</sup> son hidrógeno. En una realización, R<sup>9d</sup> es arilo opcionalmente sustituido o alquilo opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup> y R<sup>9c</sup> son hidrógeno. En otra realización, R<sup>9d</sup> es arilo opcionalmente sustituido y R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup> y R<sup>9c</sup> son hidrógeno. En una realización, Q es S. En una realización, Q es O. En una realización, Q es NR<sup>7</sup>. En una realización, R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido. En otra realización, R<sup>7</sup> es hidrógeno. En una realización particular, R<sup>9a</sup> es arilo opcionalmente sustituido, R<sup>9b</sup>, R<sup>9c</sup> y R<sup>9d</sup> son hidrógeno y Q es NH.

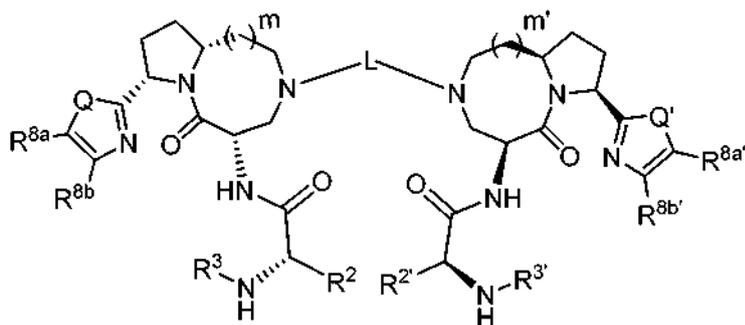
15 En otra realización particular, los miméticos de Smac son compuestos de las Fórmulas I-III donde T y T' son independientemente:



20 donde R<sup>13a</sup>, R<sup>13b</sup> y R<sup>13c</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, carboxamido y sulfonamido; y R<sup>14a</sup>, R<sup>14b</sup> y R<sup>14c</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo  
25 opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, carboxamido y sulfonamido.

30 En una realización, R<sup>13a</sup>, R<sup>13b</sup> y R<sup>13c</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y halo. En una realización, R<sup>14a</sup>, R<sup>14b</sup> y R<sup>14c</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y halo.

En otra realización particular, los miméticos de Smac divalentes con compuestos de Fórmula IV:



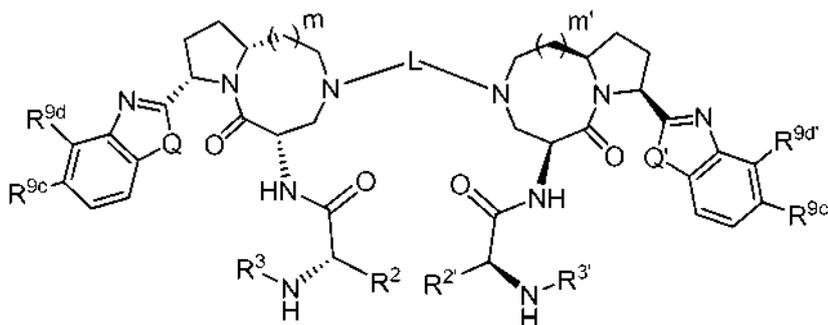
## IV

donde  $m$ ,  $m'$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  y  $L$  tienen los significados como se han descrito anteriormente para la Fórmula II;  $Q$ ,  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  tiene los significados como se han descrito anteriormente;  $Q'$  es O, S o  $NR^{7'}$ ,  $R^{7'}$  es hidrógeno, alquilo inferior  
 5 opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo  
 opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido y  $R^{8a'}$  y  $R^{8b'}$  se seleccionan independientemente  
 entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo  
 opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente  
 10 sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo,  
 amino, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, carboxamido y sulfonamido; o una sal o profármaco farmacéuticamente  
 aceptable del mismo.

En una realización,  $m$  es 2. En otra realización,  $m$  es 1. En una realización,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$  y  $R^{3'}$  son independientemente  
 15 alquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una realización,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$  y  $R^{3'}$  son metilo. En una realización,  $Q$  es S. En una realización,  $R^{8a}$  y  
 $R^{8a'}$  son independientemente arilo opcionalmente sustituido. En otra realización,  $R^{8b}$  y  $R^{8b'}$  son hidrógeno. En otra  
 realización,  $R^{8a}$  y  $R^{8a'}$  son arilo opcionalmente sustituidos y  $R^{8b}$  y  $R^{8b'}$  son hidrógeno.

En una realización,  $L$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-(CH_2)_q-$  y  $-\text{CO}-(CH_2)_r-\text{CO}-$ ; donde  $q$  es 2-50,  $r$  es  
 20 1-50, y uno o más grupos  $-\text{CH}_2-$  pueden reemplazarse opcional e independientemente con  $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  
 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)-$ , arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, siempre que se genere  
 un radical divalente estable, donde  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  y  $R^6$  tienen los significados como se han descrito anteriormente. En una  
 realización,  $L$  es  $-(CH_2)_q-$  y  $q$  es 2-20. En otra realización,  $L$  es  $-\text{CO}-(CH_2)_r-\text{CO}-$  y  $r$  es 1-20. En otra realización,  $L$  es  
 $-\text{CO}-(CH_2)_v-\text{O}-(CH_2)_w-\text{CO}-$  y  $v$  y  $w$  son independientemente 4-10.

25 En otra realización particular, los miméticos de Smac divalentes con compuestos de Fórmula V:



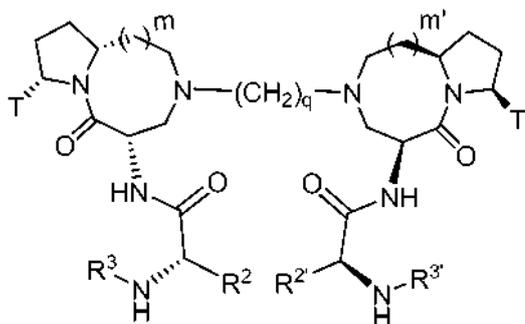
## V

donde  $m$ ,  $m'$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  y  $L$  tienen los significados como se han descrito anteriormente para la Fórmula II;  $Q$ ,  $R^{9d}$   
 30 y  $R^{9c}$  tienen los significados como se han descrito anteriormente;  $Q'$  es O, S o  $NR^{7'}$ ,  $R^{7'}$  es hidrógeno, alquilo inferior  
 opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo  
 opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido y  $R^{9d'}$  y  $R^{9c'}$  se seleccionan independientemente  
 35 entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo  
 opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente  
 sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo,  
 amino, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, carboxamido y sulfonamido; o una sal o profármaco farmacéuticamente  
 aceptable del mismo.

En una realización,  $m$  es 2. En otra realización,  $m$  es 1. En una realización,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$  y  $R^{3'}$  son independientemente  
 40 alquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una realización,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$  y  $R^{3'}$  son metilo. En una realización,  $Q$  es  $NR^7$ . En otra realización,  $R^7$   
 es hidrógeno. En una realización,  $R^{9d}$  y  $R^{9d'}$  son independientemente arilo opcionalmente sustituido o alquilo  
 opcionalmente sustituido. En otra realización,  $R^{9c}$  y  $R^{9c'}$  son hidrógeno. En otra realización,  $R^{9d}$  y  $R^{9d'}$  son arilo  
 opcionalmente sustituidos y  $R^{9c}$  y  $R^{9c'}$  son hidrógeno.

En una realización, L se selecciona entre el grupo que consiste en  $-(CH_2)_q-$  y  $-\text{CO}-(CH_2)_r-\text{CO}-$ ; donde q es 2-50, r es 1-50, y uno o más grupos  $-\text{CH}_2-$  pueden reemplazarse opcional e independientemente con  $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{S}=\text{O}$ , heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, siempre que se genere un radical divalente estable, donde  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{5b}$  y  $\text{R}^6$  tienen los significados como se han descrito anteriormente. En una realización, L es  $-(CH_2)_q-$  y q es 2-20. En otra realización, L es  $-\text{CO}-(CH_2)_r-\text{CO}-$  y r es 1-20. En otra realización, L es  $-\text{CO}-(CH_2)_v-\text{O}-(CH_2)_w-\text{CO}-$  y v y w son independientemente 4-10.

En otra realización particular, los miméticos de Smac diazo bicíclicos bivalentes son compuestos de Fórmula VI:

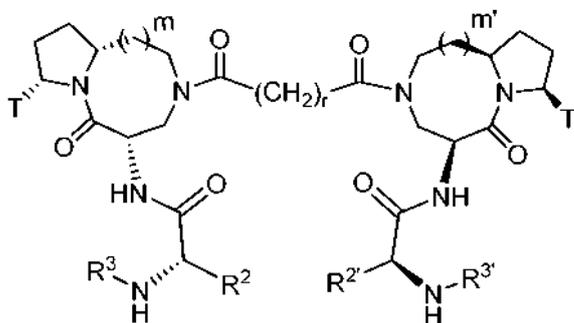


VI

donde m, m',  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^3$ , T y T' tienen los significados como se han descrito anteriormente para la Fórmula II; y q es 2-50; o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, q es 2-20. En una realización, q es 6-14. En una realización, q es 8-12.

En otra realización particular, los miméticos de Smac diazo bicíclicos bivalentes son compuestos de Fórmula VII:

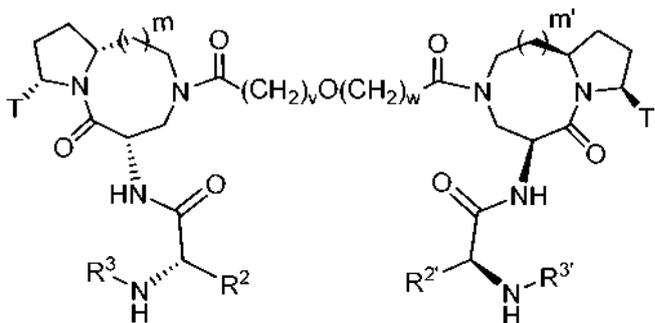


VII

donde m, m',  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^3$ , T y T' tienen los significados como se han descrito anteriormente para la Fórmula II; y r es 2-50; o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, r es 1-20. En una realización, r es 4-14. En una realización, r es 4-12.

