



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 004**

51 Int. Cl.:

C07K 5/087 (2006.01)

A61K 38/07 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

C07K 5/103 (2006.01)

C07K 5/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05784484 .7**

96 Fecha de presentación : **08.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1781688**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.05.2007**

54 Título: **Compuestos para inhibición enzimática de proteasoma.**

30 Prioridad: **06.08.2004 US 599401 P**
14.09.2004 US 610001 P
14.04.2005 US 106879

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.05.2011

73 Titular/es: **ONYX THERAPEUTICS, Inc.**
C/O Onyx Pharmaceuticals, Inc.
2100 Powell Street
Emeryville, California 94608, US

72 Inventor/es: **Smyth, Mark, S. y**
Laidig, Guy, J.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 359 004 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos para inhibición enzimática de proteasoma

Campo técnico

5 Esta invención se refiere a compuestos y procedimientos para inhibición enzimática. En particular, la invención se refiere a compuestos para usar en procedimientos terapéuticos basados en inhibición enzimática.

Antecedentes de la invención

10 En eucariotas, la degradación de proteínas está mediada predominantemente por la ruta de ubiquitina en la que las proteínas marcadas para la destrucción están ligadas al polipéptido ubiquitina de 76 aminoácidos. Una vez marcadas, las proteínas ubiquitinadas sirven después como sustratos para el proteasoma 26S, una proteasa multicatalítica, que escinde proteínas en péptidos cortos a través de la acción de sus tres actividades proteolíticas principales. Aunque tiene una función general en el recambio de proteínas intracelular, la degradación mediada por proteasoma juega también un papel clave en muchos procesos tales como presentación del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I, apoptosis, regulación del crecimiento celular, activación de NF- κ B, procesamiento de antígenos y transducción de señales inflamatorias.

15 El proteasoma 20S es un complejo proteasa multicatalítico de forma cilíndrica de 700 kDa constituido por 28 subunidades organizadas en cuatro anillos. En levadura y otros eucariotas, 7 subunidades \hat{a} diferentes forman los anillos exteriores y 7 subunidades \hat{b} diferentes forman los anillos interiores. Las subunidades \hat{a} sirven como sitios de unión para los complejos reguladores 19S (PA700) y 11S (PA28), así como sirven como una barrera física para la cámara proteolítica interior formada por los dos anillos de subunidades \hat{b} . Así, *in vivo*, se cree que el proteasoma existe como una partícula de 26S ("el proteasoma 26S"). Los experimentos *in vivo* han mostrado que la inhibición de la forma de 20S del proteasoma puede correlacionar muy fácilmente con inhibición del proteasoma 26S. La escisión de las secuencias aminoterminales de las subunidades \hat{a} durante la formación de partículas expone los residuos de treonina aminoterminales, que sirven como los nucleófilos catalíticos. Las subunidades responsables para la actividad catalítica en proteasomas poseen así un residuo nucleófilo aminoterminal y estas subunidades pertenecen a la familia de hidrolasas nucleófilas N-terminales (Ntn) (donde el residuo N-terminal nucleófilo es, por ejemplo, Cys, Ser, Thr y otros restos nucleófilos). Esta familia incluye, por ejemplo, penicilina G acilasa (PGA), penicilina V acilasa (PVA), glutamina PRP amidotransferasa y glicosilasparraginasa bacteriana. Además de las subunidades \hat{a} expresadas ubicuamente, los vertebrados superiores poseen también tres subunidades \hat{a} inducibles por interferón- $\hat{\alpha}$ (LMP7, LMP2 y MECL1), que reemplazan sus homólogos normales, X, Y y Z respectivamente, alterando así las actividades catalíticas del proteasoma. A través del uso de diferentes sustratos peptídicos, se han definido tres actividades proteolíticas principales para el proteasoma 20S de eucariotas: la actividad similar a quimiotripsina (CT-L), que escinde después de grandes residuos hidrófobos; la actividad similar a tripsina (T-L), que escinde después de los residuos básicos; y la actividad que hidroliza péptido peptidilglutamilo (PGPH), que escinde después de residuos ácidos. Dos actividades menos caracterizadas adicionales se han adscrito al proteasoma: la actividad BrAAP, que escinde después de aminoácidos ramificados; y la actividad SNAAP, que escinde después de aminoácidos neutrales pequeños. Las actividades proteolíticas del proteasoma principales parecen estar contribuidas por diferentes sitios catalíticos, dado que los inhibidores, las mutaciones puntuales en las subunidades \hat{a} y el intercambio de subunidades \hat{a} que induce interferón- $\hat{\alpha}$ alteran estas actividades en diversos grados.

40 Hay varios ejemplos de moléculas pequeñas que se han usado para inhibir la actividad del proteasoma; sin embargo, estos compuestos carecen generalmente de la especificidad, la estabilidad o la potencia necesarias para explorar y explotar los papeles del proteasoma a nivel celular y molecular. Por lo tanto, la síntesis de inhibidor(es) de molécula pequeña con especificidad de sitio incrementada, estabilidad y solubilidad mejorada y potencia incrementada se necesita para permitir la exploración de los papeles del proteasoma al nivel celular y molecular.

45 Por ejemplo, péptidos como inhibidores de proteasoma se revelan en el documento W001/28579, en Elofsson M. y col.: "Towards Subunit-Specific Proteasome Inhibitors: Synthesis and Evaluation of Peptide Alpha',Beta'-Epoxyketones", Chemistry and Biology, Current Biology, Londres, GB, volumen 6, n.º: 11, 1995, páginas 811-822; Myung J. y col.: "Lack of Proteasome Active Site Allostery as Revealed by Subunit-Specific Inhibitors", Molecular Cell, febrero de 2001, volumen 7, n.º: 2, febrero de 2001 (2001-02), páginas 411-420; y Myung y col.: "The Ubiquitin-Proteasome Pathway and Proteasome Inhibitors", Medicinal Research Reviews, Nueva York, NY, US, volumen 21, n.º: 4, julio de 2001 (2001-07), páginas 245-273. Además, los péptidos como compuestos para inhibición de enzimas se revelan en el documento W02005/105827, publicado el 10 de noviembre de 2005.

Resumen de la invención

55 La invención se refiere a clases de moléculas conocidas como péptidos $\hat{\alpha}$, $\hat{\alpha}$ '-epóxidos. Las moléculas parentales se entienden para unir eficientemente, irreversiblemente y selectivamente a las hidrolasas nucleófilas N-terminales (Ntn) y pueden inhibir específicamente las actividades particulares de enzimas que tienen actividad catalítica múltiple.

Hace tiempo se pensó que disponía meramente de proteínas desnaturalizadas y mal plegadas, ahora a se admitee

que el proteasoma constituye una maquinaria proteolítica que regula los niveles de proteínas intracelulares diversas a través de su degradación de una manera dependiente de señal. Así, hay gran interés en identificar los reactivos que pueden perturbar específicamente las actividades del proteasoma y otras hidrolasas Ntn y por lo tanto usarse como sondas para estudiar el papel de estas enzimas en procedimientos biológicos. En el presente documento se describen, sintetizan e investigan compuestos que tienen como objetivo las hidrolasas Ntn. Se describen y reivindicamos los epóxidos peptídicos que pueden inhibir actividades del proteasoma particulares potentemente, selectivamente e irreversiblemente.

A diferencia de varios otros inhibidores basados en péptidos, no se espera que los epóxidos peptídicos descritos en el presente documento inhiban sustancialmente proteasas no proteasómicas tales como tripsina, quimiotripsina, catepsina B, papaína y calpaína a concentraciones de hasta 50 μ M. A concentraciones más altas, la inhibición se puede observar, pero se esperaría que fuera competitiva y no irreversible, si el inhibidor simplemente compite con el sustrato. Se espera también que los epóxidos peptídicos novedosos inhiban activación de NF- κ B y estabilicen niveles de p53 en cultivo celular. Además, se esperaría que estos compuestos tengan actividad anti-inflamatoria. Así, estos compuestos pueden ser sondas moleculares únicas, que tienen la versatilidad de explorar la función de enzimas Ntn en procesos biológicos y patológicos normales.

En un aspecto, la invención proporciona inhibidores que comprenden un anillo de tres miembros que contiene heteroátomo como se define por la fórmula III más adelante. Estos inhibidores pueden inhibir actividad catalítica de las enzimas hidrolasas nucleófilas N-terminales (por ejemplo, el proteasoma 20S, o el proteasoma 26S) cuando dicho inhibidor está presente a concentraciones por debajo de aproximadamente 50 μ M. Con respecto al proteasoma 20S los inhibidores de hidrolasa particulares inhiben actividad similar a quimiotripsina del proteasoma 20S cuando el inhibidor está presente a concentraciones por debajo de aproximadamente 5 μ M y no inhiben actividad similar a tripsina o actividad PGPH del proteasoma 20S cuando el inhibidor está presente a concentraciones por debajo de aproximadamente 5 μ M. El inhibidor de hidrolasa es un péptido α' , α' -epoxicetona. El péptido puede incluir cadenas laterales ramificadas y no ramificadas tales como alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxilquilo C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, alquilamida C₁₋₆, alquilamina C₁₋₆, ácido carboxílico C₁₋₆, éster carboxílico C₁₋₆, alquiltiol C₁₋₆, o alquiltioéter C₁₋₆, por ejemplo isobutilo, fenilmetilo y 2-feniletilo. El α' -carbono de la α' , α' -epoxicetona puede ser un átomo de carbono quiral, tal como un carbono configurado (R) o \bar{S} , según éstos se definen en el presente documento.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas, que incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva del inhibidor de hidrolasa, que mejoran los efectos de enfermedad neurodegenerativa (tal como la enfermedad de Alzheimer), enfermedades de atrofia muscular, cáncer, enfermedades infecciosas crónicas, fiebre, inactividad muscular, denervación, daño nervioso, ayuno y afecciones relacionadas con el sistema inmune, entre otras.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones anti-inflamatorias.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para usar en lo siguiente: inhibir o reducir infección con VIH en un sujeto; afectar el nivel de expresión génica viral en un sujeto; alterar la diversidad de péptidos antigénicos producidos por el proteasoma en un organismo; determinar si un proceso celular, del desarrollo, o fisiológico o de producción en un organismo se regula por la actividad proteolítica de una hidrolasa Ntn particular; tratar enfermedad de Alzheimer en un sujeto; reducir la velocidad de degradación proteica intracelular en una célula; reducir la velocidad de degradación proteica de p53 en una célula; inhibir el crecimiento de los cánceres relacionados con p53 en un sujeto; inhibir presentación antigénica en una célula; suprimir el sistema inmune de un sujeto; inhibir degradación de I κ B- α en un organismo; reducir el contenido de NF- κ B en una célula, músculo, órgano o sujeto; afectar ciclos celulares eucariotas dependientes de ciclina; tratar enfermedad proliferativa en un sujeto; afectar regulación dependiente de proteasomas de oncoproteínas en una célula; tratar crecimiento de cáncer en un sujeto y tratar apoptosis relacionadas con p53 en un sujeto. Cada uno de estos usos implica administrar o poner en contacto una cantidad efectiva de una composición que comprende los inhibidores de hidrolasa descritos en el presente documento, a un sujeto, una célula, un tejido, un órgano, o un organismo.

Otras características y ventajas de la invención serán patentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

La invención involucra compuestos útiles como inhibidores enzimáticos. Estos compuestos son generalmente útiles para inhibir enzimas que tienen un grupo nucleófilo en el extremo N-terminal. Por ejemplo, actividades de enzimas o subunidades enzimáticas que tengan aminoácidos N-terminales con nucleófilos en sus cadenas laterales, tales como treonina, serina, o cisteína pueden inhibirse exitosamente por los inhibidores de enzimas descritos en el presente documento. Las actividades de enzimas o de subunidades de enzimas que no tienen ningún grupo nucleófilo aminoácido en sus extremos N-terminales, tales como, por ejemplo, grupos protectores o carbohidratos, pueden inhibirse también exitosamente por los inhibidores enzimáticos descritos en el presente documento.

Aunque los autores de la presente invención no están vinculados a ninguna teoría de actuación particular, se cree que tales nucleófilos N-terminales de Ntn forman aductos covalentes con el grupo funcional epóxido de los

inhibidores enzimáticos descritos en el presente documento. Por ejemplo, en la subunidad β 35/Pre2 del proteasoma 20S, se cree que la treonina N-terminal forma irreversiblemente un aducto de morfolino tras reacción con un epóxido peptídico tal como aquellos descritos más adelante. Tal formación de aducto involucraría escisión de apertura de anillo del epóxido.

- 5 En realizaciones que incluyen tales grupos unidos a carbonos α' , la estereoquímica del carbono α' (ese carbono que forma una parte del anillo epóxido) puede ser (R) o (S). La invención se basa, en parte, en la información de estructura-función revelada en el presente documento, que sugiere las siguientes relaciones estereoquímicas preferidas. Nótese que un compuesto preferido puede tener un número de estereocentros que tienen la relación indicada arriba-abajo (o $\hat{\alpha}$ - $\hat{\alpha}$, donde $\hat{\alpha}$ como se dibuja aquí está por encima del plano de la página) o (R)-(S) (es decir, no se requiere que cada estereocentro en el compuesto se establezca conforme a las preferencias). En algunas realizaciones preferidas, la estereoquímica del carbono α' es (R), es decir, el átomo X es $\hat{\alpha}$, o está por encima del plano de la molécula.

- 15 Con respecto a la estereoquímica, se siguen las reglas de Cahn-Ingold-Prelog para determinar la estereoquímica absoluta. Estas reglas se describen, por ejemplo, en Organic Chemistry, Fox y Whitesell; Jones and Bartlett Publishers, Boston, MA (1994); Sección 5-6, páginas 177-178. Los péptidos pueden tener una estructura de armazón que se repite con cadenas laterales extendiéndose a partir de las unidades de armazón. Generalmente, cada unidad de armazón tiene una cadena lateral asociada con ella, aunque en algunos casos, la cadena lateral es un átomo de hidrógeno.

- 20 Las cadenas laterales que se extienden a partir de las unidades de armazón pueden incluir cadenas laterales de aminoácidos alifáticos o aromáticos, tales como metilo (alanina), isopropilo (valina), sec-butilo (isoleucina), isobutilo (leucina) y fenilmetilo (fenilalanina). Las cadenas laterales pueden ser también otros grupos alifáticos ramificados o no ramificados tales como etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo y derivados sustituidos con arilo tales como 1-feniletilo, 2-feniletilo, (1-naftil)metilo, (2-naftil)metilo, 1-(1-naftil)etilo, 1-(2-naftil)etilo, 2-(1-naftil)etilo, 2-(2-naftil)etilo y compuestos similares.

