

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 606**

51 Int. Cl.:
C07F 5/02 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07811087 .1**
96 Fecha de presentación: **06.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2178888**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2010**

54 Título: **Inhibidores de proteasomas**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.11.2012

73 Titular/es:
MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
40 LANDSDOWNE STREET
CAMBRIDGE, MA 02139, US

72 Inventor/es:
OLHAVA, EDWARD, J. y
DANCA, MIHEALA, D.

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 390 606 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

Inhibidores de proteasomas.

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de ácido borónico y ésteres borónicos útiles como inhibidores de proteasomas. La invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención y métodos de utilización de las composiciones en el tratamiento de diversas enfermedades.

Antecedentes de la Invención

10 Los compuestos de ácidos y ésteres borónicos exhiben una diversidad de actividades biológicas farmacéuticamente útiles. Shenvi et al., Patente U.S. No. 4.499.082 (1985), describe que los ácido borónico peptídicos son inhibidores de ciertas enzimas proteolíticas. Kettner y Shenvi, Patente U.S. No. 5,187,157 (1993), Patente U.S. No. 5,242,904 (1993), y Patente U.S. No. 5,250,720 (1993), describen una clase de ácido borónico peptídicos que inhiben las proteasas semejantes a tripsina. Kleeman et al., Patente U.S. No. 5.169.841 (1992), describe ácido borónico peptídicos modificados en el terminal *N* que inhibe la acción de la renina. Kinder et al., Patente U.S. No. 5.106.948 (1992), describe que ciertos compuestos de ácido borónico inhiben el crecimiento de las células del cáncer. 15 Bachovchin et al., WO 07/0005991, describen compuestos de ácido borónico peptídicos que inhiben la proteína activadora de los fibroblastos.

20 Los compuestos de ácidos y ésteres borónicos son particularmente prometedores como inhibidores del proteasoma, una proteasa multicatalítica responsable de la mayor parte de la renovación intracelular de las proteínas. Adams et al., Patente U.S. No. 5.780.454 (1998), publicada también como WO 96/13266, describe compuestos de ésteres y ácido borónico peptídicos útiles como inhibidores del proteasoma. La referencia describe también el uso de compuestos de ésteres y ácido borónico para reducir la velocidad de degradación de las proteínas musculares, para reducir la actividad de NF- κ B en una célula, para reducir la velocidad de degradación de la proteína p53 en una célula, para inhibir la degradación de las ciclinas en una célula, para inhibir el crecimiento de una célula cancerosa, y para inhibir la adhesión celular dependiente de NF- κ B. Furet et al., WO 02/096933, Chatterjee et al., WO 05/016859, y Bemadini et al, WO 05/021558 y WO 06/08660, describen compuestos adicionales de ésteres y ácido borónico que, según se informa, tienen actividad inhibidora del proteasoma. 25

30 Ciechanover, Cell, 79: 13-21 (1994), describe que el proteasoma es el componente proteolítico del camino ubiquitina-proteasoma, en el cual las proteínas se direccionan para degradación por conjugación a moléculas múltiples de ubiquitina. Ciechanover describe también que el camino ubiquitina-proteasoma juega un papel fundamental en una diversidad de procesos fisiológicos importantes. Rivett et al., Biochem. J. 291:1 (1993), describe que el proteasoma exhibe actividades tríplicas, quimotrípticas, y de peptidilglutamil-peptidasa. Constituyente del núcleo catalítico del proteasoma 26S es el proteasoma 20S. McCormack et al., Biochemistry 37: 7792 (1998), expone que una diversidad de sustratos peptídicos, que incluyen Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC, Z-Leu-Leu-Arg-AMC, y Z-Leu-Leu-Glu-2NA, en donde Suc es *N*-succinilo, AMC es 7-amino-4-metilcumarina, y 2NA es 2-naftilamina, son escindidos por el proteasoma 20S. 35

40 La inhibición del proteasoma representa una nueva estrategia importante en el tratamiento del cáncer. King et al., Science 274: 1652-1659 (1996), describe un papel esencial para el camino ubiquitina-proteasoma en la regulación del ciclo celular, el crecimiento neoplástico y la metástasis. Los autores exponen que cierto número de proteínas reguladoras fundamentales, que incluyen ciclinas, y las quinasas dependientes de ciclina p21 y p27^{KIP1}, son degradadas temporalmente durante el ciclo celular por el camino ubiquitina-proteasoma. La degradación ordenada de estas proteínas es necesaria para que la célula progrese a lo largo del ciclo celular y sufra mitosis.

45 Adicionalmente, el camino ubiquitina-proteasoma es necesario para la regulación de la transcripción. Palombella et al., Cell, 78:773 (1994), expone que la activación del factor de transcripción NF- κ B está regulada por degradación mediada por el proteasoma de la proteína inhibidora I κ B. A su vez, NF- κ B juega un papel fundamental en la regulación de genes implicados en las respuestas inmune e inflamatoria. Read et al., Immunity 2: 493-506 (1995), expone que el camino ubiquitina-proteasoma es necesario para la expresión de moléculas de adhesión celular, tales como E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1. Zetter, Seminars in Cancer Biology 4: 219-229 (1993), expone que moléculas de adhesión celular están implicadas en la metástasis de los tumores y la angiogénesis *in vivo*, por dirigir la adhesión y extravasación de las células tumorales a la vasculatura y desde ésta a sitios tisulares distantes dentro del cuerpo. Además, Beg y Baltimore, Science 274:782 (1996), exponen que NF- κ B es un factor controlador anti-apoptótico, y la inhibición de la activación de NF- κ B hace que las células sean más sensibles al estrés ambiental y los agentes citotóxicos. 50

55 El inhibidor del proteasoma VELCADE® (bortezomib; ácido *N*-2-pirazinacarbonil-L-fenilalanina-L-leucina- borónico) es el primer inhibidor del proteasoma que ha conseguido la aprobación reglamentaria. Mitsiades et al., Current Drug Targets, 7:1341 (2006), revisa los estudios clínicos que condujeron a la producción de bortezomib para el tratamiento de pacientes de mieloma múltiple que han recibido al menos una terapia previa. Fisher et al., J. Clin. Oncol., 30: 4867, describe un estudio internacional multicentro de Fase II que conforma la actividad de bortezomib

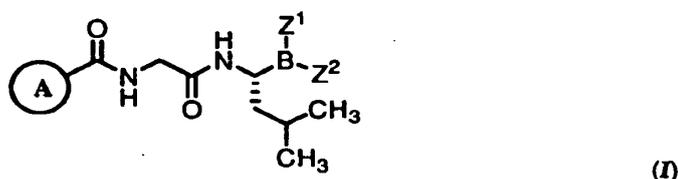
- 5 en pacientes con linfoma recurrente o resistente de las células del manto. Ishii et al., *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7:359 (2007), y Roccaro et al., *Curr. Pharm. Biotech.*, 7:1341 (2006), exponen varios mecanismos moleculares que pueden contribuir a las actividades antitumorales de bortezomib. WO 02/05923 describe compuestos ésteres de boronato y anhídridos de ácido borónico y composiciones preparadas a partir de compuestos de ácido borónico. WO 2005/097809 describe la síntesis en gran escala de compuestos de ésteres y ácido borónico, que incluyen bortezomib.

Como se evidencia por las referencias anteriores, el proteasoma representa una diana importante para intervención terapéutica. Por consiguiente, existe una necesidad continuada de inhibidores del proteasoma nuevos y mejorados.

Descripción de la Invención

- 10 La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores eficaces del proteasoma. Estos compuestos son útiles para inhibir la actividad del proteasoma *in vitro* e *in vivo*, y son especialmente útiles para el tratamiento de diversas enfermedades celulares proliferativas.

