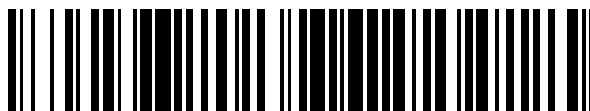


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 905**

51 Int. Cl.:

A61P 19/08	(2006.01) C07D 301/03	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01) A61K 38/06	(2006.01)
A61P 31/00	(2006.01)	
A61P 33/00	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	
A61P 37/00	(2006.01)	
A61P 37/06	(2006.01)	
C07D 303/36	(2006.01)	
C07D 301/00	(2006.01)	
C07K 5/087	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.10.2008 PCT/US2008/011443**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2009 WO09045497**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2008 E 08834964 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **07.08.2019 EP 2207791**

54 Título: **Inhibidores de proteasa epoxi cetona peptídicos cristalinos y la síntesis de ceto-epóxidos de aminoácidos**

30 Prioridad:

04.10.2007 US 997613 P
20.12.2007 US 8987 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:
18.03.2020

73 Titular/es:

ONYX THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US

72 Inventor/es:

PHIASIVONGSA, PASIT;
SEHL, LOUIS, C.;
FULLER, WILLIAM, DEAN y
LAIDIG, GUY, J.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 578 905 T5

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de proteasa epoxi cetona peptídicos cristalinos y la síntesis de ceto-epóxidos de aminoácidos

5 Antecedentes de la invención

En los eucariotas, la degradación de las proteínas está mediada principalmente a través de la vía de la ubiquitina en la que las proteínas marcadas para su degradación están unidas al polipéptido de 76 aminoácidos ubiquitina. Una vez marcadas, las proteínas ubiquitinadas sirven entonces como sustratos para el proteasoma 26S, una proteasa multicatalítica, que escinde las proteínas en péptidos cortos a través de la acción de sus tres actividades proteolíticas principales. Aunque tiene una función general en la renovación de las proteínas intracelulares, la degradación mediada por el proteasoma también desempeña un papel clave en muchos procesos tales como: presentación del antígeno de clase I por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), apoptosis, regulación del crecimiento celular, activación del NF- κ B, procesamiento de antígenos, y transducción de señales proinflamatorias.

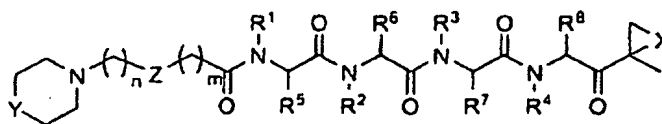
El proteasoma 20S es un complejo de proteasa multicatalítico con forma cilíndrica de 700 kDa comprendido por 28 subunidades organizadas en cuatro anillos. En levaduras y otros eucariotas, 7 subunidades α diferentes forman los anillos exteriores y 7 subunidades β diferentes comprenden los anillos interiores. Las subunidades α sirven como sitios de unión para los complejos reguladores 19S (PA700) y 11S (PA28), así como de barrera física para la cámara proteolítica interior formada por dos anillos de subunidades β . Así, se cree que el proteasoma existe *in vivo* en forma de una partícula 26S ("el proteasoma 26S"). Experimentos *in vivo* han demostrado que la inhibición de la forma 20S del proteasoma se puede correlacionar fácilmente con la inhibición del proteasoma 26S. La escisión de las prosequencias amino terminales de las subunidades β durante la formación de las partículas deja expuestos residuos de treonina amino terminales, que sirven como nucleófilos catalíticos. Las subunidades responsables de la actividad catalítica en los proteasomas, por tanto, poseen un residuo nucleófilo amino terminal, y estas subunidades pertenecen a la familia de las hidrolasas nucleófilas N-terminales (Ntn) (en las que el residuo nucleófilo N-terminal es, por ejemplo, Cys, Ser, Thr y otros restos nucleófilos). Esta familia incluye, por ejemplo: penicilina G acilasa (PGA), penicilina V acilasa (PVA), glutamina PRPP amidotransferasa y glicosilasparraginasas bacterianas. Además de las subunidades β expresadas ubicuamente, los vertebrados superiores poseen también tres subunidades β inducibles por el interferón γ (LMP7, LMP2 y MECL1), que reemplazan a sus homólogos normales, X, Y y Z respectivamente, modificando así las actividades catalíticas del proteasoma. Mediante el uso de diferentes sustratos peptídicos, se han definido tres actividades proteolíticas principales para el proteasoma 20S eucariota: la actividad de tipo quimiotripsina (CT-L), que escinde detrás de los restos hidrófobos grandes; la actividad de tipo tripsina (T-L), que escinde detrás de los restos básicos; y la actividad que hidroliza el péptido peptidilglutamilo (PGPH), que escinde detrás de los restos ácidos. También se han atribuido al proteasoma dos actividades adicionales menos caracterizadas: la actividad BrAAP, que escinde detrás de aminoácidos de cadena ramificada; y la actividad SNAAP, que escinde detrás de aminoácidos neutros pequeños. Las principales actividades proteolíticas del proteasoma parecen estar aportadas por diferentes sitios catalíticos, dado que los inhibidores, las mutaciones puntuales en las subunidades β y el intercambio de subunidades β que inducen el interferón γ alteran estas actividades en diversos grados.

Lo que se requiere son composiciones y métodos mejorados para preparar y formular un inhibidor o inhibidores del proteasoma.

Sumario de la invención

La descripción en el presente documento se refiere en general a la síntesis de inhibidores del proteasoma y a la preparación y purificación de intermedios útiles para tal fin.

En el presente documento se describen compuestos cristalinos que tienen una estructura de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



1

en la que

X es O, NH, o N-alquilo, preferentemente O;

Y es NH, N-alquilo, O, o C(R⁹)₂, preferentemente N-alquilo, O, o C(R⁹)₂;

Z es O o C(R⁹)₂, preferentemente C(R⁹)₂;

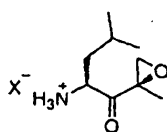
R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son hidrógeno;

cada uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , arilo y aralquilo C_{1-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo, amida, amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, éster de carboxilo, tiol, y tioéter, preferentemente R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , y aralquilo C_{1-6} , y cada R^9 es hidrógeno, más preferentemente, R^6 y R^8 son independientemente alquilo C_{1-6} , R^5 y R^7 son independientemente aralquilo C_{1-6} y cada R^9 es H;

m es un número entero de 0 a 2; y

n es un número entero de 0 a 2, preferentemente 0 o 1.

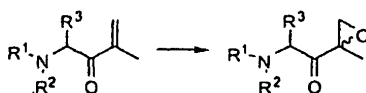
También se describe en el presente documento un compuesto cristalino de Fórmula (III)



(III)

en la que X es cualquier contraión adecuado.

También se describen métodos para la síntesis de ceto-epóxidos de aminoácidos de acuerdo con el esquema (I)



(I)

en el que

R^1 se selecciona entre un grupo protector o una cadena adicional de aminoácidos, la cual, a su vez, puede estar opcionalmente sustituida, preferentemente un grupo protector, más preferentemente un grupo protector aceptor de electrones;

R^2 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo C_{1-6} , y aralquilo C_{1-6} ; y

comprendiendo el método una epoxidación estereoselectiva en condiciones epoxidantes, preferentemente una solución de hipoclorito sódico (lejía) o hipoclorito cálcico acuosa en presencia de un codisolvente seleccionado entre piridina, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidina (NMP), dimetilacetamida (DMA), tetrahidrofurano (THF) y nitrometano.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un termograma de DSC (calorimetría diferencial de barrido) del compuesto 1 cristalino.

La Figura 2 muestra un patrón de XRPD (difracción de rayos X en polvo) del compuesto 1 cristalino.

La Figura 3 muestra un termograma de TG del compuesto 1 cristalino.

La Figura 4 muestra un termograma de DSC del compuesto 1 amorfo en comparación con el termograma de DSC del compuesto 1 cristalino.

La Figura 5 muestra un patrón de XRPD del compuesto 1 amorfo en comparación con el patrón de XRPD del compuesto 1 cristalino.

La Figura 6 muestra un termograma de TG del compuesto 1 amorfo en comparación con el patrón de TG del compuesto 1 cristalino.

La Figura 7 muestra una curva de DSC de una muestra amorfa del compuesto 1.

La Figura 8 muestra el patrón de XRPD del compuesto 1 amorfo.

La Figura 9 muestra una curva de DSC de un compuesto cristalino F.

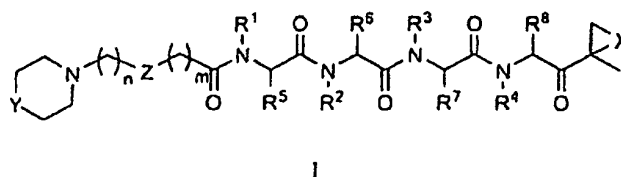
La Figura 10 muestra un patrón de XRPD de un compuesto cristalino F.

La Figura 11 muestra una curva de DSC de la sal citrato cristalina del compuesto 1.

La Figura 12 muestra un patrón de XRPD de la sal citrato cristalina del compuesto 1.

Descripción detallada

En el presente documento se describen compuestos cristalinos que tienen una estructura de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



en la que

X es O, NH, o N-alquilo, preferentemente O;

Y es NH, N-alquilo, O, o C(R⁹)₂, preferentemente N-alquilo, O, o C(R⁹)₂;

Z es O o C(R⁹)₂, preferentemente C(R⁹)₂;

R¹, R², R³, y R⁴ son hidrógeno;

cada uno de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo y aralquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo, amida, amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, éster de carboxilo, tiol, y tioéter, preferentemente R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, y aralquilo C₁₋₆, y cada R⁹ es hidrógeno, más preferentemente, R⁶ y R⁵ son independientemente alquilo C₁₋₆, R⁵ y R⁷ son independientemente aralquilo C₁₋₆ y cada R⁹ es H;

m es un número entero de 0 a 2; y

n es un número entero de 0 a 2, preferentemente 0 o 1.

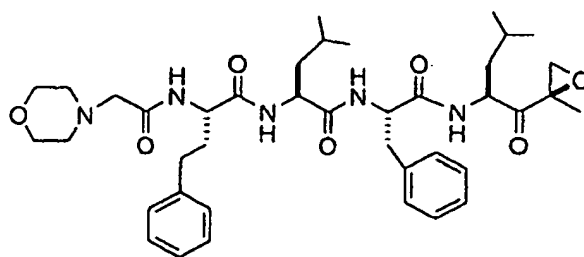
En determinados ejemplos, X es O y R¹, R², R³, y R⁴ son todos iguales, preferentemente R¹, R², R³, y R⁴ son todos hidrógeno. En determinadas de tales realizaciones, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, y aralquilo C₁₋₆, más preferentemente, R⁶ y R⁸ son independientemente alquilo C₁₋₆, y R⁵ y R⁷ son independientemente aralquilo C₁₋₆.

En determinados ejemplos, X es O, R¹, R², R³, y R⁴ son todos hidrógeno, R⁶ y R⁸ son ambos isobutilo, R⁵ es feniletilo y R⁷ es fenilmetilo.

En determinados ejemplos, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo y aralquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo, amida, amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, éster de carboxilo, tiol, y tioéter. En determinados ejemplos, al menos uno de R⁵ y R⁷ es aralquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo, más preferentemente sustituido con perhaloalquilo. En determinadas de tales realizaciones, R⁷ es aralquilo C₁₋₆ sustituido con trifluorometilo.

En determinados ejemplos, Y se selecciona entre N-alquilo, O, y CH₂. En determinados de tales ejemplos, Z es CH₂, y m y n son ambos 0. En determinados ejemplos alternativos, Z es CH₂, m es 0, y n es 2 o 3. En otra alternativa adicional, Z es O, m es 1, y n es 2.

También se describe en el presente documento un compuesto cristalino de Fórmula (II)



(II)

También se describe en el presente documento un método para la preparación de un compuesto cristalino de Fórmula (I) o (II), que comprende uno o más de: (i) preparar el compuesto amorfo, por ejemplo, de acuerdo con la patente de Estados Unidos n.º 7.232.818; (ii) disolver el compuesto amorfo en un disolvente orgánico; (iii) llevar la solución a sobresaturación para causar la formación de cristales; y (iv) aislar los cristales, por ejemplo, mediante filtración de los cristales, mediante decantación del líquido de los cristales, o mediante cualquier otra técnica de separación adecuada. En determinados métodos, la preparación comprende además la inducción de la cristalización. En determinados métodos, la preparación comprende además el lavado de los cristales filtrados, por ejemplo, con un líquido disolvente o no disolvente. En determinados métodos, la preparación comprende además el secado, preferentemente a presión reducida, tal como a presión de vacío.

También se describe en el presente documento un método para la preparación de un compuesto cristalino de Fórmula (I) o (II), que comprende uno o más de: (i) preparar una solución del compuesto amorfo, compuesto que se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con la patente de Estados Unidos n.º 7.232.818; en un disolvente orgánico; (ii) llevar la solución a sobresaturación para causar la formación de cristales; y (iii) aislar los cristales, por ejemplo, mediante filtración de los cristales, mediante decantación del líquido de los cristales, o mediante cualquier otra técnica de separación adecuada. En determinados métodos, la preparación comprende además la inducción de la cristalización. En determinados métodos, la preparación comprende además el lavado de los cristales filtrados, por ejemplo, con un líquido disolvente o no disolvente. En determinados métodos, la preparación comprende además el secado, preferentemente a presión reducida, tal como a presión de vacío.

En determinados métodos, el compuesto amorfo se puede disolver en un disolvente orgánico seleccionado entre acetonitrilo, metanol, etanol, acetato de etilo, isopropanol, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de butilo, acetato de propilo, metiletil cetona, metilisobutil cetona, y acetona, o cualquier combinación de los mismos. En determinados métodos, el compuesto amorfo se puede disolver en un disolvente orgánico seleccionado entre acetonitrilo, metanol, etanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metiletil cetona, y acetona, o cualquier combinación de los mismos. En determinados métodos, el compuesto amorfo se puede disolver en un disolvente orgánico seleccionado entre acetonitrilo, metanol, etanol, acetato de etilo, metiletil cetona, o cualquier combinación de los mismos. En determinados métodos, el disolvente o disolventes orgánicos se pueden combinar con agua.

En determinados métodos, llevar la solución a sobresaturación comprende añadir un anti-disolvente, tal como agua u otro líquido polar miscible con el disolvente orgánico, dejar que la solución se enfríe, reducir el volumen de la solución, o cualquier combinación de los mismos. En determinados métodos, llevar la solución a sobresaturación comprende añadir un anti-disolvente, enfriar la solución a temperatura ambiente o inferior, y reducir el volumen de la solución, por ejemplo, mediante evaporación del disolvente de la solución. En determinados métodos, dejar que la solución se enfríe puede ser de modo pasivo (por ejemplo, dejar reposar la solución a temperatura ambiente) o activo (por ejemplo, enfriar la solución en un baño de hielo o en un congelador).

En determinados métodos, el método comprende adicionalmente la inducción de la precipitación o la cristalización. En determinados métodos la inducción de la precipitación o la cristalización comprende una nucleación secundaria, en la que la nucleación se produce en presencia de cristales de siembra o interacciones con el entorno (paredes del cristizador, impulsores de agitación, sonicación, etc.).

En determinados métodos, el lavado de los cristales comprende lavar con un líquido seleccionado entre un anti-disolvente, acetonitrilo, metanol, etanol, acetato de etilo, metiletil cetona, acetona, o una combinación de los mismos. Preferentemente, los cristales se lavan con una combinación de anti-disolvente y el disolvente orgánico. En determinados métodos, el anti-disolvente es agua.

En determinados métodos, el lavado de los cristales comprende lavar el compuesto cristalino de Fórmula (II) con metanol y agua.

En determinados ejemplos, un compuesto cristalino de Fórmula (II) es esencialmente puro. En determinados, el punto de fusión del compuesto cristalino de Fórmula (II) está en el intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 220 °C, de aproximadamente 205 a aproximadamente 215 °C, de aproximadamente 211 a aproximadamente 213 °C,

o incluso es de aproximadamente 212 °C.

En determinados ejemplos, la DSC de un compuesto cristalino de Fórmula (II) tiene un máximo endotérmico pronunciado a aproximadamente 212 °C, por ejemplo, que resulta de la fusión y descomposición de la forma cristalina mostrada en la Figura 1.

En determinados ejemplos, el patrón de rayos X en polvo de un compuesto cristalino de Fórmula (II) es (θ -2 θ): 6,10; 8,10; 9,32; 10,10; 11,00; 12,14; 122,50; 13,64; 13,94; 17,14; 17,52; 18,44; 20,38; 21,00; 22,26; 23,30; 24,66; 25,98; 26,02; 27,84; 28,00; 28,16; 29,98; 30,46; 32,98; 33,22; 34,52; 39,46 tal y como se muestra en la Figura 2.

En determinados ejemplos, el termograma de TG de un compuesto cristalino de Fórmula (II) exhibe una pérdida de peso de un 0,0 a un 0,1 % en el intervalo de temperatura de 25 a 200 °C, tal y como se muestra en la Figura 3.

En determinados ejemplos, un compuesto cristalino de Fórmula (II) no está solvatado (por ejemplo, la red cristalina no comprende moléculas de un disolvente). En determinados ejemplos alternativos, un compuesto cristalino de Fórmula (II) está solvatado.

También se describe un método para la preparación de un compuesto amorfo de Fórmula (II), que comprende uno o más de (i) disolver el compuesto cristalino en un disolvente orgánico; (ii) llevar la solución a sobresaturación para causar la formación de cristales; y (iii) aislar los cristales, por ejemplo, mediante filtración de los cristales, mediante decantación del líquido de los cristales, o mediante cualquier otra técnica de separación adecuada. En determinados métodos, la preparación comprende además la inducción de la precipitación. En determinados métodos, la preparación comprende además el lavado del compuesto amorfo. En determinados métodos, el método comprende además el secado, preferentemente a presión reducida, tal como a presión de vacío. También se describe una sal cristalina de un compuesto de Fórmula (I) o (II), en la que el contraión de la sal se selecciona entre bromuro, cloruro, sulfato, fosfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, citrato, metanosulfonato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, succinato, tosilato, malonato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, mesilato, 2-hidroxietanosulfonato, y similares. En determinadas sales, el contraión de la sal se selecciona entre citrato, tartrato, trifluoroacetato, metanosulfonato, toluenosulfonato, cloruro, y bromuro, preferentemente citrato.

También se describe en el presente documento un método para la preparación de una sal cristalina de un compuesto de Fórmula (II), que comprende uno o más de: (i) preparar el compuesto amorfo, por ejemplo, de acuerdo con la patente de Estados Unidos n.º 7.232.818; (ii) disolver el compuesto amorfo en un disolvente orgánico; (iii) llevar la solución a sobresaturación para causar la formación de cristales; y (iv) aislar los cristales, por ejemplo, mediante filtración de los cristales, mediante decantación del líquido de los cristales, o mediante cualquier otra técnica de separación adecuada. En determinados métodos, la preparación comprende además la inducción de la cristalización. En determinados métodos, la preparación comprende además el lavado de los cristales, por ejemplo, con un líquido disolvente o no disolvente. En determinados métodos, la preparación comprende además el secado, preferentemente a presión reducida, tal como a presión de vacío.

También se describe en el presente documento un método para la preparación de una sal cristalina de un compuesto de Fórmula (II), que comprende uno o más de (i) preparar una solución de un compuesto de Fórmula (II) en un disolvente orgánico; (ii) añadir un ácido adecuado; (iii) llevar la solución a sobresaturación para causar la formación de cristales; y (iv) aislar los cristales, por ejemplo, mediante filtración de los cristales, mediante decantación del líquido de los cristales, o mediante cualquier otra técnica de separación adecuada. En determinados métodos, la preparación comprende además la inducción de la cristalización. En determinados métodos, la preparación comprende además el lavado de los cristales, por ejemplo, con un líquido disolvente o no disolvente. En determinados métodos, la preparación comprende además el secado, preferentemente a presión reducida, tal como a presión de vacío. En determinados métodos cuando la sal es menos soluble en un disolvente que la base libre, la adición del ácido a la solución puede ser por sí misma suficiente para llevar la solución a sobresaturación.

El contraión de la sal se puede seleccionar entre bromuro, cloruro, sulfato, fosfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, citrato, metanosulfonato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, succinato, tosilato, malonato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, mesilato, 2-hidroxietanosulfonato, y similares. En determinadas de tales sales, el contraión de la sal se selecciona entre citrato, tartrato, trifluoroacetato, metanosulfonato, toluenosulfonato, cloruro, y bromuro, preferentemente citrato.

En determinados ejemplos, el disolvente orgánico se selecciona entre THF, acetonitrilo, éter y MTBE, o cualquier combinación de los mismos, preferentemente THF o acetonitrilo, o una combinación de los mismos.

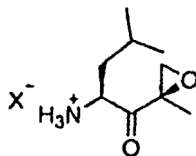
La sal citrato cristalina de un compuesto de Fórmula (II) puede ser esencialmente pura. En determinados ejemplos, el punto de fusión de la sal citrato cristalina de un compuesto de Fórmula (II) está en el intervalo de aproximadamente 180 a aproximadamente 190 °C, o incluso de aproximadamente 184 a aproximadamente 188 °C.

En determinados ejemplos, la DSC de un sal citrato cristalina de un compuesto de Fórmula (II) tiene un máximo endotérmico pronunciado a aproximadamente 187 °C, por ejemplo, que resulta de la fusión y descomposición de la

forma cristalina mostrada en la Figura 11.

En determinados ejemplos, el patrón de rayos X en polvo de una sal citrato cristalina de un compuesto de Fórmula (II) es (θ -2 θ°): 4,40; 7,22; 9,12; 12,36; 13,35; 14,34; 15,54; 16,14; 16,54; 17,00; 18,24; 18,58; 19,70; 19,90; 20,30; 20,42; 21,84; 22,02; 23,34; 23,84; 24,04; 24,08; 24,48; 24,76; 25,48; 26,18; 28,14; 28,20; 28,64; 29,64; 31,04; 31,84; 33,00; 33,20; 34,06; 34,30; 34,50; 35,18; 37,48; 37,90; 39,48 tal y como se muestra en la Figura 12.

También se describe en el presente documento un compuesto cristalino de Fórmula (III)

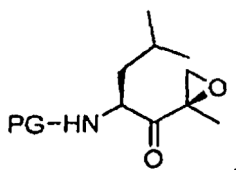


(III)

en la que X es cualquier contraión adecuado.

En determinados ejemplos, X es un contraión seleccionado entre bromuro, cloruro, sulfato, fosfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, citrato, metanosulfonato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, succinato, tosilato, malonato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, mesilato, 2-hidroxietanosulfonato, y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19.) En determinados ejemplos, X se selecciona entre trifluoroacetato, metanosulfonato, toluenosulfonato, acetato, cloruro, y bromuro, preferentemente trifluoroacetato.

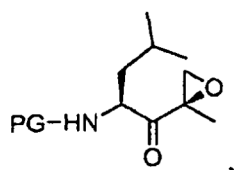
También se describe un método para la preparación de un compuesto cristalino de Fórmula (III), que comprende uno o más de: (i) preparar un compuesto de Fórmula (IV), por ejemplo, de acuerdo con *Bioorg. Med. Chem. Letter* 1999, 9, 2283-88, o la solicitud de patente en Estados Unidos 2005-0256324, en la que PG es un grupo protector adecuado (por ejemplo, Boc o Cbz)



(IV)

(ii) disolver el compuesto de Fórmula (IV) en un disolvente orgánico; (iii) añadir un ácido adecuado; (iv) llevar la solución a sobresaturación para causar la formación de cristales; y (v) aislar los cristales, por ejemplo, mediante filtración de los cristales, mediante decantación del líquido de los cristales, o mediante cualquier otra técnica de separación adecuada. En determinados ejemplos, la preparación comprende además la inducción de la cristalización. En determinados ejemplos, la preparación comprende además el lavado de los cristales, por ejemplo, con un líquido disolvente o no disolvente. En determinados ejemplos, la preparación comprende además el secado, preferentemente a presión reducida, tal como a presión de vacío.

También se describe un método para la preparación de un compuesto cristalino de Fórmula (III), que comprende uno o más de: (i) preparar una solución de un compuesto amorfo de Fórmula (IV), por ejemplo, de acuerdo con *Bioorg. Med. Chem. Letter* 1999, 9, 2283-88, o la solicitud de patente en Estados Unidos 2005-0256324, en un disolvente orgánico, en la que PG es un grupo protector adecuado (por ejemplo, Boc o Cbz).



(IV)

(ii) llevar la solución a sobresaturación para causar la formación de cristales; y (iii) aislar los cristales, por ejemplo, mediante filtración de los cristales, mediante decantación del líquido de los cristales, o mediante cualquier otra técnica de separación adecuada. En determinados métodos, la preparación comprende además la inducción de la

cristalización. En determinados métodos, la preparación comprende además el lavado de los cristales, por ejemplo, con un líquido disolvente o no disolvente. En determinados métodos, la preparación comprende además el secado, preferentemente a presión reducida, tal como a presión de vacío.

5 En determinados ejemplos, el ácido se selecciona entre ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, acético, trifluoroacético, cítrico, metanosulfónico, valérico, oleico, palmítico, esteárico, láurico, benzoico, láctico, succínico, p-toluenosulfónico, cítrico, malónico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, metanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, y similares. Preferentemente el ácido es ácido trifluoroacético.

10 En determinados ejemplos, X es un contraión seleccionado entre bromohidrato, clorohidrato, sulfato, fosfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, citrato, metanosulfonato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, succinato, tosilato, malonato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, mesilato, 2-hidroxietanosulfonato, y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19.) En determinados ejemplos, X se selecciona entre trifluoroacetato, metanosulfonato, toluenosulfonato, acetato, cloruro, y bromuro, preferentemente

15 trifluoroacetato.

En determinados métodos, el compuesto de Fórmula (IV) se puede disolver en un disolvente orgánico seleccionado entre diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de butilo, acetato de propilo, dietil éter, metil terc-butil éter (MTBE), o cualquier combinación de los mismos. En determinados métodos, el disolvente

20 orgánico se selecciona entre diclorometano, acetato de etilo, MTBE, o cualquier combinación de los mismos, preferentemente o bien diclorometano y MTBE o bien acetato de etilo y MTBE.

En determinados métodos, llevar la solución a sobresaturación comprende añadir un anti-disolvente, tal como hexanos o heptanos u otro líquido miscible con el disolvente orgánico, dejar que la solución se enfríe, reducir el volumen de la

25 solución, o cualquier combinación de los mismos. En determinados métodos, llevar la solución a sobresaturación comprende añadir un anti-disolvente, enfriar la solución a temperatura ambiente o inferior, y reducir el volumen de la solución, por ejemplo, mediante evaporación del disolvente de la solución. En determinados métodos, el anti-disolvente es hexanos o heptanos, preferentemente heptanos.

30 En determinados métodos, el lavado de los cristales comprende lavar con un líquido seleccionado entre un anti-disolvente, acetato de etilo, diclorometano, o una combinación de los mismos. Preferentemente, los cristales se lavan con un anti-disolvente, preferentemente heptanos.

En determinados ejemplos, la DSC de un compuesto cristalino de Fórmula (III) tiene un máximo endotérmico pronunciado a aproximadamente 137 °C, por ejemplo, que resulta de la fusión y descomposición de la forma cristalina

35 mostrada en la Figura 9.

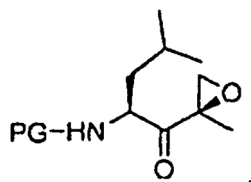
En determinados ejemplos, el patrón de rayos X en polvo de un compuesto cristalino de Fórmula (II) es (θ -2 θ°): 8,84; 15,18; 15,32; 16,20; 16,82; 17,66; 18,26; 19,10; 21,20; 22,58; 23,06; 23,52; 25,32; 26,58; 28,60; 30,08; 30,48; 30,84;

40 32,20; 36,14; 37,12 tal y como se muestra en la Figura 10.

En determinados ejemplos, un compuesto cristalino de Fórmula (III) no está solvatado (por ejemplo, la red cristalina no comprende moléculas de un disolvente). En determinadas realizaciones alternativas, un compuesto cristalino de

45 Fórmula (III) está solvatado.

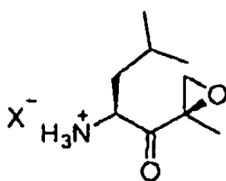
También se describe en el presente documento un método para la preparación de un compuesto cristalino de Fórmula (II), que comprende uno o más de (i) preparar una solución de un compuesto de Fórmula (IV) en la que PG es un grupo protector adecuado (por ejemplo, Boc o Cbz), en un primer disolvente orgánico



(IV)

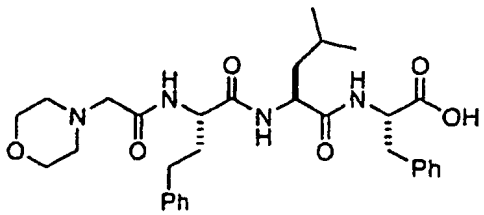
(ii) añadir un ácido adecuado; (iii) llevar la solución a sobresaturación para causar la formación de cristales; (iv) aislar los cristales para proporcionar un compuesto cristalino de Fórmula (III); (v) hacer reaccionar el compuesto cristalino de Fórmula (III)

55



(III)

en la que X es cualquier contraión adecuado, con un compuesto de Fórmula (V)



(V)

para proporcionar un compuesto de Fórmula (II); (vi) preparar una solución del compuesto de Fórmula (II) en un segundo disolvente orgánico; (vii) llevar la solución a sobresaturación para causar la formación de cristales; y (viii) aislar los cristales para proporcionar un compuesto cristalino de Fórmula (II), por ejemplo, mediante filtración de los cristales, mediante decantación, o mediante cualquier otra técnica de separación adecuada. En determinados métodos, la preparación comprende además la inducción de la cristalización. En determinados métodos, la preparación comprende además el lavado de los cristales, por ejemplo, con un líquido disolvente o no disolvente. En determinados métodos, la preparación comprende además el secado, preferentemente a presión reducida, tal como a presión de vacío.

En determinados ejemplos, el ácido se selecciona entre ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, acético, trifluoroacético, cítrico, metanosulfónico, valérico, oleico, palmítico, esteárico, láurico, benzoico, láctico, succínico, p-toluenosulfónico, cítrico, malónico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, metanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, y similares. Preferentemente el ácido es ácido trifluoroacético.

En determinados ejemplos, X es un contraión seleccionado entre bromohidrato, clorohidrato, sulfato, fosfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, citrato, metanosulfonato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, succinato, tosilato, malonato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, mesilato, 2-hidroxietanosulfonato, y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19.) En determinados ejemplos, X se selecciona entre trifluoroacetato, metanosulfonato, toluenosulfonato, acetato, cloruro, y bromuro, preferentemente trifluoroacetato.

En determinados ejemplos, el primer disolvente orgánico se selecciona entre diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de butilo, acetato de propilo, dietil éter, metil terc-butil éter (MTBE), o cualquier combinación de los mismos. En determinados métodos, el disolvente orgánico se selecciona entre diclorometano, acetato de etilo, MTBE, o cualquier combinación de los mismos, preferentemente o bien diclorometano y MTBE o bien acetato de etilo y MTBE.

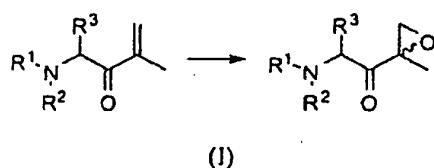
En determinados métodos, el segundo disolvente orgánico se selecciona entre acetonitrilo, metanol, etanol, acetato de etilo, isopropanol, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de butilo, acetato de propilo, metiletil cetona, metilisobutil cetona, y acetona, o cualquier combinación de los mismos. En determinados métodos, el compuesto amorfo se puede disolver en un disolvente orgánico seleccionado entre acetonitrilo, metanol, etanol, acetato de etilo, acetona, o cualquier combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, el disolvente o disolventes orgánicos se pueden combinar con agua.