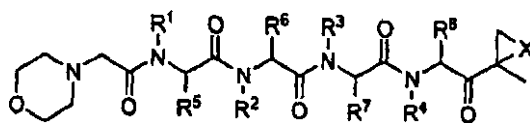
- 25 En algunas realizaciones, residuos polares o cargados se pueden introducir dentro de los epóxidos peptídicos. Por ejemplo, los aminoácidos que se dan en la naturaleza tales como los que contienen azufre (Met, Cys) se pueden introducir, así como los aminoácidos no esenciales, por ejemplo, citrulina, cistina, ornitina, norleucina y otros. Los sustituyentes de cadena lateral que no se dan en la naturaleza con restos cargados o polares se pueden incluir también, tales como, por ejemplo, grupos sulfuro de cadenas C_{1-6} , tio, carboxilo, éster, amido o amino, o tales sustituyentes sustituidos con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones preferidas, hay al menos un grupo arilo presente en una cadena lateral del resto peptídico.

Las unidades de armazón son unidades amidas [-NH-CHR-C(=O)-], en las que R es la cadena lateral.

En realizaciones aún adicionales que emplean grupos aminoácidos, se pueden usar aminoácidos D.

Los compuestos sujeto tienen una estructura de fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

35



III

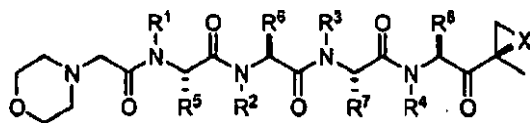
en la que X es O;

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

- 40 R^6 y R^8 son independientemente alquilo C_{1-6} y R^5 y R^7 son independientemente aralquilo C_{1-6} cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de amida, amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, éster carboxílico, tiol y tioéter.

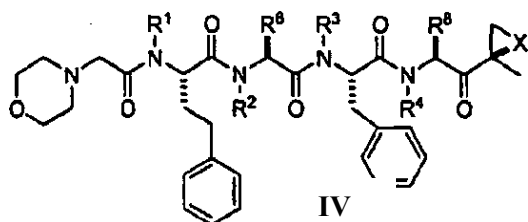
En ciertas realizaciones preferidas, R^6 y R^8 son ambos isobutilo, R^5 es feniletilo y R^7 es fenilmetilo.

En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula III tiene la siguiente estereoquímica:



En realizaciones preferidas, el compuesto tiene una estructura de fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5



en la que

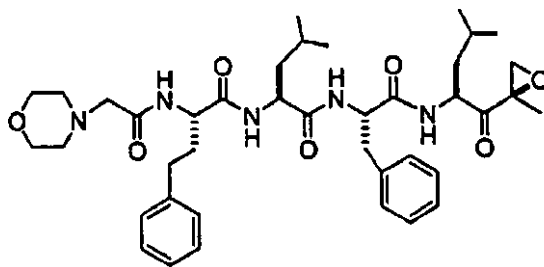
10 X es O;

R¹, R², R³ y R⁴ son todos hidrógeno; y

R⁶ y R⁸ están independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo seleccionado de amida, amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, éster carboxílico, tiol y tioéter.

En ciertas realizaciones preferidas R⁶ y R⁸ son ambos isobutilo.

15 En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula III tiene la siguiente estructura:



20 Los compuestos de la invención se pueden usar en o sobre de un dispositivo médico, por ejemplo, un dispositivo médico que incluye una composición descrita en el presente documento que incluye un inhibidor que tiene la estructura de una cualquiera de las fórmulas III o IV.

En una realización, la composición se incorpora dentro de un dispositivo médico. En ciertas realizaciones, el dispositivo médico es un gel que comprende una matriz polimérica o una matriz cerámica y un inhibidor. Dicho polímero se puede dar en la naturaleza o puede ser sintético. En otra realización, dicho gel sirve como una reserva de fármaco, un adhesivo, una sutura, una barrera o un sellador.

25 Otro aspecto se refiere a un dispositivo médico que comprende un sustrato que tiene una superficie sobre la que se dispone un inhibidor que tiene una estructura de una cualquiera de las fórmulas II o IV. En una realización, el inhibidor se dispone directamente sobre un dispositivo médico. En otra realización, se dispone así un revestimiento, comprendiendo el revestimiento una matriz polimérica o una matriz cerámica con un inhibidor que tiene una estructura de una cualquiera de las fórmulas III o IV dispersas o disueltas en ella.

En una realización, el dispositivo medico es una endoprótesis coronaria, vascular, periférica o biliar. Más particularmente, la endoprótesis es una endoprótesis expandible. Cuando se reviste con una matriz que contiene un inhibidor que tiene una estructura de una cualquiera de las fórmulas III o IV, la matriz es flexible para acomodar estados comprimidos y expandidos de una endoprótesis expandible tal. En otra realización, la endoprótesis tiene al menos una parte que es insertable o implantable dentro del cuerpo de un paciente, en el que la parte tiene una superficie que se adapta para exposición al tejido corporal y en el que al menos una parte de la superficie está revestida con un inhibidor que tiene una estructura de una cualquiera de las fórmulas III o IV o está disperso o disuelto en ella un revestimiento que comprende una matriz que tiene un inhibidor que tiene una estructura de una cualquiera de las fórmulas III o IV. Un ejemplo de un dispositivo adecuado se describe en la Patente de los Estados Unidos N.º: 4,733,665.

En otra realización, el dispositivo médico es un implemento quirúrgico tal como un implante vascular, un dispositivo intraluminal, un sellador quirúrgico o un soporte vascular. Más particularmente, el dispositivo medico es un catéter, un puerto de acceso vascular implantable, un catéter venoso central, un catéter arterial, un injerto vascular, un balón de contrapulsación aórtico, una sutura, un dispositivo de asistencia ventricular, una barrera de elución de fármaco, un adhesivo, un revestimiento vascular, un soporte extra/perivascular, un filtro de sangre, o un filtro adaptado para utilización en vaso sanguíneo, revestido con un inhibidor que tiene una estructura de una cualquiera de las fórmulas III o IV.

En ciertas realizaciones, el dispositivo intraluminal medico está revestido con un inhibidor que tiene una estructura de una cualquiera de las fórmulas III o IV un revestimiento que comprende matriz biológicamente tolerada y un inhibidor que tiene una estructura de una cualquiera de las fórmulas III o IV dispersas en el polímero, teniendo dicho dispositivo una superficie interior y una superficie exterior, que tenga el revestimiento aplicado a al menos una parte de la superficie interior, la superficie exterior, o ambas.

En ciertas realizaciones, el dispositivo medico puede ser útil para evitar reestenosis después de angioplastia. El dispositivo medico puede ser útil para el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones proporcionando la administración localizada de un inhibidor que tiene una estructura de una cualquiera de las fórmulas III o IV. Tales enfermedades y afecciones incluyen reestenosis, inflamación, artritis reumatoide, daño tisular debido a inflamación, enfermedades hiperproliferativas, soriasis grave o artrítica, enfermedades amiotróficas, enfermedades crónicas infecciosas, respuesta inmune anormal, afecciones que implican placas vulnerables, daños relacionados con afecciones isquémicas y proliferación e infección viral. Ejemplos de enfermedades y afecciones que están sometidas a un tratamiento que incluye los dispositivos médicos revestidos de fármacos de la presente invención incluyen aterosclerosis, síndrome coronario agudo, enfermedad de Alzheimer, cáncer, fiebre, inactividad muscular (atrofia), denervación, oclusiones vasculares, apoplejia, infección con VIH, daño nervioso, fallo renal asociado con acidosis y fallo hepático. Véase, por ejemplo, Goldberg, Patente de los Estados Unidos N.º: 5,340,736.

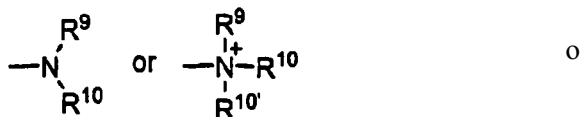
El término "alquilo C_{x-y}" hace referencia a grupos hidrocarburo saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal y grupos alquilo de cadena ramificada que contienen de x a y átomos de carbono en la cadena, incluyendo grupos haloalquilo tales como trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, etc.. Los términos "alqueno C_{2-y}" y "alquino C_{2-y}" se refieren a grupos insaturados alifáticos análogos en longitud y sustitución posible a los alquilos descritos anteriormente, pero eso contiene al menos un enlace doble o triple respectivamente.

El término "alcoxi" hace referencia a un grupo alquilo que tiene un oxígeno unido a él. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi y similares. Un "éter" es dos hidrocarburos unidos covalentemente por un oxígeno. De acuerdo con ello, el sustituyente de un alquilo que vuelve a ese alquilo un éter es o se asemeja a un alcoxi.

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

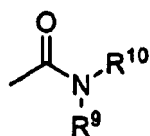
El término "aralquilo C₁₋₆", como se usa en el presente documento, hace referencia a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo alquilo.

Los términos "amina" y "amino" están reconocidos por la técnica y se refieren tanto a aminas insustituidas y sustituidas como a sales de las mismas, por ejemplo, un resto que puede representarse por las fórmulas generales:



en las que R^9 , R^{10} y $R^{10'}$ representan cada una independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_m-R^8$, o R^9 y R^{10} tomados conjuntamente con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene 4 a 8 átomos en la estructura de anillo; R^8 representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclilo o un policiclilo; y m es cero o un número entero de 1 a 8. En las realizaciones preferidas, sólo uno de R^9 o R^{10} puede ser un carbonilo, por ejemplo, R^9 , R^{10} y el nitrógeno conjuntamente no forman una imida. En realizaciones aún más preferidas, R^9 y R^{10} (y opcionalmente $R^{10'}$) representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(CH_2)_m-R^8$. En ciertas realizaciones, el grupo amino es básico, queriendo decir que la forma protonada tiene una $pK_a \geq 7,00$.

Los términos "amida" y "amido" están reconocidos en la técnica e incluyen un resto que puede representarse por la fórmula general:

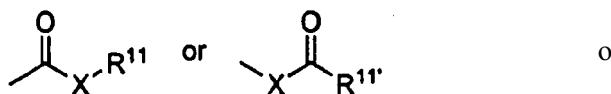


en la que R^9 , R^{10} son según se definen anteriormente. Las realizaciones preferidas de la amida no incluirán imidas que puedan ser inestables.

El término "arilo" como se usa en el presente documento incluye grupos aromáticos de anillo individual de 5-, 6- y 7-miembros en los que cada átomo del anillo es carbono. El término "arilo" incluye también sistemas de anillo policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adjuntos 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 heterocíclicos. Los grupos arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno y similares.

Los términos "carbociclo" y "carbociclilo", como se usa en el presente documento, hacen referencia a un anillo sustituido o no sustituido no aromático en el que cada átomo del anillo es carbono. Los términos "carbociclo" y "carbociclilo" incluyen también sistemas de anillo policíclico que tienen dos o más anillos cíclicos en los que uno o más carbonos son comunes a dos anillos adjuntos 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 heterocíclicos.

El término "carbonilo" está reconocido en la técnica e incluye restos tales como se pueden representar por 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, $-(CH_2)_m-R^8$ o una sal farmacéuticamente aceptable, $R^{11'}$ representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(CH_2)_m-R^8$, donde m y R^8 son como se definen anteriormente. Donde X es un oxígeno y R^{11} o $R^{11'}$ no es hidrógeno, la fórmula representa un "éster". Donde X es un oxígeno, y R^{11} es un hidrógeno, la fórmula representa un "ácido carboxílico".

Como se usa en el presente documento, "enzima" puede ser una molécula parcialmente o totalmente proteica que lleva a cabo una reacción química en una manera catalítica. Tales enzimas pueden ser enzimas nativas, enzimas de condensación, proenzimas, apoenzimas, enzimas desnaturalizadas, enzimas farnesiladas, enzimas ubiquitinadas, enzimas aciladas grasas, enzimas gerangeraniladas, enzimas unidas a GPI, enzimas unidas a lípidos, enzimas preniladas, enzimas mutantes que se dan en la naturaleza o generadas artificialmente, enzimas con modificaciones de las cadenas laterales o del armazón, enzimas que tienen secuencias líderes y enzimas que forman complejos con material no proteico, tales como proteoglicanos, proteoliposomas. Las enzimas se pueden elaborar por cualquier medio, incluyendo expresión natural, expresión promovida, clonación, diversas síntesis de péptidos basadas en soluciones y basadas en sólidos y procedimientos similares conocidos por aquellos de habilidad en la técnica.

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

El término "heteroarilo" incluye estructuras de anillos de 5- a 7-miembros sustituidos e insustituidos aromáticos, 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 anillo policíclico que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos de 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 heterocíclicos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrolo, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina y similares.

10 El término "heteroátomo" como se usa en el presente documento quiere decir un átomo de cualquier elemento diferente de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

15 Los términos "heterocíclico" o "grupo heterocíclico" hacen referencia a estructuras de anillo de 3- a 10-miembros no aromáticas sustituidas o insustituidas, más preferentemente anillos de 3- a 7-miembros, estructuras de anillo que incluyen uno a cuatro heteroátomos. Los términos "heterocíclico" o "grupo heterocíclico" incluyen también sistemas de anillo policíclico que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos de 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 heterocíclicos. Los grupos heterocíclico incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas y similares.

El término "hidroxialquilo C₁₋₆" hace referencia a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo.

20 Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor" está destinado a describir un compuesto que bloquea o reduce una actividad de una enzima (por ejemplo, inhibición de escisión proteolítica de sustratos peptídicos fluorogénicos estándar tales como suc-LLVY- AMC, Caja-LLR-AMC y Z-LLE-AMC, inhibición de diversas actividades catalíticas del proteasoma 20S). Un inhibidor puede actuar con inhibición competitiva, incompetitiva, o no competitiva. Un inhibidor puede unirse reversiblemente o irreversiblemente, y por lo tanto el término incluye compuestos que son sustratos suicidas de una enzima. Un inhibidor puede modificar uno o más sitios en o cerca del sitio activo de la enzima, o puede causar un cambio conformacional en cualquier otra parte en la enzima.

