

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 340**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2008** **E 12197779 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018** **EP 2612856**

54 Título: **Inhibidores de proteasa epoxi cetona de péptidos cristalinos y síntesis de cetoepóxidos de aminoácidos**

30 Prioridad:

04.10.2007 US 997613 P
20.12.2007 US 8987 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 684 340 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de proteasa epoxi cetona de péptidos cristalinos y síntesis de cetoepóxidos de aminoácidos

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En los eucariotas, la degradación de proteínas se ve mediada predominantemente por la vía de ubiquitina donde las proteínas fijadas como objetivo de la destrucción se unen a la ubiquitina del polipéptido de 76 aminoácidos. Una vez que se fijan como objetivo, las proteínas ubiquitinadas funcionan como sustratos del proteasoma 26S, una proteasa multicatalítica que escinde las proteínas en péptidos cortos mediante la acción de sus tres actividades proteolíticas principales. Si bien tienen una función general en el recambio proteico intracelular, la degradación mediada por proteasomas, también tiene una gran incidencia en muchos procesos como la presentación de un antígeno de complejo de histocompatibilidad principal (MHC, por sus siglas en inglés) de clase I, apoptosis, regulación del crecimiento celular, activación de NF- κ B, procesamiento de antígenos y transducción de señales proinflamatorias.

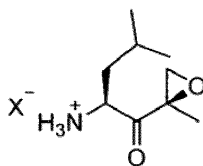
El proteasoma 20S es un complejo de proteasas multicatalítico con forma cilíndrica de 700 kDa compuesto por 28 subunidades organizadas en cuatro anillos. En la levadura y otros eucariotas, 7 subunidades α diferentes forman los anillos externos y 7 subunidades β diferentes componen los anillos internos. Las subunidades α funcionan como sitios de unión para los complejos reguladores 19S (PA700) y 11S (PA28), así como una barrera física para la cámara proteolítica interna formada por los dos anillos de la subunidad β . Por lo tanto, *in vivo*, se cree que el proteasoma existe como una partícula 26S ("el proteasoma 26S"). Los experimentos *in vivo* han mostrado que la inhibición de la forma 20S del proteasoma puede estar fácilmente correlacionada con la inhibición del proteasoma 26S. La escisión de prosequencias amino-terminales de las subunidades β durante la formación de partículas expone residuos de treonina amino-terminales, que funcionan como nucleófilos catalíticos. Las subunidades responsables de la actividad catalítica en proteasomas tienen, por lo tanto, un residuo nucleofílico amino terminal y estas subunidades pertenecen a la familia de hidrolasas de nucleófilos del extremo N (Ntn) (donde el residuo del extremo N nucleofílico es, por ejemplo, Cys, Ser, Thr y otros restos nucleofílicos). Esta familia incluye, por ejemplo, acilasa de penicilina G (PGA), acilasa de penicilina V (PVA), amidotransferasa PRPP de glutamina (GAT) y glicosilasparaginasa bacteriana. Además de las subunidades β expresadas de forma generalizada, los vertebrados superiores también poseen tres subunidades β que se pueden inducir mediante el interferón γ (LMP7, LMP2 y MECL1), que reemplazan sus contrapartes normales, X, Y y Z, respectivamente y, por lo tanto, alteran las actividades catalíticas del proteasoma. Mediante el uso de diferentes sustratos peptídicos se identificaron tres actividades proteolíticas principales para el proteasoma 20S eucariota: actividad tipo quimotripsina (CT-L), que se escinde luego de grandes residuos hidrofóbicos; la actividad tipo tripsina (T-L), que se escinde luego de residuos básicos y actividad hidrolizante de peptidilglutamil péptido (PGPH), que se escinde luego de residuos ácidos. También se atribuyen al proteasoma dos actividades adicionales menos caracterizadas: Actividad BrAAP, que se escinde luego de aminoácidos de cadena ramificada y actividad SNAAP, que se escinde luego de aminoácidos neutros pequeños. Las actividades proteolíticas principales del proteasoma parecen contar con la contribución de diferentes sitios catalíticos, debido a que los inhibidores, las mutaciones puntuales en las subunidades β y el intercambio de subunidades β que inducen interferones γ alteran estas actividades en diversas medidas.

Se necesitan composiciones y procedimientos mejorados para preparar y formular inhibidores de proteasoma.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención en general se refiere a la síntesis de inhibidores de proteasoma y la preparación y la purificación de intermedios útiles para esto.

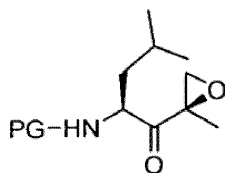
En un primer aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto cristalino de fórmula (III):



(III)

donde X es cualquier contraión adecuado, que comprende

(i) preparar una solución de un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente orgánico, donde PG es un grupo protector adecuado



5

(IV)

(ii) agregar un ácido adecuado;

(iii) llevar la solución a la supersaturación para provocar la formación de cristales; y

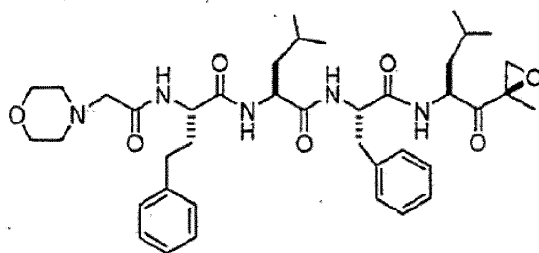
(iv) aislar los cristales;

10 donde llevar la solución a la supersaturación comprende agregar un antidisolvente que es hexanos o heptanos, enfriar la solución a temperatura ambiente y reducir el volumen de la solución.

En algunas realizaciones, el ácido se selecciona de entre ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, acético, trifluoroacético, cítrico, metanosulfónico, valérico, oleaico, palmítico, esteárico, láurico, benzoico, láctico,

15 succínico, p-toluenosulfónico, malónico, maleico, fumárico, tartárico y 2-hidroxietanosulfónico.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto cristalino de fórmula (II):



(II)

20

o una sal cristalina de este; donde dicho procedimiento comprende

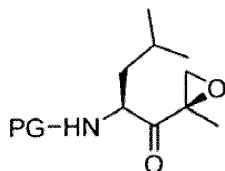
(i) preparar una solución de un compuesto de fórmula (II) en un disolvente orgánico;

(ii) llevar la solución a la supersaturación para provocar la formación de cristales; y

25 (iii) aislar los cristales;

y además comprende:

(iv) preparar una solución de un compuesto de fórmula (IV) donde PG es un grupo protector adecuado, en un primer disolvente orgánico;



30

(IV)

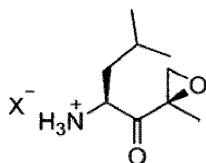
(v) agregar un ácido adecuado;

(vi) llevar la solución a la supersaturación para provocar la formación de cristales; donde llevar la solución a la supersaturación comprende agregar un antidisolvente que es hexanos o heptanos, enfriar la solución a temperatura

35 ambiente y reducir el volumen de la solución; y

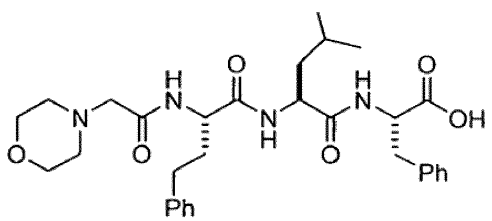
(vii) aislar los cristales para proporcionar un compuesto cristalino de fórmula (III); hacer reaccionar un compuesto

cristalino de fórmula (III)



(III)

5 donde X es un contraión adecuado, con un compuesto de fórmula (V) en un segundo disolvente orgánico

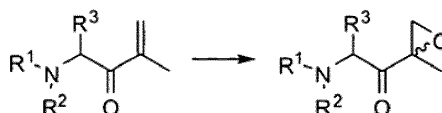


(V)

- (vi) preparar una solución de un compuesto de fórmula (II) en el segundo disolvente orgánico;
 10 (vii) llevar la solución a la supersaturación para provocar la formación de cristales; y
 (viii) aislar los cristales para proporcionar un compuesto cristalino de fórmula (II).

En algunas realizaciones, el ácido se selecciona de entre ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, acético, trifluoroacético, cítrico, metanosulfónico, valérico, oleaico, palmítico, esteárico, láurico, benzoico, láctico,
 15 succínico, p-toluenosulfónico, malónico, maleico, fumárico, tartárico y 2-hidroxietanosulfónico.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la síntesis de cetoepóxidos de aminoácidos de acuerdo con el esquema (I)



(I)

20 donde

R¹ se selecciona de entre un grupo protector u otra cadena de aminoácidos, que puede estar opcionalmente sustituido;

25 R² se selecciona de entre hidrógeno y alquiloC₁₋₆;

R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alcoxilalquiloC₁₋₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquiloC₁₋₆ y aralquiloC₁₋₆;

y donde el procedimiento comprende una epoxidación estereoselectiva con una solución acuosa de hipoclorito de sodio o hipoclorito de calcio en presencia de un codisolvente seleccionado de entre piridina, acetonitrilo, DMF,

30 DMSO, NMP, DMA, THF y nitrometano.

En algunas realizaciones, R¹ es un grupo protector y se selecciona de entre *t*-butoxi carbonilo (Boc), benzoilo (Bz), tricloroetoxicarbonilo (Troc) y benciloxi carbonilo (Cbz).

35 En algunas realizaciones, R² es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R³ se selecciona de entre alquiloC₁₋₆ y aralquiloC₁₋₆.

En algunas realizaciones, el codisolvente se selecciona de entre NMP y piridina.

En algunas realizaciones, la epoxidación se realiza de modo que el producto tenga una pureza diastereomérica mayor que el 98 %.

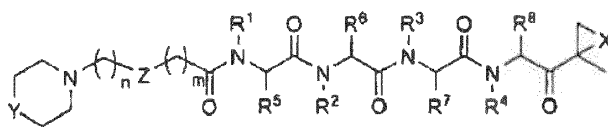
5

En algunas realizaciones, el procedimiento además comprende la eliminación del grupo protector en caso de ser necesario y el acoplamiento con una cadena de aminoácidos.

DESCRIPCIÓN

10

También se describen en la presente compuestos cristalinos que tienen una estructura de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,



I

15

donde

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

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

20

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

R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno;

cada uno de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se selecciona de forma independiente de entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, arilo y aralquiloC₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo, amida, amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de

25

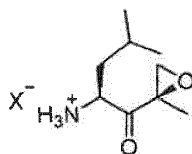
estos, éster de carboxilo, tiol y tioéter, preferentemente R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan de forma independiente de entre alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆ y aralquiloC₁₋₆, y cada R⁹ es hidrógeno, más preferentemente, R⁶ y R⁸ son de forma independiente alquiloC₁₋₆, R⁵ y R⁷ son de forma independiente aralquiloC₁₋₆ y cada R⁹ es H;

m es un número entero de 0 a 2, y

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

30

También se describe en la presente un compuesto cristalino de fórmula (III)



(III)

35

donde X es cualquier contraión adecuado.

También se describen en la presente procedimientos para la síntesis de cetoepóxidos de aminoácidos de acuerdo con el esquema (I)



(I)

40

donde

R¹ se selecciona de un grupo protector u otra cadena de aminoácidos, que puede estar opcionalmente sustituido, preferentemente un grupo protector, más preferentemente un grupo protector de extracción de electrones;

R² se selecciona de entre hidrógeno y alquiloC₁₋₆;

5 R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alcoxilalquiloC₁₋₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquiloC₁₋₆ y aralquiloC₁₋₆; y

donde el procedimiento comprende una epoxidación estereoselectiva en condiciones de epoxidación, preferentemente una solución acuosa de hipoclorito de sodio (lejía) o hipoclorito de calcio en presencia de un
10 codisolvente seleccionado de entre piridina, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidina (NMP), dimetilacetamida (DMA), tetrahidrofurano (THF) y nitrometano.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

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

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

La figura 3 muestra un termograma TG del compuesto cristalino 1.

20

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

La figura 5 muestra un patrón de XRPD del compuesto amorfo 1 comparado con el patrón de XRPD del compuesto
25 cristalino 1.

La figura 6 muestra un termograma TG del compuesto amorfo 1 comparado con el patrón de TG del compuesto cristalino 1.

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

La figura 8 muestra un patrón de XRPD del compuesto amorfo 1.

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

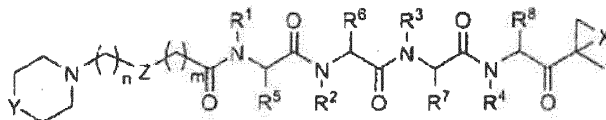
35

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

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

40 La figura 12 muestra un patrón de XRPD de una sal citrato cristalina del compuesto 1.

También se describen en la presente compuestos cristalinos que tienen una estructura de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,



45

donde

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

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

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

R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno;

cada uno de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se selecciona de forma independiente de entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxilalquiloC₁₋₆, arilo y aralquiloC₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo, amida, amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de

- En determinados procedimientos, el compuesto amorfo se puede disolver en un disolvente orgánico seleccionado de entre acetonitrilo, metanol, etanol, acetato de etilo, isopropanol, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de butilo, acetato de propilo, metiletilcetona, metilisobutilcetona y acetona, o cualquier combinación de estos. En determinados procedimientos, el compuesto amorfo se puede disolver en un disolvente orgánico seleccionado de entre acetonitrilo, metanol, etanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metiletilcetona y acetona, o cualquier combinación de estos. En determinados procedimientos, el compuesto amorfo se puede disolver en un disolvente orgánico seleccionado de entre acetonitrilo, metanol, etanol, acetato de etilo, metiletilcetona o cualquier combinación de estos. En determinados procedimientos, el disolvente o los disolventes orgánicos se pueden combinar con agua.
- 5
- 10 En determinados procedimientos, llevar la solución a la supersaturación comprende el agregado de un antidisolvente, tal como agua u otro líquido polar miscible con el disolvente orgánico, dejar que la solución se enfríe, reducir el volumen de la solución o cualquier combinación de estos. En determinados procedimientos, llevar la solución a la supersaturación comprende agregar un antidisolvente, enfriar la solución a temperatura ambiente o inferior, y reducir el volumen de la solución, p. ej., mediante la evaporación del disolvente de la solución. En determinados procedimientos, dejar que la solución se enfríe puede ser de forma pasiva (p. ej., dejar que la solución repose a temperatura ambiente) o activa (p. ej., enfriar la solución en un baño de hielo o en el congelador).
- 15
- En determinados procedimientos, el procedimiento además comprende inducir la precipitación o la cristalización. En determinados procedimientos, inducir la precipitación o la cristalización comprende una nucleación secundaria, donde la nucleación se produce en presencia de gérmenes cristalinos o interacciones con el ambiente (paredes de cristalización, impulsores de agitación, sonicación, etc.).
- 20
- En determinados procedimientos, lavar los cristales comprende lavar con un líquido seleccionado de entre antidisolvente, acetonitrilo, metanol, etanol, acetato de etilo, metiletilcetona, acetona o una combinación de estos. Preferentemente, los cristales se lavan con una combinación de antidisolvente y disolvente orgánico. En determinados procedimientos, el antidisolvente es agua.
- 25
- En determinados procedimientos, lavar los cristales comprende lavar el compuesto cristalino de fórmula (II) con metanol y agua.
- 30
- En algunos casos, un compuesto cristalino de fórmula (II) es sustancialmente puro. En algunos casos, el punto de fusión del compuesto cristalino de fórmula (II) se encuentra en el intervalo de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 220 °C, entre aproximadamente 205 y aproximadamente 215 °C, entre aproximadamente 211 y aproximadamente 213 °C, o incluso aproximadamente 212 °C.
- 35
- En algunos casos, el DSC de un compuesto cristalino de fórmula (II) tiene un máximo endotérmico agudo a aproximadamente 212 °C, p. ej., producto de la fusión y la descomposición de la forma cristalina tal como se muestra en la figura 1.
- 40
- En algunos casos, el patrón de polvo de rayos X de un compuesto cristalino de fórmula (II) es (θ -2 θ): 6,10; 8,10; 9,32; 10,10; 11,00; 12,14; 122,50; 13,64; 13,94; 17,14; 17,52; 18,44; 20,38; 21,00; 22,26; 23,30; 24,66; 25,98; 26,02; 27,84; 28,00; 28,16; 29,98; 30,46; 32,98; 33,22; 34,52; 39,46 como se muestra en la figura 2.
- 45
- En algunos casos, el termograma TG de un compuesto cristalino de fórmula (II) presenta entre el 0,0 y el 0,1 % de pérdida de peso en el intervalo de temperatura de entre 25 y 200 °C tal como se muestra en la figura 3.
- 50
- En algunos casos, un compuesto cristalino de fórmula (II) no está solvatado (p. ej., la red cristalina no comprende moléculas de un disolvente). En determinadas realizaciones alternativas, un compuesto cristalino de fórmula (II) está solvatado.
- 55
- También se describe en la presente un procedimiento para la preparación de un compuesto amorfo de fórmula (II), que comprende uno o más de (i) disolver el compuesto cristalino en un disolvente orgánico; (ii) llevar la solución a la supersaturación para provocar la formación de cristales; y (iii) aislar los cristales, p. ej., mediante la filtración de los cristales, mediante decantación del fluido de los cristales o mediante cualquier otra técnica de separación adecuada. En determinados procedimientos, la preparación además comprende inducir la precipitación. En determinados procedimientos, la preparación además comprende lavar el compuesto amorfo. En determinados procedimientos, el procedimiento además comprende secar, preferentemente a presión reducida, tal como a presión de vacío. También se describe en la presente una sal cristalina de un compuesto de fórmula (I) o (II), donde el contraión de sal se selecciona de entre bromuro, cloruro, sulfato, fosfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, citrato, metanosulfonato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, succinato, tosilato, malonato, maleato, fumarato,
- 60

succinato, tartrato, mesilato, 2-hidroxietanosulfonato y similares. Por ejemplo, el contraión de sal se puede seleccionar de entre citrato, tartrato, trifluoroacetato, metanosulfonato, toluenosulfonato, cloruro y bromuro, preferentemente citrato.

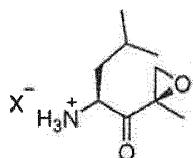
- 5 También se describe en la presente un procedimiento para la preparación de una sal cristalina de un compuesto de fórmula (II), que comprende uno o más de: (i) preparar el compuesto amorfo, p. ej., de acuerdo con la patente estadounidense n.º 7.232.818; (ii) disolver el compuesto amorfo en un disolvente orgánico; (iii) llevar la solución a la supersaturación para provocar la formación de cristales; y (iv) aislar los cristales, p. ej., mediante la filtración de los cristales, mediante decantación del fluido de los cristales o mediante cualquier otra técnica de separación adecuada.
- 10 En determinados procedimientos, la preparación además comprende inducir la cristalización. En determinados procedimientos, la preparación además comprende lavar los cristales, p. ej., con un disolvente o un fluido no disolvente. En determinados procedimientos, la preparación además comprende secar, preferentemente a presión reducida, tal como a presión de vacío.
- 15 También se describe en la presente un procedimiento para la preparación de una sal cristalina de un compuesto de fórmula (II), que comprende uno o más de (i) preparar una solución de un compuesto de fórmula (II) en un disolvente orgánico; (ii) agregar un ácido adecuado; (iii) llevar la solución a la supersaturación para provocar la formación de cristales; y (iv) aislar los cristales, p. ej., mediante la filtración de los cristales, mediante decantación del fluido de los cristales o mediante cualquier otra técnica de separación adecuada. En determinados procedimientos, la preparación además comprende inducir la cristalización. En determinados procedimientos, la preparación además comprende lavar los cristales, p. ej., con un disolvente o un fluido no disolvente. En determinados procedimientos, la preparación además comprende secar, preferentemente a presión reducida, tal como a presión de vacío. En determinados procedimientos, cuando la sal es menos soluble en un disolvente que la base libre, agregar el ácido a una solución puede por sí solo ser suficiente para llevar la solución a la supersaturación.
- 20
- 25 En determinados procedimientos, el contraión de sal se selecciona de entre bromuro, cloruro, sulfato, fosfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, citrato, metanosulfonato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, succinato, tosilato, malonato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, mesilato, 2-hidroxietanosulfonato y similares. En determinadas realizaciones, el contraión de sal se selecciona de entre citrato, tartrato, trifluoroacetato, metanosulfonato, toluenosulfonato, cloruro y bromuro, preferentemente citrato.
- 30

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

- 35 En determinados casos, una sal citrato cristalina de un compuesto de fórmula (II) es sustancialmente pura. En determinados casos, el punto de fusión de la sal citrato cristalina de un compuesto de fórmula (II) se encuentra en el intervalo de entre aproximadamente 180 y aproximadamente 190 °C o incluso entre aproximadamente 184 y aproximadamente 188 °C.
- 40 En determinados casos, el DSC de una sal citrato cristalina de un compuesto de fórmula (II) tiene un máximo endotérmico agudo a aproximadamente 187 °C, p. ej., producto de la fusión y la descomposición de la forma cristalina tal como se muestra en la figura 11.
- En determinados casos, el patrón de polvo de rayos X de una sal citrato cristalina de un compuesto de fórmula (II) es
- 45 (θ-2θ°): 4,40; 7,22; 9,12; 12,36; 13,35; 14,34; 15,54; 16,14; 16,54; 17,00; 18,24; 18,58; 19,70; 19,90; 20,30; 20,42; 21,84; 22,02; 23,34; 23,84; 24,04; 24,08; 24,48; 24,76; 25,48; 26,18; 28,14; 28,20; 28,64; 29,64; 31,04; 31,84; 33,00; 33,20; 34,06; 34,30; 34,50; 35,18; 37,48; 37,90; 39,48 tal como se muestra en la figura 12.

También se describe en la presente un compuesto cristalino de fórmula (III)

50

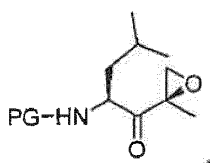


(III)

donde X es cualquier contraión adecuado.

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

También se describe en la presente un procedimiento para la preparación de un compuesto cristalino de fórmula (III), que comprende uno o más de: (i) preparar un compuesto de fórmula (IV), p. ej., de acuerdo con Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88 o la solicitud de patente estadounidense 2005-0256324, donde PG es un grupo protector adecuado (p. ej., Boc o Cbz)

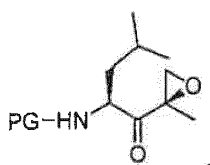


(IV)

15

(ii) disolver el compuesto de fórmula (IV) en un disolvente orgánico; (iii) agregar un ácido adecuado; (iv) llevar la solución a la supersaturación para provocar la formación de cristales; y (v) aislar los cristales, p. ej., mediante la filtración de los cristales, mediante decantación del fluido de los cristales o mediante cualquier otra técnica de separación adecuada. En determinados procedimientos, la preparación además comprende inducir la cristalización. En determinados procedimientos, la preparación además comprende lavar los cristales, p. ej., con un disolvente o un fluido no disolvente. En determinados procedimientos, la preparación además comprende secar, preferentemente a presión reducida, tal como a presión de vacío.

También se describe en la presente un procedimiento para la preparación de un compuesto cristalino de fórmula (III), que comprende uno o más de: (i) preparar una solución de un compuesto amorfo de fórmula (IV), p. ej., de acuerdo con Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88 o la solicitud de patente estadounidense 2005-0256324, en un disolvente orgánico, donde PG es un grupo protector adecuado (p. ej., Boc o Cbz).



(IV)

30

(ii) llevar la solución a la supersaturación para provocar la formación de cristales; y (iii) aislar los cristales, p. ej., mediante la filtración de los cristales, mediante decantación del fluido de los cristales o mediante cualquier otra técnica de separación adecuada. En determinados procedimientos, la preparación además comprende inducir la cristalización. En determinados procedimientos, la preparación además comprende lavar los cristales, p. ej., con un disolvente o un fluido no disolvente. En determinados procedimientos, la preparación además comprende secar, preferentemente a presión reducida, tal como a presión de vacío.

En determinados procedimientos, el ácido se selecciona de entre ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, acético, trifluoroacético, cítrico, metanosulfónico, valérico, oleaico, palmítico, esteárico, láurico, benzoico, láctico, succínico, p-toluenosulfónico, cítrico, malónico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, metanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico y similares. Por ejemplo, el ácido puede ser ácido trifluoroacético.

En determinados procedimientos, X es un contraión seleccionado de entre bromhidrato, clorhidrato, sulfato, fosfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, citrato, metanosulfonato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, succinato, tosilato, malonato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, mesilato, 2-hidroxietanosulfonato y similares. (Véase, por ejemplo, Berge y col. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19.) Por ejemplo, X

se puede seleccionar de entre trifluoroacetato, metanosulfonato, toluenosulfonato, acetato, cloruro y bromuro, preferentemente trifluoroacetato.

5 En determinados procedimientos, el compuesto de fórmula (IV) se puede disolver en un disolvente orgánico seleccionado de entre diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de butilo, acetato de propilo, éter dietílico, éter metiliterc-butílico (MTBE) o cualquier combinación de estos. En determinados procedimientos, el disolvente orgánico se selecciona de entre diclorometano, acetato de etilo, MTBE o cualquier combinación de estos, preferentemente diclorometano y MTBE o acetato de etilo y MTBE.

10 En determinados procedimientos, llevar la solución a la supersaturación comprende el agregado de un antidisolvente, tal como hexanos o heptanos u otro líquido miscible con el disolvente orgánico, dejar que la solución se enfríe, reducir el volumen de la solución o cualquier combinación de estos. En determinados procedimientos, llevar la solución a la supersaturación comprende agregar un antidisolvente, enfriar la solución a temperatura ambiente o inferior, y reducir el volumen de la solución, p. ej., mediante la evaporación del disolvente de la solución.

15 En determinados procedimientos, el antidisolvente es hexanos o heptanos, preferentemente heptanos.

En determinados procedimientos, lavar los cristales comprende lavar con un líquido seleccionado de entre antidisolvente, acetato de etilo, diclorometano o una combinación de estos. Preferentemente, los cristales se lavan con antidisolvente, preferentemente heptanos.

20

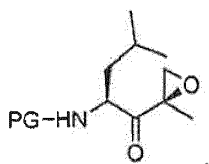
En determinados casos, el DSC de un compuesto cristalino de fórmula (III) tiene un máximo endotérmico agudo a aproximadamente 137 °C, p. ej., producto de la fusión y la descomposición de la forma cristalina tal como se muestra en la figura 9.

25 En determinados casos, el patrón de polvo de rayos X de un compuesto cristalino de fórmula (II) es (θ -2 θ°): 8,84; 15,18; 15,32; 16,20; 16,82; 17,66; 18,26; 19,10; 21,20; 22,58; 23,06; 23,52; 25,32; 26,58; 28,60; 30,08; 30,48; 30,84; 32,20; 36,14; 37,12 tal como se muestra en la figura 10.

30 En determinados casos, un compuesto cristalino de fórmula (III) no está solvatado (p. ej., la red cristalina no comprende moléculas de un disolvente). En determinadas realizaciones alternativas, un compuesto cristalino de fórmula (III) está solvatado.

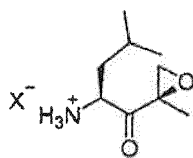
También se describe en la presente un procedimiento para la preparación de un compuesto cristalino de fórmula (II), que comprende uno o más de (i) preparar una solución del compuesto de fórmula (IV) donde PG es un grupo protector adecuado (p. ej., Boc o Cbz), en un primer disolvente orgánico

35



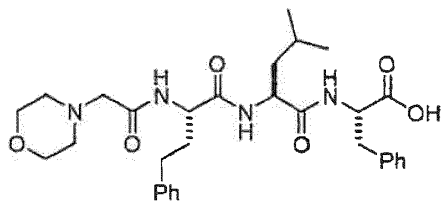
(IV)

40 (ii) agregar un ácido adecuado; (iii) llevar la solución a la supersaturación para provocar la formación de cristales; (iv) aislar los cristales para proporcionar un compuesto cristalino de fórmula (III); (v) hacer reaccionar el compuesto cristalino de fórmula (III)



(III)

45 donde X es cualquier contraión adecuado, con un compuesto de fórmula (V)



(V)

para proporcionar un compuesto de fórmula (II); (vi) preparar una solución del compuesto de fórmula (II) en un segundo disolvente orgánico; (vii) llevar la solución a la supersaturación para provocar la formación de cristales; y
 5 (viii) aislar los cristales para proporcionar un compuesto cristalino de fórmula (II), p. ej., mediante la filtración de los cristales, mediante decantación o mediante cualquier otra técnica de separación adecuada. En determinados procedimientos, la preparación además comprende inducir la cristalización. En determinados procedimientos, la preparación además comprende lavar los cristales, p. ej., con un disolvente o un fluido no disolvente. En determinados procedimientos, la preparación además comprende secar, preferentemente a presión reducida, tal
 10 como a presión de vacío.

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

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

En determinados procedimientos, el primer disolvente orgánico se selecciona de entre diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de butilo, acetato de propilo, éter dietílico, éter metilinterc-
 25 butílico (MTBE) o cualquier combinación de estos. En determinados procedimientos, el disolvente orgánico se selecciona de entre diclorometano, acetato de etilo, MTBE o cualquier combinación de estos, preferentemente diclorometano y MTBE o acetato de etilo y MTBE.

En determinados procedimientos, el segundo disolvente orgánico se selecciona de entre acetonitrilo, metanol, etanol, acetato de etilo, isopropanol, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de butilo, acetato de propilo, metiletilcetona, metilisobutilcetona y acetona, o cualquier combinación de estos. En determinados procedimientos, el compuesto amorfo se puede disolver en un disolvente orgánico seleccionado de entre acetonitrilo, metanol, etanol, acetato de etilo, acetona o cualquier combinación de estos. En determinados procedimientos, el disolvente o los
 35 disolventes orgánicos se pueden combinar con agua.