En determinados métodos, la preparación comprende además el lavado de los cristales de un compuesto de Fórmula (II) o de un compuesto de Fórmula (III) o bien de ambos. En determinados métodos, el lavado de los cristales de un compuesto de Fórmula (II) comprende lavar con un líquido seleccionado entre un anti-disolvente, acetonitrilo, metanol, etanol, acetato de etilo, acetona, o una combinación de los mismos. Preferentemente, los cristales de un compuesto de Fórmula (II) se lavan con una combinación de un anti-disolvente y el disolvente orgánico. En determinados métodos, el lavado de los cristales comprende lavar el compuesto cristalino de Fórmula (II) con metanol y agua. En determinados métodos, el lavado de los cristales de un compuesto de Fórmula (III) comprende lavar con un líquido seleccionado entre un anti-disolvente, acetato de etilo, diclorometano, o una combinación de los mismos. Preferentemente, los cristales de un compuesto de Fórmula (III) se lavan con un anti-disolvente, preferentemente heptanos.

En determinados métodos, la preparación comprende además el secado de los cristales de un compuesto de Fórmula (II) o de un compuesto de Fórmula (III) o bien de ambos, preferentemente a presión reducida, tal como a presión de vacío.

5 También se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto cristalino de Fórmula (I) o (II) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinados ejemplos, la composición farmacéutica se selecciona entre comprimidos, cápsulas, e inyecciones.

10 También se describen métodos para la síntesis de epoxi cetonas, tales como los compuestos de Fórmula (III) y (IV) anteriores. Por tanto, se describe en el presente documento un método para la preparación de ceto-epóxidos de aminoácido de acuerdo en el esquema (I)



15 en el que

R¹ se selecciona entre un grupo protector o una cadena adicional de aminoácidos, la cual, a su vez, puede estar opcionalmente sustituida, preferentemente un grupo protector, más preferentemente un grupo protector aceptor de electrones;
 20 R² se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y
 R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxilalquilo C₁₋₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, y aralquilo C₁₋₆; y
 comprendiendo el método una epoxidación estereoselectiva en condiciones epoxidantes, preferentemente una
 25 solución de hipoclorito sódico (lejía) o hipoclorito cálcico acuosa en presencia de un codisolvente seleccionado entre piridina, acetonitrilo, DMF, DMSO, NMP, DMA, THF y nitrometano.

En determinados métodos, el codisolvente se selecciona entre NMP y piridina, preferentemente piridina.

30 En determinados métodos, la epoxidación se efectúa usando hipoclorito sódico acuoso en presencia de un codisolvente seleccionado entre piridina, acetonitrilo, DMF, DMSO, NMP, DMA, THF, y nitrometano, preferentemente NMP o piridina, más preferentemente piridina. En determinados métodos, la epoxidación se efectúa usando una solución acuosa de hipoclorito sódico al 10 %. En determinados métodos, la epoxidación se efectúa usando una
 35 solución acuosa de hipoclorito sódico al 10 % en presencia de piridina. En determinados métodos, la epoxidación se efectúa usando una solución de hipoclorito cálcico en presencia de NMP.

En determinados ejemplos, R¹ se selecciona entre un grupo protector o una cadena adicional de aminoácidos, la cual, a su vez, puede estar opcionalmente sustituida. En determinados ejemplos, R¹ es un grupo protector, preferentemente un grupo protector aceptor de electrones.

40 En determinados ejemplos, R¹ se selecciona entre t-butoxi carbonilo (Boc), benzoilo (Bz), fluoren-9-il-metoxycarbonilo (Fmoc), tricloraetoxycarbonilo (Troc), y benciloxi carbonilo (Cbz). En determinados ejemplos, R se selecciona entre t-butoxi carbonilo (Boc), benzoilo (Bz), tricloraetoxycarbonilo (Troc), y benciloxi carbonilo (Cbz), preferentemente Cbz o Boc. En determinados ejemplos, R¹ es Boc.

45 En determinados ejemplos, R se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxilalquilo C₁₋₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, y aralquilo C₁₋₆. Preferentemente, R³ es alquilo C₁₋₆, preferentemente isobutilo. Preferentemente, R³ es aralquilo C₁₋₆, preferentemente fenilmetilo, 4-hidroxifenilmetilo, o 2-fenilmetilo.

50 En determinados métodos, la epoxidación estereoselectiva se efectúa en condiciones que no dan como resultado una epimerización significativa del carbono que lleva el R³, de modo que hay menos de un 10 %, menos de un 5 %, menos de un 2 %, o incluso menos de un 1 % de epimerización del carbono que lleva el R³. En determinados métodos, la epoxidación estereoselectiva se efectúa de modo que el producto es más de aproximadamente un 90 %, más de un 95 %, más de un 98 %, o incluso más de un 99 % diastereoméricamente puro.

55 En determinados métodos, la epoxidación se efectúa a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 10 °C, de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 5 °C, o incluso de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 0 °C.

60 En determinados ejemplos, los compuestos del esquema I tienen la siguiente estereoquímica.

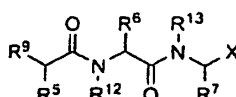


En determinados métodos, la epoxidación estereoselectiva se efectúa de modo que el producto es más de aproximadamente un 90 %, más de un 95 %, más de un 98 %, o incluso más de un 99 % diastereoméricamente puro.

El uso de diversos grupos N-protectores, por ejemplo, el grupo benciloxi carbonilo o el grupo t-butiloxycarbonilo (Boc), diversos agentes de acoplamiento, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), N-hidroxiazabenzotriazol (HATU), carbonildiimidazol, o 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (HOBT) y diversas condiciones de escisión: por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA), HCl en dioxano, hidrogenación sobre Pd/C en disolventes orgánicos (tales como metanol o acetato de etilo), tris(trifluoroacetato) de boro, y bromuro de cianógeno, y la reacción en solución con aislamiento y purificación de intermediarios son bien conocidos en la técnica de la síntesis de péptidos, y son aplicables igualmente para la preparación de los compuestos objeto. (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed.; Wiley: Nueva York, 1999).

En determinados métodos, el ceto-epóxido de aminoácido puede ser modificado adicionalmente mediante desprotección de la amina, si procede, y acoplamiento con una cadena de aminoácidos. Los métodos para el acoplamiento de tales fragmentos son bien conocidos en la técnica (Elofsson, M., et al. (1999) *Chemistry & Biology*, 6:811-822; Elofsson, M., et al (1999) *Chemistry & Biology*, 6:811-822). En un ejemplo, la cadena de aminoácidos comprende de uno a tres aminoácidos.

En determinados ejemplos, la cadena de aminoácidos tiene una estructura de Fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma



(VI)

en la que cada A se selecciona independientemente entre C=O, C=S, y SO₂, preferentemente C=O; o

A es opcionalmente un enlace covalente cuando está adyacente a Z cada vez que este está presente;

L está ausente o se selecciona entre C=O, C=S, y SO₂, preferentemente L está ausente o es C=O;

M está ausente o es alquilo C₁₋₁₂, preferentemente alquilo C₁₋₈;

Q está ausente o se selecciona entre O, NH y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente Q está ausente o es O o NH, más preferentemente Q está ausente o es O;

X es COOH o una forma activada del mismo, preferentemente X es COOH, COCl o CON(Me)(OMe), más preferentemente X es COOH o COCl;

Y está ausente o se selecciona entre O, NH, N-alquilo C₁₋₆, S, SO, SO₂, CHOR¹⁷, y CHO₂R¹⁷;

cada Z se selecciona independientemente entre O, S, NH, y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente O; o

Z es opcionalmente un enlace covalente cuando está adyacente a A cada vez que este está presente;

R³, R⁶, y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo, y aralquilo C₁₋₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de amida, amina, ácido carboxílico (o una sal del mismo), éster (incluyendo éster de alquilo C₁₋₆ y de alquilo C₁₋₅, y éster de arilo), tiol, o tioéter;

R⁹ es N(R¹⁰)LQR¹¹;

R¹⁰, R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, OH, y alquilo C₁₋₆, preferentemente R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, OH, y alquilo C₁₋₆, y R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, preferentemente hidrógeno;

R¹¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋

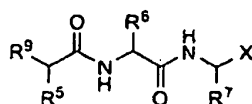
- 6, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, R¹⁵ZAZ-alquil C₁₋₈, R¹⁸Z-alquil C₁₋₈, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, R¹⁵ZAZ-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, heterocicliiMZAZ-alquil C₁₋₈, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquil C₁₋₈, (R¹⁷)₂N-alquil C₁₋₁₂, (R¹⁷)₃N⁺-alquil C₁₋₁₂, heterocicliiM-, carbocicliiM-, R¹⁸SO₂-alquil C₁₋₈, y R¹⁸SO₂NH; preferentemente alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, R¹⁵ZA-alquil C₁₋₈, R¹⁸Z-alquil C₁₋₈, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquilo C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-Z-alquil C₁₋₈, R¹⁵ZA-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, heterocicliiMZAZ-alquil C₁₋₈, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquil C₁₋₈, (R¹⁷)₂N-alquil C₁₋₈, (R¹⁷)₃N⁺-alquil C₁₋₈, heterocicliiM-, carbocicliiM-, R¹⁸SO₂-alquil C₁₋₈, y R¹⁸SO₂NH, en el que cada vez que Z y A están presentes son independientemente distintos de un enlace covalente; o
- 10 R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquil C₁₋₆-Y-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-ZAZ-alquilo C₁₋₆, ZAZ-alquil C₁₋₆-ZAZ-alquilo C₁₋₆, ZAZ-alquil C₁₋₆-ZAZ, o alquil C₁₋₆-A, formando así un anillo; preferentemente alquil C₁₋₂-Y-alquilo C₁₋₂, alquil C₁₋₂-ZAZ-alquilo C₁₋₂, A-alquil C₁₋₂-ZAZ-alquilo C₁₋₂, A-alquil C₁₋₃-A, o alquil C₁₋₄-A, en el que cada vez que Z y A están presentes son independientemente distintos de un enlace covalente;
- 15 R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, catión metálico, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆ y heteroaralquilo C₁₋₆, preferentemente hidrógeno, catión metálico y alquilo C₁₋₆, o R¹⁵ y R¹⁶ juntos son alquilo C₁₋₆, formando así un anillo;
- 20 cada R¹⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo C₁₋₆;
- R¹⁸ se selecciona independientemente entre hidrógeno, OH; alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, carbociclii, heterociclii, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆ y heteroaralquilo C₁₋₆;
- 25 con la condición de que cada vez que aparece la secuencia ZAZ, al menos un miembro de la secuencia debe ser distinto de un enlace covalente.
- En algunos ejemplos, R⁵, R⁶, y R⁷ se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ y aralquilo C₁₋₆. En realizaciones preferentes, R⁶ es alquilo C₁₋₆ y R⁵ y R⁷ son aralquilo C₁₋₆. En la realización más preferente, R⁶ es isobutilo, R⁵ es 2-feniletilo y R⁷ es fenilmetilo.
- 30 En determinados ejemplos, L y Q están ausentes y R¹¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆ y heteroaralquilo C₁₋₆. En determinadas de tales realizaciones, R¹⁰ es alquilo C₁₋₆ y R¹¹ se selecciona entre butilo, alilo, propargilo, fenilmetilo, 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo.
- 35 En otros ejemplos, L es SO₂, Q está ausente y R¹¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ y arilo. En determinadas de tales realizaciones, R¹¹ se selecciona entre metilo y fenilo.
- En determinados ejemplos, L es C=O y R se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, R¹⁵ZA-alquil C₁₋₈, R¹⁸Z-alquil C₁₋₈, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquil C₁₋₈, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-Z-alquil C₁₋₈, R¹⁵ZA-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, heterocicliiMZAZ-alquil C₁₋₈, (R¹⁷)₂N-alquil C₁₋₈, (R¹⁷)₃N⁺-alquil C₁₋₈, heterocicliiM-, carbocicliiM-, R¹⁸SO₂-alquil C₁₋₈, y R¹⁸SO₂NH; en el que cada vez que Z y A están presentes son independientemente distintos de un enlace covalente; En determinadas realizaciones, L es C=O, Q está ausente, y R¹¹ es H.
- 40 En determinados ejemplos, R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, R¹¹ es alquilo C₁₋₆, Q está ausente y L es C=O. En determinados de tales ejemplos, R¹¹ es etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 2-(metilsulfonil)etilo.
- En otros ejemplos, L es C=O, Q está ausente, y R¹¹ es aralquilo C₁₋₆. En determinados de tales ejemplos, R¹¹ se selecciona entre 2-feniletilo, fenilmetilo, (4-metoxifenil)metilo, (4-clorofenil)metilo, y (4-fluorofenil)metilo.
- 50 En otros ejemplos, L es C=O, Q está ausente, R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, y R¹¹ es arilo. En determinados de tales ejemplos, R¹¹ es fenilo sustituido o no sustituido.
- En determinados ejemplos, L es C=O, Q está ausente o es O, n es 0 o 1, y R¹¹ es -(CH₂)_ncarbociclii. En determinados de tales ejemplos, R¹¹ es ciclopropilo o ciclohexilo.
- 55 En determinados ejemplos, L y A son C=O, Q está ausente, Z es O, n es un número entero de 1 a 8 (preferentemente 1), y R¹¹ se selecciona entre R¹⁵ZA-alquil C₁₋₈, R¹⁸Z-alquil C₁₋₈, R¹⁵ZA-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-Z-alquil C₁₋₈, y heterocicliiMZAZ-alquil C₁₋₈; en el que cada vez que A está presente es independientemente distinto de un enlace covalente; En determinados de tales ejemplos, R⁷ es heterocicliiMZAZ-alquil C₁₋₈; en el que el heterociclii es oxodioxolenilo sustituido o no sustituido, o N(R¹²)(R¹³), en el que R¹² y R¹³ juntos son alquil C₁₋₆-Y-alquilo C₁₋₆, preferentemente alquil C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃, formando así un anillo.
- 60 En determinados ejemplos, L es C=O, Q está ausente, n es un número entero de 1 a 8, y R¹¹ se selecciona entre (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquil C₁₋₈, (R¹⁷)₂N-alquil C₁₋₈, (R¹⁷)₃N⁺-(CH₂)_n, y heterocicliiM-. En determinados de tales
- 65

ejemplos, R^{11} es alquil C_{1-8} -N(R^{17})₂ o alquil C_{1-8} -N⁺(R^{17})₃, en los que R^{17} es alquilo C_{1-6} . En determinados de tales otros ejemplos, R^{11} es heterocicliil-M-, en el que el heterocicliilo se selecciona entre morfolino, piperidino, piperazino, y pirrolidino.

- 5 En determinados ejemplos, L es C=O, R^{10} es alquilo C_{1-6} , Q se selecciona entre O y NH, y R^{11} se selecciona entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{1-6} , aralquilo C_{1-6} , y heteroaralquilo C_{1-6} . En otras realizaciones, L es C=O, R^{10} es alquilo C_{1-6} , Q se selecciona entre O y NH, y R^{11} es alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} se selecciona entre metilo, etilo, e isopropilo. En ejemplos adicionales, L es C=O, R^{10} es alquilo C_{1-6} , Q se selecciona entre O y NH, y R^{11} es aralquilo C_{1-6} , en el que el aralquilo es fenilmetilo. En otros ejemplos, L es C=O, R^{10} es alquilo C_{1-6} , Q se selecciona entre O y NH, y R^{11} es heteroaralquilo C_{1-6} , en el que el heteroaralquilo es (4-piridil)metilo.

- En determinados ejemplos, L está ausente o es C=O, y R^{10} y R" juntos son alquil C_{1-6} -Y-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -ZA-alquilo C_{1-6} , o alquil C_{1-6} -A, en el que cada vez que Z y A están presentes son independientemente distintos de un enlace covalente, formando así un anillo. En determinados ejemplos, L es C=O, Q e Y están ausentes, y R^{10} y R^{11} juntos son alquil C_{1-3} -Y-alquilo C_{1-3} . En otro ejemplo, L y Q están ausentes, y R^{10} y R^{11} juntos son alquil C_{1-3} -Y-alquilo C_{1-3} . En otro ejemplo, L es C=O, Q está ausente, Y se selecciona entre NH y N-alquilo C_{1-6} , y R^{10} y R^{11} juntos son alquil C_{1-3} -Y-alquilo C_{1-3} . En otro ejemplo, L es C=O, Y está ausente, y R^{10} y R^{11} juntos son alquil C_{1-3} -Y-alquilo C_{1-3} . En otro ejemplo, L y A son C=O, y R^{10} y R^{11} juntos son alquil C_{1-2} -ZA-alquilo C_{1-2} . En otro ejemplo, L y A son C=O, y R^{10} y R^{11} juntos son alquil C_{2-3} -A.

- 20 En determinados compuestos, la cadena de aminoácidos tiene una estructura de Fórmula (VII)



(VII)

- 25 en la que n
- cada A se selecciona independientemente entre C=O, C=S, y SO₂, preferentemente C=O; o
- A es opcionalmente un enlace covalente cuando está adyacente a Z cada vez que este está presente;
- 30 cada B se selecciona independientemente entre C=O, C=S, y SO₂, preferentemente C=O;
- D está ausente o es alquilo C_{1-8} ;
- 35 G se selecciona entre O, NH y N-alquilo C_{1-6} ;
- K está ausente o se selecciona entre C=O, C=S, y SO₂, preferentemente K está ausente o es C=O;
- L está ausente o se selecciona entre C=O, C=S, y SO₂, preferentemente L está ausente o es C=O;
- 40 M está ausente o es alquilo C_{1-8} ;
- Q está ausente o se selecciona entre O, NH y N-alquilo C_{1-6} , preferentemente Q está ausente o es O o NH, más preferentemente Q está ausente;
- 45 X es COOH o una forma activada del mismo, preferentemente X es COOH, COCl o CON(Me)(OMe), más preferentemente X es COOH o COCl;
- 50 cada V independientemente está ausente o se selecciona entre O, S, NH y N-alquilo C_{1-6} , preferentemente V está ausente o es O;
- W está ausente o se selecciona independientemente entre O, S, NH, y N-alquilo C_{1-6} , preferentemente O;
- Y está ausente o se selecciona entre O, NH, N-alquilo C_{1-6} , S, SO, SO₂, CHOR¹⁷, y CHO₂R¹⁷;
- 55 cada Z se selecciona independientemente entre O, S, NH, y N-alquilo C_{1-6} , preferentemente O; o
- Z es opcionalmente un enlace covalente cuando está adyacente a A cada vez que este está presente;
- 60 R^5 , R^6 , y R^7 se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , arilo, aralquilo C_{1-6} , y R^{16} DVKO-alquil C_{1-3} , en la que al menos uno de R^5 y R^7 es R^{16} DVKO-alquil C_{1-3} ;

R⁹ es N(R¹⁰)LQR¹¹;

R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, OH, y alquilo C₁₋₆, preferentemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹¹ es una cadena adicional de aminoácidos, hidrógeno, un grupo protector, arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, carbonilo, nitro, hidroxilo, arilo, alquilo C₁₋₅; o R¹¹ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆, heteroaralquilo C₁₋₆, R¹²ZAZ-alquil C₁₋₈-, R¹⁵ZAZ-alquil C₁₋₈-, (R¹²O)(R¹³O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈-, R¹²ZAZ-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈-, heterocicliMZAZ-alquil C₁₋₈-, (R¹²O)(R¹³O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-, (R¹⁴)₂N-alquil C₁₋₈-, (R¹⁴)₃N⁺-alquil C₁₋₈-, heterocicliM-, carbocicliM-, R¹⁵SO₂-alquil C₁₋₈-, y R¹⁵SO₂NH; o

R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquil C₁₋₆-Y-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-ZAZ-alquilo C₁₋₆, ZAZ-alquil C₁₋₆-ZAZ-alquilo C₁₋₆, ZAZ-alquil C₁₋₆-ZAZ, o alquil C₁₋₆-ZAZ;

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, catión metálico, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆ y heteroaralquilo C₁₋₆, preferentemente hidrógeno, catión metálico y alquilo C₁₋₆, o R¹² y R¹³ juntos son alquilo C₁₋₆, formando así un anillo;

cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo C₁₋₆;

cada R¹⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno, OR¹⁴, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, carbocicliM-, heterocicliM-, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆ y heteroaralquilo C₁₋₆;

R¹⁶ se selecciona entre hidrógeno, (R¹⁷O)(R¹⁸O)P(=O)W-, R¹⁷GB-, heterocicliM-, (R¹⁹)₂N-, (R¹⁹)₃N⁺-, R¹⁹SO₂GBG-, y R¹⁷GB-alquilo C₁₋₈, en el que cada resto alquilo C₁₋₈, está opcionalmente sustituido con OH; alquil C₁₋₈-W (opcionalmente sustituido con halógeno, preferentemente flúor), arilo, heteroarilo, carbocicliM-, heterocicliM-, y aralquilo C₁₋₆, preferentemente al menos una de las veces que está presente R¹⁶ es distinto de hidrógeno;

R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, catión metálico, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆ y heteroaralquilo C₁₋₆, preferentemente hidrógeno, catión metálico y alquilo C₁₋₆, o R¹⁷ y R¹⁸ juntos son alquilo C₁₋₆, formando así un anillo; y

cada R¹⁹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, OR¹⁴, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, carbocicliM-, heterocicliM-, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆ y heteroaralquilo C₁₋₆; y

D, G, V, K, y W se seleccionan de modo que no hay enlaces O-O, N-O, S-N, o S-O.

En determinados compuestos, R⁵, R⁶, y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, y R¹⁶DVKO-alquil C₁₋₃-, en la que al menos uno de R⁵ y R⁷ es R¹⁶DVKO-alquil C₁₋₃-. En algunos ejemplos, uno de R⁵ y R⁷ es aralquilo C₁₋₆ y el otro es R¹⁶DVKO-alquil C₁₋₃-, y R⁶ es independientemente alquilo C₁₋₆. En el ejemplo más preferente, uno de R⁵ y R⁷ es 2-feniletilo o fenilmetilo y el otro es R¹⁶DVKOCH₂-, o R¹⁵DVKO(CH₃)CH-, y R⁶ es isobutilo.

En determinados compuestos, cada R¹⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, carbocicliM-, heterocicliM-, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆ y heteroaralquilo C₁₋₆.

En determinados compuestos, cada R¹⁹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, carbocicliM-, heterocicliM-, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆ y heteroaralquilo C₁₋₆.

En determinados ejemplos, L y Q están ausentes y R¹¹ se selecciona entre hidrógeno, una cadena adicional de aminoácidos, acilo C₁₋₆, un grupo protector, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆ y heteroaralquilo C₁₋₆. En determinados de tales compuestos, R¹⁰ es alquilo C₁₋₆ y R¹¹ se selecciona entre butilo, alilo, propargilo, fenilmetilo, 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo.

En otros compuestos, L es SO₂, Q está ausente, R¹¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ y arilo. En determinados de tales compuestos, R¹¹ se selecciona entre metilo y fenilo.

En determinados ejemplos, L es C=O y R¹¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, R¹²ZA-alquil C₁₋₈-, R¹⁵Z-alquil C₁₋₈-, (R¹²O)(R¹³O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-, (R¹²O)(R¹³O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈-, (R¹²O)(R¹³O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-Z-alquil C₁₋₈-, R¹²ZA-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈-, heterocicliMZAZ-alquil C₁₋₈-, (R¹⁴)₂N-alquil C₁₋₈-, (R¹⁴)₃N⁺-alquil C₁₋₈-, heterocicliM-, carbocicliM-, R¹⁵SO₂-alquil C₁₋₈-, y R¹⁵SO₂NH-. En determinados compuestos, L es C=O, Q está ausente, y R¹¹ es H.

En determinados compuestos, R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, R¹¹ es alquilo C₁₋₆, Q está ausente y L es C=O. En determinados de tales ejemplos, R¹¹ es etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 2-(metilsulfonyl)etilo.

En otros ejemplos, L es C=O, Q está ausente, y R¹¹ es aralquilo C₁₋₆. En determinadas de tales realizaciones, R¹¹ se selecciona entre 2-feniletilo, fenilmetilo, (4-metoxifenil)metilo, (4-clorofenil)metilo, y (4-fluorofenil)metilo.

- 5 En otros compuestos, L es C=O, Q está ausente, R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, y R¹¹ es arilo. En determinados de tales ejemplos, R¹¹ es fenilo sustituido o no sustituido.

En determinados compuestos, L es C=O, Q está ausente, y R¹¹ es -(CH₂)_ncarbociclilo. En determinados de tales ejemplos, R¹¹ es ciclopropilo o ciclohexilo.

- 10 En determinados ejemplos, L y A son C=O, Q está ausente, Z es O, y R¹¹ se selecciona entre R¹²ZA-alquil C₁₋₈-, R¹⁵Z-alquil C₁₋₈-, R¹²ZA-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈-, (R¹²O)(R¹³O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈-, (R¹²O)(R¹³O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-Z-alquil C₁₋₈-, y heterocicliiMZA-alquil C₁₋₈-. En determinados de tales compuestos, R es heterocicliiMZA-alquil C₁₋₈-, en el que el heterociclilo es oxodioxolenilo sustituido o no sustituido, o N(R²⁰)(R²¹), en el que R²⁰ y R²¹ juntos son alquil C₁₋₆-Y-alquilo C₁₋₆, preferentemente alquil C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃, formando así un anillo.

- 15 En determinados ejemplos, L es C=O, Q está ausente, y R¹¹ se selecciona entre (R¹²O)(R¹³O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-, (R¹⁴)₂N-alquil C₁₋₈-, (R¹⁴)₃N⁺-(CH₂)_n-, y heterocicliiM-. En determinados de tales ejemplos, R¹¹ es -alquil C₁₋₈-N(R¹⁴)₂ o -alquil C₁₋₈-N⁺(R¹⁴)₃, en el que R¹⁴ es alquilo C₁₋₆. En determinados de tales otros ejemplos, R¹¹ es heterocicliiM-, en el que el heterociclilo se selecciona entre morfolino, piperidino, piperazino, y pirrolidino.

- 20 En determinados ejemplos, L es C=O, R es alquilo C₁₋₆, Q se selecciona entre O y NH, y R¹¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo-M, aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆. En otros ejemplos, L es C=O, R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, Q se selecciona entre O y NH, y R¹¹ es alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ se selecciona entre metilo, etilo, e isopropilo.
- 25 En ejemplos adicionales, L es C=O, R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, Q se selecciona entre O y NH, y R¹¹ es aralquilo C₁₋₆, en el que el aralquilo es fenilmetilo. En otros compuestos, L es C=O, R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, Q se selecciona entre O y NH, y R¹¹ es heteroaralquilo C₁₋₆, en el que el heteroaralquilo es (4-piridil)metilo.

- 30 En determinados compuestos, L está ausente o es C=O, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquil C₁₋₆-Y-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-ZA-alquilo C₁₋₆, o alquil C₁₋₆-A, formando así un anillo. En determinados compuestos, L es C=O, Q e Y están ausentes, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquil C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃. En otro ejemplo, L y Q están ausentes, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquil C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃. En otro ejemplo, L es C=O, Q está ausente, Y se selecciona entre NH y N-alquilo C₁₋₆, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquil C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃. En otro ejemplo, L es C=O, Y está ausente, y R¹⁰ y R juntos son alquil C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃. En otro ejemplo, L y A son C=O, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquil C₁₋₂-ZA-alquilo C₁₋₂. En otro ejemplo, L y A son C=O, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquil C₂₋₃-A.

- 35 En determinados compuestos, R¹⁶ es (R¹⁷O)(R¹⁸O)P(=O)W-. En determinados de tales compuestos, D, V, K, y W están ausentes. En otros de tales compuestos, V y K están ausentes, D es alquilo C₁₋₈, y W es O. En otros más de tales compuestos, D es alquilo C₁₋₈, K es C=O, y V y W son O.

- 40 En determinados ejemplos, R¹⁶ es R¹⁷GB-. En algunos compuestos, B es C=O, G es O, D es alquilo C₁₋₈, V es O, y K es C=O.

- 45 En determinados compuestos, R¹⁶ es heterociclii-. En tales compuestos preferentes, D es alquilo C₁₋₈. En determinados de tales ejemplos, V es O, K es C=O, y heterociclilo es oxodioxolenilo. En otros de tales ejemplos, V está ausente, K está ausente o es C=O, y heterociclilo es N(R²⁰)(R²¹), en el que R²⁰ y R²¹ juntos son J-T-J, J-WB-J, o B-J-T-J, T está ausente o se selecciona entre O, NR¹⁷, S, SO, SO₂, CHOR¹⁹, CHCO₂R¹⁷, C=O, CF₂, y CHF, y J está ausente o es alquilo C₁₋₃.

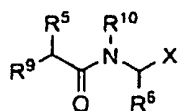
- 50 En determinados compuestos R¹⁶ es (R¹⁹)₂N- o (R¹⁹)₃N⁺-, y preferentemente V está ausente.

En tales compuestos preferentes, D es alquilo C₁₋₈, y K está ausente o es C=O. En determinados compuestos en los que V está ausente y R¹⁶ es (R¹⁹)₂N-, D está ausente, K está ausente o es C=O, preferentemente K es C=O.

- 55 En determinados ejemplos, R¹⁶ es R¹⁹SO₂GBG-. En algunos ejemplos, B es C=O, D, V y K están ausentes, y G es NH o N-alquilo C₁₋₆.

- 60 En algunos ejemplos, R¹⁶ es R¹⁷GB-alquil C₁₋₈-. En algunos compuestos, B es C=O, G es O y el resto alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con OH, alquil C₁₋₈ (opcionalmente sustituido con halógeno, preferentemente flúor), alquil C₁₋₈-W, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclii, y aralquil C₁₋₆. En determinados de tales compuestos, el resto alquilo C₁₋₈ es un alquilo C₁ no sustituido, monosustituido o disustituido.

En determinados ejemplos, la cadena de aminoácidos tiene una estructura de Fórmula (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma



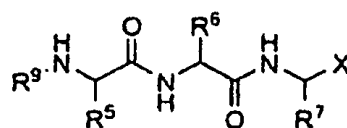
(VIII)



(IX)

en la que

- 5 cada Ar es independientemente un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes;
- L está ausente o se selecciona entre C=O, C=S, y SO₂, preferentemente SO₂ o C=O;
- 10 X es COOH o una forma activada del mismo, preferentemente X es COOH, COCl o CON(Me)(OMe), más preferentemente X es COOH o COCl;
- Y está ausente o se selecciona entre C=O y SO₂;
- 15 Z está ausente o es alquilo C₁₋₆;
- R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de amida, amina, ácido carboxílico (o una sal del mismo), éster (incluyendo éster de alquilo C₁₋₆, éster de alquilo C₁₋₅, y éster de arilo), tior, o tioéter.
- 20 R⁹ es N(R¹⁰)L-Z-R¹¹;
- R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, OH, aralquil C₁₋₆-Y-, y alquil C₁₋₆-Y-, preferentemente hidrógeno;
- 25 R¹¹ se selecciona entre hidrógeno, OR¹², alquenilo C₁₋₆, Ar-Y-, carbociclilo y heterociclilo; y
- R¹² se selecciona entre hidrógeno, OH, alquilo C₁₋₆, y aralquilo C₁₋₆, preferentemente hidrógeno.
- 30 En determinados compuestos, L se selecciona entre C=O, C=S, y SO₂, preferentemente SO₂ o C=O.
- En determinados compuestos, R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, OH, aralquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₆, preferentemente hidrógeno.
- 35 En determinados compuestos, R¹¹ se selecciona entre hidrógeno, alquenilo C₁₋₆, Ar-Y-, carbociclilo y heterociclilo.
- En determinados compuestos, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, y aralquilo C₁₋₆. En tales compuestos preferentes, R⁵ es alquilo C₁₋₆, y R⁶ es aralquilo C₁₋₆. En tales compuestos más preferentes, R es isobutilo, y R⁶ es fenilmetilo.
- 40 En determinados ejemplos, R¹⁰ es hidrógeno, L es C=O o SO₂, R¹¹ es Ar-Y-, y cada Ar se selecciona independientemente entre fenilo, indolilo, benzofuranilo, naftilo, quinolinilo, quinolonilo, tienilo, piridilo, pirazilo, y similares. En determinadas de tales realizaciones, Ar puede estar sustituido con Ar-Q-, en el que Q selecciona entre un enlace directo, -O-, y alquilo C₁₋₆. En determinadas de otras realizaciones en las que Z es alquilo C₁₋₆, Z puede estar sustituido, preferentemente con Ar, por ejemplo, fenilo.
- 45 En determinados ejemplos, R¹⁰ es hidrógeno, Z está ausente, L es C=O o SO₂, y R¹¹ se selecciona entre Ar-Y- y heterociclilo. En determinadas de tales realizaciones preferentes, el heterociclilo se selecciona entre cromonilo, cromanilo, morfolino y piperidinilo. En determinadas de otras de tales realizaciones preferentes, Ar se selecciona entre fenilo, indolilo, benzofuranilo, naftilo, quinolinilo, quinolonilo, tienilo, piridilo, pirazilo y similares.
- 50 En determinados ejemplos, es hidrógeno, L es C=O o SO₂, Z está ausente, y R¹¹ es alquenilo C₁₋₆, en el que el alquenilo C₁₋₆ es un grupo vinilo sustituido en el que el sustituyente es preferentemente un grupo arilo o heteroarilo, más preferentemente un grupo fenilo opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes.
- 55 En determinados ejemplos, R¹² se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En determinados de tales ejemplos preferentes, R¹² se selecciona entre hidrógeno y metilo. En determinados de tales ejemplos más preferentes, R¹² es hidrógeno.
- 60 En determinados compuestos, la cadena de aminoácidos tiene una estructura de Fórmula (X)



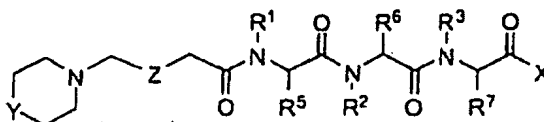
(X)

X es COOH o una forma activada del mismo, preferentemente X es COOH, COCl o CON(Me)(OMe), más preferentemente X es COOH o COCl;

R⁵, R⁶, y R⁷ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo, y aralquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre amida, amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, éster de carboxilo, tiol y tioéter, preferentemente R⁶ es alquilo C₁₋₆, y R⁵ y R⁷ son aralquilo C₁₋₆, más preferentemente R⁶ es isobutilo, R⁵ es 2-feniletilo y R⁷ es fenilmetilo;

R⁹ es una cadena de aminoácidos adicional, hidrógeno, acilo C₁₋₆, un grupo protector, arilo o heteroarilo, en los que los sustituyentes incluyen halógeno, carbonilo, nitro, hidroxilo, arilo, y alquilo C₁₋₅, preferentemente R⁹ es acilo C₁₋₆, más preferentemente R⁹ es acetilo.