Como se usa en el presente documento, el término "péptido" incluye no solo enlace amida estándar con á-sustituyentes estándar, sino también peptidomiméticos utilizados comúnmente, otros enlaces no modificados, cadenas laterales no modificadas y modificaciones de cadena lateral, como se detalla más adelante.

30 Los términos "policíclico" o "policíclico" hacen referencia a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterocíclicos) en los que dos o más carbonos son comunes para dos anillos contiguos, por ejemplo, los anillos son "anillos condensados". Cada uno de los anillos del policiclo pueden estar sustituidos o insustituidos.

35 El término "prevención" está reconocido en la técnica y cuando se usa en relación a una afección, tal como una recurrencia local (por ejemplo, dolor), una enfermedad tal como cáncer, un complejo síndrome tal como un fallo renal o cualquier otra afección médica, se entiende bien en la técnica e incluye administración de una composición que reduce la frecuencia de, o retrasa la aparición de, síntomas de una afección médica en un sujeto en relación a un sujeto que no recibe la composición. Así, la prevención del cáncer incluye, por ejemplo, reducir el número de crecimientos cancerosos detectables en una población de pacientes que reciben un tratamiento profiláctico relativo a una población control no tratada, y/o retrasar la aparición de crecimientos cancerosos detectables en una población tratada frente a una población control no tratada, por ejemplo, por una cantidad estadística y/o clínicamente significativa. La prevención de una infección incluye, por ejemplo, reducir el número de diagnósticos de la infección en una población tratada frente a una población control no tratada, y/o retrasar la aparición de los síntomas de la infección en una población tratada frente a una población control no tratada. La prevención del dolor incluye, por ejemplo, reducir la magnitud de, o alternativamente retrasar, sensaciones de dolor experimentadas por sujetos en una población tratada frente a una población control no tratada.

50 El término "profármaco" comprende compuestos que, en condiciones fisiológicas, se convierten en agentes terapéuticamente activos. Un procedimiento común para elaborar un profármaco está incluyendo restos seleccionados que están hidrolizados en condiciones fisiológicas para revelar la molécula deseada. En otras realizaciones, el profármaco se convierte por una actividad enzimática del animal huésped.

55 El término tratamiento "profiláctico o terapéutico" está reconocido en la técnica e incluye administración al huésped de una o más de las composiciones sujeto. Si ello se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del animal huésped) entonces el tratamiento es profiláctico (es decir, ello protege el huésped contra el desarrollo de una enfermedad no deseada), mientras que si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico, (es decir, se desea para disminuir, mejorar, o estabilizar la afección no deseada existente o los efectos secundarios de la misma).

El término "proteasoma" según se usa en el presente documento se desea para incluir inmuno-proteasomas y

proteasomas constitutivos.

- El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del armazón. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que tal sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no sufre espontáneamente transformación tal como por transposición, ciclación, eliminación, etc. Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" se contempla para incluir también todos los sustituyentes admisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes admisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes admisibles pueden ser uno o más y el mismo o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Para los propósitos de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualesquiera sustituyentes admisibles de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes puede incluir, por ejemplo, un resto 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 alcóxido, 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 heterocíclico, un aralquilo, o un resto aromático o heteroaromático. Se entenderá por aquellos expertos en la técnica que los restos sustituidos en la cadena de hidrocarburos pueden estar sustituidos ellos mismos, si es apropiado.
- Una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto con respecto a al procedimiento sujeto de tratamiento, hace referencia a una cantidad del compuesto/de los compuestos en una preparación que, cuando se administra como parte de una pauta de dosificación deseada (para un mamífero, preferentemente un ser humano) alivia un síntoma, mejora una afección, o ralentiza la aparición de afecciones morbosas de acuerdo con estándares clínicamente aceptables para el trastorno o afección a tratarse o para el propósito cosmético, por ejemplo, a una proporción beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

El término "tioéter" se refiere a un grupo alquilo, según se define anteriormente, que tiene un resto de azufre unido a él. En realizaciones preferidas, el "tioéter" está representado por -S-alquilo. Los grupos tioéter representativos incluyen metiltio, etiltio y similares.

- Como se usa en el presente documento, el término "tratando" o "tratamiento" induce revertir, reducir, o detener los síntomas, signos clínicos y patología subyacente de una afección de manera que se mejore o establezca la afección de un sujeto.

Selectividad por proteasoma 20S

- Los inhibidores enzimáticos descritos en el presente documento son útiles en parte debido a que inhiben la acción del proteasoma 20S. Adicionalmente, a diferencia de otros inhibidores del proteasoma 20S, los compuestos descritos en el presente documento son altamente selectivos para el proteasoma 20S, con respecto a otras enzimas proteasas. Es decir, los compuestos actuales presentan selectividades para el proteasoma 20S por encima de otras proteasas tales como catepsinas, calpaínas, papaína, quimiotripsina, tripsina, tripeptidilpeptidasa II. Las selectividades de los inhibidores de enzimas para el proteasoma 20S son tales que a concentraciones por debajo de aproximadamente 50 μM , los inhibidores de enzimas muestran inhibición de la actividad catalítica del proteasoma 20S, mientras que no muestran inhibición de la actividad catalítica de otras proteasas tales como catepsinas, calpaínas, papaína, quimiotripsina, tripsina, tripeptidilpeptidasa II. En realizaciones preferidas, los inhibidores de enzimas muestran inhibición de la actividad catalítica del proteasoma 20S a concentraciones por debajo de aproximadamente 10 μM , mientras que no muestran inhibición de la actividad catalítica de otras proteasas a estas concentraciones. En realizaciones aún más preferidas, los inhibidores de enzimas muestran inhibición de la actividad catalítica del proteasoma 20S a concentraciones por debajo de aproximadamente 1 μM , mientras que no muestran inhibición de la actividad catalítica de otras proteasas a estas concentraciones. Los ensayos cinéticos de enzimas se describen en la Solicitud de los Estados Unidos de número de serie 09/569748, Ejemplo 2 y en Stein y col., Biochem. (1996), 35, 3899-3908.

Selectividad para Actividad Similar a Quimiotripsina

- Las realizaciones particulares de los compuestos de inhibición enzimática descritos en el presente documento son adicionalmente útiles debido a que pueden inhibir eficientemente y selectivamente la actividad similar a quimiotripsina del proteasoma 20S, según se compara con las actividades similares a tripsina y de PGPH. La actividad similar a quimiotripsina del proteasoma 20S se caracteriza por escisión de péptidos en la vecindad inmediata de residuos hidrófobos grandes. En particular, la actividad similar a quimiotripsina del proteasoma de hidrolasas Ntn se puede determinar por escisión de un sustrato estándar. Se conocen ejemplos de tales sustratos en la técnica. Por ejemplo, se puede usar un derivado de leucilvaliniltirosina. Los ensayos cinéticos de enzimas se describen en la Solicitud de los Estados Unidos de número de serie 09/569748, Ejemplo 2 y en Stein y col., Biochem. (1996), 35, 3899-3908.

Usos de Inhibidores Enzimáticos

Las consecuencias biológicas de la inhibición del proteasoma son numerosas. Al nivel celular, la acumulación de proteínas poliubiquitinadas, cambios morfológicos celulares y apoptosis se ha comunicado tras tratamiento de células con diversos inhibidores proteasómicos. La inhibición proteasómica se ha sugerido también como una posible estrategia terapéutica antitumoral. El hecho de que la epoxomicina se identificó inicialmente en un rastreo para compuestos antitumorales valida el proteasoma como un objetivo quimioterapéutico antitumoral. De acuerdo con ello, estos compuestos son útiles para tratar cáncer. La inhibición de proteasomas ha estado también asociada con inhibición de activación de NF-κB y estabilización de niveles de p53. Así, los compuestos de la invención se pueden usar también para inhibir activación de NF-κB y para estabilizar los niveles de p53 en el cultivo celular. Dado que NF-κB es un regulador clave de inflamación, es un objetivo atractivo para intervención terapéutica antiinflamatoria. Así, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de afecciones asociadas con inflamación crónica, incluyendo, pero no limitados a COPD, soriasis, bronquitis, enfisema y fibrosis cística.

Los compuestos revelados se pueden usar para tratar afecciones mediadas directamente por la función proteolítica del proteasoma tal como desgaste muscular, o mediadas indirectamente por medio de proteínas que se procesan por el proteasoma tales como NF-κB. El proteasoma participa en la eliminación rápida y en el procedimiento postraducciona de proteínas (por ejemplo, enzimas) implicadas en regulación celular (por ejemplo, ciclo celular, transcripción génica y rutas metabólicas), comunicación intercelular y la respuesta inmune (por ejemplo, presentación antigénica). Los ejemplos específicos discutidos más adelante incluyen proteína β -amiloide y proteínas reguladoras tales como ciclinas, TGF- β y factor de transcripción NF-κB. Otra realización de la invención se refiere a compuestos revelados en el presente documento para usar para el tratamiento de enfermedades y afecciones neurodegenerativas, incluyendo, pero no limitadas a, apoplejía, daño isquémico al sistema nervioso, traumatismo neural (por ejemplo, daño cerebral percusivo, daño 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-Barre y sus variantes, neuropatía axonal motora aguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y Síndrome de Fisher), complejo de demencia de VIH/SIDA, axonomía, neuropatía diabética, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, meningitis bacteriana, meningitis parasítica, meningitis fúngica y meningitis viral, encefalitis, demencia vascular, demencia multiinfarto, demencia de cuerpos de Lewy, demencia de lóbulo frontal tal como enfermedad de Pick, demencias subcorticales (tales como Huntington o parálisis supranuclear progresiva), síndromes de atrofia cortical focal (tales como afasia primaria), demencias de síndromes metabólicos (tales como hipotiroidismo crónico o deficiencia de B12) y demencias causadas 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. β -AP es un fragmento peptídico de 39 a 42 aminoácidos derivados de un precursor de proteína amiloide (APP). Se conocen al menos tres isoformas de APP (de 695, de 751, y de 770 aminoácidos). El ajuste alternativo de mRNA genera las isoformas; el procesamiento normal afecta a una parte de la secuencia β -AP, evitando por lo tanto la generación de β -AP. Se cree que el procesamiento de proteínas anormal por el proteasoma contribuye a la abundancia de β -AP en el cerebro con Alzheimer. La enzima de procesamiento de 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. y col., Fed. Eur. Biochem. Soc., (1992) 304: 57-60). La enzima de procesamiento de APP escinde en el enlace Gln¹⁵-Lys¹⁶; en la presencia de ión calcio, la enzima escinde también en el enlace Met¹-Asp¹ y los enlaces Asp¹-Ala² para liberar el dominio extracelular de β -AP.

Una realización, por lo tanto, se refiere a compuestos para usar en tratar enfermedad de Alzheimer, incluyendo administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto (por ejemplo, composición farmacéutica) revelada en el presente documento. Tal tratamiento incluye reducir la velocidad de la formación de placas de β -AP, reducir la velocidad de generación de β -AP y reducir los signos clínicos de enfermedad de Alzheimer.

Otras realizaciones de la invención se refieren a caquexia y a enfermedades de desgaste muscular. El proteasoma degrada muchas proteínas en hacer madurar a los reticulocitos y en hacer multiplicarse a los fibroblastos. En células desprovistas de insulina o suero, la proporción de proteólisis casi se dobla. La inhibición del proteasoma reduce la proteólisis, reduciendo por lo tanto la pérdida de las proteínas musculares como la carga de nitrógeno en riñones o hígado. Los inhibidores de la invención son útiles para tratar afecciones tales como cáncer, enfermedades infecciosas crónicas, fiebre, inactividad muscular (atrofia) y denervación, daño nervioso, ayuno, fallo renal asociado con acidosis, diabetes y fallo hepático. Véase, por ejemplo, Goldberg, Patente de los Estados Unidos N.º: 5,340,736. Las realizaciones de la invención comprenden por lo tanto compuestos para usar en reducir la velocidad de degradación proteica intracelular en una célula; reducir la velocidad de degradación proteica intracelular; reducir la velocidad de degradación de proteína p53 en una célula; e inhibir el crecimiento de cánceres relacionados con p53. Cada uno de estos usos incluye poner en contacto una célula (*in vivo* o *in vitro*, por ejemplo, un músculo en un sujeto) con una cantidad efectiva de un compuesto (por ejemplo, composición farmacéutica) revelado en el presente documento.

La fibrosis es la formación excesiva y persistente de tejido cicatricial resultante del crecimiento hiperproliferativo de fibroblastos y está asociada con activación de la ruta de señalización de TGF- β . La fibrosis implica deposición

extensa de matriz extracelular y puede ocurrir virtualmente dentro de cualquier tejido o a través de varios tejidos diferentes. Normalmente, el nivel de proteína de señalización intracelular (Smad) que activa transcripción de los genes objetivo tras estimulación de TGF- β está regulado por actividad del proteasoma (Xu y col., 2000). Sin embargo, la degradación acelerada de los componentes de señalización de TGF- β se ha observado en cánceres y otras afecciones hiperproliferativas. Así, ciertas realizaciones de la invención se refieren a compuestos para usar en tratar afecciones hiperproliferativas tales como retinopatía diabética, degeneración macular, nefropatía diabética, glomerulosclerosis, nefropatía de IgA, cirrosis, atresia biliar, fallo cardíaco congénito, escleroderma, fibrosis inducida por radiación y fibrosis pulmonar (fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad vascular de colágeno, sarcoidosis, enfermedades pulmonares intersticiales y trastornos pulmonares extrínsecos). El tratamiento de las víctimas de quemaduras se entorpece a menudo por fibrosis, así, una realización adicional de la invención es la administración tópica y sistémica de los inhibidores para tratar quemaduras. El cierre de heridas está asociado a menudo con cicatrices desfigurantes, que pueden evitarse por inhibición de fibrosis. Así, en ciertas realizaciones, la invención se refiere a compuestos para usar en la prevención o en la reducción de la formación de cicatrices.