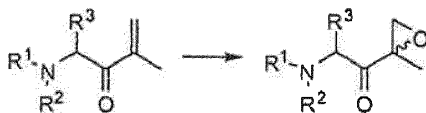
En determinados procedimientos, la preparación además comprende lavar los cristales de una o ambas de las fórmulas (II) o (III). En determinados procedimientos, lavar los cristales de un compuesto de fórmula (II) comprende lavar con un líquido seleccionado de entre antidisolvente, acetonitrilo, metanol, etanol, acetato de etilo, acetona o
 40 una combinación de estos. Preferentemente, los cristales de un compuesto de fórmula (II) se lavan con una combinación de antidisolvente y disolvente orgánico. En determinados procedimientos, lavar los cristales comprende lavar el compuesto cristalino de fórmula (II) con metanol y agua. En determinados procedimientos, lavar los cristales de un compuesto de fórmula (III) comprende lavar con un líquido seleccionado de entre antidisolvente, acetato de etilo, diclorometano o una combinación de estos. Preferentemente, los cristales de un compuesto de fórmula (III) se
 45 lavan con antidisolvente, preferentemente heptanos.

En determinados procedimientos, la preparación además comprende secar los cristales de una o ambas de las fórmulas (II) o (III), preferentemente a presión reducida, tal como a presión de vacío.

50 También se describe en la presente una composición farmacéutica que comprende un compuesto cristalino de fórmula (I) o (II) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede seleccionar de

entre comprimidos, cápsulas e inyecciones.

También se describen en la presente procedimientos para la síntesis de epoxicetonas, tales como las fórmulas (III) y (IV) anteriores. Por ejemplo, un procedimiento para preparar cetoepóxidos de aminoácidos de acuerdo con el esquema (I)



(I)

donde

10

R¹ se selecciona de un grupo protector u otra cadena de aminoácidos, que puede estar opcionalmente sustituido, preferentemente un grupo protector, más preferentemente un grupo protector de extracción de electrones;

R² se selecciona de entre hidrógeno y alquiloC₁₋₆, y

15 R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquiloC₁₋₆ y aralquiloC₁₋₆; y

donde el procedimiento comprende una epoxidación estereoselectiva en condiciones de epoxidación, preferentemente una solución acuosa de hipoclorito de sodio (lejía) o hipoclorito de calcio en presencia de un codisolvente seleccionado de entre piridina, acetonitrilo, DMF, DMSO, NMP, DMA, THF y nitrometano.

20 En determinadas realizaciones, el codisolvente se selecciona de entre NMP y piridina, preferentemente piridina.

En determinadas realizaciones, la epoxidación se realiza utilizando hipoclorito de sodio acuoso en presencia de un codisolvente seleccionado de entre piridina, acetonitrilo, DMF, DMSO, NMP, DMA, THF y nitrometano, preferentemente NMP o piridina, más preferentemente piridina. En determinadas realizaciones, la epoxidación se realiza utilizando una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 10 %. En determinadas realizaciones, la epoxidación se realiza utilizando una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 10 % en presencia de piridina. En determinadas realizaciones, la epoxidación se realiza utilizando una solución de hipoclorito de calcio en presencia de NMP.

30 En determinadas realizaciones, R¹ se selecciona de entre un grupo protector u otra cadena de aminoácidos, que puede estar opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R¹ es un grupo protector, preferentemente un grupo protector de extracción de electrones.

En determinadas realizaciones, R¹ se selecciona de entre *t*-butoxi carbonilo (Boc), benzoilo (Bz), fluoren-9-ilmetoxicarbonilo (Fmoc), tricloroetoxicarbonilo (Troc) y benciloxi carbonilo (Cbz). En determinadas realizaciones, R¹ se selecciona de entre *t*-butoxi carbonilo (Boc), benzoilo (Bz), tricloroetoxicarbonilo (Troc) y benciloxi carbonilo (Cbz), preferentemente Cbz o Boc. En determinadas realizaciones preferidas, R¹ es Boc.

40 En determinadas realizaciones, R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquiloC₁₋₆ y aralquiloC₁₋₆. En realizaciones preferidas, R³ es alquiloC₁₋₆, preferentemente isobutilo. En determinadas realizaciones preferidas, R³ es aralquiloC₁₋₆, preferentemente fenilmetilo, 4-hidroxifenilmetilo o 2-feniletilo.

En determinadas realizaciones, la epoxidación estereoselectiva se realiza en condiciones que no producen una epimerización significativa del R³ que posee carbono de modo que hay menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 2 % o incluso menos del 1 % de epimerización del R³ que posee carbono. En determinadas realizaciones, la epoxidación estereoselectiva se realiza de modo que el producto tenga una pureza diastereomérica mayor que aproximadamente el 90 %, mayor que el 95 %, mayor que el 98 % o incluso mayor que el 99 %.

50 En determinadas realizaciones, la epoxidación se realiza a una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente -15 °C y aproximadamente 10 °C, entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 5 °C, o incluso entre aproximadamente -5 °C y aproximadamente 0 °C.

En determinadas realizaciones, los compuestos en el esquema I tienen la siguiente estereoquímica

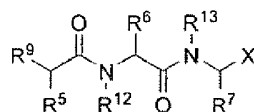


En determinadas realizaciones, la epoxidación estereoselectiva se realiza de modo que el producto tenga una pureza diastereomérica mayor que aproximadamente el 90 %, mayor que el 95 %, mayor que el 98 % o incluso mayor que el 99 %.

El uso de diversos grupos protectores de N, p. ej., el grupo carbonilo benziloxi o el grupo t-butiloxicarbonilo (Boc), diversos reactivos de acoplamiento, p. ej., dicitlohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida (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 en Pd/C en disolventes orgánicos (tales como metanol o acetato de etilo), tris(trifluoroacetato) de boro y bromuro de cianógeno, y reacción en solución con aislamiento y purificación de intermedios se conocen en la técnica de la síntesis de péptidos, y se pueden aplicar de igual forma a la preparación de los compuestos de la presente (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.º ed.; Wiley: Nueva York, 1999).

En determinadas realizaciones, el cetoepóxido de aminoácido se puede modificar adicionalmente mediante la desprotección de la amina, si corresponde, y acoplamiento con una cadena de aminoácidos. Los procedimientos para el acoplamiento de dichos fragmentos son conocidos en la técnica (Elofsson, M., y col. (1999) *Chemistry & Biology*, 6:811-822; Elofsson, M., y col. (1999) *Chemistry & Biology*, 6:811-822). En una realización preferida, la cadena de aminoácidos comprende de uno a tres aminoácidos.

En determinadas realizaciones, la cadena de aminoácidos tiene una estructura de fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta



(VI)

donde cada A se selecciona de forma independiente de C=O, C=S y SO₂, preferentemente C=O, o

- 30 A es opcionalmente un enlace covalente cuando está contiguo a una aparición de Z;
L está ausente o se selecciona de entre C=O, C=S y SO₂, preferentemente L está ausente o es C=O;
M está ausente o es alquiloC₁₋₁₂, preferentemente alquiloC₁₋₈;
Q está ausente o se selecciona de entre O, NH y N-alquiloC₁₋₆, preferentemente Q está ausente, es O o NH, más preferentemente, Q está ausente o es O;
- 35 X es COOH o una forma activada de este, preferentemente X es COOH, COCl o CON(Me)(OMe), más preferentemente X es COOH o COCl;
Y está ausente o se selecciona de entre O, NH, N-alquiloC₁₋₆, S, SO, SO₂, CHOR¹⁷ y CHCO₂R¹⁷;
cada Z se selecciona de forma independiente de O, S, NH y N-alquiloC₁₋₆, preferentemente O, o
Z es opcionalmente un enlace covalente cuando está contiguo a una aparición de A;
- 40 R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno de forma independiente de entre alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, arilo y aralquiloC₁₋₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más de amida, amina, ácido carboxílico (o una sal de este), éster (lo que incluye alquiloC₁₋₆ y éster de alquiloC₁₋₅ y éster de arilo), tiol o sustituyentes de tioéter;
R⁹ es N(R¹⁰)LQR¹¹;
- 45 R¹⁰, R¹² y R¹³ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, OH y alquiloC₁₋₆, preferentemente R¹⁰ se selecciona de entre hidrógeno, OH y alquiloC₁₋₆, y R¹² y R¹³ se seleccionan de forma independiente de entre hidrógeno y alquiloC₁₋₆, preferentemente hidrógeno;
R¹¹ se selecciona de entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₁₋₆, alquinoC₁₋₆, arilo, aralquiloC₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquiloC₁₋₆, R¹⁵ZAZ-alquiloC₁₋₈-, R¹⁸Z-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, R¹⁵ZAZ-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, heterocicliloMZAZ-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁷)₂N-alquiloC₁₋₁₂-, (R¹⁷)₃N⁺-alquiloC₁₋₁₂-, heterocicliloM-, carbocicliloM-, R¹⁸SO₂alquiloC₁₋₈- y R¹⁸SO₂NH; preferentemente alquiloC₁₋₆, alquenoC₁₋₆, alquinoC₁₋₆, arilo, aralquiloC₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquiloC₁₋₆, R¹⁵ZAZ-alquiloC₁₋₈-, R¹⁸Z-alquiloC₁₋₈-,

(R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-Z-alquiloC₁₋₈-, R¹⁵ZA-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, heterocicliloMZA-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁷)₂N-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁷)₃N⁺-alquiloC₁₋₈-, heterocicliloM-, carbocicliloM-, R¹⁸SO₂alquiloC₁₋₈- y R¹⁸SO₂NH, donde cada aparición de Z y A son de forma independiente diferentes de un enlace covalente, o

- 5 R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquiloC₁₋₆-Y-alquiloC₁₋₆-, alquiloC₁₋₆-ZAZ-alquiloC₁₋₆-, ZAZ-alquiloC₁₋₆-ZAZ-alquiloC₁₋₆-, ZAZ-alquiloC₁₋₆-ZAZ o alquiloC₁₋₆-A, mediante lo cual se forma un anillo; preferentemente alquiloC₁₋₂-Y-alquiloC₁₋₂-, alquiloC₁₋₂-ZA-alquiloC₁₋₂-, A-alquiloC₁₋₂-ZA-alquiloC₁₋₂-, A-alquiloC₁₋₃-A o alquiloC₁₋₄-A, donde cada aparición de Z y A son de forma independiente diferentes de un enlace covalente;
R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, catión metálico, alquiloC₁₋₆-, alquenoC₁₋₆-, alquinoC₁₋₆-, arilo, heteroarilo, aralquiloC₁₋₆ y heteroaralquiloC₁₋₆-, preferentemente de entre hidrógeno, catión metálico y alquiloC₁₋₆-, o R¹⁵ y R¹⁶ juntos son alquiloC₁₋₆-, mediante lo cual se forma un anillo;
cada R¹⁷ se selecciona de forma independiente de entre hidrógeno y alquiloC₁₋₆-, preferentemente alquiloC₁₋₆;
R¹⁸ se selecciona de forma independiente de entre hidrógeno, OH, alquiloC₁₋₆-, alquenoC₁₋₆-, alquinoC₁₋₆-, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquiloC₁₋₆ y heteroaralquiloC₁₋₆;
- 15 con la condición de que en cualquier aparición de la secuencia ZAZ, al menos un miembro de la secuencia debe ser diferente de un enlace covalente.

En algunas realizaciones, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan de entre alquiloC₁₋₆ o aralquiloC₁₋₆-. En realizaciones preferidas, R⁶ es alquiloC₁₋₆-, y R⁵ y R⁷ son aralquiloC₁₋₆-. En la realización más preferida, R⁶ es isobutilo, R⁵ es 2-feniletilo, y R⁷ es fenilmetilo.

En determinadas realizaciones, L y Q están ausentes y R¹¹ se selecciona de entre alquiloC₁₋₆-, alquenoC₁₋₆-, alquinoC₁₋₆-, aralquiloC₁₋₆ y heteroaralquiloC₁₋₆-. En determinadas realizaciones, R¹⁰ es alquiloC₁₋₆ y R¹¹ se selecciona de entre butilo, alilo, propargilo, fenilmetilo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.

25 En otras realizaciones, L es SO₂, Q está ausente y R¹¹ se selecciona de entre alquiloC₁₋₆ y arilo. En determinadas realizaciones, R¹¹ se selecciona de entre metilo y fenilo.

En determinadas realizaciones, L es C=O y R¹¹ se selecciona de entre alquiloC₁₋₆-, alquenoC₁₋₆-, alquinoC₁₋₆-, arilo, aralquiloC₁₋₆-, heteroarilo, heteroaralquiloC₁₋₆-, R¹⁵ZA-alquiloC₁₋₈-, R¹⁸Z-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-Z-alquiloC₁₋₈-, R¹⁵ZA-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, heterocicliloMZA-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁷)₂N-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁷)₃N⁺-alquiloC₁₋₈-, heterocicliloM-, carbocicliloM-, R¹⁸SO₂alquiloC₁₋₈- y R¹⁸SO₂NH-, donde cada aparición de Z y A es de forma independiente diferente de un enlace covalente. En determinadas realizaciones, L es C=O, Q está ausente y R¹¹ es H.

35 En determinadas realizaciones, R¹⁰ es alquiloC₁₋₆-, R¹¹ es alquiloC₁₋₆-, Q está ausente y L es C=O. En determinadas realizaciones, R¹¹ es etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 2-(metilsulfonil)etilo.

En otras realizaciones, L es C=O, Q está ausente y R¹¹ es aralquiloC₁₋₆-. En determinadas realizaciones, R¹¹ se selecciona de entre 2-feniletilo, fenilmetilo, (4-metoxifenil)metilo, (4-clorofenil)metilo y (4-fluorofenil)metilo.

En otras realizaciones, L es C=O, Q está ausente, R¹⁰ es alquiloC₁₋₆ y R¹¹ es arilo. En determinadas realizaciones, R¹¹ es fenilo sustituido o no sustituido.

45 En determinadas realizaciones, L es C=O, Q está ausente o es O, n es 0 o 1, y R¹¹ es -(CH₂)_ncarbociclilo. En determinadas realizaciones, R¹¹ es ciclopropilo o ciclohexilo.

En determinadas realizaciones, L y A son C=O, Q está ausente, Z es O, n es un número entero de 1 a 8 (preferentemente 1) y R¹¹ se selecciona de entre R¹⁵ZA-alquiloC₁₋₈-, R¹⁸Z-alquiloC₁₋₈-, R¹⁵ZA-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-Z-alquiloC₁₋₈-, y heterocicliloMZA-alquiloC₁₋₈-, donde cada aparición de A es de forma independiente diferente de un enlace covalente. En determinadas realizaciones, R⁷ es heterocicliloMZA-alquiloC₁₋₈- donde heterociclilo es oxodioxolenilo sustituido o no sustituido o N(R¹²)(R¹³), donde R¹² y R¹³ juntos son alquiloC₁₋₆-Y-alquiloC₁₋₆-, preferentemente alquiloC₁₋₃-Y-alquiloC₁₋₃-, mediante lo cual se forma un anillo.

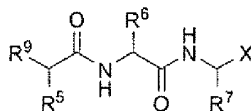
55 En determinadas realizaciones preferidas, L es C=O, Q está ausente, n es un número entero de 1 a 8, y R¹¹ se selecciona de entre (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁷)₂NalquiloC₁₋₈-, (R¹⁷)₃N⁺(CH₂)_n- y heterocicliloM-. En determinadas realizaciones, R¹¹ es -alquiloC₁₋₈N(R¹⁷)₂ o -alquiloC₁₋₈N⁺(R¹⁷)₃, donde R¹⁷ es alquiloC₁₋₆-. En determinadas realizaciones adicionales, R¹¹ es heterocicliloM-, donde heterociclilo se selecciona de entre morfolino, piperidino, piperazino y pirrolidino.

60

En determinadas realizaciones, L es C=O, R¹⁰ es alquiloC₁₋₆, Q se selecciona de entre O y NH, y R¹¹ se selecciona de entre alquiloC₁₋₆, cicloalquilo-M, aralquiloC₁₋₆ y heteroaralquiloC₁₋₆. En otras realizaciones, L es C=O, R¹⁰ es alquiloC₁₋₆, Q se selecciona de entre O y NH, y R¹¹ es alquiloC₁₋₆, donde alquiloC₁₋₆ se selecciona de entre metilo, etilo e isopropilo. En otras realizaciones, L es C=O, R¹⁰ es alquiloC₁₋₆, Q se selecciona de entre O y NH, y R¹¹ es aralquiloC₁₋₆, donde aralquilo es fenilmetilo. En otras realizaciones, L es C=O, R¹⁰ es alquiloC₁₋₆, Q se selecciona de entre O y NH, y R¹¹ es heteroaralquiloC₁₋₆, donde heteroaralquilo es (4-piridil)metilo.

En determinadas realizaciones, L está ausente o es C=O, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquiloC₁₋₆-Y-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆-ZA-alquiloC₁₋₆ o alquiloC₁₋₆-A, donde cada aparición de Z y A son de forma independiente diferentes de un enlace covalente, mediante lo cual se forma un anillo. En determinadas realizaciones preferidas, L es C=O, Q e Y están ausentes, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquiloC₁₋₃-Y-alquiloC₁₋₃. En otra realización preferida, L y Q están ausentes, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquiloC₁₋₃-Y-alquiloC₁₋₃. En otra realización preferida, L es C=O, Q está ausente, Y se selecciona de entre NH y N-alquiloC₁₋₆, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquiloC₁₋₃-Y-alquiloC₁₋₃. En otra realización preferida, L es C=O, Y está ausente, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquiloC₁₋₃-Y-alquiloC₁₋₃. En otra realización preferida, L y A son C=O, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquiloC₁₋₂-ZA-alquiloC₁₋₂. En otra realización preferida, L y A son C=O, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquiloC₂₋₃-A.

En determinadas realizaciones, la cadena de aminoácidos tiene una estructura de fórmula (VII)



(VII)

donde

- 25 cada A se selecciona de forma independiente de C=O, C=S y SO₂, preferentemente C=O, o A es opcionalmente un enlace covalente cuando está contiguo a una aparición de Z;
 cada B se selecciona de forma independiente de C=O, C=S y SO₂, preferentemente C=O;
 D está ausente o es alquiloC₁₋₈;
 G se selecciona de entre O, NH y N-alquiloC₁₋₆;
- 30 K está ausente o se selecciona de entre C=O, C=S y SO₂, preferentemente K está ausente o es C=O;
 L está ausente o se selecciona de entre C=O, C=S y SO₂, preferentemente L está ausente o es C=O;
 M está ausente o es alquiloC₁₋₈;
 Q está ausente o se selecciona de entre O, NH y N-alquiloC₁₋₆, preferentemente Q está ausente, es O o NH, más preferentemente, Q está ausente;
- 35 X es COOH o una forma activada de este, preferentemente X es COOH, COCl o CON(Me)(OMe), más preferentemente X es COOH o COCl;
 cada V está ausente de forma independiente o se selecciona de O, S, NH y N-alquiloC₁₋₆, preferentemente V está ausente o es O;
 W está ausente o se selecciona de forma independiente de O, S, NH y N-alquiloC₁₋₆, preferentemente O;
- 40 Y está ausente o se selecciona de entre O, NH, N-alquiloC₁₋₆, S, SO, SO₂, CHOR¹⁷ y CHCO₂R¹⁷;
 cada Z se selecciona de forma independiente de O, S, NH y N-alquiloC₁₋₆, preferentemente O, o Z es opcionalmente un enlace covalente cuando está contiguo a una aparición de A;
 R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de entre alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, arilo, aralquiloC₁₋₆ y R¹⁶DVKOalquiloC₁₋₃-, donde al menos uno de R⁵ y R⁷ es R¹⁶DVKOalquiloC₁₋₃-;
- 45 R⁹ es N(R¹⁰)LQR¹¹;
 R¹⁰ se selecciona de entre hidrógeno, OH y alquiloC₁₋₆, preferentemente hidrógeno o alquiloC₁₋₆;
 R¹¹ es otra cadena de aminoácidos, hidrógeno, un grupo protector, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, carbonilo, nitro, hidroxilo, arilo, alquiloC₁₋₅; o R¹¹ se selecciona de entre alquiloC₁₋₆, alquenoC₁₋₆, alquinoC₁₋₆, aralquiloC₁₋₆, heteroaralquiloC₁₋₆, R¹²ZAZ-alquiloC₁₋₈-, R¹⁵ZAZ-alquiloC₁₋₈-, (R¹²O)(R¹³O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, R¹²ZAZ-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, heterocociloM-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, (R¹²O)(R¹³O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁴)₂N-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁴)₃N⁺-alquiloC₁₋₈-, heterocicliM-, carbocicliM-, R¹⁵SO₂alquiloC₁₋₈- y R¹⁵SO₂NH, o R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquiloC₁₋₆-Y-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆-ZAZ-alquiloC₁₋₆, ZAZ-alquiloC₁₋₆-ZAZ-alquiloC₁₋₆, ZAZ-alquiloC₁₋₆-ZAZ o alquiloC₁₋₆-ZAZ;
- 55 R¹² y R¹³ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, catión metálico, alquiloC₁₋₆, alquenoC₁₋₆, alquinoC₁₋

- 6, arilo, heteroarilo, aralquiloC₁₋₆ y heteroaralquiloC₁₋₆, preferentemente de entre hidrógeno, catión metálico y alquiloC₁₋₆, o R¹² y R¹³ juntos son alquiloC₁₋₆, mediante lo cual se forma un anillo; cada R¹⁴ se selecciona de forma independiente de entre hidrógeno y alquiloC₁₋₆, preferentemente alquiloC₁₋₆; cada R¹⁵ se selecciona de forma independiente de entre hidrógeno, OR¹⁴, alquiloC₁₋₆, alquenoC₁₋₆, alquinoC₁₋₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquiloC₁₋₆ y heteroaralquiloC₁₋₆;
- 5 R¹⁶ se selecciona de entre hidrógeno, (R¹⁷O)(R¹⁸O)P(=O)W-, R¹⁷GB-, heterociclilo-, (R¹⁹)₂N-, (R¹⁹)₃N⁺-, R¹⁹SO₂GBG- y R¹⁷GBalquiloC₁₋₈- donde el resto alquiloC₁₋₆ está opcionalmente sustituido con OH, alquiloC₁₋₈W (opcionalmente sustituido con halógeno, preferentemente flúor), arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo y aralquiloC₁₋₆, preferentemente al menos una aparición de R¹⁶ es diferente de hidrógeno;
- 10 R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, catión metálico, alquiloC₁₋₆, alquenoC₁₋₆, alquinoC₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquiloC₁₋₆ y heteroaralquiloC₁₋₆, preferentemente de entre hidrógeno, catión metálico y alquiloC₁₋₆, o R¹⁷ y R¹⁸ juntos son alquiloC₁₋₆, mediante lo cual se forma un anillo; y cada R¹⁹ se selecciona de forma independiente de entre hidrógeno, OR¹⁴, alquiloC₁₋₆, alquenoC₁₋₆, alquinoC₁₋₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquiloC₁₋₆ y heteroaralquiloC₁₋₆;
- 15 D, G, V, K y W se seleccionan de modo que no haya enlaces O-O, N-O, S-N o S-O.

En determinadas realizaciones, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de entre alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, arilo, aralquiloC₁₋₆ y R¹⁶DVKOalquiloC₁₋₃-, donde al menos uno de R⁵ y R⁷ es R¹⁶DVKOalquiloC₁₋₃-. En realizaciones preferidas, uno de R⁵ y R⁷ es aralquiloC₁₋₆ y el otro es R¹⁶DVKOalquiloC₁₋₃-, y

20 R⁶ es de forma independiente alquiloC₁₋₆. En la realización más preferida, uno de R⁵ y R⁷ es 2-feniletilo o fenilmetilo y el otro es R¹⁶DVKOCH₂- o R¹⁶DVKO(CH₃)CH-, y R⁶ es isobutilo.

En determinadas realizaciones, cada R¹⁵ se selecciona de forma independiente de entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₁₋₆, alquinoC₁₋₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquiloC₁₋₆ y heteroaralquiloC₁₋₆.

25

En determinadas realizaciones, cada R¹⁹ se selecciona de forma independiente de entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₁₋₆, alquinoC₁₋₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquiloC₁₋₆ y heteroaralquiloC₁₋₆.

En determinadas realizaciones, L y Q están ausentes y R¹¹ se selecciona de entre hidrógeno, una cadena adicional de aminoácidos, aciloC₁₋₆, un grupo protector, arilo, heteroarilo, alquiloC₁₋₆, alquenoC₁₋₆, alquinoC₁₋₆, aralquiloC₁₋₆ y heteroaralquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones, R¹⁰ es alquiloC₁₋₆ y R¹¹ se selecciona de entre butilo, alilo, propargilo, fenilmetilo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.

30

En otras realizaciones, L es SO₂, Q está ausente y R¹¹ se selecciona de entre alquiloC₁₋₆ y arilo. En determinadas realizaciones, R¹¹ se selecciona de entre metilo y fenilo.

35

En determinadas realizaciones, L es C=O y R¹¹ se selecciona de entre alquiloC₁₋₆, alquenoC₁₋₆, alquinoC₁₋₆, arilo, aralquiloC₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquiloC₁₋₆, R¹²ZA-alquiloC₁₋₈-, R¹⁵Z-alquiloC₁₋₈-, (R¹²O)(R¹³O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-, (R¹²O)(R¹³O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, (R¹²O)(R¹³O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-Z-alquiloC₁₋₈-, R¹²ZA-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, heterocicliloMZA-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁴)₂N-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁴)₃N⁺-alquiloC₁₋₈-, heterocicliloM-, carbocicliloM-, R¹⁵SO₂alquiloC₁₋₈- y R¹⁵SO₂NH-. En determinadas realizaciones, L es C=O, Q está ausente y R¹¹ es H.

40

En determinadas realizaciones, R¹⁰ es alquiloC₁₋₆, R¹¹ es alquiloC₁₋₆, Q está ausente y L es C=O. En determinadas realizaciones, R¹¹ es etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 2-(metilsulfonyl)etilo.

45

En otras realizaciones, L es C=O, Q está ausente y R¹¹ es aralquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones, R¹¹ se selecciona de entre 2-feniletilo, fenilmetilo, (4-metoxifenil)metilo, (4-clorofenil)metilo y (4-fluorofenil)metilo.

En otras realizaciones, L es C=O, Q está ausente, R¹⁰ es alquiloC₁₋₆ y R¹¹ es arilo. En determinadas realizaciones, R¹¹ es fenilo sustituido o no sustituido.

50

En determinadas realizaciones, L es C=O, Q está ausente o es O, y R¹¹ es -(CH₂)_ncarbociclilo. En determinadas realizaciones, R¹¹ es ciclopropilo o ciclohexilo.

55

En determinadas realizaciones, L y A son C=O, Q está ausente, Z es O, y R¹¹ se selecciona de entre R¹²ZA-alquiloC₁₋₈-, R¹⁵Z-alquiloC₁₋₈-, R¹²ZA-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, (R¹²O)(R¹³O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, (R¹²O)(R¹³O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-Z-alquiloC₁₋₈- y heterocicliloMZA-alquiloC₁₋₈-. En determinadas realizaciones, R¹¹ es heterocicliloMZA-alquiloC₁₋₈- donde heterociclilo es oxodioxolenilo sustituido o no sustituido o N(R²⁰)(R²¹), donde

60 R²⁰ y R²¹ juntos son alquiloC₁₋₆-Y-alquiloC₁₋₆, preferentemente alquiloC₁₋₃-Y-alquiloC₁₋₃, mediante lo cual se forma un

anillo.

En determinadas realizaciones preferidas, L es C=O, Q está ausente, y R¹¹ se selecciona de entre (R¹²O)(R¹³O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-, (R¹⁴)₂NalquiloC₁₋₈, (R¹⁴)₃N⁺(CH₂)_n- y heterociclilo-M-. En determinadas realizaciones, R¹¹ es -alquiloC₁₋₈N(R¹⁴)₂ o -alquiloC₁₋₈N⁺(R¹⁴)₃, donde R¹⁴ es alquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones adicionales, R¹¹ es heterocicliloM-, donde heterociclilo se selecciona de entre morfolino, piperidino, piperazino y pirrolidino.

En determinadas realizaciones, L es C=O, R¹⁰ es alquiloC₁₋₆, Q se selecciona de entre O y NH, y R¹¹ se selecciona de entre alquiloC₁₋₆, cicloalquilo-M, aralquiloC₁₋₆ y heteroaralquiloC₁₋₆. En otras realizaciones, L es C=O, R¹⁰ es alquiloC₁₋₆, Q se selecciona de entre O y NH, y R¹¹ es alquiloC₁₋₆, donde alquiloC₁₋₆ se selecciona de entre metilo, etilo e isopropilo. En otras realizaciones, L es C=O, R¹⁰ es alquiloC₁₋₆, Q se selecciona de entre O y NH, y R¹¹ es aralquiloC₁₋₆, donde aralquilo es fenilmetilo. En otras realizaciones, L es C=O, R¹⁰ es alquiloC₁₋₆, Q se selecciona de entre O y NH, y R¹¹ es heteroaralquiloC₁₋₆, donde heteroaralquilo es (4-piridil)metilo.

En determinadas realizaciones, L está ausente o es C=O, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquiloC₁₋₆-Y-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆-ZA-alquiloC₁₋₆ o alquiloC₁₋₆-A, mediante lo cual se forma un anillo. En determinadas realizaciones preferidas, L es C=O, Q e Y están ausentes, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquiloC₁₋₃-Y-alquiloC₁₋₃. En otra realización preferida, L y Q están ausentes, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquiloC₁₋₃-Y-alquiloC₁₋₃. En otra realización preferida, L es C=O, Q está ausente, Y se selecciona de entre NH y N-alquiloC₁₋₆, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquiloC₁₋₃-Y-alquiloC₁₋₃. En otra realización preferida, L es C=O, Y está ausente, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquiloC₁₋₃-Y-alquiloC₁₋₃. En otra realización preferida, L y A son C=O, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquiloC₁₋₂-ZA-alquiloC₁₋₂. En otra realización preferida, L y A son C=O, y R¹⁰ y R¹¹ juntos son alquiloC₂₋₃-A.

