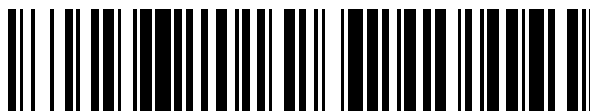


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 763**

51 Int. Cl.:

A61K 38/14 (2006.01)

C07K 5/087 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2005 E 10179422 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 2261236**

54 Título: **Composición para inhibición del proteasoma**

30 Prioridad:

07.12.2004 US 634366 P
23.02.2005 US 655930 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.11.2015

73 Titular/es:

ONYX THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
249 East Grand Avenue
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

LEWIS, EVAN R.;
HO, MARK NGUYEN y
FONSECA, FABIANA N.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 549 763 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

Composición para inhibición del proteasoma

Antecedentes de la invención

5 El proteasoma se ha validado como diana terapéutica, como demuestra la reciente aprobación de la FDA de bortezomib, un inhibidor del proteasoma de ácido borónico, para el tratamiento de mieloma múltiple. Sin embargo, se han descrito recientemente más inhibidores altamente específicos del proteasoma que podrían tener menos efectos secundarios tóxicos. Estos compuestos incluyen epoxi cetonas de péptidos tales como epoxomicina y péptido (b), descritos en el documento de Patente de Estados Unidos N° 6.831.099 y péptido (a), descrito en el documento de Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/569.096, presentado el 7 de mayo de 2004. Sin embargo, la baja solubilidad acuosa de algunos de estos compuestos los hace difíciles para formular composiciones con una biodisponibilidad óptima. De ese modo, son necesarios procedimientos adicionales de formulación de epoxi cetonas de péptidos.

15 Elofsson y col. (Chemistry and Biology, Current Biology, 1995, 6(11), páginas 811-822) describen la síntesis y evaluación de ciertas alfa'-beta'-epoxicetonas de péptidos, basadas en epoxomicina y eponomicina, como inhibidores del proteasoma.

Myung y col. (Molecular Cell, 2001, 7(2), páginas 411-420) se refieren a la actividad del proteasoma y desvelan ciertos inhibidores selectivos de α' , β' -epoxicetona de PGPH.

Sin y col. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, 9(15), páginas 2283-2288) han descrito la síntesis total del inhibidor del proteasoma epoxomicina e investigado su actividad frente al proteasoma.

20 El documento de Patente WO 01/28579 se refiere a ciertos compuestos de epoxicetona de péptido que inhiben la actividad de NF- κ B, para su uso en el tratamiento de trastornos del sistema esquelético.

Sumario de la Invención

25 Los inventores han descubierto que la solubilidad de los inhibidores del proteasoma, tales como las epoxi cetonas de péptido de péptido (a) y péptido (b) (las estructuras o definiciones de estos péptidos se proporcionan en el Grupo 3 y Grupo 1, respectivamente), mejora significativamente cuando se formulan con una ciclodextrina.

30 La presente invención es una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 1 que incluye un inhibidor del proteasoma prácticamente insoluble, una ciclodextrina y opcionalmente un tampón. Tales composiciones farmacéuticas incluyen por lo general una cantidad farmacéuticamente eficaz del inhibidor del proteasoma, por ejemplo, que alivia los efectos de enfermedad neurodegenerativa (tal como enfermedad de Alzheimer), afecciones inmunológicas, enfermedades de desgaste muscular, cáncer, enfermedades infecciosas crónicas, fiebre, enfermedad muscular, denervación, lesión nerviosa, y/o ayuno, entre otras, cuando se administra a un paciente.

En el presente documento también se describen composiciones antiinflamatorias que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor del proteasoma, una ciclodextrina y opcionalmente un tampón.

35 En el presente documento también se describen procedimientos que implican administrar a o poner en contacto un sujeto, una célula, un tejido, un órgano o un organismo con una cantidad eficaz de una composición que comprende uno o más inhibidores del proteasoma desvelada en el presente documento. Estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, inhibir o reducir infección por 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 o producción celular, de desarrollo, o fisiológico en un organismo está regulado por la actividad proteolítica de una hidrolasa Ntn particular; tratar enfermedad de Alzheimer en un sujeto; reducir la tasa de degradación de proteína muscular en una célula; reducir la tasa de degradación de proteína intracelular en una célula; reducir la tasa de degradación de proteína p53 en una célula; inhibir el crecimiento de cánceres relacionados con p53 en un sujeto; inhibir la presentación de antígenos en una célula; suprimir el sistema inmune de un sujeto (por ejemplo, en afecciones tales como choque séptico, psoriasis, rechazo a injerto, y artritis reumatoide); inhibir la degradación de κ B- α en un organismo; reducir el contenido de NF- κ B en una célula, músculo, órgano o sujeto; afectar los ciclos celulares eucariotas dependientes de ciclina; tratar una enfermedad proliferativa en un sujeto; afectar la regulación dependiente del proteasoma de oncoproteínas en una célula; tratar el crecimiento de cáncer en un sujeto; tratar apoptosis relacionada con p53 en un sujeto; y analizar sistemáticamente proteínas procesadas mediante hidrolasas de nucleófilo N-terminal en una célula.

En el presente documento también se describen dispositivos médicos que incluyen una composición farmacéutica desvelada en el presente documento.

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

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra la solubilidad de péptido (a) para diversos valores de pH en soluciones acuosas al 10 % (p/v) de sulfobutil éter beta-ciclo-dextrina (SBECD)/citrato sódico 10 mM.

5 La Figura 2 muestra el porcentaje de péptido (a) remanente en soluciones acuosas al 10 % (p/v) de SBECD/citrato sódico 10 mM a lo largo del tiempo para diferentes valores de pH.

Descripción detallada

Las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento incluyen un inhibidor del proteasoma prácticamente insoluble, una ciclodextrina y opcionalmente un tampón.

10 La cantidad de inhibidor del proteasoma que se puede solubilizar depende de varios parámetros. Uno de tales parámetros es el pH. Como se muestra en la Figura 1, un mayor pH da como resultado una peor solubilidad de un compuesto básico, y se podría esperar que un menor pH disminuya la solubilidad de un compuesto ácido, como se conoce bien la técnica. Sin embargo, se debería seleccionar un pH para proporcionar la estabilidad adecuada del inhibidor del proteasoma. Por ejemplo, un menor pH da como resultado una disminución en la estabilidad química de un compuesto tal, como se demuestra en la Figura 2. Los efectos del pH en la estabilidad y la solubilidad de un compuesto se pueden determinar fácilmente usando procedimientos ampliamente conocidos en la técnica y desvelados en el presente documento. Para formulaciones que se van a administrar a un mamífero, el pH es preferentemente de pH 2,5 a pH 9.

20 En numerosas composiciones que se describen en el presente documento, la fuente principal de control de pH es el tampón. Por lo general, el tampón está presente en forma de un ácido o una base y su base o ácido conjugado, respectivamente. El intervalo de sal amortiguadora puede ser 1-100 mM, preferentemente entre 5-50 mM, lo más preferentemente aproximadamente 10 mM (en formulaciones sólidas, la cantidad de tampón se selecciona para producir esta concentración después de reconstitución/dilución). La concentración de tampón y el pH de la solución se eligen de forma ventajosa para obtener un equilibrio óptimo de solubilidad y estabilidad.

25 Algunos ejemplos de tampones adecuados incluyen mezclas de ácidos débiles y sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio) de la base conjugada de los ácidos débiles tales como tartrato sódico y citrato sódico. El tampón preferente es citrato sódico/ácido cítrico.

30 Las ciclodextrinas incluyen alfa-, beta- y gamma-ciclodextrina. La ciclodextrina puede ser una β -ciclodextrina sustituida o no sustituida, presente, por ejemplo, en un 5-20 % (p/v). La cantidad preferente de una ciclodextrina puede ser aproximadamente un 10 % (p/v). La ciclodextrina puede ser una β -ciclodextrina sustituida. Las ciclodextrinas sustituidas aumentan la solubilidad de la ciclodextrina y atenúan los efectos tóxicos asociados a las ciclodextrinas sin sustituir. Algunos ejemplos de β -ciclodextrinas sustituidas incluyen las sustituidas con uno o más grupos hidrófilos, tales como monosacárido (por ejemplo, glucosilo, maltosilo), carboxialquilo (por ejemplo, carboximetilo, carboxietilo), beta-ciclodextrina sustituida con hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxietilo, 2-hidroxipropilo) y sustituida con sulfoalquiléter. Las beta-ciclodextrinas particularmente adecuadas incluyen hidroxipropil beta-ciclodextrina (HPBCD) y sulfobutiléter beta-ciclodextrina (SBECD), preferentemente SBECD. Sin embargo, se ha de entender que por lo general cualquier sustitución en la ciclodextrina, incluyendo la substitución con grupos hidrofóbicos tales como alquilos, mejorará su solubilidad acuosa por interrupción de la red de enlaces de hidrógeno dentro de la red cristalina de la ciclodextrina sólida, que disminuye de ese modo la energía cristalina del sólido. No se cree que el grado de sustitución sea crítico; sin embargo, el grado de sustitución es ventajosamente al menos un 1 % y por lo general de un 2 % a un 10 %, tal como de un 3 % a un 6 %.

40 Un ejemplo particular es una formulación farmacéutica que comprende de 1 a 5 mg/ml de un inhibidor del proteasoma, de un 5 % a un 25 % (p/v) de una ciclodextrina tal como HPBCD o SBECD y un tampón de 5 mM a 20 mM que produce un pH de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 6, por ejemplo, una solución de 2 mg/ml de un inhibidor del proteasoma (péptido (a)), un 10 % (p/v) de SBECD, citrato sódico 10 mM, pH 3,5.

45 ***Inhibidores del proteasoma***

Se describen algunos inhibidores del proteasoma adecuados, particularmente los que tienen restos epóxido y aziridina, en el documento de Patente de Estados Unidos 6.831.099 y los documentos de Solicitud Provisional de Estados Unidos con números 60/562.340, presentado el 15 de abril de 2004, 60/569.096, presentado el 7 de mayo de 2004, 60/596.885, presentado el 10 de mayo de 2004, 60/572.072, presentado el 17 de mayo de 2004, 60/599.401, 6 de agosto de 2004, 60/610.001, presentado el 14 de septiembre de 2004, 60/610.002, presentado el 14 de septiembre de 2004, 60/610.040, 14 de septiembre de 2004, 60/610.159, presentado el 14 de septiembre de 2004, 60/620.573, presentado el 20 de octubre de 2004, y 60/634.366, presentado el 7 de diciembre de 2004.

55 En cada uno de los siguientes grupos, se entiende que los valores para los diversos restos (por ejemplo, para R¹, etc.) son consistentes dentro de un grupo, pero los valores para un grupo (por ejemplo, el Grupo 1) no se aplican a otro grupo (Grupo 9).

Grupo 1

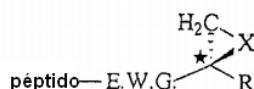
En el presente documento se describe un inhibidor del proteasoma que es un compuesto que contiene epóxido o aziridina, que contiene preferentemente grupos próximos a los anillos de tres miembros que contienen heteroátomos, de modo que se facilita una reacción de apertura de anillo del anillo de tres miembros que contiene heteroátomos. Tales grupos incluyen grupos atractores de electrones (E.W.G.) adyacentes a (por ejemplo, en un carbono vecinal a un átomo de carbono del anillo de tres miembros que contiene heteroátomos), o en comunicación electrónica con (por ejemplo, mediante un átomo de carbono, o una unión alqueno o alquino), las funcionalidades epóxido o aziridina. El E.W.G. puede estar unido a uno de los átomos de carbono del anillo de tres miembros que contiene heteroátomos. Los E.W.G. incluyen, por ejemplo, grupos ciano, isociano, nitro, amida, sulfonilo, β -carboxivinilo, sulfinilo, β,β -dicianovinilo, formilo, carboxilo, alquiloxi y ariloxicarbonilo, 1-tetrazolilo, carbamoilo, sulfamoilo, carbonilo, sulfóxido, y átomos de carbono halogenados o dihalogenados tales como -CHX-, -CXX'-, y -CRX- (donde X y X' son halógenos seleccionados independientemente, y R es un sustituyente que contiene carbono tal como alquilo, arilo alqueno, alquino y similar). El E.W.G. puede ser un grupo carbonilo.

Puede ser deseable utilizar E.W.G. que sean de tamaño, carga, y polaridad suficiente para interactuar electrónicamente con restos polares o cargados particulares en una hidrolasa Ntn. Por ejemplo, una cadena lateral aspartato o glutamato ionizada puede estar presente en la Ntn, e interactuar con, y estabilizar, un grupo a tractor de electrones presente en un epóxido péptido. Tales grupos actúan como un "agujero aniónico", con el que pueden interactuar los E.W.G. cuando los inhibidores de enzima se unen a la Ntn, dando como resultado un aumento de electrofilicidad del E.W.G.

Algunos compuestos de epóxido péptido o aziridina péptido tienen una funcionalidad cetona como grupo atractor de electrones, junto con los grupos funcionales epóxido o aziridina. Algunos ejemplos particulares son α',β' -epoxi cetonas de péptido o α',β' -aziridina cetonas de péptido, en las que los átomos de carbono que forman dos de los tres miembros del anillo de epóxido o aziridina son uno (α') y dos (β') carbonos de la cetona, y el carbono de la cetona está unido a uno de los átomos de carbono del anillo de tres miembros que contiene heteroátomos. Se pueden unir otros grupos a los carbonos α' o β' tales como hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} , incluyendo grupos metilo, etilo, propilo y butilo. Los grupos unidos a los carbonos α' o β' pueden estar además sustituidos con funcionalidades hidroxilo, halógeno, amino, carboxi, carbonilo, tio, sulfuro, éster, amida o éter.

Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico se puede unir directamente al carbono α' , o a través de un conector. El conector puede ser alqueno C_{1-4} , alqueno C_{2-5} , alquino C_{2-5} , arilo, oxígeno, azufre, o amina. Este ácido carboxílico puede ser parte de un resto de péptido que se extiende desde el carbono α' del anillo de tres miembros que contiene heteroátomos. De esta forma, se pueden construir cadenas laterales que contienen péptidos. Tales cadenas laterales se pueden marcar como P1', P2', etc., siendo P1' la primera cadena lateral adyacente al carbono α' , siendo P2' la segunda, etc. La optimización de las cadenas laterales para P1', P2' y otras posiciones puede dar como resultado inhibidores de enzima con una especificidad deseable, o tasas de inhibición deseables. Las cadenas laterales para P1', P2', etc., pueden ser cualquiera de las cadenas laterales que se discuten en el presente documento.

En los compuestos que incluyen tales grupos unidos a carbonos α' , la estereoquímica del carbono α' (el carbono que forma parte del anillo de epóxido o aziridina) puede ser (R) o (S). La información de estructura-función que se desvela en el presente documento sugiere las siguientes relaciones estereoquímicas preferentes. Se ha de observar que un compuesto preferente puede tener diversos estereocentros que tienen el arriba-abajo indicado (o β - α , donde β , como se dibuja en el presente documento, está por encima del plano de la página) o relación (R)-(S) (es decir, no se requiere que cada estereocentro del compuesto se ajuste a las preferencias indicadas). La estereoquímica del carbono α' puede ser (R), es decir, el átomo X es β , o está por encima del plano de la molécula, cuando se dibuja como se hace posteriormente. Por ejemplo, la siguiente fórmula estructural general (I) demuestra una estereoquímica preferente:



donde X es oxígeno o un grupo NH o N-alquilo, E.W.G es un grupo atractor de electrones como se ha descrito anteriormente, "péptido" es un péptido como se describe posteriormente, y R es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , que puede estar además sustituido con funcionalidad hidroxilo, halógeno, amino, carboxi, carbonilo, tio, sulfuro, éster, amida o éter. En ocasiones, el átomo X se configuraría como anteriormente con el fin de facilitar la interacción con un grupo nucleofílico N-terminal en una hidrolasa Ntn. Por ejemplo, las interacciones irreversibles de los inhibidores de enzima con la subunidad $\beta 5/\text{Pre}2$ del proteasoma 20S que conduce a la inhibición parecen facilitarse mediante la configuración ilustrada anteriormente. En el caso de otras hidrolasas Ntn, puede ser preferente la estereoquímica opuesta del carbono α de los epóxidos de péptido o las aziridinas de péptido.

55

En el caso ilustrado anteriormente, el carbono β' está sustituido con dos átomos de hidrógeno. Con respecto a la estereoquímica, el carbono quiral α' está indicado con una estrella, y 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, pág. 177-178, sección que se incorpora por la presente por referencia. La estereoquímica del carbono α' es (R) cuando el oxígeno o el nitrógeno tienen la mayor prioridad, el grupo péptido-E.W.G. tiene la segunda mayor prioridad, y el grupo $-\text{CH}_2\text{-X}$ tienen la tercera mayor prioridad. Si las prioridades relativas de los grupos péptido-E.W.G., $-\text{CH}_2\text{-X}$, y R cambian, la estereoquímica nominal puede cambiar, pero la configuración básica de los grupos puede permanecer siendo la misma, para algunas realizaciones preferentes. Es decir, con respecto a la estructura general inmediatamente anterior, péptido-E.W.G. está unido al carbono quiral α' desde la izquierda, R está unido al carbono quiral α' desde la derecha, y el átomo o átomos X se proyectan desde el plano de la página. En principio, el átomo de nitrógeno de un anillo de aziridina también puede ser quiral, como se discute en March, Advanced Organic Chemistry, 4ª Ed. (1992) Wiley-Interscience, Nueva York, pág. 98-100, páginas que se incorporan en el presente documento por referencia.

Los epóxidos de péptido o las aziridinas de péptido también incluyen un resto de péptido. El resto de péptido está unido al grupo atractor de electrones. El enlace se realizará entre el grupo atractor de electrones y cualquier parte del péptido. Por ejemplo, en algunas realizaciones preferentes, el E.W.G. está unido a la unidad terminal de la cadena principal, tal como, por ejemplo, al extremo carboxi terminal del péptido. Alternativamente, el E.W.G. puede estar unido al extremo amino terminal del péptido. En otras realizaciones, el E.W.G. puede estar unido a una cadena lateral del resto de péptido.

Los péptidos pueden tener una estructura repetitiva de cadena principal con cadenas laterales que se extienden desde las unidades de cadena principal. Generalmente, cada unidad de cadena principal tiene una cadena lateral asociada a la misma, aunque en algunos casos, la cadena lateral es un átomo de hidrógeno. En otros compuestos, no todas las unidades de cadena principal tienen una cadena lateral asociada. Los péptidos útiles en los epóxidos de péptido o las aziridinas de péptido tienen dos o más unidades de cadena principal. En algunos compuestos útiles para inhibir la actividad de tipo quimotripsina (CT-L) del proteasoma, están presentes entre cuatro y ocho unidades de cadena principal, y en algunas realizaciones preferentes para inhibición de CT-L están presentes entre cuatro y seis unidades de cadena principal. En otros compuestos útiles para inhibir la actividad de PGPH del proteasoma, están presentes entre dos y ocho unidades de cadena principal y, en algunas realizaciones preferentes para inhibición de PGPH, están presentes entre tres y seis unidades de cadena principal.