Otra proteína procesada por el proteasoma es NF- κ B, un miembro de la familia de proteínas Rel. La familia Rel de proteínas activadoras transcripcionales se puede dividir en dos grupos. El primer grupo requiere procesamiento proteolítico, e incluye p50 (NF- κ B1, 105 kDa) y p52 (NF- κ 2, 100 kDa). El segundo grupo no requiere procesamiento proteolítico, e incluye p65 (RelA, Rel (c-Rel) y RelB). Tanto homo- como heterodímeros se pueden formar por miembros de la familia Rel; NF- κ B, por ejemplo, es un heterodímero ap50-p65. Después de la fosforilación y la ubiquitinación de I κ B y p105, las dos proteínas se degradan y se procesan, respectivamente, para producir NF- κ B activa que se transloca del citoplasma al núcleo. La p105 ubiquitinada se procesa también por proteasomas purificados (Palombella y col., Cell (1994) 78: 773-785). La NF- κ B activa forma un complejo potenciador estereoespecífico con otros activadores transcripcionales y, por ejemplo, HMG I (Y), que induce expresión selectiva de un gen particular.

NF- κ B regula genes implicados en la respuesta inmune e inflamatoria y en eventos mitóticos. Por ejemplo, se requiere NF- κ B para la expresión del gen κ de cadena ligera de inmunoglobulinas, del gen de la cadena λ del receptor IL-2, del gen del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y de un número de genes de citocinas que codifican, por ejemplo, IL-2, IL-6, factor estimulador de colonias de granulocitos e IFN- β (Palombella y col., Cell (1994) 78: 773-785). Algunas realizaciones de la invención incluyen compuestos para usar en afectar el nivel de expresión de IL-2, MHC-I, IL-6, TNF- α , IFN- β o cualquiera de las otras proteínas mencionadas anteriormente, incluyendo cada uso administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento. Los complejos que incluyen p50 son mediadores rápidos de respuestas inflamatorias e inmunes agudas (Thanos, D. y Maniatis, T., Cell (1995) 80: 529-532).

NF- κ B también participa en la expresión de los genes de adhesión celular que codifican E-selectina, P-selectina, ICAM y VCAM-1 (Collins, T., Lab. Invest. (1993) 68: 499-508). Una realización de la invención se refiere a compuestos para usar en inhibición de adhesión celular (por ejemplo, de adhesión celular mediada por E-selectina, P-selectina, ICAM, o VCAM-1), incluyendo poner en contacto una célula con (o administrar a un sujeto) una cantidad efectiva de un compuesto (o una composición farmacéutica) revelado en el presente documento.

La isquemia y el daño por reperfusión dará como resultado una hipoxia, una afección en la que hay una deficiencia de oxígeno que alcanza los tejidos del cuerpo. Esta afección causa degradación incrementada de I κ B, dando como resultado por lo tanto la activación de NF- κ B (Koong y col., 1994). Se ha demostrado que la gravedad del daño que resulta en hipoxia se puede reducir con la administración de un inhibidor de proteasoma (Gao y col., 2000; Bao y col., 2001; Pye y col., 2003). Por lo tanto, ciertas realizaciones de la invención se refieren a compuestos para usar en tratar una afección isquémica o un daño por reperfusión que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto revelado en la presente invención. Ejemplos de tales afecciones o daños incluyen, pero no se limitan a, síndrome coronario agudo (placas vulnerables), enfermedad arterial oclusiva (oclusiones cardíacas, cerebrales, arteriales periféricas y vasculares), aterosclerosis (esclerosis coronaria, enfermedad arterial coronaria), infartos, fallo cardíaco, pancreatitis, hipertrofia miocárdica, estenosis y reestenosis.

NF- κ B también se añade específicamente al promotor/potenciador del VIH. Cuando se comparó con la Nef de mac239, la proteína reguladora Nef del VIH de pblj 4 difiere en dos aminoácidos en la región con unión a proteína quinasa control. Se cree que la proteína quinasa señala la fosforilación de I κ B, activando la degradación de I κ B a través de la ruta de ubiquitina-proteasoma. Después de la degradación, NF- κ B se libera dentro del núcleo, potenciando así la transcripción del VIH (Cohen, J., Science, (1995) 267: 960). Dos realizaciones de la invención son compuestos para usar en inhibir o reducir infección de VIH en un sujeto y para usar en disminuir el nivel de expresión de genes virales, incluyendo cada uso administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento.

La sobreproducción de citocinas inducidas por lipopolisacáridos (LPS) tales como TNF α se considera que es central para los procedimientos asociados con choque séptico. Además, se acepta generalmente que la primera etapa en la activación de células por LPS es la unión de LPS a receptores específicos de membrana. Las subunidades α - y β del complejo del proteasoma 20S se han identificado como proteínas de unión a LPS, sugiriendo que la transducción de señales inducida por LPS puede ser un objetivo terapéutico importante en el tratamiento de la prevención de sepsis

(Qureshi, N. y col., J. Immun. (2003) 171: 1515-1525). Por lo tanto, en ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar para la inhibición de TNF α para evitar y/o tratar choque séptico.

5 La proteólisis intracelular genera péptidos pequeños para presentación a linfocitos T para inducir respuestas inmunes mediadas por MHC de clase I. El sistema inmune rastrea en busca de células autólogas que estén infectadas víricamente o que hayan sufrido transformación oncogénica. Una realización se refiere a compuestos para usar en inhibir presentación de antígenos en una célula, incluyendo exponer la célula a un compuesto descrito en el presente documento. Un compuesto de la invención se puede usar para tratar afecciones relacionadas con el sistema inmune tales como alergia, asma, rechazo de órganos/tejidos (enfermedad injerto frente a hospedador) y enfermedades autoinmunes, incluyendo, pero no limitadas a, lupus, artritis reumatoide, soriasis, esclerosis múltiple y enfermedades inflamatorias del intestino (tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn). Así, una realización adicional es un compuesto para usar en suprimir el sistema inmune de un sujeto (por ejemplo, inhibir rechazo de trasplante, alergias, enfermedades autoinmunes y asma), incluyendo administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento.

10 Otra realización adicional es un procedimiento para alterar el repertorio de péptidos antigénicos producidos por el proteasoma u otros Ntn con actividad multicatalítica. Por ejemplo, si la actividad de PGPH del proteasoma 20S se inhibe selectivamente, se producirá un grupo diferente de péptidos antigénicos por el proteasoma y se presentará en moléculas de MHC sobre la superficie de las células que se producirían y se presentarían bien sin ninguna inhibición enzimática, o bien con, por ejemplo, la inhibición selectiva de actividad similar a quimiotripsina del proteasoma.

20 Ciertos inhibidores del proteasoma bloquean tanto degradación como procesamiento de NF- κ B ubiquitinada *in vitro* e *in vivo*. Los inhibidores de proteasoma también bloquean la degradación de I κ B- α y la activación de NF- κ B (Palombella, y col. Cell (1994) 78: 773-785; y Traenckner, y col., EMBO J. (1994) 13: 5433-5441). Una realización de la invención es un compuesto para usar en inhibir degradación de I κ B- α , incluyendo poner en contacto la célula con un compuesto descrito en el presente documento. Una realización adicional es un compuesto para usar en reducir el contenido celular de NF- κ B en una célula, músculo, órgano, o sujeto, incluyendo poner en contacto la célula, músculo, órgano, o sujeto con un compuesto descrito en el presente documento.

Otros factores de transcripción eucariotas que requieren procesamiento proteolítico incluyen el factor de transcripción general TFIIA, la proteína accesoria del virus herpes simplex (factor celular del huésped), proteína de factor 2 regulador de IFN inducible por virus y la proteína 1 de unión a elemento regulador de esteroides unida a membrana.

30 Otras realizaciones de la invención son compuestos para usar en afectar ciclos celulares eucariotas dependientes de ciclina, incluyendo exponer una célula (*in vitro* o *in vivo*) a un compuesto descrito en el presente documento. Las ciclinas son proteínas implicadas en el control de ciclo celular. El proteasoma participa en la degradación de las ciclinas. Los ejemplos de ciclinas incluyen células mitóticas, ciclinas G1 y ciclina B. La degradación de ciclinas permite a una célula salir de una fase del ciclo celular (por ejemplo, mitosis) y entrar en otra (por ejemplo, división). Se cree que todas las ciclinas están asociadas con proteína quinasa p34^{sup.cdc2} o con quinasas relacionadas. La señal que señala como objetivo de proteólisis se localiza en los aminoácidos 42-RAALGNISEN-50 (caja de destrucción). Hay evidencia de que la forma cíclica que se convierte en una forma vulnerable a una ubiquitina ligasa o a una ligasa específica de ciclina se activa durante la mitosis (Ciechanover, A., Cell, (1994) 79: 13-21). La inhibición del proteasoma inhibe la degradación de ciclina y por lo tanto inhibe la proliferación celular, por ejemplo, en cánceres relacionados con ciclina (Kumatori y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. (1990) 87: 7071-7075). Una realización de la invención es un compuesto para usar en tratar una enfermedad proliferativa en un sujeto (por ejemplo, cáncer, soriasis, o reestenosis), incluyendo administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto revelado en el presente documento. La invención comprende también un compuesto para usar en tratar inflamación relacionada con ciclina en un sujeto, incluyendo administrar una cantidad terapéuticamente efectiva o un compuesto descrito en el presente documento.

45 Son realizaciones adicionales compuestos para usar en afectar la regulación dependiente de proteasomas de oncoproteínas y procedimientos de tratar o inhibir crecimiento de cáncer, incluyendo cada uso exponer una célula (*in vivo*, por ejemplo, en un sujeto, o *in vitro*) a un compuesto descrito en el presente documento. Las proteínas E6 derivadas de HPV-16 y de HPV-18 estimulan conjugación dependiente de ATP y ubiquitina y degradación de p53 en lisados de reticulocitos en bruto. El oncogén recesivo p53 ha estado mostrando acumularse a la temperatura no admisible en una línea celular con una E1 termolábil mutada. Los niveles elevados de p53 pueden conducir a apoptosis. Ejemplos de proto-oncoproteínas degradadas por el sistema de ubiquitina incluyen c-Mos, c-Fos y c-Jun. Una realización es un compuesto para usar en tratar apoptosis relacionada con p53; incluyendo administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento.

55 En otra realización, los compuestos revelados son útiles para el tratamiento de una infección parasitaria, tal como infecciones causadas por protozoos parásitos. El proteasoma de estos parásitos se considera que implica principalmente diferenciación celular y actividades de replicación (Paugam y col., Trends Parasitol. 2003, 19(2): 55-59). Además, las especies de entamoeba han mostrado perder capacidad de enquistamiento cuando se exponen a inhibidores de proteasoma (Gonzales, y col., Arch. Med. Res. 1997, 28, N.º de Memoria Descriptiva: 139-140). En ciertas realizaciones tales, los compuestos revelados son útiles para el tratamiento de infecciones parasitarias en

seres humanos causadas por un protozoo parásito seleccionado de *Plasmodium* spp. (incluyendo *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*, que causan malaria), *Trypanosoma* spp. (incluyendo *T. cruzi*, que causa enfermedad de Chagas y *T. brucei* que causa enfermedad del sueño africana), *Leishmania* spp. (incluyendo *L. amazonensis*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. mexicana*, etc.), *Pneumocystis carinii* (un protozoo conocido por causar neumonía en
 5 pacientes de SIDA y otros pacientes inmunodeprimidos), *Toxoplasma gondii*, *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba invadens* y *Giardia lamblia*. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos son útiles para el tratamiento de infecciones parasitaria en animales y ganado causadas por un protozoo parásito seleccionado de *Plasmodium* hermani, *Cryptosporidium* spp., *Echinococcus granulosus*, *Eimeria tenella*, *Sarcocystis neurona* y *Neurospora crassa*. Otros compuestos útiles como los inhibidores de proteasoma en el tratamiento de enfermedades parasíticas se describen en el documento WO 98/10779.

En ciertas realizaciones, los compuestos revelados inhiben la actividad del proteasoma irreversiblemente en un parásito. Tal inhibición irreversible se ha mostrado que induce cierre en actividad enzimática sin recuperación en glóbulos rojos y glóbulos blancos. En ciertas realizaciones tales, la semivida larga de las células sanguíneas puede proporcionar protección con respecto a la terapia contra exposiciones recurrentes a parásitos. En ciertas
 15 realizaciones, la semivida larga de células sanguíneas puede proporcionar protección prolongada en relación con la quimiopprofilaxis frente a infección futura.

Se ha demostrado también que los inhibidores que se unen al proteasoma 20S estimulan la formación de hueso en cultivos de órganos óseos. Además, cuando tales inhibidores se han administrado sistémicamente a ratones, ciertos inhibidores de proteasomas incrementaron el volumen de los huesos y la formación de hueso por encima del 70% (Garrett, I. R. y col., *J. Clin. Invest.* (2003) 111: 1771-1782), sugiriendo por lo tanto que la maquinaria de ubiquitina-proteasoma regula la diferenciación de osteoblastos y la formación de hueso. Por lo tanto, los compuestos descritos pueden ser útiles en el tratamiento y/o en la prevención de enfermedades asociadas con pérdida de hueso, tales como osteoporosis.

El tejido óseo es una fuente excelente de factores que tienen capacidad para estimular células óseas. Así, los extractos de tejido óseo bovino contendrán no sólo proteínas estructurales que son responsables de mantener la integridad estructural del hueso, sino además los factores de crecimiento del hueso biológicamente activos que pueden estimular a las células óseas a proliferar. Entre estos últimos factores está una familia de proteínas recientemente descubierta llamada proteínas morfogenéticas óseas (BMP). Todos estos factores de crecimiento tienen efectos en otros tipos de células, así como en células óseas, incluyendo Hardy, M. H., y col., *Trans Genet* (1992) 8: 55-61 describe evidencia de que las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), se expresan diferencialmente en los folículos pilosos durante el desarrollo. Harris, S. E., y col., *J Bone Miner Res* (1994) 9: 855-863 describe los efectos de TGF- β en expresión de BMP-2 y otras sustancias en células óseas. La expresión de BMP-2 en folículos maduros también tiene lugar durante la maduración y después del periodo de proliferación celular (Hardy, y col. (1992) *supra*). Así, los compuestos de la invención pueden ser útiles también para estimulación del crecimiento de
 25 células del folículo piloso.

Finalmente, los compuestos revelados son útiles también como agentes diagnósticos (por ejemplo, en kit diagnósticos o para usar en laboratorios clínicos) para rastrear para proteínas (por ejemplo, enzimas, factores de transcripción) procesados por hidrolasas Ntn, incluyendo el proteasoma. Los compuestos revelados son también útiles como agentes de investigación para unir específicamente la subunidad X/MB1 o la cadena α y para inhibir las actividades proteolíticas asociadas con ello. Por ejemplo, la actividad de (y los inhibidores específicos de) otras subunidades del proteasoma se pueden determinar.