En otra realización particular, los miméticos de Smac divalentes con compuestos de Fórmula VIII:



VIII

donde m, m',  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^3$ , T y T' tienen los significados como se han descrito anteriormente para la Fórmula II; y v y w son independientemente 1-20; o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

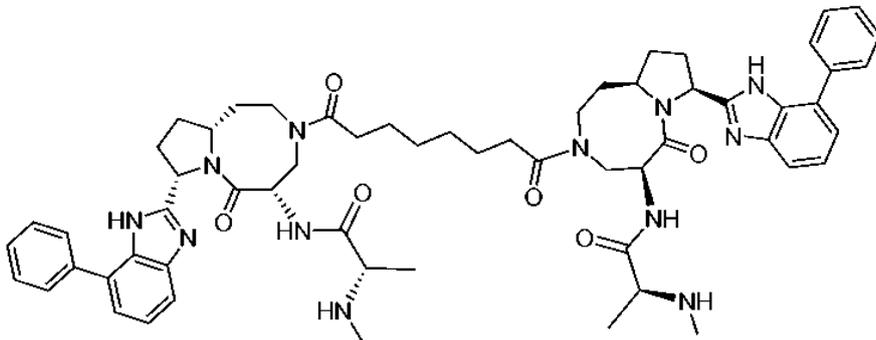
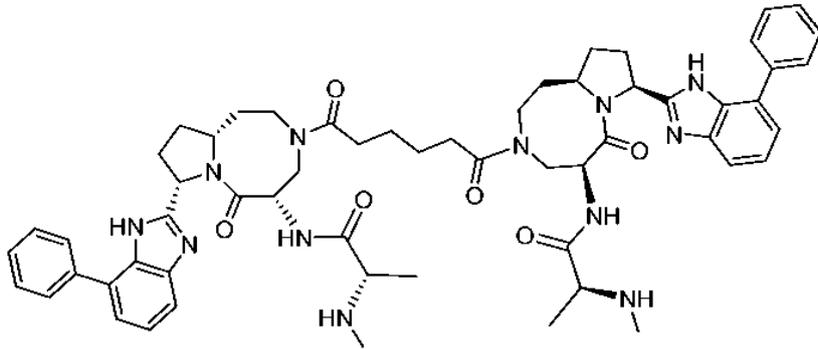
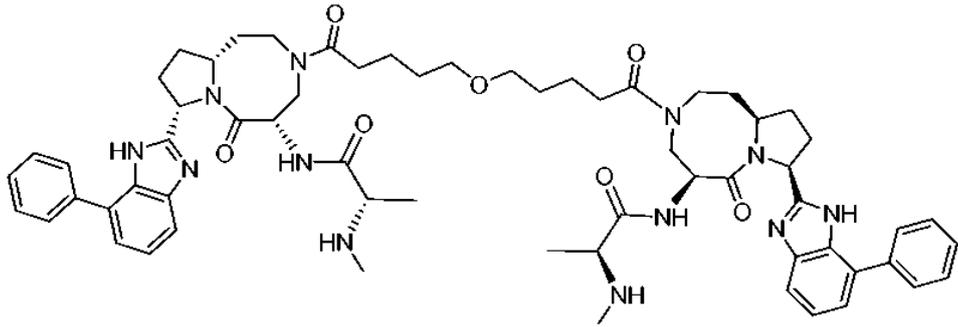
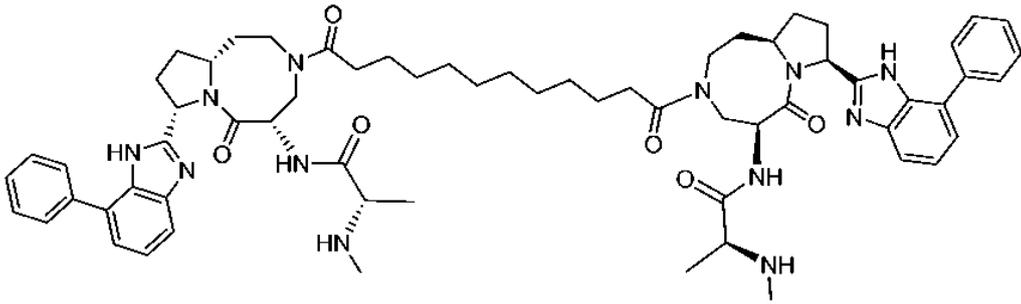
En una realización, v y w son independientemente 4-10.

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

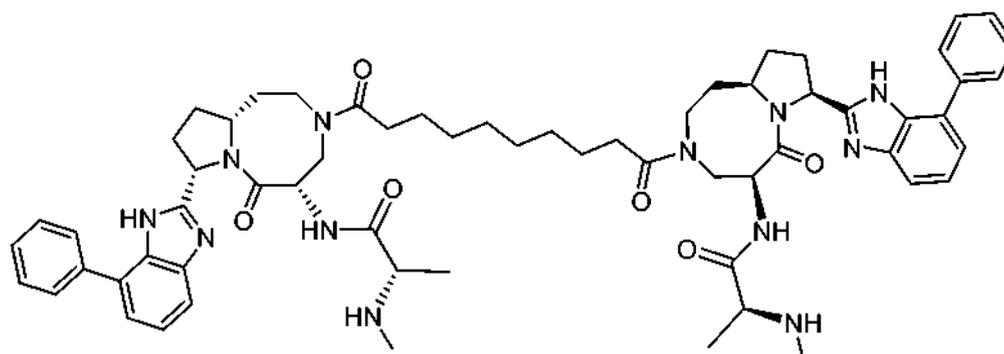
5 Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de estereoisómeros incluyendo isómeros ópticos. La invención incluye todos los estereoisómeros, tanto en forma de preparaciones de estereoisómeros individuales puros como en las preparaciones enriquecidas de cada uno, y ambas mezclas racémicas de tales estereoisómeros así como los enantiómeros individuales que pueden separarse según métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

10

En determinadas realizaciones de la invención, el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en:

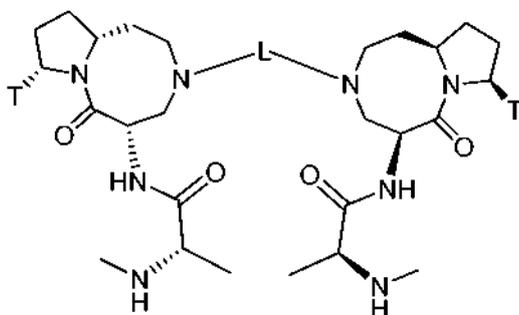


y



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

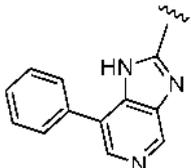
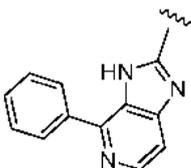
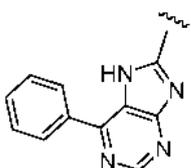
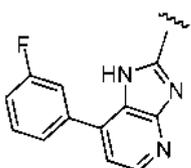
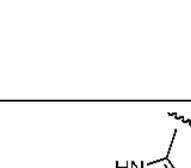
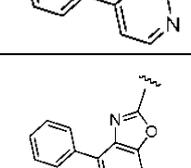
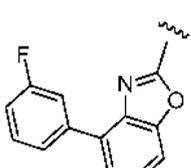
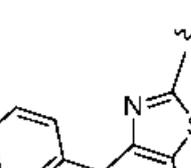
- 5 Los compuestos de la invención que tienen Fórmula III donde m es 1 y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son metilo, se proporcionan en la Tabla 2 (Compuestos n.º 1-80).

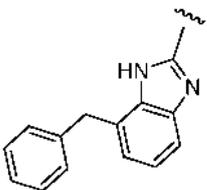
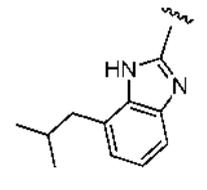
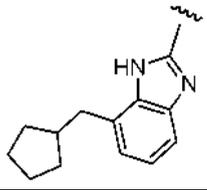
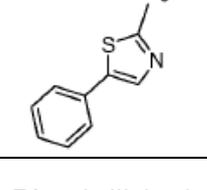


10

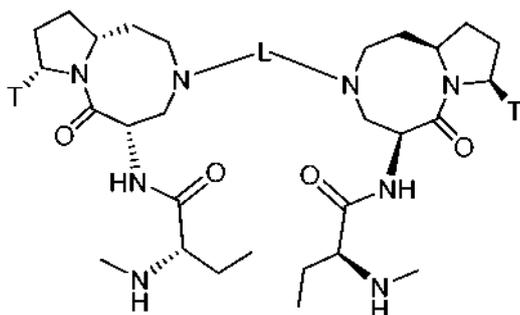
Tabla 2

Compuesto n.º	T y T'	L
1		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
2		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
3		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
4		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
5		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
6		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
7		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
8		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
9		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
10		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
11		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
12		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
13		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
14		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
15		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
16		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
17		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
18		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
19		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
20		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-

Compuesto n.º	TyT'	L
21		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
22		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
23		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
24		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
25		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
26		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
27		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
28		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
29		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
30		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
31		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
32		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
33		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
34		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
35		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
36		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
37		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
38		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
39		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
40		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
41		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
42		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
43		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
44		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
45		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
46		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
47		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
48		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
49		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
50		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
51		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
52		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
53		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
54		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
55		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
56		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
57		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
58		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
59		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
60		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-

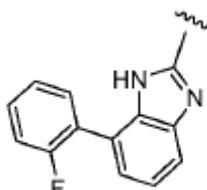
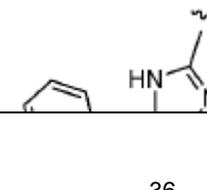
Compuesto n.º	T y T'	L
61		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
62		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
63		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
64		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
65		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
66		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
67		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
68		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
69		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
70		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
71		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
72		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
73		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
74		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
75		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
76		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
77		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
78		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
79		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
80		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-

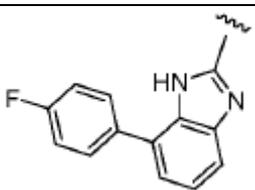
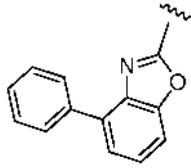
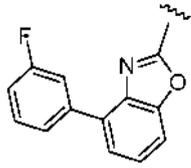
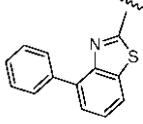
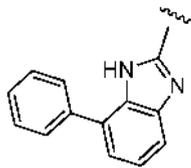
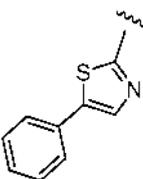
Los compuestos de la invención que tienen Fórmula III donde m es 1, R<sup>2</sup> es etilo y R<sup>3</sup> es metilo, se proporcionan en la Tabla 3 (Compuestos n.º 81-120).