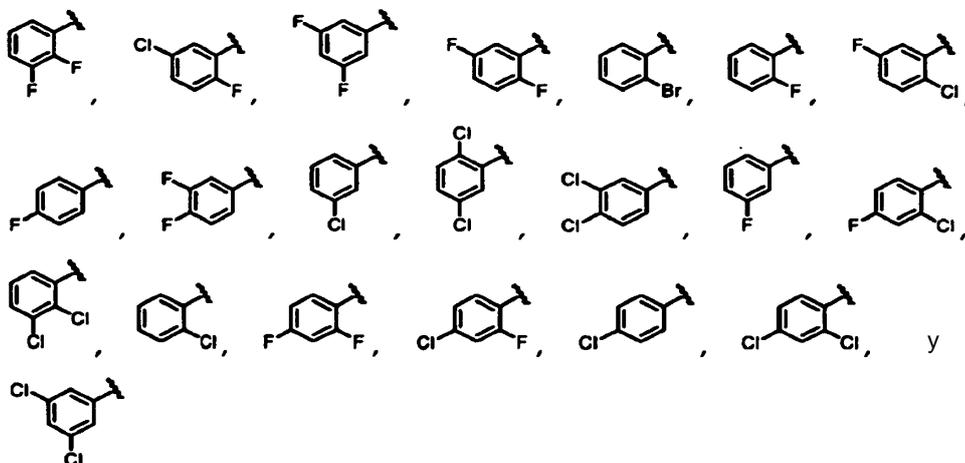
Los compuestos de la invención son de la fórmula general (I):



- 15 o una sal o anhídrido de ácido borónico farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

Z¹ y Z² son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxi, ariloxi, o aralcoxi; o Z¹ y Z² forman juntos un resto derivado de un agente complejante de ácido borónico; y

el anillo A se selecciona del grupo constituido por:



- 20 Los compuestos de ácido borónico de fórmula (I) en donde Z¹ y Z² son cada uno hidroxilo, se designan por los nombres químicos siguientes:

Tabla 1. Inhibidores del proteasoma

	Nombre Químico
I-1	ácido [(1R)-1-(((2,3-difluorobenzoyl)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-2	ácido [(1R)-1-(((5-cloro-2-fluorobenzoyl)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-3	ácido [(1R)-1-(((3,5-difluorobenzoyl)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-4	ácido [(1R)-1-(((2,5-difluorobenzoyl)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico

	Nombre Químico
I-5	ácido [(1R)-1-(((2-bromobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-6	ácido [(1R)-1-(((2-fluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-7	ácido [(1R)-1-(((2-cloro-5-fluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-8	ácido [(1R)-1-(((4-fluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-9	ácido [(1R)-1-(((3,4-difluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-10	ácido [(1R)-1-(((3-clorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-11	ácido [(1R)-1-(((2,5-diclorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-12	ácido [(1R)-1-(((3,4-diclorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-13	ácido [(1R)-1-(((3-fluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-14	ácido [(1R)-1-(((2-cloro-4-fluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-15	ácido [(1R)-1-(((2,3-diclorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-16	ácido [(1R)-1-(((2-clorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-17	ácido [(1R)-1-(((2,4-difluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-18	ácido [(1R)-1-(((4-cloro-2-fluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-19	ácido [(1R)-1-(((4-clorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-20	ácido [(1R)-1-(((2,4-diclorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico
I-21	ácido [(1R)-1-(((3,5-diclorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico

El término "alquilo" utilizado solo o como parte de un resto mayor, hace referencia a un grupo alifático de cadena lineal o ramificada o cíclico que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. El término "alcoxi" hace referencia a un radical -O-alquilo.

- 5 Los términos "arilo" y "ar-", utilizados solos o como parte de un resto mayor, v.g., "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", hacen referencia a un hidrocarburo aromático C₆ a C₁₄, que comprende 1 a 3 anillos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Preferentemente, el grupo arilo es un grupo arilo C₆-C₁₀. Los grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, y antraceno. Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente de modo independiente. Preferentemente, el grupo aralquilo es C₆-C₁₀ aril(C₁-C₆)alquilo, C₆-C₁₀ aril(C₁-C₄)alquilo, o C₆-C₁₀ aril(C₁-C₃)alquilo, incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo, y naftilmetilo.

- 15 El término "sustituido", como se utiliza en esta memoria, significa que un radical hidrógeno del resto designado está reemplazado con el radical de un sustituyente especificado, con la condición de que la sustitución da como resultado un compuesto estable o químicamente factible. Ejemplos no limitantes de sustituyentes adecuados incluyen C₁₋₆alquilo, C₃₋₈cicloalquilo, C₁₋₆alquil(C₃₋₈)cicloalquilo, C₂₋₈alquenoilo, C₂₋₈alquinilo, ciano, amino, C₁₋₆alquilamino, di(C₁₋₆)alquilamino, bencilamino, dibencilamino, nitro, carboxi, carbo(C₁₋₆)alcoxi, trifluorometilo, halógeno, C₁₋₆alcoxi, C₆₋₁₀arilo, C₆₋₁₀aril(C₁₋₆)alquilo, C₆₋₁₀aril(C₁₋₆)alcoxi, hidroxi, C₁₋₆alquiltio, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₆₋₁₀ariltio, C₆₋₁₀arilsulfonilo, C₆₋₁₀arilsulfonilo, C₆₋₁₀arilo, C₁₋₆alquil(C₆₋₁₀)arilo, y halo(C₆₋₁₀)arilo.

La expresión "uno o más sustituyentes", como se utiliza en esta memoria, hace referencia a un número de sustituyentes que equivale a uno hasta el número máximo de sustituyentes posibles basado en el número de sitios de enlace disponibles, con tal que se cumplan las condiciones anteriores de estabilidad y factibilidad química. A no ser que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituable del grupo, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Como se utiliza en esta memoria, el término "seleccionado independientemente" significa que pueden seleccionarse los mismos o diferentes valores para casos múltiples de una variable dada en un mismo compuesto.

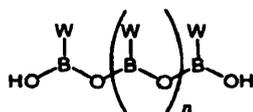
El término "aproximadamente" se utiliza en esta memoria sólo para significar aproximadamente, en la región de, poco más o menos, o alrededor de. Cuando el término "aproximadamente" se utiliza en asociación con un intervalo numérico, el mismo modifica dicho intervalo prolongando los límites por encima y por debajo de los valores numéricos indicados. En general, el término "aproximadamente" se utiliza en esta memoria para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor expresado por una varianza de 10%.

Como se utiliza en esta memoria, el término "comprende" significa "incluye, pero sin carácter limitante".

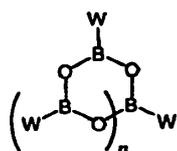
A no ser que se indique otra cosa, debe entenderse que las estructuras representadas en esta memoria incluyen compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura excepto el reemplazamiento de un átomo de hidrógeno por un átomo de deuterio o tritio, o el reemplazamiento de un átomo de carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de la invención.

Como se utiliza en esta memoria, el término "ácido borónico" hace referencia a un compuesto químico que contiene un resto $-\text{B}(\text{OH})_2$. En algunas realizaciones, los compuestos de ácido borónico pueden formar anhídridos oligómeros por deshidratación del resto de ácido borónico. Por ejemplo, Snyder et al., J. Am. Chem. Soc. 80:3611 (1958), informa de ácidos arilborónicos oligómeros.

Como se utiliza en esta memoria, el término "anhídrido de ácido borónico" hace referencia a un compuesto químico formado por combinación de dos o más moléculas de un compuesto de ácido borónico, con pérdida de una o más moléculas de agua. Cuando se mezcla con agua, el compuesto anhídrido de ácido borónico se hidrata para liberar el compuesto de ácido borónico libre. En diversas realizaciones, el anhídrido de ácido borónico puede comprender dos, tres, cuatro o más unidades de ácido borónico, y puede tener una configuración cíclica o lineal. Ejemplos no limitantes de compuestos anhídridos de ácido borónico oligómeros de ácido borónico peptídicos de la invención se ilustran a continuación:

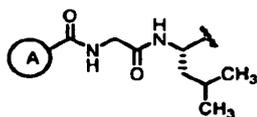


(1)



(2)

En las fórmulas (1) y (2), la variable n es un número entero de 0 a aproximadamente 10, preferentemente 0, 1, 2, 3, ó 4. En algunas realizaciones, el compuesto anhídrido de ácido borónico comprende un trímero cíclico ("boroxina") de fórmula (2), en donde n es 1. La variable W tiene la fórmula (3):



(3)

en donde el Anillo A tiene los valores descritos anteriormente para la fórmula (1).

En algunas realizaciones, al menos 80% del ácido borónico presente en el compuesto anhídrido de ácido borónico existe en una sola forma de anhídrido oligómera. En algunas realizaciones, al menos 85%, 90%, 95%, o 99% del ácido borónico presente en el compuesto anhídrido de ácido borónico existe en una sola forma de anhídrido oligómera. En ciertas realizaciones preferidas, el compuesto anhídrido de ácido borónico consiste en, o está constituido esencialmente por, una boroxina que tiene la fórmula (3).

El compuesto anhídrido de ácido borónico puede prepararse preferentemente a partir del ácido borónico correspondiente por exposición a condiciones deshidratantes, que incluyen, pero sin carácter limitante, recristalización, liofilización, exposición al calor, y/o exposición a un agente desecante. Ejemplos no limitantes de disolventes de recristalización adecuados incluyen acetato de etilo, diclorometano, hexanos, éter, acetonitrilo, etanol, y mixturas de los mismos.

En algunas realizaciones, Z^1 y Z^2 forman juntos un resto derivado de un agente complejante de ácido borónico. Para los propósitos de la invención, el término "agente complejante de ácido borónico" hace referencia a cualquier compuesto que tenga al menos dos grupos funcionales, cada uno de los cuales puede formar un enlace covalente con boro. Ejemplos no limitantes de grupos funcionales adecuados incluyen amino e hidroxilo. En algunas realizaciones, al menos uno de los grupos funcionales es un grupo hidroxilo. La expresión "resto derivado de un agente complejante de ácido borónico" hace referencia a un resto formado por eliminación de los átomos de hidrógeno de dos grupos funcionales de un agente complejante de ácido borónico.