En determinados ejemplos, compuestos; la cadena de aminoácidos tiene una estructura de Fórmula (XI) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,



(XI)

en la que

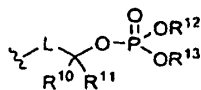
L está ausente o se selecciona entre -CO₂ o -C(=S)O;

X es COOH o una forma activada del mismo, preferentemente X es COOH, COCl o CON(Me)(OMe), más preferentemente X es COOH o COCl;

Y es NH, N-alquilo, O, o C(R⁹)₂, preferentemente N-alquilo, O, o C(R⁹)₂;

Z es O o C(R⁹)₂, preferentemente C(R⁹)₂;

R¹, R², y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y un grupo de Fórmula (XII), preferentemente R¹, R², y R³ son todos iguales, más preferentemente R¹, R², y R³ son todos hidrógeno;



(XII)

cada uno de R⁵, R⁶, R⁷, y R⁹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo, y aralquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo, amida, amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, éster de carboxilo, tiol, y tioéter, preferentemente, R⁵, R⁶, y R⁷ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, y aralquilo C₁₋₆, y cada R⁹ es hidrógeno, más preferentemente R⁶ es alquilo C₁₋₆, y R⁵ y R⁷ son independientemente aralquilo C₁₋₆, y cada R⁹ es H;

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o R¹⁰ y R¹¹ juntos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico con de 3 a 6 miembros;

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, un catión metálico, alquilo C₁₋₆, y aralquilo C₁₋₆, o R¹² y R¹³ juntos representan alquilo C₁₋₆, formando así un anillo;

m es un número entero de 0 a 2; y

n es un número entero de 0 a 2, preferentemente 0 o 1.

En determinados compuestos, X es O y R¹, R², y R³ son todos iguales, preferentemente R¹, R², y R³ son todos hidrógeno. En determinados de tales compuestos, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, y aralquilo C₁₋₆, más preferentemente, R⁶ es alquilo C₁₋₆, y R⁵ y R⁷ son independientemente aralquilo C₁₋₆.

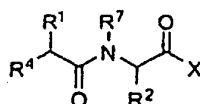
En determinados compuestos, R¹, R², y R³ son todos hidrógeno, R⁶ y R⁸ son ambos isobutilo, R⁵ es feniletilo y R⁷ es fenilmetilo.

En determinados ejemplos, R⁵, R⁶, y R⁷ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo, y aralquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo, amida, amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, éster de carboxilo, tiol, y tioéter. En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵ y R⁷ es aralquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo, más preferentemente sustituido con perhaloalquilo. En determinados de tales ejemplos, R es aralquilo C₁₋₆ sustituido con trifluorometilo.

En determinados compuestos, Y se selecciona entre N-alquilo, O, y CH₂. En determinados de estos,

Z es CH₂, y m y n son ambos 0. En determinados compuestos alternativos, Z es CH₂, m es 0, y n es 2 o 3. En otra alternativa adicional, Z es O, m es 1, y n es 2.

En determinados ejemplos, la cadena de aminoácidos tiene una estructura de Fórmula (XIII)



(XIII)

en la que

cada Ar es independientemente un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes;

cada A se selecciona independientemente entre C=O, C=S, y SO₂, preferentemente C=O; o

A es opcionalmente un enlace covalente cuando está adyacente a Z cada vez que este está presente;

B está ausente o es N(R⁹)R¹⁰, preferentemente está ausente;

L está ausente o se selecciona entre C=O, C=S, y SO₂, preferentemente SO₂ o C=O;

M está ausente o es alquilo C₁₋₁₂, preferentemente alquilo C₁₋₈;

Q está ausente o se selecciona entre O, NH, y N-alquilo C₁₋₆;

X es COOH o una forma activada del mismo, preferentemente X es COOH, COCl o CON(Me)(OMe), más preferentemente X es COOH o COCl;

Y está ausente o se selecciona entre C=O y SO₂;

cada Z se selecciona independientemente entre O, S, NH, y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente O; o

Z es opcionalmente un enlace covalente cuando está adyacente a A cada vez que este está presente;

R¹ se selecciona entre H, alquil C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo, y aralquilo C₁₋₆;

R² se selecciona entre arilo, aralquilo C₁₋₆, heteroarilo y heteroaralquilo C₁₋₆;

R⁴ es N(R⁵)L-Q-R⁶;

R⁵ se selecciona entre hidrógeno, OH, aralquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₆, preferentemente hidrógeno;

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, Ar-Y-, carbociclilo, heterociclilo, y un grupo protector N-terminal, arilo, aralquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, R¹¹ZAZ-alquil C₁₋₈, R¹⁴Z-alquil C₁₋₈, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, R¹¹ZAZ-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, heterociclilMZAZ-alquil C₁₋₈.

8^- , $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O$ -alquilo C_{1-8^-} , $(R^{13})_2N$ -alquilo C_{1-12^-} , $(R^{13})_3N^+$ -alquilo C_{1-12^-} , heterociclilM-, carbociclilM-, $R^{14}SO_2$ -alquilo C_{1-8^-} , y $R^{14}SO_2NH$; preferentemente un grupo N-protector, más preferentemente t-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo; o

5 R^5 y R^6 juntos son alquilo C_{1-6} -Y-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -ZAZ-alquilo C_{1-6} , ZAZ-alquilo C_{1-6} -ZAZ-alquilo C_{1-6} , ZAZ-alquilo C_{1-6} -ZAZ, o alquilo C_{1-6} -A, formando así un anillo;

R^7 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y aralquilo C_{1-6} , preferentemente hidrógeno;

10 R^9 se selecciona entre hidrógeno, OH, y alquilo C_{1-6} , preferentemente alquilo C_{1-6} ; y

R^{10} es un grupo protector N-terminal;

15 R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, catión metálico, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{1-6} , alquinoilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, aralquilo C_{1-6} y heteroaralquilo C_{1-6} , preferentemente hidrógeno, catión metálico y alquilo C_{1-6} , o R^{11} y R^{12} juntos son alquilo C_{1-6} , formando así un anillo;

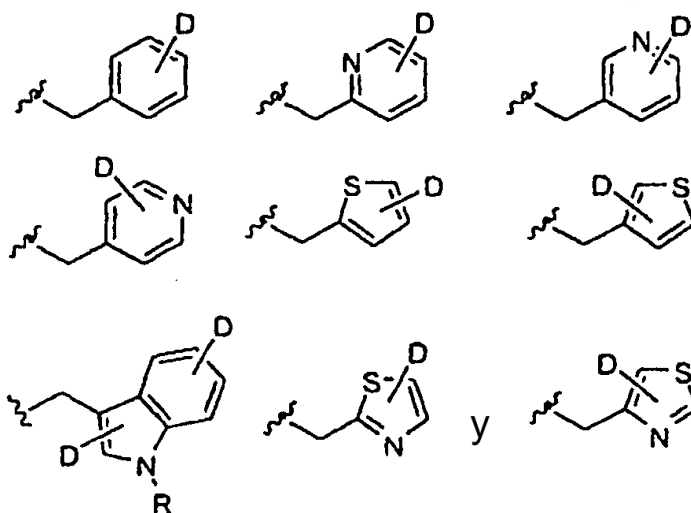
cada R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, y alquilo C_{1-6} , preferentemente alquilo C_{1-6} ; y

20 R^{14} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{1-6} , alquinoilo C_{1-6} , carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo C_{1-6} y heteroaralquilo C_{1-6} ;

con la condición de que cada vez que aparece la secuencia ZAZ, al menos un miembro de la secuencia debe ser distinto de un enlace covalente.

25 En determinados compuestos, R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} -B, y aralquilo C_{1-6} . En determinados de estos, R^1 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, amida, amina, ácido carboxílico (o una sal del mismo), éster (incluyendo éster de alquilo C_{1-6} , éster de alquilo C_{1-5} , y éster de arilo), tiol, o tioéter. En determinados compuestos, R^1 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre ácido carboxílico y éster. En determinados compuestos, R se selecciona entre metilo, etilo, isopropilo, carboximetilo y bencilo. En determinados compuestos, R es alquilo C_{1-6} -B, y aralquilo C_{1-6} . En determinados de estos, B está ausente.

30 En determinados ejemplos, R^2 se selecciona entre aralquilo C_{1-6} y heteroaralquilo C_{1-6} . En determinados de estos, R^2 se selecciona entre alquilo C_{1-6} -fenilo, alquilo C_{1-6} -indolilo, alquilo C_{1-6} -tienilo, alquilo C_{1-6} -tiazolilo, y alquilo C_{1-6} -isotiazolilo, en el que el resto alquilo puede contener seis, cinco, cuatro, tres, dos o un átomo de carbono, preferentemente uno o dos. En determinadas de tales realizaciones, R^2 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, amida, amina, ácido carboxílico (o una sal del mismo), éster (incluyendo éster de alquilo C_{1-6} , éster de alquilo C_{1-5} , y éster de arilo), tiol, o tioéter. En determinados ejemplos, R^2 está sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo, trihaloalquilo, alcoxi, hidroxilo, o ciano. En determinados compuestos, R^7 se selecciona entre alquilo C_{1-6} -fenilo y alquilo C_{1-6} -indolilo. En determinados compuestos, R^2 se selecciona entre



45 R = H o cualquier grupo protector adecuado en el que D se selecciona entre H, OMe, OBU', OH, CN, CF₃ y CH₃. En determinadas realizaciones, D se selecciona entre H, OMe, OH, CN, CF₃ y CH₃.

En determinados de tales ejemplos preferentes en los que D está unido a un anillo de seis miembros, D está unido en

la posición 4 con respecto al punto de unión, preferentemente excluyendo las realizaciones en las que la posición 4 del anillo está ocupada por el nitrógeno de un anillo de piridina.

- 5 En determinados compuestos, R^5 es hidrógeno, L es C=O o SO₂, R^6 es Ar-Y-, y cada Ar se selecciona independientemente entre fenilo, indolilo, benzofuranilo, naftilo, quinolinilo, quinolonilo, tienilo, piridilo, pirazilo, y similares. En determinados de tales compuestos, Ar puede estar sustituido con Ar-E-, en el que E se selecciona entre un enlace directo, -O-, y alquilo C₁₋₆. En determinadas de otras tales realizaciones en las que Q es alquilo C₁₋₆, Q puede estar sustituido, preferentemente con Ar, por ejemplo, fenilo.
- 10 En determinados compuestos, R^5 es hidrógeno, Q está ausente, L es C=O o SO₂, y R^6 se selecciona entre Ar-Y- y heterociclilo. En determinados de tales compuestos preferentes, el heterociclilo se selecciona entre cromonilo, cromanilo, morfolino y piperidinilo. En determinados de otros de tales compuestos preferentes, Ar se selecciona entre fenilo, indolilo, benzofuranilo, naftilo, quinolinilo, quinolonilo, tienilo, piridilo, pirazilo, y similares.
- 15 En determinados compuestos, R^5 es hidrógeno, L es C=O o SO₂, Q está ausente, y R^6 es alquenilo C₁₋₆, en el que el alquenilo C₁₋₆ es un grupo vinilo sustituido en el que el sustituyente es preferentemente un grupo arilo o heteroarilo, más preferentemente un grupo fenilo opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes.
- 20 En determinados ejemplos, L y Q están ausentes y R^6 se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆ y heteroaralquilo C₁₋₆. En determinadas de tales ejemplos, R^5 es alquilo C₁₋₆ y R^6 se selecciona entre butilo, alilo, propargilo, fenilmetilo, 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo.
- En otros compuestos, L es SO₂, Q está ausente, R^6 se selecciona entre alquilo C₁₋₆ y arilo. En determinados de tales ejemplos, R^6 se selecciona entre metilo y fenilo.
- 25 En determinados compuestos, L es C=O y R^6 se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, R^{11} ZA-alquil C₁₋₈-, R^{14} Z-alquil C₁₋₈-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquilo C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquilo C₁₋₈-Z-alquil C₁₋₈-, R^{11} ZA-alquilo C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈-, heterocicliiMZA-alquil C₁₋₈-, (R¹³)₂N-alquil C₁₋₈-, (R¹³)₃N⁺-alquil C₁₋₈-, heterocicliiM-, carbocicliiM-, R^{14} SO₂-alquil C₁₋₈-, R^{14} SO₂NH-, en el que cada vez que Z y A están presentes son independientemente distintos de un enlace covalente; En determinados compuestos, L es C=O, Q está ausente, y R^6 es H.
- 30 En determinados compuestos, R^5 es alquilo C₁₋₆, R^6 es alquilo C₁₋₆, Q está ausente y L es C=O. En determinados de tales ejemplos, R^6 es etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 2-(metilsulfonil)etilo.
- 35 En otros ejemplos, L es C=O, Q está ausente, y R^6 es aralquilo C₁₋₆. En determinadas de estos, R^6 se selecciona entre 2-feniletilo, fenilmetilo, (4-metoxifenil)metilo, (4-clorofenil)metilo, y (4-fluorofenil)metilo.
- En otros compuestos, L es C=O, Q está ausente, R^5 es alquilo C₁₋₆, y R^6 es arilo. En determinados de tales compuestos, R^7 es fenilo sustituido o no sustituido.
- 40 En determinados compuestos, L es C=O, Q está ausente, y R^6 se selecciona entre heteroarilo y heteroaralquilo C₁₋₆. En determinados de tales ejemplos, R es heteroarilo seleccionado entre pirrol, furano, tiofeno, imidazol, isoxazol, oxazol, oxadiazol, tiazol, tiadiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina. En determinadas alternativas, R^6 es heteroaralquilo C₁₋₆ seleccionado entre pirrolilmetilo, furanilmetilo, tienilmetilo, imidazolilmetilo, isoxazolilmetilo, oxazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, triazolilmetilo, pirazolilmetilo, piridililmetilo, pirazinilmetilo, piridazinilmetilo y pirimidinilmetilo.
- 45 En determinados compuestos, L es C=O, Q está ausente o es O, y R^6 es carbocicliiM-, en el que M es alquilo C₀₋₁. En determinados de tales ejemplos, R^6 es ciclopropilo o ciclohexilo.
- 50 En determinados ejemplos, L y A son C=O, Q está ausente, Z es O, M es alquilo C₁₋₈, preferentemente metileno, y R^6 se selecciona entre R^{11} ZA-alquil C₁₋₈-, R^{14} Z-alquil C₁₋₈-, R^{11} ZA-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-Z-alquil C₁₋₈-, y heterocicliiMZA-alquil C₁₋₈-, en el que cada vez que A está presente es independientemente distinto de un enlace covalente. En determinados compuestos, R^6 es heterocicliiMZA-alquil C₁₋₈-, en el que el heterociclilo es oxodioxolenilo sustituido o no sustituido, o N(R¹⁶)(R¹⁷), en el que R^{16} y R^{17} juntos son alquil C₁₋₆-Y-alquilo C₁₋₆, preferentemente alquil C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃, formando así un anillo.
- 55 En determinados ejemplos, L es C=O, Q está ausente, M es alquilo C₁₋₈, y R^6 se selecciona entre (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-, (R¹³)₂N-alquil C₁₋₈-, (R¹³)₃N⁺-alquil C₁₋₈-, heterocicliiM-. En determinados de tales compuestos, R^6 es (R¹³)₂N-alquil C₁₋₈- o (R¹³)₃N⁺-alquil C₁₋₈-, en el que R^{13} es alquil C₁₋₆. En determinados de tales otros compuestos, R^6 es heterocicliiM-, en el que el heterociclilo se selecciona entre morfolino, piperidino, piperazino, y pirrolidino.
- 60 En determinados ejemplos, L es C=O, R^5 es alquilo C₁₋₆, Q se selecciona entre O y NH, y R^6 se selecciona entre alquilo C₁₋₆, cicloalquil-M, aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆. En otros, L es C=O, R^5 es alquilo C₁₋₆, Q se selecciona entre O y NH, y R^6 es alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ se selecciona entre metilo, etilo e isopropilo. En ejemplos adicionales,
- 65

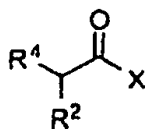
L es C=O, R⁵ es alquilo C₁₋₆, Q se selecciona entre O y NH, y R⁶ es aralquilo C₁₋₆, en el que el aralquilo es fenilmetilo. En otros ejemplos, L es C=O, R⁵ es alquilo C₁₋₆, Q se selecciona entre O y NH, y R⁶ es heteroaralquilo C₁₋₆, en el que el heteroaralquilo es (4-piridil)metilo.

- 5 En determinados compuestos, L está ausente o es C=O, y R⁵ y R⁶ juntos son alquil C₁₋₆-Y-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-ZA-alquilo C₁₋₆, o alquil C₁₋₆-A, en el que cada vez que Z y A están presentes son independientemente distintos de un enlace covalente, formado así un anillo. En determinados compuestos, L es C=O, Q e Y están ausentes, y R⁵ y R⁶ juntos son alquil C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃. En otro ejemplo, L y Q están ausentes, y R⁵ y R⁶ juntos son alquil C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃. En otro ejemplo, L es C=O, Q está ausente, Y se selecciona entre NH y N-alquilo C₁₋₆, y R⁵ y R⁶ juntos son alquil C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃. En otro ejemplo, L es C=O, Y está ausente, y R⁵ y R⁶ juntos son alquil C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃. En otro ejemplo, L y A son C=O, y R⁵ y R⁶ juntos son alquil C₁₋₂-ZA-alquilo C₁₋₂. En otro compuesto, L y A son C=O, y R⁵ y R⁶ juntos son alquil C₂₋₃-A.

- 15 En determinados compuestos, R⁷ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En determinados de estos, R⁷ se selecciona entre hidrógeno y metilo. En determinados compuestos, R⁷ es hidrógeno.

- 20 En determinados ejemplos, R² y R son cada uno independientemente aralquilo C₁₋₆, y R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo y aralquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de amida, amina, ácido carboxílico (o una sal del mismo), éster (incluyendo éster de alquilo C₁₋₆, éster de alquilo C₁₋₅, y éster de arilo), tiol, o tioéter.

En determinados compuestos, la cadena de aminoácidos tiene una estructura de Fórmula (XIV)



(XIV)

- 25 cada Ar es independientemente un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes;

- 30 cada A se selecciona independientemente entre C=O, C=S, y SO₃, preferentemente C=O; o

A es opcionalmente un enlace covalente cuando está adyacente a Z cada vez que este está presente;

L está ausente o se selecciona entre C=O, C=S, y SO₂, preferentemente SO₂ o C=O;

- 35 M está ausente o es alquilo C₁₋₁₂, preferentemente alquilo C₁₋₈;

Q está ausente o se selecciona entre O, NH, y N-alquilo C₁₋₆;

- 40 X es COOH o una forma activada del mismo, preferentemente X es COOH, COCl o CON(Me)(OMe), más preferentemente X es COOH o COCl;

Y está ausente o se selecciona entre C=O y SO₂;

- 45 cada Z se selecciona independientemente entre O, S, NH, y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente O; o

Z es opcionalmente un enlace covalente cuando está adyacente a A cada vez que este está presente;

R² se selecciona entre arilo, aralquilo C₁₋₆, heteroarilo y heteroaralquilo C₁₋₆;

- 50 R⁴ es N(R⁵)L-Q-R⁶;

R⁵ se selecciona entre hidrógeno, OH, aralquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₆, preferentemente hidrógeno;

- 55 R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, Ar-Y, carbociclilo, heterociclilo, un grupo protector N-terminal, arilo, aralquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, R¹¹ZAZ-alquil C₁₋₈-, R¹⁴Z-alquil C₁₋₈-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈-, R¹¹ZAZ-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈-, heterocicliiMZAZ-alquil C₁₋₈-, (R¹¹O)(R¹¹O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-, (R¹³)₂N-alquil C₁₋₁₂-, (R¹³)₃N⁺-alquil C₁₋₁₂-, heterocicliiM-, carbocicliiM-, R¹⁴SO₂-alquil C₁₋₈-, y R¹⁴SO₂NH; preferentemente un grupo N-protector, más preferentemente t-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo; o

60

R⁵ y R⁶ juntos son alquil C₁₋₆-Y-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-ZAZ-alquilo C₁₋₆, ZAZ-alquil C₁₋₆-ZAZ-alquilo C₁₋₆, ZAZ-alquil C₁₋₆-ZAZ, o alquil C₁₋₆-A, formando así un anillo;

R⁹ se selecciona entre hidrógeno, OH, y alquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo C₁₋₆; y

R¹⁰ es un grupo protector N-terminal;

R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, catión metálico, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆ y heteroaralquilo C₁₋₆, preferentemente hidrógeno, catión metálico y alquilo C₁₋₆, o R¹¹ y R¹² juntos son alquilo C₁₋₆, formando así un anillo;

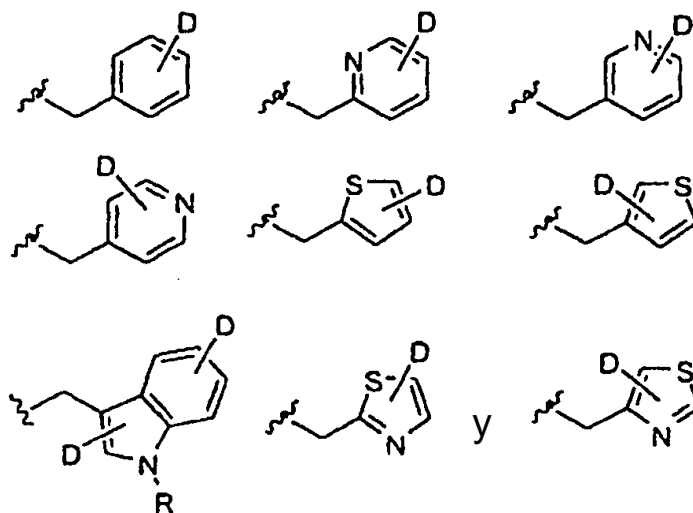
cada R¹³ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo C₁₋₆; y

R¹⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆ y heteroaralquilo C₁₋₆;

R¹⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, C(O)O-alquilo C₁₋₆, C(O)NH-alquilo C₁₋₆, y aralquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆, más preferentemente metilo, etilo, hidroximetilo, y 2-hidroxietilo;

con la condición de que cada vez que aparece la secuencia ZAZ, al menos un miembro de la secuencia debe ser distinto de un enlace covalente.

En determinados compuestos, R² se selecciona entre aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆. En determinados de estos compuestos, R² se selecciona entre alquil C₁₋₆-fenilo, alquil C₁₋₆-indolilo, alquil C₁₋₆-tienilo, alquil C₁₋₆-tiazolilo, y alquil C₁₋₆-isotiazolilo, en el que el resto alquilo puede contener seis, cinco, cuatro, tres, dos o un átomo de carbono, preferentemente uno o dos. En determinados de estos ejemplo, R² está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, amida, amina, ácido carboxílico (o una sal del mismo), éster (incluyendo éster de alquilo C₁₋₆, éster de alquilo C₁₋₅, y éster de arilo), tiol, o tioéter. En determinados ejemplos, R² está sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo, trihaloalquilo, alcoxi, hidroxilo, o ciano. En determinados de tales compuestos, R² se selecciona entre alquil C₁₋₆-fenilo, y alquil C₁₋₆-indolilo. En determinados de estos, R² se selecciona entre



R = H, o cualquier grupo protector adecuado en el que D se selecciona entre H, OMe, OBu¹, OH, CN, CF₃ y CH₃. En determinadas realizaciones, D se selecciona entre H, OMe, OH, CN, CF₃ y CH₃.

En determinados compuestos en los que D está unido a un anillo de seis miembros, D está unido en la posición 4 con respecto al punto de unión, preferentemente excluyendo las realizaciones en las que la posición 4 del anillo está ocupada por el nitrógeno de un anillo de piridina.

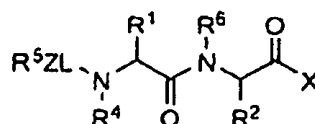
En determinados ejemplos, R⁵ es hidrógeno, L es C=O o SO₂, R⁶ es Ar-Y-, y cada Ar se selecciona independientemente entre fenilo, indolilo, benzofuranilo, naftilo, quinolinilo, quinolonilo, tienilo, piridilo, pirazilo, y similares. En determinados de tales ejemplos, Ar puede estar sustituido con Ar-E-, en el que E se selecciona entre un enlace directo, -O-, y alquilo C₁₋₆. En determinados de tales otros compuestos en los que Q es alquilo C₁₋₆, Q puede estar sustituido, preferentemente con Ar, por ejemplo, fenilo.

- En determinados ejemplos, R⁵ es hidrógeno, Q está ausente, L es C=O o SO₂, y R⁶ se selecciona entre Ar-Y- y heterociclilo. En determinados compuestos, el heterociclilo se selecciona entre cromonilo, cromanilo, morfolino y piperidinilo. En determinados de otros ejemplos, Ar se selecciona entre fenilo, indolilo, benzofuranilo, naftilo, quinolinilo, quinolonilo, tienilo, piridilo, pirazilo, y similares.
- En determinados ejemplos, R⁵ es hidrógeno, L es C=O o SO₂, Q está ausente, y R⁶ es alqueno C₁₋₆, en el que el alqueno C₁₋₆ es un grupo vinilo sustituido en el que el sustituyente es preferentemente un grupo arilo o heteroarilo, más preferentemente un grupo fenilo opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes.
- En determinados ejemplos, L y Q están ausentes y R⁶ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆ y heteroaralquilo C₁₋₆; En determinados de tales ejemplos, R⁵ es alquilo C₁₋₆ y R⁶ se selecciona entre butilo, alilo, propargilo, fenilmetilo, 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo.
- En otros ejemplos, L es SO₂, Q está ausente, R⁶ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ y arilo. En determinados de estos, R⁶ se selecciona entre metilo y fenilo.
- En determinados compuestos, L es C=O y R⁶ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, R¹¹ZA-alquil C₁₋₈, R¹⁴Z-alquil C₁₋₈, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquil C₁₋₈, (R¹⁰)(R¹²O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-Z-alquil C₁₋₈, R¹¹ZA-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, heterocicliiMZA-alquil C₁₋₈, (R¹³)₂N-alquil C₁₋₈, (R¹³)₃N⁺-alquil C₁₋₈, heterocicliiM-, carbocicliiM-, R¹⁴SO₂-alquil C₁₋₈, y R¹⁴SO₂NH-, en el que cada vez que Z y A están presentes son independientemente distintos de un enlace covalente. En determinados compuestos, L es C=O, Q está ausente, y R⁶ es H.
- En determinados ejemplos, R⁵ es alquilo C₁₋₆, R⁶ es alquilo C₁₋₆, Q está ausente y L es C=O. En determinados de tales compuestos, R⁶ es etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 2-(metilsulfonil)etilo.
- En otros compuestos, L es C=O, Q está ausente, y R⁶ es aralquilo C₁₋₆. En determinadas ejemplos, R⁶ se selecciona entre 2-feniletilo, fenilmetilo, (4-metoxifenil)metilo, (4-clorofenil)metilo, y (4-fluorofenil)metilo.
- En otros ejemplos, L es C=O, Q está ausente, R⁵ es alquilo C₁₋₆, y R⁶ es arilo. En determinados de tales compuestos, R⁶ es fenilo sustituido o no sustituido.
- En determinados compuestos, L es C=O, Q está ausente, y R se selecciona entre heteroarilo y heteroaralquilo C₁₋₆. En determinados de tales ejemplos, R es heteroarilo seleccionado entre pirrol, furano, tiofeno, imidazol, isoxazol, oxazol, oxadiazol, tiazol, tiadiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina. En determinadas alternativas, R⁶ es heteroaralquilo C₁₋₆ seleccionado entre pirrolilmetilo, furanilmetilo, tienilmetilo, imidazolilmetilo, isoxazolilmetilo, oxazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, triazolilmetilo, pirazolilmetilo, piridililmetilo, pirazinilmetilo, piridazinilmetilo y pirimidinilmetilo.
- En determinados ejemplos, L es C=O, Q está ausente o es O, y R⁶ es carbocicliiM-, en el que M es alquilo C₀₋₁. En determinados de estos, R⁶ es ciclopropilo o ciclohexilo.
- En determinados compuestos, L y A son C=O, Q está ausente, Z es O, M es alquilo C₁₋₈, preferentemente metileno, y R⁶ se selecciona entre R¹¹ZA-alquil C₁₋₈, R¹⁴Z-alquil C₁₋₈, R¹¹ZA-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, (R¹⁰O)(R¹²O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-Z-alquil C₁₋₈, y heterocicliiMZA-alquil C₁₋₈, en el que cada vez que A está presente es independientemente distinto de un enlace covalente. En determinados compuestos, R⁶ es heterocicliiMZA-alquil C₁₋₈ en el que el heterociclilo es oxodioxolenilo sustituido o no sustituido, o N(R¹⁶)(R¹⁷), en el que R¹⁶ y R¹⁷ juntos son alquil C₁₋₆-Y-alquilo C₁₋₆, preferentemente alquil C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃, formando así un anillo.
- En determinados compuestos, L es C=O, Q está ausente, M es alquilo C₁₋₈, y R⁶ se selecciona entre (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquil C₁₋₈, (R¹³)₂N-alquil C₁₋₈, (R¹³)₃N⁺-alquil C₁₋₈, y heterocicliiM-. En determinados de tales compuestos, R⁶ es (R¹³)₂N-alquil C₁₋₈ o (R¹³)₃N⁺-alquil C₁₋₈, en los que R¹³ es alquil C₁₋₆. En determinados otros compuestos, R⁶ es heterocicliiM-, en el que el heterociclilo se selecciona entre morfolino, piperidino, piperazino, y pirrolidino.
- En determinados ejemplos, L es C=O, R⁵ es alquilo C₁₋₆, Q se selecciona entre O y NH, y R⁶ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, cicloalquil-M, aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆. En otros ejemplos, L es C=O, R⁵ es alquilo C₁₋₆, Q se selecciona entre O y NH, y R⁶ es alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ se selecciona entre metilo, etilo e isopropilo. En ejemplos adicionales, L es C=O, R⁵ es alquilo C₁₋₆, Q se selecciona entre O y NH, y R⁶ es aralquilo C₁₋₆, en el que el aralquilo es fenilmetilo. En otros ejemplos, L es C=O, R⁵ es alquilo C₁₋₆, Q se selecciona entre O y NH, y R⁶ es heteroaralquilo C₁₋₆, en el que heteroaralquilo es (4-piridil)metilo.
- En determinados compuestos, L está ausente o es C=O, y R⁵ y R⁶ juntos son alquil C₁₋₆-Y-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-ZA-alquilo C₁₋₆, o alquil C₁₋₆-A, en el que cada vez que Z y A están presentes son independientemente distintos de un enlace covalente, formando así un anillo. En determinados ejemplos, L es C=O, Q e Y están ausentes, y R y R juntos

son alquilo C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃. En otro ejemplo, L y Q están ausentes, y R⁵ y R⁶ juntos son alquilo C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃. En otro ejemplo, L es C=O, Q está ausente, Y se selecciona entre NH y N-alquilo C₁₋₆, y R⁵ y R⁶ juntos son alquilo C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃. En otro ejemplo, L es C=O, Y está ausente, y R⁵ y R⁶ juntos son alquilo C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃. En otro ejemplo, L y A son C=O, y R⁵ y R⁶ juntos son alquilo C₁₋₂-ZA-alquilo C₁₋₂. En otro ejemplo, L y A son C=O, y R⁵ y R⁶ juntos son alquilo C₂₋₃-A.