5

Tabla 3

Compuesto n.º	T y T'	Enlazador
81		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
82		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
83		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
84		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
85		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
86		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
87		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
88		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
89		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-

Compuesto n.º	T y T'	Enlazador
90		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
91		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
92		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
93		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
94		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
95		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
96		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
97		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
98		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
99		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
100		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
101		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
102		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
103		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
104		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
105		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
106		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
107		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
108		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
109		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
110		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
111		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
112		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
113		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
114		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
115		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
116		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
117		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
118		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
119		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
120		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-

Los compuestos de la invención que tienen Fórmula III donde m es 1, R<sup>2</sup> es metilo y R<sup>3</sup> es hidroxietilo (es decir, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) se proporcionan en la Tabla 4 (Compuestos n.º 121-130).

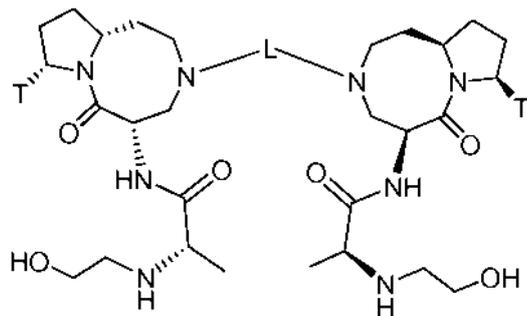
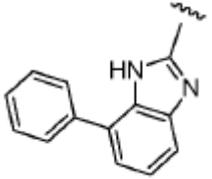
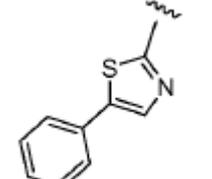


Tabla 4

Compuesto n.º	T y T'	Enlazador
121		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
122		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
123		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
124		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
125		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
126		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
127		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
128		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
129		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
130		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-

Los compuestos de la invención que tienen Fórmula III donde m es 1, R<sup>2</sup> es metilo y R<sup>3</sup> es etilo, se proporcionan en la Tabla 5 (Compuestos n.º 131-140).

5

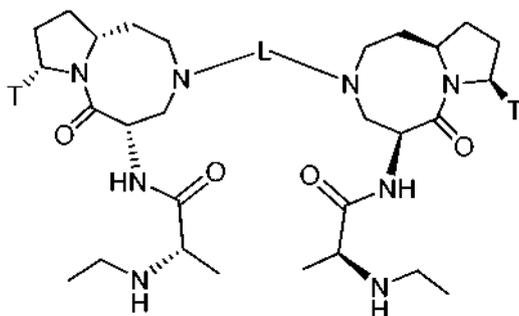
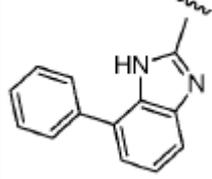
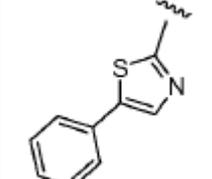


Tabla 5

Compuesto n.º	T y T'	Enlazador
131		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
132		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
133		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
134		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
135		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
136		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-
137		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-
138		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-
139		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-
140		-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-

10 Métodos de la invención

En otra realización particular, la presente invención proporciona métodos para inducir la apoptosis en células y potenciar la inducción de la apoptosis en respuesta a señales de inducción de la apoptosis, que comprenden poner en contacto dicha célula con un compuesto de la invención.

15

En determinadas realizaciones, las células (por ejemplo, células cancerosas) muestran niveles de expresión elevados de proteínas IAP en comparación con muestras no patológicas (por ejemplo, células no cancerosas). En todavía otras realizaciones, las células manifiestan operativamente niveles elevados de expresión de proteínas de IAP a causa de la ejecución del programa de apoptosis y muerte en respuesta a una cantidad inhibitoriamente eficaz de un compuesto de la invención, sucediendo dicha respuesta, al menos en parte, debido a la dependencia de dichas células de la función de la proteína IAP para su supervivencia. Por lo tanto, la presente invención proporciona

20

composiciones y métodos dirigidos a animales caracterizados por sobreexpresar una proteína IAP.

En otra realización particular, la presente invención proporciona métodos para hacer que una célula sea sensible a un inductor de la apoptosis, incluyendo células que son resistentes a tales inductores, que comprenden poner en contacto dicha célula con un compuesto de la invención.

En otra realización particular, la presente invención proporciona métodos de tratamiento, mejora o prevención de cualquier enfermedad, trastorno o afección que responda a la inducción de apoptosis en un animal, que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

En otra realización particular, la presente invención proporciona métodos de tratamiento, mejora o prevención de una enfermedad hiperproliferativa (por ejemplo, cáncer) en un animal, que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

En otra realización particular, la presente invención proporciona métodos para prevenir o inhibir la angiogénesis en un animal que lo necesite, que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

En determinadas realizaciones, comprenden además el contacto de la célula con uno o más agentes moduladores de la apoptosis, por ejemplo, un inductor de la apoptosis, por ejemplo, un agente anticanceroso.

En determinadas realizaciones, los métodos de la invención comprenden además la coadministración al animal de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, agentes moduladores de la apoptosis, por ejemplo, un inductor de la apoptosis, por ejemplo, un agente anticanceroso.

En otra realización particular, la presente invención proporciona un kit que comprende un compuesto de la invención e instrucciones para administrar dicho compuesto a un animal.

En otra realización, el kit comprende además un inductor de la apoptosis. En una realización, el inductor de apoptosis es un agente quimioterapéutico. En otra realización, el inductor de apoptosis es un TNF, un ligando relacionado con TNF o un agonista de TRAIL-R1 o TRAIL-R2. En una realización de este tipo, el ligando relacionado con TNF se selecciona del grupo que consiste en un ligando de TRAMP, un ligando Fas/CD95, un ligando de TNFR-1 y TRAIL y dicho agonista de TRAIL-R1 o TRAIL-R2 es un anticuerpo.

En otra realización, las instrucciones son para administrar un compuesto de la invención a un animal que tiene una enfermedad hiperproliferativa, tales como, pero sin limitación, cáncer.

En ciertas realizaciones de la invención, se espera que el tratamiento combinado de animales con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y un agente quimioterapéutico o radiación produzca una mayor respuesta tumoral y beneficio clínico en tales animales en comparación con los tratados con el compuesto o agentes quimioterapéuticos/radiación de forma individual. Dado que los compuestos de la invención reducen el umbral apoptótico de todas las células que expresan IAP, aumenta la proporción de células que ejecutan con éxito el programa de apoptosis en respuesta a la actividad inductora de la apoptosis de agentes anticancerosos. Como alternativa, se espera que los compuestos de la invención permitan la administración de una dosis menor y, por lo tanto, menos tóxica y más tolerable, de un agente quimioterapéutico y/o radiación para producir la misma respuesta tumoral/beneficio clínico que la dosis convencional del agente quimioterapéutico/radiación de forma individual. Puesto que se conocen las dosis para todos los fármacos anticancerosos y tratamientos de radiación aprobados, la presente invención contempla las diversas combinaciones de los mismos con los compuestos de la presente invención. Además, dado que los compuestos de la invención actúan al menos en parte inhibiendo IAP, la exposición de células cancerosas y células de soporte a cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos puede relacionarse de forma temporal para que coincida con los intentos de las células de ejecutar el programa de apoptosis en respuesta al agente anticanceroso o a la radioterapia. Por lo tanto, en algunas realizaciones, se espera que la administración de las composiciones o compuestos de la invención en relación con ciertas relaciones temporales, proporcione prácticas terapéuticas especialmente eficaces.

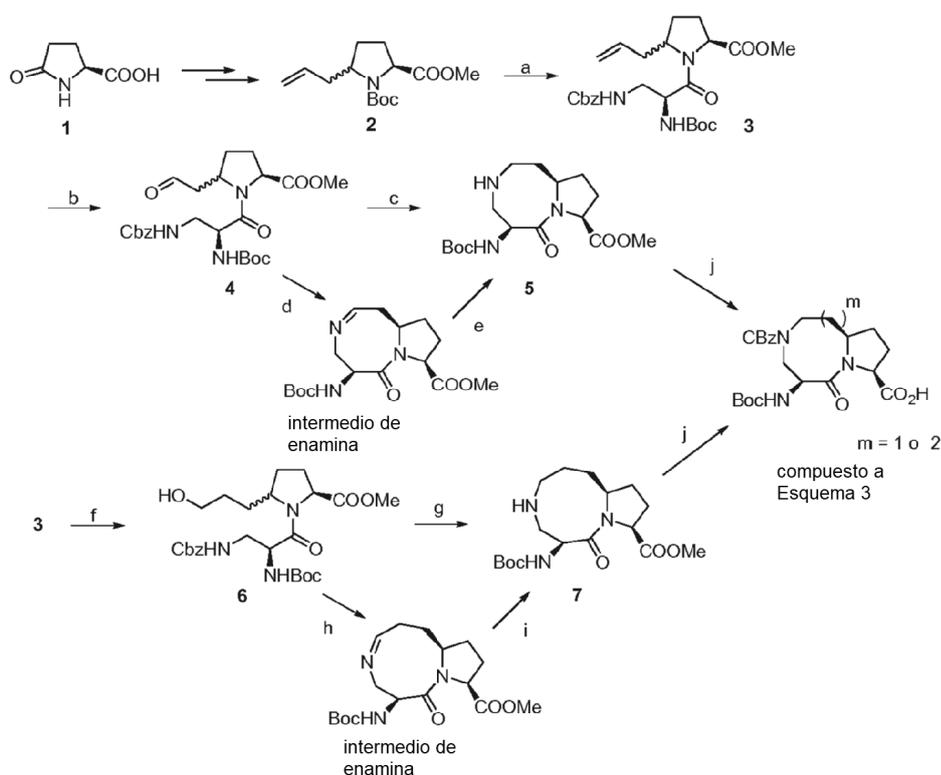
Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero sin limitaciones, de los compuestos, métodos y composiciones de la presente invención. Otras modificaciones y adaptaciones adecuadas de las diversas condiciones y parámetros que normalmente se encuentran en la terapia clínica y que son evidentes para los expertos en la técnica están dentro del espíritu y alcance de la invención.

## **EJEMPLO 1**

### **SÍNTESIS DE Intermedios DE MIMÉTICOS DE SMAC**

Los intermedios en la vía sintética para la preparación de miméticos Smac diazo bicíclicos bivalentes de la presente invención pueden sintetizarse usando la metodología descrita en los Esquemas 1-7.