Las cadenas laterales que se extienden desde las unidades de cadena principal pueden incluir cadenas laterales de aminoácidos alifáticas o aromáticas naturales, tales como hidrógeno (glicina), metilo (alanina), *iso*-propilo (valina), *sec*-butilo (isoleucina), *iso*-butilo (leucina), fenilmetilo (fenilalanina), y la cadena lateral que constituye el aminoácido prolina. Las cadenas laterales también pueden ser otros grupos alifáticos o aromáticos tales como etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, y derivados sustituidos de 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. Los grupos arilo pueden estar además sustituidos con grupos alquilo C_{1-6} , o grupos alquilo sustituido, tales como acetilo y similares, u otros grupos arilo, o grupos arilo sustituido, tales como benzoilo y similares. También se pueden usar grupos heteroarilo y/o heterociclilo como sustituyentes de cadena lateral. Algunos grupos heteroarilo incluyen grupos arilo que contienen nitrógeno, oxígeno, y azufre tales como tienilo, benzotienilo, naftotienilo, tiantrenilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, indolilo, purinilo, quinolilo, y similares. Algunos grupos heterociclilo incluyen piperidina, piperazina, pirrolidina, morfina, tetrahidrofurano, lactonas, lactamas, y similares.

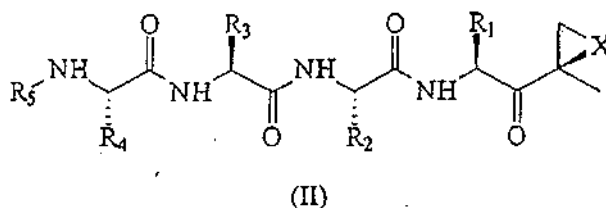
Se pueden introducir residuos polares o cargados en los epóxidos de péptido o las aziridinas de péptido. Por ejemplo, se pueden introducir aminoácidos de origen natural tales como aminoácidos que contienen hidroxilo (Thr, Tyr, Ser) o que contienen azufre (Met, Cys), así como aminoácidos no esenciales, por ejemplo taurina, carnitina, citrulina, cistina, ornitina, norleucina y otros. También se pueden incluir sustituyentes de cadena lateral de origen no natural con restos cargados o polares, tales como, por ejemplo, cadenas de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o grupos arilo $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi de cadena corta, sulfuro, tio, carboxilo, éster, fosfo, amido o amino, o tales sustituyentes sustituidos con uno o más átomos de halógeno. En algunos compuestos, existe al menos un grupo arilo presente en una cadena lateral del resto de péptido.

En algunos compuestos, las unidades de cadena principal son unidades amida $[-\text{NH-CHR-C(=O)-}]$, en las que R es la cadena lateral. Tal denominación no excluye el aminoácido de origen natural prolina, ni otros aminoácidos secundarios cíclicos de origen no natural, lo que reconocerán los expertos en la materia.

En otros compuestos, las unidades de cadena principal son unidades amida N-alquiladas (por ejemplo, N-metilo y similares), análogos olefínicos (en los que uno o más enlaces amida se reemplazan con enlaces olefínicos), análogos de tetrazol (en los que un anillo de tetrazol impone una configuración *cis* en la cadena principal), o combinaciones de tales uniones de cadena principal. Alternativamente, el carbono α del aminoácido está modificado con una sustitución α -alquilo, por ejemplo, ácido aminoisobutírico. En algunas otras realizaciones, las cadenas laterales están modificadas localmente, por ejemplo, mediante modificación Δ^E o Δ^Z deshidro, en la que está presente un doble enlace entre los átomos α y β de la cadena principal, o por ejemplo mediante modificación Δ^E o Δ^Z ciclopropilo, en la que está presente un grupo ciclopropilo entre los átomos α y β de la cadena lateral. En otros compuestos más que emplean grupos aminoácido, se pueden usar D-aminoácidos. Los compuestos pueden incluir

ciclación de cadena lateral a cadena principal, formación de enlaces disulfuro, formación de lactama, unión azo, y otras modificaciones que se discuten en "Peptides and Mimics, Design of Conformationally Constrained" de Hruby y Boteju, en "Molecular Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference", ed. Robert A. Meyers, VCH Publishers (1995), pág. 658-664.

- 5 Los inhibidores de enzima para inhibición de la actividad de tipo quimotripsina (CT-L) de Ntn incluyen al menos cuatro unidades de cadena principal. En algunas realizaciones particularmente preferentes de inhibidor de CT-L, están presentes al menos cuatro unidades amida y un resto α',β' -epoxi cetona o α',β' -aziridina (epoxi cetonas de tetrapéptido o aziridina cetonas de tetrapéptido). En realizaciones particulares de inhibidor de CT-L con al menos cuatro unidades amida, el resto de péptido, y las funcionalidades cetona y epóxido o aziridina de los inhibidores de
10 enzima forman compuestos con fórmula estructural (II):



- donde X es oxígeno, NH, o N-alquilo, R₁, R₂, R₃, y R₄ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicloalquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo, en la que tales grupos pueden incluir además: uniones amida; aminas; ácidos carboxílicos y sales de los mismos; ésteres de carboxilo, incluyendo ésteres de alquilo C₁₋₅ y ésteres de arilo; tioles y tioéteres; y R₅ es una cadena adicional de aminoácidos, hidrógeno, acetilo, o un grupo protector, tal como grupos protectores N-terminales conocidos en la técnica de la síntesis de péptidos, que incluyen *t*-butoxicarbonilo (BOC), benzoílo (Bz), fluoren-9-ilmetoxicarbonilo (Fmoc), trifenilmetilo (trilito) y tricloroetoxi-carbonilo (Troc) y similares. El uso de diversos grupos protectores de N, por ejemplo, el grupo benciloxicarbonilo o el grupo *t*-butiloxicarbonilo (BOC), diversos reactivos de acoplamiento, por ejemplo, dicianohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), N-hidroxiabenzotriazol (HATU), carbonildiimidazol, o monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HBT), y diversos reactivos de escisión: por ejemplo, ácido trifluoroacético; HCl en dioxano; hidrogenación sobre Pd-C en disolventes orgánicos, tales como metanol o acetato de etilo; tris(trifluoroacetato) de boro; y bromuro de cianógeno, y la reacción en solución con aislamiento y purificación de compuestos intermedios, se conocen bien en la metodología clásica de péptidos.

- En algunos inhibidores de la actividad de tipo quimotripsina, R₁ es alquilo C₁₋₆. En algunos inhibidores de la actividad de tipo quimotripsina, R₁ es isobutilo. En algunos inhibidores de la actividad de tipo quimotripsina, R₂ es alquilo C₁₋₆ o arilo. En algunos inhibidores de la actividad de tipo quimotripsina, R₂ es fenilo, fenilmetilo, o 1-naftilo. En algunos inhibidores de la actividad de tipo quimotripsina, R₃ es alquilo C₁₋₆ o arilo. En algunos inhibidores de la actividad de tipo quimotripsina, R₃ es isobutilo, fenilo o 1-naftilo. En algunos inhibidores de la actividad de tipo quimotripsina, R₄ es alquilo C₁₋₆, arilo, y alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo. En algunos inhibidores de la actividad de tipo quimotripsina, R₄ es isobutilo, fenilo, 1-naftilo, fenilmetilo, o 2-feniletilo. En algunos inhibidores de la actividad de tipo quimotripsina, R₅ es hidrógeno, alcanoílo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, donde los sustituyentes incluyen halógeno, carbonilo, nitro, hidroxilo, arilo, y alquilo C₁₋₅. En algunos inhibidores de la actividad de tipo quimotripsina, R₅ es hidrógeno, acetilo, arilo.

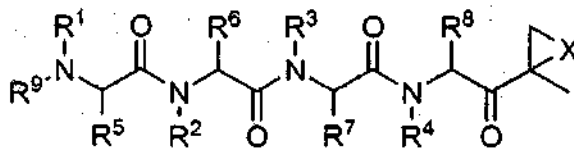
- 35 En algunos inhibidores de la actividad de tipo quimotripsina preferentes, simultáneamente, R₁ es isobutilo, R₂ es fenilmetilo, R₃ es isobutilo, y R₄ es 2-feniletilo, y R₅ es acetilo. El péptido que tiene tales valores se denomina en el presente documento péptido (b).

- En algunos inhibidores de la actividad de PGPH, R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆. En algunos inhibidores de la actividad de PGPH, R₁ es isobutilo. En algunos inhibidores de la actividad de PGPH, R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo. En algunos inhibidores de la actividad de PGPH, R₂ es fenilo, fenilmetilo, o 1-naftilo. En algunos inhibidores de la actividad de PGPH, R₃ es hidrógeno o carbociclilo C₁₋₆ unido a la unidad de cadena principal R₃. En algunos inhibidores de la actividad de PGPH, R₃ es etileno unido a la amina de la cadena principal de aminoácido R₃, tal como sería el caso de aminoácido prolina. En inhibidores de la actividad de PGPH, R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, y alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo. En algunos otros inhibidores de la actividad de PGPH, R₄ es hidrógeno, o isopropilo. En algunos inhibidores de la actividad de PGPH, R₅ es hidrógeno, alcanoílo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, donde los sustituyentes incluyen halógeno, carbonilo, amino monosustituido, disustituido o sin sustituir, nitro, hidroxilo, arilo, y alquilo C₁₋₅. En algunas realizaciones opcionales de inhibidores de la actividad de PGPH, R₅ es acetilo, N-acetilpiperidinacarbonilo, N-dimetilaminobencilo, isooctanoico, o benzoilbenzoico.

- 50 En algunos inhibidores de la actividad de PGPH preferentes, simultáneamente, R₁ es isobutilo, R₂ es fenilo, R₃ es etileno unido a la amina R₃ de la cadena principal de aminoácido, y R₄ es hidrógeno, y R₅ es acetilo.

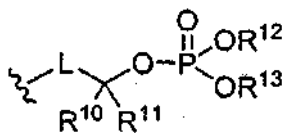
Grupo 2

Otro inhibidor del proteasoma descrito en el presente documento incluye al menos cuatro unidades de cadena principal y tiene una estructura de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,



(III)

- 5 donde X es O, NH, o N-alkilo, preferentemente O;
 R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y un grupo de fórmula (IIIa), con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 sea un grupo de fórmula (IIIa);



(IIIa)

- 10 R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , arilo, y aralquilo C_{1-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre amida, amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, éster de carboxilo, tiol, y tioéter;
 R^9 es una cadena adicional de aminoácidos, hidrógeno, acilo C_{1-6} , un grupo protector, arilo, o heteroarilo, donde los sustituyentes incluyen halógeno, carbonilo, nitro, hidroxilo, arilo, y alquilo C_{1-5} ;
 R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} , o R^{10} y R^{11} forman juntos un anillo
 15 carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros;
 R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, un catión metálico, alquilo C_{1-6} , y aralquilo C_{1-6} , o R^{12} y R^{13} representan juntos alquilo C_{1-6} , formando de ese modo un anillo; y
 L está ausente o se selecciona entre $-CO_2$ o $-C(=S)O$.

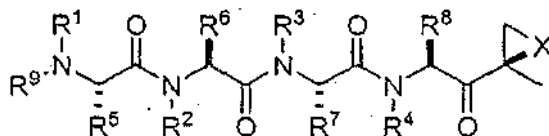
- 20 Algunos grupos protectores N-terminales adecuados conocidos en la técnica de la síntesis de péptidos incluyen *t*-butoxicarbonilo (Boc), benzoilo (Bz), fluoren-9-ilmtoxycarbonilo (Fmoc), trifenilmetilo (trilito) y tricloroetoxicarbonilo (Troc) y similares. El uso de diversos grupos protectores de N, por ejemplo, el grupo benciloxicarbonilo o el grupo *t*-butiloxicarbonilo (Boc), diversos reactivos de acoplamiento, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-disopropilcarbodiimida (DIC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), N-hidroxiazabenzotriazol (HATU), carbonildiimidazol, o monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), y diversas condiciones de escisión: por ejemplo,
 25 ácido trifluoroacético (TFA), HCl en dioxano, hidrogenación sobre Pd-C en disolventes orgánicos (tales como metanol o acetato de etilo), tris(trifluoroacetato) de boro, y bromuro de cianógeno, y la reacción en solución con aislamiento y purificación de compuestos intermedios, se conocen bien la técnica de la síntesis de péptidos, y son igualmente aplicables a la preparación de los compuestos objeto.

- 30 En algunos compuestos, dos cualesquiera de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son hidrógeno y dos cualesquiera de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 tienen una estructura de fórmula (IIIa). En realizaciones preferentes tres cualesquiera de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son hidrógeno y uno cualquiera de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 tiene una estructura de fórmula (IIIa). En un compuesto tal, R^1 tiene una estructura de fórmula (IIIa) y R^2 , R^3 , y R^4 son hidrógeno.

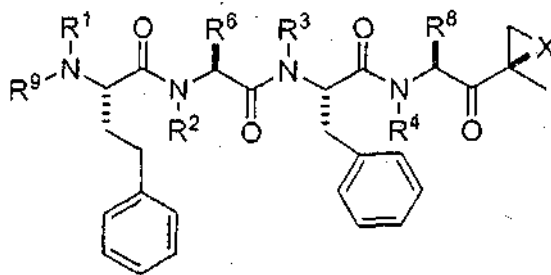
- 35 En ciertos compuestos, R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son alquilo C_{1-6} o aralquilo C_{1-6} . En compuestos preferentes, R^6 y R^8 son alquilo C_{1-6} y R^5 y R^7 son aralquilo C_{1-6} . En el compuesto más preferente, R^6 y R^8 son isobutilo, R^5 es 2-feniletilo, y R^7 es fenilmetilo. En algunos compuestos, R^9 se selecciona entre hidrógeno, acilo C_{1-6} , o un grupo protector. En compuestos preferentes, R^9 es hidrógeno o acetilo. En el compuesto más preferente, R^9 es acetilo.

- 40 En ciertos compuestos, R^{10} y R^{11} se seleccionan entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} . En un compuesto preferente, R^{10} es hidrógeno y R^{11} es alquilo C_{1-6} . En un compuesto preferente adicional, R^{10} es hidrógeno y R^{11} es metilo. En otro compuesto, tanto R^{10} como R^{11} son hidrógeno. En ciertos compuestos, R^{12} y R^{13} son alquilo C_{1-6} , catión metálico, o aralquilo C_{1-6} . En ciertos compuestos preferentes, R^{12} y R^{13} se seleccionan entre bencilo, *terc*-butilo, y catión sodio. En compuestos más preferentes, tanto R^{12} como R^{13} son bencilo o *terc*-butilo. En el compuesto más preferente, al menos uno de R^{12} y R^{13} es un catión sodio.

Un compuesto de fórmula (III) puede tener la siguiente estereoquímica:



El inhibidor puede tener una estructura de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

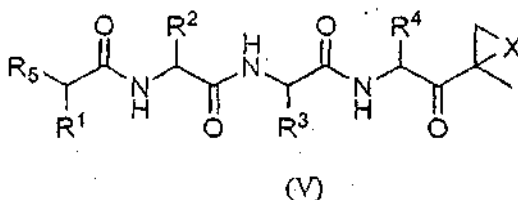


(IV)

- 5 donde X es O, NH, o N-alquilo, preferentemente O;
 R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y un grupo de fórmula (IIIa), con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es un grupo de fórmula (IIIa);
 R^6 y R^8 se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , arilo, y aralquilo C_{1-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre amida, amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, éster de carboxilo, tiol, y tioéter;
- 10 R^9 es una cadena adicional de aminoácidos, hidrógeno, acilo, un grupo protector, arilo, o heteroarilo, donde los sustituyentes incluyen halógeno, carbonilo, nitro, hidroxilo, arilo, y alquilo C_{1-5} . Algunos grupos protectores N-terminales conocidos en la técnica de la síntesis de péptidos incluyen *t*-butoxicarbonilo (Boc), benzoilo (Bz), fluoren-9-ilmetoxicarbonilo (Fmoc), trifenilmetilo (trilito) y tricloroetoxicarbonilo (Troc) y similares; y
- 15 En algunos profármacos de inhibidor de la actividad de tipo quimotripsina, dos cualesquiera de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son hidrógeno y dos cualesquiera de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 tienen una estructura de fórmula (IIIa). Preferentemente tres cualesquiera de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son hidrógeno y uno cualquiera de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 tiene una estructura de fórmula (IIIa). En los compuestos más preferentes, R^1 tiene una estructura de fórmula (IIIa) y R^2 , R^3 , y R^4 son hidrógeno.
- 20 En ciertos compuestos, R^6 y R^8 son alquilo C_{1-6} o aralquilo C_{1-6} . En compuestos preferentes, R^6 y R^8 son alquilo C_{1-6} . En el compuesto más preferente, R^6 y R^8 son isobutilo. En ciertos compuestos, R^9 se selecciona entre hidrógeno, acilo C_{1-6} , o un grupo protector. En compuestos preferentes, R^9 es hidrógeno o acetilo. En los compuestos más preferentes, R^9 es acetilo.
- 25 En ciertos compuestos, R^{10} y R^{11} se seleccionan entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} . En un compuesto preferente, R^{10} es hidrógeno y R^{11} es alquilo C_{1-6} . En un compuesto preferente adicional, R^{10} es hidrógeno y R^{11} es metilo. En otro compuesto preferente, tanto R^{10} como R^{11} son hidrógeno. En ciertos compuestos, R^{12} y R^{13} son alquilo C_{1-6} , catión metálico, o aralquilo C_{1-6} . En ciertos compuestos preferentes, R^{12} y R^{13} se seleccionan entre bencilo, *tert*-butilo, y catión sodio. En compuestos más preferentes, tanto R^{12} como R^{13} son bencilo o *tert*-butilo. Preferentemente, al menos uno de R^{12} y R^{13} es un catión sodio.
- 30 En algunos inhibidores de la actividad de PGPH, dos cualesquiera de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son hidrógeno y dos cualesquiera de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 tienen una estructura de fórmula (IIIa). En compuestos preferentes tres cualesquiera de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son hidrógeno y uno cualquiera de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 tiene una estructura de fórmula (IIIa). En los compuestos más preferentes, R^1 tiene una estructura de fórmula (IIIa) y R^2 , R^3 , y R^4 son hidrógeno.
- 35 En ciertos compuestos, R^6 y R^8 son alquilo C_{1-6} . En compuestos preferentes, R^6 y R^8 son isobutilo. En compuestos preferentes, R^9 es hidrógeno o acetilo. En los compuestos más preferentes, R^9 es acetilo. En un compuesto preferente, R^{10} es hidrógeno y R^{11} es metilo. En otro compuesto preferente, tanto R^{10} como R^{11} son hidrógeno. En ciertos compuestos, R^{12} y R^{13} son alquilo C_{1-6} , catión metálico, o aralquilo C_{1-6} . En ciertos compuestos preferentes, R^{12} y R^{13} se seleccionan entre bencilo, *tert*-butilo, y catión sodio. En compuestos más preferentes, tanto R^{12} y R^{13} son bencilo o *tert*-butilo. En el compuesto más preferente, al menos uno de R^{12} y R^{13} es un catión sodio.