En determinadas realizaciones, R¹⁶ es (R¹⁷O)(R¹⁸O)P(=O)W-. En determinadas realizaciones, D, V, K y W están ausentes. En otras realizaciones, V y K están ausentes, D es alquiloC₁₋₈, y W es O. En otras realizaciones, D es alquiloC₁₋₈, K es C=O, y V y W son O.

En determinadas realizaciones, R¹⁶ es R¹⁷GB-. En realizaciones preferidas, B es C=O, G es O, D es alquiloC₁₋₈, V es O y K es C=O.

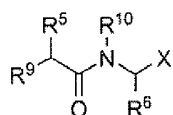
En determinadas realizaciones, R¹⁶ es heterociclilo-. En realizaciones preferidas, D es alquiloC₁₋₈. En determinadas realizaciones, V es O, K es C=O, y heterociclilo es oxodioxolenilo. En otras realizaciones, V está ausente, K está ausente o es C=O, y heterociclilo es N(R²⁰)(R²¹), donde R²⁰ y R²¹ juntos son J-T-J, J-WB-J o B-J-T-J, T está ausente o se selecciona de entre O, NR¹⁷, S, SO, SO₂, CHOR¹⁹, CHCO₂R¹⁷, C=O, CF₂ y CHF, y J está ausente o es alquiloC₁₋₃.

En determinadas realizaciones, R¹⁶ es (R¹⁹)₂N- o (R¹⁹)₃N⁺-, y preferentemente V está ausente. En realizaciones preferidas, D es alquiloC₁₋₈ y K está ausente o es C=O. En determinadas realizaciones, cuando V está ausente y R¹⁶ es (R¹⁹)₂N-, D está ausente, K está ausente o es C=O, preferentemente K es C=O.

En determinadas realizaciones, R¹⁶ es R¹⁹SO₂GBG-. En determinadas realizaciones preferidas, B es C=O, D, V, y K están ausentes, y G es NH o NalquiloC₁₋₆.

En determinadas realizaciones, R¹⁶ es R¹⁷GBalquiloC₁₋₈-. En realizaciones preferidas, B es C=O, G es O y el resto alquiloC₁₋₈ está opcionalmente sustituido con OH, alquiloC₁₋₈ (opcionalmente sustituido con halógeno, preferentemente flúor), alquiloC₁₋₈ W, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo y aralquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones, el resto alquiloC₁₋₈ es un alquiloC₁ no sustituido, mono o disustituido.

En determinadas realizaciones, la cadena de aminoácidos tiene una estructura de fórmula (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos



(VIII)



(IX)

55 donde

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

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

- 5 X es COOH o una forma activada de este, preferentemente X es COOH, COCl o CON(Me)(OMe), más preferentemente X es COOH o COCl;

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

Z está ausente o es alquiloC₁₋₆;

- 10 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno de forma independiente de entre alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, arilo y aralquiloC₁₋₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más de amida, amina, ácido carboxílico (o una sal de este), éster (lo que incluye éster de alquiloC₁₋₆, éster de alquiloC₁₋₅ y éster de arilo), tiol o sustituyentes de tioéter;

R⁹ es N(R¹⁰)L-Z-R¹¹;

R¹⁰ se selecciona de entre hidrógeno, OH, aralquiloC₁₋₆-Y- y alquiloC₁₋₆-Y-, preferentemente hidrógeno;

- 15 R¹¹ se selecciona de entre hidrógeno, OR¹², alquenoC₁₋₆, Ar-Y-, carbociclilo y heterociclilo, y

R¹² se selecciona de entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆ y aralquiloC₁₋₆, preferentemente hidrógeno.

En determinadas realizaciones, L se selecciona de entre C=O, C=S y SO₂, preferentemente SO₂ o C=O.

- 20 En determinadas realizaciones, R¹⁰ se selecciona de entre hidrógeno, OH, aralquiloC₁₋₆ y alquiloC₁₋₆, preferentemente hidrógeno.

En determinadas realizaciones, R¹¹ se selecciona de entre hidrógeno, alquenoC₁₋₆, Ar-Y-, carbociclilo y heterociclilo.

- 25 En determinadas realizaciones, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno de forma independiente de entre alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆ y aralquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones preferidas, R⁵ es alquiloC₁₋₆ y R⁶ es aralquiloC₁₋₆. En realizaciones más preferidas, R⁵ es isobutilo y R⁶ es fenilmetilo.

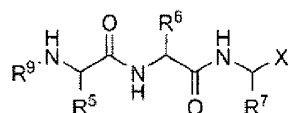
- 30 En determinadas realizaciones, R¹⁰ es hidrógeno, L es C=O o SO₂, R¹¹ es Ar-Y- y cada Ar se selecciona de forma independiente de entre fenilo, indolilo, benzofuranilo, naftilo, quinolinilo, quinolonilo, tienilo, piridilo, pirazilo y similares. En determinadas realizaciones, Ar se puede sustituir con Ar-Q-, donde Q se selecciona de un enlace directo, -O- y alquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones adicionales, donde Z es alquiloC₁₋₆, Z puede estar sustituido, preferentemente con Ar, p. ej., fenilo.

- 35 En determinadas realizaciones, R¹⁰ es hidrógeno, Z está ausente, L es C=O o SO₂, y R¹¹ se selecciona de entre Ar-Y y heterociclilo. En determinadas realizaciones preferidas, el heterociclilo se selecciona de entre cromonilo, cromanilo, morfolino y piperidinilo. En determinadas realizaciones adicionales, Ar se selecciona de entre fenilo, indolilo, benzofuranilo, naftilo, quinolinilo, quinolonilo, tienilo, piridilo, pirazilo y similares.

- 40 En determinadas realizaciones, R¹⁰ es hidrógeno, L es C=O o SO₂, Z está ausente, y R¹¹ es alquenoC₁₋₆, donde alquenoC₁₋₆ 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.

- 45 En determinadas realizaciones, R¹² se selecciona de entre hidrógeno y alquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones preferidas, R¹² se selecciona de entre hidrógeno y metilo. En realizaciones más preferidas, R¹² es hidrógeno.

En determinadas realizaciones preferidas, la cadena de aminoácidos tiene una estructura de fórmula (X)



(X)

50

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

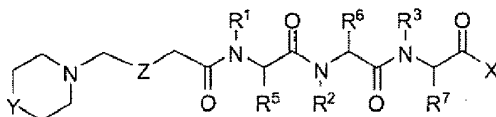
R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan de forma independiente de entre alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, arilo y aralquiloC₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre amida,

- 55 amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, éster de carboxilo, tiol y tioéter,

preferentemente R^6 es alquilo C_{1-6} , y R^5 y R^7 son aralquilo C_{1-6} , más preferentemente, R^6 es isobutilo, R^5 es 2-feniletilo, y R^7 es fenilmetilo;

R^9 es otra cadena 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} , preferentemente R^9 es acilo C_{1-6} , más preferentemente R^9 es acetilo.

En determinadas realizaciones preferidas, la cadena de aminoácidos tiene una estructura de fórmula (XI) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta,



(XI)

10

donde

L está ausente o se selecciona de entre $-CO_2$ o $-C(=S)O$;

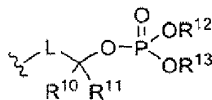
15 X es $COOH$ o una forma activada de este, preferentemente X es $COOH$, $COCl$ o $CON(Me)(OMe)$, más preferentemente X es $COOH$ o $COCl$;

Y es NH , N-alquilo, O o $C(R^9)_2$, preferentemente N-alquilo, O o $C(R^9)_2$;

Z es O o $C(R^9)_2$, preferentemente $C(R^9)_2$;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan de forma independiente de entre hidrógeno y un grupo de fórmula (XII), preferentemente

20 R^1 , R^2 y R^3 son todos iguales, más preferentemente R^1 , R^2 y R^3 son todos hidrógeno;



(XII)

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

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

R^{12} y R^{13} se seleccionan de forma independiente de entre hidrógeno, un catión metálico, alquilo C_{1-6} y aralquilo C_{1-6} , o
 R^{12} y R^{13} juntos representan alquilo C_{1-6} , mediante lo cual se forma un anillo;

m es un número entero de 0 a 2, y

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

En determinadas realizaciones, X es O, y R^1 , R^2 y R^3 son todos iguales, preferentemente R^1 , R^2 y R^3 son todos
hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan de forma independiente de entre alquilo C_{1-6} ,
hidroxialquilo C_{1-6} y aralquilo C_{1-6} , más preferentemente, R^6 es alquilo C_{1-6} y R^5 y R^7 son de forma independiente

40 aralquilo C_{1-6} .

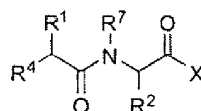
En determinadas realizaciones preferidas, R^1 , R^2 y R^3 son todos hidrógeno, R^6 y R^8 son ambos isobutilo, R^5 es
feniletilo y R^7 es fenilmetilo.

45 En determinadas realizaciones, R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan de forma independiente de entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} ,
hidroxialquilo C_{1-6} , alcóxialquilo C_{1-6} , arilo y aralquilo C_{1-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un
grupo seleccionado de entre alquilo, amida, amina, ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de
estos, éster de carboxilo, tiol y tioéter. En determinadas realizaciones, al menos uno de R^5 y R^7 es aralquilo C_{1-6}
sustituido con alquilo, más preferentemente, sustituido con perhaloalquilo. En determinadas realizaciones, R^7 es

aralquiloC₁₋₆ sustituido con trifluorometilo.

En determinadas realizaciones, Y se selecciona de entre N-alquilo, O y CH₂. En determinadas realizaciones, Z es CH₂, y m y n son ambos 0. En determinadas realizaciones alternativas, Z es CH₂, m es 0, y n es 2 o 3. En otras realizaciones alternativas, Z es O, m es 1, y n es 2.

En determinadas realizaciones preferidas, la cadena de aminoácidos tiene una estructura de fórmula (XIII)



(XIII)

10

donde

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

15 cada A se selecciona de forma independiente de C=O, C=S y SO₂, preferentemente C=O, o

A es opcionalmente un enlace covalente cuando está contiguo a una aparición de Z;

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

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

M está ausente o es alquiloC₁₋₁₂, preferentemente alquiloC₁₋₈;

20 Q está ausente o se selecciona de entre O, NH y N-alquiloC₁₋₆;

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

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

cada Z se selecciona de forma independiente de O, S, NH y N-alquiloC₁₋₆, preferentemente O, o

25 Z es opcionalmente un enlace covalente cuando está contiguo a una aparición de A;

R¹ se selecciona de entre H, -alquiloC₁₋₆-B, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, arilo y aralquiloC₁₋₆;

R² se selecciona de entre arilo, aralquiloC₁₋₆, heteroarilo y heteroaralquiloC₁₋₆;

R⁴ es N(R⁵)L-Q-R⁶;

R⁵ se selecciona de entre hidrógeno, OH, aralquiloC₁₋₆ y alquiloC₁₋₆, preferentemente hidrógeno;

30 R⁶ se selecciona de entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₁₋₆, alquinoC₁₋₆, Ar-Y-, carbociclilo, heterociclilo, un grupo protector de extremo N, arilo, aralquiloC₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquiloC₁₋₆, R¹¹ZAZ-alquiloC₁₋₈-, R¹⁴Z-alquiloC₁₋₈-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)-O-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, R¹¹ZAZ-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, heterocicliloMZAZ-alquiloC₁₋₈-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)-O-alquiloC₁₋₈-, (R¹³)₂N-alquiloC₁₋₁₂-, (R¹³)₃N⁺-alquiloC₁₋₁₂-, heterocicliloM-, carbocicliloM-, R¹⁴SO₂alquiloC₁₋₈- y R¹⁴SO₂NH; preferentemente un grupo de terminación N, más

35 preferentemente t-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo; o

R⁵ y R⁶ juntos son alquiloC₁₋₆-Y-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆-ZAZ-alquiloC₁₋₆, ZAZ-alquiloC₁₋₆-ZAZ-alquiloC₁₋₆, ZAZ-alquiloC₁₋₆-ZAZ o alquiloC₁₋₆-A, mediante lo cual se forma un anillo;

R⁷ se selecciona de entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆ y aralquiloC₁₋₆, preferentemente hidrógeno;

R⁹ se selecciona de entre hidrógeno, OH y alquiloC₁₋₆, preferentemente alquiloC₁₋₆; y

40 R¹⁰ es un grupo protector de extremo N;

R¹¹ y R¹² se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, catión metálico, alquiloC₁₋₆, alquenoC₁₋₆, alquinoC₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquiloC₁₋₆ y heteroaralquiloC₁₋₆, preferentemente de entre hidrógeno, catión metálico y alquiloC₁₋₆, o R¹¹ y R¹² juntos son alquiloC₁₋₆, mediante lo cual se forma un anillo;

cada R¹³ se selecciona de forma independiente de entre hidrógeno y alquiloC₁₋₆, preferentemente alquiloC₁₋₆; y

45 R¹⁴ se selecciona de forma independiente de entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₁₋₆, alquinoC₁₋₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquiloC₁₋₆ y heteroaralquiloC₁₋₆;

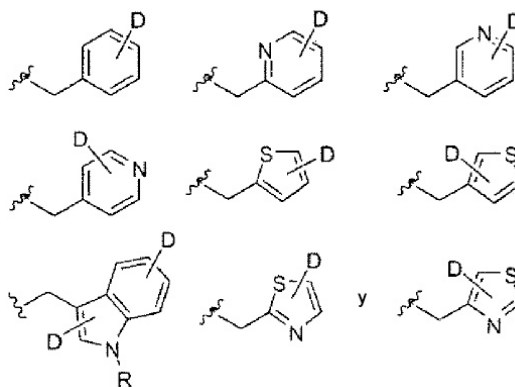
con la condición de que en cualquier aparición de la secuencia ZAZ, al menos un miembro de la secuencia debe ser diferente de un enlace covalente.

50 En determinadas realizaciones, R¹ se selecciona de entre -alquiloC₁₋₆-B y aralquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones, R¹ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, amida, amina, ácido carboxílico (o una sal de este), éster (lo que incluye éster de alquiloC₁₋₆, éster de alquiloC₁₋₅ y éster de arilo), tiol o tioéter. En determinadas realizaciones preferidas, R¹ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre ácido carboxílico y éster. En determinadas realizaciones, R¹ se selecciona de entre metilo,

55 etilo, isopropilo, carboximetilo y bencilo. En determinadas realizaciones, R¹ es -alquiloC₁₋₆-B y aralquiloC₁₋₆. En

determinadas realizaciones preferidas, B está ausente.

- En determinadas realizaciones, R^2 se selecciona de entre aralquilo C_{1-6} y heteroaralquilo C_{1-6} . En determinadas realizaciones, R^2 se selecciona de entre alquilo C_{1-6} -fenilo, alquilo C_{1-6} -indolilo, alquilo C_{1-6} -tienilo, alquilo C_{1-6} -tiazolilo y alquilo C_{1-6} -isotiazolilo, donde el resto alquilo puede contener seis, cinco, cuatro, tres, dos o un átomo de carbono, preferentemente uno o dos. En determinadas realizaciones, R^2 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre hidroxí, halógeno, amida, amina, ácido carboxílico (o una sal de este), éster (lo que incluye éster de alquilo C_{1-6} , éster de alquilo C_{1-5} y éster de arilo), tiol o tioéter. En determinadas realizaciones preferidas, R^2 está sustituido con un sustituyente seleccionado de entre alquilo, trihaloalquilo, alcoxi, hidroxí o ciano. En determinadas realizaciones, R^2 se selecciona de entre alquilo C_{1-6} -fenilo y alquilo C_{1-6} -indolilo. En determinadas realizaciones preferidas, R^2 se selecciona de entre



- 15 $R = H$ o cualquier grupo protector adecuado

donde D se selecciona de entre H, OMe, OBu^1 , OH, CN, CF_3 y CH_3 . En determinadas realizaciones, D se selecciona de entre H, OMe, OH, CN, CF_3 y CH_3 .

- 20 En determinadas realizaciones preferidas, donde D está unido a un anillo de seis miembros, D está unido en la posición 4 con respecto al punto de unión, excluyendo preferentemente las realizaciones donde la posición 4 del anillo está ocupada por el nitrógeno de un anillo de piridina.

- En determinadas realizaciones, R^5 es hidrógeno, L es $C=O$ o SO_2 , R^6 es Ar-Y- y cada Ar se selecciona de forma independiente de entre fenilo, indolilo, benzofuranilo, naftilo, quinolinilo, quinolonilo, tienilo, piridilo, pirazilo y similares. En determinadas realizaciones, Ar se puede sustituir con Ar-E-, donde E se selecciona de un enlace directo, -O- y alquilo C_{1-6} . En determinadas realizaciones adicionales, donde Q es alquilo C_{1-6} , Q puede estar sustituido, preferentemente con Ar, p. ej., fenilo.

- 30 En determinadas realizaciones, R^5 es hidrógeno, Q está ausente, L es $C=O$ o SO_2 , y R^6 se selecciona de entre Ar-Y y heterociclilo. En determinadas realizaciones preferidas, el heterociclilo se selecciona de entre cromonilo, cromanilo, morfolino y piperidinilo. En determinadas realizaciones adicionales, Ar se selecciona de entre fenilo, indolilo, benzofuranilo, naftilo, quinolinilo, quinolonilo, tienilo, piridilo, pirazilo y similares.

- 35 En determinadas realizaciones, R^5 es hidrógeno, L es $C=O$ o SO_2 , Q está ausente, y R^6 es alqueno C_{1-6} , donde alqueno C_{1-6} 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 determinadas realizaciones, L y Q están ausentes y R^6 se selecciona de entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , alquino C_{1-6} , aralquilo C_{1-6} y heteroaralquilo C_{1-6} . En determinadas realizaciones, R^5 es alquilo C_{1-6} y R^6 se selecciona de entre butilo, alilo, propargilo, fenilmetilo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.

- En otras realizaciones, L es SO_2 , Q está ausente y R^6 se selecciona de entre alquilo C_{1-6} y arilo. En determinadas realizaciones, R^6 se selecciona de entre metilo y fenilo.

- 45 En determinadas realizaciones, L es $C=O$ y R^6 se selecciona de entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , alquino C_{1-6} , arilo,

aralquiloC₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquiloC₁₋₆, R¹¹ZA-alquiloC₁₋₈₋, R¹⁴Z-alquiloC₁₋₈₋, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈₋, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquiloC_{1-8-ZAZ}-alquiloC₁₋₈₋, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquiloC_{1-8-Z}-alquiloC₁₋₈₋, R¹¹ZA-alquiloC_{1-8-ZAZ}-alquiloC₁₋₈₋, heterocicliloMZA-alquiloC₁₋₈₋, (R¹³)₂N-alquiloC₁₋₈₋, (R¹³)₃N⁺-alquiloC₁₋₈₋, heterocicliloM-, carbocicliloM-, R¹⁴SO₂alquiloC₁₋₈₋ y R¹⁴SO₂NH-, donde cada aparición de Z y A es de forma independiente diferente de un enlace covalente. En determinadas realizaciones, L es C=O, Q está ausente y R⁶ es H.

En determinadas realizaciones, R⁵ es alquiloC₁₋₆, R⁶ es alquiloC₁₋₆, Q está ausente y L es C=O. En determinadas realizaciones, R⁶ es etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 2-(metilsulfonil)etilo.

10 En otras realizaciones, L es C=O, Q está ausente y R⁶ es aralquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones, R⁶ se selecciona de entre 2-feniletilo, fenilmetilo, (4-metoxifenil)metilo, (4-clorofenil)metilo y (4-fluorofenil)metilo.

En otras realizaciones, L es C=O, Q está ausente, R⁵ es alquiloC₁₋₆ y R⁶ es arilo. En determinadas realizaciones, R⁶ es fenilo sustituido o no sustituido.

15 En determinadas realizaciones, L es C=O, Q está ausente y R⁶ se selecciona de entre heteroarilo y heteroaralquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones, R⁶ es heteroarilo seleccionado de entre pirrol, furano, tiofeno, imidazol, isoxazol, oxazol, oxadiazol, tiazol, tiadiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina. En determinadas realizaciones alternativas, R⁶ es heteroaralquiloC₁₋₆ seleccionado de entre pirrolilmetilo, furanilmetilo, tienilmetilo, imidazolilmetilo, isoxazolilmetilo, oxazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, tiazololilmetilo, tiadiazolilmetilo, triazolilmetilo, pirazolilmetilo, piridilmetilo, pirazinilmetilo, piridazinilmetilo y pirimidinilmetilo.

En determinadas realizaciones, L es C=O, Q está ausente o es O, y R⁶ es carbocicliloM-, donde M es alquiloC₀₋₁. En determinadas realizaciones, R⁶ es ciclopropilo o ciclohexilo.

25 En determinadas realizaciones, L y A son C=O, Q está ausente, Z es O, M es alquiloC₁₋₈, preferentemente metileno, y R⁶ se selecciona de entre R¹¹ZA-alquiloC₁₋₈₋, R¹⁴Z-alquiloC₁₋₈₋, R¹¹ZA-alquiloC_{1-8-ZAZ}-alquiloC₁₋₈₋, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquiloC_{1-8-ZAZ}-alquiloC₁₋₈₋, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquiloC_{1-8-Z}-alquiloC₁₋₈₋, y heterocicliloMZA-alquiloC₁₋₈₋, donde cada aparición de A es de forma independiente diferente de un enlace covalente. En determinadas realizaciones, R⁶ es heterocicliloMZA-alquiloC₁₋₈₋ donde heterociclilo es oxidioxolenilo sustituido o no sustituido o N(R¹⁶)(R¹⁷), donde R¹⁶ y R¹⁷ juntos son alquiloC_{1-6-Y}-alquiloC₁₋₆, preferentemente alquiloC_{1-3-Y}-alquiloC₁₋₃, mediante lo cual se forma un anillo.

35 En determinadas realizaciones preferidas, L es C=O, Q está ausente, M es alquiloC₁₋₆, y R⁶ se selecciona de entre (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈₋, (R¹³)₂NalquiloC₁₋₈₋, (R¹³)₃N⁺alquiloC₁₋₈₋ y heterocicliloM-. En determinadas realizaciones, R⁶ es (R¹³)₂NalquiloC₁₋₈₋ o (R¹³)₃N⁺alquiloC₁₋₈₋, donde R¹³ es alquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones adicionales, R⁶ es heterocicliloM-, donde heterociclilo se selecciona de entre morfolino, piperidino, piperazino y pirrolidino.

40 En determinadas realizaciones, L es C=O, R⁵ es alquiloC₁₋₆, Q se selecciona de entre O y NH, y R⁶ se selecciona de entre alquiloC₁₋₆, cicloalquiloM-, aralquiloC₁₋₆ y heteroaralquiloC₁₋₆. En otras realizaciones, L es C=O, R⁵ es alquiloC₁₋₆, Q se selecciona de entre O y NH, y R⁶ es alquiloC₁₋₆, donde alquiloC₁₋₆ se selecciona de entre metilo, etilo e isopropilo. En otras realizaciones, L es C=O, R⁵ es alquiloC₁₋₆, Q se selecciona de entre O y NH, y R⁶ es aralquiloC₁₋₆, donde aralquilo es fenilmetilo. En otras realizaciones, L es C=O, R⁵ es alquiloC₁₋₆, Q se selecciona de entre O y NH, y R⁶ es heteroaralquiloC₁₋₆, donde heteroaralquilo es (4-piridil)metilo.

En determinadas realizaciones, L está ausente o es C=O, y R⁵ y R⁶ juntos son alquiloC_{1-6-Y}-alquiloC₁₋₆, alquiloC_{1-6-ZA}-alquiloC₁₋₆ o alquiloC_{1-6-A}, donde cada aparición de Z y A son de forma independiente diferentes de un enlace covalente, mediante lo cual se forma un anillo. En determinadas realizaciones preferidas, L es C=O, Q e Y están ausentes, y R⁵ y R⁶ juntos son alquiloC_{1-3-Y}-alquiloC₁₋₃. En otra realización preferida, L y Q están ausentes, y R⁵ y R⁶ juntos son alquiloC_{10-Y}-alquiloC₁₋₃. En otra realización preferida, L es C=O, Q está ausente, Y se selecciona de entre NH y N-alquiloC₁₋₆, y R⁵ y R⁶ juntos son alquiloC_{1-3-Y}-alquiloC₁₋₃. En otra realización preferida, L es C=O, Y está ausente, y R³ y R⁶ juntos son alquiloC_{1-3-Y}-alquiloC₁₋₃. En otra realización preferida, L y A son C=O, y R⁵ y R⁶ juntos son alquiloC_{1-2-ZA}-alquiloC₁₋₂. En otra realización preferida, L y A son C=O, y R⁵ y R⁶ juntos son alquiloC_{2-3-A}.

55 En determinadas realizaciones, R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y alquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones preferidas, R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y metilo. En realizaciones más preferidas, R⁷ es hidrógeno.

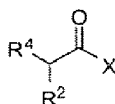
En determinadas realizaciones, R² y R³ son cada uno de forma independiente aralquiloC₁₋₆, y R¹ se selecciona de entre alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, arilo y aralquiloC₁₋₆, cualquiera de los cuales está

60

opcionalmente sustituido con uno o más de amida, amina, ácido carboxílico (o una sal de este), éster (lo que incluye éster de alquilo_{C1-6}, éster de alquilo_{C1-5} y éster de arilo), tiol o sustituyentes de tioéter.

En determinadas realizaciones preferidas, la cadena de aminoácidos tiene una estructura de fórmula (XIV)

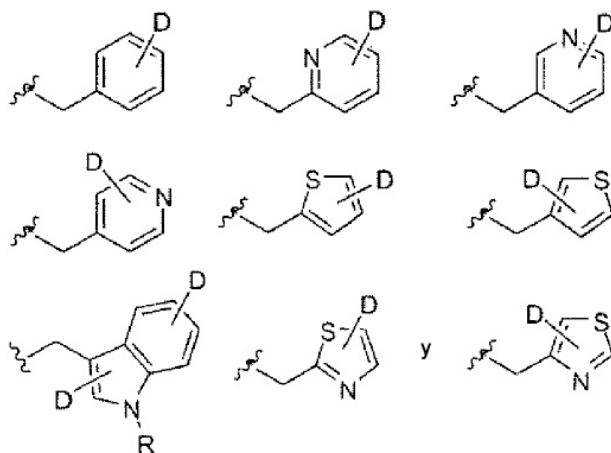
5



(XIV)

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

- 10 cada A se selecciona de forma independiente de C=O, C=S y SO₂, preferentemente C=O, o A es opcionalmente un enlace covalente cuando está contiguo a una aparición de Z;
L está ausente o se selecciona de entre C=O, C=S y SO₂, preferentemente SO₂ o C=O;
M está ausente o es alquilo_{C1-12}, preferentemente alquilo_{C1-8};
Q está ausente o se selecciona de entre O, NH y N-alquilo_{C1-6};
- 15 X es COOH o una forma activada de este, preferentemente X es COOH, COCl o CON(Me)(OMe), más preferentemente X es COOH o COCl;
Y está ausente o se selecciona de entre C=O y SO₂;
cada Z se selecciona de forma independiente de O, S, NH y N-alquilo_{C1-6}, preferentemente O, o Z es opcionalmente un enlace covalente cuando está contiguo a una aparición de A;
- 20 R² se selecciona de entre arilo, aralquilo_{C1-6}, heteroarilo y heteroaralquilo_{C1-6};
R⁴ es N(R⁵)L-Q-R⁶;
R⁵ se selecciona de entre hidrógeno, OH, aralquilo_{C1-6} y alquilo_{C1-6}, preferentemente hidrógeno;
R⁶ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo_{C1-6}, alqueno_{C1-6}, alquino_{C1-6}, Ar-Y-, carbociclilo, heterociclilo, un grupo protector de extremo N, arilo, aralquilo_{C1-6}, heteroarilo, heteroaralquilo_{C1-6}, R¹¹ZAZ-alquilo_{C1-8}-, R¹⁴Z-alquilo_{C1-8}-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquilo_{C1-8}-ZAZ-alquilo_{C1-8}-, R¹¹ZAZ-alquilo_{C1-8}-ZAZ-alquilo_{C1-8}-, heterocicliloMZAZ-alquilo_{C1-8}-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquilo_{C1-8}-, (R¹³)₂N-alquilo_{C1-12}-, (R¹³)₃N⁺-alquilo_{C1-12}-, heterocicliloM-, carbocicliloM-, R¹⁴SO₂alquilo_{C1-8}- y R¹⁴SO₂NH; preferentemente un grupo de terminación N, más preferentemente t-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo; o
R⁵ y R⁶ juntos son alquilo_{C1-6}-Y-alquilo_{C1-6}, alquilo_{C1-6}-ZAZ-alquilo_{C1-6}, ZAZ-alquilo_{C1-6}-ZAZ-alquilo_{C1-6}, ZAZ-alquilo_{C1-6}-ZAZ o alquilo_{C1-6}-A, mediante lo cual se forma un anillo;
- 30 R⁹ se selecciona de entre hidrógeno, OH y alquilo_{C1-6}, preferentemente alquilo_{C1-6}; y
R¹⁰ es un grupo protector de extremo N;
R¹¹ y R¹² se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, catión metálico, alquilo_{C1-6}, alqueno_{C1-6}, alquino_{C1-6}, arilo, heteroarilo, aralquilo_{C1-6} y heteroaralquilo_{C1-6}, preferentemente de entre hidrógeno, catión metálico y alquilo_{C1-6}, o R¹¹ y R¹² juntos son alquilo_{C1-6}, mediante lo cual se forma un anillo;
- 35 cada R¹³ se selecciona de forma independiente de entre hidrógeno y alquilo_{C1-6}, preferentemente alquilo_{C1-6}; y
R¹⁴ se selecciona de forma independiente de entre hidrógeno, alquilo_{C1-6}, alqueno_{C1-6}, alquino_{C1-6}, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo_{C1-6} y heteroaralquilo_{C1-6};
- R¹⁵ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo_{C1-6}, hidroxialquilo_{C1-6}, alcoxi_{C1-6}, -C(O)Oalquilo_{C1-6}, -C(O)NHalquilo_{C1-6} y aralquilo_{C1-6}, preferentemente alquilo_{C1-8} y hidroxialquilo_{C1-6}, más preferentemente, metilo, etilo, hidroximetilo y 2-hidroxietilo;
- 40 con la condición de que en cualquier aparición de la secuencia ZAZ, al menos un miembro de la secuencia debe ser diferente de un enlace covalente.
- 45 En determinadas realizaciones, R² se selecciona de entre aralquilo_{C1-6} y heteroaralquilo_{C1-6}. En determinadas realizaciones, R² se selecciona de entre alquilo_{C1-6}-fenilo, alquilo_{C1-6}-indolilo, alquilo_{C1-6}-tienilo, alquilo_{C1-6}-tiazolilo y alquilo_{C1-6}-isotiazolilo, donde el resto alquilo puede contener seis, cinco, cuatro, tres, dos o un átomo de carbono, preferentemente uno o dos. En determinadas realizaciones, R² está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre hidrógeno, halógeno, amida, amina, ácido carboxílico (o una sal de este), éster (lo que incluye éster de alquilo_{C1-6}, éster de alquilo_{C1-8} y éster de arilo), tiol o tioéter. En determinadas realizaciones preferidas, R² está sustituido con un sustituyente seleccionado de entre alquilo, trihaloalquilo, alcoxi, hidroxilo o ciano. En determinadas realizaciones, R² se selecciona de entre alquilo_{C1-6}-fenilo y alquilo_{C1-6}-indolilo. En determinadas realizaciones preferidas, R² se selecciona de entre
- 50



R = H o cualquier grupo protector adecuado

5 donde D se selecciona de entre H, OMe, OBU¹, OH, CN, CF₃ y CH₃. En determinadas realizaciones, D se selecciona de entre H, OMe, OH, CN, CF₃ y CH₃.