En determinados compuestos, R² es aralquilo C₁₋₆, y R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo y aralquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de amida, amina, ácido carboxílico (o una sal del mismo), éster (incluyendo éster de alquilo C₁₋₆, éster de alquilo C₁₋₅, y éster de arilo), tiol, o tioéter.

En determinados compuestos, la cadena de aminoácidos tiene una estructura de Fórmula (XV)



(XV)

en la que

L se selecciona entre C=O, C=S, y SO₂, preferentemente C=O;

X es COOH o una forma activada del mismo, preferentemente X es COOH, COCl o CON(Me)(OMe), más preferentemente X es COOH o COCl;

Z está ausente, o es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, o NR, por ejemplo, está ausente, es alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, preferentemente está ausente;

R se selecciona entre H y alquilo C₁₋₆, preferentemente H o CH₃;

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, heteroarilo, heterociclo, heterocicloalquilo C₁₋₆, heteroaralquilo C₁₋₆, carbociclo y carbocicloalquilo C₁₋₆;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, aralquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆.

R⁵ es heteroarilo; y

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y aralquilo C₁₋₆.

En determinados compuestos, R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₁₋₆, heteroaralquilo C₁₋₆, y carbocicloalquilo C₁₋₆. En determinados ejemplos, R¹ y R² son independientemente alquilo C₁₋₆ seleccionado entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo e isobutilo. En determinados ejemplos, R¹ y R² son independientemente hidroxialquilo C₁₋₆. En determinados de tales ejemplos preferentes, R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidroximetilo e hidroxietilo, preferentemente hidroximetilo. En determinados ejemplos, R¹ y R² son independientemente alcoxialquilo C₁₋₆. En determinados de tales compuestos, R¹ y R² se seleccionan independientemente entre metoximetilo y metoxietilo, preferentemente metoximetilo. En determinados ejemplos, R¹ y R² son independientemente heteroaralquilo C₁₋₆. En determinados de tales compuestos, R¹ y R² se seleccionan independientemente entre imidazolilmetilo, pirazolilmetilo, y tiazolilmetilo, y piridilmetilo, preferentemente imidazol-4-ilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, o 4-piridilmetilo. En determinados compuestos, R¹ y R² son independientemente aralquilo C₁₋₆. En determinados de estos, R¹ y R² se seleccionan independientemente entre fenilmetilo (bencilo) y feniletilo, preferentemente fenilmetilo. En determinados ejemplos, R¹ y R² son independientemente carbocicloalquilo C₁₋₆. En determinados de tales compuestos, R¹ es ciclohexilmetilo. En determinados ejemplos, R¹ y R² son diferentes. En determinados ejemplos, R¹ y R² son iguales.

En determinados ejemplos, al menos uno de R¹ y R² se selecciona entre hidroxialquilo C₁₋₆ y alcoxialquilo C₁₋₆. En determinados de tales compuestos, al menos uno de R¹ y R² es alcoxialquilo. En determinados de tales compuestos, al menos uno de R¹ y R² se selecciona entre metoximetilo y metoxietilo.

En determinados ejemplos, R⁴ y R se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo, preferentemente hidrógeno.

En determinados ejemplos, R⁵ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros. En determinados de tales compuestos, R⁵ se selecciona entre isoxazol, isotiazol, furano, tiofeno, oxazol, tiazol, pirazol o imidazol, preferentemente isoxazol, furano o tiazol.

- 5 En determinados compuestos, R⁵ es un heteroarilo bicíclico. En determinadas de tales realizaciones, el heteroarilo bicíclico se selecciona entre benzoisoxazol, benzoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol.

- 10 En determinados compuestos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es 1,3-tiazol-5-ilo o 1,3-tiazol-4-ilo. En determinadas de tales realizaciones, cuando el tiazol está sustituido, está sustituido al menos en la posición 2. En otros de tales compuestos, R⁵ es un 1,3-tiazol-5-ilo o 1,3-tiazol-4-ilo no sustituido.

- 15 En determinados ejemplos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es 1,3-tiazol-5-ilo sustituido. En determinados de tales compuestos, R es 1,3-tiazol-5-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ácido carboxílico, carboxilato de amino, carboxilato de alquil C₁₋₆-amino, carboxilato de alquil (C₁₋₆)₂-amino, carboxilato de alquilo C₁₋₆, heteroaralquilo C₁₋₆, aralalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₁₋₆, y carbocicloalquilo C₁₋₆. En determinados de estos, R⁵ es 1,3-tiazol-5-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo, y ciclopropilmetilo.

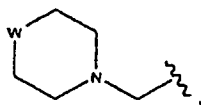
- 20 En determinados compuestos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es 1,3-tiazol-4-ilo sustituido. En determinadas de tales realizaciones, R⁵ es 1,3-tiazol-4-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ácido carboxílico, carboxilato de amino, carboxilato de alquil C₁₋₆-amino, carboxilato de alquil (C₁₋₆)₂-amino, carboxilato de alquilo C₁₋₆, heteroaralquilo C₁₋₆, aralalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₁₋₆, y carbocicloalquilo C₁₋₆. En determinados de estos, R⁵ es 1,3-tiazol-4-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo, y ciclopropilmetilo.

- 25 En determinados ejemplos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es un isoxazol-3-ilo o isoxazol-5-ilo. En determinados compuestos, cuando el isoxazol-3-ilo está sustituido, está sustituido al menos en la posición 5. En determinados compuestos, cuando el isoxazol-5-ilo está sustituido, está sustituido al menos en la posición 3.

- 30 En determinados ejemplos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es un isoxazol-3-ilo no sustituido.

- 35 En determinados ejemplos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es un isoxazol-3-ilo sustituido. En determinados ejemplos, R⁵ es isoxazol-3-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ácido carboxílico, carboxilato de amino, carboxilato de alquil C₁₋₆-amino, carboxilato de alquil (C₁₋₆)₂-amino, carboxilato de alquilo C₁₋₆, heteroaralquilo C₁₋₆, aralalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₁₋₆, y carbocicloalquilo C₁₋₆. En determinados de estos, R⁵ es isoxazol-3-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo, y ciclopropilmetilo.

- 40 En determinados compuestos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es isoxazol-3-ilo sustituido con un heterocicloalquilo C₁₋₆, con de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno. En determinados de tales compuestos, R⁵ es isoxazol-3-ilo sustituido con azetidilmetilo, preferentemente azetidin-1-ilmetilo. En determinados compuestos alternativos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es isoxazol-3-ilo sustituido con



- 45 en el que W es O, NR o CH₂, y R es H o alquilo C₁₋₆. En determinados de estos, W es O.

- 50 En determinados ejemplos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es isoxazol-3-ilo sustituido con un heteroaralquilo C₁₋₆, con 5 miembros que contiene nitrógeno tal como pirazolilmetilo, imidazolilmetilo, triazol-5-ilmetilo, preferentemente 1,2,4-triazol-5-ilmetilo.

En determinados ejemplos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es isoxazol-3-ilo sustituido con alcoxi C₁₋₆ o alcoxialquilo C₁₋₆, preferentemente metoxi, etoxi, metoximetilo, o metoxietilo.

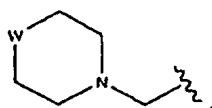
- 55 En determinados ejemplos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es isoxazol-3-ilo sustituido con hidroxialquilo C₁₋₆, preferentemente hidroximetilo o hidroxietilo.

- 60 En determinados ejemplos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es isoxazol-3-ilo sustituido con un ácido carboxílico, carboxilato de amino, carboxilato de alquil C₁₋₆-amino, carboxilato de alquil (C₁₋₆)₂-amino o carboxilato de alquilo C₁₋₆. En determinados de tales compuestos, R⁵ está sustituido con carboxilato de metilo o carboxilato de etilo, preferentemente carboxilato de metilo.

En determinados ejemplos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es un isoxazol-5-ilo no sustituido.

En determinados ejemplos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es un isoxazol-5-ilo sustituido. En determinados de tales compuestos, R⁵ es isoxazol-5-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcóxialquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ácido carboxílico, carboxilato de amino, carboxilato de alquil C₁₋₆-amino, carboxilato de alquil (C₁₋₆)₂-amino, carboxilato de alquilo C₁₋₆, heteroaralquilo C₁₋₆, aralalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₁₋₆, y carbocicloalquilo C₁₋₆. En determinados de tales ejemplos preferentes, R⁵ es isoxazol-5-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo, y ciclopropilmetilo.

En determinados compuestos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es isoxazol-5-ilo sustituido con un heterocicloalquilo C₁₋₆, con de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno. En determinados de tales compuestos, R⁵ es isoxazol-5-ilo sustituido con azetidilmetilo, preferentemente azetidin-1-ilmetilo. En determinados compuestos alternativos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es isoxazol-5-ilo sustituido con



en el que W es O, NR o CH₂, y R es H o alquilo C₁₋₆. En determinados ejemplos, W es O.

En determinados ejemplos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es isoxazol-5-ilo sustituido con un heteroaralquilo C₁₋₆ con 5 miembros que contiene nitrógeno, tal como pirazolilmetilo, imidazolilmetilo, triazol-5-ilmetilo, preferentemente 1,2,4-triazol-5-ilmetilo.

En determinados ejemplos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es isoxazol-5-ilo sustituido con alcoxi C₁₋₆ o alcóxialquilo C₁₋₆, preferentemente metoxi, etoxi, metoximetilo, o metoxietilo.

En determinados ejemplos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es isoxazol-5-ilo sustituido con hidroxialquilo C₁₋₆, preferentemente hidroximetilo o hidroxietilo.

En determinados ejemplos, L es C=O, Z está ausente, y R⁵ es isoxazol-5-ilo sustituido con un ácido carboxílico, carboxilato de amino, carboxilato de alquil C₁₋₆-amino, carboxilato de alquil (C₁₋₆)₂-amino o carboxilato de alquilo C₁₋₆. En determinados de tales compuestos, R⁵ está sustituido con carboxilato de metilo o carboxilato de etilo, preferentemente carboxilato de metilo.

En determinados compuestos, Z es NR, preferentemente NH.

Usos de inhibidores de enzimas

La degradación ordenada de las proteínas es crucial para el mantenimiento de las funciones celulares normales, y el proteasoma es fundamental para el proceso de degradación de las proteínas. El proteasoma controla los niveles de proteínas que son importantes para la progresión del ciclo celular y la apoptosis en células normales y malignas; por ejemplo, ciclinas, caspasas, BCL2 y NF-κB (Kumatori et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1990) 87:7071-7075; Almond et al., *Leukemia* (2002) 16: 433-443). Por tanto, no es sorprendente que la inhibición de la actividad del proteasoma pueda traducirse en terapias para el tratamiento de diversas patologías, tales como enfermedades malignas, no malignas y autoinmunes, dependiendo de las células implicadas. Se ha ensayado el uso de un compuesto de Fórmula (II) como agente antitumoral (Demo et al., *Cancer Research*, 2007, 67(13) p6389).

Tanto los *modelos in vitro* como los *modelos in vivo* han mostrado que las células malignas, en general, son susceptibles a la inhibición del proteasoma. De hecho, la inhibición del proteasoma ya se ha validado como estrategia terapéutica para el tratamiento del mieloma múltiple. Esto podría ser debido, en parte, a la dependencia de las células malignas altamente proliferativas del sistema proteosómico para eliminar proteínas rápidamente (Rolfe et al., *J. Mol. Med.* (1997) 75:5-17; Adams, *Nature* (2004) 4: 349-360). Por tanto, en el presente documento se describe un método para el tratamiento de cánceres que comprende administrar a un sujeto que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz del compuesto inhibidor del proteasoma divulgado en el presente documento. Tal y como se usa en el presente documento, el término "cáncer" incluye, si bien no se limita a los mismos, tumores sólidos y de origen sanguíneo. Cáncer se refiere a enfermedades de la sangre, los huesos, los órganos, el tejido dérmico y el sistema vascular que incluyen, si bien no se limitan a los mismos, cánceres de vejiga, sangre, hueso, cerebro, mama, cuello uterino, pecho, colon, endometrio, esófago, ojos, cabeza, riñones, hígado, pulmones, ganglios linfáticos, cabeza, cuello, ovarios, páncreas, próstata, recto, renal, piel, estómago, testículos, garganta y útero. Cánceres específicos incluyen, si bien no se limitan a los mismos, la leucemia (leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL); leucemia mielógena crónica (CML), leucemia de las células pilosas), neoplasias de células B maduras, (linfoma de linfocitos pequeños, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico (tal como la macroglobulinemia de Waldenström), linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, enfermedades por depósito de inmunoglobulina monoclonal, enfermedades de cadena pesada, linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal (linfoma MALT), linfoma ganglionar de células B de la zona marginal

(NMZL), linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B, linfoma mediastínico (tímico) de células B grandes, linfoma intravascular de células B grandes, linfoma de efusión primaria y linfoma/leucemia de Burkitt), neoplasias de linfocitos citolíticos naturales y células T maduras (leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T grandes, leucemia agresiva de linfocitos citolíticos naturales, leucemia/linfoma de células T en adultos, linfoma extraganglionar de células T/linfocitos citolíticos naturales, linfoma de tipo de enteropatía de células T, linfoma hepatoesplénico de células T, linfoma blástico de linfocitos citolíticos naturales, micosis fungoide (síndrome de Sézary), linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario, papulosis linfomatoide, linfoma angioinmunoblástico de células T, linfoma de células T periféricas no especificado y linfoma anaplásico de células grandes), linfoma de Hodgkin (esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos, con reducción o no de linfocitos, predominante en linfocitos nodulares), mieloma (mieloma múltiple, mieloma indolente, mieloma latente), enfermedad mieloproliferativa crónica, enfermedad mielodisplásica/mieloproliferativa, síndromes mielodisplásicos, trastornos linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencia, neoplasias histiocíticas y de células dendríticas, mastocitosis, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, fibrosarcoma, tumor maligno de células gigantes, enfermedad ósea del mieloma, osteosarcoma, cáncer de mama (dependiente de hormonas, independiente de hormonas), cánceres ginecológicos (de cuello uterino, de endometrio, de trompa de Falopio, enfermedad trofoblástica gestacional, de ovario, de peritoneo, de útero, de vagina y de vulva), carcinoma de células basales (BCC), carcinoma de células escamosas (SCC), melanoma maligno, dermatofibrosarcoma protuberante, carcinoma de células de Merkel, sarcoma de Kaposi, astrocitoma, astrocitoma pilocítico, tumor neuroepitelial disembrionario, oligodendrogliomas, ependimoma, glioblastoma multiforme, gliomas mixtos, oligoastrocitomas, meduloblastoma, retinoblastoma, neuroblastoma, germinoma, teratoma, mesotelioma maligno (mesotelioma del peritoneo, mesotelioma pericárdico, mesotelioma pleural), tumor gastro-entero-pancreático o neuroendocrino gastroenteropancreático (GEP-NET), carcinóide, tumor endocrino pancreático (PET), adenocarcinoma colorrectal, carcinoma colorrectal, tumor neuroendocrino agresivo, leiomioma, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma de células en anillo de sello, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, hemangioma, adenoma hepático, hiperplasia nodular focal (hiperplasia regenerativa nodular, hamartoma), carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (carcinoma de pulmón de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de pulmón de células grandes), carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de tiroides, cáncer de próstata (resistente al tratamiento hormonal, independiente de andrógenos, dependiente de andrógenos, insensible a hormonas), y sarcomas de tejidos blandos (fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, dermatofibrosarcoma, liposarcoma, rabdomiosarcoma, leiomioma, leiomioma, hemangiosarcoma, sarcoma sinovial, tumor/neurofibrosarcoma maligno de la vaina del nervio periférico, osteosarcoma extraesquelético).

Muchos tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides se caracterizan por un aumento de la proliferación celular, o un tipo particular de célula. Las enfermedades mieloproliferativas crónicas (CMPD) son trastornos de células madre hematopoyéticas clonales caracterizados por la proliferación en la médula ósea de uno o más de los linajes mieloides, lo que da como resultado un aumento del número de granulocitos, glóbulos rojos y/o plaquetas en la sangre periférica. Como tal, el uso de inhibidores del proteasoma para el tratamiento de tales enfermedades es atractivo y se está examinando (Cilloni et al., *Haematologica* (2007) 92: 1124-1229). Las CMPD pueden incluir leucemia mielógena crónica, leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, policitemia vera, mielofibrosis idiopática crónica, trombocitemia esencial y enfermedad mieloproliferativa crónica no clasificable. También se describe en el presente documento el método de tratamiento de las CMPD que comprende administrar a un sujeto que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz del compuesto inhibidor del proteasoma divulgado en el presente documento.

Enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, tales como leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielóide crónica atípica, leucemia mielomonocítica juvenil y enfermedad mielodisplásica/mieloproliferativa no clasificable, se caracterizan por una hiperplasia de la médula ósea debido a una proliferación en uno o más de los linajes mieloides. La inhibición del proteasoma con la composición descrita en el presente documento puede servir para tratar estas enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas proporcionando a un sujeto que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de la composición.

Los síndromes mielodisplásicos (MDS) se refieren a un grupo de trastornos de células madre hematopoyéticas caracterizados por displasia y hematopoyesis ineficaz en una o más de las líneas celulares mieloides principales. La selección como diana del NF- κ B con un inhibidor del proteasoma en estas neoplasias malignas hematológicas induce apoptosis, destruyendo por tanto la célula maligna (Braun et al. *Cell Death and Differentiation* (26) 13: 748- 758). También se describe en el presente documento un método para tratar los MDS que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento. Los MDS incluyen anemia resistente al tratamiento, anemia resistente al tratamiento con sideroblastos en anillo, citopenia resistente al tratamiento con displasia multilineal, anemia resistente al tratamiento con exceso de blastocitos, síndrome mielodisplásico no clasificable y síndrome mielodisplásico asociado a una anomalía cromosómica aislada del(5q).

La mastocitosis es una proliferación de mastocitos y su posterior acumulación en uno o más sistemas de órganos. La mastocitosis incluye, si bien no se limita a las mismas, mastocitosis cutánea, mastocitosis sistémica indolente (ISM), mastocitosis sistémica con enfermedad hematológica clonal asociada de linaje distinto de mastocitos (SM-AHNMD), mastocitosis sistémica agresiva (ASM), leucemia de mastocitos (MCL), sarcoma de mastocitos (MCS) y mastocitoma extracutáneo. También se describe en el presente documento un método para tratar la mastocitosis, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento a un sujeto al que se le ha

diagnosticado mastocitosis.

El proteasoma regula el NF- κ B, que a su vez regula los genes implicados en la respuesta inmune e inflamatoria. Por ejemplo, el NF- κ B se requiere para la expresión del gen κ de la cadena ligera de la inmunoglobulina, el gen de la cadena α del receptor de IL-2, el gen del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y varios genes de citocinas que codifican para, por ejemplo, el IL-2, el IL-6, el factor estimulante de colonias de granulocitos y el IFN- β (Palombella et al., *Cell* (1994) 78: 773-785). Por tanto, se describen en el presente documento métodos para influir en el nivel de expresión de IL-2, MHC-1, IL-6, TNF α , IFN- β o cualquiera de las otras proteínas mencionadas anteriormente, comprendiendo cada método administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una composición del inhibidor del proteasoma divulgado en el presente documento. Se describe también en el presente documento un método de tratamiento de una enfermedad autoinmune en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto descrito en el presente documento. Una "enfermedad autoinmune" en el presente documento es una enfermedad o trastorno que se origina de los propios tejidos de un individuo y se dirige contra ellos. Ejemplos de enfermedades o trastornos autoinmunes incluyen, si bien no se limitan a los mismos, respuestas inflamatorias tales como enfermedades inflamatorias de la piel incluyendo psoriasis y dermatitis (por ejemplo, dermatitis atópica); esclerodermia y esclerosis sistémicas; respuestas asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal (tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); síndrome disneico (incluyendo síndrome disneico del adulto; ARDS); dermatitis; meningitis; encefalitis; uveítis; colitis; glomerulonefritis; afecciones alérgicas tales como eccema y asma y otras afecciones que implican infiltración de células T y respuestas inflamatorias crónicas; aterosclerosis; deficiencia de adhesión de leucocitos; artritis reumatoide; lupus eritematoso sistémico (SLE); diabetes mellitus (por ejemplo, diabetes mellitus tipo I o diabetes mellitus insulino dependiente); esclerosis múltiple; síndrome de Reynaud; tiroiditis autoinmune; encefalomiелitis alérgica; síndrome de Sjögren; diabetes de aparición juvenil; y respuestas inmunitarias asociadas a hipersensibilidad aguda y retardada mediadas por citocinas y linfocitos T encontradas normalmente en tuberculosis, sarcoidosis, polimiositis, granulomatosis y vasculitis; anemia perniciosa (enfermedad de Addison); enfermedades que implican diapedesis de leucocitos; trastorno inflamatorio del sistema nervioso central (SNC); síndrome de lesión multiorgánica; anemia hemolítica (incluyendo, si bien no se limita a las mismas, crioglobulinemia o anemia Coombs positiva); miastenia gravis; enfermedades mediadas por complejo antígeno-anticuerpo; enfermedad antimembrana basal glomerular; síndrome antifosfolipídico; neuritis alérgica; enfermedad de Graves; síndrome miasténico de Lambert-Eaton; penfigoide ampolloso; pénfigo; poliendocrinopatías autoinmunes; enfermedad de Reiter; síndrome del hombre rígido; enfermedad de Beheet; arteritis de células gigantes; nefritis por inmunocomplejos; nefropatía por IgA; polineuropatías por IgM; púrpura trombocitopénica inmune (ITP) o trombocitopenia autoinmune.

El sistema inmune examina para detectar células autólogas que están infectadas de manera viral, que han experimentado transformación oncogénica o que presentan péptidos desconocidos sobre su superficie. La proteólisis intracelular genera péptidos pequeños para la presentación a linfocitos T a fin de inducir respuestas inmunes mediadas por las MHC clase I. Por tanto, se describe en el presente documento un método para usar el compuesto como agente inmunomodulador para inhibir o alterar la presentación de antígenos en una célula, que comprende exponer la célula a (o administrar a un sujeto) un compuesto descrito en el presente documento. Ejemplos específicos incluyen un método para el tratamiento de enfermedades relacionadas con injertos o trasplantes, tales como la enfermedad del injerto contra el huésped o la enfermedad del huésped contra el injerto en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto descrito en el presente documento. El término "injerto" tal y como se usa en el presente documento se refiere a un material biológico derivado de un donante para el trasplante a un receptor. Los injertos incluyen material variado tal como, por ejemplo, células aisladas tales como células de islote; tejido tal como el amnios de un recién nacido, médula ósea, células precursoras hematopoyéticas y tejido ocular, tal como tejido corneal; y órganos tales como piel, corazón, hígado, bazo, páncreas, lóbulo tiroideo, pulmón, riñón, órganos tubulares (por ejemplo, intestino, vasos sanguíneos o esófago). Los órganos tubulares se pueden usar para reemplazar partes dañadas del esófago, los vasos sanguíneos o las vías biliares. Los injertos de piel se pueden usar no solo para quemaduras, sino también como apósito para el intestino dañado o para cerrar determinados defectos tales como hernia diafragmática. Los injertos proceden de cualquier origen de mamíferos, incluyendo seres humanos, ya sea de cadáveres o donantes vivos. En algunos casos, el donante y el receptor es el mismo mamífero. Preferentemente el injerto es de médula ósea o un órgano tal como el corazón y el donante del injerto y el huésped coinciden en los antígenos HLA clase II.

Las neoplasias histiocíticas y de células dendríticas se derivan de fagocitos y células accesorias, que desempeñan papeles principales en el procesamiento y la presentación de antígenos a los linfocitos. Se ha demostrado que la reducción del contenido de proteasomas en células dendríticas altera sus respuestas inducidas por antígenos (Chapatte et al. *Cancer Res.* (2006) 66: 5461-5468). Por tanto, otro método descrito en el presente documento comprende administrar una cantidad eficaz de la composición divulgada en el presente documento a un sujeto con neoplasia histiocítica o de células dendríticas. Las neoplasias histiocíticas y de células dendríticas incluyen sarcoma histiocítico, histiocitosis de células de Langerhans, sarcoma de células de Langerhans, sarcoma/tumor de células dendríticas interdigitadas, sarcoma/tumor de células dendríticas foliculares y sarcoma de células dendríticas no especificadas.

Se ha demostrado que la inhibición de proteasomas es beneficiosa para tratar enfermedades por las que un tipo de célula prolifera y trastornos inmunes; por tanto, una realización de la invención incluye el tratamiento de enfermedades

linfoproliferativas (LPD) asociadas a trastornos inmunes primarios (PID) que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto divulgado a un sujeto que lo necesita. Los entornos clínicos más comunes de inmunodeficiencia asociada a un aumento de la incidencia de los trastornos linfoproliferativos, incluyendo neoplasias y linfomas de células B y células T, son síndromes de inmunodeficiencia primaria y otros trastornos inmunitarios primarios, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), inmunosupresión iatrogénica en pacientes que han recibido aloinjertos de órganos sólidos o médula ósea e inmunosupresión iatrogénica asociada al tratamiento con metotrexato. Otros PID asociados comúnmente a las LPD son, si bien no se limitan a los mismos, ataxia-telangiectasia (AT), síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), inmunodeficiencia variable común (CVID), inmunodeficiencia combinada grave (SCID), trastorno linfoproliferativo ligado al cromosoma X (XLP), síndrome de rotura de Nijmegen (NBS), síndrome de hiper-IgM y síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS).

También se describen en el presente documento métodos para influir en la regulación dependiente de proteasomas de oncoproteínas y métodos de tratamiento o inhibición del crecimiento del cáncer, comprendiendo cada método exponer una célula (*in vivo*, por ejemplo, en un sujeto, o *in vitro*) a la composición de inhibidor del proteasoma divulgada en el presente documento. Las proteínas E6 derivadas de VPH-16 y VPH-18 estimulan la conjugación y la degradación dependiente de ATP y ubiquitina del p53 en lisados de reticulocitos en bruto. Se ha demostrado que el oncogén recesivo p53 se acumula a la temperatura no permisiva en una línea celular con una E1 termolábil mutada. Los niveles elevados de p53 pueden conducir a apoptosis. Los ejemplos de proto-oncoproteínas degradadas por el sistema de ubiquitina incluyen c-Mos, c-Fos y c-Jun. También se describe en el presente documento un método para tratar la apoptosis relacionada con el p53, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una composición del inhibidor del proteasoma divulgado en el presente documento.

También se describe en el presente documento el uso de composiciones del inhibidor del proteasoma divulgado en el presente documento para el tratamiento de enfermedades y afecciones neurodegenerativas, incluyendo, si bien no se limitan a las mismas, apoplejía, daño isquémico al sistema nervioso, traumatismo neural (por ejemplo, daño cerebral por percusión, lesión de la médula espinal y daño traumático al sistema nervioso), esclerosis múltiple y otras neuropatías mediadas por el sistema inmune (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barré y sus variantes, neuropatía axónica motora aguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y síndrome de Fisher), complejo de demencia asociado a VIH/SIDA, axonomía, neuropatía diabética, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, meningitis bacteriana, parasitaria, fúngica y viral, encefalitis, demencia vascular, demencia por infartos múltiples, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal tal como enfermedad de Pick, demencias subcorticales (tal como enfermedad de Huntington o parálisis supranuclear progresiva), síndromes de atrofia cortical focal (tal como afasia primaria), demencias metabólicas y tóxicas (tal como hipotiroidismo crónico o deficiencia de B12) y demencias provocadas por infecciones (tales como sífilis o meningitis crónica).

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por depósitos extracelulares de proteína β -amiloide (β -AP) en placas seniles y vasos cerebrales. La β -AP es un fragmento de péptido con de 39 a 42 aminoácidos derivado de un precursor de la proteína amiloide (APP). Se conocen al menos tres isoformas de la APP (695, 751 y 770 aminoácidos). El corte y empalme alternativos del ARNm genera las isoformas; el procesamiento normal afecta a una parte de la secuencia de β -AP, impidiendo por tanto la generación de β -AP. Se cree que el procesamiento de proteínas anómalas mediante el proteasoma contribuye a la abundancia de β -AP en el cerebro con Alzheimer. La enzima de procesamiento de la APP en ratas contiene aproximadamente diez subunidades diferentes (22 kDa-32 kDa). La subunidad de 25 kDa tiene una secuencia N-terminal de X-Gln-Asn-Pro-Met-X-Thr-Gly-Thr-Ser, que es idéntica a la subunidad β de la macropaína humana (Kojima, S. et al., *Fed. Eur. Biochem. Soc.*, (1992) 34: 57-60). La enzima de procesamiento de la APP escinde en el enlace Gln¹⁵-Lys¹⁶; en presencia de ion calcio, la enzima también escinde en el enlace Met¹-Asp¹ y el enlace Asp¹-Ala² para liberar el dominio extracelular de la β -AP.

También se describe en el presente documento un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una composición del inhibidor del proteasoma divulgado en el presente documento. Tal tratamiento incluye reducir la tasa de procesamiento de la β -AP, reducir la tasa de formación de placas de β -AP, reducir la tasa de generación de la β -AP y reducir los signos clínicos de la enfermedad de Alzheimer.

La fibrosis es la formación en exceso y continua de tejido conjuntivo fibroso que resulta del crecimiento hiperproliferativo de fibroblastos y está asociada a la activación de la vía de señalización del TGF- β . La fibrosis implica un depósito extenso de matriz extracelular y puede producirse en prácticamente cualquier tejido o a través de varios tejidos diferentes. Normalmente, el nivel de proteína de señalización intracelular (Smad) que activa la transcripción de genes diana tras la estimulación del TGF- β se regula por la actividad del proteasoma (Xu et al., 2000). Sin embargo, se ha observado una degradación acelerada de los componentes de señalización del TGF- β en afecciones fibróticas, tales como fibrosis quística, fibrosis por inyección, fibrosis endomiocárdica, fibrosis pulmonar idiopática, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis masiva progresiva, fibrosis sistémica nefrogénica. Otras afecciones que están asociadas a menudo a la fibrosis incluyen cirrosis, enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa, síndrome de dolor post-vasectomía, tuberculosis, anemia de células falciformes y artritis reumatoide. También se describe el método de tratamiento de una afección fibrótica o asociada a la fibrosis que comprende administrar una cantidad eficaz de la composición descrita en el presente documento, a un sujeto que necesita tal tratamiento.