Grupo 3

En el presente documento también se describe un inhibidor del proteasoma que tiene una estructura de fórmula (V) o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 donde:

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

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

M está ausente o es alquilo C₁₋₈;

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

X se selecciona entre O, NH, y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente O;

Y está ausente o se selecciona entre O, NH, N-alquilo C₁₋₆, S, SO, SO₂, CHOR¹⁰, y CHCO₂R¹⁰;

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

15 R¹, R², R³, y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, heterociclilo, y heterocicloalquilo C₁₋₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más de sustituyentes amida, amina, ácido carboxílico (o una sal del mismo), éster (incluyendo éster de alquilo C₁₋₅ y éster de arilo), tiol, o tioéter;

R⁵ es N(R⁶)LQR⁷;

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, OH, y alquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo C₁₋₆;

20 R⁷ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₁₋₆, alquiniilo C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, R⁸ZA-alquil C₁₋₈-, R¹¹Z-alquil C₁₋₈-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-Z-alquil C₁₋₈-, R⁸ZA-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈-, heterocicilMZAZ-alquil C₁₋₈-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₈-, (R¹⁰)₃N⁺-alquil C₁₋₈-, heterocicilIM-, carbocicilIM-, R¹¹SO₂alquil C₁₋₈-, y R¹¹SO₂NH; o

25 R⁶ y R⁷ juntos son alquil C₁₋₆-Y-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-ZA-alquilo C₁₋₆, A-alquil C₁₋₆-ZA-alquilo C₁₋₆, A-alquil C₁₋₆-A, o alquil C₁₋₆-A, preferentemente alquil C₁₋₂-Y-alquilo C₁₋₂, alquil C₁₋₂-ZA-alquilo C₁₋₂, A-alquil C₁₋₂-ZA-alquilo C₁₋₂, A-alquil C₁₋₃-A, o alquil C₁₋₄-A, formando de ese modo un anillo;

30 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, catión metálico, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₁₋₆, alquiniilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆, preferentemente entre hidrógeno, catión metálico, y alquilo C₁₋₆, o R⁸ y R⁹ juntos son alquilo C₁₋₆, formando de ese modo un anillo;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo C₁₋₆; y

R¹¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₁₋₆, alquiniilo C₁₋₆, carbocicililo, heterocicililo, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆,

35 con la condición de que cuando R₆ es H, L es C=O, y Q está ausente, R⁷ no es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o arilo o heteroarilo.

En algunos compuestos, R¹, R², R³, y R⁴ se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ o aralquilo C₁₋₆. En compuestos preferentes, R² y R⁴ son alquilo C₁₋₆ y R¹ y R³ son aralquilo C₁₋₆. En los compuestos más preferentes, R² y R⁴ son isobutilo, R¹ es 2-feniletilo, y R³ es fenilmetilo.

40 En ciertos compuestos, L y Q están ausentes y R⁷ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₁₋₆, alquiniilo C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆. En ciertos de tales compuestos, R⁶ es alquilo C₁₋₆ y R⁷ se selecciona entre

butilo, alilo, propargilo, fenilmetilo, 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo.

En otros compuestos, L es SO₂, Q está ausente, y R⁷ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ y arilo. En ciertos de tales compuestos, R⁷ se selecciona entre metilo y fenilo.

5 En ciertos compuestos, L es C=O y R⁷ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, R⁸ZA-alquil C₁₋₈, R¹¹Z-alquil C₁₋₈, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquil C₁₋₈, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-Z-alquil C₁₋₈, R⁸ZA-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, heterocicliMZAZ-alquil C₁₋₈, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₈, (R¹⁰)₃N⁺-alquil C₁₋₈, heterocicliM-, carbocicliM-, R¹¹SO₂alquil C₁₋₈, y R¹¹SO₂NH-. En ciertos compuestos, L es C=O, Q está ausente, y R⁷ es H.

10 En ciertos compuestos, R⁶ es alquilo C₁₋₆, R⁷ es alquilo C₁₋₆, Q está ausente, y L es C=O. En ciertos de tales compuestos, R⁷ es etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 2-(metilsulfonyl)etilo.

En otros compuestos, L es C=O, Q está ausente, y R⁷ es aralquilo C₁₋₆. En ciertos de tales compuestos, R⁷ se selecciona entre 2-feniletilo, fenilmetilo, (4-metoxifenil)metilo, (4-clorofenil)metilo, y (4-fluorofenil)metilo.

En otros compuestos, L es C=O, Q está ausente, R⁶ es alquilo C₁₋₆, y R⁷ es arilo. En algunos compuestos, R⁷ es fenilo.

15 En ciertos compuestos, L es C=O, Q está ausente u O, n es 0 o 1, y R⁷ es -(CH₂)_ncarbocicliilo. En ciertos de tales compuestos, R⁷ es ciclopropilo o ciclohexilo.

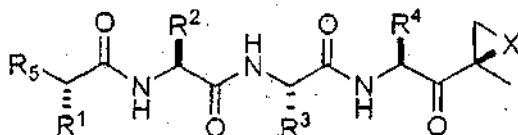
20 En ciertos compuestos, L y A son C=O, Q está ausente, Z es O, n es un número entero de 1 a 8 (preferentemente 1), y R⁷ se selecciona entre R⁸ZA-alquil C₁₋₈, R¹¹Z-alquil C₁₋₈, R⁸ZA-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-Z-alquil C₁₋₈, y heterocicliMZAZ-alquil C₁₋₈. En ciertos de tales compuestos, R⁷ es heterocicliMZAZ-alquil C₁₋₈ donde heterocicliilo es oxidioxolenilo o N(R¹²)(R¹³), donde R¹² y R¹³ juntos son alquil C₁₋₆-Y-alquilo C₁₋₆, preferentemente alquil C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃, formando de ese modo un anillo.

25 En ciertos compuestos preferentes, L es C=O, Q está ausente, n es un número entero de 1 a 8, y R⁷ se selecciona entre (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquil C₁₋₈, (R¹⁰)₂Nalquilo C₁₋₈, (R¹⁰)₃N⁺(CH₂)_n, y heterocicliM-. En ciertos de tales compuestos, R⁷ es -alquil C₁₋₈N(R¹⁰)₂ o -alquil C₁₋₈N⁺(R¹⁰)₃, donde R¹⁰ es alquilo C₁₋₆. En ciertos de tales otros compuestos, R⁷ es heterocicliM-, donde heterocicliilo se selecciona entre morfolino, piperidino, piperazino, y pirrolidino.

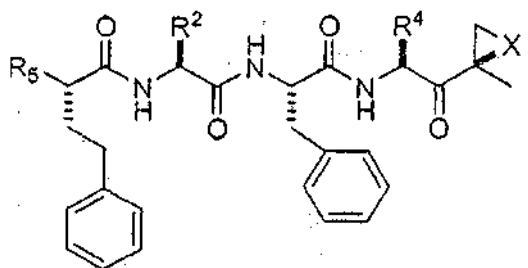
30 En ciertos compuestos, L es C=O, R⁶ es alquilo C₁₋₆, Q se selecciona entre O y NH y R⁷ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, cicloalquil-M, aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆. En otros compuestos, L es C=O, R⁶ es alquilo C₁₋₆, Q se selecciona entre O y NH, y R⁷ es alquilo C₁₋₆, donde alquilo C₁₋₆ se selecciona entre metilo, etilo, e isopropilo. En compuestos adicionales, L es C=O, R⁶ es alquilo C₁₋₆, Q se selecciona entre O y NH y R⁷ es aralquilo C₁₋₆, donde aralquilo es fenilmetilo. En otros compuestos, L es C=O, R⁶ es alquilo C₁₋₆, Q se selecciona entre O y NH, y R⁷ es heteroaralquilo C₁₋₆, donde heteroaralquilo es (4-piridil)metilo.

35 En ciertos compuestos, L está ausente o es C=O, y R⁶ y R⁷ juntos son alquil C₁₋₆-Y-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-ZA-alquilo C₁₋₆, o alquil C₁₋₆-A, formando de ese modo un anillo. En ciertos compuestos preferentes, L es C=O, Q e Y están ausentes, y R⁶ y R⁷ juntos son alquil C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃. En otro compuesto preferente, L y Q están ausentes, y R⁶ y R⁷ juntos son alquil C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃. En otro compuesto preferente, L es C=O, Q está ausente, Y se selecciona entre NH y N-alquilo C₁₋₆, y R⁶ y R⁷ juntos son alquil C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃. En otro compuesto preferente, L es C=O, Y está ausente, y R⁶ y R⁷ juntos son alquil C₁₋₃-Y-alquilo C₁₋₃. En otro compuesto preferente, L y A son C=O, y R⁶ y R⁷ juntos son alquil C₁₋₂-ZA-alquilo C₁₋₂. En otro compuesto preferente, L y A son C=O y R⁶ y R⁷ juntos son alquil C₂₋₃-A.

40 Un compuesto de fórmula (V) puede tener la siguiente estereoquímica:



El inhibidor puede tener una estructura de fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(VI)

donde:

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

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

M está ausente o es alquilo C₁₋₈;

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

X se selecciona entre O, NH, y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente O;

10 Y está ausente o se selecciona entre O, NH, N-alquilo C₁₋₆, S, SO, SO₂, CHOR¹⁰, y CHCO₂R¹⁰;

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

R² y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo, y aralquilo C₁₋₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más de sustituyentes amida, amina, ácido carboxílico (o una sal del mismo), éster (incluyendo éster de alquilo C₁₋₅ y éster de arilo), tiol, o tioéter;

15

R⁵ es N(R⁶)LQR⁷;

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, OH, y alquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo C₁₋₆;

R⁷ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, R⁸ZA-alquilo C₁₋₈, R¹¹Z-alquilo C₁₋₈, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquilo C₁₋₈-ZAZ-alquilo C₁₋₈, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquilo C₁₋₈-Z-alquilo C₁₋₈, R⁸A-alquilo C₁₋₈-ZAZ-alquilo C₁₋₈, heterocicliiMZAZ-alquilo C₁₋₈, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquilo C₁₋₈, (R¹⁰)₂N-alquilo C₁₋₈, (R¹⁰)₃N⁺-alquilo C₁₋₈, heterocicliiM-, carbocicliiM-, R¹¹SO₂alquilo C₁₋₈, y R¹¹SO₂NH; o

20

R⁶ y R⁷ juntos son alquilo C₁₋₆-Y-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-ZA-alquilo C₁₋₆, A-alquilo C₁₋₆-ZA-alquilo C₁₋₆, A-alquilo C₁₋₆-A, o alquilo C₁₋₆-A, preferentemente alquilo C₁₋₂-Y-alquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₂-ZA-alquilo C₁₋₂, A-alquilo C₁₋₂-ZA-alquilo C₁₋₂, A-alquilo C₁₋₃-A, o alquilo C₁₋₄-A, formando de ese modo un anillo;

25

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, catión metálico, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆, preferentemente entre hidrógeno, catión metálico, y alquilo C₁₋₆, o R⁸ y R⁹ juntos son alquilo C₁₋₆, formando de ese modo un anillo;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo C₁₋₆;

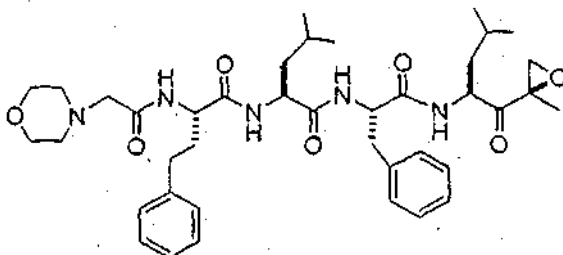
30 R¹¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, carbociclii, heterociclii, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆; y

con la condición de que cuando R₆ es H, L es C=O, y Q está ausente, R⁷ no es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o arilo o heteroarilo.

35 En ciertos compuestos, L es C=O, Q está ausente, X es O, R⁶ es H, y R² y R⁴ se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ y aralquilo C₁₋₆. En tales compuestos preferentes, R² y R⁴ son alquilo C₁₋₆. En los más preferentes de tales compuestos, R² y R⁴ son isobutilo.

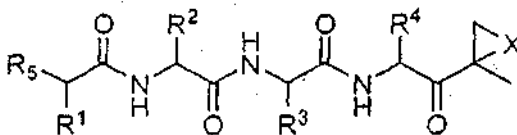
En ciertos compuestos, L es C=O, Q está ausente, X es O, R⁶ es H, R² y R⁴ son isobutilo, y R⁷ es heterociclilM-, donde el heterociclo es un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como piperazino (incluyendo N-(alquil inferior)piperazino), morfolino, y piperidino. En tales compuestos preferentes, M es CH₂. En los más preferentes de tales compuestos, R⁷ es morfolino.

5 Un compuesto particular de fórmula (VI) tiene la siguiente estructura, también denominada Compuesto A:



Grupo 4

En el presente documento también se describen inhibidores del proteasoma que tienen una estructura de fórmula (VII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(VI)

- 10 donde:
- cada A se selecciona independientemente entre C=O, C=S, y SO₂, preferentemente C=O;
 - cada B se selecciona independientemente entre C=O, C=S, y SO₂, preferentemente C=O;
 - D está ausente o es alquilo C₁₋₈;
 - 15 G se selecciona entre O, NH, y N-alquilo C₁₋₆;
 - K está ausente o se selecciona entre C=O, C=S, y SO₂, preferentemente K está ausente o es C=O;
 - L está ausente o se selecciona entre C=O, C=S, y SO₂, preferentemente L está ausente o es C=O;
 - M está ausente o es alquilo C₁₋₈;
 - 20 Q está ausente o se selecciona entre O, NH, y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente Q está ausente, O, o NH, lo más preferentemente Q está ausente;
 - X se selecciona entre O, S, NH, y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente O;
 - cada V independientemente está ausente o se selecciona entre O, S, NH, y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente V está ausente o es O;
 - W está ausente o se selecciona independientemente entre O, S, NH, y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente O;
 - 25 Y está ausente o se selecciona entre O, NH, N-alquilo C₁₋₆, S, SO, SO₂, CHOR¹⁰, y CHCO₂R¹⁰;
 - cada Z se selecciona independientemente entre O, S, NH, y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente O;
 - R¹, R², R³, y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicloalquilo C₁₋₆, y R¹⁴DVKOalquil C₁₋₃₋, en la que al menos uno de R¹ y R³ es R¹⁴DVKOalquil C₁₋₃₋;
 - 30 R⁵ es N(R⁶)LQR⁷;

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, OH, y alquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo C₁₋₆;

5 R⁷ es una cadena adicional de aminoácidos, hidrógeno, un grupo protector, arilo, o heteroarilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, carbonilo, nitro, hidroxilo, arilo, alquilo C₁₋₅; o R⁷ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆, heteroaralquilo C₁₋₆, R⁸ZA-alquil C₁₋₈-, R¹¹Z-alquil C₁₋₈-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquil C₁₋₆-ZAZ-alquil C₁₋₈-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-Z-alquil C₁₋₈-, R⁸ZA-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈-, heterocicliilMZAZ-alquil C₁₋₈-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₈-, (R¹⁰)₃N⁺-alquil C₁₋₈-, heterocicliilm-, carbocicliilm-, R¹¹SO₂alquil C₁₋₈-, y R¹¹SO₂NH; o

10 R⁶ y R⁷ juntos son alquil C₁₋₆-Y-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-ZA-alquilo C₁₋₆, A-alquil C₁₋₆-ZA-alquilo C₁₋₆, A-alquil C₁₋₆-A, o alquil C₁₋₆-A, preferentemente alquil C₁₋₂-Y-alquilo C₁₋₂, alquil C₁₋₂-ZA-alquilo C₁₋₂, A-alquil C₁₋₂-ZA-alquilo C₁₋₂, A-alquil C₁₋₃-A, o alquil C₁₋₄-A, formando de ese modo un anillo, preferentemente R⁶ es hidrógeno y R⁷ es alquilo C₁₋₆;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, catión metálico, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆, preferentemente entre hidrógeno, catión metálico, y alquilo C₁₋₆, o R⁸ y R⁹ juntos son alquilo C₁₋₆, formando de ese modo un anillo;

15 cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo C₁₋₆;

R¹¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, carbocicliilo, heterocicliilo, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆,

20 R¹⁴ se selecciona entre hidrógeno, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)W-, R¹⁵GB-, heterocicliil-, (R¹⁷)₂N-, (R¹⁷)₃N⁺-, R¹⁷SO₂GBG-, y R¹⁵GBalquil C₁₋₈- donde el resto alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con OH, alquil C₁₋₈W (opcionalmente sustituido con halógeno, preferentemente flúor), arilo, heteroarilo, carbocicliilo, heterocicliilo, y aralquilo C₁₋₆, preferentemente al menos una aparición de R¹⁴ es distinta de hidrógeno;

R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, catión metálico, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆, preferentemente entre hidrógeno, catión metálico, y alquilo C₁₋₆, o R¹⁵ y R¹⁶ juntos son alquilo C₁₋₆, formando de ese modo un anillo; y

25 R¹⁷ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, carbocicliilo, heterocicliilo, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆;

con la condición de que cuando R₆ es H, L es C=O, y Q está ausente, R⁷ no es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o arilo o heteroarilo; y

D, G, V, K, y W se seleccionan de modo que no haya ningún enlace O-O, N-O, S-N o S-O.

30 Algunos grupos protectores N-terminales adecuados conocidos en la técnica de la síntesis de péptidos incluyen *t*-butoxicarbonilo (Boc), benzoilo (Bz), fluoren-9-ilmetoxicarbonilo (Fmoc), trifenilmetilo (trilito) y tricloroetoxicarbonilo (Troc) y similares. El uso de diversos grupos protectores de N, por ejemplo, el grupo benciloxicarbonilo o el grupo *t*-butiloxicarbonilo (Boc), diversos reactivos de acoplamiento, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-disopropilcarbodiimida (DIC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), N-hidroxiabenzotriazol (HATU), carbonildiimidazol, o monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), y diversas condiciones de escisión: por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA), HCl en dioxano, hidrogenación sobre Pd-C en disolventes orgánicos (tales como metanol o acetato de etilo), tris(trifluoroacetato) de boro, y bromuro de cianógeno, y la reacción en solución con aislamiento y purificación de compuestos intermedios, se conocen bien en la técnica de la síntesis de péptidos, y son igualmente aplicables a la preparación de los compuestos objeto.

40 R¹, R², R³, y R⁴ se pueden seleccionar cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, y R¹⁴DVKOalquil C₁₋₃- en los que al menos uno de R¹ y R³ es R¹⁴DVKOalquil C₁₋₃-. Preferentemente uno de R¹ y R³ es aralquilo C₁₋₆ y el otro es R¹⁴DVKOalquil C₁₋₃-, y R² y R⁴ son independientemente alquilo C₁₋₆. Lo más preferentemente, uno de R¹ y R³ es 2-feniletilo o fenilmetilo y el otro es R¹⁴DVKOCH₂- o R¹⁴DVKO(CH₃)CH-, y tanto R² como R⁴ son isobutilo.