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

En determinadas realizaciones, R⁵ es hidrógeno, L es C=O o SO₂, R⁶ es Ar-Y- y cada Ar se selecciona de forma independiente de entre fenilo, indolilo, benzofuranilo, naftilo, quinolinilo, quinolonilo, tienilo, piridilo, pirazilo y similares. En determinadas realizaciones, Ar se puede sustituir con Ar-E-, donde E se selecciona de un enlace directo, -O- y alquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones adicionales, donde Q es alquiloC₁₋₆, Q puede estar sustituido, preferentemente con Ar, p. ej., fenilo.

En determinadas realizaciones, R⁵ es hidrógeno, Q está ausente, L es C=O o SO₂, y R⁶ se selecciona de entre Ar-Y y heterociclilo. En determinadas realizaciones preferidas, el heterociclilo se selecciona de entre cromonilo, cromanilo, morfolino y piperidinilo. En determinadas realizaciones adicionales, Ar se selecciona de entre fenilo, indolilo, benzofuranilo, naftilo, quinolinilo, quinolonilo, tienilo, piridilo, pirazilo y similares.

En determinadas realizaciones, R⁵ es hidrógeno, L es C=O o SO₂, Q está ausente, y R⁶ es alquenoC₁₋₆, donde alquenoC₁₋₆ 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 determinadas realizaciones, L y Q están ausentes y R⁶ se selecciona de entre alquiloC₁₋₆, alquenoC₁₋₆, alquinoC₁₋₆, aralquiloC₁₋₆ y heteroaralquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones, R⁵ es alquiloC₁₋₆ y R⁶ se selecciona de entre butilo, alilo, propargilo, fenilmetilo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.

En otras realizaciones, L es SO₂, Q está ausente y R⁶ se selecciona de entre alquiloC₁₋₆ y arilo. En determinadas realizaciones, R⁶ se selecciona de entre metilo y fenilo.

En determinadas realizaciones, L es C=O y R⁶ se selecciona de entre alquiloC₁₋₆, alquenoC₁₋₆, alquinoC₁₋₆, arilo, aralquiloC₁₋₆, heteroarilo, heteroaralquiloC₁₋₆, R¹¹ZA-alquiloC₁₋₈-, R¹⁴Z-alquiloC₁₋₈-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-Z-alquiloC₁₋₈-, R¹¹ZA-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, heterocicliloMZA-alquiloC₁₋₈-, (R¹³)₂N-alquiloC₁₋₈-, (R¹³)₃N⁺-alquiloC₁₋₈-, heterocicliloM-, carbocicliloM-, R¹⁴SO₂alquiloC₁₋₈- y R¹⁴SO₂NH-, donde cada aparición de Z y A es de forma independiente diferente de un enlace covalente. En determinadas realizaciones, L es C=O, Q está ausente y R⁶ es H.

En determinadas realizaciones, R⁵ es alquiloC₁₋₆, R⁶ es alquiloC₁₋₆, Q está ausente y L es C=O. En determinadas realizaciones, R⁶ es etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 2-(metilsulfonil)etilo.

En otras realizaciones, L es C=O, Q está ausente y R⁶ es aralquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones, R⁶ se selecciona de entre 2-feniletilo, fenilmetilo, (4-metoxifenil)metilo, (4-clorofenil)metilo y (4-fluorofenil)metilo.

En otras realizaciones, L es C=O, Q está ausente, R⁵ es alquiloC₁₋₆ y R⁶ es arilo. En determinadas realizaciones, R⁵ es fenilo sustituido o no sustituido.

En determinadas realizaciones, L es C=O, Q está ausente y R⁶ se selecciona de entre heteroarilo y heteroaralquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones, R⁶ es heteroarilo seleccionado de entre pirrol, furano, tiofeno, imidazol, isoxazol, oxazol, oxadiazol, tiazol, tiadiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina. En determinadas realizaciones alternativas, R⁶ es heteroaralquiloC₁₋₆ seleccionado de entre pirrolilmetilo, furanilmetilo, tienilmetilo, imidazolilmetilo, isoxazolilmetilo, oxazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, triazolilmetilo, pirazolilmetilo, piridilmetilo, pirazinilmetilo, piridazinilmetilo y pirimidinilmetilo.

En determinadas realizaciones, L es C=O, Q está ausente o es O, y R⁶ es carbocicliM-, donde M es alquiloC₀₋₁. En determinadas realizaciones, R⁶ es ciclopropilo o ciclohexilo.

En determinadas realizaciones, L y A son C=O, Q está ausente, Z es O, M es alquiloC₁₋₈, preferentemente metileno, y R⁶ se selecciona de entre R¹¹ZA-alquiloC₁₋₈-, R¹⁴Z-alquiloC₁₋₈-, R¹¹ZA-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-ZAZ-alquiloC₁₋₈-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-Z-alquiloC₁₋₈-, y heterocicliMZA-alquiloC₁₋₈-, donde cada aparición de A es de forma independiente diferente de un enlace covalente. En determinadas realizaciones, R⁶ es heterocicliMZA-alquiloC₁₋₈- donde heterocicliM es oxodioxolenilo sustituido o no sustituido o N(R¹⁶)(R¹⁷), donde R¹⁶ y R¹⁷ juntos son alquiloC₁₋₆-Y-alquiloC₁₋₆, preferentemente alquiloC₁₋₃-Y-alquiloC₁₋₃, mediante lo cual se forma un anillo.

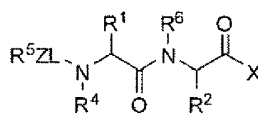
En determinadas realizaciones preferidas, L es C=O, Q está ausente, M es alquiloC₁₋₈, y R⁶ se selecciona de entre (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-alquiloC₁₋₈-, (R¹³)₂NalquiloC₁₋₈-, (R¹³)₃N⁺alquiloC₁₋₈- y heterocicliM-. En determinadas realizaciones, R⁶ es (R¹³)₂NalquiloC₁₋₈ o (R¹³)₃N⁺alquiloC₁₋₈-, donde R¹³ es alquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones adicionales, R⁶ es heterocicliM-, donde heterocicliM se selecciona de entre morfolino, piperidino, piperazino y pirrolidino.

En determinadas realizaciones, L es C=O, R⁵ es alquiloC₁₋₆, Q se selecciona de entre O y NH, y R⁶ se selecciona de entre alquiloC₁₋₆, cicloalquilo-M, aralquiloC₁₋₆ y heteroaralquiloC₁₋₆. En otras realizaciones, L es C=O, R⁵ es alquiloC₁₋₆, Q se selecciona de entre O y NH, y R⁶ es alquiloC₁₋₆, donde alquiloC₁₋₆ se selecciona de entre metilo, etilo e isopropilo. En otras realizaciones, L es C=O, R⁵ es alquiloC₁₋₆, Q se selecciona de entre O y NH, y R⁶ es aralquiloC₁₋₆, donde aralquilo es fenilmetilo. En otras realizaciones, L es C=O, R⁵ es alquiloC₁₋₆, Q se selecciona de entre O y NH, y R⁶ es heteroaralquiloC₁₋₆, donde heteroaralquilo es (4-piridil)metilo.

En determinadas realizaciones, L está ausente o es C=O, y R⁵ y R⁶ juntos son alquiloC₁₋₆-Y-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆-ZA-alquiloC₁₋₆) o alquiloC₁₋₆-A, donde cada aparición de Z y A son de forma independiente diferentes de un enlace covalente, mediante lo cual se forma un anillo. En determinadas realizaciones preferidas, L es C=O, Q e Y están ausentes, y R⁵ y R⁶ juntos son alquiloC₁₋₃-Y-alquiloC₁₋₃. En otra realización preferida, L y Q están ausentes, y R⁵ y R⁶ juntos son alquiloC₁₋₃-Y-alquiloC₁₋₃. En otra realización preferida, L es C=O, Q está ausente, Y se selecciona de entre NH y N-alquiloC₁₋₆, y R⁵ y R⁶ juntos son alquiloC₁₋₃-Y-alquiloC₁₋₃. En otra realización preferida, L es C=O, Y está ausente, y R⁵ y R⁶ juntos son alquiloC₁₋₃-Y-alquiloC₁₋₃. En otra realización preferida, L y A son C=O, y R⁵ y R⁶ juntos son alquiloC₁₋₂-ZA-alquiloC₁₋₂. En otra realización preferida, L y A son C=O, y R⁵ y R⁶ juntos son alquiloC₂₋₃-A.

En determinadas realizaciones, R² es aralquiloC₁₋₆, y R¹ se selecciona de entre alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, arilo y aralquiloC₁₋₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más de amida, amina, ácido carboxílico (o una sal de este), éster (lo que incluye éster de alquiloC₁₋₆, éster de alquiloC₁₋₅ y éster de arilo), tiol o sustituyentes de tioéter.

En determinadas realizaciones preferidas, la cadena de aminoácidos tiene una estructura de fórmula (XV)



(XV)

donde

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

5 X es COOH o una forma activada de este, preferentemente X es COOH, COCl o CON(Me)(OMe), más preferentemente X es COOH o COCl;

Z está ausente, es alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆ o NR, p. ej., está ausente, es alquiloC₁₋₆ o alcoxiC₁₋₆, preferentemente está ausente;

R se selecciona de entre H y alquiloC₁₋₆, preferentemente H o CH₃;

10 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, arilo, aralquiloC₁₋₆, heteroarilo, heterociclo, heterocicloalquiloC₁₋₆, heteroaralquiloC₁₋₆, carbociclo y carbocicloalquiloC₁₋₆;

R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, aralquiloC₁₋₆ y alquiloC₁₋₆;

R⁵ es heteroarilo, y

15 R⁶ se selecciona de entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆ y aralquiloC₁₋₆.

En determinadas realizaciones, R¹ y R² se seleccionan de forma independiente de entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, aralquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₁₋₆, heteroaralquiloC₁₋₆ y carbocicloalquiloC₁₋₆.

En determinadas realizaciones, R¹ y R² son de forma independiente alquiloC₁₋₆ seleccionado de entre metilo, etilo,

20 propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo e isobutilo. En determinadas realizaciones, R¹ y R² son de forma independiente hidroxialquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones preferidas, R¹ y R² se seleccionan de forma independiente de entre hidroximetilo e hidroxietilo, preferentemente hidroximetilo. En determinadas realizaciones, R¹ y R² son de forma

independiente alcoxialquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones, R¹ y R² se seleccionan de forma independiente de entre metoximetilo y metoxietilo, preferentemente metoximetilo. En determinadas realizaciones, R¹ y R² son de forma

25 independiente heteroaralquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones, R¹ y R² se seleccionan de forma independiente de entre imidazolilmetilo, pirazolilmetilo y tiazolilmetilo, y piridilmetilo, preferentemente imidazol-4-ilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo o 4-piridilmetilo. En determinadas realizaciones, R¹ y R² son de forma

independiente aralquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones, R¹ y R² se seleccionan de forma independiente de entre fenilmetilo (bencilo) y feniletilo, preferentemente fenilmetilo. En determinadas realizaciones, R¹ y R² son de forma

30 independiente carbocicloalquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones, R¹ es ciclohexilmetilo. En determinadas realizaciones, R¹ y R² son diferentes. En determinadas realizaciones, R¹ y R² son iguales.

En determinadas realizaciones, al menos uno de R¹ y R² se selecciona de entre hidroxialquiloC₁₋₆ y alcoxialquiloC₁₋₆.

En determinadas realizaciones, al menos uno de R¹ y R² es alcoxialquilo. En determinadas realizaciones, al menos

35 uno de R¹ y R² se selecciona de entre metoximetilo y metoxietilo.

En determinadas realizaciones, R⁴ y R⁶ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y metilo, preferentemente hidrógeno.

40 En determinadas realizaciones, R⁵ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros. En determinadas realizaciones, R⁵ se selecciona de entre isoxazol, isotiazol, furano, tiofeno, oxazol, tiazol, pirazol o imidazol, preferentemente isoxazol, furano o tiazol.

En determinadas realizaciones, R⁵ es un heteroarilo bicíclico. En determinadas realizaciones, el heteroaril bicíclico

45 se selecciona de entre benzisoxazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol.

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

50

En determinadas realizaciones, L es C=O, Z está ausente y R⁵ es un 1,3-tiazol-5-ilo sustituido. En determinadas realizaciones, R⁵ es 1,3-tiazol-5-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, ácido carboxílico, aminocarboxilato, alquilaminocarboxilatoC₁₋₆, (alquiloC₁₋₆)₂aminocarboxilato, alquilcarboxilatoC₁₋₆, heteroaralquiloC₁₋₆, aralquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₁₋₆ y

55 carbocicloalquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones preferidas, R⁵ es 1,3-tiazol-5-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilmetilo.

En determinadas realizaciones, L es C=O, Z está ausente y R⁵ es un 1,3-tiazol-4-ilo sustituido. En determinadas realizaciones, R⁵ es 1,3-tiazol-4-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆,

60 alcoxialquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, ácido carboxílico, aminocarboxilato, alquilaminocarboxilatoC₁₋₆, (alquiloC₁₋

6)2aminocarboxilato, alquilcarboxilatoC₁₋₆, heteroaralquiloC₁₋₆, aralquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₁₋₆ y carbocicloalquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones preferidas, R⁵ es 1,3-tiazol-4-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilmetilo.

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

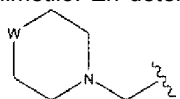
10 En determinadas realizaciones, L es C=O, Z está ausente y R⁵ es un isoxazol-3-ilo no sustituido.

En determinadas realizaciones, L es C=O, Z está ausente y R⁵ es un isoxazol-3-ilo sustituido. En determinadas realizaciones, R⁵ es isoxazol-3-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, ácido carboxílico, aminocarboxilato, alquilaminocarboxilatoC₁₋₆, (alquiloC₁₋

15 6)2aminocarboxilato, alquilcarboxilatoC₁₋₆, heteroaralquiloC₁₋₆, aralquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₁₋₆ y carbocicloalquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones preferidas, R⁵ es isoxazol-3-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilmetilo.

En determinadas realizaciones, L es C=O, Z está ausente y R⁵ es isoxazol-3-ilo sustituido con un heterocicloalquiloC₁₋₆ que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros. En determinadas realizaciones, R⁵ es isoxazol-3-ilo sustituido con azetidilmetilo, preferentemente azetidin-1-ilmetilo. En determinadas realizaciones alternativas, L es

C=O, Z está ausente y R⁵ es isoxazol-3-ilo sustituido con alquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones, W es O.



25 En determinadas realizaciones, L es C=O, Z está ausente y R⁵ es isoxazol-3-ilo sustituido con heteroaralquiloC₁₋₆ que contiene nitrógeno de 5 miembros, tales como pirazolilmetilo, imidazolilmetilo, triazol-5-ilmetilo, preferentemente 1,2,4-triazol-5-ilmetilo.

En determinadas realizaciones, L es C=O, Z está ausente y R⁵ es isoxazol-3-ilo sustituido con alcoxiC₁₋₆ o alcoxialquiloC₁₋₆, preferentemente metoxi, etoxi, metoximetilo o metoxietilo.

En determinadas realizaciones, L es C=O, Z está ausente y R⁵ es isoxazol-3-ilo sustituido con hidroxialquiloC₁₋₆, preferentemente hidroximetilo o hidroxietilo.

35 En determinadas realizaciones, L es C=O, Z está ausente y R⁵ es isoxazol-3-ilo sustituido con un ácido carboxílico, aminocarboxilato, alquilaminocarboxilatoC₁₋₆, (alquiloC₁₋₆)2aminocarboxilato o alquilcarboxilatoC₁₋₆. En determinadas realizaciones, R⁵ está sustituido con carboxilato de metilo o carboxilato de etilo, preferentemente carboxilato de metilo.

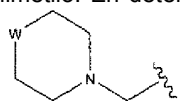
40 En determinadas realizaciones, L es C=O, Z está ausente y R⁵ es un isoxazol-5-ilo no sustituido.

En determinadas realizaciones, L es C=O, Z está ausente y R⁵ es un isoxazol-5-ilo sustituido. En determinadas realizaciones, R⁵ es isoxazol-5-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, ácido carboxílico, aminocarboxilato, alquilaminocarboxilatoC₁₋₆, (alquiloC₁₋

45 6)2aminocarboxilato, alquilcarboxilatoC₁₋₆, heteroaralquiloC₁₋₆, aralquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₁₋₆ y carbocicloalquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones preferidas, R⁵ es isoxazol-5-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilmetilo.

En determinadas realizaciones, L es C=O, Z está ausente y R⁵ es isoxazol-5-ilo sustituido con un heterocicloalquiloC₁₋₆ que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros. En determinadas realizaciones, R⁵ es isoxazol-5-ilo sustituido con azetidilmetilo, preferentemente azetidin-1-ilmetilo. En determinadas realizaciones alternativas, L es

C=O, Z está ausente y R⁵ es isoxazol-5-ilo sustituido con alquiloC₁₋₆. En determinadas realizaciones, W es O.



En determinadas realizaciones, L es C=O, Z está ausente y R⁵ es isoxazol-5-ilo sustituido con heteroaralquiloC₁₋₆ que contiene nitrógeno de 5 miembros, tales como pirazolilmetilo, imidazolilmetilo, triazol-5-ilmetilo, preferentemente 1,2,4-triazol-5-ilmetilo.

- 5 En determinadas realizaciones, L es C=O, Z está ausente y R⁵ es isoxazol-5-ilo sustituido con alcoxiC₁₋₆ o alcoxialquiloC₁₋₆, preferentemente metoxi, etoxi, metoximetilo o metoxietilo.

En determinadas realizaciones, L es C=O, Z está ausente y R⁵ es isoxazol-5-ilo sustituido con hidroxialquiloC₁₋₆, preferentemente hidroximetilo o hidroxietilo.

10

En determinadas realizaciones, L es C=O, Z está ausente y R⁵ es isoxazol-5-ilo sustituido con un ácido carboxílico, aminocarboxilato, alquilaminocarboxilatoC₁₋₆, (alquiloC₁₋₆)₂aminocarboxilato o alquilcarboxilatoC₁₋₆. En determinadas realizaciones, R⁵ está sustituido con carboxilato de metilo o carboxilato de etilo, preferentemente carboxilato de metilo.

15

En determinadas realizaciones, Z es NR, preferentemente NH.

Usos de los inhibidores de enzimas

- 20 La degradación ordenada de las proteínas es fundamental para el mantenimiento de las funciones normales de las células, y el proteasoma es parte esencial del proceso de degradación de las proteínas. El proteasoma controla los niveles de proteínas que son importantes para el avance del ciclo celular y la apoptosis en células normales y malignas; por ejemplo, ciclinas, caspasas, BCL2 y κ B (Kumatori y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EUA (1990) 87:7071-7075; Almond y col., Leukemia (2002) 16: 433-443). Por ende, no resulta sorprendente que la inhibición de
- 25 la actividad de proteasoma se pueda traducir en terapias para tratar diversas enfermedades, tales como enfermedades malignas, no malignas y autoinmunitarias, dependiendo de las células involucradas.

Tanto los modelos *in vitro* como *in vivo* han demostrado que las células malignas, en general, son susceptibles a la inhibición del proteasoma. De hecho, la inhibición del proteasoma ya se ha validado como estrategia terapéutica

30 para el tratamiento del mieloma múltiple. Esto podría deberse, en parte, a la dependencia de las células malignas altamente proliferativas del sistema de proteasomas para retirar rápidamente las proteínas (Rolfe y col., J. Mol. Med. (1997) 75:5-17; Adams, Nature (2004) 4: 349-360). Por lo tanto, determinadas realizaciones de la invención se refieren a un procedimiento para tratar cánceres que comprende administrarle a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva del compuesto inhibidor de proteasoma descrito en la presente. Tal como se usa

35 en la presente, el término "cáncer" incluye, de modo no taxativo, tumores sólidos y sanguíneos. El cáncer se refiere a enfermedades de la sangre, los huesos, los órganos, el tejido epidérmico y el sistema vascular, lo que incluye, de modo no taxativo, cánceres de la vejiga, sangre, huesos, cerebro, mamas, cuello uterino, sistema respiratorio, colon, endometrio, esófago, ojos, cabeza, riñones, hígado, pulmones, ganglios linfáticos, boca, cuello, ovarios, páncreas, próstata, recto, renal, epitelial, de estómago, testículos, garganta y útero. Los cánceres específicos incluyen, de

40 modo no taxativo, leucemia (leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia de células pilosas, neoplasias de linfocitos B maduros (linfoma linfocítico de células pequeñas, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico (como macroglobulinemia de Waldenström), linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, enfermedades de deposición de inmunoglobulina monoclonal, enfermedades de cadena pesada,

45 linfoma extranodal de zona marginal de linfocitos B (linfoma MALT), linfoma nodal de zona marginal de linfocitos B (NMZL), linfoma folicular, linfoma de las células del manto, linfoma difuso de linfocitos B, linfoma mediastínico (tímico) de linfocitos B grandes, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primaria y leucemia/linfoma de Burkitt), neoplasias de linfocitos citolíticos naturales (NK) y linfocitos T maduros (leucemia prolinfocítica de linfocitos T, leucemia linfocítica granular de linfocitos T grandes, leucemia agresiva de linfocitos NK,

50 linfoma/leucemia de linfocitos T adultos, linfoma extranodal de linfocitos T/NK, linfoma de linfocitos T de tipo enteropático, linfoma hepatoesplénico de linfocitos T, linfoma blástico de linfocitos NK, micosis fungoide (síndrome de Sezary), linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes, papulosis linfomatoide, linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T, linfoma de linfocitos T periféricos no específico y linfoma anaplásico de células grandes), linfoma de Hodgkin (esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos, con o sin agotamiento de

55 linfocitos, predominancia de linfocitos nodulares), mieloma (mieloma múltiple, mieloma indolente, mieloma asintomático), enfermedad mieloproliferativa crónica, enfermedad mielodisplásica/mieloproliferativa, síndromes mielodisplásicos, trastornos linfoproliferativos asociados con inmunodeficiencia, neoplasias de células dendríticas e histiocíticas, mastocitosis, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, fibrosarcoma, tumor maligno de células gigantes, enfermedad ósea del mieloma, osteosarcoma, cáncer de mama (dependiente de hormonas, independiente de las

60 hormonas), cánceres ginecológicos (de cuello uterino, endometrio, trompas de falopio, enfermedad trofoblástica

gestacional, de ovario, peritoneal, uterino, vaginal y vulvar), carcinoma de células basales (BCC), carcinoma de células escamosas (SCC), melanoma maligno, dermatofibrosarcoma protuberans, carcinoma de células de Merkel, sarcoma de Kaposi, astrocitoma, astrocitoma pilocítico, tumor neuroepitelial disembrionario, oligodendrogliomas, ependimoma, glioblastoma multiforme, gliomas mixtos, oligoastrocitomas, meduloblastoma, retinoblastoma, neuroblastoma, germinoma, teratoma, mesotelioma maligno (mesotelioma peritoneal, mesotelioma pericardial, mesotelioma pleural), tumor neuroendócrino gastroenteropancreático o gastro-entero-pancreático (GEP-NET), carcinoide, tumor endócrino pancreático (PET), adenocarcinoma colorrectal, carcinoma colorrectal, tumor neuroendócrino agresivo, adenocarcinoma leiomiomasarcoma mucinoso, adenocarcinoma de células del anillo del sello gástrico, carcinomahepatocelular, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, hemangioma, adenoma hepático, hiperplasia nodular focal (hiperplasia nodular regenerativa, hamartoma), carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC) (carcinoma pulmonar de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma pulmonar de células grandes), carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma de tiroides, cáncer de próstata (refractario de hormonas, independiente del andrógeno, dependiente del andrógeno, insensible a las hormonas) y sarcomas de tejidos blandos (fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, dermatofibrosarcoma, liposarcoma, rhabdomyosarcoma leiomiomasarcoma, hemangiosarcoma, sarcoma sinovial, tumor maligno de la envoltura de los nervios periféricos/neurofibrosarcoma, osteosarcoma extraesquelético).

Muchos tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfáticos están caracterizados por un aumento en la proliferación celular o un tipo particular de célula. Las enfermedades mieloproliferativas crónicas (CMPD) son trastornos de células madre hematopoyéticas clonales caracterizados por la proliferación de uno o más linajes mieloides en la médula ósea, lo cual produce mayores cantidades de granulocitos, glóbulos rojos y/o plaquetas en la sangre periférica. De esta forma, el uso de inhibidores de proteasoma para el tratamiento de dichas enfermedades resulta atractivo y se encuentra en estudio (Cilloni y col., *Haematologica* (2007) 92: 1124-1229). La CMPD puede incluir leucemia mielógena crónica, leucemia neutrofilica crónica, leucemia eosinofílica crónica, policitemia vera, mielofibrosis idiopática crónica, trombocitemia esencial y enfermedad mieloproliferativa crónica no clasificable. También se describe en la presente el procedimiento para tratar CMPD que comprende administrarle a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva del compuesto inhibidor de proteasoma descrito en la presente.

Las enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, como leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielóide crónica atípica, leucemia mielomonocítica juvenil y enfermedad mielodisplásica/mieloproliferativa no clasificable están caracterizadas por hiperplasia de la médula ósea debido a la proliferación en uno o más de los linajes mieloides. La inhibición del proteasoma con la composición descrita en la presente puede servir para tratar estas enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas suministrándole a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de la composición.

Los síndromes mielodisplásicos (MDS) se refieren a un grupo de trastornos de células madre hematopoyéticas caracterizados por displasia y hematopoyesis ineficaz en una o más de las principales líneas celulares mieloides. El direccionamiento de NF- κ B con un inhibidor del proteasoma en estas neoplasias hematológicas induce la apoptosis y, de esta forma, mata la célula maligna (Braun y col. *Cell Death and Differentiation* (2006) 13:748-758). También se describe en la presente un procedimiento para tratar MDS que comprende administrarle al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva del compuesto descrito en la presente. El SMD incluye anemia refractaria, anemia refractaria con sideroblastos anillados, citopenia refractaria con displasia multilineaje, anemia refractaria con exceso de blastos, síndrome mielodisplásico no clasificable y síndrome mielodisplásico asociado con anomalía aislada del cromosoma del (5q).

La mastocitosis es una proliferación de mastocitos y su acumulación posterior en uno o más sistemas de órganos. La mastocitosis incluye, de modo no taxativo, mastocitosis cutánea, mastocitosis sistémica indolente (ISM), mastocitosis sistémica con enfermedad hematológica clonal no asociada al linaje de los mastocitos (SM-AHNMD), mastocitosis sistémica agresiva (ASM), leucemia de mastocitos (MCL), sarcoma de mastocitos (MCS) y mastocitoma extracutáneo. También se describe en la presente un procedimiento para tratar la mastocitosis que comprende administrarle una cantidad efectiva del compuesto descrito en la presente a un sujeto con un diagnóstico de mastocitosis.