Como se utiliza en esta memoria, los términos "éster de boronato" y "éster borónico" se utilizan intercambiamente y hacen referencia a un compuesto químico que contiene un resto $-B(Z^1)(Z^2)$, en donde al menos uno de Z^1 o Z^2 es alcoxi, aralcoxi, o ariloxi; o Z^1 y Z^2 forman un resto derivado de un agente complejante de ácido borónico que tiene al menos un grupo hidroxilo.

En algunas realizaciones, Z^1 y Z^2 forman juntos un resto derivado de un compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo separados por al menos dos átomos de conexión en una cadena o anillo, comprendiendo dicha cadena o anillo átomos de carbono y, opcionalmente, un heteroátomo o heteroátomos que pueden ser N, S u O, en donde el átomo unido al boro en cada caso es un átomo de oxígeno.

Como se emplea en esta memoria, la expresión "compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo" hace referencia a cualquier compuesto que tiene dos o más grupos hidroxilo. Para los propósitos de la invención, los dos grupos hidroxilo están separados preferentemente por al menos dos átomos de conexión, con preferencia desde aproximadamente 2 a aproximadamente 5 átomos de conexión, más preferentemente 2 ó 3 átomos de conexión. Por conveniencia, la expresión "compuesto dihidroxilado" puede utilizarse para hacer referencia a un compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo, como se ha definido anteriormente. Así, como se emplea en esta memoria, la expresión "compuesto dihidroxilado" no debe considerarse limitada a compuestos que tienen solamente dos grupos hidroxilo. El resto derivado de un compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo puede estar unido a boro por los átomos de oxígeno de dos cualesquiera de sus grupos hidroxilo. Preferentemente, el átomo de boro, los átomos de oxígeno unidos al boro y los átomos que conectan los dos átomos de oxígeno forman juntos un anillo de 5 ó 6 miembros.

Para los propósitos de la presente invención, el agente complejante de ácido borónico es con preferencia farmacéuticamente aceptable, es decir, adecuado para administración a humanos. En algunas realizaciones preferidas, el agente complejante de ácido borónico es un azúcar. El término "azúcar" incluye cualquier resto de carbohidrato polihidroxilado, con inclusión de monosacáridos, disacáridos, polisacáridos, alcoholes-azúcar y amino-azúcares. En algunas realizaciones, el azúcar es un monosacárido, disacárido, alcohol-azúcar o amino-azúcar. Ejemplos no limitantes de azúcares adecuados incluyen glucosa, sacarosa, fructosa, trehalosa, manitol, sorbitol, glucosamina, y *N*-metilglucosamina. En ciertas realizaciones, el azúcar es manitol o sorbitol. Así, en las realizaciones en las cuales el azúcar es manitol o sorbitol, Z^1 y Z^2 forman juntos un resto de fórmula $C_6H_{12}O_6$, en donde los átomos de oxígeno de los dos grupos hidroxilo desprotonizados forman uniones covalentes con boro para formar un compuesto éster de boronato. En ciertas realizaciones particulares, Z^1 y Z^2 forman juntos un resto derivado de D-manitol.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) está formulado como un polvo liofilizado, como se describe en Plamondon et al., WO 02/059131, que se incorpora en esta memoria por referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, el polvo liofilizado comprende también el compuesto dihidroxilado libre. Preferentemente, el compuesto dihidroxilado libre y el compuesto de fórmula (I) están presentes en la mixtura en una ratio molar que va desde aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 100:1, de modo más preferible desde aproximadamente 5:1 a aproximadamente 100:1. En diversas realizaciones en las cuales el compuesto dihidroxilado es manitol, el polvo liofilizado comprende manitol libre y éster de boronato de manitol en una ratio molar que va desde aproximadamente 10:1 a aproximadamente 100:1, desde aproximadamente 20:1 a aproximadamente 100:1, o desde aproximadamente 40:1 a aproximadamente 100:1.

En algunas realizaciones, el polvo liofilizado comprende manitol y un compuesto de fórmula (I), sustancialmente exento de otros componentes. Sin embargo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más excipientes, portadores, diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizadores y solubilizadores farmacéuticamente aceptables, y otros materiales bien conocidos en la técnica. La preparación de formulaciones farmacéuticamente aceptables que contienen estos materiales se describe, v.g., en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, o edición posterior.

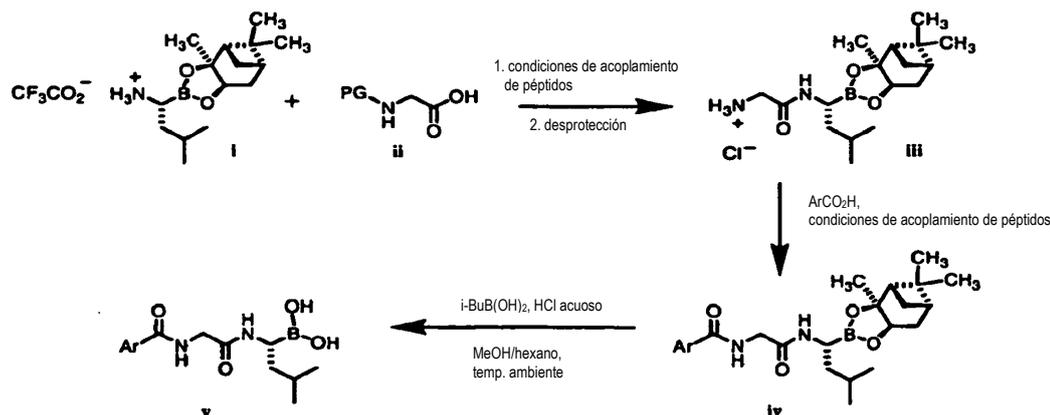
El polvo liofilizado que comprende el compuesto de fórmula (I) se prepara preferentemente de acuerdo con los procedimientos descritos en Plamondon et al., WO 02/059131. Así, en algunas realizaciones, el método para

preparación del polvo liofilizado comprende: (a) preparar una mezcla acuosa que comprende un ácido borónico peptídico y un compuesto dihidroxilado; y (b) liofilizar la mezcla.

Metodología General de Síntesis

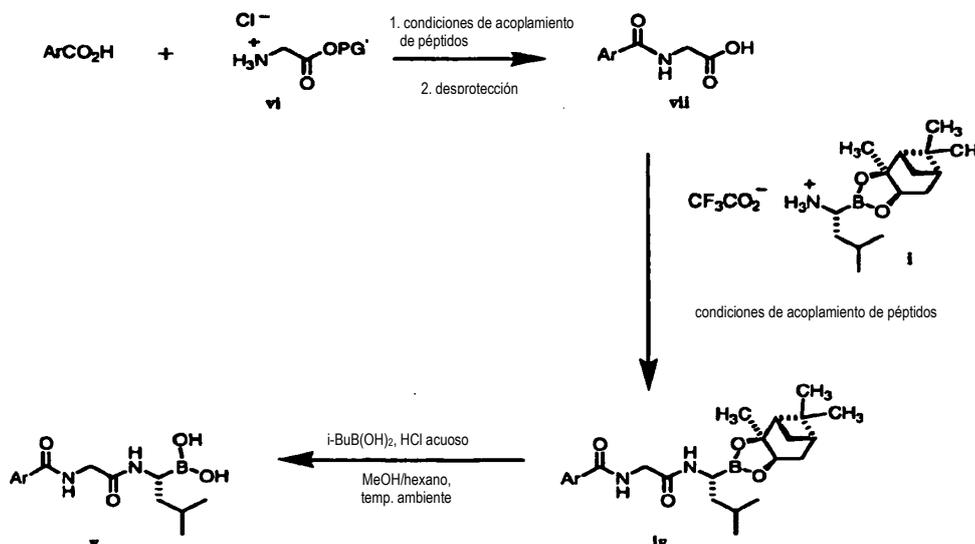
- 5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por métodos conocidos por una persona con experiencia ordinaria en la técnica. Véase, *v.g.*, Adams et. al., Patente U.S. No. 5,780,454; Pickersgill et al., Publicación de Patente Internacional WO 2005/097809. Una ruta de síntesis ilustrativa se expone a continuación en el Esquema 1.