El tratamiento de víctimas de quemaduras está dificultado a menudo por la fibrosis, por tanto, en determinadas

realizaciones, la invención se refiere a la administración tópica o sistémica de los inhibidores para tratar quemaduras. El cierre de la herida tras una intervención quirúrgica está a menudo asociado a cicatrices que desfiguran, las cuales se pueden prevenir mediante la inhibición de la fibrosis. También se describe en el presente documento un método para la prevención o reducción de la deformidad cicatricial.

Se considera que la producción en exceso de citocinas inducidas por lipopolisacáridos (LPS) tales como TNF α es fundamental para los procesos asociados al choque séptico. Además, se acepta en general que la primera etapa en la activación de células por LPS es la unión de los LPS a receptores de membrana específicos. Las subunidades α y β del complejo del proteasoma 20S se han identificado como proteínas de unión a LPS, lo que sugiere que la transducción de la señal inducida por LPS puede ser una diana terapéutica importante en el tratamiento o la prevención de la septicemia (Qureshi, N. et al., *J. Immun.* (2003) 171: 1515-1525). Por tanto, la composición de inhibidor del proteasoma descrita en el presente documento se puede usar para la inhibición del TNF α para prevenir y/o tratar el choque séptico.

La lesión por isquemia y reperusión da como resultado hipoxia, una afección en la que existe una deficiencia de oxígeno que llega a los tejidos del cuerpo. Esta afección provoca un incremento de la degradación de I κ -B α , dando como resultado, por tanto, la activación de NF- κ B (Koong et al., 1994). Se ha demostrado que se puede reducir la gravedad de la lesión que da como resultado la hipoxia, con la administración de un inhibidor del proteasoma (Gao et al., 2000; Bao et al., 2001; Pye et al., 2003). Por tanto, se describe en el presente documento un método de tratamiento de una lesión por reperusión o afección isquémica que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz del compuesto inhibidor del proteasoma divulgado en el presente documento. Ejemplos de tales afecciones o lesiones incluyen, si bien no se limitan a los mismos, síndrome coronario agudo (placas vulnerables), enfermedad oclusiva arterial (oclusiones cardíaca, cerebral, arterial periférica y vascular), aterosclerosis (esclerosis coronaria, enfermedad arterial coronaria), infartos, insuficiencia cardíaca, pancreatitis, hipertrofia miocárdica, estenosis y reestenosis.

El NF- κ B también se une específicamente al potenciador/promotor del VIH. En comparación con la proteína Nef de mac239, la proteína reguladora del VIH Nef de pbj14 se diferencia en dos aminoácidos de la región que controla la unión de proteína cinasa. Se cree que la proteína cinasa señala la fosforilación de I κ B, desencadenando la degradación de I κ B a través de la vía de ubiquitina-proteasoma. Tras la degradación, el NF- κ B se libera en el interior del núcleo, potenciando así la transcripción del VIH (Cohen, J., *Science*, (1995) 267: 960). También se describe un método para inhibir o reducir la infección por VIH en un sujeto, o un método para disminuir el nivel de expresión génica viral, comprendiendo cada método administrar al sujeto una cantidad eficaz de la composición del inhibidor del proteasoma divulgado en el presente documento.

Las infecciones virales contribuyen a la patología de muchas enfermedades. Cardiopatías tales como miocarditis y miocardiopatía dilatada en curso se han asociado al virus Coxsackie B3. En unos análisis comparativos de micromatrices de genoma completo de corazones de ratón infectados, se regularon positivamente de manera uniforme subunidades de proteasoma específicas en corazones de ratones que desarrollaron miocarditis crónica (Szalay et al, *Am J Pathol* 168: 1542-52, 2006). Algunos virus utilizan el sistema de ubiquitina-proteasoma en la etapa de la entrada viral en la que el virus se libera desde el endosoma al citosol. El virus de la hepatitis del ratón (VHR) pertenece a la familia *Coronaviridae*, que también incluye el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS). Yu y Lai (*J Virol* 79: 644-648, 2005) demostraron que un tratamiento de células infectadas con VHR con un inhibidor del proteasoma dio como resultado una disminución de la replicación viral, que se correlacionó con un título viral reducido en comparación con el de células no tratadas. Asimismo, el virus de la hepatitis B humana (VHB), miembro de la familia de virus *Hepadnaviridae*, requiere proteínas de la envuelta codificadas por el virus para propagarse. La inhibición de la vía de degradación de proteasomas provoca una reducción significativa de la cantidad de proteínas de la envuelta secretadas (Simsek et al, *J Virol* 79: 12914-12920, 2005). Además del VHB, otros virus de la hepatitis (A, C, D y E) también pueden utilizar la vía de degradación de ubiquitina-proteasoma para la secreción, la morfogénesis y la patogénesis. Por consiguiente, se describe en el presente documento un método para tratar una infección viral, tal como SARS o hepatitis A, B, C, D y E, que comprende poner en contacto una célula con (o administrar a un sujeto) una cantidad eficaz del compuesto divulgado en el presente documento.

Las composiciones divulgadas pueden ser útiles para el tratamiento de una infección parasitaria, tal como infecciones provocadas por parásitos protozoarios. Se considera que el proteasoma de estos parásitos está implicado principalmente en actividades de diferenciación celular y replicación (Paugam et al., *Trends Parasitol.* 2003, 19 (2): 55-59). Además, se ha mostrado que especies de *Entamoeba* pierden su capacidad de enquistamiento cuando se exponen a inhibidores del proteasoma (Gonzales, et al., *Arch. Med. Res.* 1997, 28, N.º espec.: 139-140). Los protocolos administrativos para las composiciones de inhibidor del proteasoma son útiles para el tratamiento de infecciones parasitarias en seres humanos provocadas por un parásito protozoario seleccionado entre *Plasmodium spp.* (incluyendo *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*, que provocan paludismo), *Trypanosoma spp.* (incluyendo *T. cruzi*, que provoca la enfermedad de Chagas, y *T. brucei* que provoca tripanosomosis africana), *Leishmania spp.* (incluyendo *L. amazonensis*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. mexicana*, etc.), *Pneumocystis carinii* (un protozoario conocido por provocar neumonía en pacientes con SIDA y otros pacientes inmunodeprimidos), *Toxoplasma gondii*, *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba invadens* y *Giardia lamblia*. Las composiciones de inhibidor del proteasoma divulgadas son útiles para el tratamiento de infecciones parasitarias en animales y ganado provocadas

por un parásito protozooario seleccionado entre *Plasmodium hermani*, *Cryptosporidium spp.*, *Echinococcus granulosus*, *Eimeria tenella*, *Sarcocystis neurona* y *Neurospora crassa*. En el documento WO 98/10779 se describen otros compuestos que actúan como inhibidores del proteasoma en el tratamiento de enfermedades parasitarias.

Las composiciones de inhibidor del proteasoma pueden inhibir la actividad del proteasoma en un parásito sin recuperación de glóbulos rojos y glóbulos blancos. En determinados de tales casos, la larga semivida de las células sanguíneas puede proporcionar protección prolongada con respecto a la terapia frente a exposiciones recurrentes a parásitos. En determinados casos, las composiciones de inhibidor del proteasoma pueden proporcionar protección prolongada con respecto a la quimioprofilaxis frente a una infección futura.

Los procariotas tienen un equivalente a la partícula de proteasoma 20S de los eucariotas. Aunque la composición de subunidades de la partícula 20S de los procariotas es más sencilla que la de los eucariotas, tiene la capacidad de hidrolizar enlaces peptídicos de una manera similar. Por ejemplo, el ataque nucleófilo sobre el enlace peptídico se produce a través del residuo de treonina en el extremo N-terminal de las subunidades β . Por tanto, se describe en el presente documento un método para el tratamiento de infecciones producidas por procariotas, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de la composición del inhibidor del proteasoma divulgado en el presente documento. Las infecciones producidas por procariotas pueden incluir enfermedades provocadas o bien por micobacterias (tal como tuberculosis, lepra o úlcera de Buruli) o bien por arqueobacterias.

También se ha demostrado que los inhibidores que se unen al proteasoma 20S estimulan la formación ósea en cultivos de órganos óseos. Además, cuando tales inhibidores se han administrado por vía sistémica a ratones, determinados inhibidores del proteasoma aumentaron el volumen óseo y las velocidades de formación ósea en más del 7 % (Garrett, I. R. et al., *J. Clin. Invest.* (2003) 111: 1771-1782), sugiriendo por tanto que la maquinaria de ubiquitina-proteasoma regula la diferenciación de osteoblastos y la formación ósea. Por tanto, la composición de inhibidor del proteasoma divulgada puede ser útil en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas a la osteopenia, tales como osteoporosis.

Por tanto, se describe en el presente documento un método para tratar una enfermedad o una afección seleccionada entre cáncer, enfermedad autoinmune, afección relacionada con injertos o trasplantes, enfermedad neurodegenerativa, afección asociada a la fibrosis, afecciones relacionadas con la isquemia, infección (viral, parasitaria o procariótica) y enfermedades asociadas a la osteopenia, que comprende administrar un compuesto cristalino de Fórmula (II).

Los compuestos preparados tal y como se describe en el presente documento se pueden administrar en diversas formas, dependiendo del trastorno que se va a tratar y de la edad, el estado y el peso corporal del paciente, tal y como es bien conocido en la técnica. Por ejemplo, cuando los compuestos se deben administrar por vía oral, se pueden formular en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes; o para la administración parenteral, se pueden formular en forma de inyecciones (intravenosas, intramusculares o subcutáneas), preparaciones para infusión por goteo o supositorios. Para la aplicación mediante la vía de la membrana mucosa oftálmica, se pueden formular en forma de colirios o colirios grasos. Estas formulaciones se pueden preparar por medios convencionales, y si se desea, el principio activo se puede mezclar con cualquier aditivo o excipiente convencional, tal como un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un correctivo, un agente solubilizante, un adyuvante de suspensión, un agente emulsionante, un agente de recubrimiento, una ciclodextrina y/o un tampón. Aunque la dosificación variará dependiendo de los síntomas, la edad y el peso corporal del paciente, la naturaleza y la gravedad del trastorno que se va a tratar o prevenir, la vía de administración y la forma del fármaco, en general, se recomienda una dosificación diaria de 0,01 a 2000 mg del compuesto para un paciente humano adulto, y ésta puede administrarse en una dosis única o en dosis divididas. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material vehículo para producir una forma farmacéutica única será en general aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico.

El momento de la administración y/o la cantidad de la composición exactos que producirán los resultados más eficaces en cuanto a la eficacia de tratamiento en un paciente dado, dependerá de la actividad, la farmacocinética y la biodisponibilidad de un compuesto particular, el estado fisiológico del paciente (incluyendo edad, sexo, tipo y estadio de la enfermedad, estado físico general, capacidad de respuesta a una dosificación dada y tipo de medicación), la vía de administración, etc. Sin embargo, las directrices anteriores se pueden usar como base para ajustar el tratamiento, por ejemplo, determinando el momento y/o la cantidad de administración óptimos, que solo requerirá una experimentación de rutina que consiste en la monitorización del sujeto y el ajuste de la dosificación y/o el momento adecuado.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos ligandos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento significa un material, composición o portador farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, un diluyente, un excipiente, un disolvente

o un material de encapsulación líquido o sólido. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y β -ciclodextrina sustituida o no sustituida; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; (4) goma tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorio; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes de tamponamiento, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de tampón fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son no pirógenas, es decir, no inducen elevaciones de temperatura significativas cuando se administran a un paciente.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, relativamente no tóxicas del inhibidor o inhibidores. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales del inhibidor o inhibidores, o haciendo reaccionar por separado un inhibidor o inhibidores purificados en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada. Sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, laurilsulfonato, y sales de aminoácidos y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19).

En otros casos, los inhibidores útiles en los métodos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por tanto, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, relativamente no tóxicas del inhibidor o inhibidores. Asimismo, estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales del inhibidor o inhibidores, o haciendo reaccionar por separado el inhibidor o inhibidores purificados en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, y similares. Aminas orgánicas representativas útiles para las formación de sales de adición de base incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., citado anteriormente).

En las composiciones también pueden estar presentes agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes de metal, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (que usan una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o goma tragacanto), polvos, gránulos, o en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o de emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o de elixir o jarabe, o de pastillas (que usan una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o de colutorios, y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un inhibidor o inhibidores como principio activo. Una composición también se puede administrar en forma de bolo, electuario o pasta.

En formas farmacéuticas sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, y similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o diluyentes, tales como almidones, ciclodextrinas, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol acetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. También se pueden emplear

composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura que usan excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Se puede preparar un comprimido mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Se pueden preparar comprimidos fabricados mediante compresión usando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetil celulosa sódica reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Se pueden preparar comprimidos moldeados mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del inhibidor o inhibidores en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos, y otras formas farmacéuticas sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, se pueden ranurar o preparar opcionalmente con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También se pueden formular de modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo en los mismos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberan solo el principio o principios activos, o preferentemente, en una determinada parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen ceras y sustancias poliméricas. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si procede, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

Las suspensiones, además de inhibidor o inhibidores activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitol y sorbitano de polioxietileno, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formulaciones para administración rectal o vaginal se pueden presentar en forma de supositorio, que se puede preparar mezclando uno o más inhibidores con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorio o un salicilato, que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por tanto, se derretirá en el recto o la cavidad vaginal y liberará el agente activo.

Las formulaciones que son adecuadas para administración vaginal también incluyen óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen tales vehículos conocidos en la técnica por ser apropiados.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un inhibidor o inhibidores incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El componente activo se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda ser necesario.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del inhibidor o inhibidores, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, goma tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de un inhibidor o inhibidores, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propulsores tradicionales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.

El inhibidor o inhibidores se pueden administrar alternativamente mediante un aerosol. Esto se lleva a cabo preparando un aerosol acuoso, una preparación liposómica o partículas sólidas que contienen la composición. Se podría usar una

suspensión no acuosa (por ejemplo, un propulsor de fluorocarburo). Se prefieren nebulizadores sónicos porque minimizan la exposición del agente al cizallamiento, que puede dar como resultado la degradación del compuesto.

Generalmente, un aerosol acuoso se prepara formulando una solución o suspensión acuosa del agente junto con vehículos y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los vehículos y los estabilizantes varían con los requisitos de la composición particular, pero incluyen normalmente tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic, ésteres de sorbitano, lecitina, Cremophors), codisolventes farmacéuticamente aceptables tales como polietilenglicol, proteínas inocuas como albúmina sérica, ácido oleico, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. En general los aerosoles se preparan a partir de soluciones isotónicas.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un inhibidor o inhibidores al cuerpo. Tales formas farmacéuticas se pueden preparar disolviendo o dispersando el agente en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del inhibidor o inhibidores a través de la piel. La velocidad de tal flujo se puede controlar o bien proporcionando una membrana de control de velocidad o bien dispersando el inhibidor o inhibidores en un gel o matriz de polímero.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más inhibidores en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles, o polvos estériles farmacéuticamente aceptables que se pueden reconstituir para dar soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes.

Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Puede mantenerse una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. Puede garantizarse la prevención de la acción de microorganismos mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir en las composiciones agentes de ajuste de la tonicidad, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. Además, se puede obtener una absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que retardan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco administrado mediante inyección subcutánea o intramuscular. Por ejemplo, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un portador de aceite.

Las formas de liberación prolongada inyectables se preparan formando matrices de microcápsulas de inhibidor o inhibidores en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción del fármaco con respecto al polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones de liberación prolongada inyectables atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

Las preparaciones de agentes se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral, por vía tópica o por vía rectal. Se administran, naturalmente, mediante formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas, mediante inyección, inhalación, colirio, pomada, supositorio, infusión; por vía tópica mediante loción o pomada; y por vía rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración oral.

Las expresiones "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" tal y como se usan en el presente documento, significan modos de administración distintos de la administración entérica y tópica, habitualmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intrarraquídea e intraesternal, e infusión.

Las expresiones "administración sistémica", "administrado por vía sistémica", "administración periférica" y "administrado por vía periférica" tal y como se usan en el presente documento, significan la administración de un ligando, fármaco u otro material de una forma distinta a la administración directa al sistema nervioso central, de manera que entra en el sistema del paciente y por tanto, se somete al metabolismo y a otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

Este inhibidor o inhibidores se pueden administrar a seres humanos y otros animales para terapia mediante cualquier vía de administración adecuada, incluyendo por vía oral, por vía nasal, tal como mediante, por ejemplo, una pulverización, por vía rectal, por vía intravaginal, por vía parenteral, por vía intracisternal y por vía tópica, tal como mediante polvos, pomadas o gotas, incluyendo por vía bucal y por vía sublingual.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, el inhibidor o inhibidores, que se pueden usar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan dando lugar a formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Se pueden variar los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención a fin de obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin ser tóxico para el paciente.

La concentración de un compuesto divulgado en una mezcla farmacéuticamente aceptable variará dependiendo de varios factores, incluyendo la dosificación del compuesto que se va a administrar, las características farmacocinéticas del compuesto o compuestos empleados y la vía de administración. En general, las composiciones de esta invención se pueden proporcionar en una solución acuosa que contiene aproximadamente un 0,1-10 % p/v de un compuesto divulgado en el presente documento, entre otras sustancias, para administración parenteral. Los intervalos de dosis normales son desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día, administrada en 1-4 dosis divididas. Cada dosis dividida puede contener los mismos o diferentes compuestos de la invención. La dosificación será una cantidad eficaz dependiendo de varios factores que incluyen la salud global de un paciente, y la formulación y vía de administración del compuesto o compuestos seleccionados.

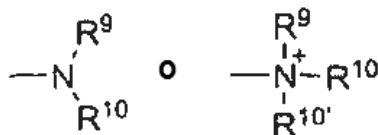
El término "alquilo C_{x-y}" se refiere a grupos hidrocarbonados saturados sustituidos o no sustituidos, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal y alquilo de cadena ramificada que contienen desde x hasta y carbonos en la cadena, incluyendo grupos haloalquilo tales como trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, etc. "Alquilo C₀" indica un hidrógeno cuando el grupo está en una posición terminal, un enlace si está en una posición interna. Los términos "alqueno C_{2-y}" y "alquino C_{2-y}" se refieren a grupos alifáticos insaturados, sustituidos o no sustituidos, análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, si bien contienen al menos un doble o triple enlace, respectivamente.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que tiene un oxígeno unido al mismo. Grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi y similares. Un "éter" es dos hidrocarburos unidos covalentemente mediante un oxígeno. Por consiguiente, el sustituyente de un alquilo que hace que ese alquilo sea un éter es o se asemeja a un alcoxi.

El término "alcoialquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo alcoxi, formando de ese modo un éter.

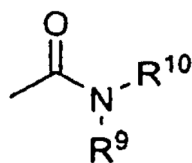
El término "aralquilo C₁₋₆", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo arilo.

Los términos "amina" y "amino" están reconocidos en la técnica y se refieren tanto a aminas no sustituidas y sustituidas como a sales de las mismas, por ejemplo, un resto que se puede representar mediante las fórmulas generales:



en las que R⁹, R¹⁰ y R^{10'} representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alqueno, -(CH₂)_m-R⁸, o R⁹ y R¹⁰ tomados juntos con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura de anillo; R⁸ representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalqueno, un heterociclilo o un policiclilo; y m es cero o un número entero de 1 a 8. En realizaciones preferentes, solo uno de R⁹ o R¹⁰ puede ser un carbonilo, por ejemplo, R⁹, R¹⁰ y el nitrógeno juntos no forman una imida. En realizaciones incluso más preferentes, R⁹ y R¹⁰ (y opcionalmente R^{10'}) representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alqueno o -(CH₂)_m-R⁸. En determinadas realizaciones, el grupo amino es básico, lo que significa que la forma protonada tiene un pK_a ≥ 7,00.

Los términos "amida" y "amido" están reconocidos en la técnica como carbonilo sustituido con amino e incluye un resto que se puede representar mediante la fórmula general:



en la que R^9 , R^{10} son como de han definido anteriormente. Realizaciones preferentes de la amida no incluirán imidas, que pueden ser inestables.

El término "arilo" tal como se usa en el presente documento incluye grupos aromáticos de anillo individual, sustituidos o no sustituidos, con 5, 6 y 7 miembros en los que cada átomo del anillo es carbono. El término "arilo" incluye también sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina, y similares.

Los términos "carbociclo" y "carbociclilo", tal como se usan en el presente documento, se refieren a un anillo no aromático, sustituido o no sustituido, en el que cada átomo del anillo es carbono. Los términos "carbociclo" y "carbociclilo" incluyen también sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en los que al menos uno de los anillos es carbocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos.

El término "carbonilo" está reconocido en la técnica e incluye restos tales que pueden ser representados mediante la fórmula general:



en la que X es un enlace o representa un oxígeno o un azufre, y R^{11} representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^8$ o una sal farmacéuticamente aceptable, R^{11} representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^8$, en el que m y R^8 son tal como se han definido anteriormente. Cuando X es un oxígeno y R^{11} o $\text{R}^{11'}$ no es hidrógeno, la fórmula representa un "éster". Cuando X es un oxígeno, y R^{11} es un hidrógeno, la fórmula representa un "ácido carboxílico".

El término "heteroarilo" incluye estructuras de anillo aromático, sustituido o no sustituido, con de 5 a 7 miembros, más preferentemente anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos. El término "heteroarilo" incluye también sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en los que al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares.

El término "heteroátomo" tal como se usa en el presente documento significa un átomo de cualquier elemento distinto al carbono o al hidrógeno. Heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

El término "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" se refiere a estructuras de anillo no aromático, sustituido o no sustituido, con de 3 a 10 miembros, más preferentemente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos. El término "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" incluye también sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en los que al menos uno de los anillos es heterocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas, y similares.

El término "hidroalcoxi C_{1-6} " se refiere a un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo.

Los términos "policiclilo" o "policíclico" se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, por ejemplo, los anillos son "anillos condensados". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido o no sustituido.

El término "proteasoma" tal como se usa en el presente documento pretende incluir inmunoproteasomas y proteasomas constitutivos.

El término "sustancialmente puro" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un polimorfo cristalino que es más del 90 % puro, lo que significa que contiene menos del 10 % de cualquier otro compuesto, incluyendo el compuesto amorfo correspondiente. Preferentemente, el polimorfo cristalino es más del 95 % puro, o incluso más del 98 % puro.

El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que tal sustitución es según la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta espontáneamente una transformación tal como por transposición, ciclación, eliminación, etc. Tal y como se usa en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes aceptables de los compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes aceptables incluyen sustituyentes de compuestos orgánicos acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos. Los sustituyentes aceptables pueden ser uno o más y el mismo o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente aceptable de los compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcóxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo o un resto aromático o heteroaromático. Los expertos en la materia entenderán que los restos sustituidos de la cadena hidrocarbonada pueden estar sustituidos a su vez, si procede.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto con respecto al método de tratamiento objeto, se refiere a una cantidad de compuesto o compuestos en una preparación la cual, cuando se administra como parte de un régimen de dosificación deseado (a un mamífero, preferentemente un ser humano) alivia un síntoma, mejora una afección o retrasa la aparición de patologías de acuerdo con normas clínicamente aceptables para el trastorno o afección que se va a tratar o el fin cosmético, por ejemplo, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

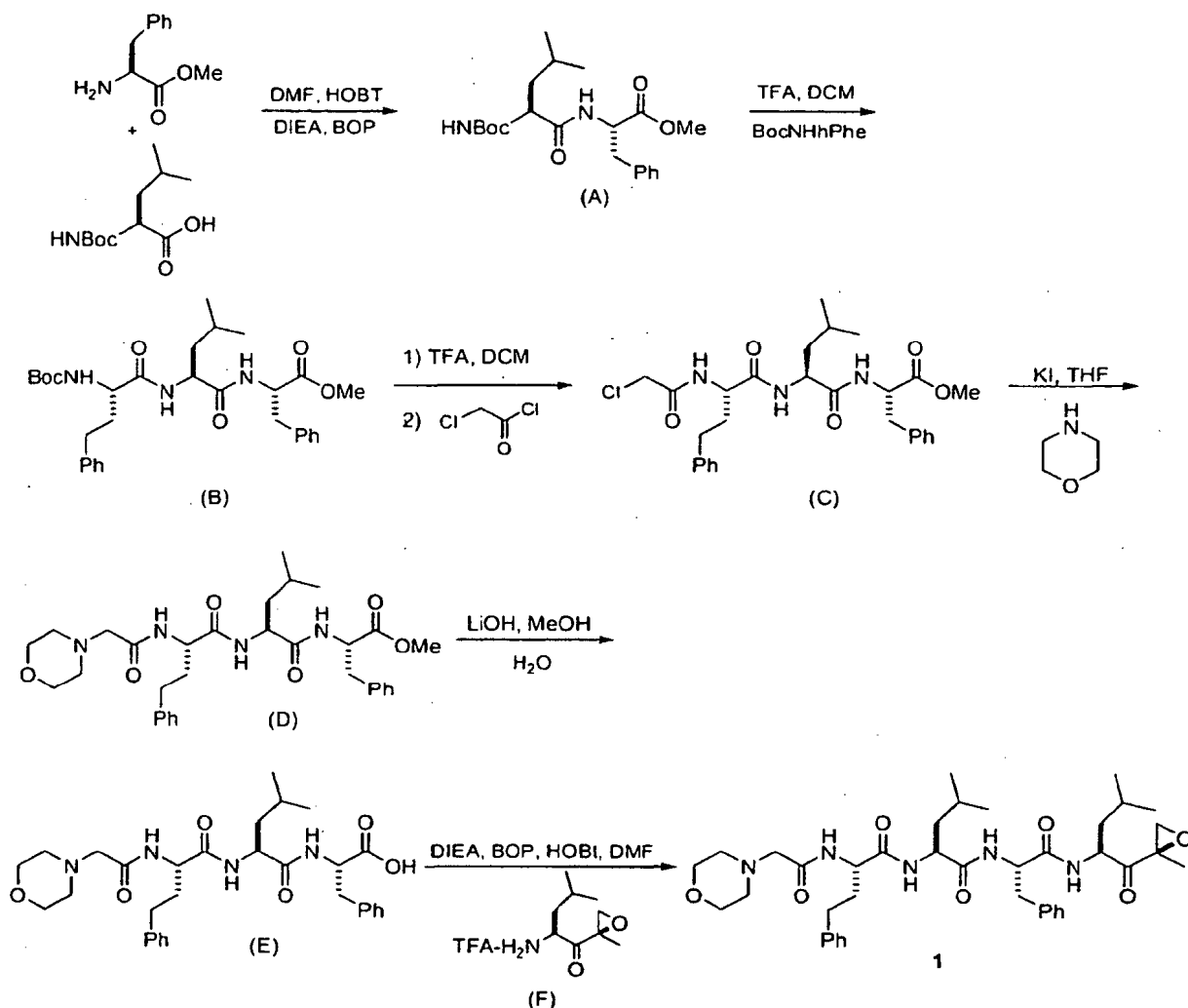
El término "tioéter" se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que tiene un resto azufre unido al mismo. En realizaciones preferentes, el "tioéter" se representa por -S-alquilo. Grupos tioéter representativos incluyen metiltio, etiltio, y similares.

Tal y como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" incluye invertir, reducir o detener los síntomas, signos clínicos y patología subyacente de una afección de modo que mejore o estabilice el estado de un sujeto.

Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis del Compuesto 1



Síntesis de (B)

- 5 Se añadieron hidroxibenzotriazol (HOBT) (10,81 g, 80,0 mmol) y DIEA (200,0 mmol, 25,85 g, 35 ml) a una solución de N-Boc leucina (50,0 mmol, 11,56 g) y éster metílico de fenilalanina (50,0 mmol, 10,78 g) en 500 ml de DMF. La mezcla se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua-hielo y se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) (80,0 mmol, 35,38 g) en varias porciones durante cinco minutos. La reacción se colocó en atmósfera de argón y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con salmuera (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (10 x 100 ml) y salmuera (2 x 150 ml) y se secaron sobre MgSO₄. El MgSO₄ se retiró mediante filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar (A) (18,17 g). A 50 ml de una solución enfriada a 0 °C de 80 % de TFA/DCM se añadió BocNHLeuPheOMe (45,86 mmol, 18,0 g). La solución se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar un aceite. A continuación se añadieron BocNHhPhe (45,86 mmol, 12,81 g), DMF (500 ml), HOBT (73,37 mmol, 9,91 g) y DIEA (183,44 mmol, 23,70 g, 32,0 ml) al aceite. La mezcla se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua-hielo y se añadió BOP (73,37 mmol, 32,45 g) en varias porciones durante cinco minutos. La reacción se colocó en atmósfera de argón y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con H₂O (1500 ml) y se extrajo con DCM (5 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con H₂O (6 x 300 ml) y salmuera (1 x 300 ml) y se secaron sobre MgSO₄. El MgSO₄ se retiró mediante filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar un sólido amarillo. Se añadió después EtOH (200 ml, 95 %) al sólido amarillo y la mezcla se calentó hasta 65 °C para disolver todos los sólidos. La solución se añadió después a 1000 ml de H₂O helada y el precipitado resultante se recogió para dar (B) (21,59 g).

Síntesis de (C)

- 25 Se mezcló (B) (1,80 mmol, 1,0 g) con TFA/DCM (80 %) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el cual la mezcla se concentró y se colocó a alto vacío durante 2 h para dar la sal TFA de la amina tri péptido. A una solución a 0 °C de la sal TFA (1,80 mmol) en DMF (10 ml) se añadió DIEA (3,6 mmol, 0,7 ml) seguido de cloruro de cloroacetilo (2,7 mmol, 0,215 ml). La reacción se dejó calentar hasta TA mientras se agitaba durante la noche en

atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó después con salmuera (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con H₂O (2 x 15 ml) y salmuera (2 x 15 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se retiró mediante filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El material bruto se suspendió en EtOAc y se filtró para dar (C) (0,640 g). *Síntesis de (D)*

Se añadieron K1 (0,019 mmol, 0,0032 g) y morfina (0,110 mmol, 0,0096 g) a una solución de (C) (0,094 mmol, 0,050 g) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el material bruto se recogió en EtOAc (15 ml), se lavó con H₂O (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml) y se secó sobre MgSO₄. El MgSO₄ se retiró mediante filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar (D).

Síntesis de (E)

Se añadió LiOH (0,94 mmol, 0,023 g) a una suspensión de (D) (0,094 mmol) en 4 ml de MeOH/H₂O 3:1 enfriada hasta 0 °C. Tras 12 h a 5 °C la reacción se inactivó con 20 ml de NH₄Cl sat. y se diluyó adicionalmente con 10 ml de H₂O. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 3 con HCl 1 N, se extrajo con DCM (3 x 15 ml), y se secó sobre MgSO₄. El MgSO₄ se retiró mediante filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar (E).

Síntesis del Compuesto 1

Se añadieron (E) (0,082 mmol, 0,046 g), DIEA (0,328 mmol, 0,057 ml) y HOBt (0,133 mmol, 0,018 g) a una solución agitada de (F) (0,082 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo y se añadió BOP (0,131 mmol, 0,058 g) en varias porciones. La mezcla se agitó a 5 °C en atmósfera de argón durante la noche. La reacción se diluyó después con H₂O (15 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ sat., y salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El MgSO₄ se retiró mediante filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el compuesto 1 (0,034 g) (Cl₅₀ de la CT-L de 20S < 100 nM; Cl₅₀ de la CT-L basada en células < 100 nM).

Ejemplo 2

El Compuesto 1 (1,0 g) se disolvió en metanol (16 ml) y se calentó hasta 80 °C. Después se añadió lentamente agua (4 ml) y se dejó que la solución transparente se enfriara hasta temperatura ambiente, y se llevó la solución a sobresaturación evaporando 10 ml de disolvente con aire comprimido. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con 8 ml de agua desionizada-metanol 1:1 y se secaron al vacío durante 12 horas para proporcionar el compuesto 1 cristalino (0,9 g) con un punto de fusión de 212 °C.

La curva de DSC de la muestra característica se muestra en la Figura 1 según lo registrado en un calorímetro diferencial de barrido modelo 2920 de TA Instruments a una velocidad de calentamiento de 10 °C/minuto.