Esquema 1



- 5 **Reactivos y condiciones:** (a) i. HCl 4 N en 1,4-dioxano, metanol; ii. Boc-Dap(Z)-OH, EDC, HOBt, *N,N*-diisopropiletilamina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, al 52% en dos etapas; (b) O<sub>3</sub>, después PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 90%; (c) H<sub>2</sub>, Pd al 10 %-C, *i*-PrOH, 41%; (d) H<sub>2</sub>, Pd al 10 %-C, *i*-PrOH; (e) NaBH(OAc)<sub>3</sub>, THF; (f) 9-BBN (2 equiv.), THF, reflujo, 12 h, después NaOH 3 N (2 equiv.), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 35 % (2,5 equiv.), 0 °C - ta, 85%; (f) i. peryodinano de Dess-Martin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; ii. H<sub>2</sub>, Pd al 10 %-C, *i*-PrOH, 50 % en dos etapas; 10 (h) H<sub>2</sub>, Pd al 10 %-C, *i*-PrOH; (i) NaBH(OAc)<sub>3</sub>, THF; (j) i. CbzCl; ii. NaOH 1 N

La síntesis del compuesto **a** (véase el Esquema 3) se muestra en el Esquema 1. El compuesto **2** puede prepararse en cinco etapas a partir del ácido piroglutámico **1** de acuerdo con los métodos mencionados (véase: (1) Zhang, J.; Xiong, C.; Wang, W.; Ying, J.; Hruby, V., J. Org. Lett., 2002, 4 (23), 4029-4032, (2) Polyak, F. y Lubell, W. D. J. Org. Chem. 1998, 63, 5937-5949 y (3) Tetrahedron Letters 2005, 46, 945-947) como una mezcla de dos diaestereoisómeros con el isómero de forma *R* como el producto principal (la proporción es de aproximadamente 4:1). La retirada del grupo Boc en **2** seguido de la condensación de ácido *N*-α-(*tert*-butoxilcarbonyl)-*N*-β-(benzoxilcarbonyl)-*L*-diamino-propiónico (Boc-Dap(Z)-OH) dio la amida **3**. La oxidación de ozono del doble enlace C-C en **3** produjo el aldehído **4**. La escisión del grupo Cbz en **4**, se realizó condensación intramolecular de la amina resultante con el grupo aldehído y subsiguiente reducción de la enamina en una olla para dar el compuesto **5** en tiempos de reacción prolongados. Como alternativa, la desprotección del grupo CBz de **4**, la ciclación intramolecular, el aislamiento de la enamina intermedia y la reducción proporciona **5**. En esta transformación solo se obtuvo el compuesto **5** y no hubo formación detectable de su isómero, lo que sugiere que el aldehído amino del isómero menor no se cicla en estas condiciones. La protección del grupo amino de **5** y la saponificación del éster metílico dan el compuesto **a** en el que m es 1. 25

A una solución del compuesto **2** (540 mg, 2 mmol) en 20 ml de metanol se le añadieron 4 ml de una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró para dar una sal de amonio. A una mezcla de esta sal en 15 ml de diclorometano se le añadieron 1,17 g (2,4 equiv.) de Boc-Dap(Z)-OHDCHA, 460 mg (2,4 mmol) de EDC, 320 mg (2,4 mmol) de HOBt y 3 ml de *N,N*-diisopropiletil amina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se condensó. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto **3** (YP-348) (580 mg, 59 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) (isómero principal) δ 7,34-7,28 (m, 5H), 5,80-5,77 (m, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,36-5,33 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 5,19-5,01 (m, 4H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,47-4,44 (m, 1H), 3,76-3,74 (s, 1H), 3,74-3,71 (s, 2H), 2,32-2,30 (m, 1H), 2,16-2,12 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,4, 170,5, 156,5, 155,2, 136,4, 134,6, 133,8, 128,3, 127,9, 118,5, 117,1, 80,0, 66,6, 59,7, 58,2, 52,6, 43,4, 29,2, 28,1, 26,6. 35

Se burbujeó O<sub>3</sub> a través de una solución del compuesto **3** (490 mg, 1 mmol) en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -78 °C hasta que el color se volvió azul pálido. Se burbujeó O<sub>3</sub> durante 15 min más, antes de burbujear aire para conseguir eliminar el O<sub>3</sub> excesivo. Después de añadir 3 ml de Et<sub>3</sub>N, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía para dar aldehído **4** (YP-367) (340 mg, 69 %).

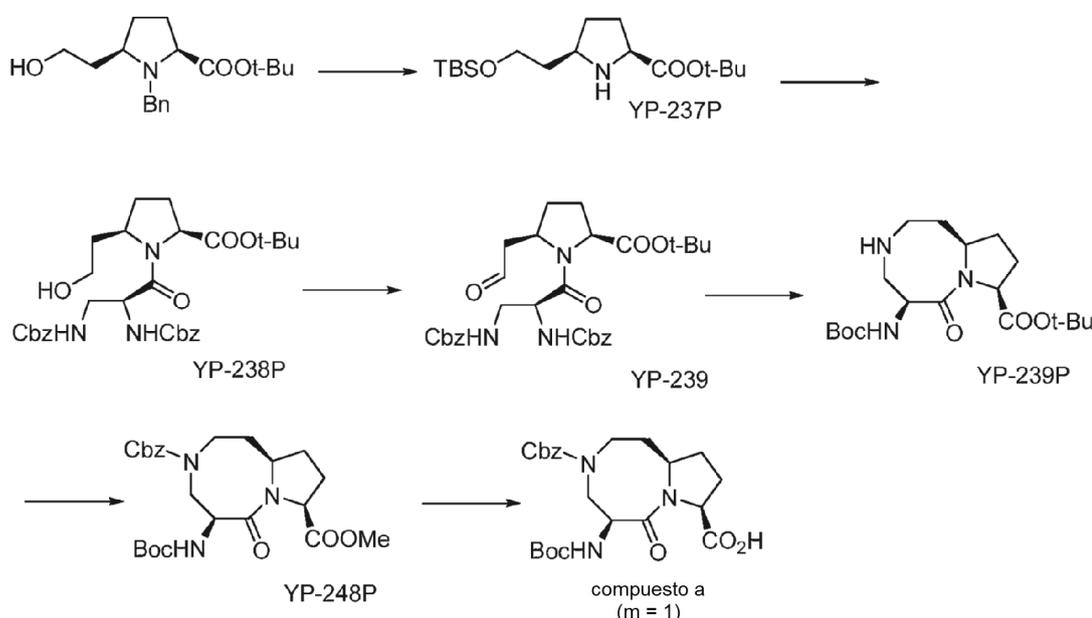
5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) (isómero principal) δ 9,78-9,67 (m, 1H), 7,53-7,32 (m, 5H), 5,44 (s, ½ H), 5,32 (s, ½ H), 5,15-5,06 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,40-4,39 (m, 1H), 3,78-3,76 (s, 3/2 H), 3,76-3,74 (s, 3/2H), 3,48-3,42 (m, 3H), 2,78-2,52 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,06-1,89 (m, 1H), 1,44-1,43 (m, 9H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200,3, 199,5, 172,6, 172,2, 170,3, 156,5, 136,4, 128,4, 128,0, 66,7, 59,7, 59,1, 54,3, 52,4, 52,3, 48,4, 43,3, 29,6, 28,2,21,0.

10 A una solución del compuesto **4** (290 mg, 0,6 mmol) en 20 ml de isopropanol se le añadieron 0,2 g de Pd al 10 %/C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H<sub>2</sub> durante una noche, se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se disolvió en THF seco. A esta solución se le añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (380 mg, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto **5** (72 mg, 35 %). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 30,2 (c = 1,7, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 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 <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 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.

20 La hidrobioración del doble enlace C-C en **3** con 9-BBN seguido de la oxidación alcalina del borano resultante proporcionó el alcohol **6**. La oxidación de **6** con peryodinato de Dess-Martin facilitó una mezcla de dos aldehídos, que se ciclaron en el mismo procedimiento que para el compuesto **5** para dar el compuesto **7**. De manera similar al **5**, durante esta transformación solo se obtuvo un isómero. La protección del grupo amino del **5** y la saponificación del éster metílico dan el compuesto **a** donde m es 2.

30 Datos analíticos para el compuesto **7**: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 23,2 (c = 1,0, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 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 <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 173,38, 171,59, 155,09, 79,68, 62,03, 59,82, 53,72, 53,15, 52,48, 50,09, 34,66, 34,55, 29,47, 28,31,27,33.

Esquema 2



35 Como alternativa, puede prepararse el compuesto **a** (véase el Esquema 3) como se describe en el Esquema 2.

40 Datos analíticos para **YP-237P**: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -21,5° (c = 1,0, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 3,71 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 3,60 (dd, J = 9,0, 5,4 Hz, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95-1,63 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174,5, 80,8, 61,5, 60,6, 57,5, 38,8, 31,8, 30,4, 28,0, 25,9, 18,2, -5,4; HRMS: calc. m/z para [M+H]<sup>+</sup> 330,2464; encontrado 330,2466.

Datos analíticos para **YP-238P**: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -90,0° (c = 1,67, CHCl<sub>3</sub>); La RMN <sup>1</sup>H muestra que este compuesto tiene dos rotámeros con una proporción de 1:1. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 7,28 (m, 5H), 5,59 (m, 1H), 5,35 (m, 1H),