El proteasoma regula el NF- κ B que, a su vez, regula los genes que participan en la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Por ejemplo, el NF- κ B es necesario para la expresión del gen κ de cadena ligera de inmunoglobulina, el gen de cadena α del receptor de IL-2, el gen del complejo de histocompatibilidad principal de clase I y una cantidad de genes de citocina que codifican, por ejemplo, IL-2, IL-6, el factor de estimulación de colonias de granulocitos e IFN- β (Palombella y col., *Cell* (1994) 78:773-785). También se describen en la presente procedimientos para afectar el nivel de expresión de IL-2, MHC-I, IL-6, TNF α , IFN- β o cualquiera de las otras proteínas mencionadas anteriormente, donde cada procedimiento comprende administrarle a un sujeto una cantidad efectiva de una

composición inhibidora de proteasoma descrita en la presente.

También se describe en la presente un procedimiento para tratar una enfermedad autoinmunitaria en un mamífero que comprende administrarle una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto descrito en la presente. Una

5 "enfermedad autoinmunitaria" en la presente es una enfermedad o un trastorno que surge de y se dirige contra los propios tejidos del individuo. Algunos ejemplos de trastornos o enfermedades autoinmunes incluyen, de modo no taxativo, respuestas inflamatorias como enfermedades inflamatorias cutáneas que incluyen psoriasis y dermatitis (p. ej., dermatitis atópicas); esclerodermia sistémica y esclerosis; respuestas asociadas con enfermedad intestinal inflamatoria (como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa); síndrome de dificultad respiratoria (lo que incluye

10 síndrome de dificultad respiratoria en adultos; ARDS); dermatitis; meningitis; encefalitis; uveítis; colitis; glomerulonefritis; afecciones alérgicas como eczema y asma y otras afecciones que implican infiltración de linfocitos T y respuestas inflamatorias crónicas; aterosclerosis; déficit de adhesión leucocitaria; artritis reumatoide; lupus sistémico eritematoso (SLE); diabetes mellitus (p. ej., diabetes mellitus tipo I o diabetes mellitus dependiente de insulina); esclerosis múltiple; síndrome de Reynaud; tiroiditis autoinmune; encefalomielitis alérgica; síndrome de

15 Sjorgen; diabetes de inicio juvenil, y respuestas inmunitarias asociadas con hipersensibilidad aguda y retrasada mediada por citocinas y linfocitos T que se encuentran típicamente en la tuberculosis, sarcoidosis, polimiositis, granulomatosis y vasculitis; anemia perniciosa (enfermedad de Addison); enfermedades que implican diapedesis leucocitaria; trastorno inflamatorio del sistema nervioso central (SNC); síndrome de lesión de órganos múltiples; anemia hemolítica (lo que incluye, de modo no taxativo, crioglobulinemia o anemia positiva de Coombs); miastenia

20 grave; enfermedades mediadas por el complejo de antígeno-anticuerpo; enfermedad de la membrana basal anti-glomerular; síndrome antifosfolípido; neuritis alérgica; enfermedad de Graves; síndrome miasténico de Lambert-Eaton; bolo penfigoide; pénfigo; poliendocrinopatías autoinmunes; enfermedad de Reiter; síndrome de la persona rígida; enfermedad de Beheet; arteritis de células gigantes; nefritis del complejo inmune; nefropatía de IgA; polineuropatías de IgM; púrpura trombocitopénica inmune (ITP) o trombocitopenia autoinmune.

25 El sistema inmunitario clasifica las células autólogas infectadas con virus, con transformación oncogénica o que presentan péptidos no familiares en la superficie. La proteólisis intracelular genera péptidos pequeños para la presentación a los linfocitos T para que induzcan las respuestas inmunitarias mediadas por MHC de clase I. También se describe en la presente una invención que se refiere a un procedimiento para usar el compuesto como un agente

30 inmunomodulador para inhibir o alterar la presentación de antígenos en una célula, que comprende exponer la célula a (o administrarle a un sujeto) el compuesto descrito en la presente. Los procedimientos descritos incluyen un procedimiento para tratar enfermedades relacionadas con injerto o trasplante, como enfermedad de injerto contra hospedador o enfermedad de hospedador contra injerto en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto descrito en la presente. El término "injerto", tal como se usa en la presente,

35 se refiere a un material biológico derivado de un donante para el trasplante a un receptor. Los injertos incluyen material tan diverso como, por ejemplo, células aisladas como células del islote, tejido como la membrana amniótica de un recién nacido, médula ósea, células precursoras hematopoyéticas y tejidos oculares, como tejidos de córnea y órganos como la piel, el corazón, hígado, bazo, páncreas, lóbulo tiroideo, pulmón, riñón, órganos tubulares (p. ej., intestino, vasos sanguíneos o esófago). Los órganos tubulares se pueden utilizar para remplazar partes dañadas del

40 esófago, los vasos sanguíneos o el ducto biliar. Los injertos de piel se pueden utilizar no solo para quemaduras, sino también como vendaje de un intestino dañado o para cerrar algunos defectos como la hernia de diafragma. El injerto se deriva de cualquier fuente de mamífero, lo que incluye humanos, ya sea de cadáveres o donantes vivos. En algunos casos, el donante y el receptor son el mismo mamífero. Preferentemente, el injerto es la médula ósea o un órgano como el corazón y se busca la correspondencia del donante del injerto y el hospedador con respecto a

45 antígenos HLA de clase II.

Las neoplasias de células histiocíticas y dendríticas se derivan de fagocitos y células accesorias, que tienen papeles fundamentales en el procesamiento y la presentación de antígenos a los linfocitos. Se ha demostrado que el agotamiento de contenido de proteasomas en células dendríticas altera sus respuestas inducidas por antígenos

50 (Chapatte y col. Cancer Res. (2006) 66:5461-5468).

También se describe en la presente la administración de una cantidad efectiva de la composición descrita en la presente a un sujeto con neoplasia de células histiocíticas o dendríticas. Las neoplasias de células histiocíticas y dendríticas incluyen sarcoma histiocítico, histiocitosis de células de Langerhans, sarcoma de células de Langerhans,

55 tumor/sarcoma de células dendríticas interdigitales, tumor/sarcoma de células dendríticas foliculares y sarcoma de células dendríticas no específicas.

Se ha demostrado que la inhibición del proteasoma es beneficiosa para tratar enfermedades donde prolifera un tipo celular y trastornos inmunitarios; por lo tanto, una realización de la invención incluye el tratamiento de enfermedades

60 linfoproliferativas (LPD) asociadas con trastornos inmunitarios primarios (PID) que comprende la administración de

una cantidad efectiva del compuesto descrito a un sujeto que lo necesita. El entorno clínico más común de inmunodeficiencia asociada con una mayor incidencia de trastornos linfoproliferativos, inclusive neoplasias de linfocitos B y linfocitos T y linfomas, son los síndromes de inmunodeficiencia primaria y otros trastornos inmunitarios primarios, infección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), inmunosupresión iatrogénica en pacientes que
 5 hayan recibido aloinjertos de órganos sólidos o médula ósea e inmunosupresión iatrogénica asociada con tratamiento con metotrexato. Otros PID asociados comúnmente con LPD, de modo no taxativo, son ataxia telangiectasia (AT), síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), inmunodeficiencia variable común (CVID), inmunodeficiencia combinada grave (SCID), trastorno linfoproliferativo ligado a X (XLP), síndrome de rotura de Nijmegen (NBS), síndrome de hiper-IgM y síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS).

10 También se describen en la presente procedimientos para afectar la regulación dependiente del proteasoma de oncoproteínas y procedimientos para tratar o inhibir el crecimiento del cáncer, donde cada procedimiento comprende exponer una célula (*in vivo*, p. ej., en un sujeto, o *in vitro*) a la composición inhibidora del proteasoma descrita en la presente. Las proteínas E6 derivadas de HPV-16 y HPV-18 estimulan la conjugación dependiente de ATP y
 15 ubiquitina y la degradación de p53 en lisados de reticulocitos brutos. Se ha demostrado que el oncogen p53 recesivo se acumula a la temperatura no permisiva en una línea celular con un E1 termolábil mutado. Los niveles elevados de p53 pueden conllevar la apoptosis. Algunos ejemplos de proto-oncoproteínas degradadas por el sistema de ubiquitina incluyen c-Mos, c-Fos y c-Jun. También se describe en la presente un procedimiento para tratar la apoptosis relacionada con p53, que comprende administrarle a un sujeto una cantidad efectiva de una composición inhibidora del proteasoma descrita en la presente. También se describe en la presente el uso de composiciones
 20 inhibidoras del proteasoma descritas en la presente para el tratamiento de enfermedades y afecciones neurodegenerativas, lo que incluye, de modo no taxativo, apoplejía, daño isquémico del sistema nervioso, trauma neural (p. ej., daño cerebral percusivo, lesión de la médula espinal y daños por trauma del sistema nervioso), esclerosis múltiple y otras neuropatías mediadas por el sistema inmunitario (p. ej., síndrome de Guillain-Barre y sus
 25 variantes, neuropatía axonal motora aguda, polineuropatía desmielinante inflamatoria aguda y síndrome de Fisher), complejo de demencia asociado con VIH/SIDA, axonomía, neuropatía diabética, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, meningitis viral, fúngica, parasítica y bacteriana, encefalitis, demencia vascular, demencia por infarto múltiple, demencia con cuerpos de Lewy, demencia del lóbulo frontal como enfermedad de Pick, demencias subcorticales (como Huntigton o parálisis supranuclear progresiva), síndromes de
 30 atrofia cortical focal (como afasia primaria), demencias tóxicas metabólicas (como hipotiroidismo crónico o deficiencia de B12) y demencias provocadas por infecciones (como sífilis o meningitis crónica).

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por depósitos extracelulares de la proteína β -amiloide (β -AP) en placas seniles y vasos cerebrales. La β -AP es un fragmento peptídico de 39 a 42 aminoácidos derivado de un precursor de
 35 la proteína amiloide (APP). Se conocen al menos tres isoformas de APP (695, 751 y 770 aminoácidos). El empalme alternativo de ARNm genera las isoformas, el procesamiento normal afecta una parte de la secuencia β -AP, mediante lo cual se evita 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 con Alzheimer. La enzima de procesamiento de APP en las ratas contiene aproximadamente diez subunidades diferentes (22 kDa-32 kDa). La subunidad de 25 kDa tiene
 40 una secuencia de extremo N de X-Gln-Asn-Pro-Met-X-Thr-Gly-Thr-Ser, que es idéntica a la subunidad β de macrodolor humano (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 de calcio, la enzima también se escinde en el enlace Met¹-Asp¹ y los enlaces Asp¹-Ala² para liberar el dominio extracelular de β -AP.

45 También se describe en la presente un procedimiento para tratar el mal de Alzheimer, que comprende administrarle a un sujeto una cantidad efectiva de la composición inhibidora del proteasoma descrita en la presente. Dicho tratamiento incluye reducir la velocidad de procesamiento de β -AP, reducir la velocidad de formación de placa de β -AP, reducir la velocidad de generación de β -AP y reducir los signos clínicos del mal de Alzheimer.

50 La fibrosis es la formación excesiva y persistente de tejido conectivo fibroso provocada por el crecimiento hiperproliferativo de fibroblastos y está asociada con la activación de la vía de señalización de TGF- β . La fibrosis implica el amplio depósito de la matriz extracelular y puede ocurrir prácticamente dentro de cualquier tejido o en varios tejidos distintos. Normalmente, se regula el nivel de proteína de señalización intracelular (Smad) que activa la transcripción de genes diana tras la estimulación con TCF- β mediante la actividad del proteasoma (Xu y col., 2000).
 55 Sin embargo, se ha observado la degradación acelerada de los componentes de señalización de TGF- β en las afecciones fibróticas, tales como la fibrosis quística, fibrosis por inyección, fibrosis endomiocárdica, fibrosis pulmonar idiopática, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis masiva progresiva, fibrosis sistémica nefrogénica. Otras afecciones que suelen estar asociadas con la fibrosis incluyen la cirrosis, enfermedad pulmonar parenquimal difusa, síndrome de dolor posvasectomía, tuberculosis, anemia de células falciformes y artritis reumatoide.

60

También se describe en la presente un procedimiento para tratar una afección fibrótica o asociada con la fibrosis que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición descrita en la presente a un sujeto que necesita dicho tratamiento.

5 El tratamiento de las víctimas de quemaduras a menudo se ve obstaculizado por la fibrosis, por ende, la invención se refiere a la administración tópica o sistémica de los inhibidores para tratar quemaduras. La cicatrización de heridas luego de una cirugía a menudo está asociada a cicatrices deformantes, lo que se puede prevenir mediante la inhibición de la fibrosis.

10 También se describe en la presente un procedimiento para la prevención o la reducción de la cicatrización.

La sobreproducción de citocinas inducidas por lipopolisacárido (LPS), como TNF α , se considera fundamental para los procesos asociados al shock séptico. Además, en general se acepta que la primera etapa en la activación de las células mediante LPS es la unión de LPS a receptores específicos de la membrana. Las subunidades α y β del complejo de proteasoma 20S se han identificado como proteínas de unión a LPS, lo que sugiere que la transducción de señales inducidas por LPS puede ser un objetivo terapéutico importante en el tratamiento o la prevención de la sepsis (Qureshi, N. y col., J. Immun. (2003) 171: 1515-1525).

La composición inhibidora de proteasoma descrita en la presente se puede usar para la inhibición de TNF α para prevenir y/o tratar el shock séptico.

La lesión por reperfusión e isquemia produce hipoxia, una afección en la que hay deficiencia de oxígeno que llega a los tejidos del cuerpo. Esta afección provoca un aumento de la degradación de I κ -B α , lo que provoca la activación de NF- κ B (Koong y col., 1994). Se ha demostrado que la gravedad de la lesión que produce hipoxia se puede reducir con la administración de un inhibidor de proteasoma (Gao y col., 2000; Bao y col., 2001; Pye y col., 2003). También se describe en la presente un procedimiento para tratar una afección isquémica o lesión por reperfusión que comprende administrarle al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva del compuesto inhibidor de proteasoma descrito en la presente. Los ejemplos de dichas lesiones o afecciones incluyen, de modo no taxativo, síndrome coronario agudo (placas vulnerables), enfermedad oclusiva arterial (oclusiones cardíacas, cerebrales, arterial periférica y vascular), aterosclerosis (esclerosis coronaria, enfermedad de las arterias coronarias), infartos, insuficiencia cardíaca, pancreatitis, hipertrofia de miocardio, estenosis y restenosis.

NF- κ B también se une específicamente al potenciador/promotor de VIH. Cuando se compara con el Nef de mac239, la proteína Nef de pbj14, reguladora del VIH, difiere en dos aminoácidos en la región que controla la unión a la proteína cinasa. Se considera que la proteína cinasa comunica por señales la fosforilación de I κ B, provocando la degradación de I κ B a través de la vía de ubiquitina-proteasoma. Luego de la degradación, se libera NF- κ B hacia el núcleo, lo que fomenta la transcripción del VIH (Cohen, J., Science, (1995) 267:960).

También se describe en la presente un procedimiento para inhibir o reducir la infección por VIH en un sujeto, o un procedimiento para disminuir el nivel de expresión génica viral, donde cada procedimiento comprende administrarle al sujeto una cantidad efectiva de la composición inhibidora de proteasoma descrita en la presente.

Las infecciones virales contribuyen a la patología de muchas enfermedades. Las afecciones cardíacas como la miocarditis continua y la cardiomiopatía dilatada se han relacionado al coxsackievirus B3. En un análisis comparativo de micromatrices de genoma entero de corazones de ratón infectados, las subunidades de proteasoma específicas se aumentaron de forma uniforme en los corazones de ratones que desarrollaron miocarditis crónica (Szalay y col., Am J Pathol 168:1542-52, 2006). Algunos virus utilizan el sistema ubiquitina-proteasoma en la etapa de entrada del virus, donde el virus se libera desde el endosoma hacia el citosol. El virus de hepatitis de ratón (MHV) pertenece a la familia *Coronaviridae*, que también incluye el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS). Yu y Lai (J Virol 79:644-648, 2005) demostraron que el tratamiento de células infectadas con MHV con un inhibidor de proteasoma dio como resultado una disminución de la replicación viral, que se correlaciona con una menor titulación viral, en comparación con la de las células no tratadas. El virus de hepatitis B humano (HBV), miembro de la familia de virus *Hepadnaviridae*, también requiere que se propaguen las proteínas de la envoltura codificada por el virus. La inhibición de la vía de degradación del proteasoma provoca una reducción significativa de la cantidad de proteínas de la envoltura segregadas (Simsek y col., J Virol 79:12914-12920, 2005). Además de HBV, otros virus de hepatitis (A, C, D y E) también pueden utilizar la vía de degradación de ubiquitina-proteasoma para la secreción, la morfogénesis y la patogénesis.

También se describe en la presente un procedimiento para tratar la infección viral, como SARS o hepatitis A, B, C, D y E, que comprende poner en contacto una célula con (o administrar a un sujeto) una cantidad efectiva del

compuesto descrito en la presente.

Las composiciones descritas pueden ser útiles para el tratamiento de una infección parasitaria, tal como infecciones provocadas por parásitos protozoarios. Se considera que el proteasoma de estos parásitos está involucrado principalmente en las actividades de diferenciación y replicación celular (Paugam y col., Trends Parasitol. 2003, 19(2): 55-59). Además, se ha demostrado que la especie entamoeba pierde la capacidad de desarrollar quistes cuando se expone a inhibidores del proteasoma (Gonzales, y col., Arch. Med. Res. 1997, 28, Spec No: 139-140). Los protocolos de administración para las composiciones inhibidoras del proteasoma pueden ser útiles para el tratamiento de infecciones parasitarias en seres humanos, causadas por un parásito protozoario que se selecciona de Plasmodium sps. (que incluye P. falciparum, P. vivax, P. malariae y P. ovale, que provocan malaria), Trypanosoma sps. (que incluye T. cruzi, que provoca enfermedad de Chagas y T. brucei que provocan tripanosomiasis africana), Leishmania sps. (que incluye L. amazonensis, L. donovani, L. infantum, L. mexicana, etc.), Pneumocystis carinii (un protozoario conocido por provocar neumonía en pacientes con SIDA y otros pacientes inmunodeprimidos), Toxoplasma gondii, Entamoeba histolytica, Entamoeba invadens y Giardia lamblia. Las composiciones inhibidoras del proteasoma descritas pueden ser útiles para el tratamiento de infecciones parasitarias en animales y ganado causadas por un parásito protozoario que se selecciona de Plasmodium hermani, Cryptosporidium sps., Echinococcus granulosus, Eimeria tenella, Sarcocystis neurona y Neurospora crassa. Otros compuestos que actúan como inhibidores del proteasoma en el tratamiento de enfermedades parasitarias se describen en WO 98/10779.

En algunos casos, las composiciones inhibidoras del proteasoma inhiben la actividad del proteasoma en un parásito sin recuperación en los glóbulos rojos y los glóbulos blancos. En determinados casos, la semivida prolongada de los hematocitos puede proporcionar protección prolongada con respecto a la terapia contra las exposiciones recurrentes a los parásitos. En determinados casos, las composiciones inhibidoras del proteasoma pueden proporcionar protección prolongada con respecto a la quimioprofilaxis contra una infección futura.

Los procariotas tienen lo que es equivalente a la partícula de proteasoma 20s eucariota. Aunque la composición de la subunidad de la partícula 20s procariota es más simple que la de los eucariotas, tiene la capacidad de hidrolizar los enlaces peptídicos de manera similar. Por ejemplo, el ataque nucleofílico en el enlace peptídico ocurre a través del residuo de treonina en el extremo N de las subunidades β . Por ende, también se describe en la presente un procedimiento para tratar infecciones procariotas, que comprende administrarle a un sujeto una cantidad efectiva de la composición inhibidora del proteasoma descrita en la presente. Las infecciones procariotas pueden incluir enfermedades causadas por mycobacterias (como tuberculosis, lepra o úlcera de Buruli) o arqueobacterias.

También se ha demostrado que los inhibidores que se unen al proteasoma 20s estimulan la formación de huesos en cultivos de órganos óseos. Además, cuando dichos inhibidores se administraron sistémicamente a ratones, determinados inhibidores del proteasoma aumentaron el volumen óseo y las velocidades de formación de huesos en un 70 % (Garrett, I. R. y col., J. Clin. Invest. (2003) 111: 1771-1782), por lo tanto, esto sugiere que el sistema de ubiquitina-proteasoma regula la diferenciación de osteoblastos y la formación de huesos. Por lo tanto, la composición de inhibidor de proteasoma descrita puede ser útil en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas a la pérdida ósea, como la osteoporosis.

Por ende, en determinadas realizaciones, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad o una afección seleccionada de entre cáncer, enfermedad autoinmunitaria, afección relacionada con injerto o trasplante, enfermedad neurodegenerativa, afección asociada a fibrosis, afecciones relacionadas con isquemia, infección (viral, parasitaria o procariota) y enfermedades asociadas a la pérdida ósea, que comprende la administración de un compuesto cristalino de fórmula (II).

Los compuestos preparados tal como se describe en la presente se pueden administrar de diversas formas, dependiendo del trastorno que se tratará y la edad, la condición y el peso corporal del paciente, tal como se conoce en la técnica. Por ejemplo, cuando los compuestos se administrarán por vía oral, se pueden formular como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes; para la administración parenteral, se pueden formular como inyecciones (intravenosas, intramusculares o subcutáneas), preparaciones de infusión por goteo o supositorios. Para administración a través de la membrana mucosa oftálmica, se pueden formular como gotas oftálmicas o ungüentos oftálmicos. Estas formulaciones se pueden preparar por medios convencionales y, si se desea, el ingrediente activo se puede mezclar con cualquier excipiente o aditivo convencional, tal como un aglutinante, un agente desintegrante, un lubricante, un correctivo, un agente solubilizante, un auxiliar de suspensión, un agente emulsionante, un agente de recubrimiento, una ciclodextrina y/o un amortiguador. Aunque la dosificación variará en función de los síntomas, la edad y el peso corporal del paciente, la naturaleza y la gravedad del trastorno que se debe 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 única dosis o en dosis divididas. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material vehículo para producir una forma de dosificación única será generalmente la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico.

- 5 El momento preciso de la administración y/o la cantidad de la composición que proporcionará los resultados más eficaces en términos de eficacia del tratamiento en un paciente determinado dependerán de la actividad, la farmacocinética y la biodisponibilidad de un compuesto en particular, la condición fisiológica del paciente (que incluye edad, sexo, tipo y etapa de la enfermedad, condición física general, reacción a una dosificación determinada y tipo de medicación), la vía de administración, etc. No obstante, los lineamientos anteriores se pueden utilizar como
- 10 la base para el refinamiento del tratamiento, por ejemplo, para determinar la cantidad y/o el momento óptimo de administración, que requerirá no más que la experimentación de rutina que consiste en monitoreo del sujeto y el ajuste de la dosificación y/o el tiempo.

- La expresión "farmacéuticamente aceptable" se utiliza en la presente para referirse a aquellos ligandos, materiales,
- 15 composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para utilizarse en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin un exceso de toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, de forma proporcional con una relación razonable de riesgo/beneficio.

- La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente, se refiere a un material,
- 20 composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante, 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 papa y β -ciclodextrina sustituida o no sustituida; (3) celulosa
- 25 y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa, (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de maní, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, (10) glicoles, tales como propilenglicol, (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol, (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo, (13) agar, (14) agentes amortiguadores,
- 30 tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, (15) ácido algínico, (16) agua libre de pirogenos, (17) solución salina isotónica, (18) solución de Ringer, (19) alcohol etílico, (20) soluciones amortiguadoras de fosfato y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. En determinados casos, las composiciones farmacéuticas de la presente invención no son pirogénicas, es decir, no inducen aumentos significativos de temperatura cuando se administran a un paciente.

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

- 45 En otros casos, los inhibidores útiles en los procedimientos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en estos casos se refiere a las sales de adición de base relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas, de un inhibidor. Estas sales pueden a su vez prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales del inhibidor o haciendo reaccionar de forma
- 50 separada el inhibidor purificado en su forma ácida libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio magnesio, aluminio y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina,
- 55 dietanolamina, piperazina y similares (véase, por ejemplo, Berge y col., arriba).

También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

60

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

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden encontrarse en forma de cápsulas, obleas, pastillas, comprimidos, pastillas para chupar (utilizando una base saborizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, donde cada uno contiene una cantidad predeterminada de un inhibidor como ingrediente activo. Una composición también se puede administrar como bolo, electuario o pasta.

En formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, pastillas, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos 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 acacia; (3) humectantes tales como glicerol; (4) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de solución tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol acético y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes tales como arcilla de caolín y bentonita; (9) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de estos; y (10) agentes colorantes. En el caso de las cápsulas, comprimidos y pastillas, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes amortiguadores. También es posible emplear composiciones sólidas similares como rellenos en cápsulas rellenas de gelatina blandas o duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Se puede elaborar un comprimido mediante compresión o moldeado opcionalmente con uno o más ingredientes secundarios. Los comprimidos se pueden preparar usando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente tensioactivo o de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden elaborar mediante moldeo de una mezcla del inhibidor en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada.

Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas, tales como grageas, cápsulas, pastillas y gránulos, pueden ranurarse o prepararse con recubrimientos y cáscaras opcionalmente, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en la técnica de formulaciones farmacéuticas. También se pueden formular para proporcionar una liberación ralentizada o controlada del ingrediente activo utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variadas para proporcionar el perfil deseado de liberación, otras matrices de polímeros, liposomas y/o microesferas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua en condiciones estériles o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que libere únicamente el o los ingredientes activos o, preferentemente, en una parte determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Algunos ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden emplear incluyen ceras y sustancias poliméricas. El ingrediente activo también puede encontrarse en forma microencapsulada, si corresponde, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

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

60

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

5 Las suspensiones, además de los inhibidores activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isosteáricos etoxilados, ésteres de sorbitán y sorbitol de polioxietileno, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de estos.

10 Las formulaciones para administración rectal o vaginal pueden presentarse como supositorio, que se puede preparar mezclando uno o más inhibidores con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorio o un salicilato, que sea sólida a temperatura ambiente pero líquida a temperatura corporal y, por lo tanto, se derrita en la cavidad corporal y libere el agente activo.

15 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal incluyen formulaciones en pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen dichos vehículos que se consideran adecuados en la técnica.

20 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un inhibidor incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El componente activo se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, amortiguador o propelente necesario.

25 Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de 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 mezclas de estos.

30 Los polvos y los aerosoles pueden contener, además de un inhibidor, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

35 Los inhibidores se pueden administrar alternativamente mediante aerosol. Esto se logra mediante la preparación de un aerosol acuoso, preparación liposomal o partículas sólidas que contienen la composición. Se puede usar una suspensión no acuosa (por ejemplo, propelente de fluorocarbono). Se prefieren los nebulizadores sónicos, dado que minimizan la exposición del agente al cizallamiento, lo que puede producir la degradación del compuesto.

40 De manera habitual, un aerosol acuoso se realiza formulando una solución o suspensión acuosa de un agente junto con vehículos y estabilizantes convencionales farmacéuticamente aceptables. Los vehículos y estabilizantes varían según los requisitos de la composición en particular, pero incluyen típicamente tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic, ésteres de sorbitán, lecitina, Cremophors), codisolventes farmacéuticamente aceptables, tales como polietilenglicol, proteínas inocuas como albúmina de suero, ácido oleico, aminoácidos tal como glicina, amortiguadores, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles generalmente se preparan a partir de soluciones isotónicas.

45 Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar la administración controlada de un inhibidor al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden realizar disolviendo o dispersando el agente en el medio apropiado. Los potenciadores de absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del inhibidor a través de la piel. La velocidad de dicho flujo se puede controlar ya sea proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el inhibidor en un gel o matriz de polímero.

50 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más inhibidores en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, estériles y farmacéuticamente aceptables o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso, que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacterioestáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes
55 de suspensión o espesantes.

60 Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tal como oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de

materiales de recubrimiento, tales como lecitina, el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones y el uso de tensioactivos.

5 Dichas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse incluyendo varios agentes antibacterianos y antifúngicos tales como parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser conveniente incluir agentes de ajuste de la tonicidad, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Asimismo, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede provocarse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

10 En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, resulta conveniente ralentizar la absorción del fármaco de inyección subcutánea o intramuscular. Por ejemplo, la absorción retardada de una forma de fármaco administrado por vía parenteral se logra al disolver o suspender el fármaco en un vehículo oleoso.

15 Las formas de depósito inyectables se producen mediante la formación de matrices de microcápsulas de inhibidores en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular utilizado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Algunos ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan al capturar el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

20 Las preparaciones de los agentes se pueden administrar por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Por supuesto, se proporcionan a través de formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción oftálmica, ungüento, supositorio, infusión; por vía tópica mediante loción o ungüento; y por vía rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración oral.

25 Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral", tal como se usan en la presente, significan modos de administración diferentes de la administración entérica y tópica, generalmente mediante inyección e incluyen, de modo no taxativo, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

30 Las frases "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado de forma periférica" se utilizan en la presente para referirse a la administración de un ligando, fármaco u otro material de otra forma distinta que no sea directamente al sistema nervioso central, de forma que ingrese al sistema del paciente y, por lo tanto, esté sujeta al metabolismo y a otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

35 Estos inhibidores se pueden administrar a seres humanos y otros animales para terapia mediante cualquier vía de administración adecuada, lo que incluye oral, nasal, tal como, por ejemplo, mediante un aerosol, rectal, intravaginal, parenteral, intrasisternal y tópica, tal como mediante polvos, ungüentos o gotas, lo que incluye bucal y sublingual.

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

45 Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden variar para obtener una cantidad de ingrediente activo que sea efectivo para alcanzar la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composición y un modo de administración particulares, sin ser tóxica para el paciente.