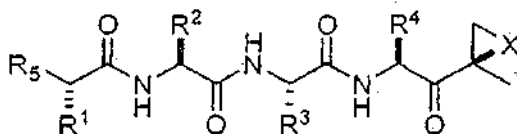
45 En ciertos compuestos, L y Q están ausentes y R⁷ se selecciona entre hidrógeno, una cadena adicional de aminoácidos, acilo C₁₋₆, un grupo protector, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆. En ciertos de tales compuestos, R⁶ es alquilo C₁₋₆ y R⁷ se selecciona entre butilo, alilo, propargilo, fenilmetilo, 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo.

50 En otros compuestos, L es SO₂, Q está ausente, y R⁷ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ y arilo. En ciertos de tales compuestos, R⁷ se selecciona entre metilo y fenilo.

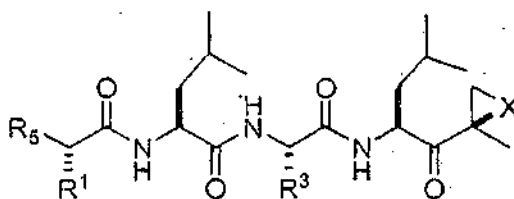
En ciertos compuestos, L es C=O y R⁷ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, R⁸ZA-alquil C₁₋₈-, R¹¹Z-alquil C₁₋₈-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-Z-alquil C₁₋₈-, R⁸ZA-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈-, heterocicliilMZAZ-alquil C₁₋₈-, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₈-, (R¹⁰)₃N⁺-alquil C₁₋₈-, heterocicliilm-, carbocicliilm-,

- $R^{11}SP_2$ alquil C_{1-8} , y $R^{11}SO_2NH$ -. En ciertos compuestos, L es C=O, Q está ausente, y R^7 es H.
- En ciertos compuestos, R^6 es alquilo C_{1-6} , R^7 es alquilo C_{1-6} , Q está ausente, y L es C=O. En ciertos de tales compuestos, R^7 es etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 2-(metilsulfonil)etilo.
- 5 En otros compuestos, L es C=O, Q está ausente, y R^7 es aralquilo C_{1-6} . En ciertos de tales compuestos, R^7 se selecciona entre 2-feniletilo, fenilmetilo, (4-metoxifenil)metilo, (4-clorofenil)metilo, y (4-fluorofenil)metilo.
- En otros compuestos, L es C=O, Q está ausente, R^6 es alquilo C_{1-6} , y R^7 es arilo. En ciertos de tales compuestos, R^7 es fenilo.
- En ciertos compuestos, L es C=O, Q está ausente o es O, y R^7 es $-(CH_2)_n$ carbociclilo. En ciertos de tales compuestos, R^7 es ciclopropilo o ciclohexilo.
- 10 En ciertos compuestos, L y A son C=O, Q está ausente, Z es O, y R^7 se selecciona entre R^8ZA -alquil C_{1-8} , $R^{11}Z$ -alquil C_{1-8} , R^9ZA -alquil C_{1-8} -ZAZ-alquil C_{1-8} , $(R^9O)(R^9O)P(=O)O$ -alquil C_{1-8} -ZAZ-alquil C_{1-8} , $(R^9O)(R^9O)P(=O)O$ -alquil C_{1-8} -Z-alquil C_{1-8} , y heterocicliiMZAZ-alquil C_{1-8} -. En ciertos de tales compuestos, R^7 es heterocicliiMZAZ-alquil C_{1-8} - donde heterociclilo es oxodioxolenilo o $N(R^{12})(R^{13})$, en el que R^{12} y R^{13} juntos son alquil C_{1-6} -Y-alquilo C_{1-6} , preferentemente alquil C_{1-3} -Y-alquilo C_{1-3} , formando de ese modo un anillo.
- 15 En ciertos compuestos preferentes, L es C=O, Q está ausente, y R^7 se selecciona entre $(R^9O)(R^9O)P(=O)O$ -alquil C_{1-8} -, $(R^{10})_2N$ alquilo C_{1-8} -, $(R^{10})_3N^+(CH_2)_n$ -, y heterocicliiM- . En ciertos de tales compuestos, R^7 es -alquil $C_{1-6}N(R^{10})_2$ o -alquil $C_{1-6}N^+(R^{10})_3$, donde R^{10} es alquilo C_{1-6} . En ciertos de tales otros compuestos, R^7 es heterocicliiM-, donde heterociclilo se selecciona entre morfolino, piperidino, piperazino, y pirrolidino.
- 20 En ciertos compuestos, L es C=O, R^6 es alquilo C_{1-6} , Q se selecciona entre O y NH y R^7 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , cicloalquil-M, aralquilo C_{1-6} , y heteroaralquilo C_{1-6} . En otros, L es C=O, R^6 es alquilo C_{1-6} , Q se selecciona entre O y NH, y R^7 es alquilo C_{1-6} , donde alquilo C_{1-6} se selecciona entre metilo, etilo, e isopropilo. En compuestos adicionales, L es C=O, R^6 es alquilo C_{1-6} , Q se selecciona entre O y NH y R^7 es aralquilo C_{1-6} , donde aralquilo es fenilmetilo. En otros compuestos, L es C=O, R^6 es alquilo C_{1-6} , Q se selecciona entre O y NH, y R^7 es heteroaralquilo C_{1-6} , donde heteroaralquilo es (4-piridil)metilo.
- 25 En ciertos compuestos, L está ausente o es C=O, y R^6 y R^7 juntos son alquil C_{1-6} -Y-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -ZA-alquilo C_{1-6} , o alquil C_{1-6} -A, formando de ese modo un anillo. En ciertos compuestos, L es C=O, Q e Y están ausentes, y R^6 y R^7 juntos son alquil C_{1-3} -Y-alquilo C_{1-3} . En otro compuesto preferente, L y Q están ausentes, y R^6 y R^7 juntos son alquil C_{1-3} -Y-alquilo C_{1-3} . En otro compuesto preferente, L es C=O, Q está ausente, Y se selecciona entre NH y N-alquilo C_{1-6} , y R^6 y R^7 juntos son alquil C_{1-3} -Y-alquilo C_{1-3} . En otro compuesto preferente, L es C=O, Y está ausente, y
- 30 R^6 y R^7 juntos son alquil C_{1-3} -Y-alquilo C_{1-3} . En otro compuesto preferente, L y A son C=O, y R^6 y R^7 juntos son alquil C_{1-2} -ZA-alquilo C_{1-2} . En otro compuesto preferente, L y A son C=O y R^6 y R^7 juntos son alquil C_{2-3} -A.
- En ciertos compuestos, R^{14} es $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)W$ -. En ciertos de tales compuestos, D, V, K, y W están ausentes. En otros de tales compuestos, V y K están ausentes, D es alquilo C_{1-8} , y W es O. En aún otros de tales compuestos, D es alquilo C_{1-8} , K es C=O, y V y W son O.
- 35 En ciertos compuestos, R^{14} es $R^{15}GB$ -. En compuestos preferentes, B es C=O, G es O, D es alquilo C_{1-8} , V es O, y K es C=O.
- En ciertos compuestos, R^{14} es heterociclii-. En tales compuestos preferentes, D es alquilo C_{1-8} . En ciertos de tales compuestos, V es O, K es C=O, y heterociclilo es oxodioxolenilo. En otros de tales compuestos, V está ausente, K está ausente o es C=O, y heterociclilo es $N(R^{18})(R^{19})$, donde R^{18} y R^{19} juntos son J-T-J, J-WB-J, o B-J-T-J, T está ausente o se selecciona entre O, NR^{17} , S, SO, SO_2 , $CHOR^{17}$, $CHCO_2R^{15}$, C=O, CF_2 , y CHF, y J está ausente o es alquilo C_{1-3} .
- 40 En ciertos compuestos, R^{14} es $(R^{17})_2N$ - o $(R^{17})_3N^+$ -, y preferentemente V está ausente. En tales compuestos preferentes, D es alquilo C_{1-8} y K está ausente o es C=O. En ciertos compuestos donde V está ausente y R^{14} es $(R^{17})_2N$ -, D está ausente K está ausente o es C=O, preferentemente K es C=O.
- 45 En ciertos compuestos, R^{14} es $R^{17}SO_2GBG$ -. En tales compuestos preferentes, B es C=O, D, V, y K están ausentes, y G es NH o Nalquilo C_{1-6} .
- En ciertos compuestos, R^{14} es $R^{15}GB$ alquil C_{1-8} -. En compuestos preferentes, B es C=O, G es O, y el resto alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con OH, alquilo C_{1-8} (opcionalmente sustituido con halógeno, preferentemente flúor), alquil $C_{1-8}W$, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo, y aralquilo C_{1-6} . En ciertos de tales compuestos, el
- 50 resto alquilo C_{1-8} es un alquilo C_1 sin sustituir, mono, o disustituido.

En ciertos compuestos, un compuesto de fórmula (VII) tiene la siguiente estereoquímica:



En compuestos preferentes, el inhibidor tiene una estructura de fórmula (VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(VIII)

5

donde:

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

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

D está ausente o es alquilo C₁₋₈;

10

G se selecciona entre O, NH, y N-alquilo C₁₋₆;

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

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

M está ausente o es alquilo C₁₋₈;

15

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

X se selecciona entre O, S, NH, y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente O;

cada V independientemente está ausente o se selecciona entre O, S, NH, y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente V está ausente o es O;

W está ausente o se selecciona independientemente entre O, S, NH, y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente O;

20

Y está ausente o se selecciona entre O, NH, N-alquilo C₁₋₆, S, SO, SO₂, CHOR¹⁰, y CHCO₂R¹⁰;

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

R¹ y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, y R¹⁴DVKOalquil C₁₋₃, en la que al menos uno de R¹ y R³ es R¹⁴DVKOalquil C₁₋₃;

R⁵ es N(R⁶)LQR⁷;

25

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, OH, y alquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo C₁₋₆;

R⁷ es una cadena adicional de aminoácidos, hidrógeno, un grupo protector, arilo, o heteroarilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, carbonilo, nitro, hidroxilo, arilo, alquilo C₁₋₅; o R⁷ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆, heteroaralquilo C₁₋₆, R⁸ZA-alquil C₁₋₈, R¹¹Z-alquil C₁₋₈, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₆, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquil C₁₋₈-Z-alquil C₁₋₈, R⁸ZA-alquil C₁₋₈-ZAZ-alquil C₁₋₈, heterocicliMZAZ-alquil C₁₋₈, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-alquil C₁₋₈, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₈, (R¹⁰)₃N⁺-alquil C₁₋₈, heterocicliM-, carbocicliM-, R¹¹SO₂alquil C₁₋₈, y R¹¹SO₂NH; o

30

R⁶ y R⁷ juntos son alquil C₁₋₆-Y-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-ZA-alquilo C₁₋₆, A-alquil C₁₋₆-ZA-alquilo C₁₋₆, A-alquil C₁₋₆-A, o alquil C₁₋₆-A, preferentemente alquil C₁₋₂-Y-alquilo C₁₋₂, alquil C₁₋₂-ZA-alquilo C₁₋₂, A-alquil C₁₋₂-ZA-alquilo C₁₋₂, A-alquil C₁₋₃-A, o alquil C₁₋₄-A, formando de ese modo un anillo;

5 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, catión metálico, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆, preferentemente entre hidrógeno, catión metálico, y alquilo C₁₋₆, o R⁸ y R⁹ juntos son alquilo C₁₋₆, formando de ese modo un anillo;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo C₁₋₆; y

R¹¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆,

10 R¹⁴ se selecciona entre hidrógeno, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)W-, R¹⁵GB-, heterociclil-, (R¹⁷)₂N-, (R¹⁷)₃N⁺-, R¹⁷SO₂GBG-, y R¹⁵GBalquil C₁₋₈- donde el resto alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con OH, alquil C₁₋₈W (opcionalmente sustituido con halógeno, preferentemente flúor), arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo, y aralquilo C₁₋₆, preferentemente al menos una aparición de R¹⁴ es distinta de hidrógeno;

15 R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, catión metálico, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆, preferentemente entre hidrógeno, catión metálico, y alquilo C₁₋₆, o R¹⁵ y R¹⁶ juntos son alquilo C₁₋₆, formando de ese modo un anillo;

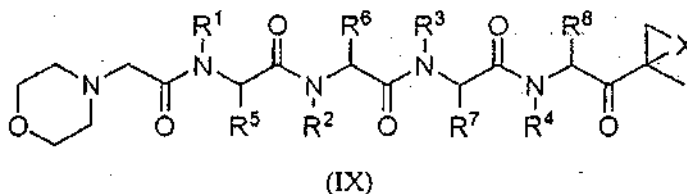
R¹⁷ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo C₁₋₆, y heteroaralquilo C₁₋₆;

20 con la condición de que cuando R₆ es H, L es C=O, y Q está ausente, R⁷ no es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o arilo o heteroarilo; y

D, G, V, K, y W se seleccionan de modo que no haya ningún enlace O-O, N-O, S-N o S-O.

Grupo 5

En el presente documento también se describen inhibidores del proteasoma que tienen una estructura de fórmula (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

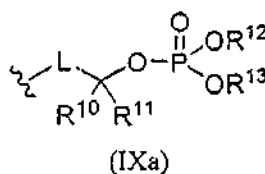


25

donde:

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

R¹, R², R³, y R⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y un grupo de fórmula (IXa), preferentemente, R¹, R², R³, y R⁴ son todos iguales, más preferentemente R¹, R², R³, y R⁴ son todos hidrógeno;



30

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

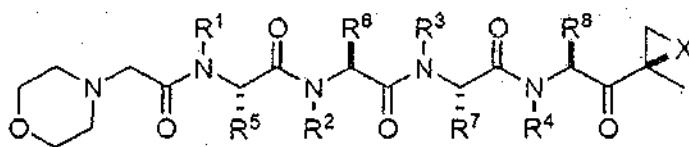
R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} , o R^{10} y R^{11} forman juntos un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros;

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, un catión metálico, alquilo C_{1-6} , y aralquilo C_{1-6} , o R^{12} y R^{13} representan juntos alquilo C_{1-6} , formando de ese modo un anillo.

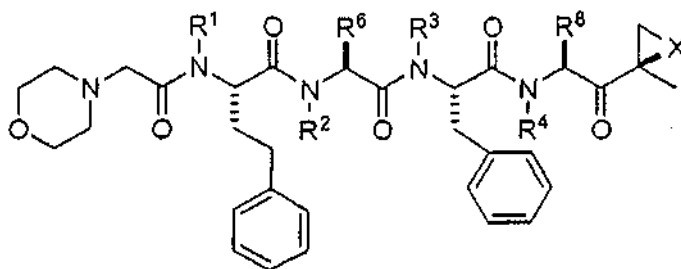
5 En ciertos compuestos, X es O y R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son todos iguales, preferentemente R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son todos hidrógeno. En ciertas de tales realizaciones, R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , y aralquilo C_{1-6} , más preferentemente, R^6 y R^8 son independientemente alquilo C_{1-6} y R^5 y R^7 son independientemente aralquilo C_{1-6} .

10 En ciertos compuestos preferentes, X es O, R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son todos hidrógeno, R^6 y R^8 son ambos isobutilo, R^5 es feniletilo, y R^7 es fenilmetilo.

En ciertos compuestos, un compuesto de fórmula (IX) tiene la siguiente estereoquímica:



En compuestos preferentes, el inhibidor tiene una estructura de fórmula (X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(X)

15 donde:

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

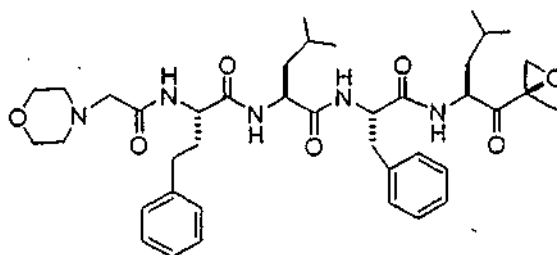
R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y un grupo de fórmula (IXa), preferentemente, R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son todos iguales, más preferentemente R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son todos hidrógeno;

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

25 En ciertos compuestos, X es O y R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son todos iguales, preferentemente R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son todos hidrógeno. En ciertos de tales compuestos, R^6 y R^8 se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , y aralquilo C_{1-6} , más preferentemente, R^6 y R^8 son independientemente alquilo C_{1-6} .

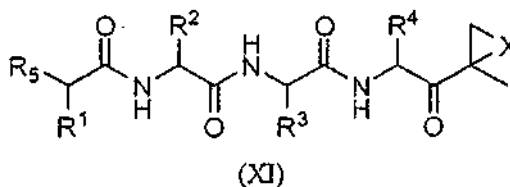
En ciertos compuestos preferentes, X es O, R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son todos hidrógeno, y R^6 y R^8 son ambos isobutilo.

Un compuesto particular de fórmula (X) tiene la siguiente estructura:



Grupo 6

5 También se describen inhibidores del proteasoma con una estructura de fórmula (XI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



donde:

- 10 X se selecciona entre O, NH, y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente O;
 R¹, R², R³, y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, heterociclilo, y heterocicloalquilo C₁₋₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más de sustituyentes amida, amina, ácido carboxílico (o una sal del mismo), éster (incluyendo éster de alquilo C₁₋₅ y éster de arilo), tiol, o tioéter;
 R⁵ es N(R⁶)R⁷;
 15 R⁶ se selecciona entre hidrógeno, OH, y alquilo C₁₋₆, preferentemente H o alquilo C₁₋₆; y
 R⁷ es una marca detectable, tal como un resto fluorescente, un resto quimioluminiscente, un agente de contraste paramagnético, un quelato metálico, un resto que contiene isótopos radiactivos (por ejemplo, un resto que contiene uno o más átomos de tritio), biotina, o un resto que se une selectivamente a un anticuerpo.

20 En algunos compuestos, R¹, R², R³, y R⁴ se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ o aralquilo C₁₋₆. En compuestos preferentes, R² y R⁴ son alquilo C₁₋₆ y R¹ y R³ son aralquilo C₁₋₆. En el compuesto más preferente, R² y R⁴ son isobutilo, R¹ es 2-feniletilo, y R³ es fenilmetilo.

En ciertos compuestos, R⁶ se selecciona entre H o alquilo C₁₋₆. En ciertos compuestos preferentes, R⁶ es H.

En ciertos compuestos, R⁷ es un resto conjugado covalentemente seleccionado entre un resto fluorescente, un resto que contiene isótopos radiactivos, biotina, y un resto que se une selectivamente a un anticuerpo.

25 En ciertos compuestos, R⁷ es un resto fluorescente. En ciertos de tales compuestos, el resto fluorescente es un colorante de amina reactiva que se ha unido covalentemente al inhibidor. El colorante de amina reactiva se selecciona preferentemente entre colorantes de Alexa Fluor, colorantes de BODIPY, colorantes de Azul Cascade, cumarina, digoxigenina, fluoresceína, colorantes de rodamina B de lisamina, colorantes de Verde Oregón, colorantes de rodamina 6G, colorantes verdes de rodamina, colorantes rojos de rodamina, Tamra, tetrametilrodamina, y colorantes de Rojo Texas. En ciertos compuestos, R⁷ es un resto fluorescente seleccionado entre fluoresceína, tetrametil-rodamina, y Tamra.