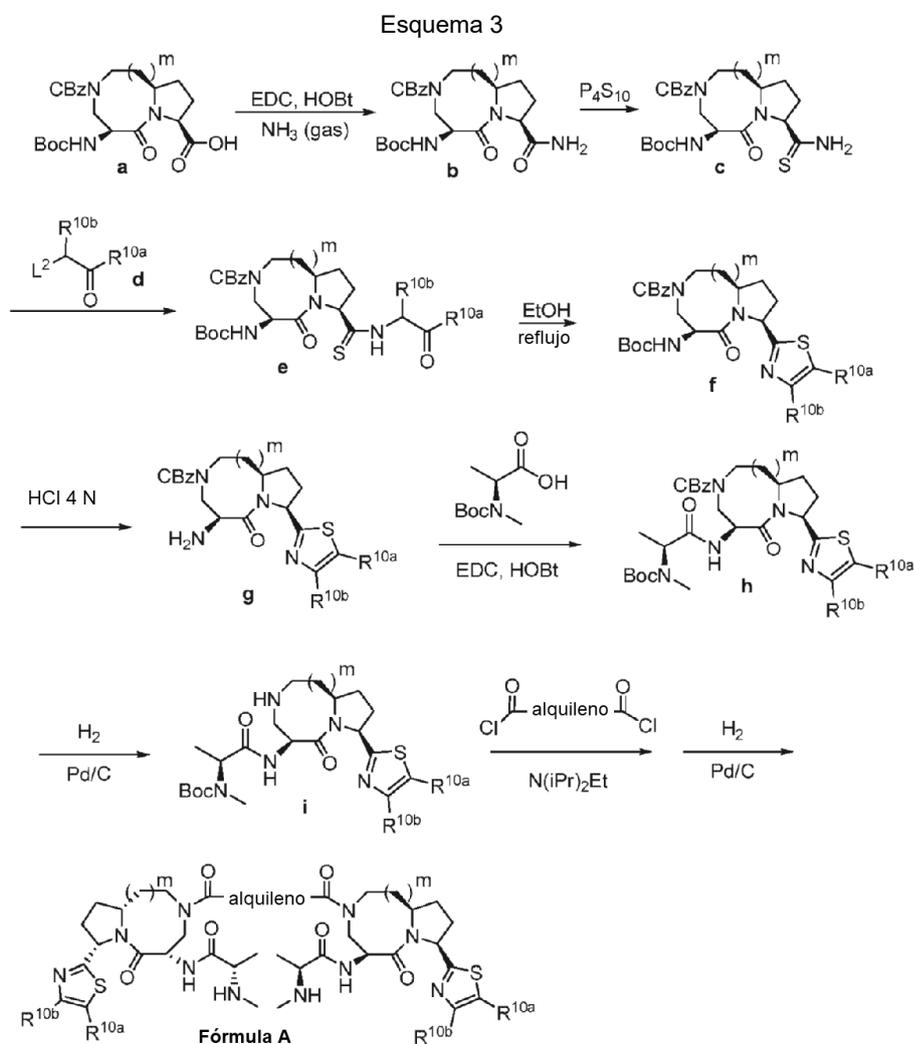
5,20-5,05 (m, 2H), 4,85 (m, 1/2 H), 4,65 (m, 1/2 H), 4,46 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,80 (m, 1/2 H), 3,70-3,50 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,25 (m, 1/2 H), 2,32 (m, 1H), 2,20-1,50 (m, 4H), 1,46 (s, 4,5H), 1,44 (s, 4,5H), 1,43 (s, 4,5H), 1,41 (s, 4,5H); HRMS: calc. m/z 558,2791 para  $[M+Na]^+$ ; encontrado 558,2794.

5 Datos analíticos para **YP-239**:  $[\alpha]_D^{20}$  -51,6° (c = 1,67, CHCl<sub>3</sub>); La RMN <sup>1</sup>H muestra que este compuesto tiene dos rotámeros con una proporción de 2:1. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 9,76 (s, 2/3 H), 9,71 (s, 1/3 H), 7,40-7,28 (m, 5H), 5,72-5,30 (m, 2H), 5,20-4,95 (m, 2H), 4,90-4,25 (m, 3H), 3,52-3,05 (m, 3H), 2,90-1,60 (m, 4H), 1,50-1,35 (m, 18H); HRMS: calc. m/z 556,2635 para  $[M+Na]^+$ ; encontrado 556,2629.

10 Datos analíticos para **YP-239P**:  $[\alpha]_D^{20}$  -8,4° (c = 0,65, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 5,49 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,41 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (dd, J = 13,5,11,1 Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,18-1,60 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,44 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,8, 170,4, 155,2, 81,7, 79,5, 60,6, 58,5, 54,9, 52,3, 46,9, 37,5, 32,1, 28,3, 28,0, 27,0; HRMS: calc. m/z 406,2318 para  $[M+Na]^+$ ; encontrado 406,2317.

15 Datos analíticos para **YP-248P**: La RMN <sup>1</sup>H muestra que este compuesto tiene dos rotámeros con una proporción de 2:1. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 7,47-7,44 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 4H), 5,65-5,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,31-5,16 (m, 2H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,51-4,46 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,24-4,23 (m, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,61-3,31 (m, 1H), 2,36-2,34 (m, 1H), 2,11-1,76 (m, 6H), 1,44-1,45 (s, 9H).

20

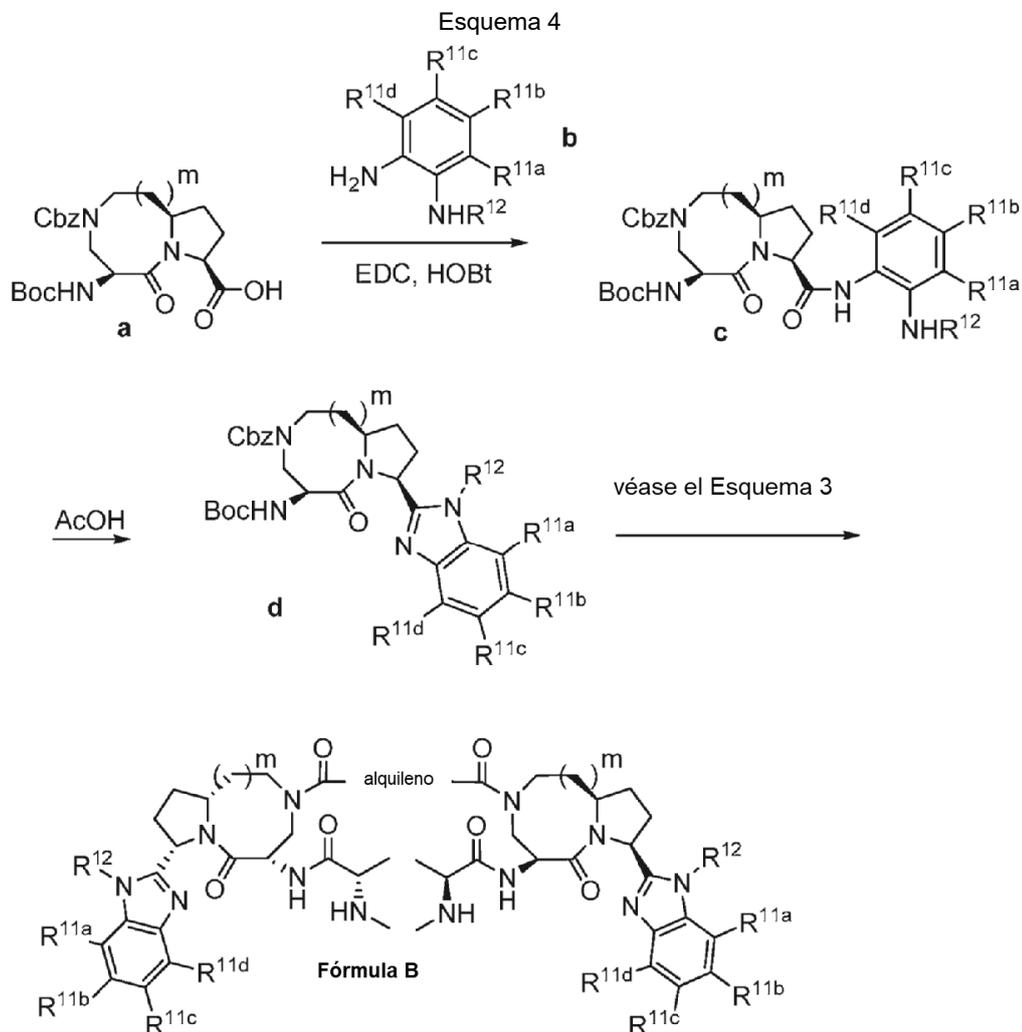


25 Un compuesto representado por la Fórmula A, donde m es 1-2, y R<sup>10a</sup> y R<sup>10b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido puede prepararse mediante el procedimiento mostrado en el Esquema 3. Brevemente, la condensación del ácido **a** con amoníaco da la amida primaria **b**. La transformación selectiva de la amida primaria en tioamida **c** puede realizarse por reacción de **b** con P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La

30 reacción de **c** con **d**, donde L<sup>2</sup> es un grupo saliente, facilita **e**. En una realización, **d** es una α- bromocetona. La

ciclación de **e** mediante reflujo en etanol proporciona el tiazol **f**. La desprotección de **f** para dar la amina **g** y la reacción con L-N-Boc-N-metil-alanina da **h**. También podrían usarse otros aminoácidos protegidos con Boc. La retirada del grupo Cbz da **i**. La reacción de **i** con Cl-CO-alquileo-CO-Cl y la retirada del grupo Boc da un compuesto de Fórmula A.

5

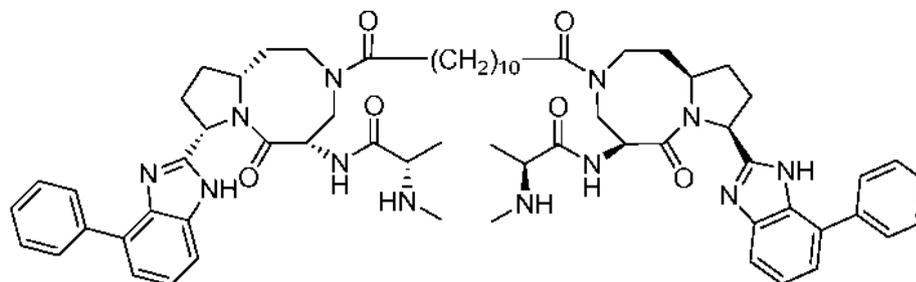


Un compuesto representado por la Fórmula B, donde  $m$  es 1-2,  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  y  $R^{11d}$  son independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquilio, carboxamido y sulfonamido, y  $R^{12}$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido puede prepararse como se describe en el Esquema 4. Brevemente, la condensación del ácido **a** con un diaminobenceno sustituido **b** da la amida **c**. La ciclación de **c** mediante reflujo en AcOH proporciona el tiazol **d**. Usando la metodología sintética descrita en el Esquema 3, **d** puede convertirse en un compuesto de Fórmula B.