50 La concentración de un compuesto descrito en una mezcla farmacéuticamente aceptable variará dependiendo de varios factores, incluidos la dosificación del compuesto que se administrará, las características farmacocinéticas de los compuestos empleados y la vía de administración. En general, las composiciones descritas en la presente se pueden proporcionar en una solución acuosa que contiene aproximadamente 0,1-10 % p/v de un compuesto descrito en la presente, entre otras sustancias, para administración parenteral. Los intervalos de dosificación típicos son de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, administrados en 1-4 dosis divididas. Cada dosis dividida puede contener los mismos o distintos compuestos. La dosificación será una cantidad

60

efectiva dependiendo de diversos factores que incluyen la salud general de un paciente, y la formulación y la vía de administración de los compuestos seleccionados.

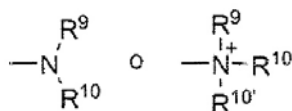
5 El término "alquilo_{C_{x-y}}" se refiere a grupos de hidrocarburos saturados sustituidos o no sustituidos, incluidos grupos alquilo de cadena recta y alquilo de cadena ramificada que contienen entre x e y carbonos en la cadena, incluidos grupos haloalquilo como trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, etc. Alquilo_{C₀} indica un hidrógeno donde el grupo se encuentra en una posición terminal, un enlace si es interno. Los términos "alqueno_{C_{2-y}}" y "alquino_{C_{2-y}}" se refieren a grupos alifáticos no saturados sustituidos o no sustituidos de longitud análoga y posible sustitución de los alquilos descritos anteriormente, pero con al menos un enlace doble o triple, respectivamente.

10 El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que tiene un oxígeno unido a este. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi y similares. Un "éter" son dos hidrocarburos unidos de forma covalente mediante un oxígeno. Por consiguiente, el sustituyente de un alquilo que vuelve a ese alquilo un éter es o se parece a un alcoxi.

15 El término "alcoxilalquilo_{C₁₋₆}" se refiere a un grupo alquilo_{C₁₋₆} sustituido con un grupo alcoxi, mediante lo cual se forma un éter.

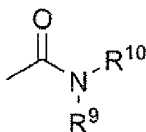
20 El término "aralquilo_{C₁₋₆}", tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo arilo.

Los términos "amina" y "amino" son reconocidos en la técnica y hacen referencia tanto a aminas no sustituidas como sustituidas y sales de estas, p. ej., un resto que se puede representar mediante las fórmulas generales:



25 donde cada uno de R⁹, R¹⁰ y R^{10'} representa de forma independiente un hidrógeno, un alquilo, un alqueno, -(CH₂)_m-R⁸, o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura anular; R⁸ representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalqueno, un heterociclilo o un policiclilo; y m es cero o un número entero de 1 a 8. En realizaciones preferidas, solamente uno de R⁹ o R¹⁰ puede ser carbonilo, p. ej., R⁹, R¹⁰ y el nitrógeno juntos no forman una imida. En realizaciones aún más preferidas, cada uno de R⁹ y R¹⁰ (y opcionalmente R^{10'}) representa de forma independiente un hidrógeno, un alquilo, un alqueno o -(CH₂)_m-R⁸. En determinadas realizaciones, el grupo amino es básico, es decir que la forma protonada tiene una pK_a ≥ 7,00.

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



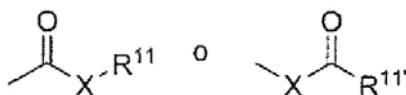
40 donde R⁹ y R¹⁰ son como se definieron anteriormente. Las realizaciones preferidas de la amida no incluyen imidas que puedan ser inestables.

45 El término "arilo", tal como se usa en la presente, incluye grupos aromáticos de un solo anillo de 5, 6 y 7 miembros, sustituido o no sustituido, donde cada átomo del anillo es carbono. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos donde dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos. Los grupos arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina y similares.

50 Los términos "carbociclo" o "carbociclilo", tal como se usan en la presente, se refieren a un anillo no aromático sustituido o no sustituido donde cada átomo del anillo es carbono. Los términos "carbociclo" y "carbociclilo" también incluyen sistemas anulares policíclicos con dos o más anillos cíclicos donde dos o más carbonos son comunes a dos

anillos contiguos, donde al menos uno de los anillos es carbocíclico, p. ej., los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos.

El término "carbonilo" es conocido en la técnica e incluye los restos que pueden representarse por la fórmula general:



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

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

El término "heteroátomo" tal como se usa en la presente significa un átomo de cualquier elemento diferente de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

25 Los términos "heterociclico" o "grupo heterocíclico" se refieren a estructuras de anillos no aromáticos de 3 a 10 miembros sustituidos o no sustituidos, más preferentemente, anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras anulares incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Los términos "heterociclico" y "grupo heterocíclico" también incluyen sistemas anulares policíclicos con dos o más anillos cíclicos donde dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, donde al menos uno de los anillos es heterocíclico, p. ej., los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos heterociclico incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfina, lactonas, lactamas y similares.

El término "hidroxialquiloC₁₋₆" se refiere a un grupo alquiloC₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo.

35 Los términos "policiclico" o "policíclico" se refieren a dos o más anillos (p. ej., cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos) en donde dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, p. ej., los anillos son "anillos fusionados". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido o no sustituido.

40 El término "proteasoma", tal como se usa en la presente, pretende incluir proteasomas constitutivos e inmunológicos.

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

El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución se realice según la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no se someta espontáneamente a una transformación tal como por reorganización, ciclización, eliminación, etc. Tal como se usa en la presente, el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permitido de compuestos orgánicos descritos en

la presente que satisfaga 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 tioformiato), un alcoxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterocicilo, un aralquilo o un resto aromático o heteroaromático. Los expertos en la técnica comprenderán que los restos sustituidos en la cadena de hidrocarburo pueden estar sustituidos en sí mismos, si corresponde.

10 Una "cantidad terapéuticamente efectiva", de un compuesto con respecto al procedimiento de tratamiento de la presente, se refiere a una cantidad del o los compuestos en una preparación que, cuando se administra como parte de un régimen de dosificación deseado (a un mamífero, preferentemente un ser humano), alivia un síntoma, mejora una afección o enlentece la aparición de la enfermedad de acuerdo con estándares clínicamente aceptables para el trastorno o la afección que se trata o el fin cosmético, por ejemplo, a una relación razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico.

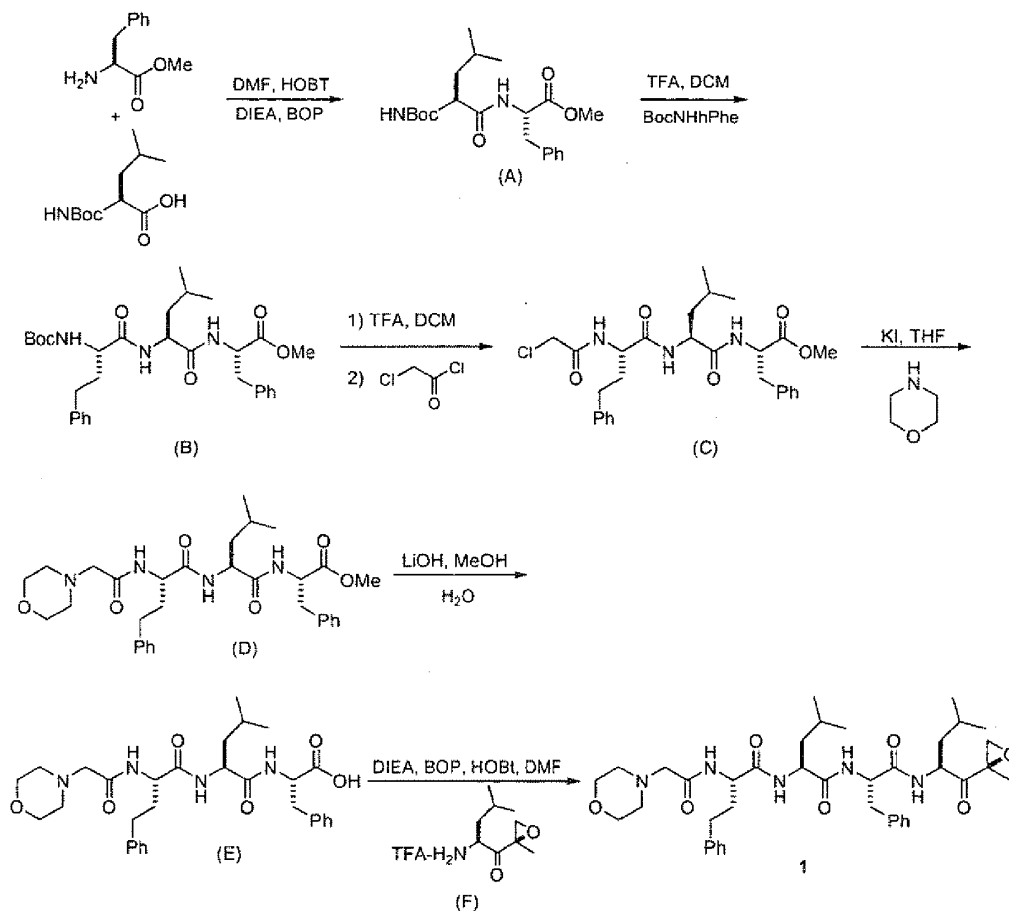
15 El término "tioéter" se refiere a un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, con un resto de azufre acoplado a este. En realizaciones preferidas, el "tioéter" está representado por -S-alquilo. Los grupos tioéter representativos incluyen metiltio, etiltio y similares.

20 Tal como se usa en la presente, los términos "tratar" o "tratamiento" incluyen invertir, reducir o detener los síntomas, señales clínicas y la patología subyacente de una afección, para mejorar o estabilizar la condición de un sujeto.

EJEMPLIFICACIÓN

25 *Ejemplo 1*

Síntesis del compuesto 1



Síntesis de (B)

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

Síntesis de (C)

- 25 Se mezcló (B) (1,80 mmol, 1,0 g) con TFA/DCM (80 %) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el cual la mezcla se concentró y se colocó bajo alto vacío durante 2 h, lo que produjo la sal TFA de la amina tripeptídica. A una solución a 0 °C de la sal TFA (1,80 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó DIEA (3,6 mmol, 0,7 mL)

seguido de cloruro de cloroacetilo (2,7 mmol, 0,215 mL). Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente agitando durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Después, se diluyó la mezcla con salmuera (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con H₂O (2x15 mL) y salmuera (2 x 15 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. Se retiró Na₂SO₄ mediante filtración y se retiraron los volátiles a 5 presión reducida. Se suspendió el material bruto en EtOAc y se filtró para dar (C) (0,640 g)

Síntesis de (D)

Se agregaron KI (0,019 mmol, 0,0032 g) y morfolino (0,110 mmol, 0,0096 g) a una solución de (C) (0,094 mmol, 10 0,050 g) en THF (10 mL) y se agitó la mezcla durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Se retiraron los volátiles a presión reducida y se absorbió el material bruto en EtOAc (15 mL), se lavó con H₂O (2x10 mL) y salmuera (2x10 mL) y se secó sobre MgSO₄. El MgSO₄ se retiró mediante filtración y se retiraron los volátiles a presión reducida para dar (D).

15 *Síntesis de (E)*

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

Síntesis del compuesto 1

Se agregaron (E) (0,082 mmol, 0,046 g), DIEA (0,328 mmol, 0,057 mL) y HOBt (0,133 mmol, 0,018 g) a una 25 solución agitada de (F) (0,082 mmol) en DMF (2 mL). Se enfrió la mezcla a 0 °C en un baño de hielo y se agregó BOP (0,131 mmol, 0,058 g) en varias partes. Se agitó la mezcla a 5 °C bajo una atmósfera de argón durante la noche. Después, se diluyó la reacción con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua, NaHCO₃ sat. y salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se retiró el MgSO₄ mediante filtración y se retiraron los volátiles a presión reducida para dar el compuesto 1 (0,034 g) (IC₅₀ 20S CT-L<100nM; IC₅₀ CT-L basado en 30 células<100nM).

Ejemplo 2

Se disolvió el compuesto 1 (1,0 g) en metanol (16 mL) calentado a 80 °C. Después, se agregó lentamente agua (4 35 mL) y se dejó que la solución transparente se enfriara a temperatura ambiente y se llevó la solución a la supersaturación mediante evaporación de 10 mL del disolvente con aire comprimido. Se filtraron los cristales resultantes, se lavaron con 8 mL de 1:1 agua desionizada-metanol, y se secaron al vacío durante 12 horas para proporcionar el compuesto cristalino 1 (0,9 g) con un punto de fusión de 212 °C.

40 La curva de DSC característica de la muestra se muestra en la figura 1 tal como se registró en un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments 2920 a una velocidad de calentamiento de 10 °C/minuto.

Ejemplo 3

45 Se disolvió el compuesto 1 (1,0 g) en acetonitrilo (17 mL) calentado a 80 °C. Después, se agregó lentamente agua (8 mL) y se dejó que la solución transparente se enfriara a temperatura ambiente y se llevó la solución a la supersaturación mediante evaporación de 10 mL del disolvente con aire comprimido. Se filtraron los cristales resultantes, se lavaron con 8 mL de 1:1 agua desionizada-acetonitrilo, y se secaron al vacío durante 12 horas para proporcionar el compuesto cristalino 1 (0,85 g) con un punto de fusión de 212 °C.

50

Ejemplo 4

Se disolvió el compuesto 1 (1,0 g) en etanol (17 mL) calentado a 80 °C. Después, se agregó lentamente agua (5 mL) y se dejó que la solución transparente se enfriara a temperatura ambiente y se llevó la solución a la supersaturación 55 mediante evaporación de 15 mL del disolvente con aire comprimido. Se filtraron los cristales resultantes, se lavaron con 8 mL de 1:1 agua desionizada-etanol, y se secaron al vacío durante 12 horas para proporcionar el compuesto cristalino 1 (0,82 g) con un punto de fusión de 212 °C.

Ejemplo 5

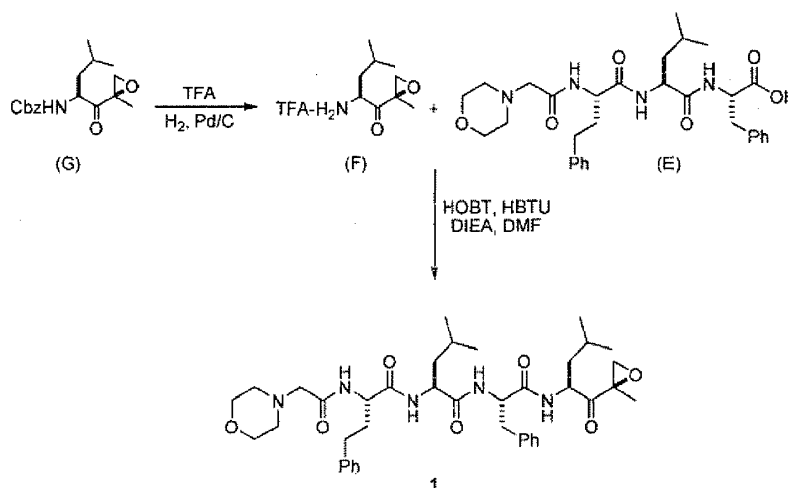
60

Se disolvió el compuesto 1 (1,0 g) en acetato de etilo (30 mL) calentado a 80 °C. Después, se agregó lentamente agua (5 mL) y se dejó que la solución transparente se enfriara a temperatura ambiente y se llevó la solución a la supersaturación mediante evaporación de 20 mL del disolvente con aire comprimido. Se filtraron los cristales resultantes, se lavaron con 5 mL de acetato de etilo, y se secaron al vacío durante 12 horas para proporcionar el compuesto cristalino 1 (0,60 g) con un punto de fusión de 212 °C.

Ejemplo 6

Se disolvió el compuesto 1 (1,0 g) en etanol (15 mL) calentado a 80 °C. Después, se agregó lentamente agua (5 mL) y se dejó que la solución transparente se enfriara a temperatura ambiente y se llevó la solución a la supersaturación mediante evaporación de 10 mL del disolvente con aire comprimido. Se filtraron los cristales resultantes, se lavaron con 10 mL de 1:1 agua desionizada-etanol, y se secaron al vacío durante 12 horas para proporcionar el compuesto cristalino 1 (0,54 g) con un punto de fusión de 212 °C.

15 Ejemplo 7



Síntesis de (F)

Se preparó el compuesto (G) (0,43 g) de acuerdo con la solicitud de patente estadounidense n.º 2005-0256324 y se agregó a un matraz junto con Pd/C (10 % en peso, 0,10 g) seguido del agregado lento de TFA (35 mL). Se evacuó el matraz y se retrolavó con gas hidrógeno tres veces y después se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante dos horas. Después, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se agregó diclorometano (25 mL) y se retiraron los volátiles a presión reducida. Se secó el jarabe amarillo espeso resultante bajo alto vacío hasta un peso constante. Después, se transfirió el jarabe a un matraz volumétrico de 50 mL y se enjuagó con 8,5 mL de éter dietílico para producir el compuesto cristalino (F) (0,33 g).

30 Síntesis del compuesto 1

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

Se agregaron (E) (0,61 g), (F) (0,33 g) y la solución madre de reactivo de acoplamiento (2,7 mL) a un matraz volumétrico de 10 mL y se enfrió la mezcla a 0 °C. Después, se agregó por goteo DIEA (0,56 mL) a la solución enfriada. Se dejó que la mezcla se agitara a 0 °C durante 60 minutos y después se inactivó mediante el agregado de bicarbonato de sodio saturado (15 mL). Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (35 mL) y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con bicarbonato de sodio saturado (3 x 15 mL), salmuera (2 x 15 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Se retiró el sulfato de sodio mediante filtración y se retiraron los volátiles a presión reducida para dar un jarabe espeso que se secó adicionalmente bajo alto vacío para dar un compuesto bruto 1 como una espuma (0,59 g).

Ejemplo 8

5 Se disolvió por completo el compuesto bruto 1 (0,590 g) en metanol (11 mL) mediante agitación y calentamiento en un baño de aceite (80 °C) y se agregó por goteo agua desionizada (17 mL). Se sembró la mezcla con el compuesto cristalino 1, se agitó y se dejó evaporar lentamente durante 12 horas hasta aproximadamente 20 mL para precipitar el compuesto 1. Se filtró la suspensión, se lavó con 1:1 de agua desionizada-metanol (4 mL) y se secó al vacío durante 12 horas a temperatura ambiente para producir el compuesto 1 como un sólido blanco (0,25 g). Se repitió la cristalización dos veces más para producir el compuesto cristalino 1 (0,13 g).

10 Se disolvió el compuesto cristalino 1 (0,3 g) en isopropanol (15 mL) mediante agitación y calentamiento en un baño de aceite (80 °C). Se concentró la solución a presión reducida para reducir el volumen a 5 mL. Se agregó rápidamente agua desionizada (20 mL) y se agitó con fuerza la suspensión resultante durante 1 hora. Se filtró el precipitado vidrioso, se enjuagó con agua desionizada (25 mL) y se secó para producir el compuesto 1 amorfo (0,3 g).

La curva de DSC característica de la muestra amorfa se muestra en la figura 7 que se registró en un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments 2920 a una velocidad de calentamiento de 1 °C/minuto para la forma amorfa del compuesto 1.

20 El patrón de difracción de rayos X característico del polvo amorfo se muestra en la figura 8 y se registró en Shimadzu XRD-6000 bajo radiación Cu K α [voltaje y corriente ajustados a 40 kV y 40 mA; ranuras de divergencia y dispersión ajustadas a 1° y ranura de recepción ajustada a 0,15 mm; detector de centelleo de NaI utilizado para radiación de difracción; se utilizó un escaneo continuo de θ -2 θ a 3°/min (0,4 seg/0,02° etapa) de 2,5 a 40° 2 θ ; se colocaron las muestras en un soporte de aluminio con inserto de silicona; y se recogieron y se analizaron los datos con XRD-6100/7000 v.5.0].

*Ejemplo 9*30 *Síntesis de (F)*

Se cargó un matraz con (G) y acetato de etilo (400 mL) y se enfrió la solución en un baño de hielo durante 15 minutos con agitación. Se agregó por goteo ácido trifluoroacético (200 mL), manteniendo una temperatura interna de menos de 10 °C. Se agregó Pd/C (3,6 g) en una parte y se purgó el matraz bajo alto vacío y se rellenoó con hidrógeno tres veces. Después de 2 horas, se filtró la reacción a través de Celite y se evaporó el filtrado a presión reducida hasta obtener un aceite naranja espeso que se agitó suavemente con 170 mL de éter dietílico. A medida que se agitó el matraz, se formaron cristales finos. Se dejó reposar el matraz a temperatura ambiente y se produjo una cristalización rápida. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se tapó bien el matraz y se colocó en el congelador durante la noche (<-5 °C). Se filtró el sólido cristalino resultante y se lavó con éter etílico helado (50 mL) y se secó bajo alto vacío. Se obtuvieron cristales blancos finos (14,1 g; punto de fusión: 137 °C) de (F).

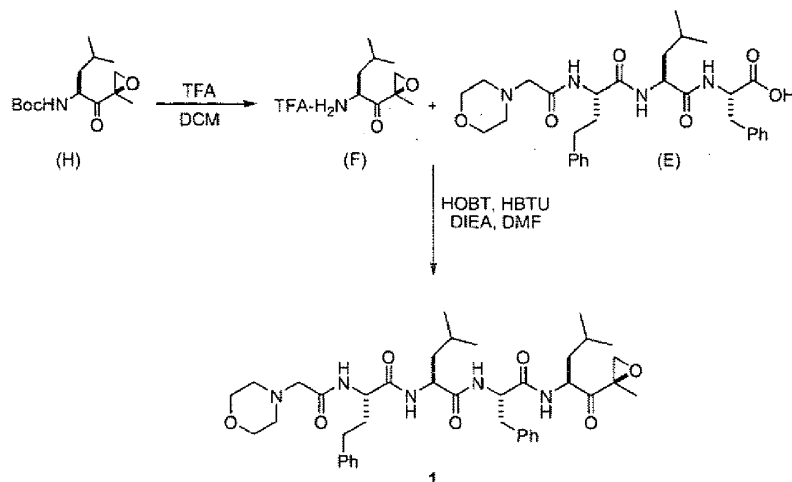
Síntesis del compuesto 1

45 Se cargó un matraz con (F) (10 g), (E) (15,3 g), HBTU (15,3 g), HOBt (5,5 g) y DMF (300 mL). Se agitó con fuerza la mezcla hasta su disolución y se colocó en un baño de NaCl/hielo (-5 °C). Después de 15 minutos, se agregó por goteo DIEA (7,1 mL) durante <10 minutos, manteniendo una temperatura interna de menos de -3 °C. Cuando finalizó el agregado, se agitó la mezcla de reacción en el baño durante una hora y se inactivó mediante el agregado de NaHCO₃ (ac.) saturado (200 mL). Se extrajo la suspensión con acetato de etilo (1,5 L) y se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ (ac.) sat. (2 x 300 mL) y NaCl (ac.) sat. (200 mL) y después se secó sobre MgSO₄.

50 Se concentró la capa orgánica hasta ~50 mL a presión reducida y se le agregó metiletilcetona (200 mL), y se volvió a concentrar la solución hasta ~50 mL. Se agregó nuevamente metiletilcetona (125 mL) y se agitó la solución en un baño de aceite (80 °C) hasta quedar transparente. Se dejó enfriar la solución y se sembró con el compuesto cristalino 1 puro. Se agitó la mezcla durante 2 horas a 25 °C y después durante la noche a 0 °C. Se filtró el precipitado sólido blanco y se lavó con metiletilcetona helada (300 mL) para proporcionar sólidos blancos. Se secó el sólido bajo alto vacío a temperatura ambiente hasta obtener un peso constante para producir 13,5 g del compuesto 1 puro.

Ejemplo 10

60



Síntesis de (F)

5 Se cargó un matraz con (H) (100 g) [véase: Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88] y diclorometano (300 mL) bajo nitrógeno y se enfrió la solución en un baño de hielo hasta 0-5 °C. Se agregó ácido trifluoroacético (136,9 mL) por goteo con agitación a 0-10 °C, después de lo cual se retiró la mezcla de reacción del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se agregó éter metil-terc-butílico (300 mL) y se evaporaron 400 mL de disolvente a presión reducida. Después, se agregó MTBE (200 mL) a través de un embudo de adición y se agitó la solución durante 20 minutos a 20 °C, después se agregaron heptanos (1000 mL) en 10 minutos y se enfrió la mezcla de reacción a 0-5 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos y después se filtraron los sólidos, se enjuagaron con heptanos fríos (0-5 °C, 3 x 100 mL) y se secaron bajo alto vacío hasta un peso constante para producir 90,69 g de (F) como un sólido blanco.

15 Síntesis del compuesto 1

Se enfrió una solución de (F) (137,53 g) en DMF (900 mL) en un baño de NaCl/hielo a -2 °C. Después, se agregaron HBTU (138,06 g), HOBT (55,90 g), (F) (90,00 g) y DMF helado (180 mL) a la solución seguido del agregado de DIEA puro (67,19 g, 509,66 mmol) a través de un embudo de decantación a una velocidad de modo que la temperatura interna permaneció a ~0 °C. Después de dos horas, se agregó isopropilamina pura (24,0 g) a través de un embudo de decantación. Se agitó la mezcla a 0 °C hasta la conversión >99 %. Después, se transfirió la mezcla de reacción en partes a un embudo de decantación y se agregó lentamente a una solución de NaHCO₃ helada semisaturada (3,6 L) (la temperatura interna se mantuvo a 20 °C). Se agitó la suspensión resultante con un agitador mecánico durante 30 minutos y después se filtraron los sólidos y se lavó la torta del filtro con agua helada (2 x 1350 mL). Después, se disolvieron los sólidos en diclorometano (2,7 L) y se extrajo la fase orgánica con agua (partes de 2700 mL) hasta que el área porcentual relativa para HOBt/HBTU fuera <15 % por HPLC (200 µL de solución para la muestra de HPLC). Se filtró la fase orgánica a través de un tapón de sulfato de sodio y posteriormente se filtró en línea a través de una almohadilla de carbón activo.

30 Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se le agregó metiletilcetona (1350 mL), y se concentró la solución nuevamente a presión reducida. Después, se agregó metiletilcetona (1350 mL) y se concentró la solución nuevamente a presión reducida. Se enfrió la solución concentrada resultante a 0 °C hasta que se formaron los sólidos; después, se calentó la mezcla a 75 °C a medida que se le agregó más metiletilcetona (aprox. 750 mL) hasta una disolución completa. Se enfrió la solución a 65 °C y se sembró, y se enfrió la solución/suspensión resultante a una velocidad de 0,5 °C/minuto hasta 20 °C (velocidad de agitación de 60-70 rpm). Se agitó la suspensión durante un mínimo de 5 horas a 20 °C para permitir la cristalización completa. Se filtraron los sólidos y se lavaron con metiletilcetona helada (720 mL) y se secó la torta de filtro bajo una corriente de nitrógeno durante 1 hora. Se transfirieron los sólidos a un matraz de fondo redondo y se secaron a presión reducida hasta un peso constante para producir 116 g del compuesto cristalino 1.

40 Ejemplo 11

Se agregó metanol (200 mL) al compuesto 1 bruto y se concentró la mezcla hasta 100 mL. Se agregó metanol

adicional (275 mL), junto con agua desionizada (75 mL) y se concentró la mezcla hasta 400 mL. Después, se sembró la solución transparente con el compuesto cristalino 1 puro, se agitó y se dejó evaporar lentamente bajo una corriente de aire comprimido hasta 200 mL. Se lavó el sólido amarillento resultante con agua desionizada (400 mL) y 1:1 de agua desionizada-metanol (300 mL) hasta que se volvió blanco y el filtrado se volvió transparente. Después, se secó el compuesto 1 al vacío durante 12 horas.

Se disolvió por completo el compuesto 1 resultante (17,3 g) en metanol (275 mL) mediante agitación y calentamiento en un baño de aceite (el baño se colocó a 85 °C; la temperatura de la mezcla fue inferior a 65 °C). Se agregó agua desionizada (75 mL) por goteo durante 15 minutos y se dejó que la mezcla transparente se enfriara a temperatura ambiente. Se agregaron gérmenes cristalinos del compuesto 1 a la solución agitada, y se dejó que la mezcla se concentrara lentamente bajo una corriente de aire comprimido hasta aproximadamente 250 mL durante 9 horas. Después, se filtraron los cristales y se lavaron con 1:1 de agua desionizada-metanol (300 mL). Se secó el sólido blanco al vacío durante 12 horas a 22 °C para producir el compuesto cristalino 1 (14,0 g).

15 *Ejemplo 12*

Se disolvió por completo el compuesto 1 bruto (12,1 g) en metanol (50 mL) mediante agitación y calentamiento en un baño de aceite (el baño se colocó a 85 °C; la temperatura de la mezcla fue inferior a 65 °C). Se dejó enfriar la solución transparente a temperatura ambiente y se agregaron los gérmenes cristalinos del compuesto 1 a la solución. Se dejó cristalizar la mezcla durante tres horas a temperatura ambiente. Se lavó el sólido resultante con 1:1 de agua desionizada-metanol (500 mL), se filtró y se secó al vacío durante 12 horas para producir el compuesto cristalino 1 (9,4 g).

Ejemplo 13

25

Síntesis de (F)

Se cargó un matraz con (H) (1 g) y acetato de etilo (20 mL) y se enfrió la solución en un baño de hielo durante 15 minutos con agitación. Después, se agregó por goteo ácido trifluoroacético (10 mL), manteniendo a su vez una temperatura interna de menos de 3 °C. Después de agitar a 0 °C durante 2 horas, se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas más. Después, se evaporó la solución a presión reducida hasta obtener un aceite incoloro espeso. Se agitó suavemente esta mezcla bruta con 10 mL de éter dietílico y a medida que la solución se agitaba, se formaron cristales finos. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se tapó bien el matraz y se colocó en el congelador durante la noche. Se filtró el sólido cristalino resultante y se lavó con éter dietílico helado, y después se secó a alto vacío hasta un peso constante para dar cristales blancos finos de (F) (670 mg).