30 Existen generalmente cuatro clases de reactivos colorantes usados habitualmente para marcar aminas: ésteres de succinimidilo, isotiocianatos, cloruros de sulfonilo, y ésteres de tetrafluorofenilo. Generalmente son preferentes los ésteres de succinimidilo y los ésteres de tetrafluorofenilo para la conjugación a proteínas y péptidos dado que forman un enlace amida estable entre el colorante y la proteína. Algunas revisiones útiles que proporcionan información sobre la conjugación de un colorante de amina reactiva a una proteína o secuencia peptídica se pueden encontrar
 35 en Bioconjug. Chem. 3, 2 (1992) y Methods Mol. Biol. 45, 205 (1995), que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. La información sobre la adquisición y el uso de los colorantes de amina reactiva también está disponible en Molecular Probes, Inc.

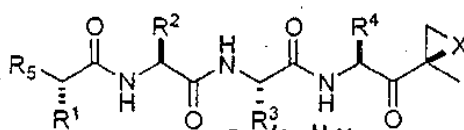
En ciertos compuestos, R⁷ contiene un resto radiactivo. En ciertos de tales compuestos, R⁷ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo, y aralquilo C₁₋₆, en los que R⁷ incluye al menos un marcador radiactivo seleccionado entre ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵O, y ¹²⁵I. En tales compuestos preferentes, R⁷ es un resto de aminoácido o péptido que incluye al menos un marcador radiactivo seleccionado entre ¹¹C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵O, y ¹²⁵I.

- 5 En ciertos compuestos, R⁷ comprende un resto conjugado covalentemente que se une selectivamente a un anticuerpo que se une específicamente a un péptido. En compuestos preferentes, el resto se selecciona entre FLAG™, HA, HIS, c-Myc, VSV-G, V5 y HSV.

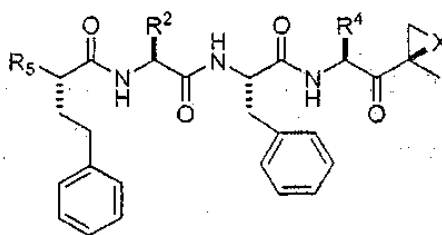
La preparación de inhibidores donde R⁷ comprende un resto seleccionado entre FLAG™, HA, HIS, c-Myc, VSV-G, V5 y HSV se puede conseguir usando química de acoplamiento de péptidos convencional.

- 10 En ciertos compuestos, R⁷ es biotina que se puede conjugar covalentemente al inhibidor usando química de acoplamiento ácido carboxílico/amina convencional.

Un compuesto de fórmula (XI) puede tener la siguiente estereoquímica:



- 15 En inhibidor tiene preferentemente una estructura de fórmula (XII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



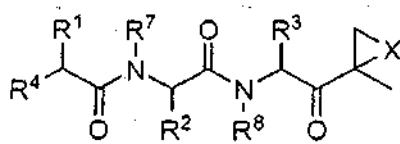
(XII)

donde:

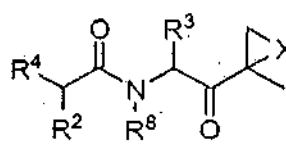
- X se selecciona entre O, NH, y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente O;
 20 R² y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo, y aralquilo C₁₋₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más de sustituyentes amida, amina, ácido carboxílico (o una sal del mismo), éster (incluyendo éster de alquilo C₁₋₅ y éster de arilo), tiol, o tioéter;
 R⁵ es N(R⁶)R⁷;
 25 R⁶ se selecciona entre hidrógeno, OH, y alquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo C₁₋₆;
 R⁷ comprende una marca detectable, tal como un resto fluorescente, un resto quimioluminiscente, una agente de contraste paramagnético, un quelato metálico, un resto que contiene isótopos radiactivos, biotina, o un resto que se une selectivamente a un anticuerpo.

Grupo 7

- 30 También se describen los inhibidores del proteasoma que tienen una estructura de fórmula (XIII) o de fórmula (XIV) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



(XIII)



(XIV)

donde:

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

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

5 X se selecciona entre O, S, NH, y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente O;

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

Z está ausente o es alquilo C₁₋₆;

10 R¹, R², y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, heterociclilo, y heterocicloalquilo C₁₋₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más de sustituyentes amida, amina, ácido carboxílico (o una sal del mismo), éster (incluyendo éster de alquilo C₁₋₅ y éster de arilo), tiol, o tioéter;

R⁴ es N(R⁵)L-Z-R⁶;

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

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alqueno C₁₋₆, Ar-Y-, carbociclilo, y heterociclilo; y

15 R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y aralquilo C₁₋₆, preferentemente hidrógeno.

En ciertos compuestos, X es O y R¹, R², y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, y aralquilo C₁₋₆. En tales compuestos preferentes, R¹ y R³ son independientemente alquilo C₁₋₆ y R² es aralquilo C₁₋₆. En tales compuestos más preferentes, R¹ y R³ son ambos isobutilo y R² es fenilmetilo.

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

25 En ciertos compuestos, R⁵ es hidrógeno, Z está ausente, L es C=O o SO₂, y R⁶ se selecciona entre Ar-Y y heterociclilo. En ciertos compuestos preferentes, heterociclilo se selecciona entre cromonilo, cromanilo, morfolino, y piperidinilo. En cierto otro compuesto, Ar se selecciona entre fenilo, indolilo, benzofuranilo, naftilo, quinolinilo, quinolonilo, tienilo, piridilo, pirazilo, y similares.

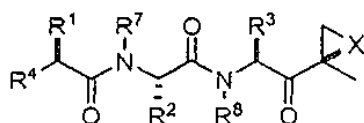
30 En ciertos compuestos, R⁵ es hidrógeno, L es C=O o SO₂, Z está ausente, y R⁶ es alqueno C₁₋₆, donde alqueno C₁₋₆ es un grupo vinilo sustituido donde el sustituyente es preferentemente un grupo arilo o heteroarilo, más preferentemente un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes.

En ciertos compuestos, R⁵ es hidrógeno, L es C=O, Z es alquilo C₁₋₆, preferentemente metileno, y R⁶ es heterociclilo. En ciertos compuestos, R⁶ es morfolino.

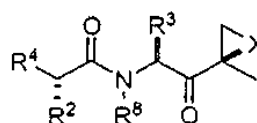
35 En ciertos compuestos, al menos uno de R¹, R² o R³ es heteroarilo, heteroaralquilo C₁₋₆, heterociclilo, o heterocicloalquilo C₁₋₆.

En ciertos compuestos, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos de tales compuestos preferentes, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo. En tales compuestos más preferentes, R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno.

En ciertos compuestos, un compuesto de fórmula (XIII) o de fórmula (XIV) tiene la siguiente estereoquímica

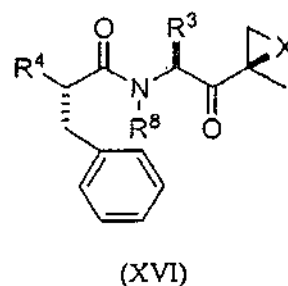
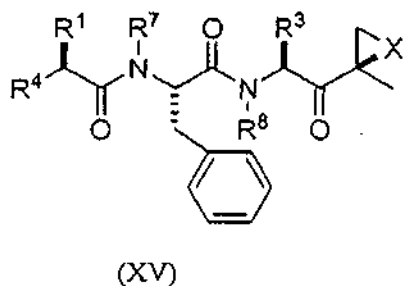


(XIII)



(XIV)

40 En compuestos preferentes, el inhibidor tiene una estructura de fórmula (XV) o de fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde:

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

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

X se selecciona entre O, S, NH, y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente O;

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

Z está ausente o es alquilo C₁₋₆;

10 R¹ y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, y arilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con un ojo más de sustituyentes amida, amina, ácido carboxílico (o una sal del mismo), éster (incluyendo éster de alquilo C₁₋₅ y éster de arilo), tiol, o tioéter;

R⁴ es N(R⁵)L-Z-R⁶;

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

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alqueno C₁₋₆, Ar-Y-, carbociclilo, y heterociclilo; y

15 R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y aralquilo C₁₋₆, preferentemente hidrógeno.

En ciertos compuestos, X es O y R¹ y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, y aralquilo C₁₋₆. En tales compuestos preferentes, R¹ y R³ son independientemente alquilo C₁₋₆. En tales compuestos más preferentes, R¹ y R³ son isobutilo.

20 En ciertos compuestos, R⁵ es hidrógeno, L es C=O o SO₂, y R⁶ es Ar-Y-, cada Ar se selecciona independientemente entre fenilo, indolilo, benzofuranilo, naftilo, quinolinilo, quinolonilo, tienilo, piridilo, pirazilo, y similares. En ciertas de tales realizaciones, Ar puede estar sustituido con Ar-Q-, donde Q se selecciona entre un enlace directo, -O-, y alquilo C₁₋₆. En ciertos de tales otros compuestos donde Z es alquilo C₁₋₆, Z puede estar sustituido, por ejemplo, preferentemente con Ar, más preferentemente con fenilo.

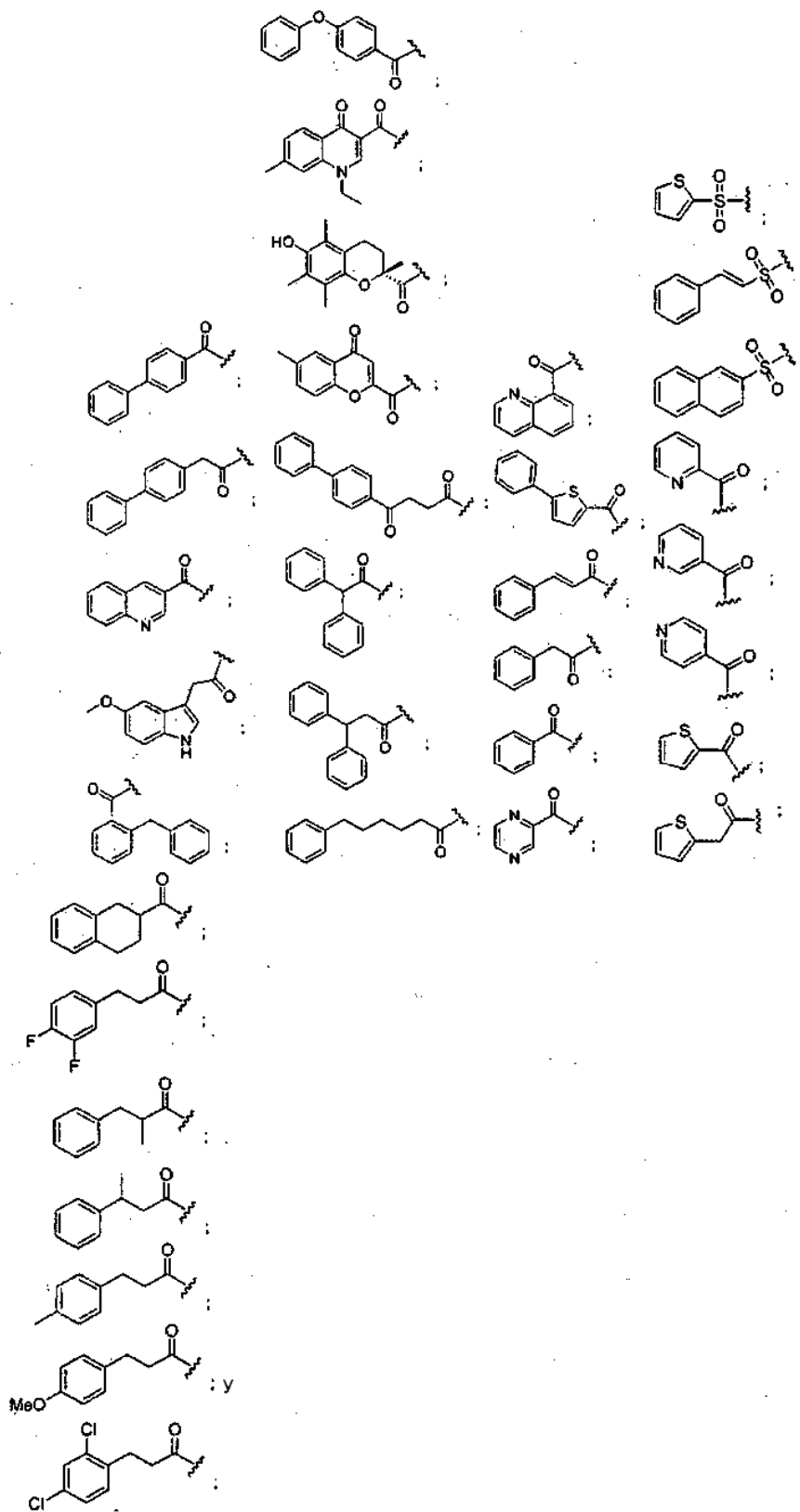
25 En ciertos compuestos, R⁵ es hidrógeno, Z está ausente, L es C=O o SO₂, y R⁶ se selecciona entre Ar-Y y heterociclilo. En ciertos de tales compuestos preferentes, heterociclilo se selecciona entre cromonilo, cromanilo, morfolino, y piperidinilo. En ciertos otros de tales compuestos preferentes Ar se selecciona entre fenilo, indolilo, benzofuranilo, naftilo, quinolinilo, quinolonilo, tienilo, piridilo, pirazilo, y similares.

30 En ciertos compuestos, R⁵ es hidrógeno, L es C=O o SO₂, Z está ausente, y R⁶ es alqueno C₁₋₆, donde alqueno C₁₋₆ es un grupo vinilo sustituido donde el sustituyente es preferentemente un grupo arilo o heteroarilo, más preferentemente el sustituyente es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes.

En ciertos compuestos, R⁵ es hidrógeno, L es C=O, Z es alquilo C₁₋₆, preferentemente metileno, y R⁶ es heterociclilo. En ciertos compuestos, R⁶ es morfolino.

35 En ciertos compuestos, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos de tales compuestos preferentes, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo. En tales compuestos más preferentes, R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno.

En ciertos compuestos, -L-Z-R⁶ se selecciona entre



En los compuestos que incluyen tales grupos unidos a carbonos α' , la estereoquímica del carbono α' (el carbono que forma parte del anillo de epóxido o aziridina) puede ser (R) o (S). La información de estructura-función que se desvela en el presente documento sugiere las siguientes relaciones estereoquímicas preferentes. Se ha de observar que un compuesto preferente puede tener diversos estereocentros que tienen el arriba-abajo indicado (o β - α , donde

β , como se dibuja en el presente documento, está por encima del plano de la página) o relación (R)-(S) (es decir, no se requiere que cada estereocentro del compuesto se ajuste a las preferencias indicadas). En algunos compuestos preferentes, la estereoquímica del carbono α' es (R), es decir, el átomo X es β , o está por encima del plano de la molécula.

- 5 Los inhibidores pueden tener centros asimétricos que pueden tener estereoquímica (R) o (S). La información de estructura-función que se desvela en el presente documento sugiere las siguientes relaciones estereoquímicas preferentes. Se ha de observar que un compuesto preferente puede tener diversos estereocentros que tienen el arriba-abajo indicado (o β - α , donde β , como se dibuja en el presente documento, está por encima del plano de la página) o relación (R)-(S) (es decir, no se requiere que cada estereocentro del compuesto se ajuste a las preferencias indicadas). En algunos compuestos preferentes, la estereoquímica del carbono α' es (R), es decir, el átomo X es β , o está por encima del plano de la molécula.

Dispositivos médicos

- 15 En el presente documento también se describe un dispositivo médico que incluye la composición desvelada en el presente documento que incluye un inhibidor que tiene una estructura de fórmula (I)-(XIV). La composición se puede incorporar a un dispositivo médico. El dispositivo médico puede ser un gel que comprende una matriz de polímero o matriz de cerámica y un inhibidor. Dicho polímero puede ser de origen natural o sintético. Dicho gel puede servir como depósito de fármaco, adhesivo, sutura, barrera o sellador.

- 20 También se describió un dispositivo médico que comprende un sustrato que tiene una superficie sobre la que se dispone una composición de la invención. El inhibidor se puede disponer directamente sobre un dispositivo médico. Alternativamente también se dispone un revestimiento, comprendiendo el revestimiento una matriz de polímero o una matriz de cerámica con una composición dispersa o disuelta en la misma.

- 25 El dispositivo médico puede ser un stent coronario, vascular, periférico, o biliar. Más particularmente, el stent es un stent expandible. Cuando se reviste con una matriz que contiene una composición de la invención, la matriz es flexible para acomodar los estados comprimido y expandido de tal stent expandible. El stent puede tener al menos una parte que es insertable o implantable en el 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 una composición de la invención, o se dispersa o se disuelve en la misma un revestimiento que comprende una matriz que tiene una composición de la invención. Un ejemplo de un stent adecuado se desvela en el documento de Patente de Estados Unidos N° 4.733.665.

- 30 En otra realización, el dispositivo médico de la presente invención es un instrumento quirúrgico tal como un implante vascular, un dispositivo intraluminal, sellador quirúrgico o un soporte vascular. Más particularmente, el dispositivo médico es un catéter, un puerto de acceso vascular implantable, un catéter venoso central, un catéter arterial, un injerto vascular, una bomba de balón intraaórtica, una sutura, una bomba de asistencia ventricular, una barrera de elución de fármaco, un adhesivo, una envoltura vascular, un soporte extra/perivascular, un filtro de sangre, o un filtro adaptado para implantación en un vaso sanguíneo, revestido con una composición como se desvela en el presente documento directamente o mediante una matriz que contiene una composición de la invención.

- 35 El dispositivo médico intraluminal se puede revestir con una composición de la invención o un revestimiento que comprende una matriz tolerada biológicamente y una composición de la invención dispersa en el polímero, teniendo dicho dispositivo una superficie interior y una superficie exterior, teniendo aplicado el revestimiento al menos a una parte de la superficie interior, la superficie exterior, o ambas.

- 40 El dispositivo médico puede ser útil para prevenir reestenosis después de angioplastia. El dispositivo médico también puede ser útil para el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones proporcionando administración localizada de una composición de la invención. Tales enfermedades y afecciones incluyen reestenosis, inflamación, artritis reumatoide, lesión tisular debido a inflamación, enfermedades hiperproliferativas, psoriasis grave o artrítica, enfermedades de desgaste muscular, enfermedades infecciosas crónicas, respuesta inmune anormal, afecciones que implican placas vulnerables, lesiones relacionadas con afecciones sistémicas, e infección y proliferación viral. Algunos ejemplos de enfermedades y afecciones que son objeto de un tratamiento que incluye los dispositivos médicos revestidos con fármaco de la presente invención incluyen aterosclerosis, síndrome coronario agudo, enfermedad de Alzheimer, cáncer, fiebre, desuso muscular (atrofia), denervación, oclusiones vasculares, apoplejía, infección por VIH, lesión nerviosa, insuficiencia renal asociada con acidosis, e insuficiencia hepática. Véase, por ejemplo, Goldberg, documento de Patente de Estados Unidos N° 5.340.736.