Ejemplo 3

El Compuesto 1 (1,0 g) se disolvió en acetonitrilo (17 ml) y se calentó hasta 80 °C. Después se añadió lentamente agua (8 ml) y se dejó que la solución transparente se enfriara hasta temperatura ambiente, y se llevó la solución a sobresaturación evaporando 10 ml de disolvente con aire comprimido. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con 8 ml de agua desionizada-acetonitrilo 1:1 y se secaron al vacío durante 12 horas para proporcionar el compuesto 1 cristalino (0,85 g) con un punto de fusión de 212 °C.

Ejemplo 4

El Compuesto 1 (1,0 g) se disolvió en etanol (17 ml) y se calentó hasta 80 °C. Después se añadió lentamente agua (5 ml) y se dejó que la solución transparente se enfriara hasta temperatura ambiente, y se llevó la solución a sobresaturación evaporando 15 ml de disolvente con aire comprimido. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con 8 ml de agua desionizada-etanol 1:1 y se secaron al vacío durante 12 horas para proporcionar el compuesto 1 cristalino (0,82 g) con un punto de fusión de 212 °C.

Ejemplo 5

El Compuesto 1 (1,0 g) se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se calentó hasta 80 °C. Después se añadió lentamente agua (5 ml) y se dejó que la solución transparente se enfriara hasta temperatura ambiente, y se llevó la solución a sobresaturación evaporando 20 ml de disolvente con aire comprimido. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con 5 ml de acetato de etilo, y se secaron al vacío durante 12 horas para proporcionar el compuesto 1 cristalino (0,60 g) con un punto de fusión de 212 °C.

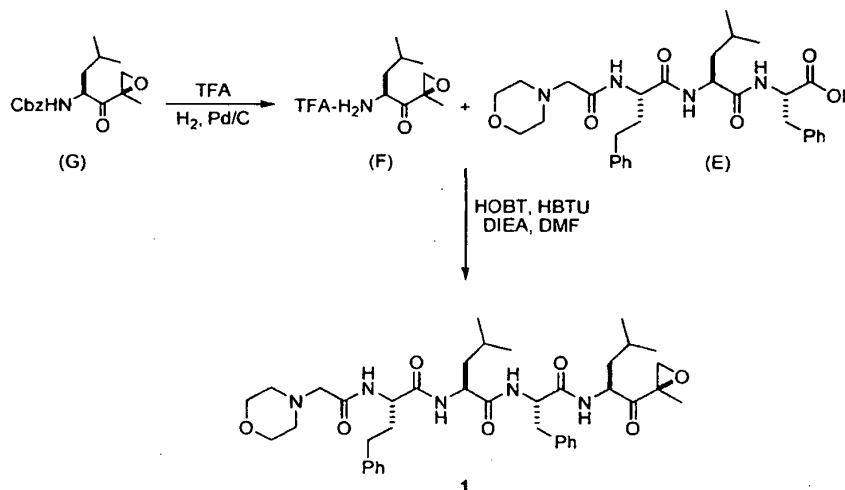
Ejemplo 6

El Compuesto 1 (1,0 g) se disolvió en etanol (15 ml) y se calentó hasta 80 °C. Después se añadió lentamente agua

(5 ml) y se dejó que la solución transparente se enfriara hasta temperatura ambiente, y se llevó la solución a sobresaturación evaporando 10 ml de disolvente con aire comprimido. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con 10 ml de agua desionizada-etanol 1:1 y se secaron al vacío durante 12 horas para proporcionar el compuesto **1** cristalino (0,54 g) con un punto de fusión de 212 °C.

5

Ejemplo 7



10 Síntesis de (F)

El compuesto (G) (0,43 g) se preparó de acuerdo con la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2005-0256324 y se añadió a un matraz junto con Pd/C (10 % p/p, 0,10 g) seguido de la adición de TFA (35 ml). El matraz se evacuó y se purgó de nuevo con hidrógeno tres veces y la mezcla de reacción se agitó después en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante dos horas. A continuación la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano (25 ml) y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El jarabe espeso amarillo resultante se secó a alto vacío hasta peso constante. El jarabe se transfirió después a un matraz aforado de 50 ml y se lavó con 8,5 ml de dietil éter para dar el compuesto cristalino (F) (0,33 g).

20 Síntesis del Compuesto 1

Se cargó un matraz aforado de 10 ml con 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 0,54 g) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio (HBTU, 1,54 g) y se diluyó con 50 ml de DMF. Esta solución madre de agentes de acoplamiento era de 0,40 M para ambos, el HOBT y el HBTU.

25

Se añadieron (E) (0,61 g), (F) (0,33 g), y la solución madre de agentes de acoplamiento (2,7 ml) a un matraz aforado de 10 ml y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió después DIEA (0,56 ml) gota a gota a la solución enfriada. La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 60 minutos y después se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado (15 ml). A continuación la mezcla se diluyó con acetato de etilo (35 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (3 x 15 ml), salmuera (2 x 15 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El sulfato sódico se retiró mediante filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar un jarabe espeso que se secó posteriormente a alto vacío para dar un compuesto **1** bruto en forma de una espuma (0,59 g).

35 Ejemplo 8

El compuesto **1** bruto (0,590 g) se disolvió completamente en metanol (11 ml) mediante agitación y calentamiento en un baño de aceite (80 °C) y se añadió agua desionizada (17 ml) gota a gota. La mezcla se sembró con el compuesto **1** cristalino, se agitó y se dejó evaporar lentamente durante 12 horas hasta aproximadamente 20 ml para precipitar el compuesto **1**. La suspensión se filtró, se lavó con agua desionizada-metanol 1:1 (4 ml), y se secó al vacío durante 12 horas a temperatura ambiente para dar el compuesto **1** en forma de un sólido blanco (0,25 g). La cristalización se repitió dos veces más para dar el compuesto **1** cristalino (0,13 g).

40

El compuesto **1** cristalino (0,3 g) se disolvió en isopropanol (15 ml) mediante agitación y calentamiento en un baño de aceite (80 °C). La solución se concentró a presión reducida para reducir el volumen a 5 ml. Se añadió rápidamente agua desionizada (20 ml) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 1 hora. El precipitado vítreo se filtró, se enjuagó con agua desionizada (25 ml) y se secó para dar un compuesto **1** amorfo (0,3 g).

45

La curva característica de DSC de la muestra amorfa se muestra en la Figura 7 según lo registrado en un calorímetro diferencial de barrido modelo 2920 de TA Instruments a una velocidad de calentamiento de 1 °C/minuto para la forma

amorfa del compuesto 1.

El patrón de difracción de rayos X característico del polvo amorfo se muestra en la Figura 8 y se registró en un dispositivo Shimadzu XRD-6000 bajo radiación Cu K α [voltaje e intensidad de corriente ajustados a 40 kV y 40 mA; rendijas de divergencia y dispersión ajustadas a 1° y rendija de recepción ajustada a 0,15 mm; detector de centelleo de NaI usado para la radiación difractada; se usó un barrido continuo (θ -2 θ) a 3°/min (0,4 s/0,02° paso) de 2,5 a 40° 2 θ ; las muestras se colocaron en un soporte de aluminio con una inserción de silicio; y los datos se recogieron y se analizaron con XRD-6100/7000 v.5.0].

Ejemplo 9

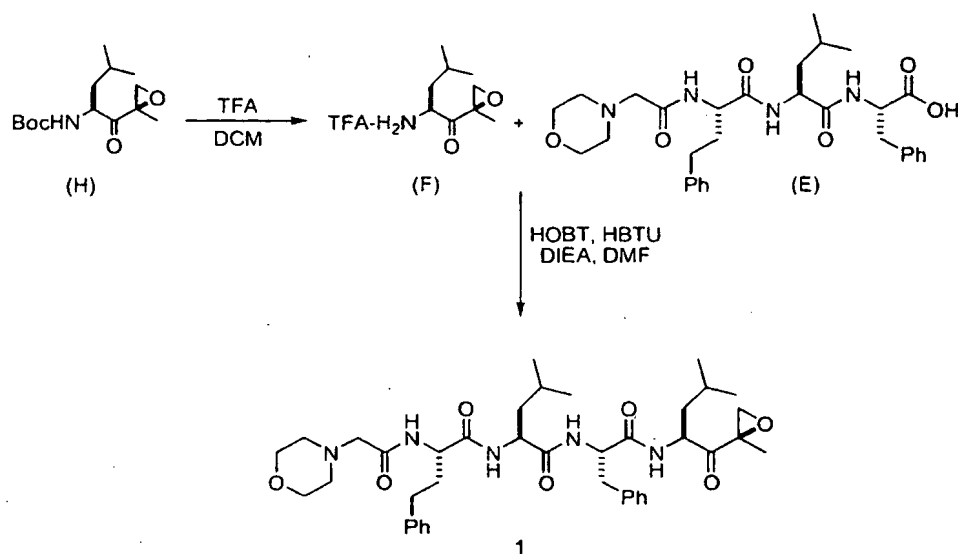
Síntesis de (F)

Se cargó un matraz con (G) y acetato de etilo (400 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos con agitación. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (200 ml), manteniendo una temperatura interna de menos de 10 °C. Se añadió Pd/C (3,6 g) en una porción y el matraz se purgó a alto vacío y se llenó de nuevo con hidrógeno tres veces. Al cabo de 2 horas, la reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar un aceite espeso naranja que se removió suavemente con 170 ml de dietil éter. Según se removía el matraz, se iban formando cristales finos. El matraz se dejó reposar a temperatura ambiente, y se produjo una rápida cristalización. Al cabo de 1 hora a temperatura ambiente, se tapó el matraz herméticamente y se colocó en un congelador durante la noche (< -5 °C). El sólido cristalino resultante se filtró y se lavó con éter etílico enfriado con hielo (50 ml) y se secó a alto vacío. Se obtuvieron cristales blancos finos de (F) (14,1 g, punto de fusión: 137 °C).

Síntesis del Compuesto 1

Se cargó un matraz con (F) (10 g), (E) (15,3 g), HBTU (15,3 g), HOBT (5,5 g), y DMF (300 ml). La mezcla se agitó vigorosamente hasta que se disolvió y se colocó en un baño de NaCl/hielo (-5 °C). Al cabo de 15 minutos, se añadió gota a gota DIEA (7,1 ml) durante un periodo < 10 minutos, manteniendo una temperatura interna de menos de -3 °C. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó en el baño durante una hora y se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ (ac.) saturado (200 ml). La suspensión se extrajo con acetato de etilo (1,5 l) y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) sat. (2 x 300 ml) y NaCl (ac.) sat. (200 ml), y después se secó sobre MgSO₄.

La capa orgánica se concentró hasta ~ 50 ml a presión reducida y se añadió metiletil cetona (200 ml), y la solución se concentró de nuevo hasta ~ 50 ml. Se añadió de nuevo metiletil cetona (125 ml) y la solución se agitó en un baño de aceite (80 °C) hasta que llegó a ser transparente. Después la solución se dejó enfriar y se sembró con el compuesto 1 cristalino puro. La mezcla se agitó durante 2 horas a 25 °C y después durante la noche a 0 °C. El precipitado sólido blanco se filtró y se lavó con metiletil cetona enfriada con hielo (300 ml) para dar sólidos blancos. El sólido se secó a alto vacío a temperatura ambiente hasta un peso constante para dar 13,5 g del compuesto 1 puro.



Síntesis de (F)

Se cargó un matraz con (H) (100 g) [véase: *Bioorg. Med. Chem. Letter* 1999, 9, 2283-88], y diclorometano (300 ml) en atmósfera de nitrógeno y la solución se enfrió en un baño de hielo hasta 0-5 °C. Se añadió gota a gota ácido

trifluoroacético (136,9 ml) con agitación a 0-10 °C, tras lo cual la mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió después metil terc-butil éter (300 ml) y se evaporaron 400 ml de disolvente a presión reducida. A continuación se añadió MTBE (200 ml) mediante un embudo de adición y la solución se agitó durante 20 minutos a 20 °C, se añadieron después heptanos (1000 ml) durante un periodo de 10 minutos y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se filtraron los sólidos, se enjuagaron con heptanos fríos (0-5 °C, 3 x 100 ml) y se secaron a alto vacío hasta peso constante para dar 90,69 g de (F) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del Compuesto 1

Se enfrió una solución de (F) (137,53 g) en DMF (900 ml) en un baño de NaCl/hielo hasta -2 °C. A continuación se añadieron HBTU (138,06 g), HOBt (55,90 g), (F) (90,00 g) y DMF enfriada con hielo (180 ml) a la solución, seguido de la adición de DIEA puro (67,19 g, 509,66 mmol) mediante un embudo de goteo a una velocidad tal que la temperatura interna se mantuvo a ~ 0 °C. Al cabo de dos horas, se añadió isopropiletilamina (24,0 g) mediante un embudo de goteo. La mezcla se agitó a 0 °C hasta una conversión > 99 %. La mezcla de reacción se transfirió después en porciones a un embudo de goteo y se añadió lentamente a una solución de NaHCO₃ saturada a la mitad y enfriada con hielo (3,6 l) (temperatura interna mantenida a 20 °C). La suspensión resultante se agitó con un agitador mecánico durante 30 minutos y los sólidos se filtraron después, y la torta de filtrado se lavó con agua enfriada con hielo (2 x 1350 ml). A continuación, los sólidos se disolvieron en diclorometano (2,7 l) y la fase orgánica se extrajo con agua (porciones de 2700 ml) hasta que el área porcentual relativa para HOBt/HBTU fue < 15 % mediante HPLC (200 µl de solución para la muestra de HPLC). La fase orgánica se filtró a través de un tapón de sulfato sódico y posteriormente se filtró en línea a través de un elemento de carbón activo.

La fase orgánica se concentró a presión reducida y se añadió metiletil cetona (1350 ml), y la solución se concentró de nuevo a presión reducida. A continuación se añadió metiletil cetona (1350 ml), y la solución se concentró de nuevo a presión reducida. La solución concentrada resultante se enfrió hasta 0 °C hasta que se formaron sólidos; la mezcla se calentó entonces hasta 75 °C a medida que se añadía más metiletil cetona (aprox. 750 ml), hasta disolución completa. La solución se enfrió hasta 65 °C y se sembró y la suspensión/solución resultante se enfrió a una velocidad de 0,5 °C/minuto hasta 20 °C (velocidad de agitación de 60-70 r.p.m.). La suspensión se agitó durante un mínimo de 5 horas hasta 20 °C para permitir la cristalización completa. Los sólidos se retiraron mediante filtración y se lavaron con metiletil cetona enfriada con hielo (720 ml), y la torta de filtrado se secó en una corriente de nitrógeno durante 1 hora. Los sólidos se transfirieron a un matraz de fondo redondo y se secaron a presión reducida hasta peso constante para dar 116 g del compuesto **1** cristalino.

Ejemplo 11

Se añadió metanol (200 ml) al compuesto **1** bruto y la mezcla se concentró hasta 100 ml. Se añadió más metanol (275 ml) junto con agua desionizada (75 ml), y la mezcla se concentró hasta 400 ml. La solución transparente se sembró después con compuesto **1** cristalino puro, se agitó y se dejó que se evaporara lentamente en una corriente de aire comprimido hasta 200 ml. El sólido amarillento resultante se lavó con agua desionizada (400 ml) y agua desionizada-metanol 1:1 (300 ml) hasta que llegó a ser blanco y el filtrado transparente. Después el compuesto **1** se secó al vacío durante 12 horas.

El compuesto **1** resultante (17,3 g) se disolvió completamente en metanol (275 ml) mediante agitación y calentamiento en un baño de aceite (baño ajustado a 85 °C; temperatura de la mezcla de menos de 65 °C). Se añadió gota a gota agua desionizada (75 ml) durante 15 minutos, y la mezcla transparente se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se añadieron cristales de siembra del compuesto **1** a la solución agitada, y la mezcla se dejó que se concentrara lentamente en una corriente de aire comprimido hasta aproximadamente 250 ml durante 9 horas. Los cristales se filtraron después y se lavaron con agua desionizada-metanol 1:1 (300 ml). El sólido blanco se secó al vacío durante 12 horas a 22 °C para dar el compuesto **1** cristalino (14,0 g).

Ejemplo 12

El compuesto **1** bruto (12,1 g) se disolvió completamente en metanol (50 ml) mediante agitación y calentamiento en un baño de aceite (baño ajustado a 85 °C; temperatura de la mezcla de menos de 65 °C). La solución transparente se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente y se añadieron cristales de siembra del compuesto **1** a la solución. La mezcla se dejó que cristalizara a lo largo de tres horas a temperatura ambiente. El sólido resultante se lavó con agua desionizada-metanol 1:1 (500 ml), se filtró, y se secó al vacío durante 12 horas para dar el compuesto **1** cristalino (9,4 g).

Ejemplo 13

Síntesis de (F)

Se cargó un matraz con (H) (1 g) y acetato de etilo (20 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos con agitación. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (10 ml), manteniendo una temperatura interna de

menos de 3 °C. Tras agitar a 0 °C durante 2 horas, la reacción se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante dos horas más. La solución se evaporó después a presión reducida hasta dar un aceite espeso incoloro. Esta mezcla bruta se removió suavemente con 10 ml de dietil éter y a medida que se removía la solución, se iban formando cristales finos. Al cabo de 30 minutos a temperatura ambiente, se tapó el matraz herméticamente y se colocó en un congelador durante la noche. El sólido cristalino resultante se filtró y se lavó con dietil éter enfriado con hielo, y después se secó a alto vacío hasta peso constante para dar cristales finos blancos de (F) (670 mg).

Ejemplo 14

10 Síntesis del Compuesto 1

Se añadieron compuesto (E) (14,2 g), HBTU (14,3 g), HOBT (5,1 g) y DMF (300 ml) a (F) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta disolución completa. La reacción se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos, y se añadió DIEA (32 ml) durante un periodo de 15 minutos mientras se mantenía una temperatura interna de menos de 10 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una hora antes de inactivarla con bicarbonato sódico saturado (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (1,5 l) y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 300 ml) y agua desionizada (1 x 200 ml). El lavado acuoso combinado se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y las capas orgánicas se combinaron (1,7 l).

Las capas orgánicas combinadas (1,7 l) se concentraron a presión reducida hasta 100 ml seguido de la adición de metanol (200 ml), y la mezcla se concentró de nuevo hasta 100 ml. Se añadió más metanol (200 ml), se añadió lentamente agua desionizada (75 ml) con agitación, y la mezcla se concentró hasta 300 ml. La solución transparente se sembró después con compuesto 1 cristalino, se agitó y se dejó que se concentrara lentamente en una corriente de aire comprimido hasta aproximadamente 200 ml. El sólido blanquecino se lavó hasta que llegó a ser blanco y el filtrado transparente con agua desionizada-metanol 4:1 (2 l) y agua desionizada-metanol 1:1 (500 ml). El sólido resultante se secó al vacío durante 12 horas a 22 °C para dar el compuesto 1 (16,8 g).

El compuesto 1 se disolvió completamente en etanol (200 ml) mediante agitación y calentamiento en un baño de aceite (baño ajustado a 85 °C; temperatura de la mezcla de menos de 65 °C). La solución transparente se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente y se añadieron cristales de siembra del compuesto 1 a la solución agitada, y la mezcla se purgó con aire y se dejó que cristalizara. La mezcla se filtró después, se lavó con agua desionizada-etanol 1:1 (200 ml), y se secó al vacío durante 12 horas a temperatura ambiente para dar 10,2 g del compuesto 1 cristalino.

Ejemplo 15

35 Síntesis de (F)

Se equipó un matraz de 500 ml con un agitador mecánico, un termopar y un baño de enfriamiento. Se disolvió (G) (12,5 g) en acetato de etilo (125 ml) y la solución transparente se enfrió hasta 0-5 °C, seguido de la adición lenta de ácido trifluoroacético (375 ml) de modo que se mantuviera la temperatura interna por debajo de 10 °C. Tras calentar hasta temperatura ambiente, se añadió Pd/C al 5 % (1,25 g) y la mezcla de reacción se dejó en atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de fibra de vidrio y se enjuagó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró después a presión reducida para dar un aceite amarillo. Se añadió MTBE (50 ml) al aceite y se evaporó conjuntamente para dar un aceite amarillo a 25 °C. Se añadió de nuevo MTBE (60 ml) y la mezcla se enfrió hasta -10 °C y se agitó durante 60 minutos. A continuación se añadieron lentamente heptanos (120 ml) a la mezcla de reacción agitada y la agitación continuó a -10 °C durante 15 minutos más. Los sólidos se recogieron mediante filtración y los cristales se enjuagaron con heptanos (2 x 40 ml) y se secaron a alto vacío a temperatura ambiente (22 °C) hasta un peso constante (10,1 g).

50 Síntesis del Compuesto 1

Un matraz equipado con un agitador mecánico, un termopar, un baño de enfriamiento, una entrada de nitrógeno y un tubo de secado se cargó con DMF, (F) (133,9 g), (E) (241,8 g), HBTU (242,8 g), y HOBT (86,5 g) y la mezcla se agitó y se enfrió hasta 0-5 °C. Se añadió después lentamente DIEA (156 ml) durante al menos 30 minutos, mientras se mantenía la temperatura entre 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante una hora y después se vertió en una solución vigorosamente agitada de bicarbonato sódico (3630 ml) y acetato de etilo (900 ml). Se añadió más acetato de etilo (2000 ml) para extraer el producto y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo entonces con acetato de etilo (1930 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución saturada de bicarbonato sódico (2420 ml) y salmuera (2420 ml), se secaron sobre sulfato magnésico (360 g), se filtraron a través de un filtro de fibra de vidrio y se enjuagaron con acetato de etilo (2 x 360 ml).

La solución resultante se concentró hasta un semisólido a presión reducida y se añadió metanol (725 ml) y se evaporó conjuntamente a presión reducida para dar el compuesto 1 semisólido. El producto bruto se disolvió en metanol (5320 ml) y la solución se agitó mientras se añadía agua (2130 ml) durante veinte minutos. Una vez finalizada la adición de agua, se añadieron aproximadamente 0,3 g de cristales de siembra puros y la solución de metanol/agua se agitó durante tres horas. El sólido cristalino blanco resultante se aisló mediante filtración y el producto cristalino blanco

y fino se enjuagó con una solución de metanol/agua (1:1, 1200 ml). El sólido resultante se enjuagó con solución de metanol/agua (1:1, 1200 ml), y el producto cristalino se vertió sobre una bandeja de secado y se secó hasta peso constante a alto vacío a 27 °C en atmósfera de nitrógeno para dar el compuesto **1** cristalino (230 g).

5 Ejemplo 16

Síntesis de (F)

Un matraz de fondo redondo y tres bocas de 100 ml se cargó con (G) (5 g) y diclorometano (15 ml). La mezcla se agitó hasta que se disolvieron los sólidos, y después se colocó en un baño de hielo. Al cabo de 20 minutos, la temperatura interna había llegado a 0,6 °C y se añadió gota a gota ácido trifluoroacético durante 5 min. Una vez finalizada la adición, se dejó que el matraz se calentara hasta temperatura ambiente. Al cabo de 2 horas, se añadió MTBE al matraz (35 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo, en el que (F) empezó a cristalizar durante el enfriamiento. Después, se añadieron gota a gota heptanos (65 ml) al matraz durante 15 min, y el matraz se colocó en el congelador (-5 °C). Al cabo de 1 hora, el producto sólido blanco se recogió y se lavó con heptanos (10 ml) para proporcionar 4,57 g de (F).

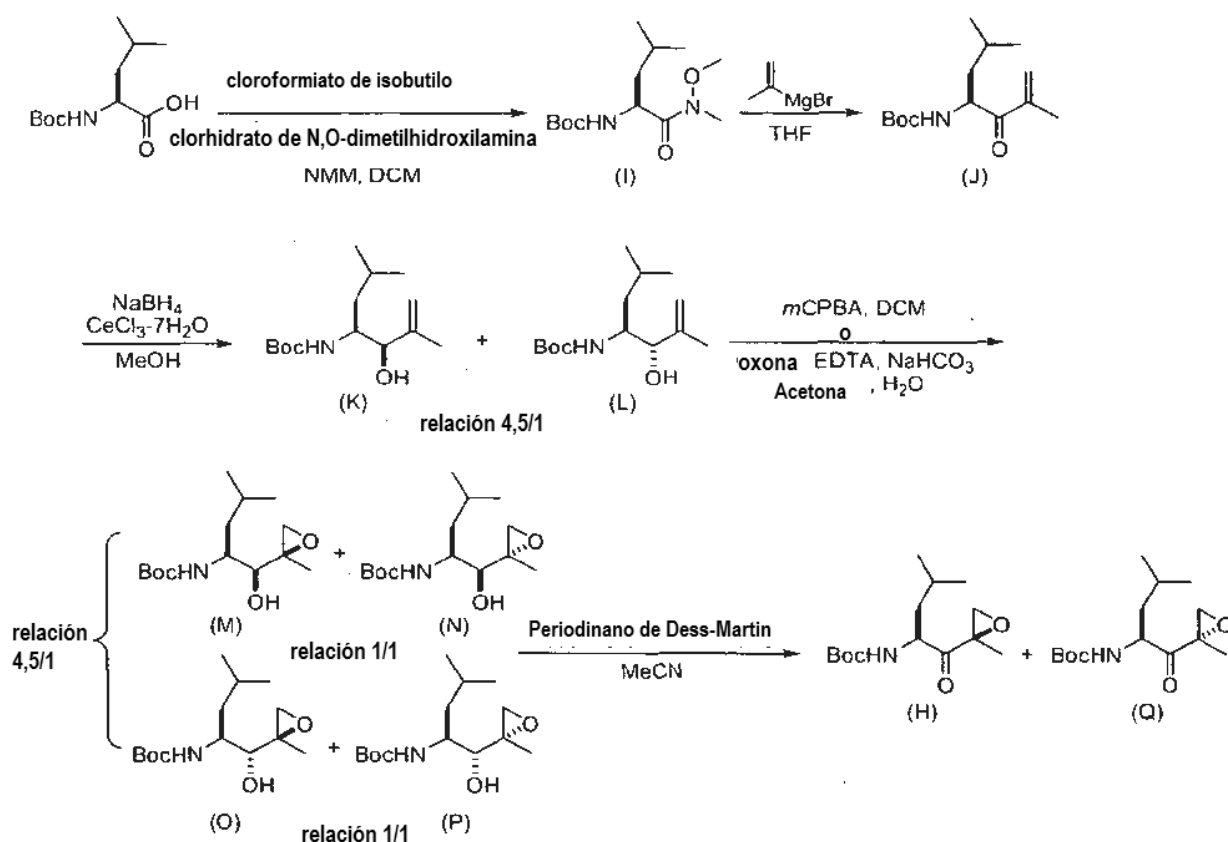
Ejemplo 17

Síntesis de la sal citrato del compuesto **1**

Se disolvieron el compuesto **1** (10 g) y ácido cítrico (2,7 g) en THF (75 ml) y acetonitrilo (50 ml). Después la solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, momento en el que se formó un precipitado blanco. El matraz se enfrió hasta -10 °C y se agitó durante la noche. Los sólidos se filtraron y se lavaron con 100 ml de acetonitrilo para dar 11,52 g de la sal citrato del compuesto **1**.

Ejemplo 18

Síntesis de (H) y (Q)



Síntesis de (I)

Una suspensión de clorhidrato de dimetil hidroxilamina (10,53 g, 108 mmol) en DCM (270 ml) en una atmósfera de argón se agitó vigorosamente durante 0,5 horas seguido de la adición de TEA (10,92 g, 14,75 ml, 108 mmol) mediante

un embudo de adición. Una solución de Boc-leucina-OH (25,0 g, 108 mmol) en DCM (270 ml) se enfrió hasta 0 °C, seguido de la adición gota a gota de cloroformato de isobutilo (14,73 g, 13,98 ml, 108 mmol) mediante un embudo de adición. La mezcla se enfrió adicionalmente hasta -20 °C y se añadió NMM (10,92 g, 11,87 ml, 108 mmol) mediante un embudo de adición a una velocidad tal que la temperatura interna se mantuviera por debajo de -10 °C. Después de
 5 agitar durante 5 minutos a -20 °C, se añadió la solución de dimetilhidroxilamina mediante una cánula de Teflón de diámetro ancho. La mezcla de reacción se retiró del baño de enfriamiento y se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó después con agua (100 ml) y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl 1 N (4 x 150 ml), agua (1 x 150 ml), NaHCO₃ sat. (2 x 100 ml), salmuera (1 x 250 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄.
 10 El Na₂SO₄ se retiró mediante filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar (I) (28,05 g, 102 mmol).

Síntesis de (J)

A una solución a 0 °C de (I) (10,0 g, 36,4 mmol) en 100 ml de THF seco, en atmósfera de argón, se añadió gota a gota bromuro de isopropenil magnesio (364 ml, 182 mmol, 5,0 equiv., solución 0,5 M en THF) usando un embudo de adición. La velocidad de adición se ajustó de modo que la temperatura interna se mantuviera por debajo de 5 °C. Al cabo de seis horas, la mezcla de reacción se vertió en 250 ml de NH₄Cl sat. y 500 ml de hielo húmedo. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se hizo transparente y los volátiles se eliminaron a presión reducida y el material bruto se diluyó con EtOAc (200 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml), las
 20 capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 150 ml), salmuera (2 x 150 ml) y se secaron sobre MgSO₄. El MgSO₄ se retiró mediante filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc 15:1) dio (J) en forma de un sólido (7,5 g, 29,37 mmol).

Síntesis de (K) y (L)

A una solución a 0 °C de (J) (5,0 g, 19,58 mmol) en 200 ml de MeOH se añadió CeCl₃·7H₂O (8,75 g, 23,50 mmol). La solución se agitó en atmósfera de argón hasta que el CeCl₃·7H₂O se disolvió completamente. A esta solución se añadió NaBH₄ (0,88 g, 23,50 mmol) en 10 porciones durante 2 minutos. La reacción se agitó después en atmósfera de argón a 0 °C durante 6 horas. La reacción se inactivó a 0 °C con aproximadamente 2,5 ml de HOAc glacial y al
 30 cabo de 30 minutos de agitación adicional a 0 °C la mezcla se hizo transparente. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el aceite remanente se recogió en EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (2 x 100 ml) y se secó sobre MgSO₄. El MgSO₄ se retiró mediante filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida dando (K) y (L) en forma de un sólido ceroso blanco (4,75 g, 18,5 mmol). Relación de diastereómeros 4,5:1 según se determinó mediante HPLC.

Síntesis de (M), (N), (O) y (P)

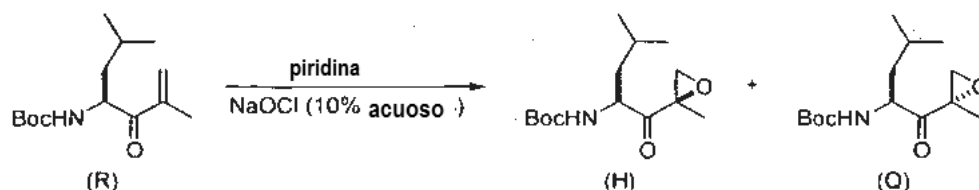
A una solución de (K) y (L) (0,025 g, 0,097 mmol) en DCM (1 ml) se añadió *m*CPBA (0,018 g, 0,107 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, momento en el cual la mezcla se diluyó con NaHCO₃ sat. (5 ml).
 40 Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 2 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 5 ml) y salmuera (2 x 5 ml) y se secaron sobre MgSO₄. El MgSO₄ se retiró mediante filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar un aceite.