Ejemplo 14

40 *Síntesis del compuesto 1*

Se agregaron el compuesto (E) (14,2 g), HBTU (14,3 g), HOBT (5,1 g) y DMF (300 mL) a (F) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta su disolución completa. Se enfrió la reacción en un baño de hielo durante 15 minutos, y se le agregó DIEA (32 mL) durante 15 minutos manteniendo a su vez una temperatura interna de menos de 10 °C. Después, se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante una hora antes de inactivarse con bicarbonato de sodio saturado (200 mL). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (1,5 L) y se lavó la capa orgánica con bicarbonato de sodio saturado (2 x 300 mL) y agua desionizada (1 x 200 mL). Se extrajo el lavado acuoso combinado con acetato de etilo (200 mL) y se combinaron las capas orgánicas (1,7 L).

Se concentraron las capas orgánicas combinadas (1,7 L) a presión reducida hasta 100 mL, seguido del agregado de metanol (200 mL) y se concentró nuevamente la mezcla hasta 100 mL. Se agregó metanol adicional (200 mL), se agregó lentamente agua desionizada (75 mL) con agitación y se concentró la mezcla hasta 300 mL. Se sembró la solución transparente con el compuesto cristalino 1, se agitó y se dejó concentrar lentamente bajo una corriente de aire comprimido hasta aproximadamente 200 mL. Se lavó el sólido blancuzco hasta que el sólido quedó blanco y el filtrado quedó transparente con 4:1 de agua desionizada-metanol (2 L) y 1:1 de agua desionizada-metanol (500 mL). Se secó el sólido resultante al vacío durante 12 horas a 22 °C para proporcionar el compuesto 1 (16,8 g).

Se disolvió por completo el compuesto 1 en etanol (200 mL) mediante agitación y calentamiento en un baño de aceite (el baño se colocó a 85 °C; la temperatura de la mezcla fue inferior a 65 °C). Se dejó enfriar la solución transparente a temperatura ambiente y se agregaron gérmenes cristalinos del compuesto 1 a la solución agitada, se

limpió la mezcla con aire y se dejó cristalizar. Después, se filtró la mezcla, se lavó con 1:1 de agua desionizada-etanol (200 mL) y se secó al vacío durante 12 horas a temperatura ambiente para producir 10,2 g del compuesto cristalino 1.

5 Ejemplo 15

Síntesis de (F)

Se equipó un matraz de 500 mL con un agitador mecánico, una termocupla y un baño de refrigeración. Se disolvió (G) (12,5 g) en acetato de etilo (125 mL) y se enfrió la solución transparente a 0-5 °C, seguido del agregado lento de ácido trifluoroacético (375 mL) de modo que la temperatura interna se mantuviera por debajo de 10 °C. Después de calentar a temperatura ambiente, se agregó Pd/C al 5 % (1,25 g) y se colocó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de fibra de vidrio y se enjuagó con acetato de etilo (50 mL). Después, se concentró el filtrado a presión reducida para producir un aceite amarillo. Se agregó MTBE (50 mL) al aceite y se coevaporó hasta obtener un aceite amarillo a 25 °C. Se agregó nuevamente MTBE (60 mL) y se enfrió la mezcla a -10 °C y se agitó durante 60 minutos. Después, se agregaron lentamente heptanos (120 mL) a la mezcla agitada y se continuó agitando a -10 °C durante otros 15 minutos. Se recogieron los sólidos mediante filtración y se enjuagaron los cristales con heptanos (2 x 40 mL) y se secaron bajo alto vacío a temperatura ambiente (22 °C) hasta un peso constante (10,1 g).

20

Síntesis del compuesto 1

Se cargó un matraz equipado con un agitador mecánico, una termocupla, un baño de refrigeración, una entrada de nitrógeno y un tubo de secado con DMF, (F) (133,9 g), (E) (241,8 g), HBTU (242,8 g) y HOBt (86,5 g), y se agitó la mezcla y se enfrió a 0-5 °C. Después, se le agregó lentamente DIEA (156 mL) durante al menos 30 minutos, manteniendo la temperatura a 0-5 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0-5 °C durante una hora y después se vertió en una solución saturada con agitación fuerte de bicarbonato de sodio (3630 mL) y acetato de etilo (900 mL). Se agregó acetato de etilo adicional (2000 mL) para extraer el producto y se separó la capa orgánica. Después, se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (1930 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (2420 mL) y salmuera (2420 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio (360 g), se filtraron a través de un filtro de fibra de vidrio y se enjuagaron con acetato de etilo (2 x 360 mL).

Se concentró la solución resultante hasta obtener un semisólido a presión reducida y se le agregó metanol (725 mL) y se coevaporó a presión reducida para producir el compuesto 1 semisólido. Se disolvió el producto bruto en metanol (5320 mL) y se agitó la solución mientras se le agregaba agua (2130 mL) durante veinte minutos. Cuando finalizó el agregado de agua, se agregaron aproximadamente 0,3 g de gérmenes cristalinos puros y se agitó la solución de metanol/agua durante tres horas. Se aisló el sólido blanco cristalino resultante mediante filtración y se enjuagó el producto cristalino blanco fino con una solución de metanol/agua (1:1, 1200 mL). Se enjuagó el sólido resultante con una solución de metanol/agua (1:1, 1200 mL) y se vertió el producto cristalino en una bandeja de secado y se secó hasta un peso constante bajo alto vacío a 27 °C bajo purga de nitrógeno para producir el compuesto cristalino 1 (230 g).

45 Ejemplo 16

Síntesis de (F)

Se cargó un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 mL con (G) (5 g) y diclorometano (15 mL). Se agitó la mezcla hasta que se disolvieron los sólidos, y después se colocó en un baño de hielo. Después de 20 minutos, la temperatura interna alcanzó 0,6 °C y se agregó por goteo ácido trifluoroacético durante 5 minutos. Después de que finalizó el agregado, se dejó calentar el matraz a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se agregó MTBE al matraz (35 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo, donde (F) comenzó a cristalizarse durante el enfriamiento. Después, se agregaron heptanos (65 mL) al matraz por goteo durante 15 minutos y se colocó el matraz en el congelador (-5 °C). Después de 1 hora, se recogió el producto blanco sólido y se lavó con heptanos (10 mL) para proporcionar 4,57 g de (F).

55

Ejemplo 17

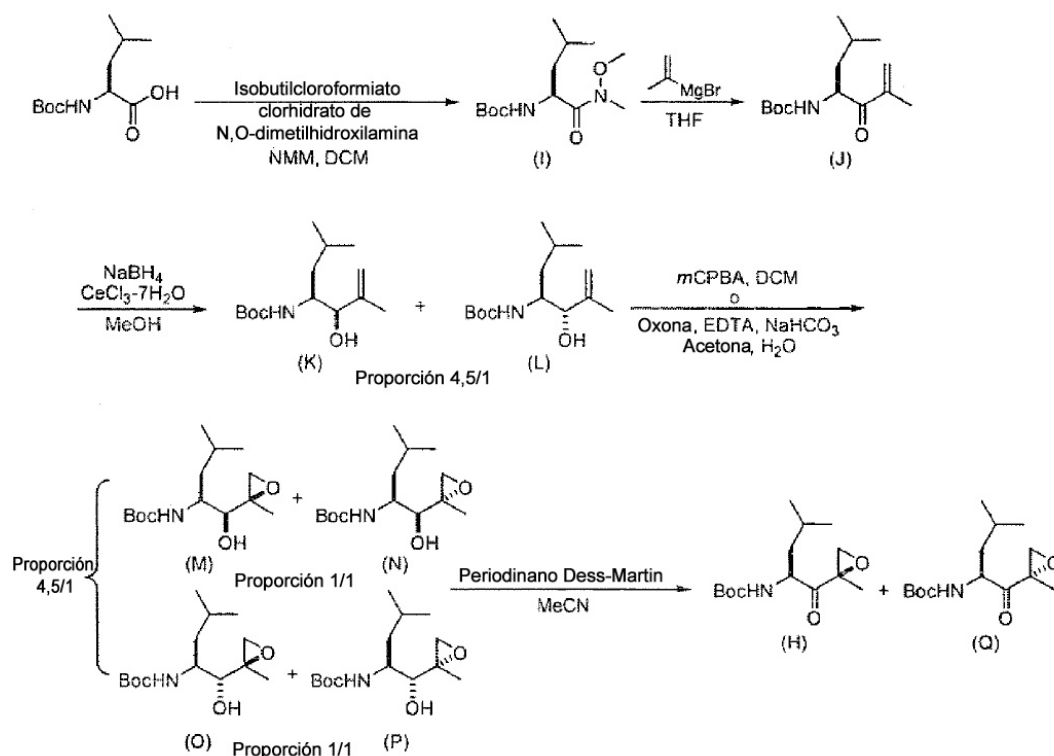
Síntesis de la sal citrato del compuesto 1

60 Se disolvieron el compuesto 1 (10 g) y ácido cítrico (2,7 g) en THF (75 mL) y acetonitrilo (50 mL). Después se agitó

la solución durante 2 horas a temperatura ambiente y en ese momento se formó un precipitado blanco. Después, se enfrió el matraz a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante la noche. Se filtraron los sólidos y se lavaron con 100 mL de acetonitrilo para dar 11,52 g de la sal citrato del compuesto 1.

5 Ejemplo 18

Síntesis de (H) y (Q)



10

Síntesis de (I)

Se agitó con fuerza una suspensión de clorhidrato de dimetil hidroxilamina (10,53 g, 108 mmol) en DCM (270 mL) bajo una atmósfera de argón durante 0,5 horas, seguido del agregado de TEA (10,92 g, 14,75 mL, 108 mmol) a través de un embudo de adición. Se enfrió una solución de Boc-Leucina-OH (25,0 g, 108 mmol) en DCM (270 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de adición por goteo de isobutilclorformiato (14,73 g, 13,98 mL, 108 mmol) a través de un embudo de adición. Se enfrió adicionalmente la mezcla a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se le agregó NMM (10,92 g, 11,87 mL, 108 mmol) a través de un embudo de adición a una velocidad para mantener la temperatura interna por debajo de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitar durante 5 minutos a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agregó la solución de dimetilhidroxilamina preparada anteriormente a través de una cánula de teflón de calibre ancho. Se retiró la mezcla de reacción del baño de refrigeración y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Después, se diluyó la mezcla con agua (100 mL) y se agitó durante 15 minutos. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 50 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con HCl 1 N (4 x 150 mL), agua (1 x 150 mL), NaHCO_3 sat. (2 x 100 mL), salmuera (1 x 250 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 . El Na_2SO_4 se retiró mediante filtración y se retiraron los volátiles a presión reducida para dar (I) (28,05 g, 102 mmol).

Síntesis de (J)

A una solución a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ de (I) (10,0 g, 36,4 mmol) en 100 mL de THF seco bajo una atmósfera de argón, se le agregó bromuro de isopropenilmagnesio (364 mL, 182 mmol, 5,0 eq., solución 0,5 M en THF) por goteo utilizando un embudo de adición. Se ajustó la velocidad del agregado de modo que la temperatura de reacción interna se mantuviera por debajo de $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de seis horas, se vertió la mezcla de reacción en 250 mL de NH_4Cl sat. y 500 mL de hielo húmedo. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se volvió transparente y se retiraron los

volátiles a presión reducida y se diluyó el material bruto con EtOAc (200 mL). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 150 mL), se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua (2 x 150 mL), salmuera (2 x 150 mL) y se secaron sobre MgSO₄. El MgSO₄ se retiró mediante filtración y se retiraron los volátiles a presión reducida. La purificación mediante cromatografía instantánea (15:1 de hexanos/ EtOAc) dio (J) como un sólido (7,5 g, 29,37 mmol).

Síntesis de (K) y (L)

A una solución a 0 °C de (J) (5,0 g, 19,58 mmol) en 200 mL de MeOH se le agregó CeCl₃·7H₂O (8,75 g, 23,50 mmol). Se agitó la solución bajo una atmósfera de argón hasta que el CeCl₃·7H₂O se disolvió por completo. A esta solución se le agregó NaBH₄ (0,88 g, 23,50 mmol) en 10 partes durante 2 minutos. Después se agitó la reacción bajo una atmósfera de argón a 0 °C durante 6 horas. Se inactivó la reacción a 0 °C con aproximadamente 2,5 mL de HOAc glacial y después de 30 minutos de agitación adicional a 0 °C la mezcla se volvió transparente. Se retiraron los volátiles a presión reducida y se absorbió el aceite restante en EtOAc (200 mL). Se lavó la capa orgánica con agua (2 x 100 mL), salmuera (2 x 100 mL) y se secó sobre MgSO₄. Se retiró el MgSO₄ mediante filtración y se retiraron los volátiles a presión reducida, lo que proporcionó (K) y (L) como un sólido blanco ceroso (4,75 g, 18,5 mmol). Proporción de diastereómeros 4.5:1 según lo determinado por HPLC.

Síntesis de (M), (N), (O) y (P)

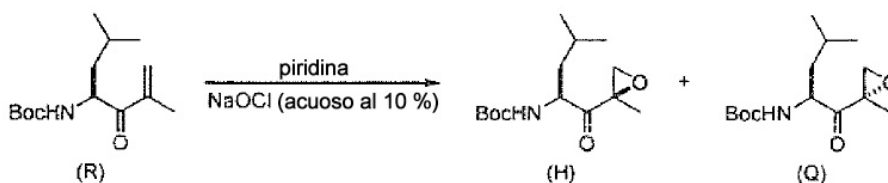
A una solución de (K) y (L) (0,025 g, 0,097 mmol) en DCM (1 mL), se le agregó *m*CPBA (0,018 g, 0,107 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora, momento en el cual se diluyó la mezcla con NaHCO₃ sat. (5 mL). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 2 mL).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

Síntesis de (H) y (Q)

A una solución de periodinano Dess-Martin (0,023 g, 0,055 mmol) en 1 mL de MeCN a 5 °C se le agregó una mezcla de (M), (N), (O) y (P) (0,010 g, 0,037 mmol) como una solución en MeCN (1 mL). Se colocó la mezcla bajo una atmósfera de argón y se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante la noche. Cuando finalizó, se había formado un precipitado blanco y se enfrió la reacción en un baño de hielo y se diluyó con 2 mL de NaHCO₃ sat. Después, se diluyó la mezcla con 10 mL de EtOAc y se retiraron los sólidos mediante filtración a través de un tapón de Celite. Se transfirió la mezcla a un embudo separador y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 5 mL) y se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua (3 x 5 mL) y salmuera (1 x 10 mL) y después se secaron sobre Na₂SO₄. Se retiró el Na₂SO₄ mediante filtración y se retiraron los volátiles a presión reducida para dar una mezcla de (H) y (Q) como un aceite amarillo claro.

Ejemplo 19

Síntesis alternativa de (H) y (Q)



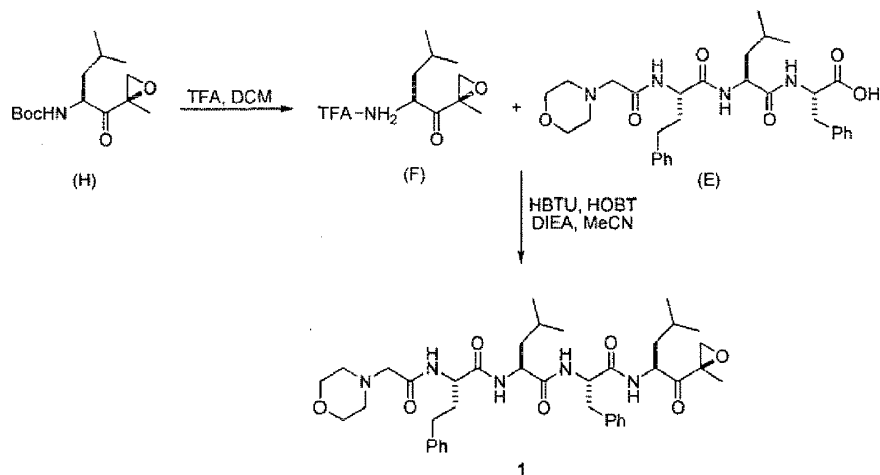
45 Síntesis alternativa de (H) y (Q)

A una solución a -5 °C de (R) (0,200 g, 0,78 mmol) en piridina (3 mL), se le agregó NaOCl acuoso al 10 % (1,5 mL) por goteo a una velocidad de modo que la temperatura de reacción interna permaneció por debajo de -4 °C. Después de que finalizó el agregado de NaOCl, se colocó el matraz de reacción en un baño a 0 °C y se agitó durante dos horas. Después, se diluyó la mezcla con EtOAc (10 mL), se lavó con agua (2 x 10 mL), salmuera (2 x 10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el Na₂SO₄ mediante filtración y se retiraron los volátiles a presión reducida para dar la mezcla bruta de (H) y (Q). La purificación mediante cromatografía instantánea (20:1 de hexanos/ EtOAc) dio (H) como un aceite (0,059 g, 0,216 mmol) y (Q) como un sólido (0,023 g, 0,085 mmol).

Ejemplo 20

Síntesis del compuesto 1

5



Síntesis de (F)

10 A un matraz de fondo redondo de 10 mL se le agregó (H) (0,050 g, 0,18 mmol) y DCM (0,80 mL). Se enfrió la mezcla a 0 °C y se agregó por goteo TFA puro (0,20 mL). Después de que finalizó el agregado de TFA, se dejó calentar el matraz a temperatura ambiente agitando durante una hora. Después, se retiraron los volátiles a presión reducida y se repasó el aceite resultante con DCM (2 mL x 2) y se retiraron los volátiles a presión reducida.

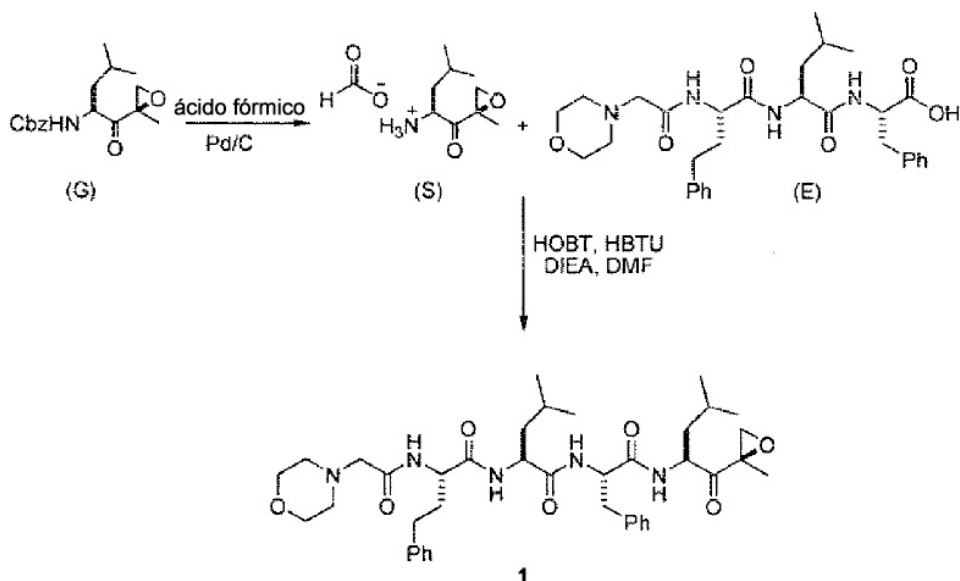
15 Síntesis del compuesto 1

A un matraz de fondo redondo de 10 mL que contenía (F) se le agregó (E) (0,085 g, 0,15 mmol), MeCN (2,0 mL), HOBT (0,031 g, 0,23 mmol) y HBTU (0,087 g, 0,23 mmol) y se enfrió la mezcla a 0 °C. A esta mezcla se le agregó lentamente DIEA (0,077 g, 0,104 mL, 0,6 mmol) y se dejó que la mezcla se agitara a 0 °C durante una hora antes de inactivarse con NaHCO₃ saturado (5 mL). Se diluyó la mezcla con EtOAc (15 mL) y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ saturado (3 x 5 mL), salmuera (2 x 5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se retiró mediante filtración y se retiraron los volátiles a presión reducida para dar un aceite espeso. Al matraz que contenía el aceite se le agregó DCM (1 mL) y se colocó bajo alto vacío con agitación, lo que dio el compuesto 1 (0,100 g, 0,14 mmol) como una espuma.

25

Ejemplo 21

Síntesis del compuesto 1



Síntesis alternativa de (S)

- 5 A un matraz de fondo redondo de 10 mL se le agregó (G) (0,055 g, 0,18 mmol), ácido fórmico (2 mL) y Pd/C (5 % en peso, 0,05 g). Una vez que la desprotección se consideró finalizada por TLC y LCMS, se retiraron los volátiles a presión reducida. Se repasó el aceite con DCM (2 mL x 2) y se retiraron los volátiles a presión reducida.

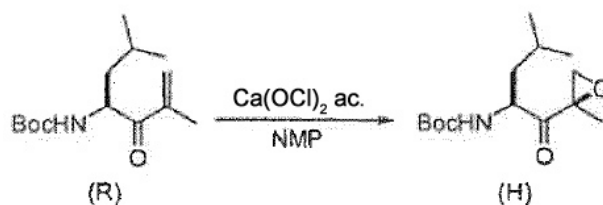
Síntesis del compuesto 1

10

A un matraz de fondo redondo de 10 mL que contenía (S) se le agregó (E) (0,085 g, 0,15 mmol), MeCN (2,0 mL), HOBT (0,031 g, 0,23 mmol), HBTU (0,087 g, 0,23 mmol) y se enfrió la mezcla a 0 °C. A esta mezcla se le agregó lentamente DIEA (0,077 g, 0,104 mL, 0,6 mmol). Después, se dejó que la mezcla se agitara a 0 °C durante 60 minutos y se inactivó mediante el agregado de NaHCO₃ saturado (5 mL). Se diluyó la mezcla con EtOAc (15 mL) y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ saturado (3 x 5 mL), salmuera (2 x 5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se retiró mediante filtración y se retiraron los volátiles a presión reducida para dar un aceite espeso. Al matraz que contenía el aceite se le agregó DCM (1 mL) y se colocó la mezcla bajo alto vacío con agitación, lo que dio el compuesto 1 como una espuma.

20 Ejemplo 22

Síntesis de (H)



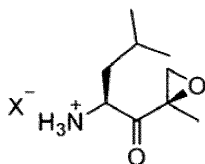
25

- Se agregó agua (214 mL) a un matraz de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición y una termocupla con pantalla y se enfrió a una temperatura interna de -5 a 0 °C. Después se agregó hipoclorito de calcio sólido (107 g, 748 mmol) durante aproximadamente 5 minutos, mientras que la temperatura de la mezcla se mantuvo a aproximadamente -5 °C a 0 °C. Después, se enfrió adicionalmente la mezcla a -10 °C a -5 °C y se agitó durante 10 minutos, seguido del agregado de NMP (1000 mL) a través de un embudo de adición a una velocidad para mantener la temperatura interna a entre -10 °C y -5 °C. Después, se agitó la suspensión de reacción a -10 °C durante 15 minutos. Se disolvió (R) (47,8 g, 187 mmol) en NMP (400 mL) y se agregó por goteo a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura interna a entre -15 °C y -10 °C. Después, se agitó la mezcla de reacción a -5

°C a 0 °C hasta que finalizó la reacción mediante TLC. Tras la finalización de la reacción, se inactivó la mezcla mediante el agregado lento de solución de tiosulfato de sodio 1,0 M (500 mL), manteniendo una temperatura interna de -10 °C a -5 °C. Después se agregó acetato de etilo (1000 mL), se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa dos veces más. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (500 mL) y salmuera (500 mL), se
5 secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta obtener un aceite amarillo que se disolvió en hexanos (600 mL) y se filtró a través de un tapón de sílice para proporcionar (H) como un aceite amarillo pálido (20,8 g).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto cristalino de fórmula (III):

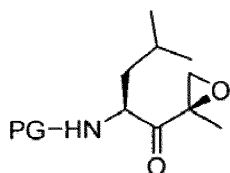


(III)

5

donde X es cualquier contraión adecuado, que comprende

(i) preparar una solución de un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente orgánico, donde PG es un grupo protector adecuado



(IV)

(ii) agregar un ácido adecuado;

15 (iii) llevar la solución a la supersaturación para provocar la formación de cristales; y

(iv) aislar los cristales;

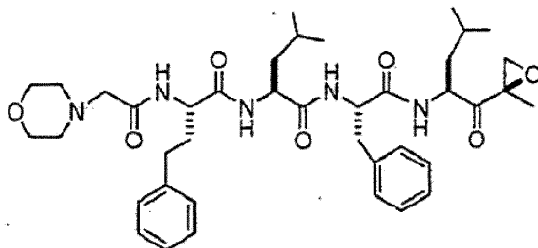
donde llevar la solución a la supersaturación comprende agregar un antidisolvente que es hexanos o heptanos, enfriar la solución a temperatura ambiente y reducir el volumen de la solución.

20

2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el ácido se selecciona de entre ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, acético, trifluoroacético, cítrico, metanosulfónico, valérico, oleaico, palmítico, esteárico, láurico, benzoico, láctico, succínico, p-toluenosulfónico, malónico, maleico, fumárico, tartárico y 2-hidroxietanosulfónico.

25

3. Un procedimiento para preparar un compuesto cristalino de fórmula (II):



(II)

30 o una sal cristalina de este; donde dicho procedimiento comprende

(i) preparar una solución de un compuesto de fórmula (II) en un disolvente orgánico;

(ii) llevar la solución a la supersaturación para provocar la formación de cristales; y

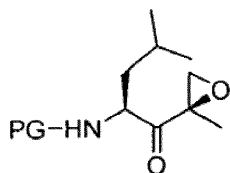
(iii) aislar los cristales;

35

y además comprende:

(iv) preparar una solución de un compuesto de fórmula (IV) donde PG es un grupo protector adecuado, en un primer disolvente orgánico;

5

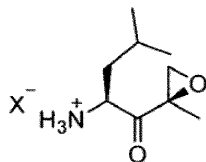


(IV)

(v) agregar un ácido adecuado;

10 (vi) llevar la solución a la supersaturación para provocar la formación de cristales; donde llevar la solución a la supersaturación comprende agregar un antidisolvente que es hexanos o heptanos, enfriar la solución a temperatura ambiente y reducir el volumen de la solución; y

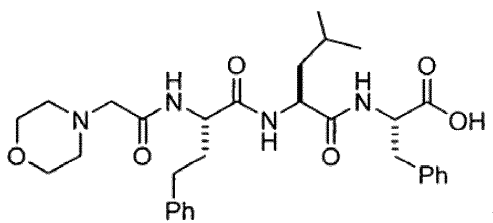
(vii) aislar los cristales para proporcionar un compuesto cristalino de fórmula (III); hacer reaccionar un compuesto cristalino de fórmula (III)



(III)

15

donde X es un contraión adecuado, con un compuesto de fórmula (V) en un segundo disolvente orgánico



(V)

20

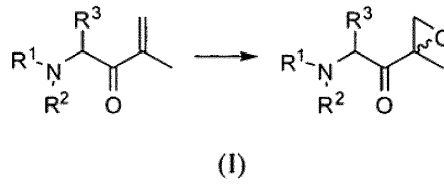
(vi) preparar una solución de un compuesto de fórmula (II) en el segundo disolvente orgánico;

(vii) llevar la solución a la supersaturación para provocar la formación de cristales; y

(viii) aislar los cristales para proporcionar un compuesto cristalino de fórmula (II).

25 4. El procedimiento de la reivindicación 3, donde el ácido se selecciona de entre ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, acético, trifluoroacético, cítrico, metanosulfónico, valérico, oleaico, palmítico, esteárico, láurico, benzoico, láctico, succínico, p-toluenosulfónico, malónico, maleico, fumárico, tartárico y 2-hidroxietanosulfónico.

30 5. Un procedimiento para la síntesis de cetoepóxidos de aminoácidos de acuerdo con el esquema (I)



donde

- 5 R¹ se selecciona de entre un grupo protector u otra cadena de aminoácidos, que puede estar opcionalmente sustituido;
 R² se selecciona de entre hidrógeno y alquiloC₁₋₆;
 R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alcoxilalquiloC₁₋₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquiloC₁₋₆ y aralquiloC₁₋₆;
- 10 y donde el procedimiento comprende una epoxidación estereoselectiva con una solución acuosa de hipoclorito de sodio o hipoclorito de calcio en presencia de un codisolvente seleccionado de entre piridina, acetonitrilo, DMF, DMSO, NMP, DMA, THF y nitrometano.
- 15 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, donde R¹ es un grupo protector y se selecciona de entre *t*-butoxi carbonilo (Boc), benzoilo (Bz), tricloroetoxicarbonilo (Troc) y benciloxi carbonilo (Cbz).
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, donde R² es hidrógeno.
- 20 8. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde R³ se selecciona de entre alquiloC₁₋₆ y aralquiloC₁₋₆.
9. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, donde el codisolvente se selecciona de entre NMP y piridina.
- 25 10. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, donde la epoxidación se realiza de modo que el producto tenga una pureza diastereomérica mayor que el 98 %.
11. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, que además comprende
 30 la eliminación del grupo protector en caso de ser necesario y el acoplamiento con una cadena de aminoácidos.