Definiciones

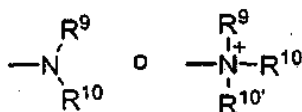
- 55 La expresión "alquilo C_{x-y} " se refiere a grupos hidrocarburo saturado sustituidos o sin sustituir, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal y grupos alquilo de cadena ramificada que contienen de x a y carbonos en la cadena, incluyendo grupos haloalquilo tales como trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, etc. Alquilo C_0 indica un hidrógeno donde el grupo está en una posición terminal, un enlace si fuera interno. Las expresiones "alqueno C_{2-y} " y "alquino C_{2-y} " se refieren a grupos alifáticos insaturados sustituidos o sin sustituir análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble o triple enlace respectivamente.

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

- 5 La expresión "alcoxilquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo alcoxi, formando de ese modo un éter.

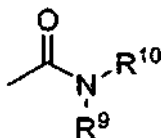
La expresión "aralquilo C₁₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo arilo.

- 10 Los términos "amina" y "amino" están reconocidos en la técnica y se refieren a aminas tanto sin sustituir como sustituidas y sales de las mismas, por ejemplo, un resto que se puede representar mediante las fórmulas generales:



- 15 donde R⁹, R¹⁰ y R^{10'} representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, -(CH₂)_m-R⁸, o R⁹ y R¹⁰ tomados junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo; R⁸ 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 realizaciones preferentes, solo uno de R⁹ o R¹⁰ puede ser un carbonilo, por ejemplo, R⁹, R¹⁰, y el nitrógeno juntos no forman una imida. En realizaciones incluso más preferentes, R⁹ y R¹⁰ (y opcionalmente R^{10'}) representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, o -(CH₂)_m-R⁸. En ciertas realizaciones, un grupo amino es básico, lo que significa que su forma protonada tiene un pK_a mayor que 7,00.

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



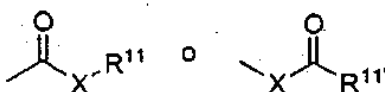
donde R⁹, R¹⁰ son como se han definido anteriormente. Las realizaciones preferentes de la amida no incluirán imidas que puedan ser inestables.

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

- 30 El término "tampón" es una sustancia que mediante su presencia en solución aumenta la cantidad de ácido o base que se puede añadir para producir un cambio unitario en el pH. De ese modo, un tampón es una sustancia que ayuda a regular el pH de una composición. Por lo general, un tampón se elige basándose en el pH deseado y la compatibilidad con otros componentes de la composición. En general, un tampón tiene un pK_a que es no más de 1
35 unidad menor que o mayor que el pH deseado de la composición (o que producirá la composición después de disolución).

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

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



5 en la que X es un enlace o representa un oxígeno o un azufre, y R¹¹ representa un hidrógeno, un alquilo, un alqueniilo, -(CH₂)_m-R⁸ o una sal farmacéuticamente aceptable, R¹¹ representa un hidrógeno, un alquilo, un alqueniilo o -(CH₂)_m-R⁸, donde m y R⁸ son como se han definido anteriormente. Cuando X es un oxígeno y R¹¹ o R^{11'} no es hidrógeno, la fórmula representa un "éster". Cuando X es un oxígeno, y R¹¹ es un hidrógeno, la fórmula representa un "ácido carboxílico".

10 Como se usa en el presente documento, "enzima" puede ser cualquier molécula parcial o completamente proteínica que realiza una reacción química de forma catalítica. Tales enzimas pueden ser enzimas nativas, enzimas de fusión, proenzimas, apoenzimas, enzimas desnaturalizadas, enzimas famasiladas, enzimas ubiquitinadas, enzimas aciladas grasas, enzimas gerangeraniladas, enzimas unidas a GPI, enzimas unidas a lípidos, enzimas preniladas, enzimas mutantes de origen natural o generadas artificialmente, enzimas con modificaciones en la cadena lateral o la cadena principal, enzimas que tienen secuencias líder, y enzimas complejadas con material no proteínico, tales como proteoglicanos, proteoliposomas. Las enzimas se pueden preparar mediante cualquier medio, incluyendo expresión natural, expresión estimulada, clonación, diversas síntesis de péptidos basadas en solución y basadas en sólido, y procedimientos similares conocidos por los expertos en la materia.

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

20 El término "heteroarilo" incluye estructuras de anillos aromáticos sustituidas o sin sustituir de 5 a 7 miembros, más preferentemente anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillos incluyen de uno a cuatro heteroátomos. El término "heteroarilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en los que al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalqueniilos, cicloalquiniilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclicos. Algunos grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares.

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

30 El término "heterociclilo" o la expresión "grupo heterocíclico" se refieren a estructuras de anillos no aromáticos sustituidas o sin sustituir de 3 a 10 miembros, más preferentemente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillos incluyen de uno a cuatro heteroátomos. El término "heterociclilo" o la expresión "grupo heterocíclico" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en los que al menos uno de los anillos es heterocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalqueniilos, cicloalquiniilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclicos. Algunos grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas, y similares.

La expresión "hidroxialquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo.

40 Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor" pretende describir un compuesto que bloquea o reduce una actividad de una enzima (por ejemplo, inhibición de escisión proteolítica de sustratos de péptidos fluorogénicos convencionales tales como suc-LLVY-AMC, Box-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 se puede unir de forma reversible o irreversible, 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 provocar un cambio conformacional en otro lugar de la enzima.

45 Como se usa en el presente documento, el término "péptido" incluye no solo la unión amida convencional con α-sustituyentes convencionales, sino peptidomiméticos utilizados habitualmente, otras uniones modificadas, cadenas laterales de origen no natural, y modificaciones de cadenas laterales, como se detalla en el presente documento.

50 Los términos "policiclilo" o "policíclico" se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalqueniilos, cicloalquiniilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclicos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo, los anillos son "anillos condensados". Cada uno de los anillos del policíclico puede estar sustituido o sin sustituir.

La expresión "prácticamente insoluble" se refiere a inhibidores del proteasoma que generalmente tienen una solubilidad menor de 0,1 mg/ml en agua. La invención también incluye inhibidores del proteasoma que tienen una solubilidad en agua menor de 0,05 mg/ml e incluso menor de 0,01 mg/ml.

5 El término "prevenir" está reconocido en la técnica, y cuando se usa con respecto a una afección, tal como una
reparación local (por ejemplo, dolor), una enfermedad tal como cáncer, un síndrome complejo tal como insuficiencia
cardíaca o cualquier otra afección médica, se conoce bien en la técnica, e incluye la administración de una
composición que reduce la frecuencia de, o retrasa la aparición de, síntomas de una afección médica en un sujeto
10 con respecto a un sujeto que no recibe la composición. De ese modo, la prevención incluye cáncer, por ejemplo,
reducir el número de crecimientos cancerígenos detectables en una población de pacientes que recibe un
tratamiento profiláctico con respecto a una población de control sin tratar, y/o retrasar la aparición de crecimientos
cancerígenos detectables en una población tratada frente a una población de control sin tratar, por ejemplo, en una
cantidad estadísticamente y/o clínicamente significativa. La prevención de una infección incluye, por ejemplo, reducir
15 el número de diagnósticos de la infección en una población tratada frente a una población de control sin tratar, y/o
retrasar la aparición de síntomas de la infección en una población tratada frente a una población de control sin tratar.
La prevención de dolor incluye, por ejemplo, reducir la magnitud de, o alternativamente retrasar, las sensaciones de
dolor experimentadas por sujetos en una población tratada frente a una población de control sin tratar.

20 La expresión tratamiento "profiláctico o terapéutico" está reconocida en la técnica e incluye la administración al
hospedador de una o más de las composiciones objeto. Si se administra antes de la manifestación clínica de la
afección no deseada (por ejemplo, la enfermedad u otro estado no deseado del hospedador animal) entonces el
tratamiento es profiláctico, (es decir, protege al hospedador frente al desarrollo de la afección no deseada), mientras
que si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico, (es decir,
se pretende disminuir, aliviar, o estabilizar la afección no deseada existente o los efectos secundarios de la misma).

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

25 El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno o uno o más átomos
que no son hidrógeno de la molécula. Se ha de entender que "sustitución" o "sustituido con" incluye la salvedad
implícita de que tal sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y
que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta espontáneamente una
transformación tal como mediante transposición, ciclación, eliminación, etc. Como se usa en el presente documento,
30 se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un
aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y sin ramificar,
carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles
pueden ser uno o más e iguales o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de la presente
invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente
35 permisible de los compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los
heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un
carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo, o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato, o un
tioformato), 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,
40 un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los expertos en la materia
entenderán que los restos sustituidos de la cadena de hidrocarburo pueden estar asimismo sustituidos, si fuera
apropiado.

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

50 El término "tioéster" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un resto de azufre
unido al mismo. En realizaciones preferentes, el "tioéster" está representado por -S-alquilo. Algunos grupos tioéster
representativos incluyen metiltio, etiltio, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" incluye revertir, reducir, o detener los
síntomas, signos clínicos, y patología subyacente de una afección de modo que mejore o establezca la afección en el
sujeto.

55 *Uso de composiciones*

Las consecuencias biológicas de la inhibición del proteasoma son numerosas. Se ha sugerido la inhibición del
proteasoma como prevención y/o tratamiento de una multitud de enfermedades que incluyen, pero no se limitan a,
enfermedades proliferativas, enfermedades neurotóxicas/degenerativas, enfermedad de Alzheimer, afecciones

isquémicas, inflamación, enfermedades autoinmunes, VIH, cánceres, rechazo de injerto de órgano, choque séptico, inhibición de presentación de antígeno, disminución de la expresión génica viral, infecciones parasitarias, afecciones asociadas a acidosis, degeneración macular, afecciones pulmonares, enfermedades de desgaste muscular, enfermedades fibróticas, enfermedades de crecimiento del hueso y cabello. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas para compuestos muy potentes específicos de proteasoma, tales como la clase de moléculas de epoxi cetona, proporcionan un medio de administrar el fármaco al paciente y tratar estas afecciones.

A nivel celular, se ha informado la acumulación de proteínas poliubiquitinadas, cambios morfológicos celulares, y apoptosis después del tratamiento de las células con diversos inhibidores del proteasoma. También se ha sugerido la inhibición del proteasoma como una posible estrategia terapéutica antitumoral. El hecho de que se haya identificado inicialmente la epoxomicina en un análisis sistemático para compuestos antitumorales valida el proteasoma como una diana quimioterapéutica antitumoral. Por lo tanto, estas composiciones son útiles para tratar cáncer. La inhibición del proteasoma también se ha asociado a la inhibición de la activación de NF- κ B, y la estabilización de los niveles de p53. De ese modo, las composiciones de la invención también se usan para inhibir la activación de NF- κ B, y estabilizar los niveles de p53 en cultivo celular. Dado que NF- κ B es un regulador clave de la inflamación, es una diana atractiva para la intervención terapéutica antiinflamatoria. De ese modo, las composiciones de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de afecciones asociadas a inflamación, que incluyen, pero no se limitan a, EPOC, psoriasis, bronquitis, enfisema, y fibrosis quística.

Las composiciones desveladas también se pueden usar para tratar afecciones mediadas directamente por la función proteolítica del proteasoma tal como desgaste muscular, o mediadas indirectamente a través de proteínas que se procesan por el proteasoma tales como NF- κ B. El proteasoma participa en la eliminación rápida y el procesamiento posterior a la traducción de proteínas (por ejemplo, enzimas) implicadas en la regulación celular (por ejemplo, ciclo celular, transcripción génica, y rutas metabólicas), comunicación intercelular, y la respuesta inmune (por ejemplo, presentación de antígeno). Algunos ejemplos específicos discutidos posteriormente incluyen proteína β -amiloide y proteínas reguladoras tales como ciclinas y el factor de transcripción NF- κ B.

Otra realización de la invención es el uso de las composiciones desveladas en el presente documento para el tratamiento de enfermedades y afecciones neurodegenerativas, que incluyen, pero no se limitan a, apoplejía, lesión isquémica en el sistema nervioso, traumatismo neuronal (por ejemplo, daño cerebral por percusión, lesión de la médula espinal, y lesión traumática en el sistema nervioso), esclerosis múltiple y otras neuropatías mediadas por inmunidad (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barre y sus variantes, neuropatía axonal motora aguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, y síndrome de Fisher), complejo de demencia asociado a VIH/SIDA, axonomía, neuropatía diabética, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, meningitis bacteriana, parasitaria, fúngica, y viral, encefalitis, demencia vascular, demencia multiinfarto, demencia con cuerpos de Lewy, demencia del 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 metabólico-tóxicas (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 de péptido de 39 a 42 aminoácidos derivado de un precursor de proteína amiloide (APP). Se conocen al menos tres isoformas de APP (695, 751, y 770 aminoácidos). El corte y empalme alternativo de ARNm generada las isoformas; el procesamiento normal afecta a una parte de la secuencia de β -AP, evitando de ese modo la generación de β -AP. Se cree que el procesamiento anormal de proteínas mediante el proteasoma contribuye a la abundancia de β -AP en el cerebro de Alzheimer. La enzima de procesamiento de APP en ratas contiene aproximadamente 10 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 macropaína humana (Kojima, S. y col., Fed. Eur. Biochem. Soc, (1992) 304:57-60). La enzima de procesamiento de APP se escinde en el enlace Gln¹⁵--Lys¹⁶; en presencia de iones calcio, la enzima también se escinde en el enlace Met¹--Asp¹, y los enlaces Asp¹-Ala² para liberar el dominio extracelular de β -AP.

Por lo tanto, en el presente documento también se desvela un procedimiento de tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una composición desvelada en el presente documento. Tal tratamiento incluye reducir la tasa de procesamiento de β -AP, reducir la tasa de formación de placa de β -AP, reducir la tasa de generación de β -AP, y reducir los signos clínicos de enfermedad de Alzheimer.

Otros usos se refieren a caquexia y enfermedades de desgaste muscular. El proteasoma degrada numerosas proteínas en reticulocitos en maduración y fibroblastos en crecimiento. En las células desprovistas de insulina o suero, la tasa de proteólisis casi se duplica. La inhibición del proteasoma reduce la proteólisis, reduciendo de ese modo tanto la pérdida de proteína muscular como la carga de nitrógeno en los riñones o el hígado. Los inhibidores de la invención son útiles para tratar afecciones tales como cáncer, enfermedades infecciosas crónicas, fiebre, desuso muscular (atrofia) y denervación, lesión nerviosa, ayuno, insuficiencia renal asociada a acidosis, e insuficiencia hepática. Véase, por ejemplo, Goldberg, documento de Patente de Estados Unidos N° 5.340.736. Por lo tanto, la presente divulgación incluye procedimientos para: reducir la tasa de degradación de proteína muscular en una célula; reducir la tasa de degradación de proteína intracelular; reducir la tasa de degradación de proteína p53 en una célula; el inhibir el crecimiento de cánceres relacionados con p53. Cada uno de estos procedimientos incluye

poner en contacto una célula (*in vivo* o *in vitro*, por ejemplo, un músculo en un sujeto) con una cantidad eficaz de una composición farmacéutica desvelada en el presente documento.

La fibrosis es la formación excesiva y persistente de tejido cicatricial que resulta del crecimiento hiperproliferativo de fibroblastos y está asociada a la activación de la ruta de señalización de TGF- β . La fibrosis implica una deposición considerable de matriz extracelular y se puede producir en virtualmente de cualquier tejido o en varios tejidos diferentes. Normalmente, el nivel de señalización intracelular de proteína (Smad) que activa la transcripción de los genes diana tras la estimulación de TGF- β está regulado por la actividad del proteasoma (Xu y col., 2000). Sin embargo, se ha observado la degradación acelerada de los componentes de la señalización de TGF- β en cánceres y otras afecciones hiperproliferativas. De ese modo, en el presente documento se describe un procedimiento para tratar afecciones hiperproliferativas tales como retinopatía diabética, degeneración macular, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, nefropatía por IgA, cirrosis, atresia biliar, insuficiencia cardíaca congestiva, esclerodermia, fibrosis inducida por radiación, y fibrosis pulmonar (fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad vascular del colágeno, sarcoidosis, enfermedades pulmonares intersticiales y trastornos pulmonares extrínsecos). El tratamiento de víctimas quemadas se ve a menudo obstaculizado por la fibrosis y, de ese modo, también se desvela la administración tópica o sistémica de los inhibidores para tratar quemaduras. El cierre de heridas después de cirugía esta asociado a menudo con cicatrices desfigurantes, que se pueden evitar por inhibición de la fibrosis. De ese modo, en el presente documento se describe un procedimiento para la prevención o reducción 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). Los miembros de la familia Rel pueden formar tanto homo como heterodímeros; NF- κ B, por ejemplo, es un heterodímero de p50-p65. Después de fosforilación y ubiquitinación de I κ B y p105, las dos proteínas se degradan y procesan, respectivamente, para producir NF- κ B activa que se transloca del citoplasma al núcleo. La p105 ubiquitinada también se procesa mediante 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), induciendo la expresión selectiva de un gen particular.

NF- κ B regula los genes implicados en la respuesta inmune e inflamatoria, y los sucesos mitóticos. Por ejemplo, se requiere NF- κ B para la expresión del gen de la inmunoglobulina de cadena ligera κ , el gen de la cadena α del receptor de IL-2, el gen del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, y diversos genes de citoquinas que codifican, por ejemplo, IL-2, IL-6, el factor de estimulación de la colonia de granulocitos, e IFN- β (Palombella y col., Cell (1994) 78:773-785). También se describen procedimientos para afectar el nivel de expresión de IL-2, MHC-I, IL-6, TNF α IFN- β o cualquiera de las demás proteínas mencionadas anteriormente, incluyendo cada procedimiento administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una composición desvelada 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). También se describe un procedimiento para inhibir la adhesión celular (por ejemplo, adhesión celular mediada por E-selectina, P-selectina, ICAM, o VCAM-1), que incluye poner en contacto una célula con (o administrar a un sujeto) una cantidad eficaz de una composición farmacéutica desvelada en el presente documento.

La isquemia y la lesión por reperfusión dan como resultado hipoxia, una afección en la que existe una deficiencia de oxígeno que alcanza los tejidos del cuerpo. Esta afección produce un aumento de la degradación de I κ -B α , dando como resultado de ese modo la activación de NF- κ B (Koong y col., 1994). Se ha demostrado que la gravedad de la lesión que da como resultado hipoxia se puede reducir con la administración de un inhibidor del proteasoma (Gao y col., 2000; Bao y col., 2001; Pye y col., 2003). Por lo tanto, en el presente documento se desvela un procedimiento de tratamiento de una afección isquémica o lesión por reperfusión que comprende administrar a un sujeto con necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto desvelado el presente documento. Algunos ejemplos de tales afecciones y lesiones incluyen, pero no se limitan a, síndrome coronario agudo (placas vulnerables), enfermedad oclusiva arterial (oclusiones arteriales y vasculares cardíacas, cerebrales y periféricas), aterosclerosis (esclerosis coronaria, enfermedad arterial coronaria), infartos, insuficiencia cardíaca, pancreatitis, hipertrofia de miocardio, estenosis, y reestenosis.