Esquema 1:



- 10 El acoplamiento del compuesto **i** con una glicina protegida en *N* (**ii**), seguido por desprotección del terminal *N*, proporciona el compuesto **iii**. Ejemplos de grupos protectores (PG) adecuados incluyen, sin limitación, grupos protectores acilo, *v.g.*, formilo, acetilo (Ac), succinilo (Suc), y metoxisuccinilo; y grupos protectores de uretano *v.g.*, *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benziloxicarbonilo (Cbz), y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). La reacción de acoplamiento de péptidos puede conducirse por conversión previa del resto ácido carboxílico del compuesto **ii** en un éster activado, *v.g.*, un éster de *O*-(*N*-hidroxisuccinimida), seguida por tratamiento con el compuesto **i**. Alternativamente, el éster activado puede generarse *in situ* por puesta en contacto del ácido carboxílico con un reactivo de acoplamiento de péptidos. Ejemplos de reactivos adecuados de acoplamiento de péptidos incluyen, sin limitación, reactivos de carbodiimida *v.g.*, dicitlohexilcarbodiimida (DCC) o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC); reactivos de fosfonio *v.g.*, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP); y reactivos de uranio, *v.g.*, tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU).
- 20 El compuesto **iii** se acopla luego con un ácido benzoico sustituido (ArCO₂H) para proporcionar el compuesto **iv**. Las condiciones de acoplamiento de péptidos anteriormente descritas para el acoplamiento de los compuestos **i** y **ii** son adecuadas también para acoplamiento del compuesto **iii** con ArCO₂H. La desprotección del resto de ácido borónico proporciona luego el compuesto **v**. El paso de desprotección se realiza preferentemente por transesterificación en una mezcla bifásica que comprende el compuesto de ácido borónico **iv**, un aceptor de ácido borónico orgánico, un alcohol inferior, un disolvente hidrocarbonado C₅₋₈, y un ácido mineral acuoso.
- 25

Esquema 2:



Alternativamente, el orden de las reacciones de acoplamiento puede invertirse, como se muestra en el Esquema 2. Así, una glicina protegida en O (**vi**) se acopla primeramente con un ácido benzoico sustituido (ArCO_2H), seguido por hidrólisis del éster, para formar el compuesto **vii**. El acoplamiento con el compuesto **i** y la desprotección del ácido borónico se realizan luego como se ha descrito anteriormente para el Esquema 1 a fin de proporcionar el compuesto **v**.

Usos, Formulación, y Administración

La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores potentes del proteasoma. Los compuestos deben ensayarse *in vitro* o *in vivo* en cuanto a su capacidad para inhibir la hidrólisis de los péptidos mediada por el proteasoma o la degradación de las proteínas.

En otro aspecto, por consiguiente, la invención proporciona un método para inhibir una o más actividades de peptidasa de un proteasoma en una célula, que comprende poner en contacto la célula en la cual se desea la inhibición del proteasoma con un compuesto descrito en esta memoria, o una sal, éster borónico, o anhídrido de ácido borónico farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención proporciona también un método para inhibir la proliferación celular, que comprende poner en contacto una célula en la cual se desea dicha inhibición, con un compuesto descrito en esta memoria. La expresión "inhibición de la proliferación celular" se utiliza para designar la aptitud de un compuesto de la invención para inhibir el número de células o el crecimiento de las células en las células puestas en contacto en comparación con las células que no se ponen en contacto con el inhibidor. Una evaluación de la proliferación celular puede hacerse por recuento de las células utilizando un contador de células o por un ensayo de viabilidad celular, *v.g.*, un ensayo MTT o WST. En el caso en que las células se encuentran en un cultivo sólido (*v.g.*, un tumor u órgano sólido), una evaluación de la proliferación celular de este tipo puede hacerse por medida del crecimiento, *v.g.*, con calibres, y comparación del tamaño del crecimiento de las células puestas en contacto con células no puestas en contacto.

Preferentemente, el crecimiento de las células puestas en contacto con el inhibidor se retarda al menos aproximadamente un 50% en comparación con el crecimiento de las células no puestas en contacto. En diversas realizaciones, la proliferación celular de las células puestas en contacto se inhibe al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95% en comparación con las células no puestas en contacto. En algunas realizaciones, la expresión "inhibición de la proliferación celular" incluye una reducción en el número de células puestas en contacto, en comparación con las células no puestas en contacto. Así, un inhibidor del proteasoma que inhibe la proliferación celular en una célula puesta en contacto puede inducir el retardo del crecimiento, la detención del crecimiento, la muerte celular programada (es decir, apoptosis), o la muerte celular necrótica de la célula puesta en contacto.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (**I**), o una sal o anhídrido de ácido borónico farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Si se utiliza una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención en estas composiciones, la sal se deriva preferentemente de un ácido o base inorgánico u orgánico. Para revisiones de sales adecuadas, véase, *v.g.*,

Berge et al, J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

5 Ejemplos no limitantes de sales de adición de ácido adecuadas incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canfosulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

10 Sales de adición de base adecuadas incluyen, sin limitación, sales de amonio, sales de metal alcalino, tales como sales de litio, sodio y potasio; sales de metal alcalinotérreo, tales como sales de calcio y magnesio; otras sales de metales multivalentes, tales como sales de cinc; sales con bases orgánicas, tales como diciclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, *t*-butilamina, etileno-diamina, etanolamina, y colina; y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, etcétera. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de base de un compuesto de ácido borónico de fórmula (*I*), en donde Z^1 y Z^2 son ambos hidroxilo.

15 La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" se utiliza en esta memoria para hacer referencia a un material que es compatible con un individuo receptor, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano, y es adecuado para suministrar un agente activo al sitio diana sin terminar la actividad del agente. La toxicidad o los efectos adversos, en su caso, asociados con el portador son preferentemente conmensurables con una ratio razonable riesgo/beneficio para el uso propuesto del agente activo.

20 Los términos "portador", "adyuvante" o "vehículo" se utilizan intercambiamente en esta memoria, e incluyen cualquiera y la totalidad de disolventes, diluyentes, y otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, modificadores del pH, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglomerantes sólidos, lubricantes y análogos, que sean adecuados para la forma de dosificación particular deseada. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, describe diversos portadores utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, por ejemplo por producir cualquier efecto biológico indeseable o interaccionar de otro modo de manera deletérea con cualquier otro u otros componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso está dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin carácter limitante, cambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, seroproteínas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, carbonatos, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mixturas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, agua exenta de pirógenos, sales o electrólitos tales como sulfato de protamina, 35 hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, y sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil-pirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa, sacarosa, y manitol, almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata, celulosa y sus derivados tales como carboximetil-celulosa sódica, etil-celulosa y acetato de celulosa, tragacanto pulverizado; malta, gelatina, talco, excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios, aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, glicoles tales como propilenglicol y polietilenglicol, ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agar, ácido alginico, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcoholes tales como metanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadecílico y glicerol, ciclodextrinas tales como hidroxipropil- β -ciclodextrina y sulfobutiléter- β -ciclodextrina, lubricantes tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, hidrocarburos de petróleo tales como aceite mineral y petrolatum. Agentes colorantes, agentes de desprendimiento, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar presentes también en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden fabricarse por métodos bien conocidos en la técnica tales como procesos convencionales de granulación, mezcladura, disolución, encapsulación, liofilización, o emulsiónamiento, entre otros. Las composiciones pueden producirse en diversas formas, con inclusión de gránulos, precipitados, o materiales particulados, polvos, con inclusión de polvos liofilizados, obtenidos por secado rotativo o secados por pulverización, polvos amorfos, tabletas, cápsulas, jarabes, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o soluciones.

55 De acuerdo con una realización preferida, las composiciones de esta invención se formulan para administración farmacéutica a un mamífero, preferentemente un ser humano. Tales composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, por pulverización mediante inhalación, o por vías tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o por un depósito implantado. El término "parenteral" como se utiliza en esta memoria incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vías oral, intravenosa, o subcutánea. Las formulaciones de la invención pueden diseñarse de modo que sean de acción breve, liberación rápida, o acción prolongada. Adicionalmente, los compuestos pueden

administrarse por un medio local más bien que sistémico, por ejemplo por administración (v.g., por inyección) en un sitio de tumor.

5 Formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero sin carácter limitante, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, ciclodextrinas, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mixturas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, y agentes edulcorantes, saborizantes, y perfumantes.

15 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica anterior utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles fijos como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo no irritante con inclusión de mono- o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, se utilizan en la preparación de inyectables ácidos grasos tales como ácido oleico. Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retenga las bacterias, o por incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su utilización. Las composiciones formuladas para administración parenteral pueden inyectarse por 25 inyección de bolus o por impulsión temporizada, o pueden administrarse por infusión continua.

Formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente inerte, farmacéuticamente aceptable o vehículo tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglomerantes tales como, por ejemplo, 30 carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa, y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonítica, e i) 35 lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril-sulfato de sodio, y mixturas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes tampón tales como fosfatos o carbonatos.

Composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse también como cargas en cápsulas de gelatina blandas y de relleno duro utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de peso 40 molecular alto y análogos. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y revestimientos tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas. Las mismas pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y puede tratarse también de una composición tal que las mismas liberen el o los ingredientes activos únicamente, o de modo preferible, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. 45 Ejemplos de composiciones de imbibición que pueden utilizarse incluyen sustancias polímeras y ceras. Composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse también como cargas en cápsulas de gelatina blanda y de relleno duro utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de peso molecular alto y análogos.