La mayoría de las proteínas celulares se someten a procesamiento proteolítico durante maduración o activación. Los inhibidores enzimáticos revelados en el presente documento se pueden usar para determinar si un proceso o rendimiento celular, de desarrollo o fisiológico está regulado por la actividad proteolítica de una hidrolasa Ntn particular. Un procedimiento tal incluye obtener un organismo, una preparación celular intacta, o un extracto celular; exponer el organismo, la preparación celular, o el extracto celular a un compuesto revelado en el presente documento; exponer el organismo, la preparación celular, o el extracto celular expuestos al compuesto a una señal, y realizar seguimiento del proceso o del rendimiento. La alta selectividad de los compuestos revelados en el presente documento permite la eliminación rápida y segura de la Ntn (por ejemplo, el proteasoma 20S) en un proceso celular, de desarrollo, o fisiológico dado.

Administración

Los compuestos preparados como se describe en el presente documento se pueden administrar en diversas formas, dependiendo del trastorno a tratarse y de la edad, condición y peso corporal del paciente, como se conoce bien en la técnica. Por ejemplo, donde los compuestos están para administrarse oralmente, se pueden formular como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y jarabes; o para administración parenteral, pueden formularse como inyecciones (intravenosa, intramuscular, o subcutáneas), preparaciones de infusión gota a gota, o supositorios. Para aplicación por la vía de la membrana mucosa oftálmica, se pueden formular como gotas para los ojos o pomadas para los ojos. Estas formulaciones se pueden preparar por medios convencionales, y si se desea, el ingrediente activo se puede mezclar con cualquier aditivo o excipiente convencional, tal como un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un correctivo, un agente solubilizante, una ayuda de suspensión, un agente
 55 60

emulsionante, un agente de revestimiento, 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 gravedad de la lesión a tratarse o prevenirse, la vía de administración y la forma del fármaco, en general, se recomienda una dosificación diaria desde 0,01 hasta 2000 mg del compuesto para un paciente humano adulto y esto puede administrarse en una
 5 dosis única o en dosis divididas. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una forma farmacéutica individual será generalmente aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico.

El tiempo preciso de administración y/o la cantidad de la composición que proporcionará los resultados más efectivos en términos de eficacia o tratamiento en una paciente dado dependerá de la actividad, las propiedades
 10 farmacocinéticas, y la biodisponibilidad de un compuesto particular, la afección fisiológica del paciente (incluyendo edad, sexo, tipo y fase de enfermedad, condición física general, responsividad a una dosis dada y tipo de medicación), vía de administración, etc. Sin embargo, las directrices anteriores se pueden usar como la base para el ajuste del tratamiento, por ejemplo, para determinar el tiempo óptimo y/o la cantidad de administración, que no requerirán más que experimentación de rutina consistente en realizar seguimiento del sujeto y ajustar la dosificación
 15 y/o la distribución temporal.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas farmacéuticas que son, según el juicio médico cabal, adecuados para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, que corresponden a una relación razonable entre beneficio y riesgo.

La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento significa un material, composición, o vehículo farmacéuticamente aceptable, tales como una carga sólida o líquida, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante. Cada vehículo puede ser "aceptable" en el sentido de que es compatible con los
 20 otros ingredientes y no dañino 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 ciclodextrina sustituida o insustituida; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) goma de tragacanto pulverizada; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, 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 acetato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes de tamponación, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógeno, (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 ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son no pirógenas, es decir, no inducen
 25 elevaciones de temperatura significativas cuando se administran a un paciente.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos relativamente no tóxicas del inhibidor/de los inhibidores. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales del inhibidor/de los inhibidores, o haciendo reaccionar por separado un inhibidor purificado/inhibidores purificados en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando
 40 la sal así formada. Las 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 las sales de aminoácidos y similares. (Véase, por ejemplo, Berge y col. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19.)

En otros casos, los inhibidores útiles en la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácido y, así, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas del inhibidor/de los inhibidores. Estas sales pueden prepararse asimismo *in situ* durante el aislamiento y purificación finales del inhibidor/de los inhibidores, o haciendo reaccionar por separado el/los inhibidor(es) purificado(s) en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de una catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoniaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilanolamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares (véase, por ejemplo, Berge y col., supra).

Agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como sulfato de lauril sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, condimentantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar presentes en las composiciones.

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
 60

butilado (BHT), lecitina, gallato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido nítrico, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

5 Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden estar en la forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas (usando una base condimentada, usualmente sacarosa y goma arábiga o goma de tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una matriz inerte, tal como gelatina o glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o como enjuagues bucales, y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un inhibidor/de inhibidores como un ingrediente activo. Una composición puede administrarse también como una inyección intravenosa rápida, un electuario, o una pasta.

10 En las formas farmacéuticas sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), los ingredientes activos se mezclan con uno o más vehiculos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o expansores, 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 almidón de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; (5) agentes de solución retardante, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol acetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como arcilla de caolín y arcilla de bentonina; (9) lubricantes, tales como un talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden comprender también agentes tamponantes. Se pueden emplear también composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de peso molecular alto y similares.

25 Un comprimido se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados pueden prepararse usando aglutinante (por ejemplo gelatina o hidroxipropilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato de sodio almidón o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en un máquina adecuada una mezcla del inhibidor/de los inhibidores pulverizado(s) humedecida con un diluyente líquido inerte.

35 Los comprimidos, y otras formas farmacéuticas sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos, pueden opcionalmente evaluarse o prepararse con revestimientos y cáscaras, tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden formularse también tal como para proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente activo de las mismas usando, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa en proporciones variantes para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas, y/o microsferas. Pueden esterilizarse por, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o en algunos otros medios inyectables estériles inmediatamente antes de usar. Estas composiciones pueden contener opcionalmente agentes opacificadores y pueden ser también de una composición que libera ingrediente(s) activo(s) sólo, o preferencialmente, en una cierta parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo puede estar también en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

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

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

55 Las suspensiones, además del/de los inhibidor(es) activo(s) pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes etoxilados de isoestearilo, ésteres de polioxietileno sorbitol y de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

Las formulaciones para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más inhibidor(es) con uno o más excipientes o vehiculos no irritantes adecuados que

comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorios o un salicilato, que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y que, por lo tanto, se fundirá en el recto o en la cavidad vaginal y liberará el agente activo.

5 Las formulaciones que son adecuadas para administración vaginal también incluyen formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o pulverizadores que contienen tales vehículos como se conocen en la técnica para ser apropiadas.

10 Las formas farmacéuticas tópica o transdérmica de un inhibidor/de inhibidores incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El componente activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservantes, tampones o propulsores que puedan requerirse.

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

15 Los polvos y las pulverizaciones pueden contener, además de inhibidor(es), excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamina, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos insustituídos volátiles, tales como butano y propano.

20 El/los inhibidor(es) pueden administrarse alternativamente por aerosol. Esto se logra preparando un aerosol acuoso, una preparación liposómica, o partículas sólidas o líquidas que contengan la composición. Se puede usar una suspensión no acuosa (por ejemplo, propulsor de fluorocarbono). Los nebulizadores sónicos se prefieren porque minimizan la exposición del agente a cizallamiento, que puede resultar en degradación del compuesto.

25 De ordinario, un aerosol acuoso se hace formulando una solución o suspensión acuosa del agente conjuntamente con vehículos y estabilizadores farmacéuticamente aceptables convencionales. Los vehículos y estabilizadores varían con los requerimientos de la composición particular, pero incluyen típicamente tensioactivos no iónicos (Tweens, Plurónicos, ésteres de sorbitán, lecitina, Cremóforos), codisolventes farmacéuticamente aceptables tales como polietilenglicol, proteínas inocuas como seroalbúmina, ácido oleico, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares, o alcoholes de azúcares. Los aerosoles se preparan generalmente a partir de soluciones isotónicas.

30 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar el suministro controlado de un inhibidor/de inhibidores al cuerpo. Tales formas farmacéuticas se pueden elaborar disolviendo o dispersando el agente en el medio apropiado. Los potenciadores de absorción pueden usarse también para incrementar el flujo del inhibidor/de los inhibidores a través de la piel. La velocidad de tal flujo puede controlarse bien proporcionando una membrana que controla velocidad o bien dispersando el/los inhibidor(es) en una matriz o gel poliméricos.

35 Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más inhibidor(es) en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usar, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes de suspensión o agentes espesantes.

40 Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención 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. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, por el uso de materiales de revestimiento, tales como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso
45 de dispersiones, y por el uso de tensioactivos.

50 Estas composiciones pueden contener también coadyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar por la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. Puede ser también deseable incluir agentes que ajusten la tonicidad, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede originarse por la inclusión de agentes que retardan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

55 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de inyección subcutánea o intramuscular. Por ejemplo, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo aceitoso.

Las formas de liberación lenta inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas de inhibidor(es) en

5 polímeros biodegradables tales como poliláctida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco frente a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del fármaco se puede controlar. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de reserva se pueden preparar también atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con el tejido corporal.

Las preparaciones de agentes pueden darse oralmente, parenteralmente, tópicamente o rectalmente. Se dan, por supuesto, mediante formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en comprimidos o en forma de cápsulas, por inyección, inhalación, loción de ojos, pomada, supositorio, infusión; tópicamente por loción o por pomada; y rectalmente por supositorios. Se prefiere la administración oral.

10 Las frases "administración parenteral" y "administrar parenteralmente" como se usan en el presente documento quieren decir modos de administración distintos de la administración enteral y de la administración tópica, usualmente por inyección, e incluyen, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradermal, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal e infusión.

15 Las frases "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente" como se usan en el presente documento quieren decir la administración de un ligando, fármaco u otro material distinto directamente dentro del sistema nervioso central, tal que entra en el sistema del paciente y así se somete a metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

20 Este inhibidor/estos inhibidores se pueden administrar a seres humanos y a otros animales por terapia por cualquier vía adecuada de administración, incluyendo oralmente, nasalmente, como por, por ejemplo, un pulverizador, rectalmente, intravaginalmente, parenteralmente, intracisternalmente y tópicamente, como por polvos, pomadas o gotas, incluyendo bucalmente y sublingualmente.

25 Independientemente de la vía de administración seleccionada, el/los inhibidor(es), que se puede(n) usar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables por procedimientos convencionales para aquellos expertos en la técnica.

30 Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden variar tal como para obtener una cantidad del ingrediente activo que es efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, una composición particular y un modo de administración particular, sin ser tóxica para el paciente.

35 La concentración de un compuesto revelado en una mezcla farmacéuticamente aceptable variará dependiendo de varios factores, incluyendo la dosificación del compuesto a administrarse, las características farmacocinéticas del/de los compuesto(s) empleado(s) y la vía de administración. En general, las composiciones de esta invención pueden proporcionarse en una solución acuosa que contiene aproximadamente 0,1-10% p/v de un compuesto descrito en el presente documento, entre otras sustancias, para administración parenteral. Los intervalos de dosificación típicos son de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, dados en 1-4 dosis divididas. Cada una de las dosis divididas puede contener el mismo o diferentes compuestos de la invención. La dosificación será una cantidad efectiva dependiendo de varios factores incluyendo la salud general de un paciente, y la formulación y la vía de administración del/de los compuesto(s) deseado(s).

40 Otro aspecto de la invención proporciona una terapia conjunta en la que uno o más agentes terapéuticos se administran con el inhibidor de proteasoma. Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse mediante la dosificación simultánea, secuencial, o separada de los componentes individuales del tratamiento.

En ciertas realizaciones, se administra conjuntamente un compuesto de la invención con uno o más inhibidor(es) de proteasoma distinto(s).

45 En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención se administra conjuntamente con un producto quimioterapéutico. Los productos quimioterapéuticos adecuados pueden incluir, productos naturales tales como alcaloides de vinca (es decir, vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epidipodofilotoxinas (es decir etopósido, tenipósido), antibióticos (dactinomicina (actinomicina D) daunorrubicina, doxorrubicina e idarrubicina), antraciclina, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente L-asparagina y priva de ella a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas de nitrógeno (mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etilenoiminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), sulfonatos de alquilo (busulfán), nitrosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenos-dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (fluorouracilo, floxuridina y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (mercaptapurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodeoxiadenosina); inhibidores de aromatasa (anastrozol, exemestano y letrozol); y complejos de coordinación con platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida; inhibidores de deacetilasa de histonas (HDAC) (trichostatina,

butirato de sodio, apicidán, anilida de suberoílo ácido hidroámico); hormonas (es decir, estrógeno) y agonistas de hormonas tales como agonistas de hormona de liberación de hormona luteinizante (LHRH) (goserelina, leuprolida y triptorelina). Otros agentes quimioterapéuticos pueden incluir mecloretamina, camptotecina, ifosfamida, tamoxifeno, raloxifeno, gemcitabina, navelbina, o cualquier análogo o derivado variante de los precedentes.

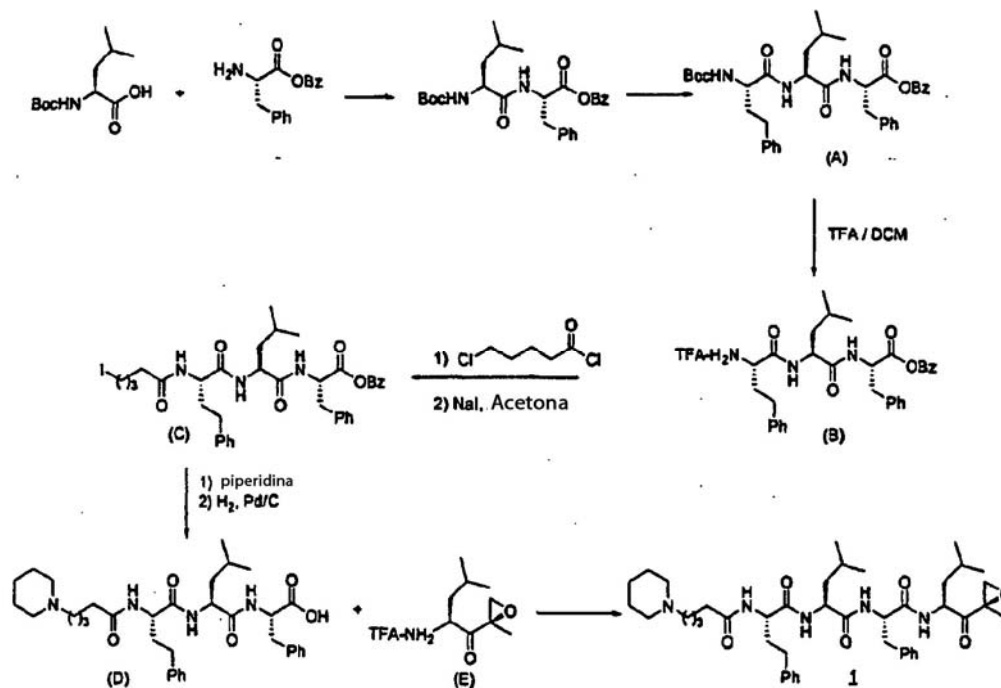
- 5 En ciertas realizaciones, se administra conjuntamente un compuesto de la invención con una citocina. Las citocinas incluyen, pero no se limitan a, Interferón- α , - β y - γ , Interleucinas 1-8, 10 y 12, factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (GM-CSF), TNF- α y - β y TGF- β .