NF- κ B también se une específicamente al potenciador/promotor de VIH. Cuando se compara con el Nef de mac239, la proteína reguladora del VIH Nef de pbj 14 difiere en dos aminoácidos en la región que controla la unión de proteína quinasa. Se cree que la proteína quinasa señala la fosforilación de I κ B, desencadenando la degradación de I κ B a través de la ruta de ubiquitina-proteasoma. Después de la degradación, se libera NF- κ B en el núcleo, mejorando de ese modo la transcripción del VIH (Cohen, J., Science, (1995) 267:960). En el presente documento se describen un procedimiento para inhibir o reducir la infección de VIH en un sujeto, y un procedimiento para disminuir el nivel de la expresión génica viral, incluyendo cada procedimiento administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición descrita en el presente documento.

Se considera que la sobreproducción de citoquinas inducidas por lipopolisacáridos (LPS) tales como TNF α es fundamental en el proceso asociado al choque séptico. Además, se acepta generalmente que la primera etapa en la activación de las células por LPS es la unión del LPS a receptores de membrana específicos. Se han identificado las subunidades α y β del complejo de proteasoma 20S como proteínas de unión a LPS, lo que sugiere que la transducción de señal inducida por LPS puede ser una diana terapéutica importante en el tratamiento o la prevención de sepsis (Qureshi, N. y col., J. Immun. (2003) 171: 1515-1525). Por lo tanto, en ciertas realizaciones, las composiciones que se desvelan en el presente documento son para uso en la inhibición de TNF α para prevenir y/o tratar choque séptico.

La proteólisis intracelular genera péptidos pequeños para la presentación a los linfocitos T e inducir las respuestas inmunes mediadas por el MHC de clase 1. El sistema inmune filtra las células autólogas que están infectadas viralmente o han experimentado transformación oncogénica. Se describe un procedimiento para inhibir la presentación de antígeno en una célula, incluyendo exponer la célula a una composición descrita en el presente documento. También se describe un procedimiento para suprimir el sistema inmune de un sujeto (por ejemplo, inhibir rechace a trasplante, alérgica, asma), que incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición descrita en el presente documento. Las composiciones que se desvelan en el presente documento también se usan para tratar enfermedades autoinmunes tales como lupus, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, y enfermedades inflamatorias del intestino tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

También se describe un procedimiento para alterar el repertorio de péptidos antigénicos producidos por el proteasoma u otra Ntn con actividad multicatalítica. Por ejemplo, si se inhibe selectivamente la actividad de PGPH del proteasoma 20S, un conjunto diferente de péptidos antigénicos se producirá por el proteasoma y se presentará en moléculas de MHC en las superficies de las células que el que se produciría y presentaría sin ninguna inhibición enzimática o con, por ejemplo, la inhibición selectiva de la actividad de tipo quimotripsina del proteasoma.

Ciertos inhibidores del proteasoma bloquean tanto la degradación como el procesamiento de NF- κ B ubiquitinada *in vitro* e *in vivo*. Los inhibidores del 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). También se describe un procedimiento para inhibir la degradación de I κ B- α , que incluye poner en contacto la célula con una composición descrita en el presente documento. También se describe un procedimiento para reducir el contenido celular de NF- κ B en una célula, músculo, órgano, o sujeto, que incluye poner en contacto la célula, músculo, órgano, o sujeto con una composición descrita en el presente documento.

Otros factores de transcripción eucariotas que requieren procesamiento proteolítico incluyen el factor de transcripción general TFIIA, la proteína accesoria VP16 del virus del herpes simple (factor celular hospedador), la proteína del factor regulador de IFN 2 inducible por virus, y la proteína 1 de unión de elemento regulador de esterol unida a membrana.

También se describen procedimientos para afectar los ciclos celulares eucariotas dependientes de ciclina, que incluyen exponer una célula (*in vitro* o *in vivo*) a una composición desvelada en el presente documento. Las ciclinas son proteínas implicadas en el control del ciclo celular. El proteasoma participa en la degradación de las ciclinas. Algunos ejemplos de ciclinas incluyen ciclinas mitóticas, ciclinas G1, y ciclina B. La degradación de las ciclinas permite a la célula abandonar una etapa del ciclo celular (por ejemplo, mitosis) y entrar en otra (por ejemplo, división). Se cree que todas las ciclinas están asociadas a la proteína quinasa p34^{cdc2} o quinasas relacionadas. La señal fijada como diana de proteólisis está localizada en los aminoácidos 42-RAALGNISEN-50 (caja de destrucción). Existe la evidencia de que la ciclina se convierte en una forma vulnerable a una ubiquitina ligasa o que se activa una ligasa específica de ciclina 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. USA (1990) 87:7071-7075). También se describe un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa en un sujeto (por ejemplo, cáncer, psoriasis, o reestenosis), que incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición desvelada en el presente documento. La presente divulgación también incluye un procedimiento para tratar inflamación relacionada con ciclina en un sujeto, que incluye administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento.

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

Las composiciones desveladas también son útiles para el tratamiento de una infección parasitaria, tal como infecciones causadas por parásitos protozoarios. Se considera que el proteasoma de estos parásitos está implicado

principalmente en las actividades de diferenciación y replicación celular (Paugam y col., Trends Parasitol. 2003, 19(2): 55-59). Además, se ha mostrado que las especies de entamoeba pierden la capacidad de enquistación cuando se exponen a inhibidores del proteasoma (Gonzales, y col., Arch. Med. Res. 1997, 28, Spec N°: 139-140). Las composiciones desveladas pueden ser útiles para el tratamiento de infecciones parasitarias en seres humanos causadas por un parásito protozoario seleccionado entre *Plasmodium* sps. (incluyendo *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, y *P. ovale*, que causan malaria), Trypanosoma sps. (incluyendo *T. cruzi*, que causa enfermedad de Chagas, y *T. brucei* que causa enfermedad del sueño Africana), Leishmania sps. (incluyendo *L. amazonensis*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. mexicana*, etc.), *Pneumocystis carinii* (un protozoo conocido por causar neumonía en pacientes con SIDA y otros pacientes inmunodeprimidos), *Toxoplasma gondii*, *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba invadens*, y *Giardia lamblia*. Las composiciones desveladas pueden ser útiles para el tratamiento de infecciones parasitarias en animales y ganado causadas por un parásito protozoario seleccionado entre *Plasmodium hermani*, *Cryptosporidium* sps., *Echinococcus granulosus*, *Eimeria tenella*, *Sarcocystis neurona*, y *Neurospora crassa*. Otros compuestos útiles como inhibidores del proteasoma en el tratamiento de enfermedades parasitarias se describen en el documento de Patente WO 98/10779.

Las composiciones desveladas pueden inhibir la actividad del proteasoma de forma irreversible en un parásito. Se ha mostrado que tal inhibición irreversible induce la paralización en la actividad enzimática sin recuperación en glóbulos rojos y glóbulos blancos. La semivida prolongada de las células sanguíneas puede proporcionar protección prolongada con respecto a la terapia frente a exposiciones reiteradas a parásitos. La semivida prolongada de las células sanguíneas puede proporcionar protección prolongada con respecto a la quimioprofilaxis frente a una infección futura.

También se ha demostrado que los inhibidores que se unen al proteasoma 20S estimulan la formación ósea en cultivos de órganos óseos. Además, cuando se han administrado tales inhibidores sistémicamente a ratones, ciertos inhibidores del proteasoma aumentaron el volumen óseo y las tasas de formación de hueso más de un 70 % (Garrett, I. R. y col., J. Clin. Invest. (2003) 111: 1771-1782), lo que sugiere por lo tanto que la maquinaria ubiquitina-proteasoma regula la diferenciación de osteoblastos y la formación ósea. Por lo tanto, las composiciones desveladas pueden ser útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con pérdida ósea, tal como osteoporosis.

El tejido óseo es una excelente fuente de factores que tienen la capacidad de estimular las células óseas. De ese modo, los extractos de tejido óseo bovino contienen no solo proteínas estructurales que son responsables de mantener la integridad estructural de hueso, sino también factores de crecimiento óseo biológicamente activos que pueden estimular la proliferación de células óseas. Entre estos últimos factores se encuentra una familia de proteínas descritas recientemente denominadas proteínas morfogenéticas óseas (BMP). Todos estos factores de crecimiento tienen efectos sobre otros tipos de células así como sobre células óseas, incluyendo Hardy, M. H., y col., Trans Genet (1992) 8:55-61 describen evidencias de que las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), se expresan diferencialmente en folículos pilosos durante el desarrollo. Harris, S. E., y col., J Bone Miner Res (1994) 9:855-863 describen los efectos de TGF- β en la extensión de BMP-2 y otras sustancias en células óseas. La expresión de BMP-2 en folículos maduros también se produce durante la maduración y después del periodo de proliferación celular (Hardy, y col. (1992, citado anteriormente). Por tanto, los compuestos desvelados en el presente documento también pueden ser útiles para la estimulación del crecimiento del folículo piloso.

Finalmente, las composiciones desveladas también son útiles como agentes diagnósticos (por ejemplo, en kits diagnósticos o para uso en laboratorios clínicos) para el análisis sistemático de proteínas (por ejemplo, enzimas, factores de transcripción) procesadas por hidrolasas Ntn, incluyendo el proteasoma. Las composiciones desveladas también son útiles como reactivos de investigación para unión específica a la subunidad X/MB1 o cadena α e inhibir las actividades proteolíticas asociadas con esta. Por ejemplo, se puede determinar la actividad de (e inhibidores específicos de) otras subunidades del proteasoma.

La mayoría de las proteínas celulares son objeto de procesamiento proteolítico durante la maduración o activación. Los inhibidores enzimáticos que se desvelan en el presente documento se pueden usar para determinar si un proceso o producción celular, de desarrollo, 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 una composición desvelada en el presente documento; exponer el organismo, preparación celular, o extracto celular expuesto al compuesto a una señal, y monitorizar el proceso o producción. La alta selectividad de los compuestos desvelados en el presente documento permite la eliminación o implicación rápida y precisa de la Ntn (por ejemplo, el proteasoma 20S) en un proceso celular, de desarrollo, o fisiológico dado.

55 Administración

Las composiciones preparadas como se describe en el presente documento se pueden administrar en diversas formas, dependiendo del trastorno que se va a tratar y de la edad, condición, y peso corporal del paciente, como se conoce bien en la técnica. Por ejemplo, cuando las composiciones se van a administrar por vía oral, se pueden formular en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, o jarabes; o para administración parenteral, se pueden formular en forma de inyecciones (intravenosa, intramuscular, o subcutánea), preparaciones de infusión por

goteo, o supositorios. Para la aplicación por vía de la membrana mucosa oftálmica, se pueden formular en forma de gotas oculares o pomadas oculares. Estas formulaciones se pueden preparar por medios convencionales junto con los procedimientos que se describen en el presente documento y, si se desea, el principio activo se puede mezclar con cualquier aditivo o excipiente convencional, tal como un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un corrector, un agente de solubilización, un adyuvante de suspensión, un agente emulgente, o un agente de revestimiento además de una ciclodextrina y un tampón. Aunque la dosificación variará dependiendo de los síntomas, edad y peso corporal del paciente, la naturaleza y gravedad del trastorno que se va a tratar o prevenir, la vía de administración y la forma del fármaco, en general, se recomienda una dosificación diaria de 0,01 a 2000 mg del compuesto para un paciente humano adulto, y esta se puede administrar en una dosis individual o en dosis divididas. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una forma de dosificación individual será generalmente la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. En general, las composiciones destinadas para uso parenteral (por ejemplo, inyección intravenosa, subcutánea) incluyen una ciclodextrina sustituida. Las composiciones administradas a través de otras vías, particularmente la vía oral, incluyen una ciclodextrina sustituida o sin sustituir.

El tiempo preciso de administración y/o la cantidad de la composición que producirá los resultados más eficaces en términos de eficacia de tratamiento en un paciente dado dependerán de la actividad, farmacocinética, y biodisponibilidad de un compuesto particular, la condición fisiológica del paciente (incluyendo edad, sexo, tipo y estadio de enfermedad, condición física general, capacidad de respuesta a una dosificación dada, y tipo de medicación), vía de administración, etc. Sin embargo, las directrices anteriores se pueden usar como base para un ajuste más preciso del tratamiento, por ejemplo, la determinación del tiempo y/o la cantidad de administración óptimos, lo que requerirá no más que experimentación de rutina consistente en monitorizar el sujeto y ajustar la dosificación y/o sincronización.

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

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa un material, composición, o vehículo farmacéuticamente aceptable tal como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, líquido o sólido. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa, y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, y β -ciclodextrina sustituida o sin sustituir; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa, y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de haba de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol, y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes de tamponamiento, tales como hidróxido de magnesio y hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua exenta de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones taponadas con fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son no pirogénicas, es decir, no inducen aumentos considerables de temperatura cuando se administran a un paciente.

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

En otros casos, los inhibidores útiles en los procedimientos que se describen en el presente documento pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, de ese modo, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de base inorgánica y orgánica relativamente no tóxicas de un inhibidor o inhibidores. Estas sales se pueden preparar asimismo *in situ* durante el aislamiento y purificación finales del inhibidor o inhibidores, o haciendo reaccionar por separado el inhibidor o inhibidores purificados en su forma de ácido libre con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato, o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina primaria, secundaria, o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Algunas sales alcalinas o alcalinotérricas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, y similares. Algunas aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de

base incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, y similares (véase, por ejemplo, Berge y col., citado anteriormente).

5 También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulgentes, y lubricantes, tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, aromatizantes, y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes.

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

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

20 En las formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, y similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico 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 tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato sódico; (5) agentes de retraso de disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol acetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como arcillas de caolín y bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y las mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos, y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa y azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

35 Un comprimido se puede preparar por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, almidón glicolato sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), agente tensioactivo o de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeado en una máquina adecuada de una mezcla del inhibidor o inhibidores en polvo humedecidos con un diluyente líquido inerte.

40 Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos, opcionalmente se pueden ranurar o preparar con revestimientos y lacas, tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También se pueden formular de modo que proporcionen liberación lenta o controlada del principio activo en el mismo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices de polímero, liposomas, y/o microesferas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que liberen el principio o principios activos únicamente, o preferentemente, en cierta parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente de forma retardada. Algunos ejemplos de composiciones embebidas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si fuera apropiado, con uno o más que los excipientes descritos anteriormente.

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

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

5 Las suspensiones, además del inhibidor o inhibidores activos pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, ésteres de polioxietileno sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y las mezclas de los mismos.

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

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

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

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

25 Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de un inhibidor o inhibidores, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio, y poliamida en polvo, o las mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener además propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos sin sustituir volátiles, tales como butanona y propano.

30 El inhibidor o inhibidores se pueden administrar alternativamente mediante un aerosol. Esto se consigue preparando un aerosol acuoso, preparación liposomal, o partículas sólidas que contienen la composición. Se podría usar una suspensión no acuosa (por ejemplo, propulsor de fluorocarbono). Los nebulizadores sónicos son preferentes debido a que minimizan la exposición del agente a la cizalladura, lo que puede dar como resultado la degradación del compuesto.

35 Generalmente, un aerosol acuoso se prepara por formulación de una solución o suspensión acuosa del agente junto con vehículos y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los vehículos y estabilizantes varían con los requisitos de la composición particular, pero incluyen por lo general tensioactivos no iónicos (Tween, Pluronic, ésteres de sorbitán, lecitina, Cremophor), cosolventes farmacéuticamente aceptables tales como polietilenglicol, proteínas inocuas tales como albúmina de suero, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares, o alcoholes azúcar. Los aerosoles se preparan generalmente a partir de soluciones isotónicas.

40 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar el suministro controlado de un inhibidor o inhibidores al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden preparar por disolución o dispersión del agente en un medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del inhibidor o inhibidores a través de la piel. La tasa de tal flujo se puede controlar proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando el inhibidor o inhibidores en una matriz de polímero o gel.

45 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más inhibidores junto 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 su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor destinado, o agentes de suspensión o aglutinantes.

50 Algunos ejemplos de vehículos acuosos o no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y las mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

55 Las presentes composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulgentes, y agentes de dispersión. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno,

clorobutanol, fenol ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes de ajuste de la tonicidad, tales como azúcares, cloruro sódico, y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede conseguir mediante la inclusión de agentes de retraso de la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

- 5 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco de una inyección subcutánea o intramuscular. Por ejemplo, la absorción retardada de una forma de fármaco administrado parenteralmente se consigue por disolución o suspensión del fármaco en un vehículo de aceite.

10 Las formas de liberación prolongada inyectables se preparan a partir de matrices microencapsuladas del inhibidor o inhibidores en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción del fármaco con respecto al polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación de fármaco. Algunos ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación prolongada también se pueden preparar atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

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

20 Las expresiones "administración parenteral" y "administrado parenteralmente", como se usan en el presente documento, significan vías de administración distintas de la administración enteral y tópica, habitualmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoide, intraespinal e intraesternal, e infusión.

25 Las expresiones "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente", como se usan en el presente documento, significan la administración de un ligando, fármaco, u otro material de forma distinta a directamente en el sistema nervioso central, de modo que entre en el sistema del paciente y, de ese modo, sea objeto del metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

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

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

Los niveles de dosificación reales de los principios activos de las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden variar de modo que se obtenga una cantidad del principio activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición, y vía de administración particulares, sin ser tóxica para el paciente.

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

50 Preferentemente, el inhibidor del proteasoma es un polvo seco antes de su adición a la solución de ciclodextrina. El procedimiento de disolución del fármaco en la solución de ciclodextrina se puede mejorar por mezcla, remoción o agitación. Lo más preferentemente, el disolvente de la solución de ciclodextrina es "agua para inyección" (WFI), lo que significa que está purificada, y es estéril y baja en endotoxinas. Esta formulación es adecuada para administración tanto parenteral como oral.

55 La composición farmacéutica es preferentemente una solución oral o una solución parenteral. Otra posibilidad es una preparación liofilizada que se puede reconstituir antes de la administración. Como sólido, esta formulación también puede incluir comprimidos, cápsulas o polvos.

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

5 En ciertas realizaciones, una composición de la invención se administra conjuntamente con uno o más inhibidores del proteasoma distintos.

10 En ciertas realizaciones, una composición de la invención se administra conjuntamente con un agente quimioterapéutico. Algunos agentes quimioterapéuticos adecuados pueden incluir productos naturales tales como alcaloides de la vinca (es decir vinblastina, vincristina, y vinorelbina), paclitaxel, epididodofilotoxinas (es decir etopósido, tenipósido), antibióticos (dactinomicina (actinomicina D) daunorrubicina, doxorubicina e idarrubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente L-asparagina y priva de las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas nitrogenadas (mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas 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 (mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina); inhibidores de aromatasa (anastrozol, exemestano, y letrozol); y complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxiaurea, mitotano, aminoglutetimida; inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) (tricotostatina, butirato sódico, apicidán, suberoil anilida de ácido hidroámico); hormonas (es decir estrógeno) y agonistas de hormonas tales como agonistas de la 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 variante derivada de los anteriores.

25 En ciertas realizaciones, una composición de la invención se administra conjuntamente con una citoquina. Algunas citoquinas incluyen, pero no se limitan a, interferón- γ , α y β , interleuquinas 1-8, 10 y 12, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), TNF- α y β , y TGF- β .