20

## EJEMPLO 2

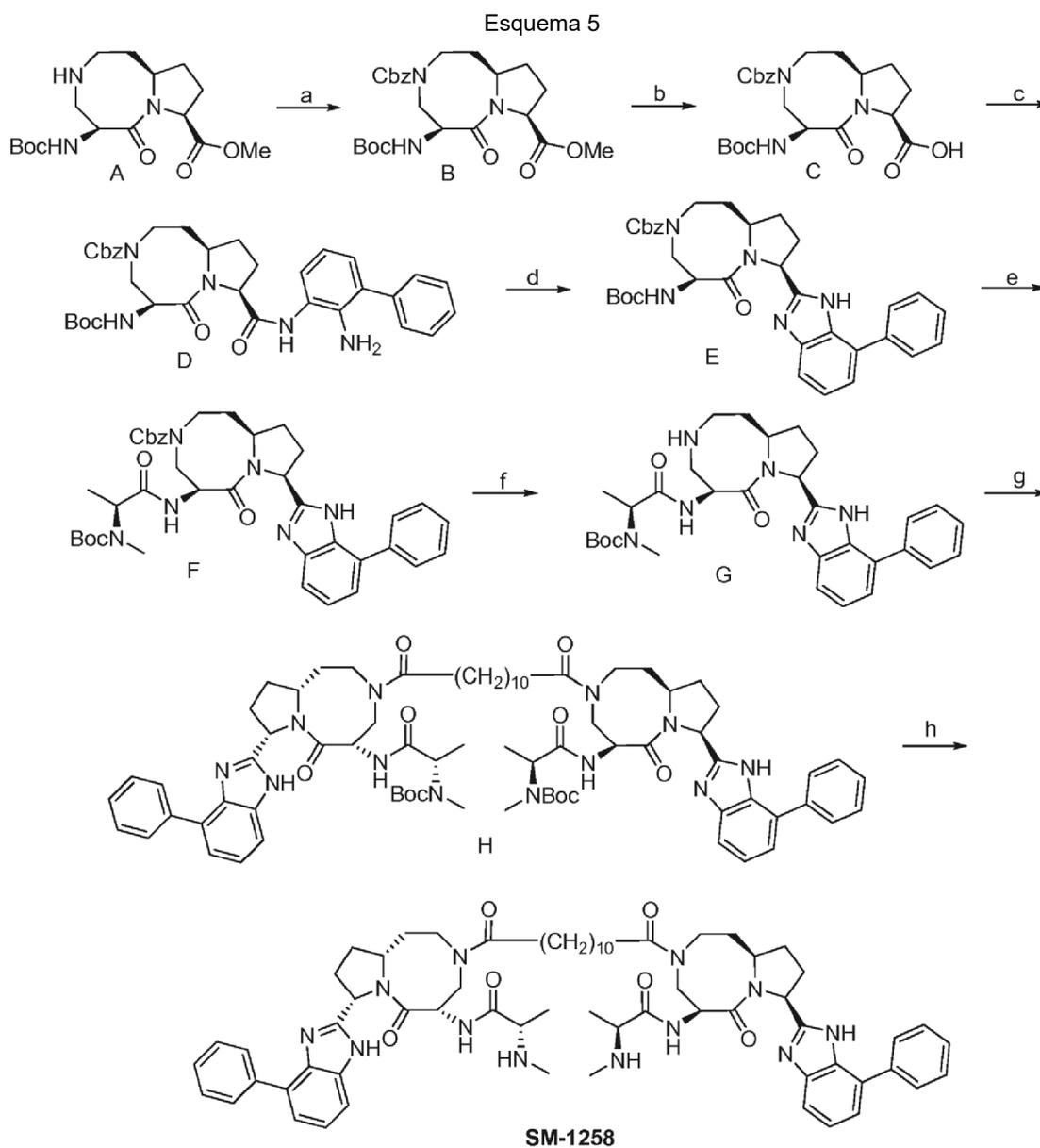
Síntesis de SM-1258



SM-1258

5

La preparación de SM-1258 se describe en el Esquema 5.



10

**Reactivos y condiciones:** (a) CbzCl, NaHCO<sub>3</sub>, 1,4-dioxano, 92%; (b) LiOH 2 N, 1,4-dioxano,

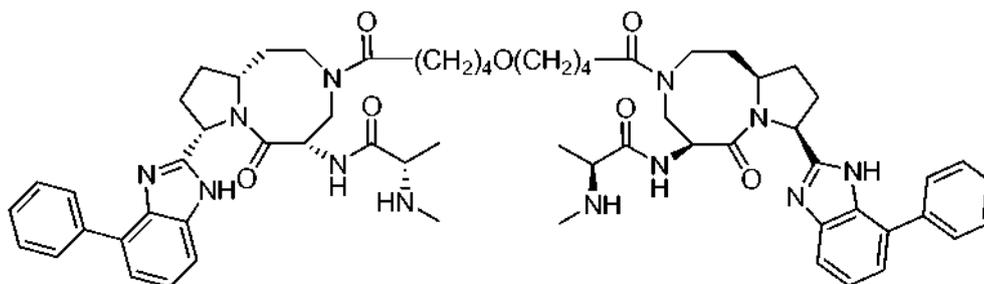
después HCl 1 N, 95%; (c) bifenil-2,3-diamina, EDC, HOBT, N,N-diisopropiletilamina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 76%;  
 (d) HOAc, 80 °C, 10 h, 85%; (e) i. HCl 4 N en 1,4-dioxano, metanol; ii. L-N-Boc-N-metilalanina,  
 EDC, HOBT, N,N-diisopropiletilamina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, al 82 % en dos etapas; (f) H<sub>2</sub>, Pd al 10 %-C,  
 metanol, 96 %; (g) cloruro de 1,10-decanodicarbonilo, N,N-diisopropiletilamina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 65 %; (h)  
 HCl 4 N en 1,4-dioxano, metanol, 88 %.

Brevemente, la protección del grupo amino del compuesto A (véase el compuesto 5, Esquema 1) con Cbz dio el  
 compuesto B (véase YP-248P, Esquema 2). Hidrólisis del grupo éster metílico en B produjo el ácido C.  
 Condensación de C con la amida aminada bifenil-2,3-diamina D. Ciclación de D proporcionó E. Retirada del grupo  
 protector Boc en E seguido por condensación de la amina resultante con LN-Boc-N-metil-alanina proporcionó el  
 compuesto F. Retirada del grupo protector Cbz en F dio la amina G. Condensación de 2 equiv. de G con 1 equiv. de  
 cloruro de 1,10-decanodicarbonilo proporcionó H. Retirada de los grupos protectores de Boc en H dio SM-1258.

Datos analíticos para SM-1258: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,60 (m, 2H), 7,42-7,25 (m, 12H), 7,10 (m, 2H), 5,30 (m,  
 2H), 5,18 (m, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,54 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 2,57 (s,  
 6H), 2,53-2,22 (m, 8H), 2,01 (m, 2H), 1,85-1,62 (m, 4H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,23 (m, 2H), 0,72-0,15 (m, 16H).  
 IEN EM 1114,6 (M+H)<sup>+</sup>.

### EJEMPLO 3

Síntesis de SM-1259

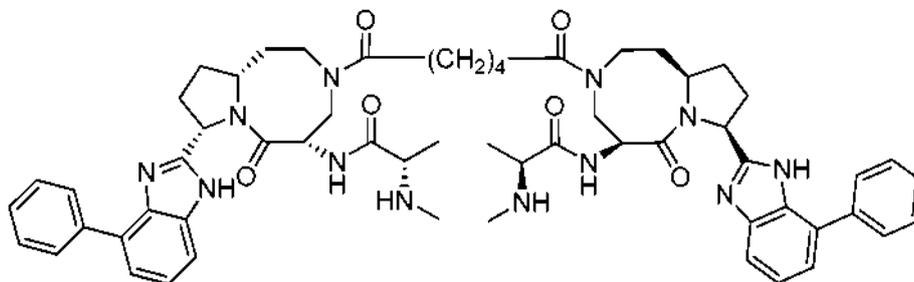


SM-1259

Se preparó SM-1259 usando la metodología descrita en el Ejemplo 2. Datos analíticos para SM-1259: RMN <sup>1</sup>H (300  
 MHz, D<sub>2</sub>O) δ <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,70 (m, 2H), 7,60-7,35 (m, 12H), 7,30 (m, 2H), 5,45 (m, 2H), 5,25 (m, 2H),  
 4,70 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,22-3,90 (m, 4H), 3,60-3,55 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,70-2,30 (m, 10H), 2,15  
 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,23 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 1,20-0,55 (m, 6H), 0,20 (m,  
 2H); IEN EM 1103,6 (M+H)<sup>+</sup>.

### EJEMPLO 4

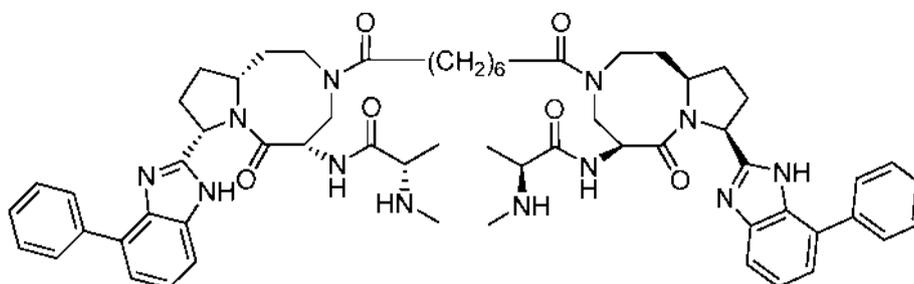
Síntesis de SM-1265



Se preparó SM-1265 usando la metodología descrita en el Ejemplo 2. Datos analíticos para SM-1265: RMN <sup>1</sup>H (300  
 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,70-7,45 (m, 14H), 7,10 (m, 2H), 5,40 (m, 2H), 5,25 (m, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,05-3,98 (m,  
 4H), 3,60-3,35 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,50-2,30 (m, 8H), 2,10 (m, 2H), 1,85-1,68 (m, 4H), 0,45-0,05 (m,  
 6H); IEN EM 1031,6 (M+H)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 5**

Síntesis de SM-1266



5

SM-1266

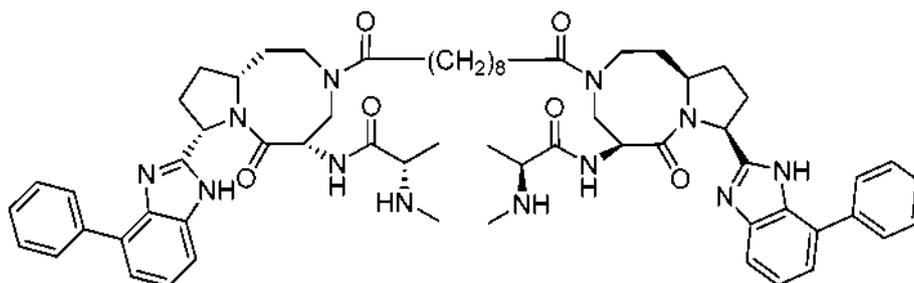
Se preparó SM-1266 usando la metodología descrita en el Ejemplo 2. Datos analíticos para SM-1266: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,70 (m, 2H), 7,60-7,40 (m, 12H), 7,18 (m, 2H), 5,42 (m, 2H), 5,25 (m, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,15-3,98 (m, 4H), 3,65-3,45 (m, 4H), 3,12 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,70-2,35 (m, 8H), 2,15 (m, 2H), 1,85-1,62 (m, 4H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,23 (m, 2H), 0,85-0,10 (m, 8H); IEN EM 1059,6 (M+H)<sup>+</sup>.