- En ciertas realizaciones, se administra conjuntamente un compuesto de la invención con un esteroide. Los esteroides adecuados pueden incluir así, pero no se limitan a, 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, clorprednisona, clobetasol, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difuprednato, enoxolona, fluazacort, flucoronida, flumetasona, flunisolida, acetona de fluocinolona, fluocinonida, butilo de fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednido, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbo, prednisolona, 25-dietilaminoacetato de prednisolona, fosfato de prednisolona sodio, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetona de triamcinolona, benetonida de triamcinolona, hexacetonida de triamcinolona y sales y/o derivados de los mismos.

- En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención se administra conjuntamente con un agente inmunoterapéutico. Agentes inmunoterapéuticos adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, moduladores MDR (verapamilo, valsopodar, biricodar, tariquidar, laniquidar), ciclosporina, talidomida y anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales pueden estar bien al desnudo o bien conjugados tal como rituximab, tositumomab, alemtuzumab, epratuzumab, ibritumomab tiuxetano, gemtuzumab, ozogamicina, bevacizumab, cetuximab, erlotinib y trastuzumab.

25 Ejemplificación

Esquema 1: Síntesis de Ejemplo 1 (Referencia)



30 Síntesis de (A)

A una solución de N-Boc leucina (19,81 g, 85,67 mmol, 1,0 eq.) y éster bencílico de fenilalanina (25,0 g, 85,67 mmol, 1,0 eq.) en 900 ml de MeCN se añadió DIEA (44,29 g, 60 ml, 342,68 mmol, 4,0 eq.) y la mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A esta mezcla se añadió HOBT (18,52 g, 137,08 mmol, 1,6 eq) seguido por PyBOP (71,33 g,

137,08 mmol, 1,6 eq) que se añadió en varias partes durante cinco minutos. La reacción se situó bajo una atmósfera de argón y se agitó durante toda una noche. Los productos volátiles se eliminaron a presión reducida y el material que quedó se llevó en 500 ml de EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado, H₂O y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El MgSO₄ se retiró por filtración y los productos volátiles se retiraron a presión reducida. A una solución enfriada a 0°C de TFA al 70%/DCM (150 ml) se añadió BocNHLeuPheOBz (25,0 g, 53,35 mmol, 1,0 eq.). La solución se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas tiempo al que la mezcla se concentró y se situó a alta presión durante 2 horas dando la sal de TFA de la amina dipeptídica. Al aceite resultante se añadió BocNHhPheCO₂H (14,68 g, 53,35 mmol, 1,0 eq.), 550 ml de MeCN y DIEA (27,58 g, 37,2 ml, 213,4 mmol, 4,0 eq.) y la mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A la mezcla enfriada se añadió HOBt (11,53 g, 85,36 mmol, 1,6 eq) seguido por PyBOP (44,42 g, 85,36 mmol, 1,6 eq) que se añadió en varias partes durante cinco minutos. La reacción se puso bajo argón y se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda una noche tiempo al que se hubo formado un precipitado blanco. La mezcla de reacción se enfrió y los sólidos se recogieron y después se lavaron con MeCN frío dando (A) (24,86 g).

Síntesis de (B)

El intermedio (A) (23,0 mmol, 14,5 g) se mezcló con TFA/DCM (al 80%) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora tiempo al que la mezcla se concentró y se situó a alto vacío durante 2 horas dando (B)

Síntesis de (C)

A una solución de (B) (1,6 mmol, 1 eq.) en MeCN (100 ml) se añadió cloruro de 5-clorovalerilo (1,9 mmol, 0,24 ml, 1,2 eq.) y DIEA (6,4 mmol, 1,2 ml, 4 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche y después se concentró dando un sólido. El sólido se recogió y se lavó con éter dando el cloruro de alquilo. A una solución del cloruro de alquilo (0,21 mmol, 0,134 g) en acetona seca (100 ml) se añadió NaI (2,5 mmol, 0,387 g) y la reacción se sometió a reflujo durante toda una noche. La mezcla de reacción se concentró después a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El MgSO₄ se retiró por filtración y los productos volátiles se retiraron a presión reducida dando (C).

Síntesis de (D)

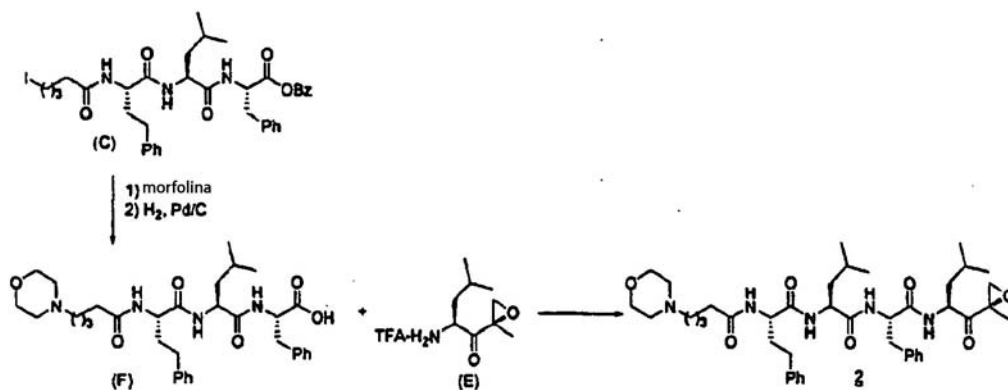
A una solución de (C) (0,040 mmol, 30,0 mg) en THF (2 ml) se añadió piperidina (0,048 mmol, 5,0 mg) y DIEA (0,040 mmol, 0,5 mg). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, los contenidos se concentraron y disolvieron en EtOAc, se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El MgSO₄ se eliminó por filtración y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida. El éster en bruto se disolvió en EtOAc 1:1/MeOH (10 ml), se añadió Pd al 5%/C (30,0 mg) y la mezcla se puso bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La reacción se filtró a través de Celite y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida proporcionando (D) (11,0 mg).

Síntesis de Compuesto I

A una solución agitada de (E) [véase: Bioorg. Med Chem. Lett, 1999, 9, 2283-2288] (0,098 mmol, 5,2 eq.) en DMF (3 ml) se añadió (D) (0,019 mmol, 0,014 g, 1 eq.), DIEA (0,50 mmol, 88 μ l, 20 eq.) y HOBt (0,20 mmol, 0,0272 g, 10,5 eq.). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y PyBOP (0,20 mmol, 0,105 g, 10,5 eq.) se añadió en varias partes. La mezcla se agitó después a 5°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante toda una noche. La reacción se diluyó después con NaCl saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto 1 (5,1 mg). Cl₅₀ de CT-L de 20S < 50 nM, Cl₅₀ de CT-L basada en células < 50 nM.

Esquema 2: Síntesis de Ejemplo 2 (Referencia)

40

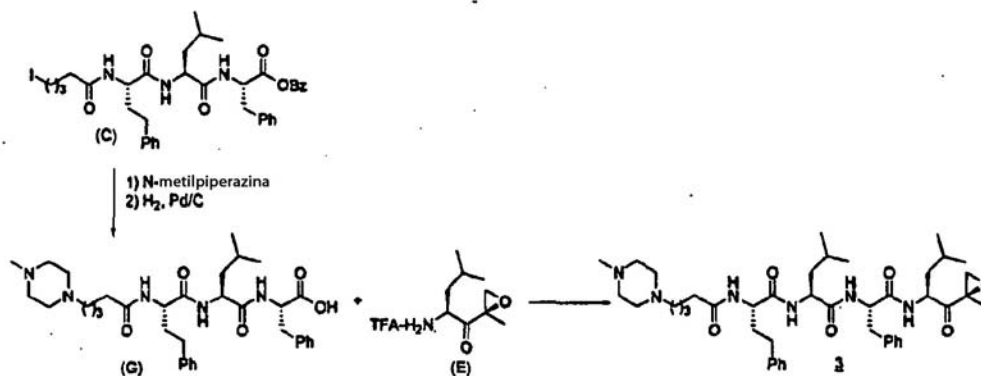


Síntesis de (F)

A una solución de (C) (0,040 mmol, 0,030 g) en THF (2 ml) se añadió morfolina (0,050 mmol, 5,0 mg) y DIEA (0,040 mmol, 0,5 mg). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, los contenidos se concentraron y disolvieron en EtOAc, se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El MgSO₄ se eliminó por filtración y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida. El éster en bruto se disolvió en EtOAc 1:1/MeOH (10 ml), se añadió Pd al 5%/C (30,0 mg) y la mezcla se puso bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La reacción se filtró a través de Celite y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida proporcionando (F) (19,0 mg).

Síntesis de Compuesto 2

A una solución agitada de (E) [véase: Bioorg. Med Chem. Lett, 1999, 9, 2283-2288] (0,098 mmol, 3,2 eq.) en DMF (3 ml) se añadió (D) (0,030 mmol, 0,018 g, 1 eq.), DIEA (0,50 mmol, 88 μ l, 17 eq.) y HOBT (0,20 mmol, 27,2 mg, 6,7 eq.). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y PyBOP (0,20 mmol, 0,105 g, 6,7 eq.) se añadió en varias partes. La mezcla se agitó después a 5°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante toda una noche. La reacción se diluyó después con NaCl saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto 2 (6,0 mg). Cl₅₀ de CT-L de 20S < 50 nM, Cl₅₀ de CT-L basada en células < 50 nM.

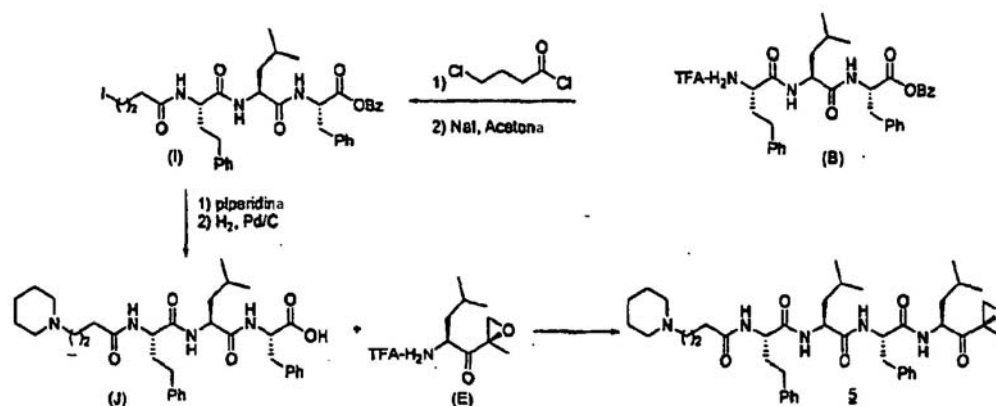
Esquema 3: Síntesis de Ejemplo 3 (Referencia)**Síntesis de (G)**

A una solución de (C) (0,040 mmol, 30,0 mg) en THF (2 ml) se añadió N-metilpiperazina (0,050 mmol, 5,0 mg) y DIEA (0,040 mmol, 0,5 mg). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, los contenidos se concentraron y disolvieron en EtOAc, se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El MgSO₄ se eliminó por filtración y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida. El éster en bruto se disolvió en EtOAc 1:1/MeOH (10 ml), se añadió Pd al 5%/C (30,0 mg) y la mezcla se puso bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La reacción se filtró a través de Celite y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida proporcionando (G) (31,0 mg).

Síntesis de Compuesto 3

A una solución agitada de (E) [véase: Bioorg Med Chem. Lett, 1999, 9, 2283-2288] (0,098 mmol, 3,2 eq.) en DMF (3 ml) se añadió (G) (0,030 mmol, 18,0 mg, 1 eq.), DIEA (0,50 mmol, 88 μ l, 17 eq.) y HOBT (0,20 mmol, 27,2 mg, 6,7 eq.). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y PyBOP (0,20 mmol, 0,105 g, 6,7 eq.) se añadió en varias partes. La mezcla se agitó después a 5°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante toda una noche. La reacción se diluyó después con NaCl saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto 3 (3,9 mg). Cl₅₀ de CT-L de 20S < 50 nM, Cl₅₀ de CT-L basada en células < 50 nM.

35

Esquema 4: Síntesis de Ejemplo 5 (Referencia)**5 Síntesis de (I)**

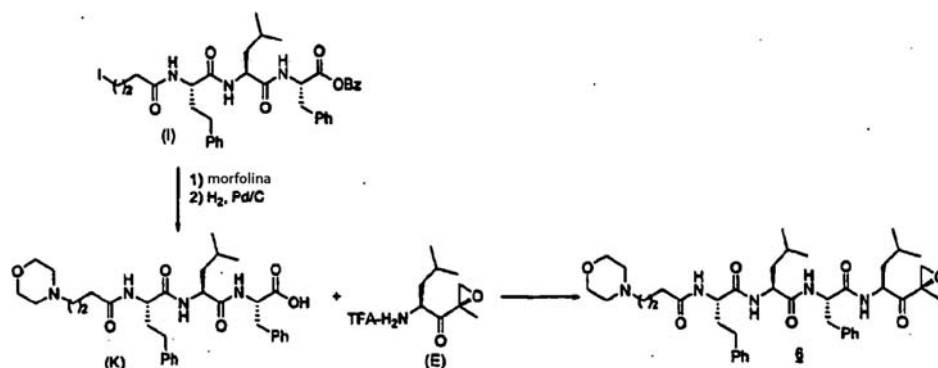
A una solución de (B) (2,0 mmol, 1 eq.) en MeCN (120 ml) se añadió cloruro de 4-clorobutirilo (2,8 mmol, 0,32 ml, 1,2 eq.) y DIEA (8 mmol, 1,4 ml, 4 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche y después se concentró dando un sólido. El sólido se recogió y se lavó con éter dando el cloruro de alquilo (0,008 g). A una solución del cloruro de alquilo (0,09 mmol, 0,060 g) en acetona seca (10 ml) se añadió NaI (0,86 mmol, 0,130 g) y la reacción se sometió a reflujo durante toda una noche. Los contenidos se concentraron a vacío y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El MgSO₄ se eliminó por filtración y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó (I) (0,050 g).