Los compuestos activos pueden encontrarse también en forma micro-encapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y envolturas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos controladores de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas. En tales formas de dosificación sólidas el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden comprender también, 55 como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, v.g., lubricantes de fabricación de tabletas y otros adyuvantes de fabricación de tabletas tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes tampón. Aquéllas pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y puede tratarse de una composición tal que la misma libere el o los ingredientes activos únicamente, o con preferencia, en una parte determinada del tracto 60 intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones incrustantes que pueden utilizarse incluyen sustancias polímeras y ceras.

Formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalaciones o parches. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes o tampones necesarios que puedan ser precisos. Se contemplan también formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos, y gotas para los ojos como incluidas dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden producirse por disolución o dispensación del compuesto en el medio apropiado. Pueden utilizarse también mejoradores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse o bien proporcionando una membrana controladora de la velocidad o por dispersión del compuesto en una matriz o gel de polímero.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se administra por vía intravenosa. En tales realizaciones, el compuesto de fórmula (I) en donde Z^1 y Z^2 forman juntos un resto derivado de un agente complejante de ácido borónico puede prepararse en la forma de un polvo liofilizado, como se ha descrito anteriormente. El polvo liofilizado se reconstruye preferentemente por adición de un disolvente acuoso adecuado para administraciones farmacéuticas. Ejemplos de disolventes de reconstitución adecuados incluyen, sin limitación, agua, solución salina, y solución salina tamponada con fosfato (PBS). Preferentemente, el polvo liofilizado se reconstituye con solución salina normal (0,9%). Después de la reconstitución, se establece un equilibrio entre un compuesto éster de boronato y el compuesto de ácido borónico libre correspondiente. En algunas realizaciones, el equilibrio se alcanza rápidamente, v.g. dentro de 10-15 minutos, después de la adición del medio acuoso. Las concentraciones relativas de éster de boronato y ácido borónico presentes en el equilibrio dependen de parámetros tales como, v.g., el pH de la solución, la temperatura, la naturaleza del agente complejante de ácido borónico, y la ratio de agente complejante de ácido borónico a compuesto éster de boronato presente en el polvo liofilizado.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan preferentemente para administración al paciente que sufra, o se encuentre en riesgo de desarrollar o experimentar una recurrencia de un trastorno mediado por proteasomas. El término "paciente", como se utiliza en esta memoria, significa un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano. Composiciones farmacéuticas preferidas de la invención son las formuladas para administración oral, intravenosa, o subcutánea. Sin embargo, cualquiera de las formas de dosificación anteriores que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención está también dentro de los límites de la experimentación de rutina y, por consiguiente, está plenamente dentro del alcance de la presente invención. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención puede comprender además otro agente terapéutico. En algunas realizaciones, dicho otro agente terapéutico es uno que se administra normalmente a pacientes que sufren la enfermedad o afección de que se trata.

Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad suficiente para causar una disminución detectable en la actividad de proteasomas o la gravedad de un trastorno mediado por proteasomas. La cantidad del inhibidor de proteasomas necesaria dependerá de la eficacia del inhibidor para un tipo de célula dado y del periodo de tiempo requerido para tratar el trastorno. Debe entenderse también que una dosificación y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, y la dieta del paciente, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, las composiciones de fármacos, el criterio del médico encargado del tratamiento, y la gravedad de la enfermedad particular de que se trate. La cantidad de agente terapéutico adicional presente en una composición de esta invención será típicamente no mayor que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprenda dicho agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional estará comprendida entre aproximadamente 50% y aproximadamente 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprenda dicho agente como el único agente terapéuticamente activo.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de un paciente que sufre, o se encuentra en riesgo de desarrollar o experimentar una recurrencia de un trastorno mediado por proteasomas. Como se utiliza en esta memoria, la expresión "trastorno mediado por proteasomas" incluye cualquier trastorno, enfermedad o afección que esté causado o caracterizado por un aumento en la extensión o actividad de proteasomas, o que requiera actividad de proteasomas. La expresión "trastorno mediado por proteasomas" incluye también cualquier trastorno, enfermedad o afección en la cual sea beneficiosa la inhibición de la actividad de proteasomas.

Por ejemplo, los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos mediados por proteínas (v.g., NF κ B, p27^{Kip}, p21^{WAF/CIP1}, p53) que estén regulados por actividad de proteasomas. Trastornos relevantes incluyen trastornos inflamatorios (v.g., artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), osteoartritis, dermatosis (v.g., dermatitis atópica, psoriasis)), trastornos vasculares proliferativos (v.g., aterosclerosis, restenosis), trastornos proliferativos oculares (v.g., retinopatía diabética), trastornos proliferativos benignos (v.g. hemangiomas), enfermedades autoinmunes (v.g., esclerosis múltiple, rechazo de tejidos y órganos), así como inflamación asociada con infección (v.g., respuestas inmunes), trastornos neurodegenerativos (v.g. enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de las neuronas motoras, dolor neuropático, trastornos de repetición de triplete, astrocitoma, y neurodegeneración resultante de la enfermedad alcohólica del hígado), lesión isquémica (v.g.,

accidente cerebrovascular), y caquexia (v.g. descomposición acelerada de las proteínas musculares que acompaña a diversos estados fisiológicos y patológicos (v.g. lesión neurológica, ayuno, fiebre, acidosis, infección de HIV, aflicción de cáncer, y ciertas endocrinopatías)).

5 Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente útiles para el tratamiento del cáncer. Como se utiliza en esta memoria, el término "cáncer" hace referencia a un trastorno celular caracterizado por proliferación celular descontrolada o no controlada, diferenciación celular disminuida, capacidad inadecuada para invadir tejidos circundantes, y/o capacidad para establecer nuevo crecimiento en sitios ectópicos. El término "cáncer" incluye, pero sin carácter limitante, tumores sólidos y tumores transportados por la sangre. El término "cáncer" abarca enfermedades de piel, tejidos, órganos, huesos, cartílagos, sangre, y vasos. El término "cáncer" abarca adicionalmente cánceres primarios y metastásicos.

10 Ejemplos no limitantes de tumores sólidos que pueden tratarse con los inhibidores de proteasomas descritos incluyen cáncer pancreático; cáncer de vejiga; cáncer colorrectal, cáncer de mama, con inclusión de cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, con inclusión de cáncer de próstata dependiente de andrógenos e independiente de andrógenos; cáncer renal, con inclusión, v.g. de carcinoma metastásico de las células renales; 15 cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón, con inclusión, v.g., de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), carcinoma bronquioloalveolar (BAC), y adenocarcinoma del pulmón; cáncer de ovario, con inclusión, v.g. de cáncer epitelial o peritoneal primario progresivo; cáncer cervical; cáncer gástrico; cáncer de esófago; cáncer de cabeza y cuello, con inclusión v.g., de carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello; melanoma; cáncer neuroendocrino, con inclusión de tumores neuroendocrinos metastásicos; tumores cerebrales, que incluyen, v.g., 20 glioma, oligodendroglioma anaplástico, glioblastoma adulto multiforme, y astrocitoma adulto anaplástico; cáncer de huesos; y sarcoma de tejidos blandos.

Ejemplos no limitantes de enfermedades malignas hematológicas que pueden tratarse con los inhibidores de proteasomas descritos incluyen leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mielógena crónica (CML), con inclusión de CML acelerada y la fase de blastos de la CML (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfocítica crónica (CLL); enfermedad de Hodgkin (HD); linfoma no Hodgkin (NHL), con inclusión de linfoma folicular y linfoma de las células del manto; linfoma de células B; linfoma de células T; mieloma múltiple (MM); macroglobulinemia de Waldenström; síndromes mielodisplásicos (MDS), con inclusión de anemia refractaria (RA), anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS), (anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB), y RAEB en transformación (RAEB-T); y síndromes mieloproliferativos.

30 En algunas realizaciones, el compuesto o composición de la invención se utiliza para tratar un paciente que presenta o se encuentra en riesgo de desarrollar o experimentar una recurrencia en un cáncer seleccionado del grupo constituido por mieloma múltiple y linfoma de las células del manto.

35 En algunas realizaciones, el inhibidor de proteasomas de la invención se administra en conjunción con otro agente terapéutico. El otro agente terapéutico puede inhibir también el proteasoma, o puede operar por un mecanismo diferente. En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico es uno que se administra normalmente a pacientes que padecen la enfermedad o afección de que se trata. El inhibidor de proteasomas de la invención puede administrarse con el otro agente terapéutico en una forma de una dosificación simple o como una forma de dosificación separada. Cuando se administra como una forma de dosificación separada, el otro agente terapéutico puede administrarse antes de, al mismo tiempo que, o después de la administración del inhibidor de proteasomas de la invención.

En algunas realizaciones, un inhibidor de proteasomas de fórmula (I) se administra en asociación con un agente anticáncer. Como se utiliza en esta memoria, la expresión "agente anticáncer" se refiere a cualquier agente que se administra a un individuo que padece cáncer para fines del tratamiento del cáncer.