10

**EJEMPLO 6**

Síntesis de SM-1267

15



SM-1267

Se preparó SM-1267 usando la metodología descrita en el Ejemplo 2. Datos analíticos para SM-1267: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,70 (m, 2H), 7,55-7,40 (m, 12H), 7,20 (m, 2H), 5,40 (m, 2H), 5,25 (m, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,15-3,90 (m, 4H), 3,65-3,55 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,70-2,35 (m, 8H), 2,15 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 4H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,23 (m, 2H), 0,85-0,10 (m, 12H); IEN EM 1087,6 (M+H)<sup>+</sup>.

20

**EJEMPLO 7**

25 Ensayos basados en la polarización de fluorescencia para las proteínas XIAP, cIAP-1 y cIAP-2

Se utilizó un ensayo de unión basado en la polarización de fluorescencia *in vitro* (FP) para analizar la capacidad de unión de los compuestos de la presente invención a ciertas proteínas IAP (Nikolovska-Coleska *et al.*, *Anal. Biochem.* 332:261-73(2004)).

30

Expresión y purificación de la proteína

Se clonó XIAP BIR3 humana sola (residuos 241 - 356) en un vector pET28 (Novagen) que contenía un marcador 6xHis en N-terminal. La proteína se produjo en células E. coli BL21 (DE3) cultivadas a 37 °C en 2xYT que contenía kanamicina a una DO<sub>600</sub> de 0,6. La expresión de la proteína se indujo mediante IPTG 0,4 mM a 27 °C durante 4 horas. Las células se lisaron mediante ultrasonidos en tampón que contenía Tris pH 7,5 (50 mM), NaCl (200 mM), ZnAc (50 μM), 0,1 % de βME y los inhibidores de la proteasa leupeptina/aprotina. La proteína se purificó a partir de la fracción soluble usando una resina Ni-NTA (QIAGEN), seguida de filtración en gel en una columna Superdex 75 en Tris pH 7,5 (20 mM), NaCl (200 mM), ZnAc (50 μM) y ditiotretal (DTT, 1 mM). Después de la purificación, se añadió DTT a una concentración final de 10 mM.

35

40

Se clonaron cIAP-1 BIR3 sola humana (residuos 253-363) y cIAP2 BIR3 sola (residuos 238-349) en el vector pHis-TEV, se produjeron y se purificaron usando el mismo método que para la proteína XIAP BIR3.

## Métodos para los ensayos de unión basados en FP

El ensayo basado en FP para la proteína XIAP BIR3 se ha descrito con detalle anteriormente Nikolovska-Coleska et al., *Anal. Biochem.* 332:261-73(2004)). Brevemente, se acopló 5-carboxifluoresceína a la cadena lateral de lisina de un péptido Smac mutado con la secuencia (AbuRPFK-Fam) y se usó este péptido marcado con fluorescencia (denominado SM5F) como marcador fluorescente en el ensayo de unión a XIAP BIR3 basado en FP. Se determinó que el valor de  $K_d$  de este trazador fluorescente era de 17,9 nM a XIAP BIR3.

En experimentos de unión competitiva, se incubó un compuesto analizado con 30 nM de la proteína XIAP BIR3 y 5 nM de SM5F en el tampón de ensayo (fosfato de potasio 100 mM, pH 7,5; 100 µg/ml de gamma globulina bovina; 0,02 % de azida sódica Invitrogen).

Se determinó que el valor de  $K_d$  de SM5F a la proteína BIR3 de cIAP-1 era 4,1 nM. En experimentos de unión competitiva, se utilizaron 10 nM de proteína CIAP-1 BIR3 y 2 nM de trazador SM5F. Se determinó que el valor de  $K_d$  de SM5F a la proteína BIR3 de cIAP-2 era 6,6 nM. En experimentos de unión competitiva, se utilizaron 25 nM de proteína CIAP-2 BIR3 y 2 nM de trazador SM5F.

Para cada experimento de unión competitiva, los valores de polarización se midieron después de 2-3 horas de incubación usando un lector de placas Ultra. El valor de  $Cl_{50}$ , la concentración de inhibidor a la que se desplazó el 50 % del trazador unido, se determinó a partir de la gráfica usando análisis no lineal de mínimos cuadrados. El ajuste de la curva se realizó usando el software PRISM (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). El valor de K para cada compuesto se calculó basándose en el valor de la  $Cl_{50}$  usando un algoritmo previamente PUBLICADO y su programa informático asociado (Nikolovska-Coleska et al., *Anal. Biochem.* 332:261-73(2004)).

Como se ilustra en la Tabla 6, los compuestos de la presente invención exhibieron una fuerte afinidad de unión a las proteínas BIR3 de cIAP1 y BIR3 de cIAP2. Estos datos sugieren que los compuestos de la invención actuarán como potentes inhibidores de la actividad de cIAP1 y cIAP2.

Tabla 6

Nombre	$Cl_{50}$ de la proteína BIER3 de cIAP1 (nM)	$Cl_{50}$ de la proteína BIER3 de cIAP2 (nM)
SM-1258	<50	<50
SM-1259	<10	<20
SM-1265	<10	<10
SM-1266	<10	<20
SM-1267	<10	<50

## EJEMPLO 8

Ensayo basados en la polarización de fluorescencia para la proteína enlazador de XIAP-BIR2-BIR3

Se utilizó un ensayo de unión basado en la polarización de fluorescencia *in vitro* (FP) para analizar la capacidad de unión de los compuestos de la presente invención a la proteína enlazador de XIAP-BIR2-BIR3 (Nikolovska-Coleska et al., *Anal. Biochem.* 374:87-98(2008)).

Para este ensayo se empleó un mimético del péptido Smac bivalente marcado con un marcador de fluorescencia (FAM), denominado Smac2-F. Los experimentos de saturación determinaron que Smac2-F se une a L-BIR2-BIR3 con un valor de  $K_d$  de 2,3 nM. La proteína enlazador de XIAP-BIR2-BIR3 recombinante de XIAP humana (restos 120-356) fusionada a la cola de His fue estable y soluble, y se usó para el ensayo de unión basado en FP.

Para los experimentos de unión competitiva, se incubó un compuesto analizado con 3 nM de la proteína XIAP (residuos 120-356) y 1 nM de Smac2-F en el tampón de ensayo (fosfato de potasio 100 mM, pH 7,5; 100 µg/ml de gamma globulina bovina; 0,02 % de azida sódica) en placas de fondo redondo negro. Para cada experimento, los controles incluyen XIAP y péptido Smac2-F (equivalente a 0 % de inhibición) y Smac-2F solamente (igual al 100 % de inhibición). Los valores de polarización se miden después de 2 horas de incubación, utilizando el lector de placas Ultra. El valor de  $Cl_{50}$ , la concentración de inhibidor a la que se desplazó el 50 % del trazador unido, se determina a partir de la gráfica usando análisis no lineal de mínimos cuadrados. El ajuste de la curva se realiza utilizando el software GraphPad Prism®.

Cuando se analizaron en un ensayo de unión a proteína de revestimiento XIAP-BIR2-BIR3, los compuestos de la presente invención exhibieron una fuerte afinidad de unión como se ilustra en la Tabla 7. Estos datos sugieren que los miméticos de Smac bicíclicos diazo bivalentes actuarán como potentes inhibidoras de la actividad de XIAP.

Tabla 7

Nombre	CI <sub>50</sub> del enlazador XIAP-proteína -BIR2-BIR3 (nM)
SM-1258	<10
SM-1259	<10
SM-1265	<50
SM-1266	<10
SM-1267	<10

**EJEMPLO 9**

## 5 Inhibición del crecimiento de células cancerosas

Se analizó el efecto de los compuestos de la presente invención sobre el crecimiento de diversas 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 analizado y se incubaron a 37 °C en una atmósfera de aire al 95 % y CO<sub>2</sub> al 5 % durante 4 días. La velocidad de crecimiento celular después del tratamiento con diferentes concentraciones del compuesto se determinó usando un kit WST-8 sal monosódica de (2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfófenil)-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 analizado que inhibió el crecimiento celular en un 50 % (CI<sub>50</sub>) se calculó comparando la absorbancia en las células no tratadas y las células tratadas con el compuesto analizado).

Tal como se ilustra en la Tabla 8, los compuestos de la presente invención exhibieron una fuerte actividad inhibidora contra la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231. El SM-1258 también exhibió una fuerte actividad inhibidora contra las líneas celulares de cáncer de ovarios SK-OV-3. Estos datos sugieren que los compuestos de la presente invención son inhibidores del crecimiento de células cancerosas.

Tabla 8

Nombre	CI <sub>50</sub> de MDA-MB-231(nM)	CI <sub>50</sub> de SK-OV-3 (nM)
SM-1258	<10	<20
SM-1259	<10	
SM-1265	<50	
SM-1266	<10	
SM-1267	<10	

25 **EJEMPLO 10**

Inducción de muerte celular por SM-1258 y SM-1267

La capacidad de SM-1258 y SM-1267 para inducir la muerte celular se analizó en las líneas celulares de cáncer de mama MDA-MB-231 (Figura 1) y de cáncer de ovarios SK-OV-3 (Figura 2). Las células se trataron con SM-1258 y SM-1267 durante 48 horas y se determinó la viabilidad celular usando el ensayo de exclusión de azul de tripán. Ambos compuestos indujeron la muerte celular en estas líneas celulares.

Habiendo descrito ahora completamente la invención, los expertos en la técnica comprenderán que la misma puede realizarse dentro de una gama amplia y equivalente de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin que ello afecte al alcance de la invención o a cualquier realización de la misma. Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad.