Síntesis de (J)

15 A una solución de (I) (0,040 mmol, 30,0 mg) en THF (2 ml) se añadió piperidina (0,050 mmol, 4,0 mg) y DIEA (0,040 mmol, 0,5 mg). Después de agitar durante toda una noche a temperatura ambiente, los contenidos se concentraron y disolvieron en EtOAc, se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El MgSO₄ se eliminó por filtración y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida. El éster en bruto se disolvió en EtOAc 1:1/MeOH (10 ml), se añadió Pd al 5%/C (0,020 g) y la mezcla se puso bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La reacción se filtró a través de Celite y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida proporcionando (J).

Síntesis de Compuesto 5

25 A una solución agitada de (E) [véase: Lett, 1999, 9, 2283-2288] (0,098 mmol, 4,9 eq.) en DMF (3 ml) se añadió (D) (0,020 mmol, 1 eq.), DIEA (0,18 mmol, 31 μ l, 9 eq.) y HOBT (0,074 mmol, 10,0 mg, 3,7 eq.). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y PyBOP (0,07 mmol, 36,0 mg, 3,7 eq.) se añadió en varias partes. La mezcla se agitó después a 5°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante toda una noche. La reacción se diluyó después con NaCl saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto (18,2 mg). Cl₅₀ de CT-L de 20S < 50 nM, Cl₅₀ de CT-L basada en células < 50 nM.

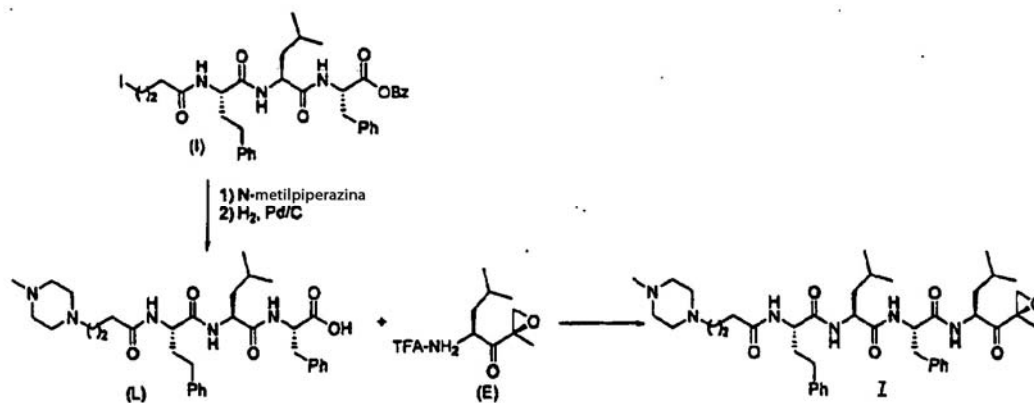
Esquema 5: Síntesis de Ejemplo 6 (Referencia)

Síntesis de (K)

A una solución de (I) (0,040 mmol, 30,0 mg) en THF (2 ml) se añadió morfolina (0,050 mmol, 5,0 mg) y DIEA (0,040 mmol, 0,5 mg). Después de agitar durante toda una noche a temperatura ambiente, los contenidos se concentraron, se disolvieron en EtOAc, se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El MgSO₄ se eliminó por filtración y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida. El éster en bruto se disolvió en EtOAc 1:1/MeOH (10 ml), se añadió Pd al 5%/C (20,0 mg) y la mezcla se puso bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La reacción se filtró a través de Celite y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida proporcionando (K).

Síntesis de Compuesto 6.

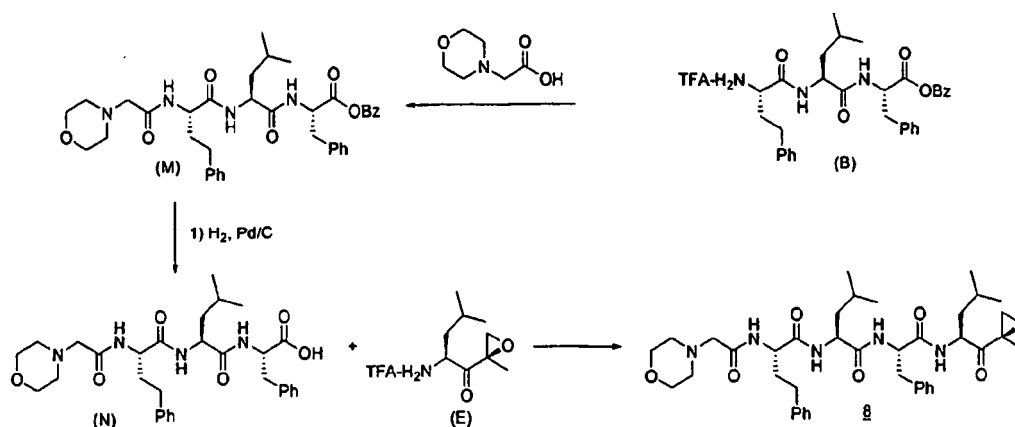
A una solución agitada de (E) [véase: Bioorg. Med Chem. Lett, 1999, 9, 2283-2288] (0,151 mmol, 1,2 eq.) en DMF (3 ml) se añadió (K) (0,126 mmol, 0,075 g, 1 eq.), DIEA (0,50 mmol, 88 μ l, 4 eq.) y HOBT (0,20 mmol, 27,0 mg, 1,6 eq.). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y PyBOP (0,202 mmol, 0,105 g, 1,6 eq.) se añadió en varias partes. La mezcla se agitó después a 5°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante toda una noche. La reacción se diluyó después con NaCl saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto 6 (46,6 mg). Cl₅₀ de CT-L de 20S < 50 nM, Cl₅₀ de CT-L basada en células < 50 nM.

Esquema 6: Síntesis de Ejemplo 7 (Referencia)**Síntesis de (L)**

A una solución de (I) (0,040 mmol, 30,0 mg) en THF (2 ml) se añadió N-metilpiperazina (0,050 mmol, 5,0 mg) y DIEA (0,040 mmol, 0,5 mg). Después de agitar durante toda una noche a temperatura ambiente los contenidos se concentraron y disolvieron en EtOAc, se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El MgSO₄ se eliminó por filtración y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida. El éster en bruto se disolvió en EtOAc 1:1/MeOH (10 ml), se añadió Pd al 5%/C (20,0 mg) y la mezcla se puso bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La reacción se filtró a través de Celite y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida proporcionando (L).

Síntesis de Compuesto 7

A una solución agitada de (E) [véase: Bioorg. Med Chem. Lett, 1999, 9, 2283-2288] (0,098 mmol, 1,5 eq.) en DMF (3 ml) se añadió (L) (0,065 mmol, 0,075 g, 1 eq.), DIEA (0,50 mmol, 88 μ l, 8 eq.) y HOBT (0,20 mmol, 27,0 mg, 3,1 eq.). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y PyBOP (0,20 mmol, 0,105 g, 3,1 eq.) se añadió en varias partes. La mezcla se agitó después a 5°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante toda una noche. La reacción se diluyó después con NaCl saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto 7 (4,8 mg). Cl₅₀ de CT-L de 20S < 50 nM, Cl₅₀ de CT-L basada en células < 50 nM.

Esquema 7: Síntesis de Ejemplo 8**5 Síntesis de (N)**

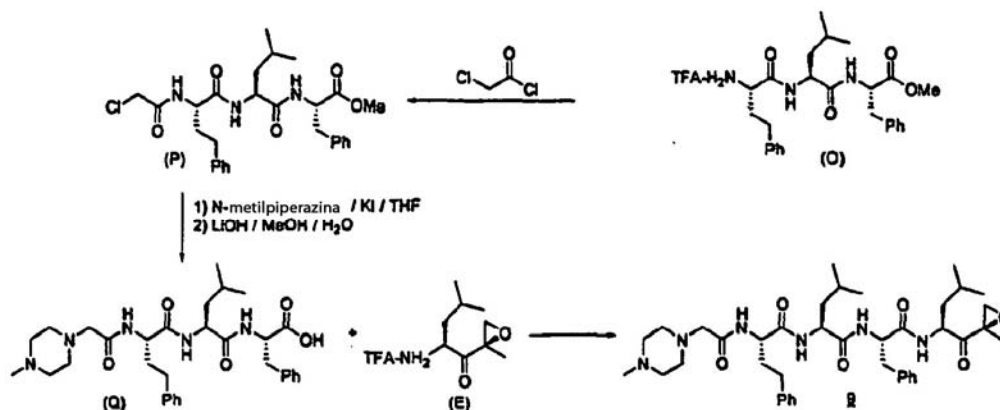
El compuesto (B) (0,39 mmol) se disolvió en DMF (6 ml) y se añadió ácido 4-morfolinoacético (0,507 mmol, 0,074 g) seguido por DIEA (3,90 mmol, 0,504 g, 0,68 ml). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió PyBOP (0,62 mmol, 0,32 g) y se agitó bajo una atmósfera de argón mientras que se calienta a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado (5 x 15 ml) y salmuera (1 x 25 ml) y se secaron sobre MgSO₄. El MgSO₄ se eliminó por filtración y los productos volátiles se retiraron a presión reducida dando el éster intermedio (M) (0,195 g). A (M) (0,150 g, 0,23 mmol) se añadió Pd al 10%/C (0,05 g) seguido por 5 ml de mezcla 1:1 de MeOH y de EtOAc y la mezcla se situó bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 2 horas, los contenidos se filtraron a través de un lecho corto de Celite y se concentraron a vacío dando (N) (0,12 g).

15 Síntesis de Compuesto 8

A una solución agitada de (E) [véase: Lett, 1999, 9, 2283-2288] (0,27 mmol, 0,083 mg, 1,3 eq.) en DMF (3 ml) se añadió (D) (0,17 mmol, 1 eq.), DIEA (1,73 mmol, 0,30 ml, 10 eq.) y HOBt (0,27 mmol, 0,037 mg, 1,6 eq.). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y PyBOP (0,27 mmol, 0,14 g, 1,6 eq.) se añadió en varias partes. La mezcla se agitó a 5°C bajo una atmósfera de argón durante toda una noche después de lo cual, la reacción se diluyó con NaCl saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta una pasta. La materia prima se disolvió en una cantidad mínima de MeOH y se añadió lentamente en agua agitada rápidamente, congelada a 0°C (100 ml). El compuesto 8 se aisló después por filtración (0,080 g). Cl₅₀ de CT-L de 20S < 50 nM, Cl₅₀ de CT-L basada en células < 50 nM.

Esquema 8: Síntesis de Ejemplo 9 (Referencia)

25



Síntesis de (P)

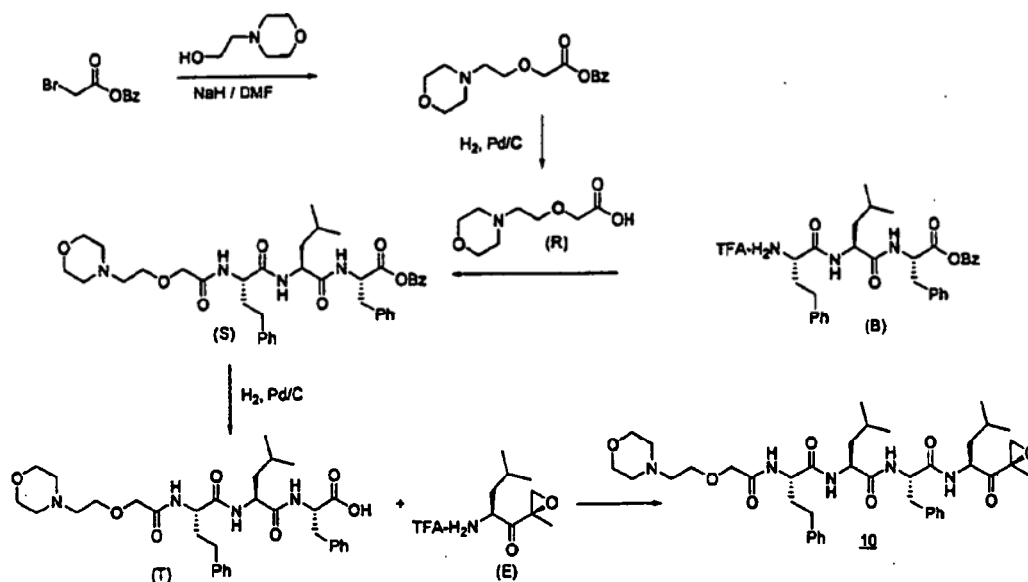
A una solución a 0°C de (O) [preparada siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis de (B) salvo en sustituir éster bencílico de fenilalanina por éster metílico de fenilalanina] (1,8 mmol, 1 eq.) en DMF (10 ml) se añadió cloruro de cloroacetilo (2,7 mmol, 0,22 ml, 1,5 eq.) y DIEA (3,5 mmol, 1,4 ml, 3 eq.). La mezcla se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La reacción se concentró hasta vacío y se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se eliminó por filtración y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida proporcionando (P) (0,64 g).

Síntesis de (Q)

A una solución de (P) (0,188 mmol, 0,10 g) en THF (20 ml) se añadió N-metilpiperazina (0,226 mmol, 22,0 mg) y KI (0,04 mmol, 6,4 mg). Después de agitar durante toda una noche a temperatura ambiente los contenidos se concentraron y disolvieron en EtOAc, se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El MgSO₄ se retiró por filtración y los productos volátiles se retiraron a presión reducida dando el éster en bruto (0,095 g). El éster en bruto (0,095 g) se disolvió en MeOH 3:1/H₂O (8 ml), se enfrió a 0°C y se añadió LiOH (1,6 mmol, 39,0 mg). La mezcla se agitó a 5°C durante toda una noche, se desactivó con NH₄Cl saturado, se diluyó con agua (20 ml) y el pH se ajustó a 3 con HCl 1N. La mezcla se extrajo con cloroformo y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se eliminó por filtración y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida proporcionando (P) (20,0 mg).