45 Ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos que deterioran el DNA incluyen inhibidores de la topoisomerasa I (v.g., irinotecán, topotecán, camptotecina y análogos o metabolitos de los mismos, y doxorubicina); inhibidores de la topoisomerasa II (v.g., etoposido, teniposido, y daunorubicina); agentes alquilantes (v.g., melfalán, clorambucil, busulfán, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbacina, metotrexato, mitomicina C, y ciclofosfamida); intercaladores del DNA (v.g., cisplatino, oxaliplatino, y carboplatino); intercaladores del DNA y generadores de radicales libres tales como bleomicina; y miméticos nucleosídicos (v.g., 5- 50 fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina e hidoxiurea).

Agentes quimioterapéuticos que destruyen la replicación celular incluyen: paclitaxel, docetaxel, y análogos afines; vincristina, vinblastina, y análogos afines; talidomida, lenalidomida, y análogos afines (v.g., CC-5013 y CC-4047); inhibidores de tirosina-quinasa proteínicas (v.g., imatinib-mesilato y gefitinib) inhibidores de proteasomas (v.g., bortezomib); inhibidores de NF- κ B, que incluyen inhibidores de I κ B-quinasa; antibióticos que se fijan a proteínas sobreexpresadas en cánceres y que por consiguiente regulan el sentido decreciente de replicación celular (v.g., trastuzumab, rituximab, cetuximab, y bevacizumab); y otros inhibidores de proteínas o enzimas que se sabe están reguladas en sentido creciente, sobre-expresados o activados en los cánceres, cuya inhibición regula en sentido decreciente la replicación celular.

Con objeto de que esta invención pueda comprenderse más plenamente, se presentan los siguientes ejemplos preparativos y de test. Estos ejemplos ilustran el modo de producir o testar compuestos específicos, y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención en ningún caso.

EJEMPLOS

5 Abreviaturas

DCM	Cloruro de metileno
DIEA	Diisopropiletil-amina
EDCI	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EtOAc	Acetato de etilo
h	Horas
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
TBTU	Tetrafluoroborato de <i>o</i> -benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HOBt	Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
EDCMS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
min	minutos
tr	Tiempo de retención de los espectros de red de diodos

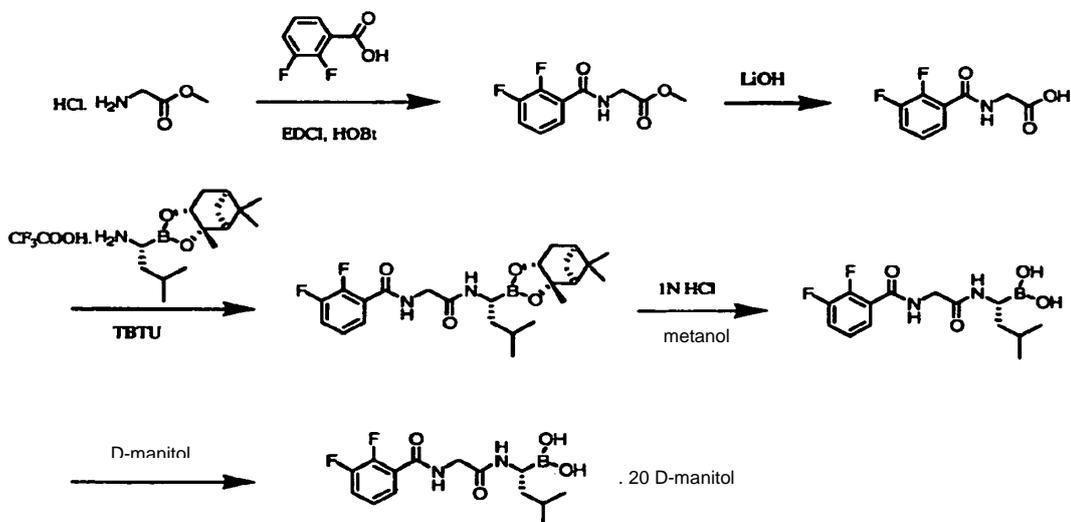
Métodos Analíticos LC-MS

Los espectros se ejecutaron en una columna Symmetry C18 - 3,5 µm - 4,6 x 50 mm utilizando el gradiente siguiente:

Disolvente A: 2% alcohol isopropílico, 98% agua, NH₄OAc 10 mM

10 Disolvente B: 75% acetonitrilo, 25% metanol, NH₄OAc 10 mM

Tiempo [min]	Caudal [ml/min]	% de disolvente B
0,0	1,0	5,0
3,5	1,0	100,0
4,9	1,0	100,0
5,0	1,0	5,0

Ejemplo 1: Síntesis de ácido [(1R)-1-(((2,3-difluorobenzoyl)amino)acetil)amino]-3-metilbutil]borónico · 20 D-manitol (I-1)**Paso 1: [(2,3-Difluorobenzoyl)amino]acetato de metilo**

- 5 A una solución de ácido 2,3-difluorobenzoico (0,190 g, 1,2 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadieron hidrócloruro de éster metílico de glicina (0,150 g, 1,2 mmoles), HOBt (0,162 g, 1,2 mmoles), DIEA (0,209 ml, 1,2 mmoles) y EDCI (0,252 g, 1,3 mmoles). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con una solución saturada de bicarbonato de sodio y el producto se repartió en DCM. La separación de la capa orgánica seguida por eliminación del disolvente proporcionó [(2,3-difluorobenzoyl)amino]acetato de metilo, que se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

Paso 2: Ácido [(2,3-difluorobenzoyl)amino]acético

- 15 A una solución de [(2,3-difluorobenzoyl)amino]acetato de metilo (0,250 g, 1,1 mmoles) en metanol (7 ml) se añadieron hidróxido de litio (0,053 g, 2,2 mmoles) y agua (3 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se acidificó con HCl 1 N (5 ml). El producto se repartió en DCM/metanol (4:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente para dar ácido [(2,3-difluorobenzoyl)amino]acético, que se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

Paso 3: 2,3-Difluoro-N-[2-(((1R)-3-metil-1-[(3aR,4R,6R,7aS)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil)amino)-2-oxoetil]benzamida

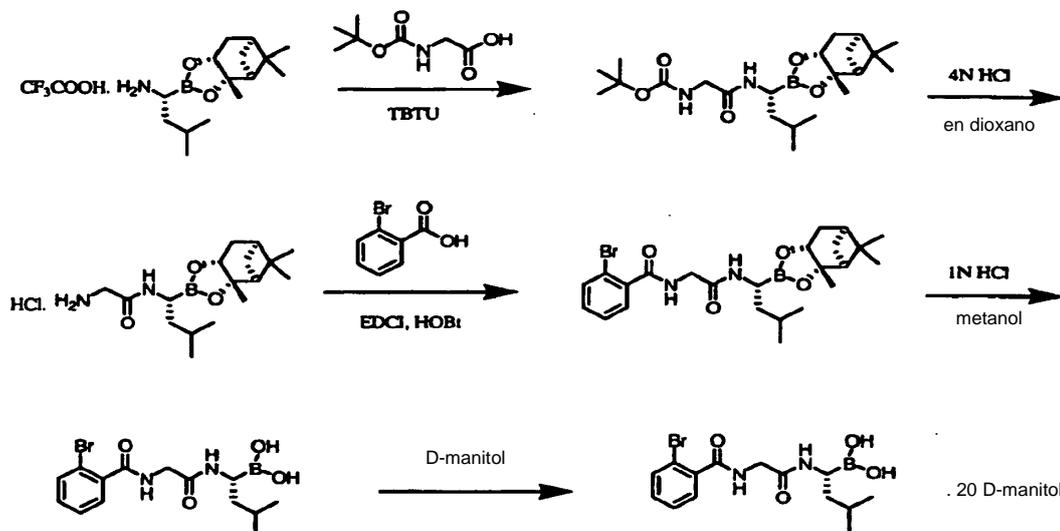
- 20 A una solución de ácido [(2,3-difluorobenzoyl)amino]acético (0,205 g, 0,95 mmoles) en dimetilformamida (10 ml) se añadieron TBTU (0,337 g, 1,0 mmoles) y (1R)-3-metil-1-[(3aR,4R,6R,7aS)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butan-1-amina como su sal trifluoroacetato (0,362 g, 0,95 mmoles). La mezcla se dejó enfriar a 0°C y se añadió gota a gota DIEA (0,498 ml, 2,9 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió bruscamente con agua (100 ml) y el producto se repartió en DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente para dar 2,3-difluoro-N-[2-(((1R)-3-metil-1-[(3aR,4R,6R,7aS)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil)amino)-2-oxoetil]benzamida.