## LISTADO DE SECUENCIAS

40

<110> Wang, Shaomeng Sun, Haiying

<120> Miméticos de SMAC bicíclicos diazo bivalentes y los usos de los mismos

45

<130> UM-30694/WO-1/ORD

<150> US 61/254.440

<151> 2009-10-23

50

<160> 2

<170> PatentIn versión 3.5

ES 2 643 233 T3

5  
<210> 1  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

10  
<400> 1

**Ala Val Pro Ile  
1**

15  
<210> 2  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

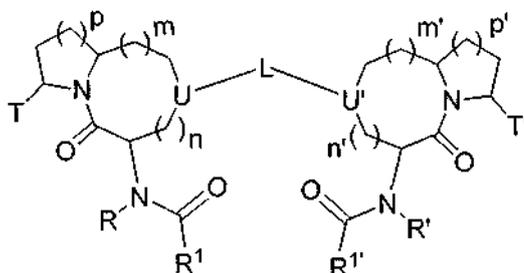
20  
<220>  
<223> Sintética

<400> 2

**Ala Thr Pro Phe  
1**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene Fórmula I:



5

donde

10 R y R' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada saturado opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, nitro, ciano, halo, amino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido o sulfonamido;

R<sup>1</sup> y R<sup>1'</sup> son independientemente alquilamino;

15 T y T' son independientemente heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido o sulfonamido;

U y U' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en CH y N;

20 m y m' son independientemente 0-3;

n y n' son independientemente 1-3;

p y p' son independientemente 1-2; y

L es un enlazador donde L se selecciona entre el grupo que consiste en

25 A) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- o -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CO-;

donde:

q es 2-50;

r es 1-50; y

30 uno o más grupos -CH<sub>2</sub>- pueden reemplazarse opcional e independientemente con -CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-, -CH=CH-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R<sup>6</sup>)-, C=O, S=O, heterociclo, arilo o heteroarilo;

donde:

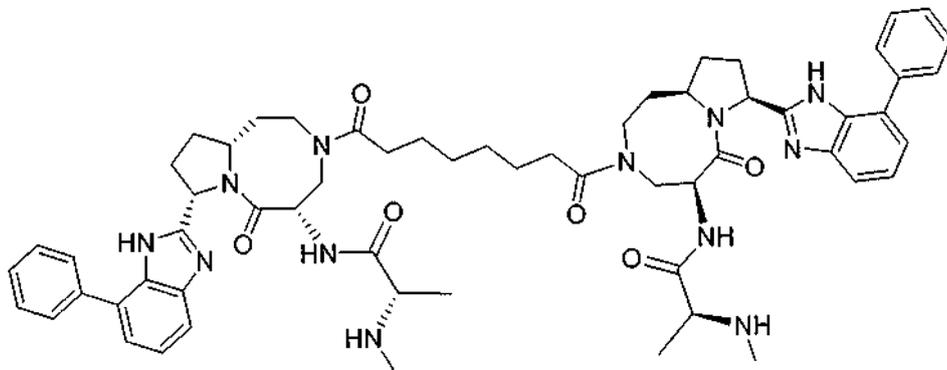
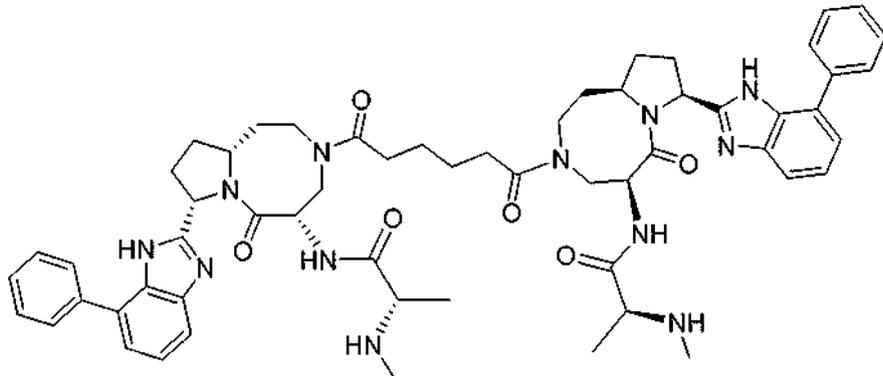
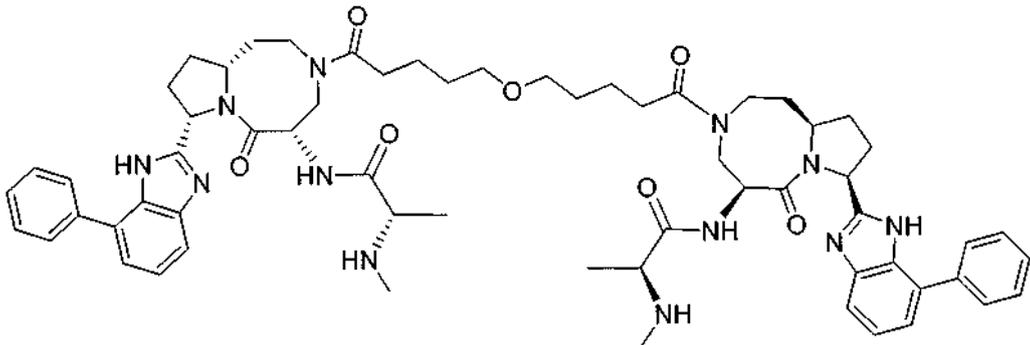
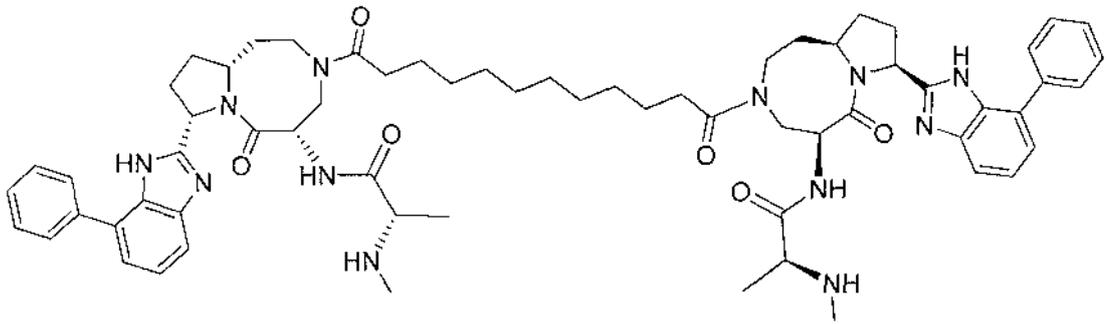
35 R<sup>5a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido y sulfonamido; R<sup>5b</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido y sulfonamido;

40 o R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> tomados junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo o heterociclo de 3 a 8 miembros; y

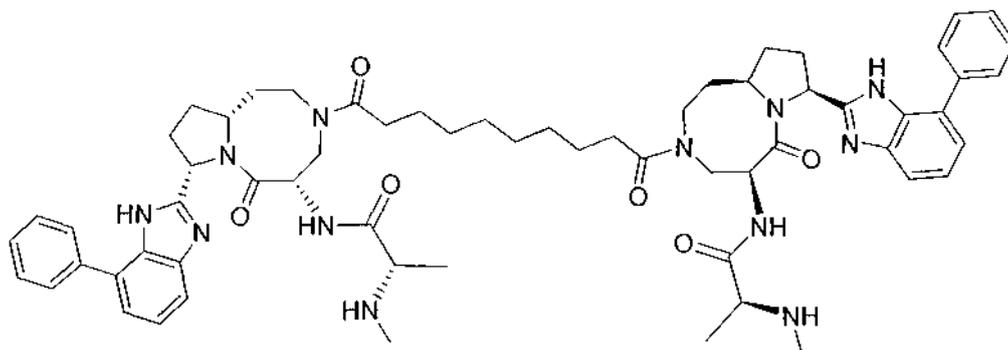
R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; y

B) -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-CO-, donde v y w son independientemente 1-20;

45 y en el que dicho compuesto tiene la fórmula:



o



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso como medicamento en el tratamiento, mejora, prevención y/o inhibición de una enfermedad, afección o trastorno que responde a la inducción de la apoptosis en un animal.
- 10 4. El compuesto para su uso de la reivindicación 3, donde además se usa un inductor de apoptosis, donde dicho inductor de apoptosis se selecciona del grupo que consiste en un agente quimioterapéutico, radiación, un TNF, un ligando relacionado con TNF, un agonista de TRAIL-R1 y un agonista de TRAIL-R2.
- 15 5. El compuesto de la reivindicación 4, donde dicho ligando relacionado con TNF se selecciona del grupo que consiste en un ligando de TRAMP, un ligando Fas/CD95, un ligando de TNFR-1 y TRAIL.
6. El compuesto de la reivindicación 4, donde dicho agonista de TRAIL-R1 o TRAIL-R2 es un anticuerpo.
- 20 7. El compuesto para su uso de la reivindicación 3, donde dicha enfermedad, afección o trastorno que responde a la inducción de la apoptosis es una enfermedad hiperproliferativa.
8. El compuesto de la reivindicación 7, donde dicha enfermedad hiperproliferativa es cáncer.
- 25 9. El compuesto de la reivindicación 8, donde dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata y cáncer de mama.
10. El compuesto para su uso de la reivindicación 3, donde dicho uso en la prevención y/o inhibición comprende el uso en la prevención y/o inhibición de la angiogénesis en un animal que lo necesite.
- 30 11. El compuesto de la reivindicación 10, donde dicho animal tiene una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en degeneración macular, artritis reumatoide, psoriasis, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, rubeosis, síndrome de Osler-Webber, angiogénesis miocárdica, neovascularización de la placa, telangiectasia, articulaciones hemofílicas, angiofibroma, granulación de heridas, adherencias intestinales, aterosclerosis, esclerodermia y cicatrices hipertróficas.
- 35

Fig. 1

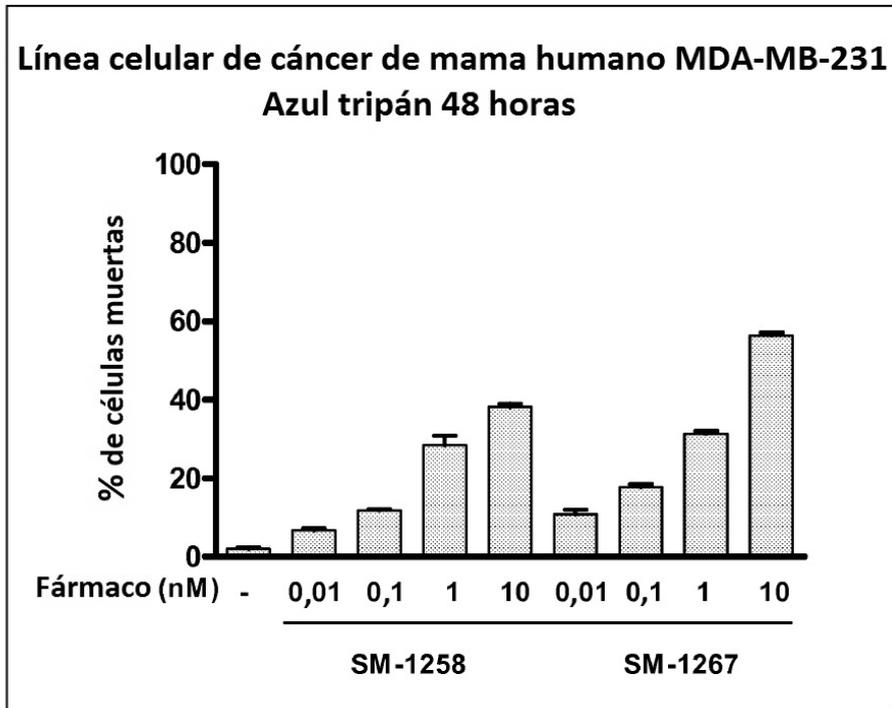


Fig. 2