Síntesis de (H) y (Q)

A una solución de peryodinano de Dess-Martin (0,023 g, 0,055 mmol) en 1 ml de MeCN a 5 °C se añadió una mezcla de (M), (N), (O) y (P) (0,010 g, 0,037 mmol) en forma de solución en MeCN (1 ml). La mezcla se colocó en atmósfera de argón y se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. Cuando finalizó, se había formado un precipitado blanco, y la reacción se enfrió en un baño de hielo y se diluyó con 2 ml de NaHCO₃ sat. La mezcla se diluyó con 10 ml de EtOAc y los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de un tapón de Celite. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 5 ml) y salmuera (1 x 10 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se retiró mediante filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar una mezcla de (H) y (Q) en forma de un aceite amarillo ligero.
 55

Ejemplo 19

Síntesis alternativa de (H) y (Q)

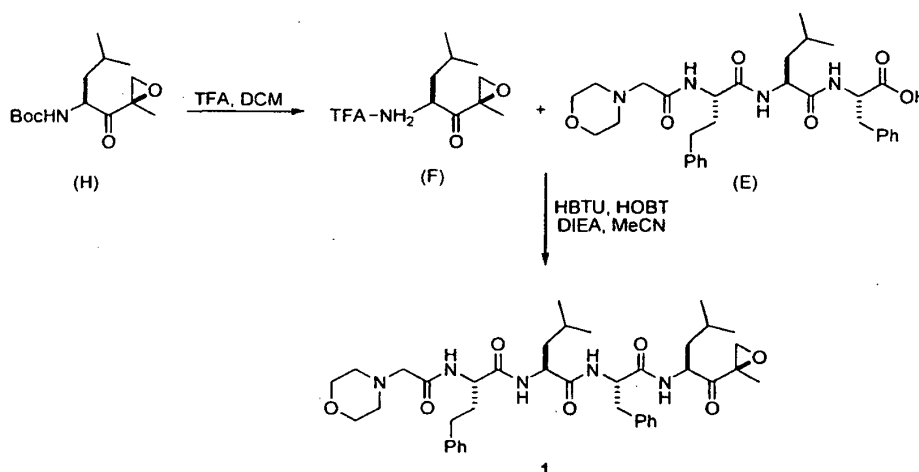


Síntesis alternativa de (H) y (Q)

- 5 A una solución a -5 °C de (R) (0,200 g, 0,78 mmol) en piridina (3 ml) se añadió gota a gota NaOCl acuoso al 10 % (1,5 ml) a una velocidad tal que la temperatura interna se mantuvo por debajo de -4 °C. Una vez finalizada la adición de NaOCl, el matraz de la reacción se colocó en un baño a 0 °C y se agitó durante dos horas. La mezcla se diluyó después con EtOAc (10 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se retiró mediante filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar una mezcla bruta de (H) y (Q). La
- 10 purificación mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc 20:1) dio (H) en forma de un aceite (0,059 g, 0,216 mmol) y (Q) en forma de un sólido (0,023 g, 0,085 mmol).

Ejemplo 20

15 Síntesis del Compuesto 1



Síntesis de (F)

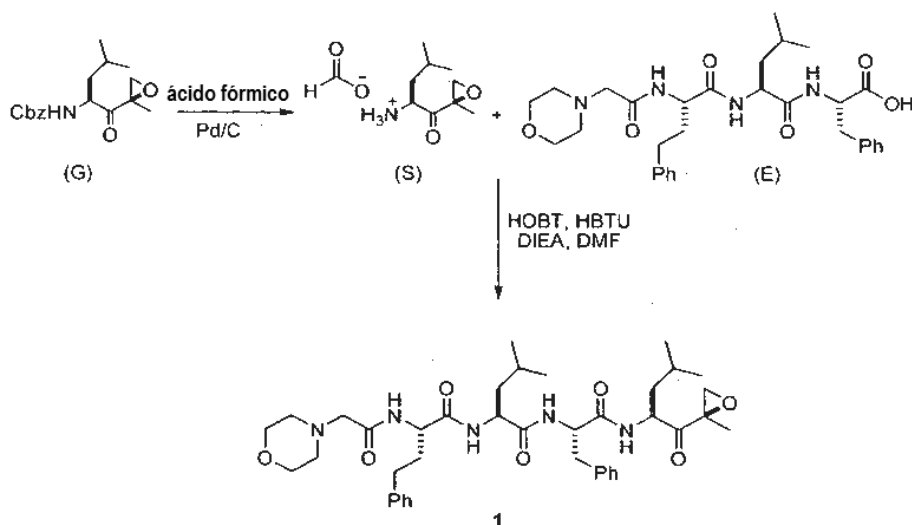
- 20 A un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadió (H) (0,050 g, 0,18 mmol) y DCM (0,80 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota TFA puro (0,20 ml). Una vez finalizada la adición de TFA, se dejó que el matraz se calentara hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante una hora. Los volátiles se eliminaron después a presión reducida y el aceite resultante se recogió con DCM (2 ml x 2) y los volátiles se eliminaron a presión reducida.

25 Síntesis del Compuesto 1

- A un matraz de fondo redondo de 10 ml que contenía (F) se añadió (E) (0,085 g, 0,15 mmol), MeCN (2,0 ml), HOBT (0,031 g, 0,23 mmol), y HBTU (0,087 g, 0,23 mmol) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla se añadió lentamente DIEA (0,077 g, 0,104 ml, 0,6 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante una hora antes de inactivarla con NaHCO₃ saturado (5 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (3 x 5 ml), salmuera (2 x 5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se retiró mediante filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar un aceite espeso. Al matraz que contenía el aceite se añadió DCM (1 ml) y se colocó a alto vacío mientras se revolvía dando el compuesto 1 (0,100 g, 0,14 mmol) en forma de una espuma.

Ejemplo 21

Síntesis del Compuesto 1



Síntesis alternativa de (S)

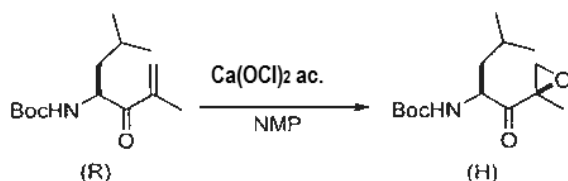
- 5 A un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadió (G) (0,055 g, 0,18 mmol), ácido fórmico (2 ml) y Pd/C (5 % p/p, 0,05 g). Una vez que se consideró finalizada la desprotección mediante TLC y LCMS, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite se recogió con DCM (2 ml x 2) y los volátiles se eliminaron a presión reducida.

Síntesis del compuesto 1

- 10 A un matraz de fondo redondo de 10 ml que contenía (S) se añadió (E) (0,085 g, 0,15 mmol), MeCN (2,0 ml), HOBT (0,031 g, 0,23 mmol), y HBTU (0,087 g, 0,23 mmol) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla se añadió lentamente DIEA (0,077 g, 0,104 ml, 0,6 mmol). La mezcla se dejó entonces en agitación a 0 °C durante 60 minutos y después se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ saturado (5 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml) y las
- 15 capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (3 x 5 ml), salmuera (2 x 5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se retiró mediante filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar un aceite espeso. Al matraz que contenía el aceite se añadió DCM (1 ml) y la mezcla se colocó a alto vacío mientras se revolvió dando el compuesto 1 en forma de una espuma.

20 Ejemplo 22

Síntesis de (H)

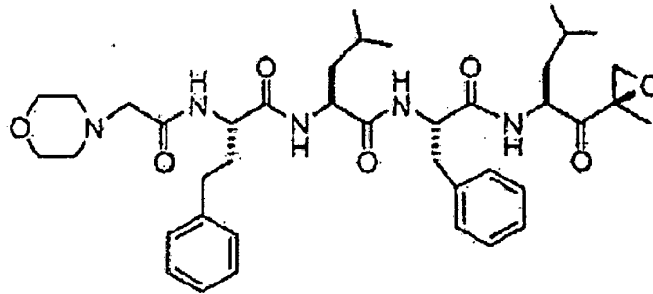


- 25 Se añadió agua (214 ml) a un matraz de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición, y un termopar con pantalla y se enfrió hasta una temperatura interna de -5 a 0 °C. Se añadió después hipoclorito cálcico sólido (107 g, 748 mmol) durante aproximadamente 5 minutos, mientras se mantenía la temperatura de la mezcla a aproximadamente de -5 a 0 °C. La mezcla se enfrió entonces hasta una temperatura de -10 a -5 °C y se agitó durante 10 minutos mediante la adición de NMP (1000 ml) mediante un embudo de adición a una velocidad tal que se
- 30 mantuviera la temperatura interna entre -10 y -5 °C. La suspensión de reacción se agitó después a -10 °C durante 15 minutos. Se disolvió (R) (47,8 g, 187 mmol) en NMP (400 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura interna entre -15 °C y -10 °C. La mezcla de reacción se agitó después a una temperatura de -5 °C a 0 °C hasta que la reacción se consideró finalizada mediante TLC. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó mediante la adición lenta de solución de tiosulfato sódico 1,0 M (500 ml), manteniendo una
- 35 temperatura interna de -10 °C a -5 °C. A continuación se añadió acetato de etilo (1000 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite amarillo que se disolvió en hexanos (600 ml) y se filtró a través de un tapón de sílice para proporcionar (H) en forma de un aceite amarillo pálido (20,8 g).

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto cristalino que tiene una estructura de Fórmula (II)



(II)

5 que tiene un patrón de XRPD esencialmente como el mostrado en la Figura 2:

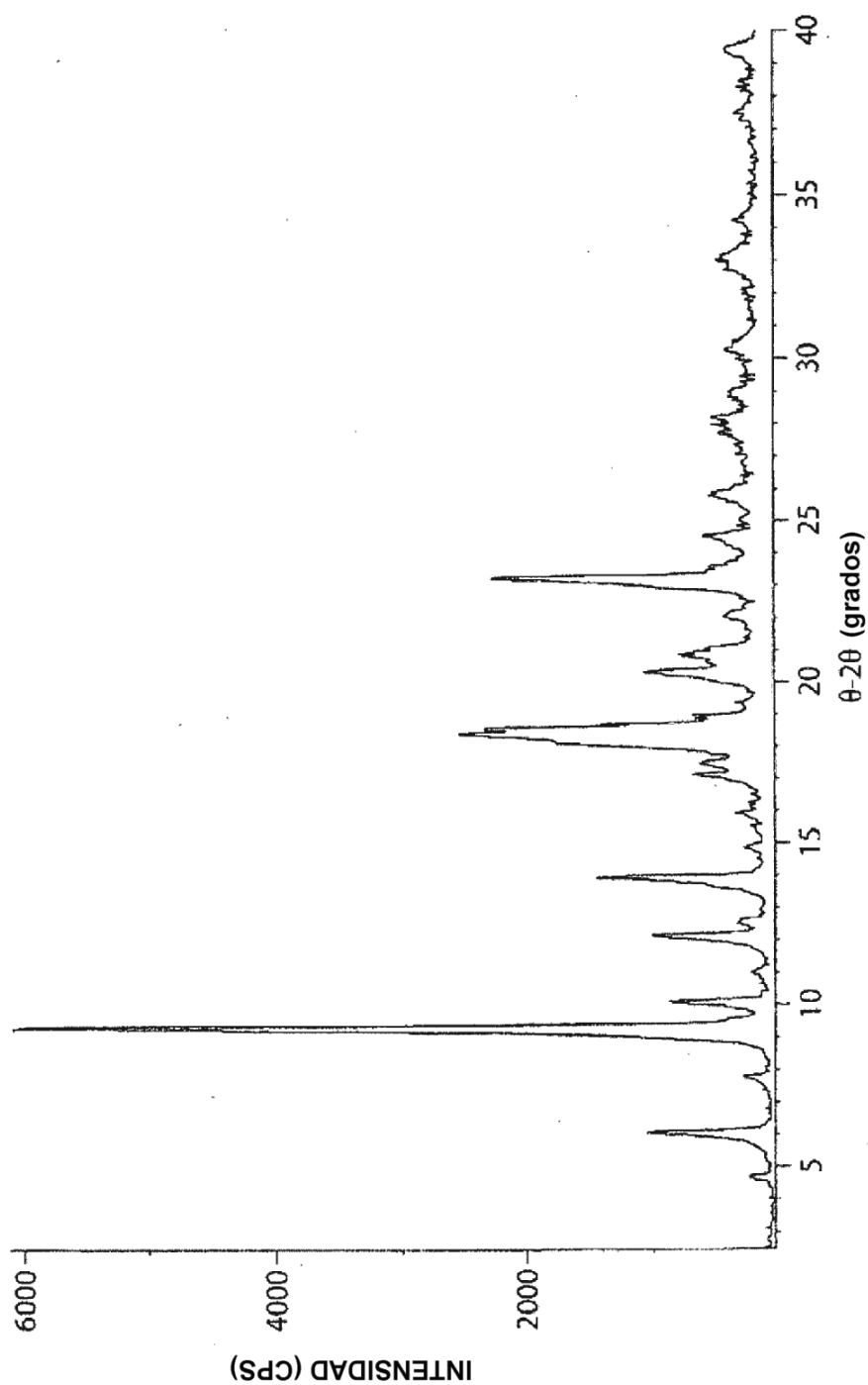


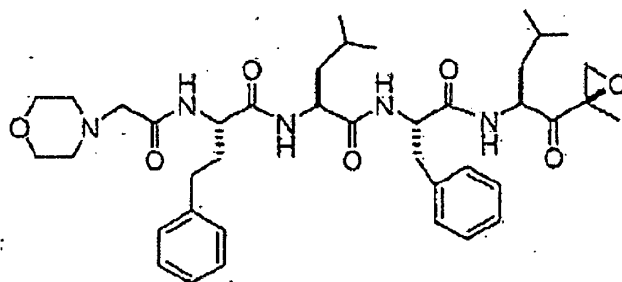
Fig. 2

y/o

que tiene valores de 2θ de 6,10; 8,10; 9,32; 10,10; 11,00; 12,14; 12,50; 13,64; 13,94; 17,14; 17,52; 18,44; 20,38; 21,00; 22,26; 23,30; 24,66; 25,98; 26,02; 27,84; 28,00; 28,16; 29,98; 30,46; 32,98; 33,22; 34,52; 39,46.

2. Un compuesto cristalino de la reivindicación 1, que tiene un punto de fusión de 211 a 213 °C.

3. Un compuesto cristalino que tiene una estructura de Fórmula (II)



(II)

en la que la sal es una sal citrato que tiene un patrón de XRPD esencialmente como el mostrado en la Figura 12:

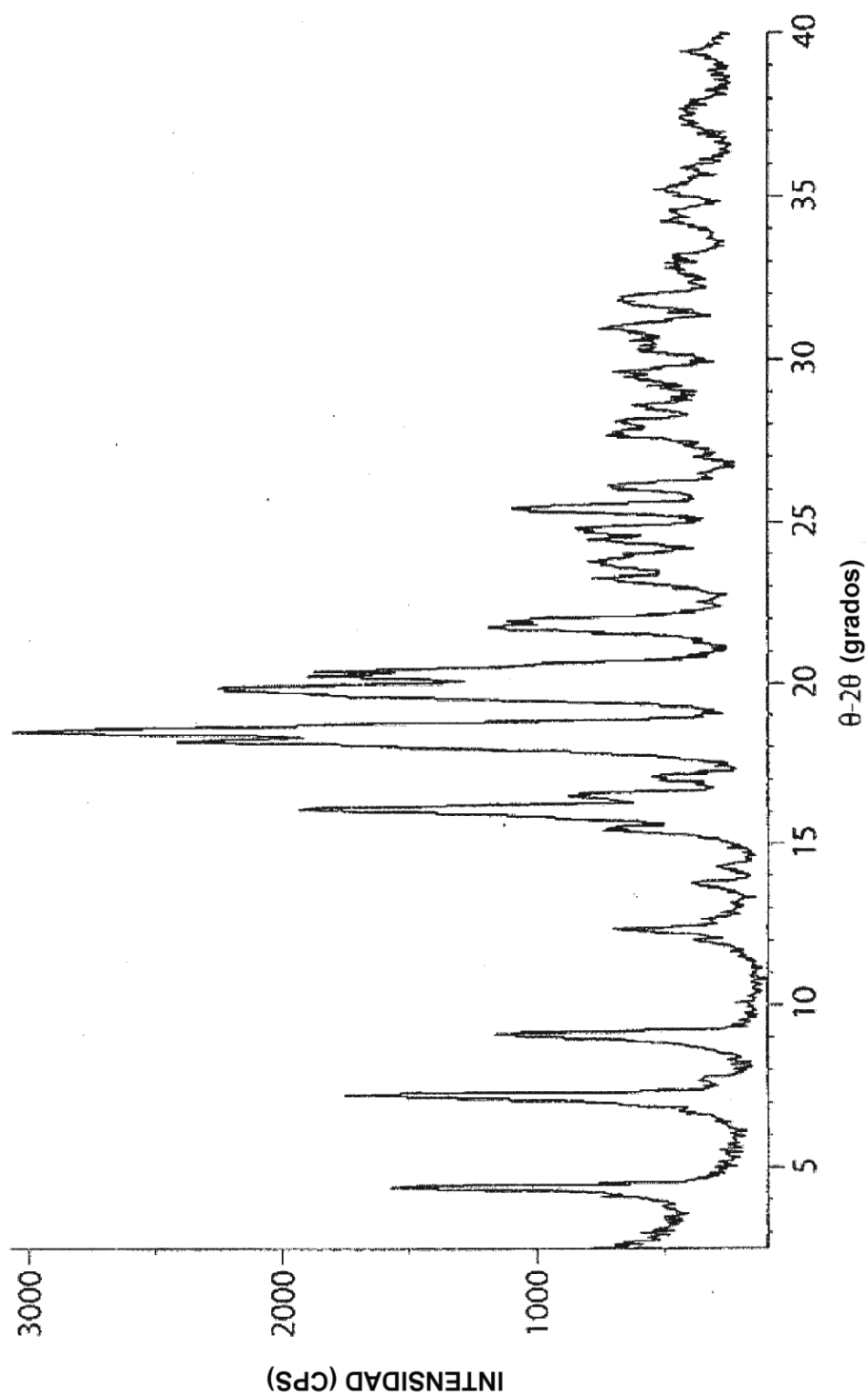


Fig. 12

y/o

que tiene valores de 2θ de 4,40; 7,22; 9,12; 12,36; 13,35; 14,34; 15,54; 16,14; 16,54; 17,00; 18,24; 18,58; 19,70; 19,90; 20,30; 20,42; 21,84; 22,02; 23,34; 23,84; 24,04; 24,08; 24,48; 24,76; 25,48; 26,18; 28,14; 28,20; 28,64; 29,64; 31,04; 31,84; 33,00; 33,20; 34,06; 34,30; 34,50; 35,18; 37,48; 37,90; 39,48.

4. Una sal cristalina de la reivindicación 3, que tiene un punto de fusión de 184 a 188 °C.

5. Compuesto cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en medicina.

6. Compuesto cristalino para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de una

enfermedad o una afección seleccionadas entre cáncer, enfermedad autoinmune, afección relacionada con injertos o trasplantes, enfermedad neurodegenerativa, afección asociada a la fibrosis, afecciones relacionadas con la isquemia, infección (viral, parasitaria o procariótica) y enfermedades asociadas a la osteopenia.

5 7. Compuesto cristalino para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la enfermedad o la afección son cáncer y el cáncer es mieloma múltiple.