30 En ciertas realizaciones, una composición de la invención se administra conjuntamente con un esteroide. Algunos esteroides adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clocortolona, clprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difuprednato, enoxolona, fluazacort, flucloronida, flumetasona, flunisolido, acetónido de fluocinolona, fluciclonida, flucortina butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednido, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, maziprednol, medrisona, meprednisolona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbat, prednisolona, 25-dietilaminoacetato de prednisolona, prednisolona fosfato sódico, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, triamcinolona benetonido, hexacetónido de triamcinolona, y sales y/o derivados de los mismos.

40 En ciertas realizaciones, una composición de la invención se administra conjuntamente con un agente inmunoterapéutico. Algunos agentes inmunoterapéuticos adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, moduladores de MDR (verapamilo, valsopodar, biricodar, tariquidar, laniquidar), ciclosporina, talidomida, y anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales pueden ser desnudos o conjugados tales como rituximab, tositumomab, alemtuzumab, epratuzumab, ibritumomab tiuxetan, gemtuzumab ozogamicina, bevacizumab, cetuximab, erlotinib y trastuzumab.

Procedimientos de preparación

45 En el presente documento también se describe el procedimiento implicado de preparación de una composición farmacéutica de un inhibidor del proteasoma. El procedimiento comprende determinar el volumen deseado, preparar una solución de ciclodextrina que comprende la ciclodextrina y el ácido tampón en un 20 % a un 90 % (por ejemplo, 75 %) del volumen final deseado de H₂O, suspender la cantidad apropiada del inhibidor del proteasoma en la solución de ciclodextrina y agitar hasta disolución, ajustar el pH (por ejemplo, con una solución de una base, preferentemente una solución de hidróxido sódico), y a continuación añadir suficiente diluyente acuoso para conseguir el volumen final deseado.

55 El presente documento también se describe el procedimiento de preparación de una composición farmacéutica de un inhibidor del proteasoma. El procedimiento comprende determinar el volumen deseado, preparar una solución de ciclodextrina que comprende la ciclodextrina y la base tampón en un 20 % a un 90 % (por ejemplo, 75 %) del volumen final deseado de H₂O, suspender la cantidad apropiada del inhibidor del proteasoma en la solución de ciclodextrina y agitar hasta disolución, ajustar el pH (por ejemplo, con una solución de un ácido), y a continuación añadir suficiente diluyente acuoso para conseguir el volumen final deseado.

Un procedimiento alternativo de preparación de una composición farmacéutica implica disolver un inhibidor del proteasoma en un disolvente apropiado (por ejemplo, un alcohol tal como etanol), disolver una ciclodextrina en un disolvente miscible, preferentemente el mismo, y mezclar los dos conjuntamente. A continuación se retira el disolvente, tal como mediante evaporación rotatoria, secado por pulverización, o liofilización, para obtener un sólido.

5 A continuación el sólido se disuelve en un diluyente acuoso apropiado, y a continuación se ajusta el pH, si fuera necesario.

Puede haber un período entre la obtención del sólido y la redisolución de este en tampón acuoso. En un ejemplo, el sólido se esteriliza (por ejemplo, para permitir el almacenamiento y/o transporte, generalmente en un recipiente exento de contaminantes y a prueba de contaminantes) y se disuelve inmediatamente antes de su uso.

10 Las composiciones obtenidas anteriormente se esterilizan por lo general antes de su uso, a menos que la preparación implique una etapa de esterilización y no se produzca ninguna contaminación antes de su uso.

El inhibidor del proteasoma disuelto en tampón acuoso, preferentemente después de esterilización, se puede liofilizar opcionalmente (en un recipiente exento de contaminantes y a prueba de contaminantes) y reconstituir en un diluyente acuoso apropiado justo antes de su uso. El diluyente preferente es agua para inyección (WFI).

15 Ejemplificación

Ejemplo 1

Formulación de péptido (b)/HPBCD

20 Se formularon 100 µg/ml de péptido (b) en una solución acuosa que contenía 130 mg/ml de hidroxipropil beta ciclodextrina (HPBCD) y aproximadamente un 0,9 % (p/v) de NaCl. Esta era una solución supersaturada (metaestable) a temperatura ambiente y no se pudo realizar por simple disolución del péptido (b) en HPBCD acuosa al 13 % / NaCl al 0,9 % (p/v).

25 Se pesó la cantidad deseada de péptido (b) y se disolvió en etanol absoluto a una concentración de 1 mg/ml. Por cada 1 mg de péptido (b) que se formula, se disolvieron 1,3 g de HPBCD en etanol absoluto a una concentración de 10 mg/ml. Esta solución de etanol / HPBCD se combinó a continuación con la solución de etanol / péptido (b), se agitó 5 minutos a temperatura ambiente y a continuación se evaporó a presión reducida (en rotavapor) para producir un sólido de color blanco. Este sólido se puso en alto vacío (aprox. 1 mTorr) durante 24 h, se pulverizó y a continuación se puso en alto vacío (aprox. 1 mTorr) durante otras 4 h para producir un sólido seco. La formulación final se preparó por disolución de este producto de fármaco sólido hasta una concentración final de 100 mg de péptido (b)/ml de producto de fármaco sólido en NaCl acuoso de calidad USP enfriado en hielo al 0,9 % (p/v) seguido de filtración estéril. La estabilidad a temperatura ambiente del producto de fármaco reconstituido fue aproximadamente 12 h.

Ejemplo 2

Formulación de péptido (a)/SBECD

35 Se formularon 2 mg/ml de péptido (a) en una solución acuosa que contenía un 10 % (p/v) de SBECD y ácido cítrico 10 mM ajustada a pH 3,5 con hidróxido sódico acuoso 0,1 M.

40 Se añadieron las masas apropiadas de SBECD y ácido cítrico hasta un volumen de WFI correspondiente a aproximadamente un 75 % de la formulación final. Esta mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente hasta que se efectuó la disolución completa de la SBECD y el ácido cítrico. A continuación se añadió una masa apropiada de péptido (a) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió el péptido (a) añadido. A continuación se sumergió un electrodo de pH en la solución y, con agitación rápida, el pH se ajustó a 3,5 mediante adición lenta de hidróxido sódico 0,1 M en WFI; la adición lenta de la solución de hidróxido sódico con la agitación adecuada fue necesaria para evitar la precipitación del péptido (a). Con agitación rápida, la solución resultante se diluyó a continuación con WFI hasta una concentración final de péptido (a) de 2,0 mg/ml. A continuación esta solución se filtró hasta esterilidad para producir la formulación final.

45 Se usaron otros valores diversos de pH final para las formulaciones de péptido (a)/SBECD. La Figura 1 muestra la solubilidad del péptido (a) para diversos valores de pH en soluciones acuosas de sulfobutil éter beta-ciclodextrina (SBECD) al 10 % (p/v)/citrato sódico 10 mM.

50 Además, se determinó la estabilidad del péptido (a) en estas formulaciones. La Figura 2 muestra el porcentaje de péptido (a) que permanece en soluciones acuosas de SBECD al 10 % (p/v)/citrato sódico 10 mM a lo largo del tiempo a diversos valores de pH.

Ejemplo 3

Formulación (3 x) de péptido (a)/SBECD, liofilización de la formulación y reconstitución

Se formularon 6 mg/ml de péptido (a) en una solución acuosa que contenía un 30 % (p/v) de SBECD y ácido cítrico 30 mM ajustada a pH 3,5 con hidróxido sódico acuoso 0,5 M.

5 Se añadieron las masas apropiadas de SBECD y ácido cítrico hasta un volumen de WFI correspondiente a aproximadamente un 70 % de la formulación final. Esta mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente hasta que se efectuó la disolución completa de la SBECD y el ácido cítrico. A continuación se añadió una masa apropiada de péptido (a) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió el péptido (a) añadido. A continuación se sumergió un electrodo de pH en la solución y, con agitación rápida, el pH se ajustó a 3,5
10 mediante adición lenta de hidróxido sódico 0,1 M en WFI; la adición lenta de la solución de hidróxido sódico con la agitación adecuada fue necesaria para evitar la precipitación del péptido (a). Con agitación rápida, la solución resultante se diluyó a continuación con WFI hasta una concentración final de péptido (a) de 6,0 mg/ml. A continuación esta solución se filtró hasta esterilidad para producir la formulación final.

15 Los viales que contenían producto se cargaron en los estantes y la temperatura se ajustó a 5 °C durante 2 h. A continuación los estantes se enfriaron a una velocidad de 30 °C por hora hasta un punto de ajuste objetivo de -45 °C que se mantuvo a continuación durante 4 horas para completar la congelación. El condensador sea justo por debajo de -50 °C, y la cámara se evacuó hasta una presión objetivo de 60 µm de Hg. la presión de la cámara se controló mediante sangría en nitrógeno filtrado a 0,2 µ, NF en la cámara. A continuación los estantes se calentaron hasta un punto de ajuste objetivo de -18 °C a una velocidad controlada mediante 30 °C por hora y control ajustado en el punto
20 de ajuste para completar el secado primario. Los estantes se calentaron hasta un punto de ajuste objetivo de 30 °C a una velocidad controlada mediante 12 °C por hora y control en ese punto de ajuste durante 12 h para completar el secado secundario.

A continuación la cámara se lleno de nuevo con nitrógeno filtrado a 0,2 µ, NF seguido de tapado del producto a 1 atm.

25 La reconstitución se efectuó mediante la adición de 9,75 ml de WFI, USP para producir el volumen de llenado deseado en el vial de 10,5 ml. El vial se invirtió varias veces. El tiempo para la disolución fue menos de 2 minutos. A continuación se dejó reposar el vial durante varios minutos para permitir que ascendieran las burbujas. Se produjo una solución incolora trasparente exenta de material de partículas visible. El pH medido fue 3,5 ± 0,1.

Ejemplo 4

30 Formulación de polvo seco de péptido (a)/SBECD

El péptido (a) se formuló en forma de un polvo seco complejo con ciclodextrina para disolución en ácido cítrico 10 mM antes de administración IV.

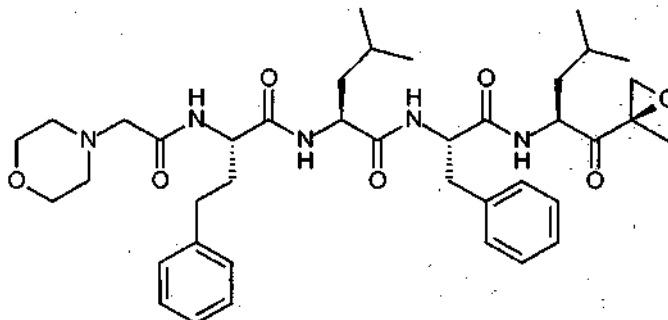
35 Se añadieron las masas apropiadas de péptido y SBECD a un volumen apropiado de etanol anhidro para producir una solución etanólica que contenía 4 mg/ml de péptido (a) y 200 mg/ml de SBECD. Esta solución se filtró hasta esterilidad (0,2 µm) y a continuación se evaporó (en condiciones estériles) hasta sequedad a temperatura ambiente a presión reducida para producir un sólido de color blanco a blanquecino. Este sólido se trituró a continuación (en condiciones estériles) para producir un polvo de fluido libre. Una masa apropiada de este sólido se filtró hasta esterilidad en un vial estéril de tamaño apropiado. A continuación el vial se cerró herméticamente con un sistema de cierre de recipiente estéril con tapón de elastómero perforable / sello de aluminio invertible. A continuación se añadió
40 un volumen apropiado de ácido cítrico 10 mM en WFI (ajustado a pH 3,2 con hidróxido sódico 0,1 M en WFI) mediante aguja y jeringa estériles a través del tapón de elastómero perforable y se agitó a temperatura ambiente hasta que todo el material sólido se disolvió para producir una solución final que contenía 2 mg/ml de péptido (a), 100 mg/ml de SBECD y tampón ácido cítrico/citrato sódico 10 mM a pH 3,2 - 4,0.

Equivalentes

45 Los expertos en la materia reconocerán, o podrán determinar usando no más que experimentación de rutina, numerosos equivalentes a las composiciones y procedimientos de uso de las mismas que se describen en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor del proteasoma que tiene la estructura



- 5 y una ciclodextrina para su uso en el tratamiento de inflamación, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de desgaste muscular, cáncer, enfermedad infecciosa crónica, fiebre, una afección relacionada con la inmunidad, denervación o lesión nerviosa, para inhibir o reducir infección por VIH, para afectar el nivel de expresión génica viral en un sujeto, o para alterar la diversidad de péptidos antigénicos producidos por el proteasoma en un organismo, en la que la ciclodextrina es una beta-ciclodextrina sustituida con uno o más grupos hidrófilos.
- 10 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la beta-ciclodextrina es una beta-ciclodextrina sustituida con monosacárido, carboxialquilo, hidroxialquilo o sulfoalquiléter.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que la ciclodextrina se selecciona entre hidroxipropil beta-ciclodextrina (HPBCD) y sulfobutiléter beta-ciclodextrina (SBECD).
4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un tampón.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que el tampón es citrato sódico/ácido cítrico.
- 15 6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la ciclodextrina es SBECD.
7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, que comprende de 1 a 5 mg/ml del inhibidor del proteasoma, 5-25 % (p/v) de la ciclodextrina y tampón 5-20 mM que produce un pH en el intervalo de 3 a 6.
- 20 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que contiene un 10 % (p/v) de SBECD y ácido cítrico 10 mM ajustada a pH 3,5.
9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que está en forma de un liofilizado.
10. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación precedente para su uso en el tratamiento de cáncer.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que el cáncer es mieloma múltiple.
- 25 12. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento de inflamación.
13. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en la inhibición o reducción de infección por VIH.
14. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en afectar el nivel de expresión génica viral en un sujeto.
- 30 15. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que la composición es para administración conjuntamente con un esteroide.
- 35 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que dicho esteroide se selecciona entre: 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difuprednato, enoxolona, fluazacort, flucoronida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina butilo, 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, prednicarbato, prednisolona, 25-dietilaminoacetato de prednisolona, prednisolona fosfato sódico, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, triamcinolona benetonido, hexacetónido de triamcinolona, y las sales de los mismos.

- 5 17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que dicho esteroide es dexametasona.
18. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en la que dicha administración es mediante dosificación simultánea, secuencial o separada.

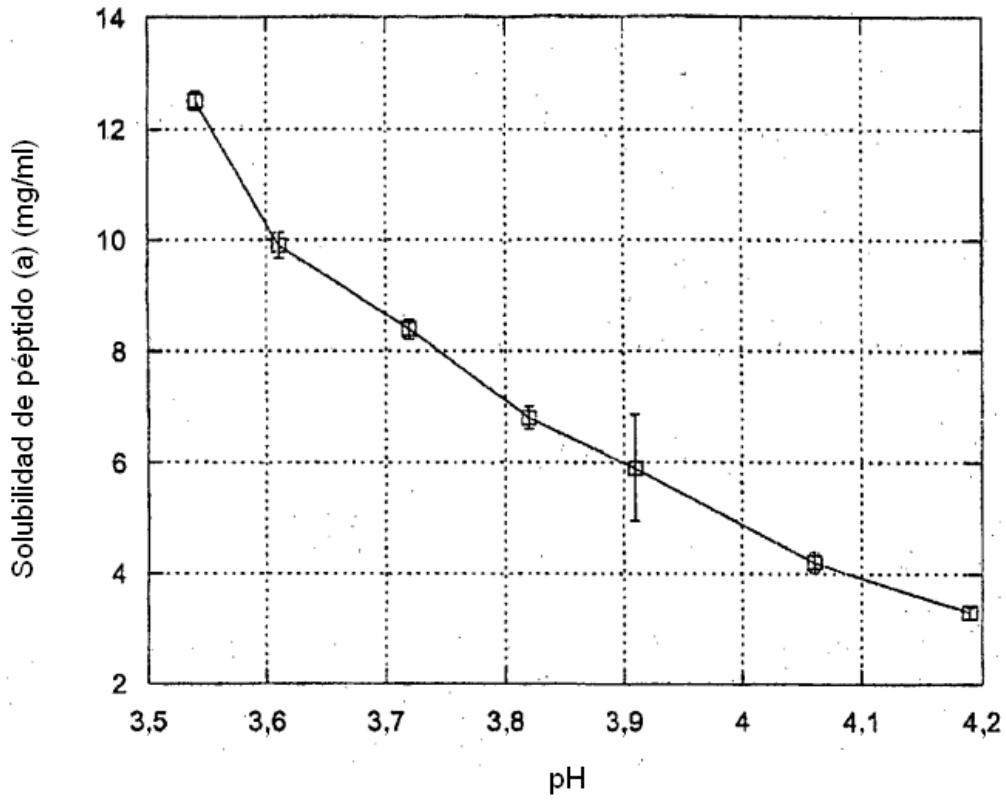


Figura 1

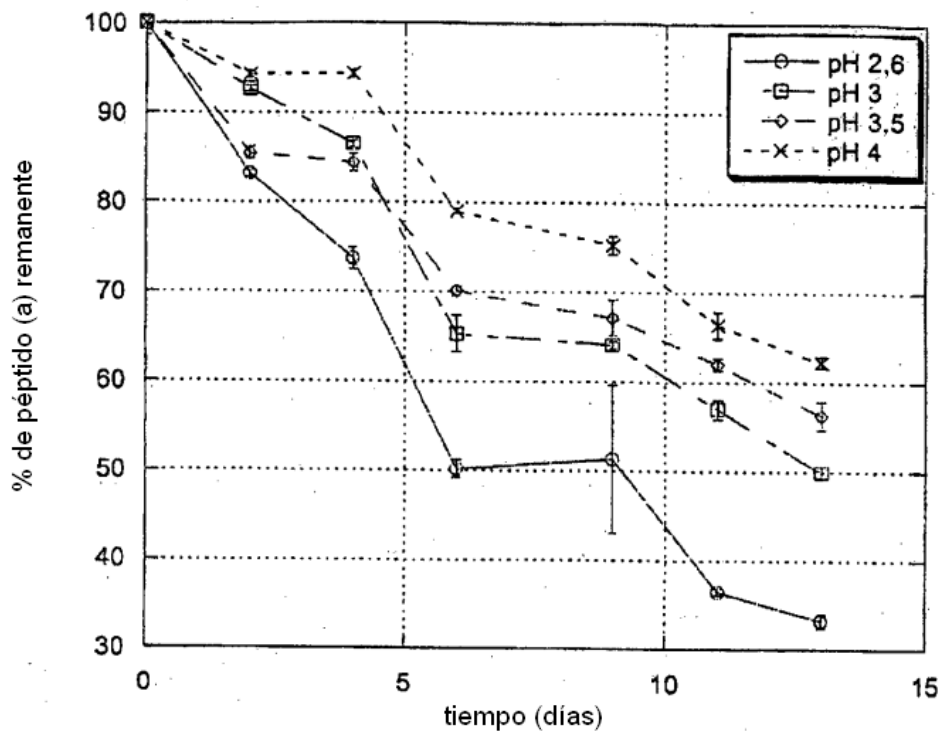


Figura 2