Síntesis de Compuesto 9

A una solución agitada de (E) [véase: Bioorg. Med. Chem. Lett, 1999, 9, 2283-2288] (0,082 mmol, 2,4 eq.) en DMF (3 ml) se añadió (Q) (0,034 mmol, 0,075 g, 1 eq.), DIEA (0,29 mmol, 50 μ l, 8,5 eq.) y HOBT (0,13 mmol, 18,0 mg, 3,8 eq.). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió PyBOP (0,13 mmol, 0,058 g, 3,8 eq.) en varias partes. La mezcla se agitó después a 5°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante toda una noche. La reacción se diluyó después con NaCl saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto 9. Cl₅₀ de CT-L de 20S < 50 nM, Cl₅₀ de CT-L basada en células < 50 nM.

Esquema 9: Síntesis de Ejemplo 10 (Referencia)**Síntesis de (R)**

A una solución de 2-bromoacetato de bencilo (4,56 mmol, 0,715 ml) y 4-(2-hidroxi)etil)morfolina (3,8 mmol, 0,466 ml) en DMF (4 ml) se añadió NaH (5,7 mmol, 0,136 g) y la mezcla se agitó durante toda la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El MgSO₄ se eliminó por filtración y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida. El éster en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. El éster purificado se disolvió en EtOAc 1:1/MeOH (10 ml), se añadió Pd al 5%/C (0,100 g) y la mezcla se situó bajo una atmósfera de

hidrógeno durante toda una noche. La reacción se purgó, se filtró a través de Celite y se concentró a vacío proporcionando (R) (0,107 g).

Síntesis de (S)

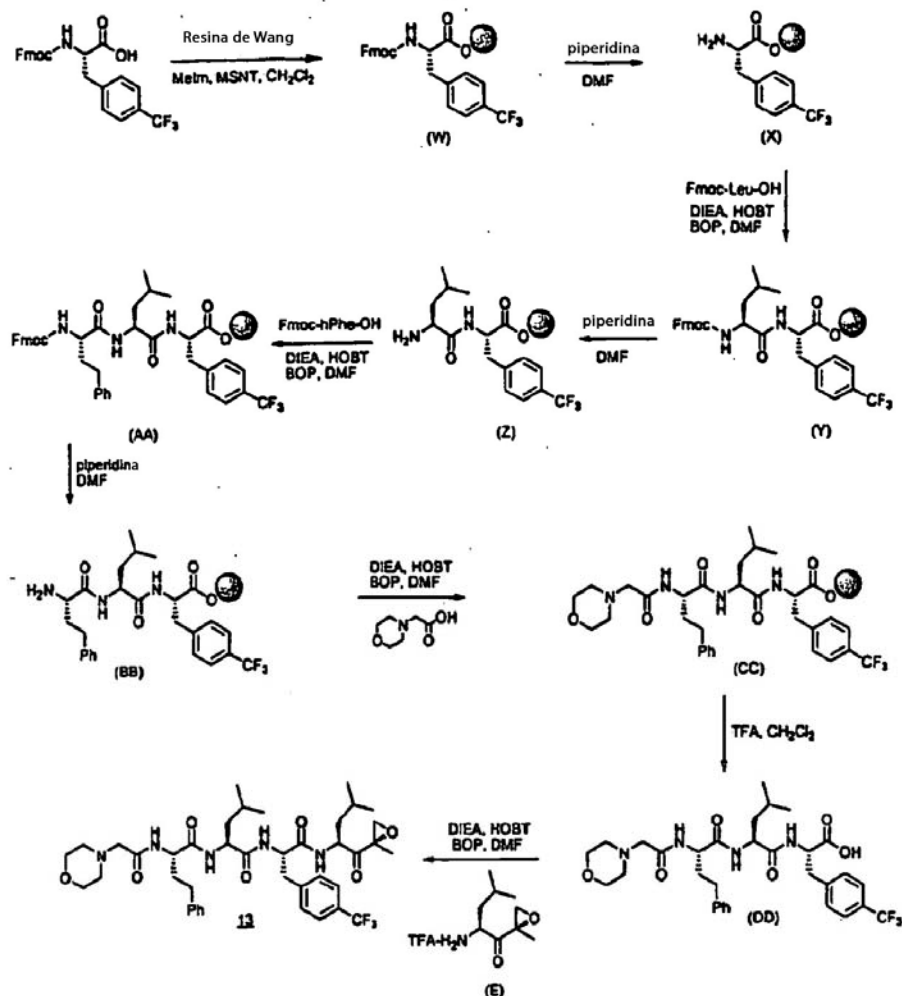
- 5 A una solución de (B) (0,56 mmol) en DMF (15 ml), se añadió (R) (0,56 mmol, 0,107 g) seguido por DIEA (2,24 mmol, 0,391 ml). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadieron HOBT (0,90 mmol, 0,121 g) y PyBOP (0,90 mmol, 0,466 g) y la reacción se agitó a una atmósfera de argón calentando mientras a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado (5 x 15 ml) y salmuera (1 x 25 ml) y se secaron sobre MgSO₄. El MgSO₄ se eliminó por filtración y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida dando (S).
- 10

Síntesis de (T)

A una solución de (S) (0,56 mmol) en MeOH 1:1/ EtOAc (10 ml) se añadió Pd al 5%/C (0,1 g) y la mezcla se situó bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda una noche. La reacción se purgó, se filtró a través de Celite y se concentró hasta en el vacío dando (T).

Síntesis de Compuesto 10

- 15 A una solución agitada de (E) [véase: Bioorg. Med Chem. Lett, 1999, 9, 2283-2288] (0,164 mmol, 1,0 eq.) en DMF (10 ml) se añadió (T) (0,16 mmol, 0,100 g, 1 eq.), DIEA (0,64 mmol, 112 μ l, 4,0 eq.) y HOBT (0,25 mmol, 0,25 mg, 1,6 eq.). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y PyBOP (0,25 mmol, 0,133 g, 1,6 eq.) se añadió en varias partes. La mezcla se agitó a 5°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante toda una noche. La reacción se diluyó después con NaCl saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto 10 (19,0 mg). Cl₅₀ de CT-L de 20S < 50 nM, Cl₅₀ de CT-L basada en células < 50 nM.
- 20

Esquema 10: Síntesis de Ejemplo 13 (Referencia)**Síntesis de (W)**

- 5 A una solución de Fmoc-Phe (4-CF₃)-OH (2,2 mmol, 1,0 g), en DCM (20 ml) se añadió 1-metilimidazol (6,7 mmol, 0,370 ml). Cuando la solución fue homogénea, se añadió 1-(mesitileno-2-sulfonyl)-3-nitro-1H-1,2,4-triazol (MSNQ) (2,9 mmol, 0,870 g). Una vez se disolvió el MSNT, la mezcla de reacción se añadió a la resina de Wang (0,8 mmol, 1,0 g) y la solución resultante se dejó agitar durante 45 minutos. La resina se filtró y se lavó con DMF (50 ml), MeOH (50 ml) y DCM (50 ml). La resina resultante se dejó secar al aire, proporcionando (W).

10 Síntesis de (X)

Se añadió piperidina al 20%/DMF (10 ml) a (W) (0,40 mmol, 0,5 g) y la solución heterogénea resultante se dejó agitar durante 20 minutos. La mezcla se filtró y la resina se lavó con DMF (20 ml), MeOH (20 ml) y DCM (20 ml) y se dejó secar al aire. La resina se sometió a la condición de reacción anterior una segunda vez proporcionando (X).

Síntesis de (Y)

- 15 A (X) (0,40 mmol) se añadió DMF (20 ml), Fmoc-Leu-OH (0,40 mmol, 0,143 g), DIEA (1,6 mmol, 0,12 ml), HOBT (0,64 mmol, 0,086 g) y BOP (0,64 mmol, 0,178 g) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante toda una noche. La mezcla de reacción se filtró y la resina se lavó con DMF (40 ml), MeOH (40 ml) y DCM (40 ml) y se dejó secar al aire, proporcionando (Y).

Síntesis de (Z)

- 20 Se añadió piperidina al 20%/DMF (2 ml) a (Y) (0,08 mmol, 0,1 g) y la solución heterogénea resultante se dejó agitar durante 20 minutos. La mezcla se filtró y la resina se lavó con DMF (10 ml), MeOH (10 ml) y DCM (10 ml) y se dejó secar al aire. La resina se sometió a la condición de reacción anterior una segunda vez proporcionando (Z).

Síntesis de (AA)

5 A (Z) (0,08 mmol, 0,10 g) se añadió DMF (20 ml), Fmoc-hPhe-OH (0,40 mmol, 0,143 g), DIEA (1,6 mmol, 0,12 ml), HOBT (0,64 mmol, 0,062 mg) y BOP (0,64 mmol, 0,178 g) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante toda una noche. La mezcla de reacción se filtró y la resina se lavó con DMF (40 ml), MeOH (40 ml) y DCM (40 ml) y se dejó secar al aire, proporcionando (AA).

Síntesis de (BB)

Se añadió piperidina al 20%/DMF (2 ml) a (AA) (0,08 mmol, 0,10 g) y la solución heterogénea resultante se dejó agitar durante 20 minutos. La mezcla se filtró y la resina se lavó con DMF (10 ml), MeOH (10 ml) y DCM (10 ml) y se dejó secar al aire. La resina se sometió a la condición de reacción anterior una segunda vez proporcionando (BB).

10 Síntesis de (CC)

A (BB) (0,08 mmol, 0,10 g) se añadió DMF (12 ml), ácido 4-morfolinoacético (0,10 mmol, 0,015 g), DIEA (0,17 mmol, 0,029 ml), HOBT (0,11 mmol, 0,016 g) y BOP (0,11 mmol, 0,051 g) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante toda una noche. La mezcla de reacción se filtró y la resina se lavó con DMF (15 ml), MeOH (15 ml) y DCM (15 ml) y se dejó secar al aire, proporcionando (CC).

15 Síntesis de (DD)

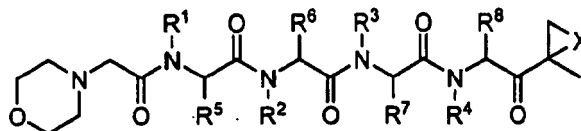
A (CC) (0,08 mmol, 0,10 g) se añadió TFA al 50%/DCM (2 ml) y la mezcla se dejó agitar durante 20 minutos (la resina se volvió púrpura). La reacción se filtró y la resina se lavó con DCM (10 ml). Los productos volátiles se eliminaron a presión reducida y el aceite resultante se diluyó con DCM (10 ml) y se evaporó un total de tres veces proporcionando (DD).

20 Síntesis de Compuesto 13

25 A una solución agitada de (E) [véase: Bioorg. Med Chem. Lett., 1999, 9, 2283-2288] (0,11 mmol, 0,019 g) en MeCN (2 ml) se añadió (DD) (0,1 mmol), DIEA (2,9 mmol, 0,5 ml), HOBT (0,2 mmol, 0,032 g) y BOP (0,23 mmol, 0,103 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La reacción se diluyó con salmuera (15 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, H₂O y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El MgSO₄ se eliminó por filtración y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida. La materia prima se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando 13 (12,6 mg). Cl₅₀ de CT-L de 20S < 500 nM, Cl₅₀ de CT-L basada en células < 50 nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura de fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



III

en la que

- 5 X es O;

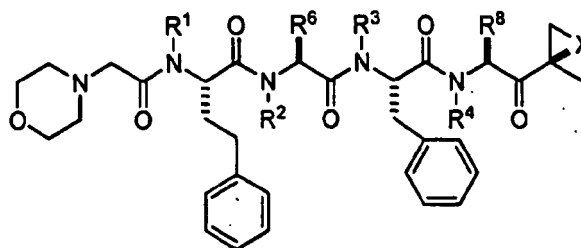
R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son todos hidrógeno;

R^5 y R^7 son independientemente aralquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de amida, amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, éster carboxílico, tiol y tioéter; y

- 10 R^6 y R^8 son independientemente alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo seleccionado de amida, amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, éster carboxílico, tiol y tioéter;

en donde el término "alquilo C_{1-6} " se refiere a grupos hidrocarburo saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal y grupos alquilo de cadena ramificada que contienen de 1 a 6 átomos de carbonos en la cadena, incluyendo grupos haloalquilo, el término "aralquilo C_{1-6} " se refiere a un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo arilo y el término "arilo" incluye sistemas de anillo policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos de los que al menos uno de los anillos es aromático.

- 15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una estructura de fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



IV

en el que

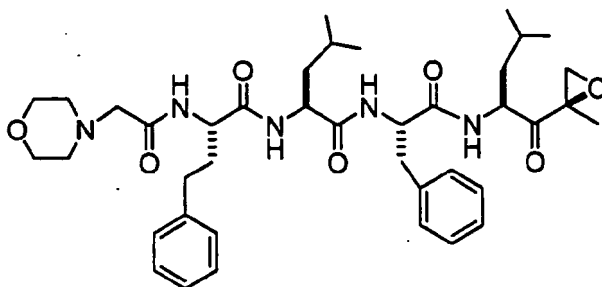
- 20 X es O;

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

R^6 y R^8 están independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de amida, amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, éster carboxílico, tiol y tioéter.

- 25 3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que R^6 y R^8 son ambos isobutilo.

4. Un compuesto de la reivindicación 2, que tiene la siguiente estructura



5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar en el tratamiento de inflamación.
- 5 7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar en inhibir o reducir infección por VIH.
8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar en el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa.
9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar en el tratamiento de enfermedades amiotróficas.
- 10 10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar en el tratamiento de cáncer.
11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar en el tratamiento de enfermedades infecciosas crónicas.
12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar en el tratamiento de una afección hiperproliferativa.
- 15 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar en el tratamiento de inactividad muscular.
14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o para usar en tratamiento de afecciones relacionadas con el sistema inmune.
15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar en afectar el nivel de expresión génica viral en un sujeto.
- 20 16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar en alterar la diversidad de péptidos antigénicos producidos por el proteasoma en un organismo.