Paso 4: Ácido [(1R)-1-(((2,3-difluorobenzoyl)amino)acetil)amino]-3-metilbutil]borónico

- 30 A una solución de 2,3-difluoro-N-[2-(((1R)-3-metil-1-[(3aR,4R,6R,7aS)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil)amino)-2-oxoetil]benzamida (0,536 g, 1,2 mmoles) en metanol/HCl 1N (1:1) (1,5 ml), se añadieron heptanol (1 ml) y boronato de isobutilo (0,207 g, 2,0 mmoles). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche. Se separó la capa de heptanol y se concentró la capa metanol/HCl. El producto bruto se purificó por HPLC en fase inversa para dar ácido [(1R)-1-(((2,3-difluorobenzoyl)amino)acetil)amino]-3-metilbutil]borónico.

Paso 5: ácido [(1R)-1-(((2,3-difluorobenzoyl)amino)acetil)amino]-3-metilbutil]borónico, 20 D-manitol (I-1)

- 35 A una solución de ácido [(1R)-1-(((2,3-difluorobenzoyl)amino)acetil)amino]-3-metilbutil]borónico (0,085 g, 0,26 mmoles) en alcohol t-butílico (2 ml) y agua (5 ml) se añadió D-manitol (0,943 g, 5,2 mmoles). La solución se calentó y se dejó en agitación hasta que se disolvió totalmente. La solución se congeló luego y se eliminó el disolvente por liofilización para dar ácido [(1R)-1-(((2,3-difluorobenzoyl)amino)acetil)amino]-3-metilbutil]borónico · 20 D-manitol (I-1) (0,98 g, 97%).

Ejemplo 2: Síntesis de ácido [(1R)-1-(((2-bromobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico, 20 D-manitol (1-5)**Paso 1:** [2-(((1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil]amino)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

5 A una mezcla de (1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butan-1-amina como su sal trifluoroacetato (4,9 g, 10,8 mmoles), N-((terc-butoxicarbonil)glicina (1,98 g, 11,3 mmoles) y TBTU (3,81 g, 11,9 mmoles) en DCM (100 ml) se añadió gota a gota durante 15 min una solución de DIEA (5,64 ml, 32,4 mmoles) en DCM (25 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para dar [2-(((1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil]amino)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (2,5 g, 55%).

Paso 2: 2-Amino-N-(((1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil]acetamida

15 A una solución de [2-(((1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil]amino)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (2,5 g, 5,9 mmoles) en DCM (15 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (5,9 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 horas y se concentró para dar 2-amino-N-(((1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil]acetamida que se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

Paso 3: 2-Bromo-N-[2-(((1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil]amino)-2-oxoetil]benzamida

20 A una solución de ácido 2-bromobenzoico (0,124 g, 0,62 mmoles) en DCM (2,25 ml) se añadieron EDCI (0,119 g, 0,62 mmoles), HOBT (0,084 g, 0,62 mmoles), N-metilmorfolina (0,185 ml, 1,68 mmoles) y 2-amino-N-(((1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil]acetamida (0,2 g, 0,56 mmoles). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 horas y se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para dar 2-bromo-N-[2-(((1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil]amino)-2-oxoetil]benzamida (0,22 g, 78%).

Paso 4: Ácido [(1R)-1-(((2-bromobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico

30 A una solución de 2-bromo-N-[2-(((1R)-3-metil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]butil]amino)-2-oxoetil]benzamida (0,220 g, 0,44 mmoles) en metanol/hexano (1:1) (2,2 ml) se añadieron HCl 1 N (1 ml, 1,0 mmoles) y boronato de isobutilo (0,078 g, 0,76 mmoles). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por HPLC de fase inversa para dar ácido [(1R)-1-(((2-bromobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico (0,11 g, 73%).

Paso 5: Ácido [(1R)-1-(((2-bromobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico. 20 D-manitol (I-5)

5 A una solución de ácido [(1R)-1-(((2-bromobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico (0,103 g, 0,28 mmoles) en alcohol *terc*-butílico (9 ml) y agua (15 ml) se añadió D-manitol (1,01 g, 5,5 mmoles). La solución se calentó y se dejó en agitación hasta que se disolvió el todo. Se congeló luego la solución y el disolvente se eliminó por liofilización para dar ácido [(1R)-1-(((2-bromobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico, 20 D-manitol (I-5) (0,92 g, 84%).

Se prepararon los compuestos de la tabla siguiente a partir de los materiales de partida apropiados en un método análogo al del Ejemplo 1 ó 2:

I-1	LCMS: ES- 327,3, tr = 3,36 min.
I-2	LCMS: ES- 343,2, tr = 3,62 min.
I-3	LCMS: ES- 327,3, tr = 3,49 min.
I-4	LCMS: ES- 327,2, tr = 3,27 min.
I-5	LCMS: ES- 369,2, tr = 3,30 min. ¹ H NMR (300 MHz, <i>d</i> ₄ -MeOD) δ: 7,62 (dd, 1H), 7,28-7,50 (m, 3H), 4,19 (s, 2H), 2,70-2,78 (m, 1H), 1,57-1,71 (m, 1H), 1,26-1,40 (m, 2H) y 0,89 (d, 6H).
I-6	LCMS: ES- 309,1, tr = 3,14 min.
I-7	LCMS: ES- 343,2, tr = 3,30 min.
I-8	LCMS: ES- 309,3, tr = 3,23 min.
I-9	LCMS: ES- 327,3, tr = 3,49 min.
I-10	LCMS: ES- 325,2, tr = 3,58 min.
I-11	LCMS: ES- 359,2, tr = 3,66 min. ¹ H NMR (300 MHz, <i>d</i> ₄ -MeOD) δ: 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,74-2,82 (m, 1H), 1,62-1,78 (m, 1H), 1,30-1,45 (m, 2H) y 0,95 (d, 6H).
I-12	LCMS: ES- 359,2, tr = 3,95 min.
I-13	LCMS: ES- 309,2, tr = 3,34 min.
I-14	LCMS: ES- 343,2, tr = 3,44 min.
I-15	LCMS: ES- 359,2, tr = 3,26 min.
I-16	LCMS: ES- 325,2, tr = 3,20 min.
I-17	LCMS: ES- 327,3, tr = 3,39 min.
I-18	LCMS: ES- 343,2, tr = 3,58 min.
I-19	LCMS: ES- 325,1, tr = 3,51 min.
I-20	LCMS: ES- 359,2, tr = 3,54 min.
I-21	LCMS: ES- 359,2, tr = 3,99 min.

10 Ejemplo 2: Ensayo del Proteasoma 20S

A 1 µl de compuesto de test disuelto en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos se añaden 25 µl de tampón de ensayo a 37°C que contiene el activador humano PA28 (Boston Biochem, conc. final 12 nM) con Ac-WLA-AMC (sustrato selectivo β5) (conc. final 15 µM), seguido por 25 µl de tampón de ensayo a 37°C que

contiene proteasoma 20S humano (Boston Biochem, conc. final 0,25 nM). El tampón de ensayo está compuesto por HEPES 20 mM, EDTA 0,5 mM y BSA al 0,01%, pH 7,4. La reacción se sigue en un lector de placas BMG Galaxy (37°C, excitación 380 nm, emisión 460 nm, ganancia 20). La inhibición porcentual se calcula con relación a controles de inhibición 0% (DMSO) e inhibición 100% (bortezomib 10 µM).

- 5 Cuando se testaron en este ensayo, los compuestos I-1 a I-21 exhibían todos ellos valores CI_{50} menores que 50 nM.

Ejemplo 3: Ensayo Antiproliferación

- 10 Células HCT-116 (1000) u otras células tumorales en 100 µl de medio de cultivo de células apropiado (McCoy's 5A para HCT-116, Invitrogen) suplementado con 10% de suero bovino fetal (Invitrogen) se siembran en pocillos de una placa de cultivo de células de 96 pocillos y se incuban durante una noche a 37°C. Se añaden a los pocillos los compuestos de test y se incuban las placas durante 96 horas a 37°C. Se añade a cada pocillo reactivo MTT o WST (10 µl, Roche) y se incuba durante 4 horas a 37°C como se describe por el fabricante. Para MTT, el colorante metabolizado se solubiliza durante una noche de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Roche). Se lee la densidad óptica para cada pocillo a 595 nm (primario) y 690 nm (referencia) para el MTT y 450 nm para el WST utilizando un espectrofotómetro (Molecular Devices). Para el MTT, los valores de densidad óptica de referencia se sustraen de los valores de la longitud de onda primaria. Se calcula la inhibición porcentual utilizando los valores para un control de DMSO ajustado a 100%.