8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

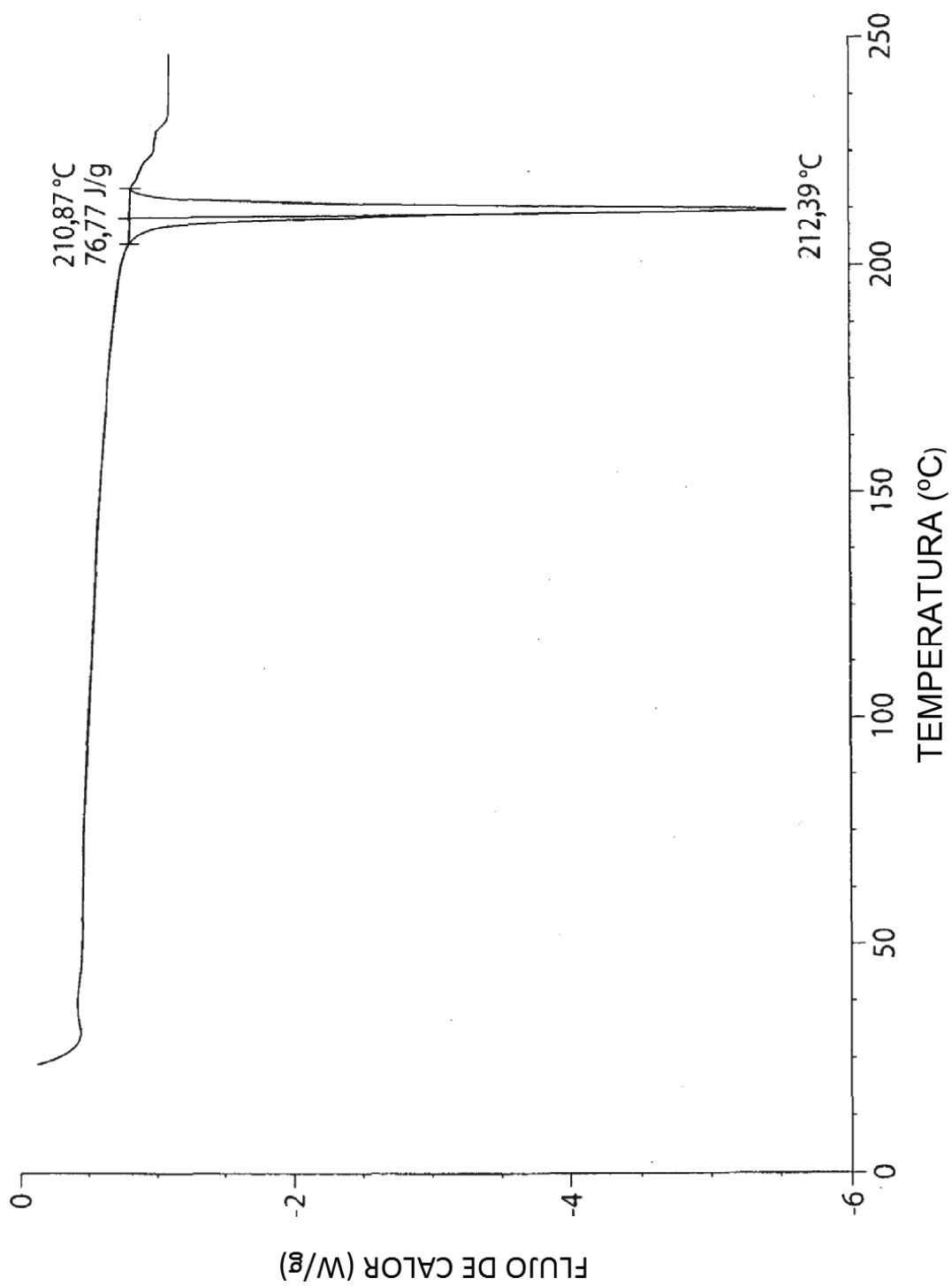


Fig. 1

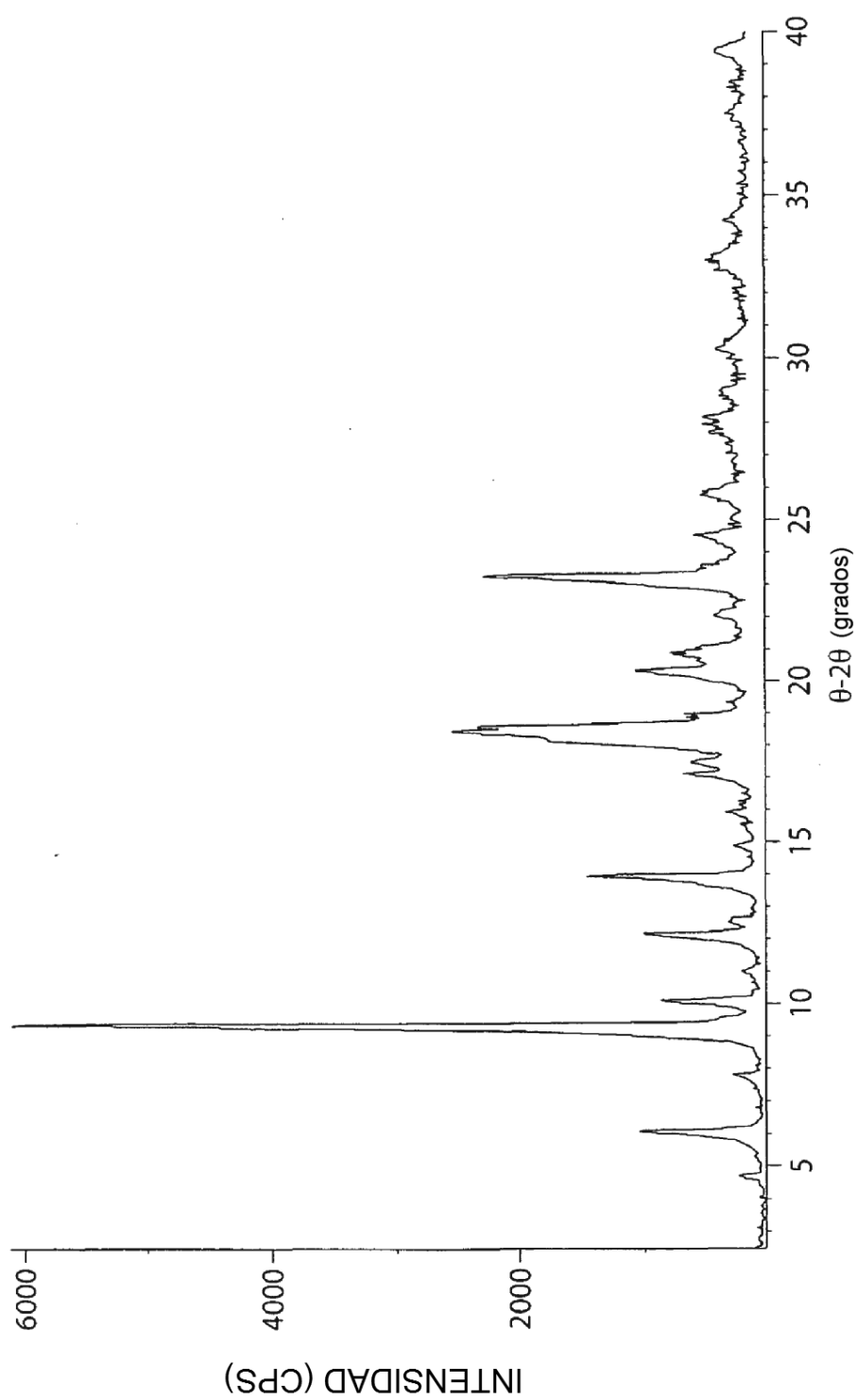


Fig. 2

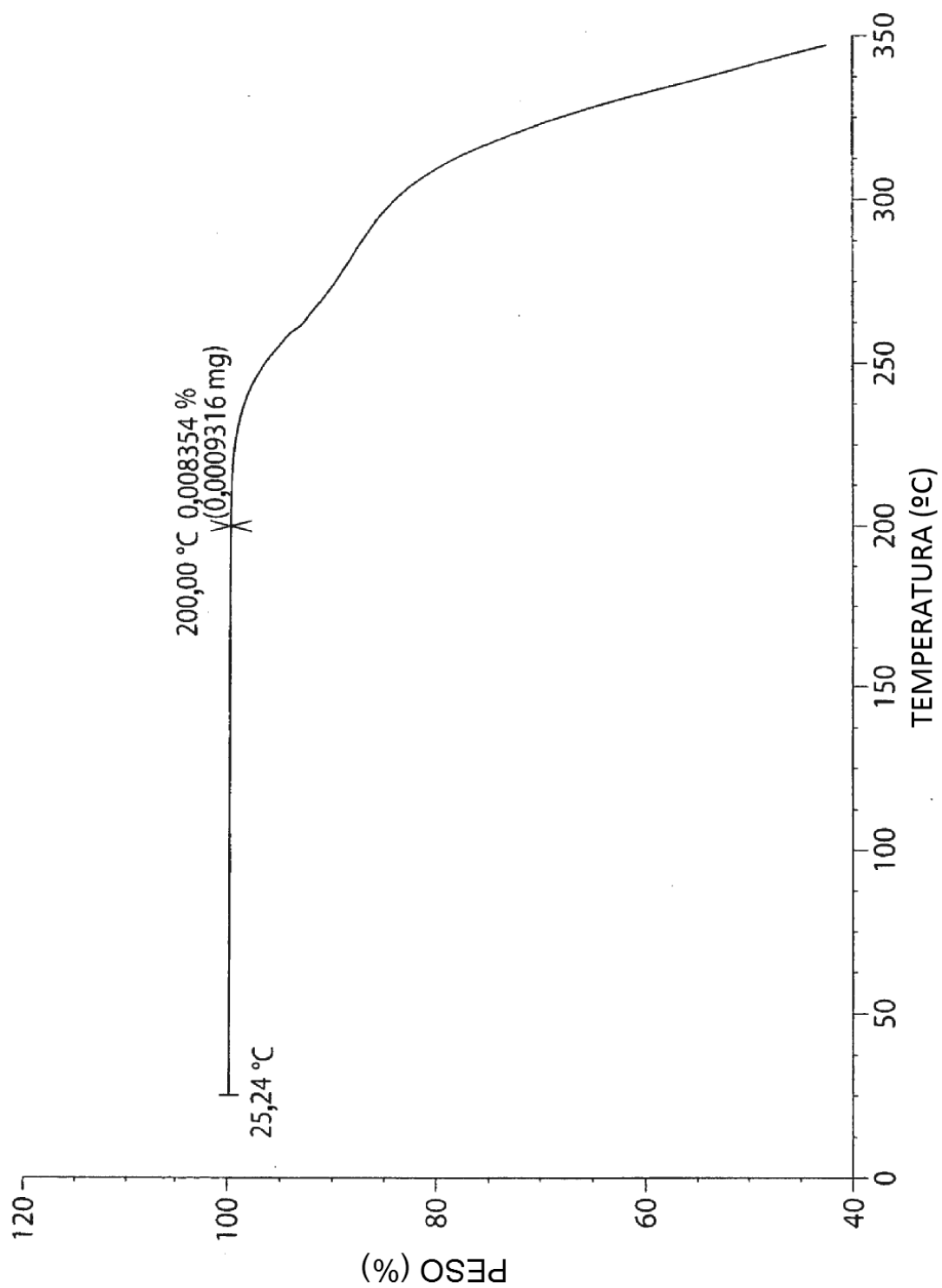


Fig. 3

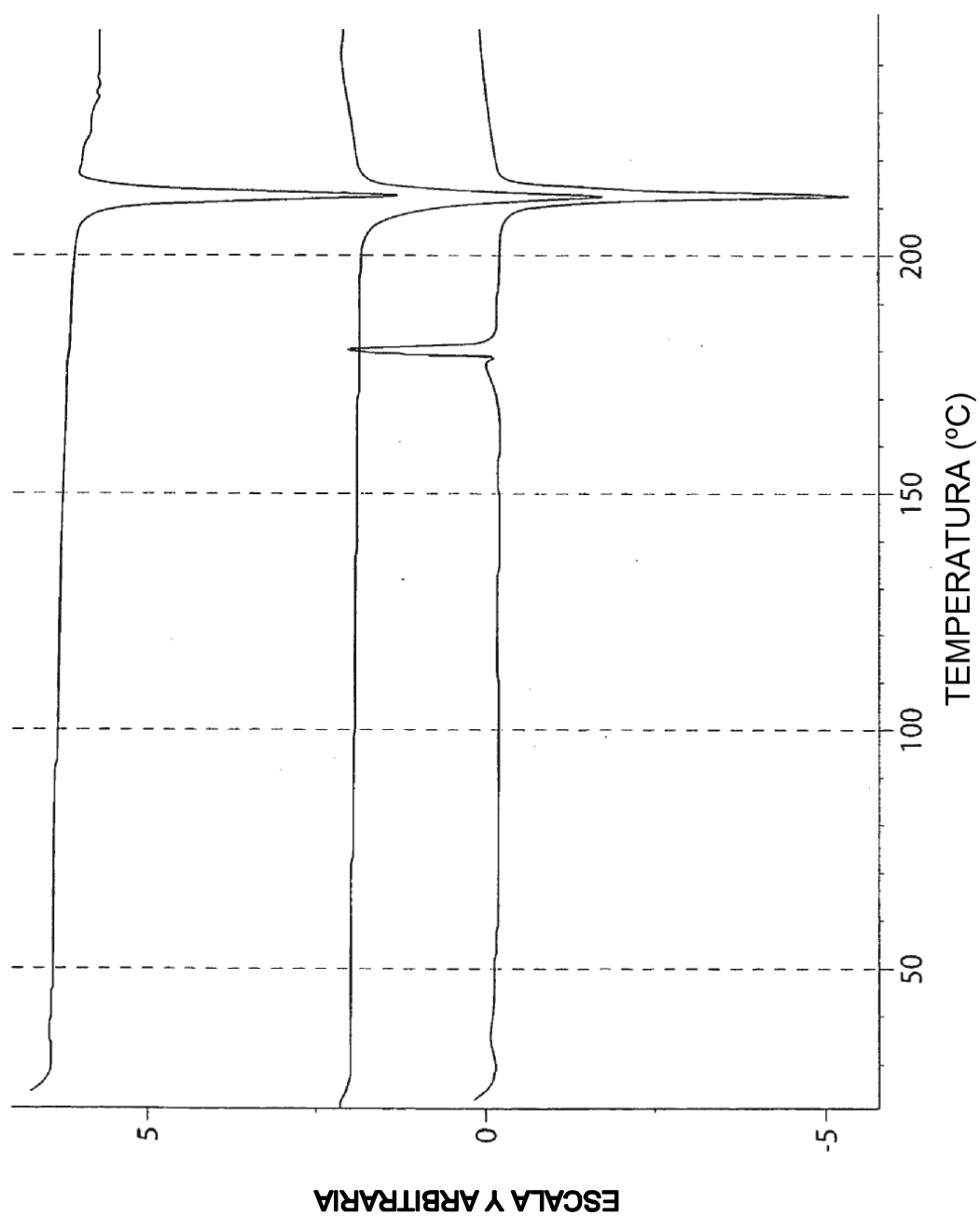


Fig. 4

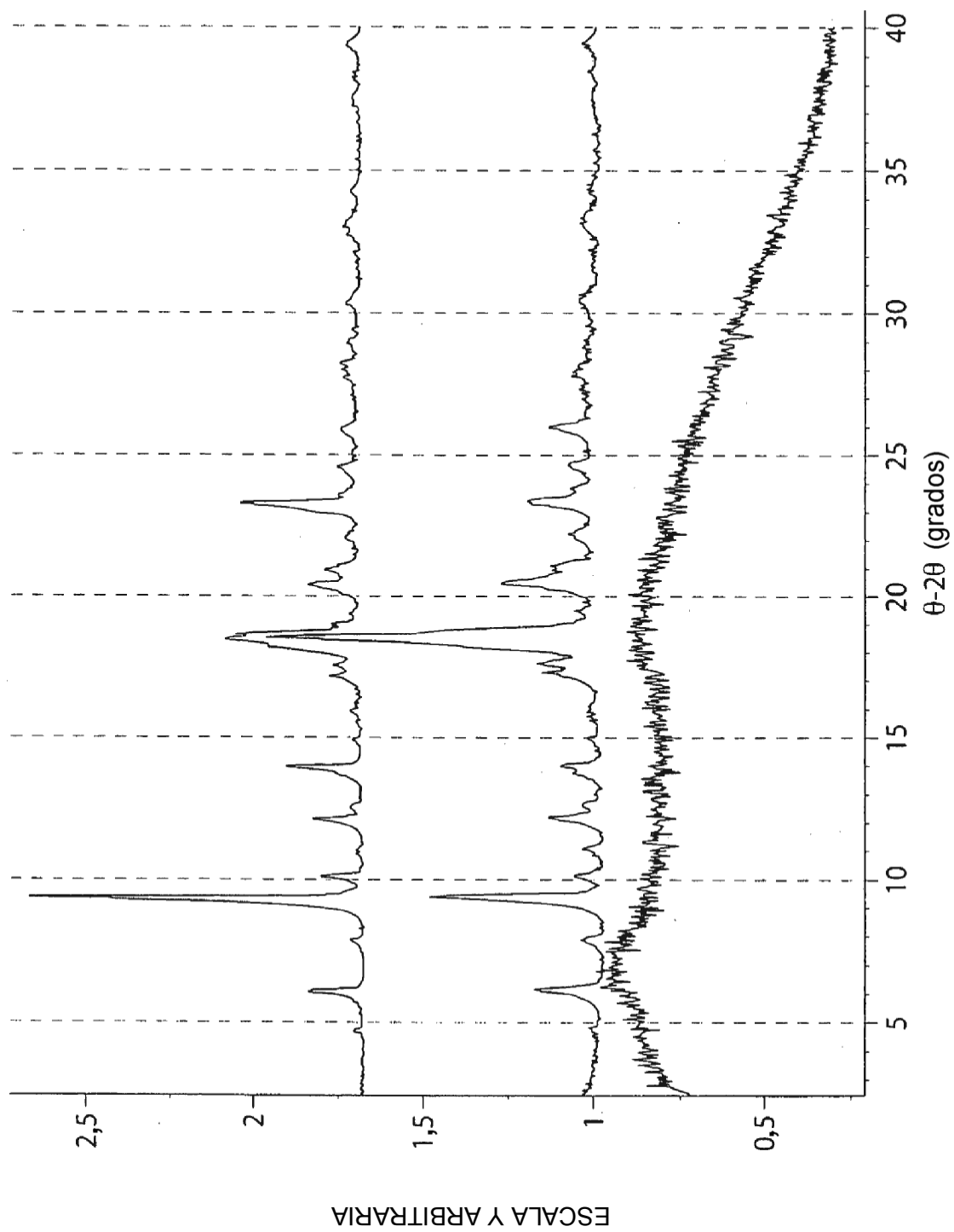


Fig. 5

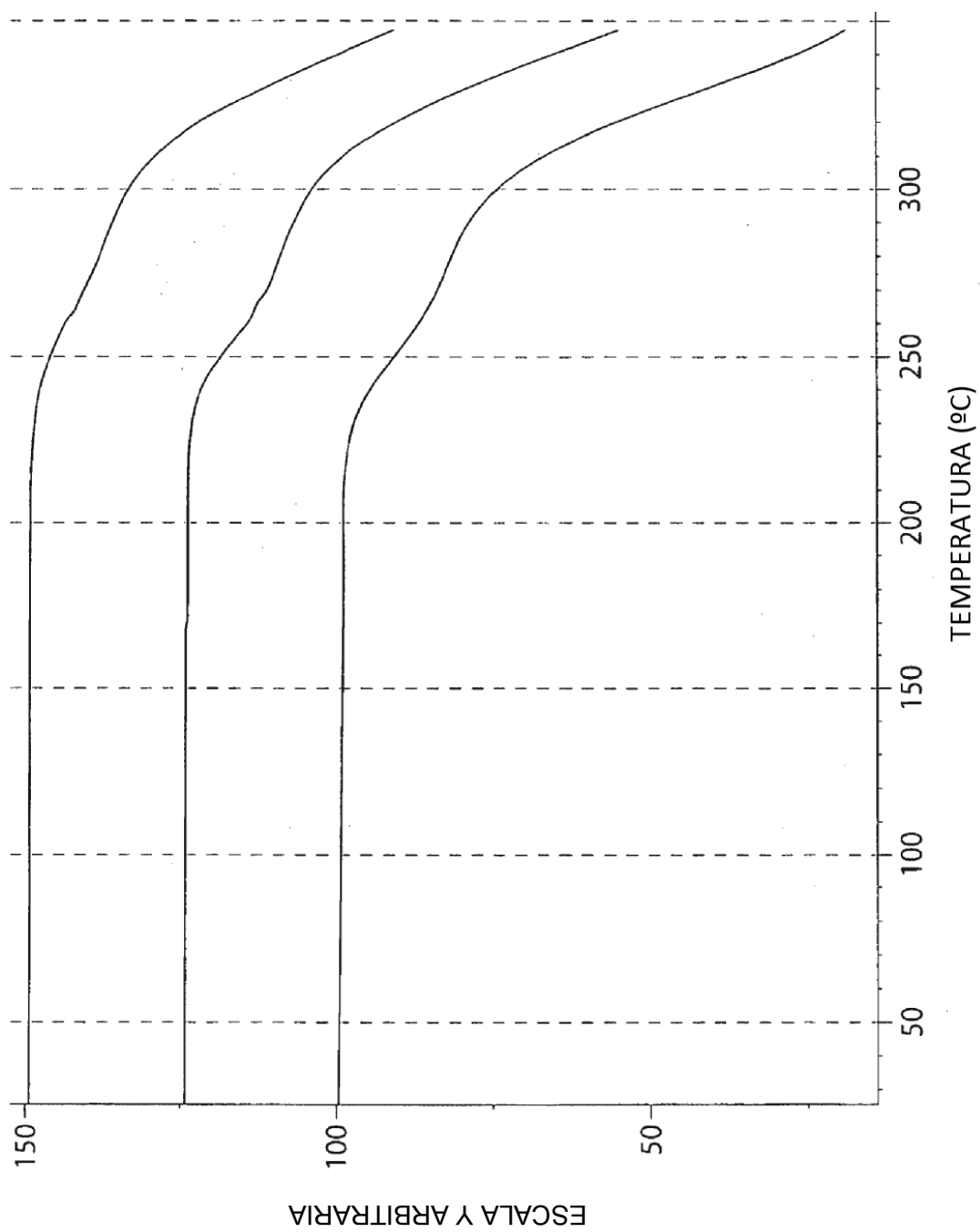


Fig. 6

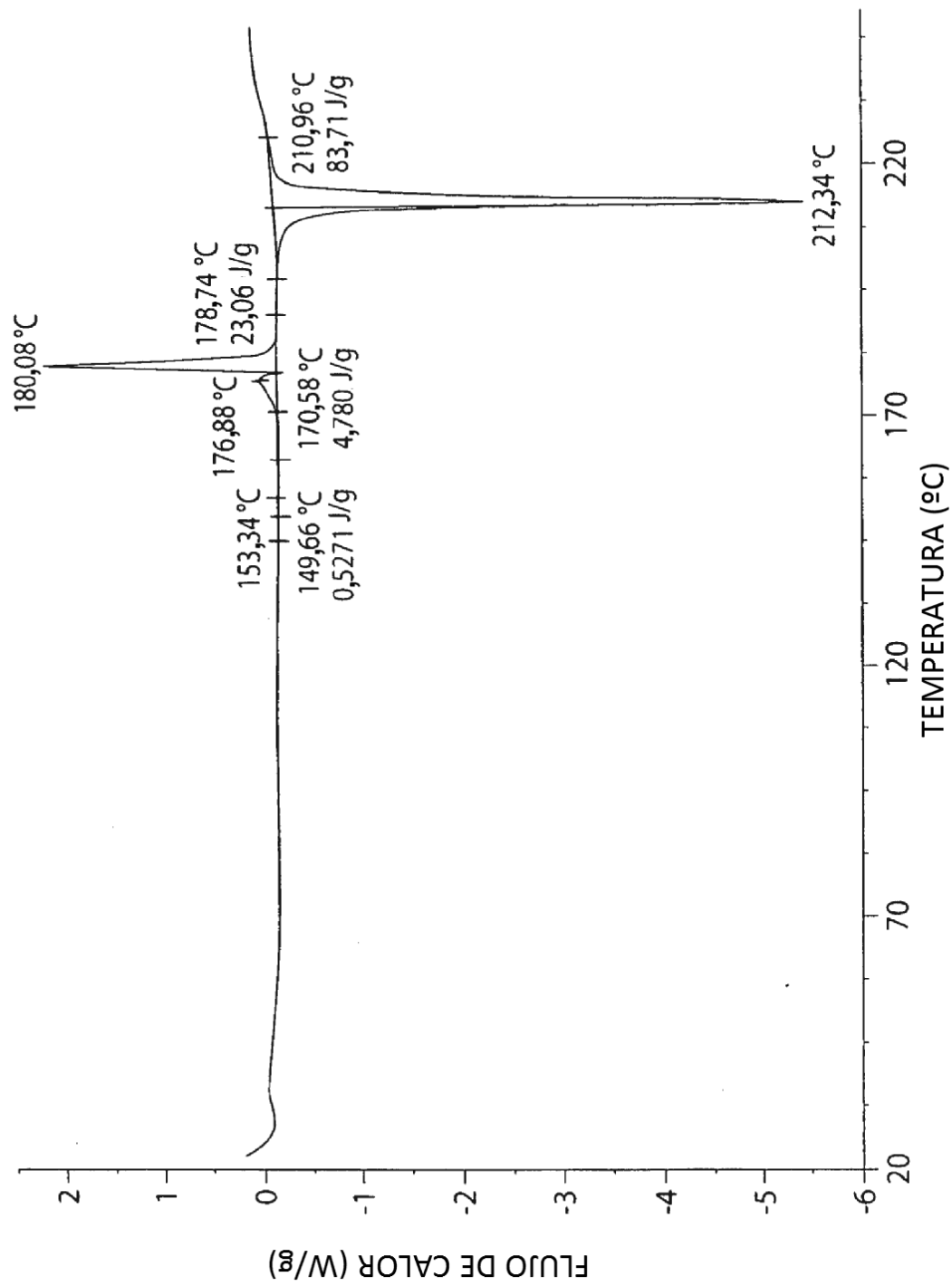


Fig. 7

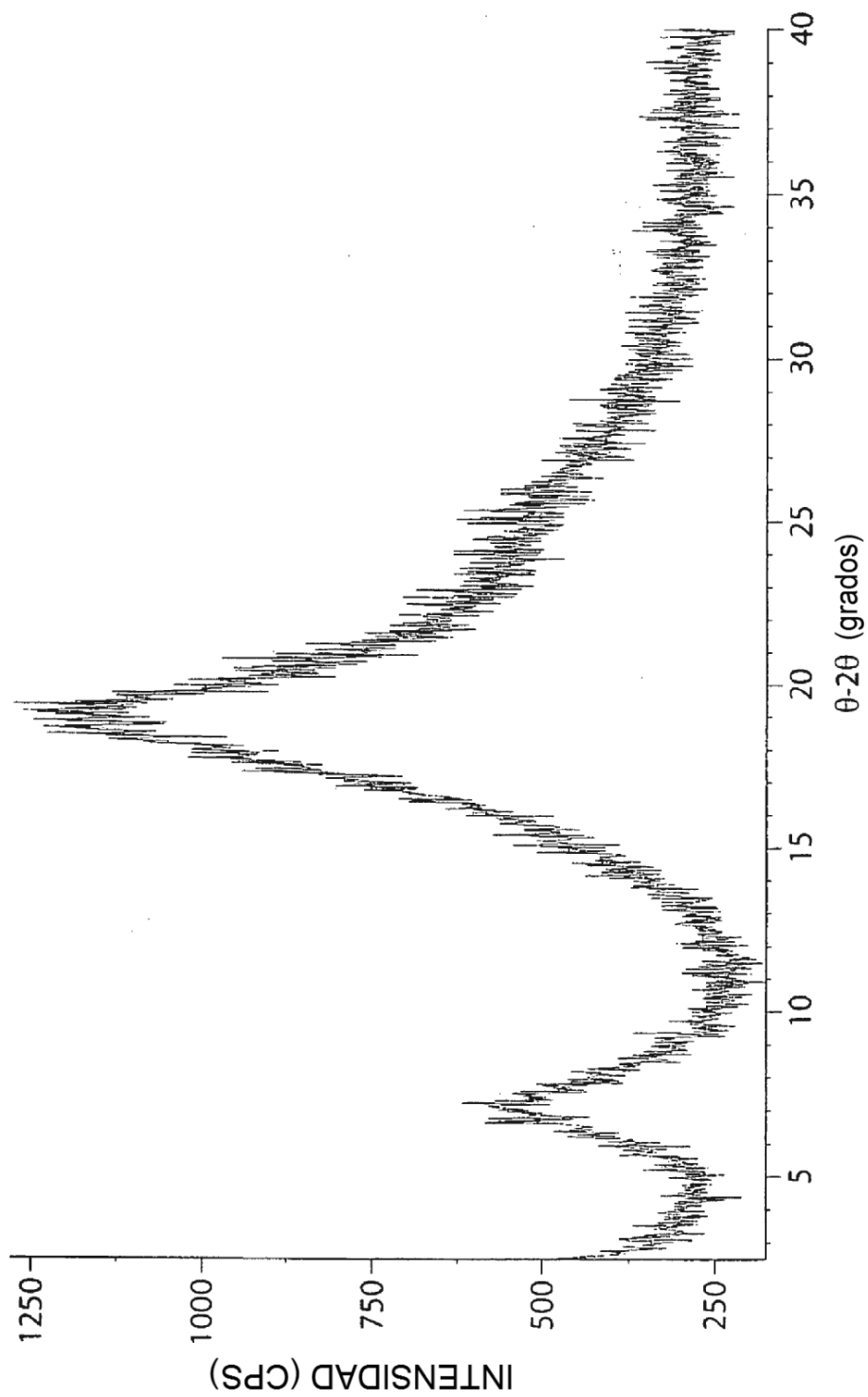


Fig. 8

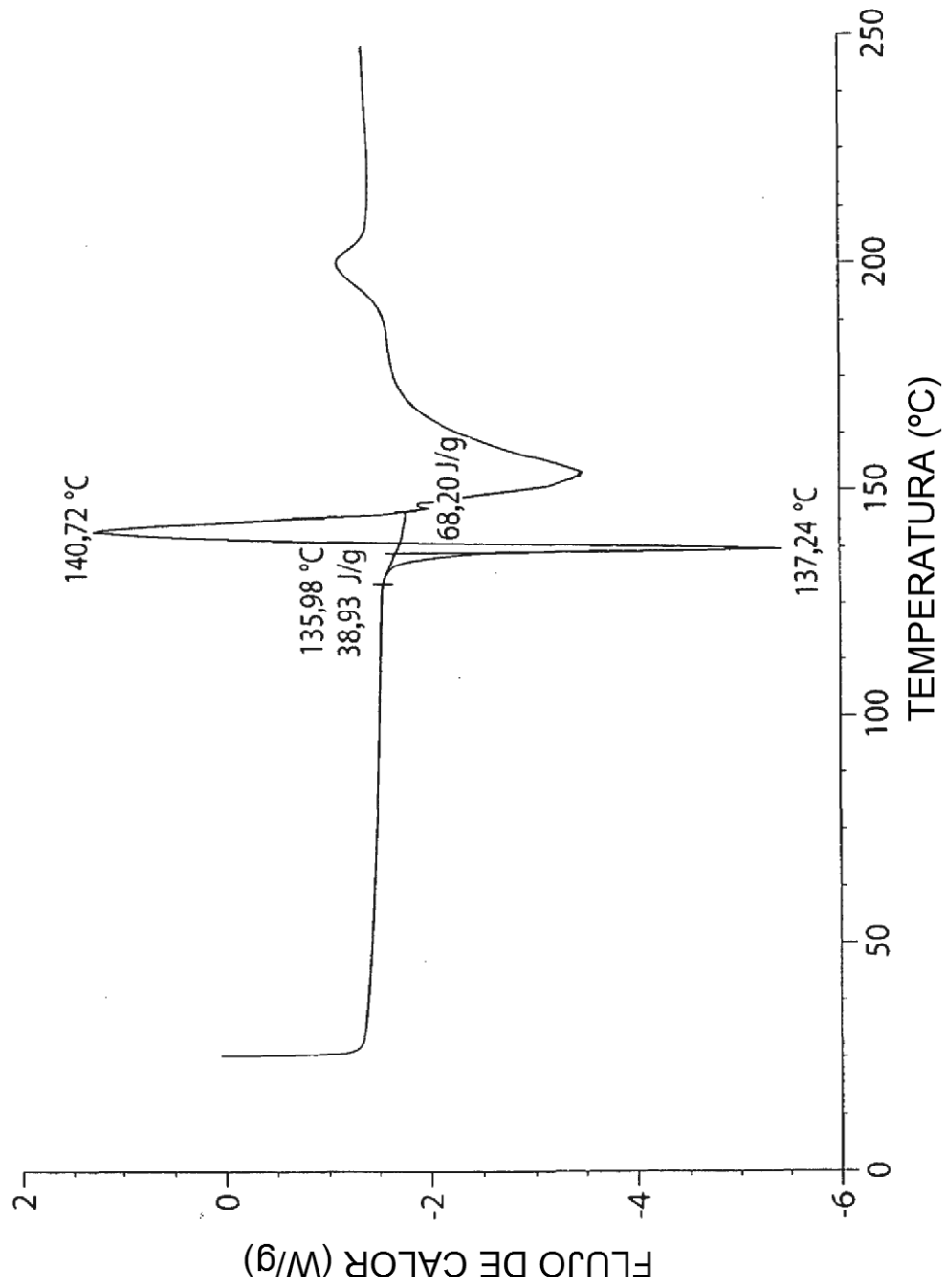


Fig. 9

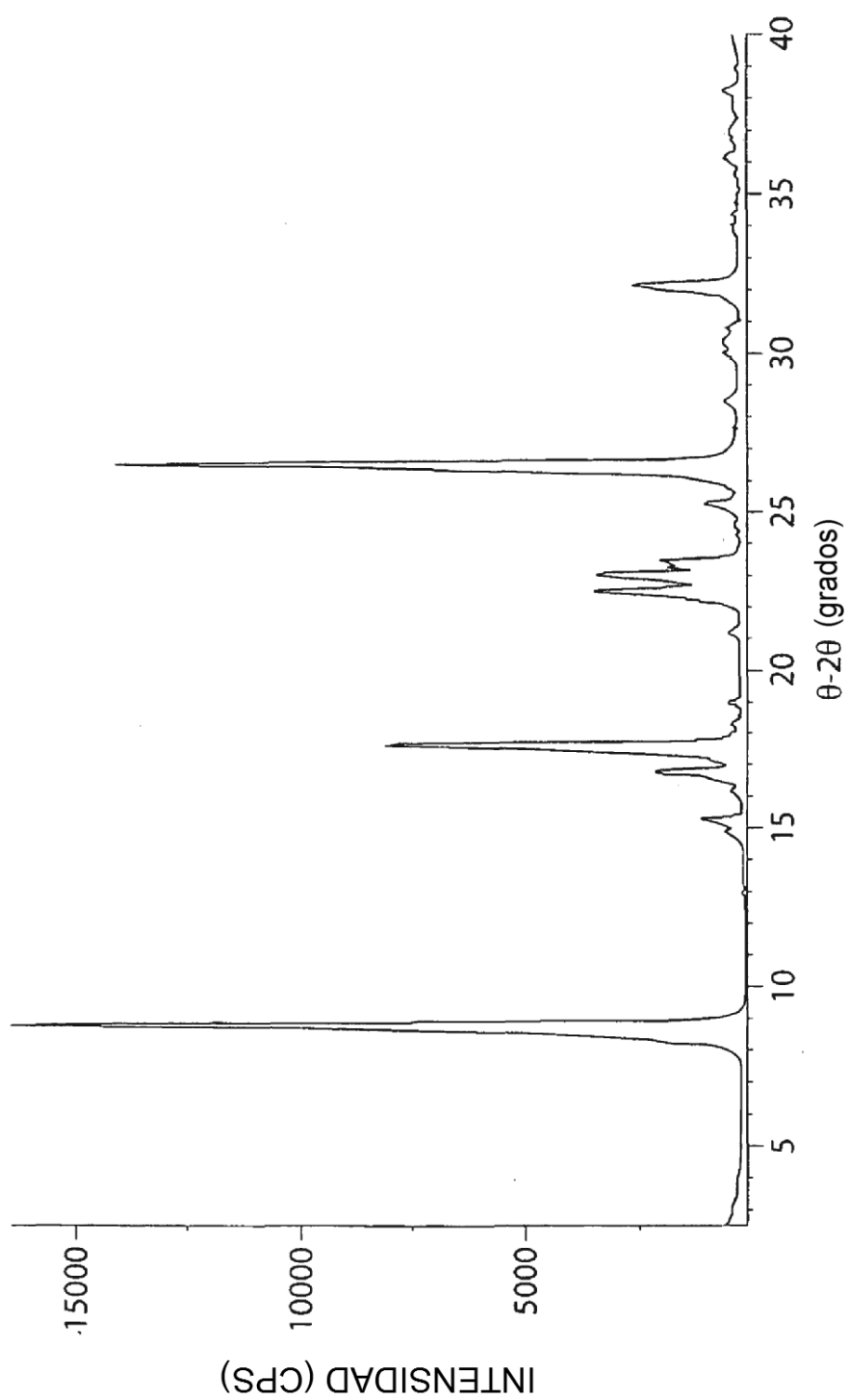


Fig. 10

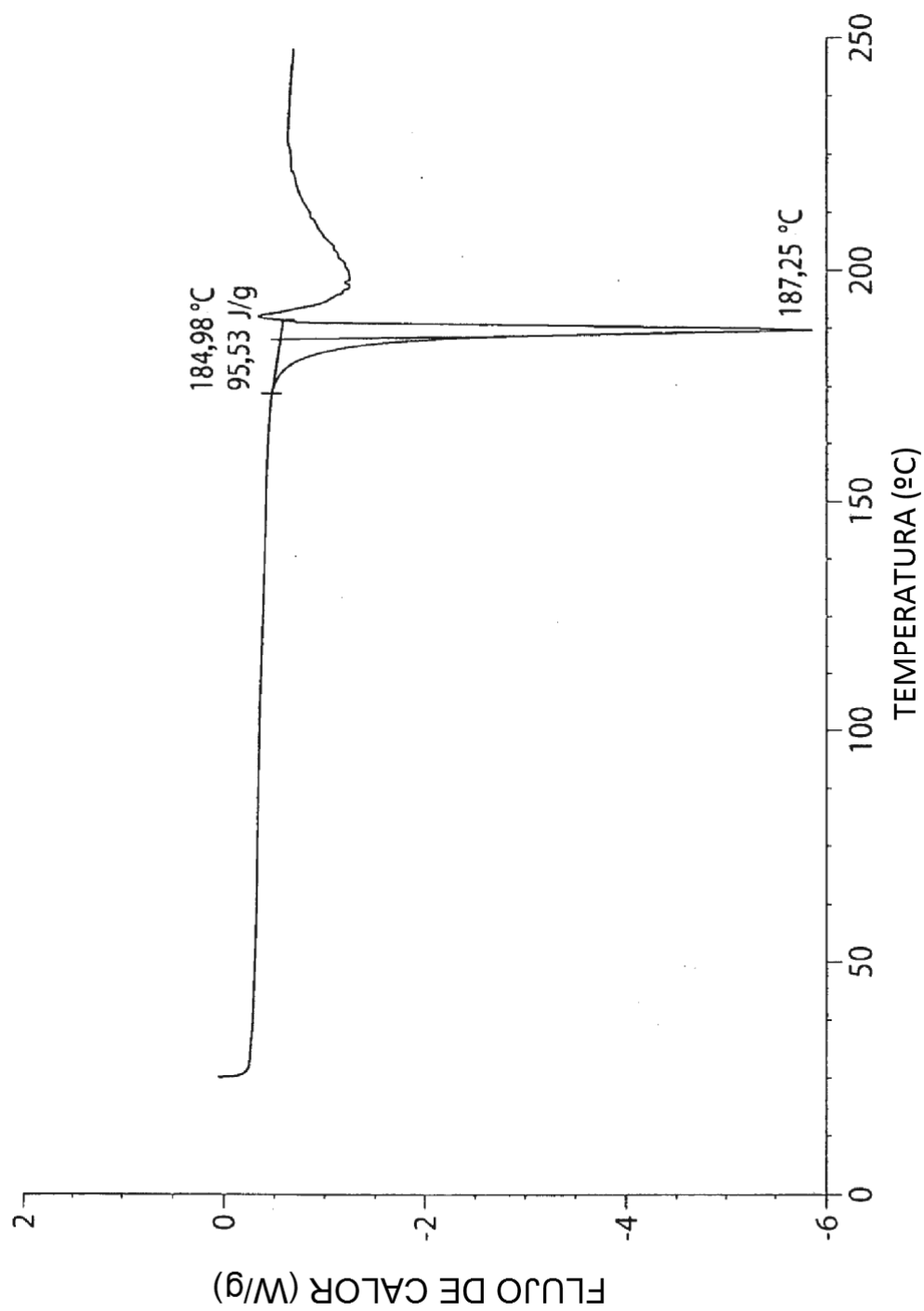


Fig. 11

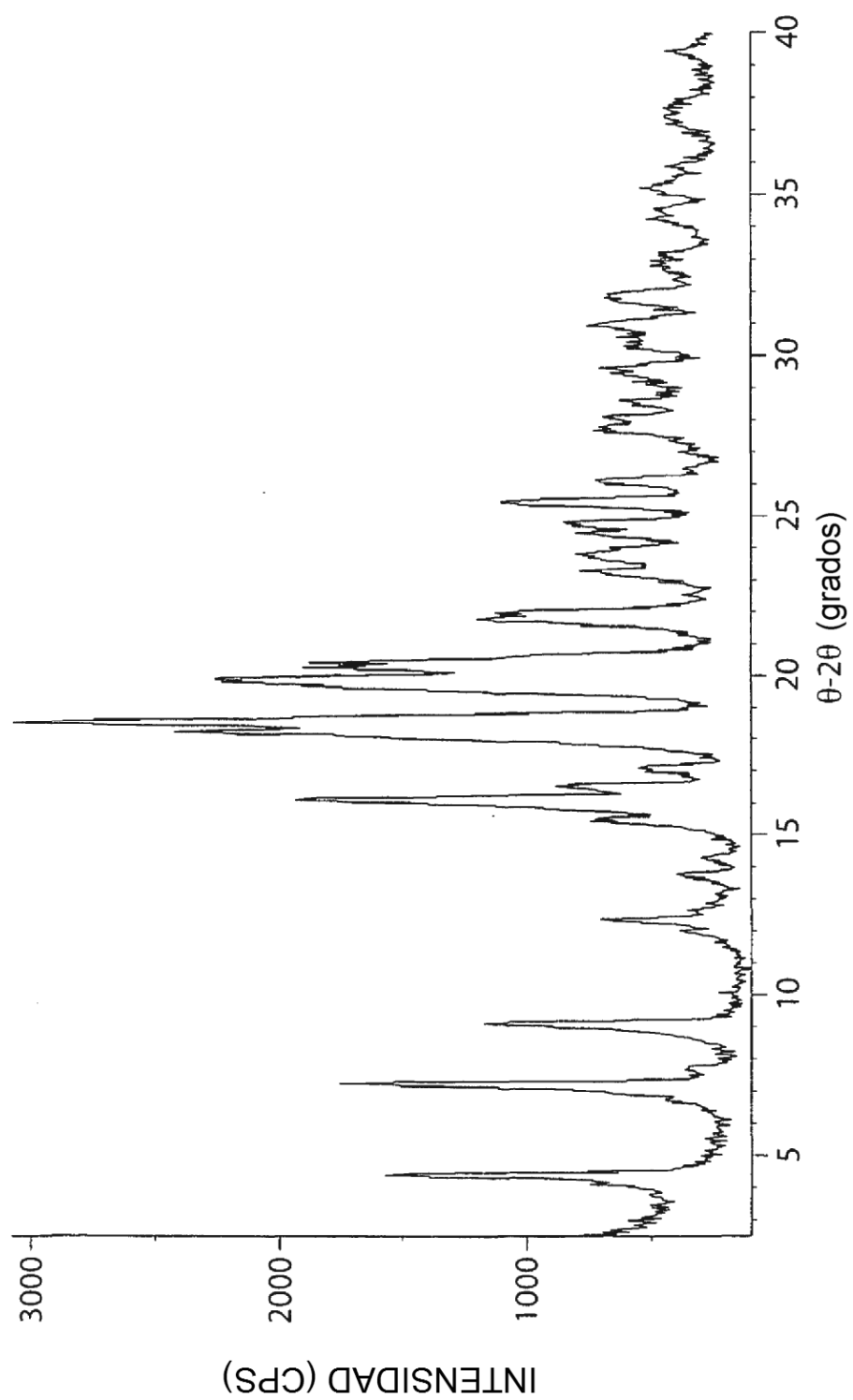


Fig. 12