Ejemplo 4: Modelo de Eficacia Tumoral In Vivo

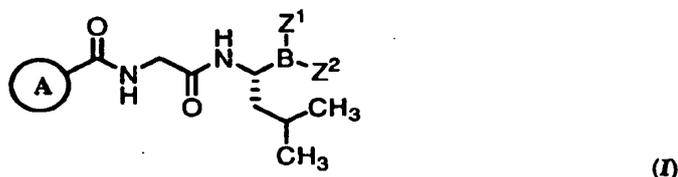
- 20 Se inyectan asépticamente HCT-116 recién disociadas ($2-5 \times 10^6$) u otras células tumorales en 100 µl de medio RPMI-1640 (Sigma Aldrich) en el espacio subcutáneo en el flanco dorsal derecho de ratones lampiños hembra CD-1 (edad 5-8 semanas, Charles River) utilizando una aguja 26 3/8-ga de 1 ml (Becton Dickinson Ref #309625). Alternativamente, algunos modelos de xenotrasplante requieren el sometimiento a pasadas en serie de fragmentos de tumor. En estos casos, se implantan subcutáneamente fragmentos pequeños de tejido tumoral (aproximadamente 1 mm^3) en el flanco dorsal derecho de ratones anestesiados (3-5% mixtura isofluorano/oxígeno) C.B-17/SCID (edad 5-8 semanas, Charles River) por medio de un trocar 13-ga (Popper & Sons 7927). Comenzando el día 7 después de la inoculación, se miden los tumores dos veces por semana utilizando un calibre de nonius. Los volúmenes de tumor se calculan utilizando procedimientos estándar ($0,5 \times (\text{longitud} \times \text{anchura}^2)$). Cuando los tumores alcanzan un volumen de aproximadamente 200 mm^3 , los ratones se distribuyen aleatoriamente en grupos de tratamiento y comienzan a recibir el tratamiento con el fármaco. Se determinan la dosificación y los protocolos para cada experimento basándose en resultados previos obtenidos por estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos y de dosis máxima tolerada. El grupo de control recibirá vehículo sin fármaco alguno. Típicamente, el compuesto de test (100-200 µl) se administra por rutas intravenosa (aguja 27-ga), oral (aguja de sonda esofágica 20-ga) o subcutánea (aguja 27-ga) a dosis y protocolos diversos. El tamaño del tumor y el peso corporal se miden dos veces por semana y el estudio se da por terminado cuando los tumores de control alcanzan aproximadamente 2000 mm^3 .

- 35 Si bien la invención que antecede se ha descrito con cierto detalle para propósitos de calidad y comprensión, estas realizaciones particulares deben considerarse como ilustrativas y no restrictivas. Será apreciado por un experto en la técnica a partir de una lectura de esta descripción que pueden hacerse diversos cambios en forma y detalle sin apartarse del alcance real de la invención, que está definido por las reivindicaciones adjuntas en lugar de por las realizaciones específicas.

- 40 La bibliografía de patentes y científica citada en esta memoria establece el conocimiento que está disponible para quienes poseen experiencia en la técnica. A no ser que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que es entendido comúnmente por una persona con experiencia ordinaria en la técnica a la que pertenece esta invención. Las patentes, solicitudes, y referencias publicadas que se citan en esta memoria se incorporan por la presente por referencia con la misma extensión que si se indicara específica e individualmente que cada una se incorporara por referencia. En caso de inconsistencias, 45 prevalecerá la presente descripción, con inclusión de las definiciones.

REIVINDICACIONES

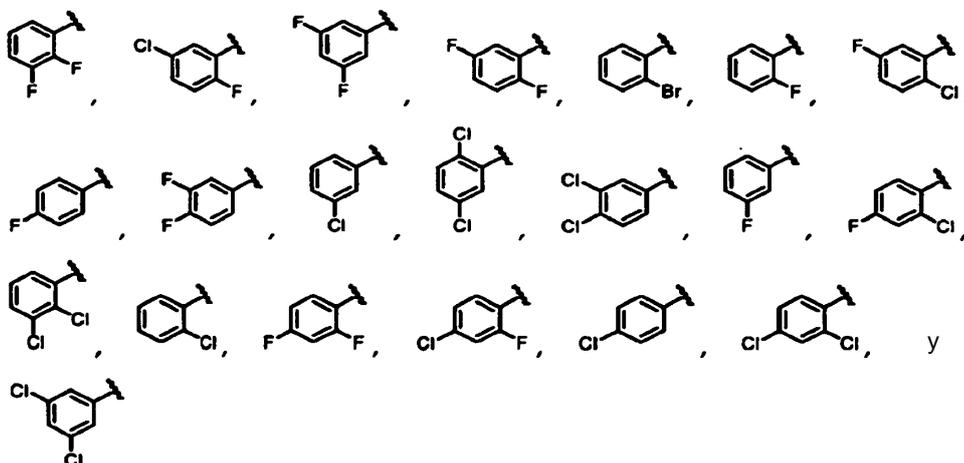
1. Un compuesto de fórmula (I):



- 5 o una sal o anhídrido de ácido borónico farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z¹ y Z² son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxi, ariloxi, o aralcoxi; o Z¹ y Z² forman juntos un resto derivado de un agente complejante de ácido borónico; y

el anillo A se selecciona del grupo constituido por:



10

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde, Z¹ y Z² son cada uno hidroxilo.
 3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde, Z¹ y Z² forman juntos un resto derivado de un agente complejante de ácido borónico.

- 15 4. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por:

ácido [(1R)-1-(((2,3-difluorobenzilo)amino)acetil)amino]-3-metilbutil]borónico;

ácido [(1R)-1-(((5-cloro-2-fluorobenzilo)amino)acetil)amino]-3-metilbutil]borónico;

ácido [(1R)-1-(((3,5-difluorobenzilo)amino)acetil)amino]-3-metilbutil]borónico;

ácido [(1R)-1-(((2,5-difluorobenzilo)amino)acetil)amino]-3-metilbutil]borónico;

- 20 ácido [(1R)-1-(((2-bromobenzilo)amino)acetil)amino]-3-metilbutil]borónico;

ácido [(1R)-1-(((2-fluorobenzilo)amino)acetil)amino]-3-metilbutil]borónico;

ácido [(1R)-1-(((2-cloro-5-fluorobenzilo)amino)acetil)amino]-3-metilbutil]borónico;

ácido [(1R)-1-(((4-fluorobenzilo)amino)acetil)amino]-3-metilbutil]borónico;

ácido [(1R)-1-(((3,4-difluorobenzilo)amino)acetil)amino]-3-metilbutil]borónico;

- 25 ácido [(1R)-1-(((3-clorobenzilo)amino)acetil)amino]-3-metilbutil]borónico;

ácido [(1R)-1-(((2,5-diclorobenzilo)amino)acetil)amino]-3-metilbutil]borónico;

- ácido [(1R)-1-(((3,4-diclorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((3-fluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((2-cloro-4-fluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((2,3-diclorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 5 ácido [(1R)-1-(((2-clorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((2,4-difluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((4-cloro-2-fluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((4-clorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((2,4-diclorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico; y
 10 ácido [(1R)-1-(((3,5-diclorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 o una sal o anhídrido de ácido borónico de los mismos farmacéuticamente aceptable.
5. El compuesto de la reivindicación 1, que es un éster de manitol de un compuesto de ácido borónico seleccionado del grupo constituido por:
- ácido [(1R)-1-(((2,3-difluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 15 ácido [(1R)-1-(((5-cloro-2-fluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((3,5-difluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((2,5-difluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((2-bromobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((2-fluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 20 ácido [(1R)-1-(((2-cloro-5-fluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((4-fluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((3,4-difluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((3-clorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((2,5-diclorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 25 ácido [(1R)-1-(((3,4-diclorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((3-fluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((2-cloro-4-fluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((2,3-diclorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((2-clorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 30 ácido [(1R)-1-(((2,4-difluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((4-cloro-2-fluorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((4-clorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico;
 ácido [(1R)-1-(((2,4-diclorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico; y
 ácido [(1R)-1-(((3,5-diclorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metilbutil]borónico.
- 35 6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido [(1R)-1-(((2,4-diclorobenzoil)amino)acetil)amino)-3-metil-butil]borónico o una sal farmacéuticamente aceptable o anhídrido de ácido borónico del mismo.

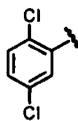
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido [(1R)-1-(((2,3-diclorobenzoyl)amino)acetil)amino)-3-metil-butil]borónico o una sal farmacéuticamente aceptable o anhídrido de ácido borónico del mismo.

5 8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido [(1R)-1-(((2,5-diclorobenzoyl)amino)acetil)amino)-3-metil-butil]borónico o una sal farmacéuticamente aceptable o anhídrido de ácido borónico del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido [(1R)-1-(((4-cloro-2-fluorobenzoyl)amino)acetil)amino)-3-metil-butil]borónico o una sal farmacéuticamente aceptable o anhídrido de ácido borónico del mismo.

10 10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido [(1R)-1-(((5-cloro-2-fluorobenzoyl)amino)acetil)amino)-3-metil-butil]borónico o una sal farmacéuticamente aceptable o anhídrido de ácido borónico del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Z¹ y Z² forman juntos un resto derivado de un agente complejante de ácido borónico; y el Anillo A es



15

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un portador farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso en el tratamiento del cáncer.

20 14. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para preparar un medicamento para el tratamiento del cáncer.