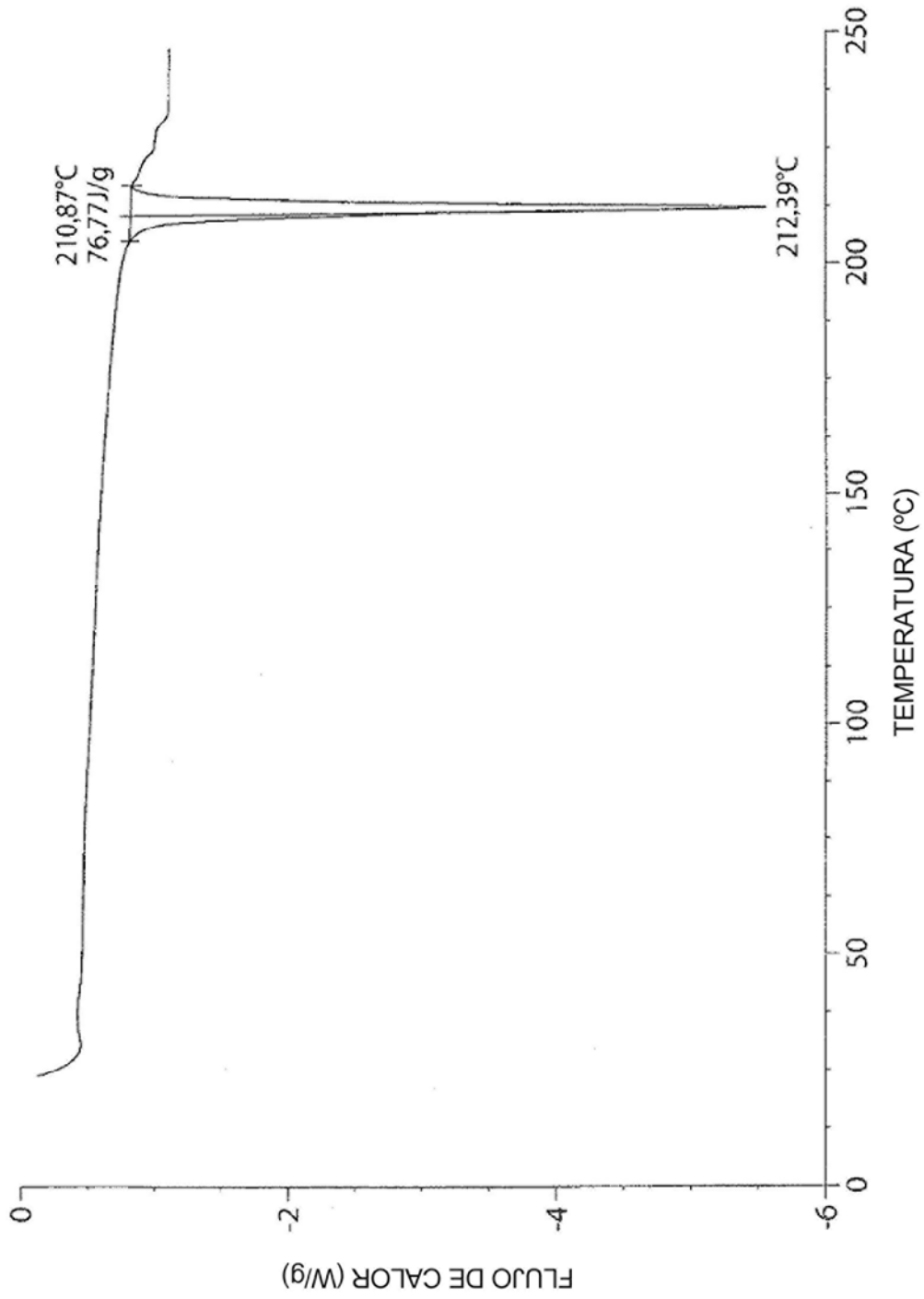


Fig. 1

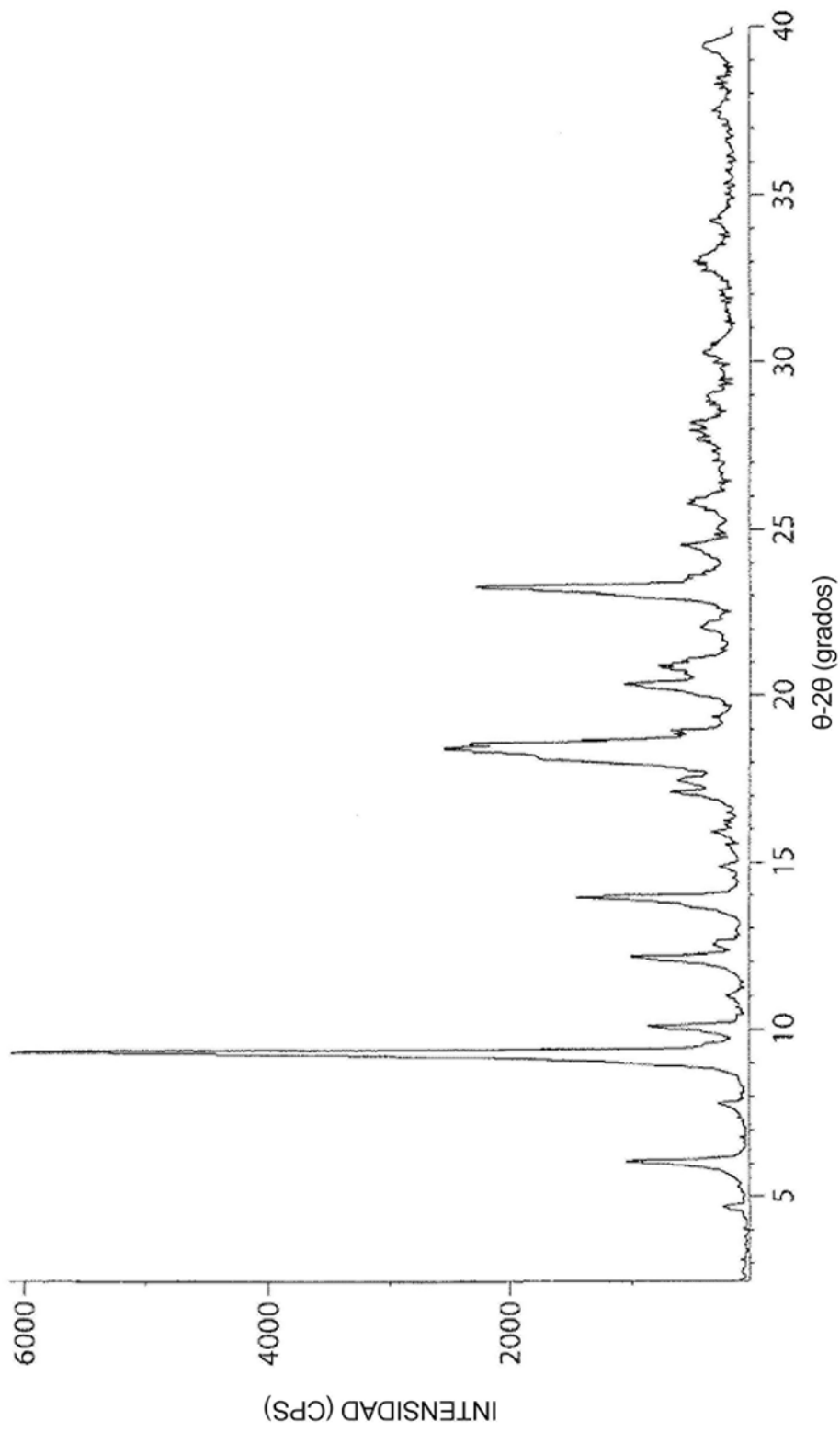


Fig. 2

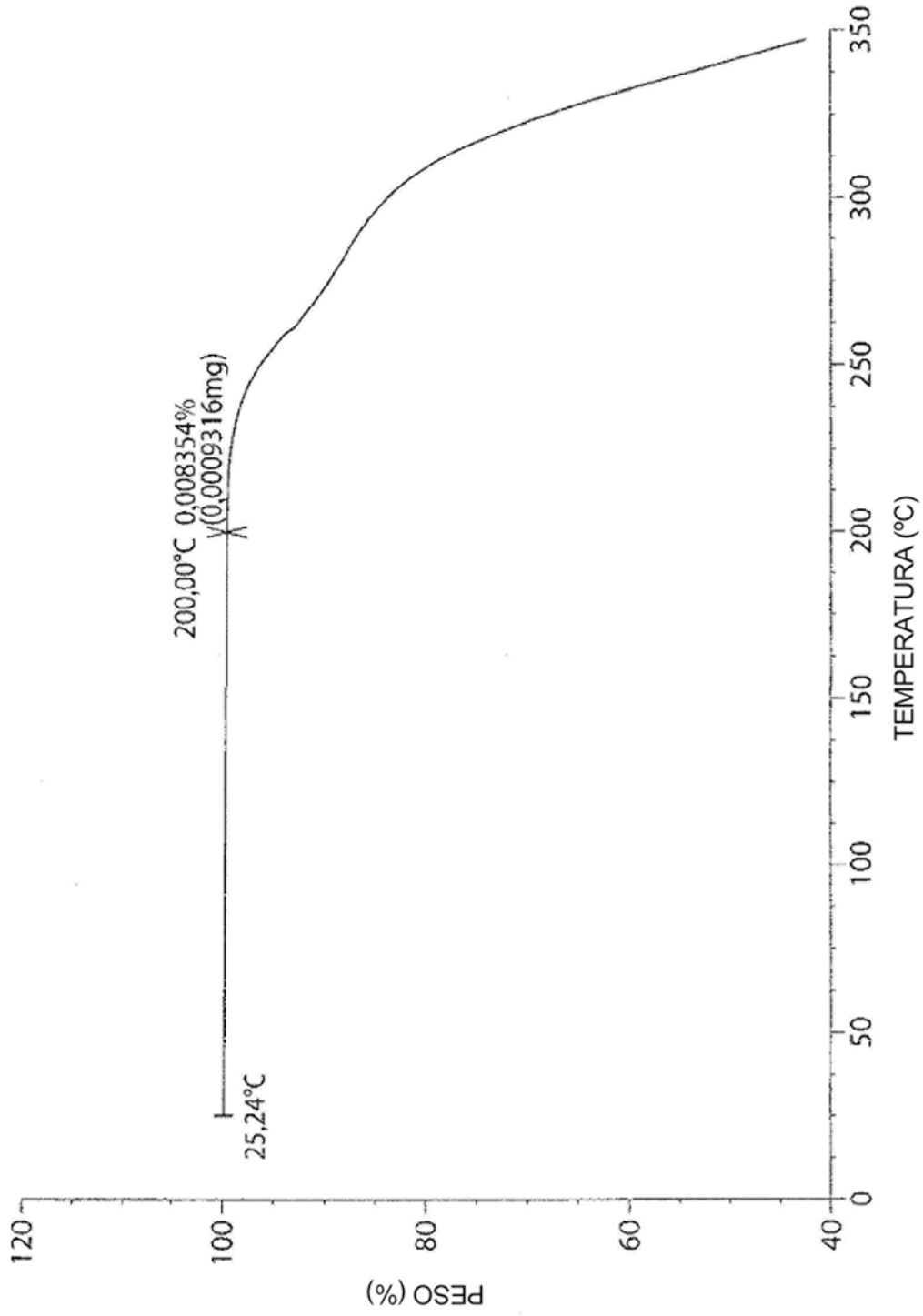


Fig. 3

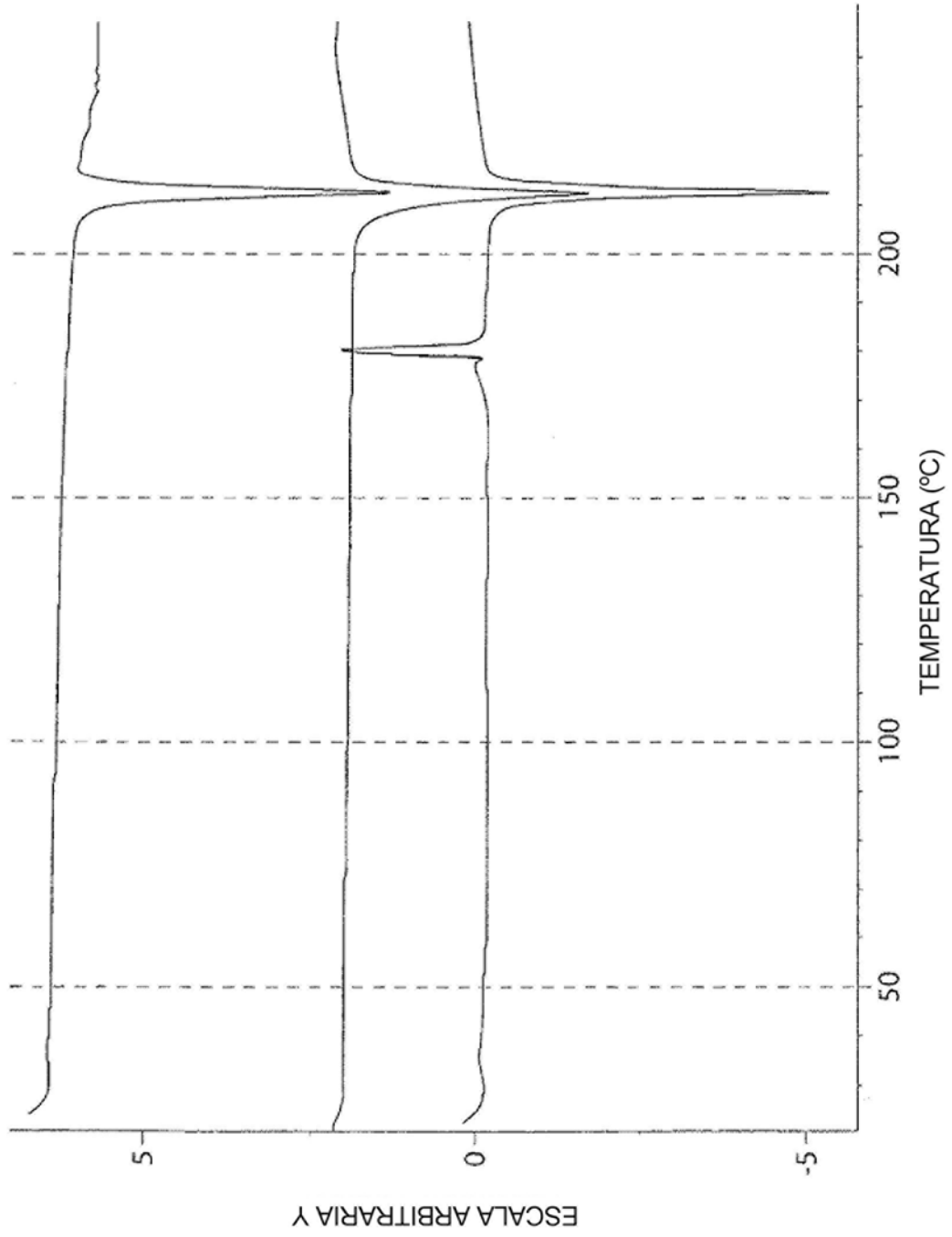


Fig. 4

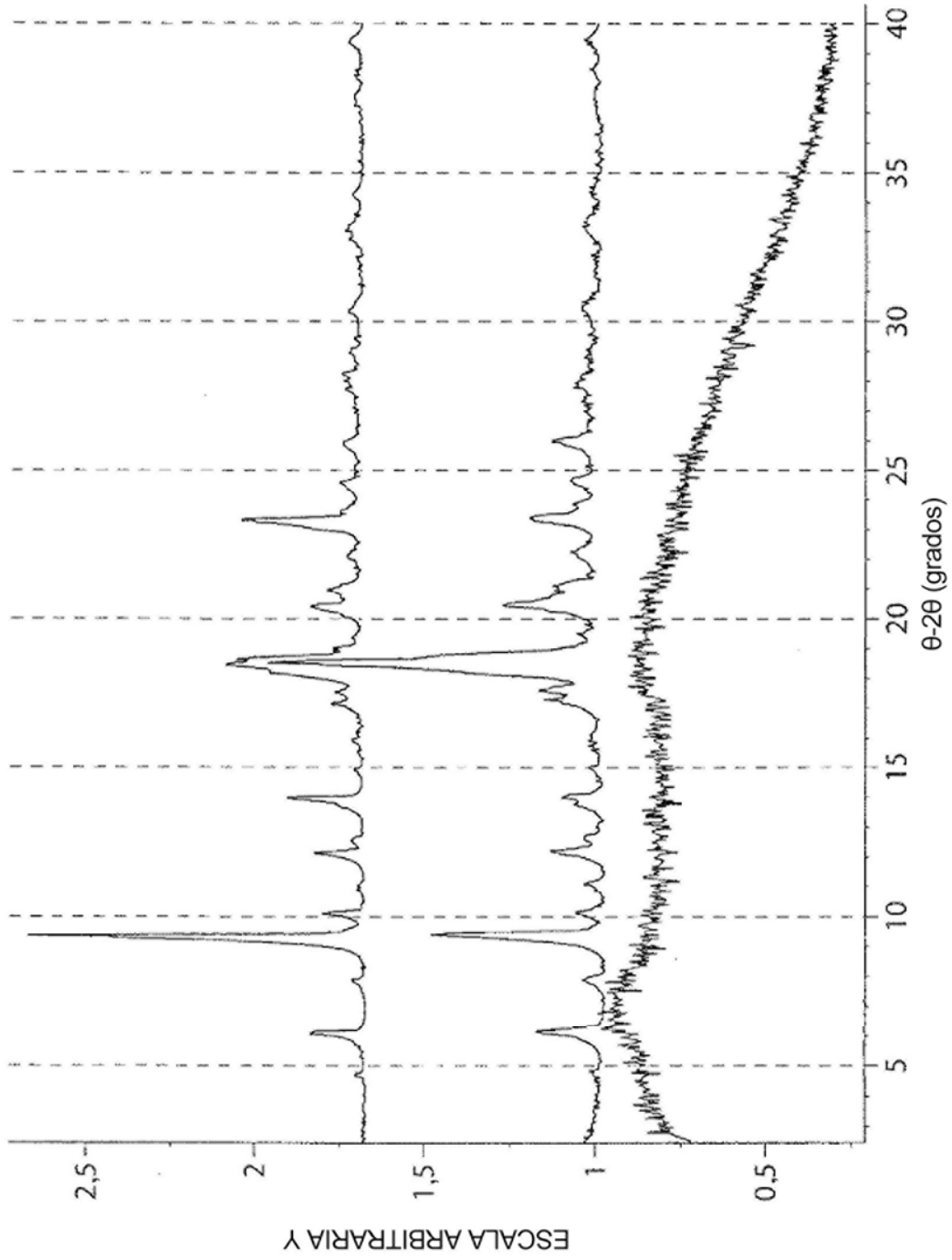


Fig. 5

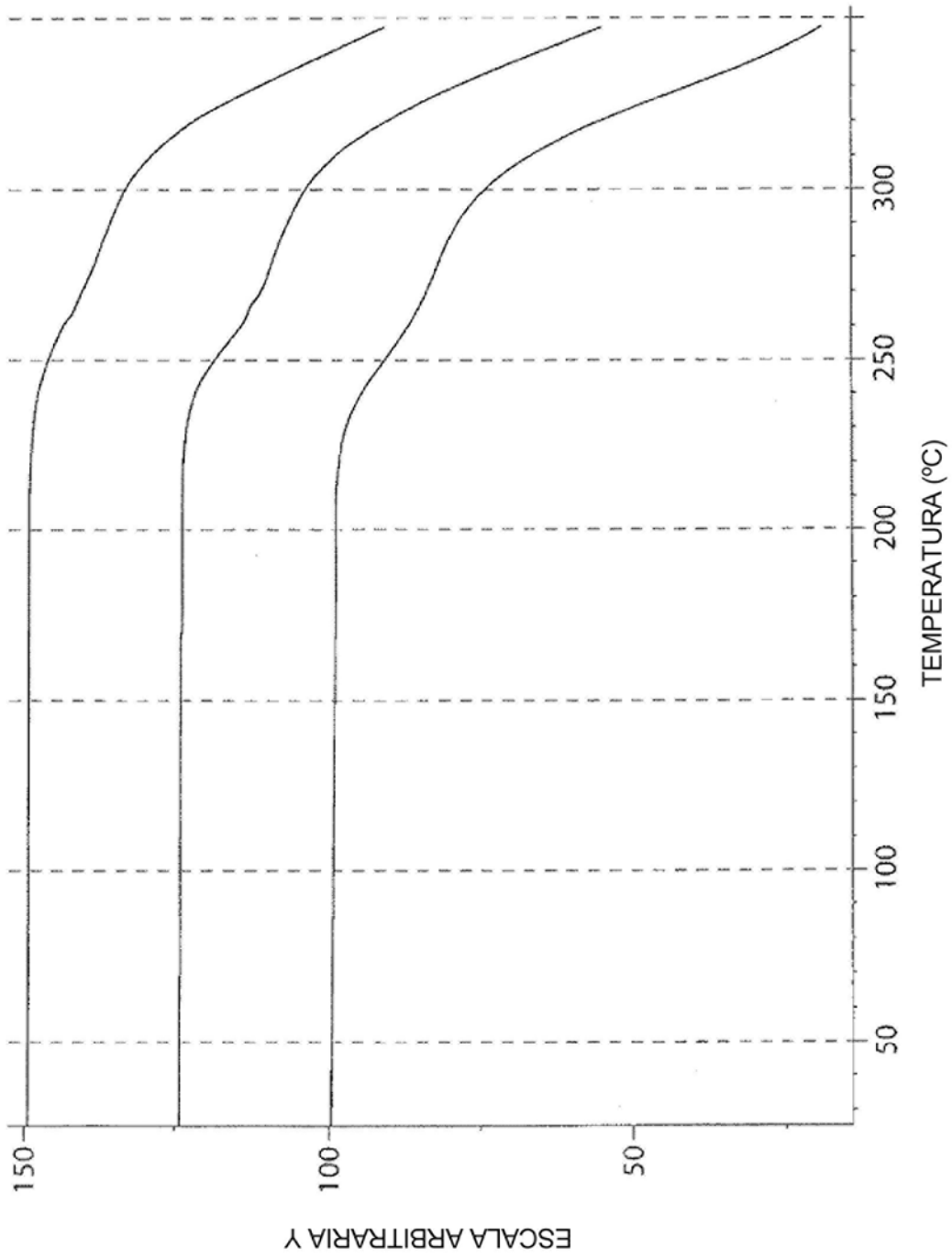


Fig. 6

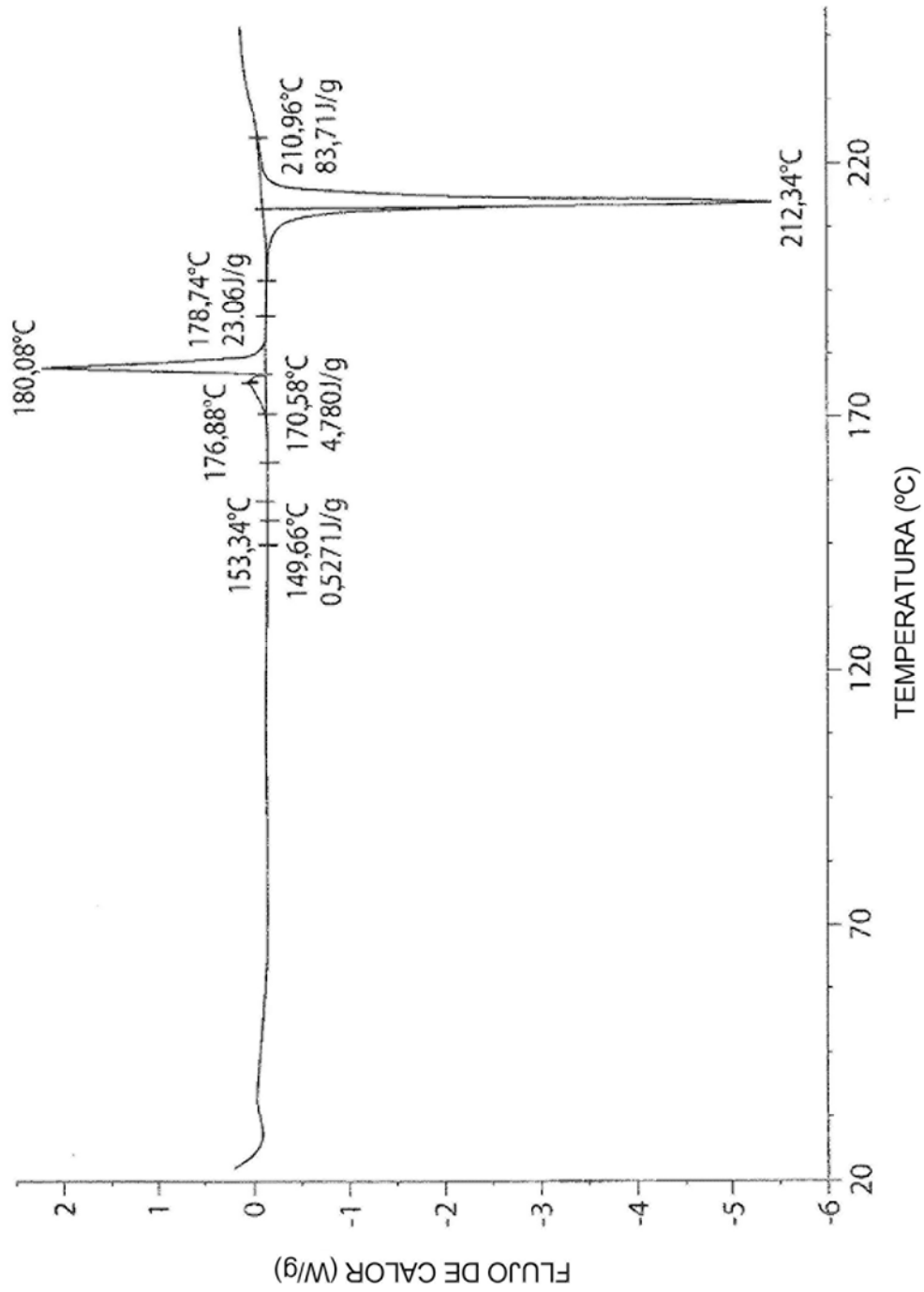


Fig. 7

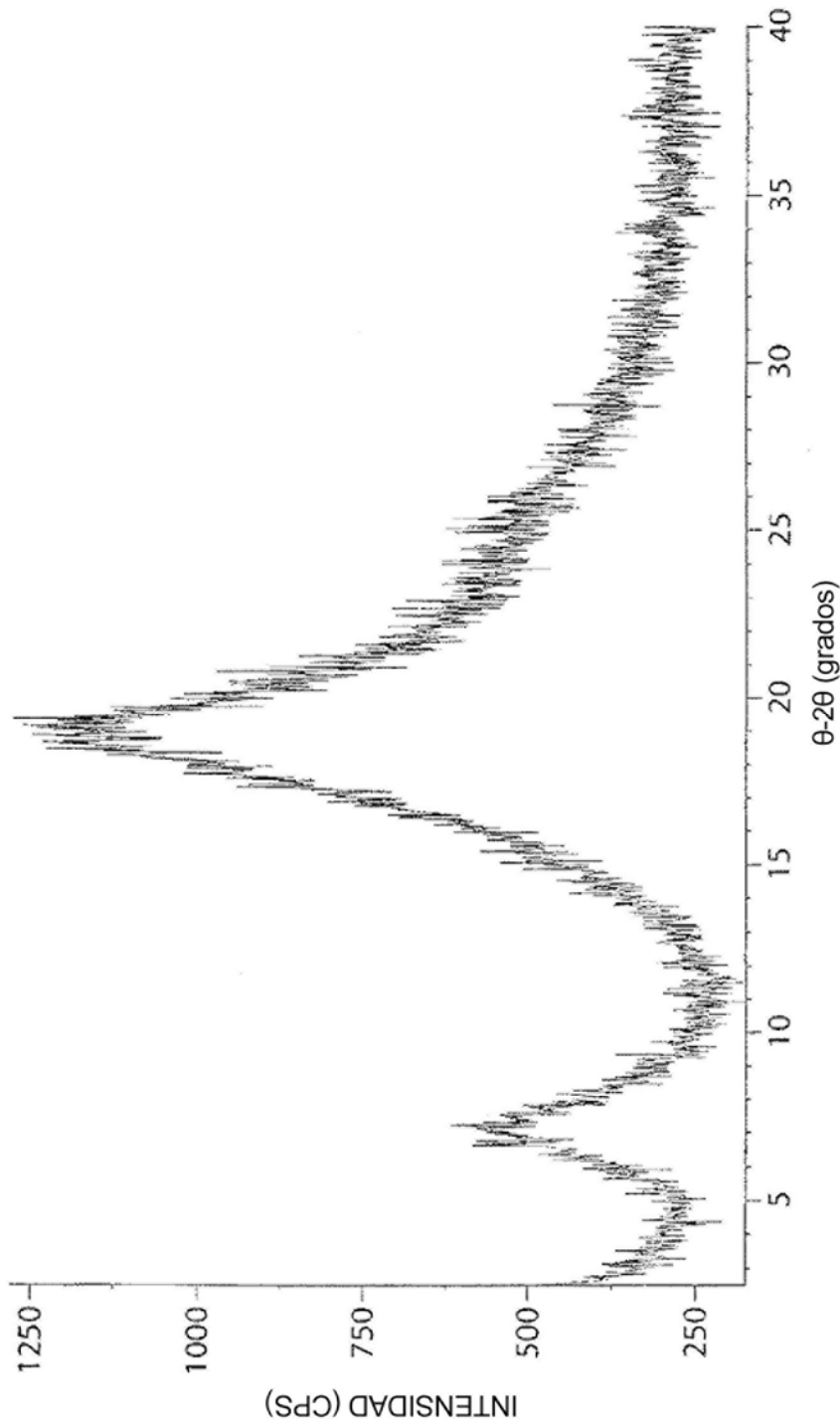


Fig. 8

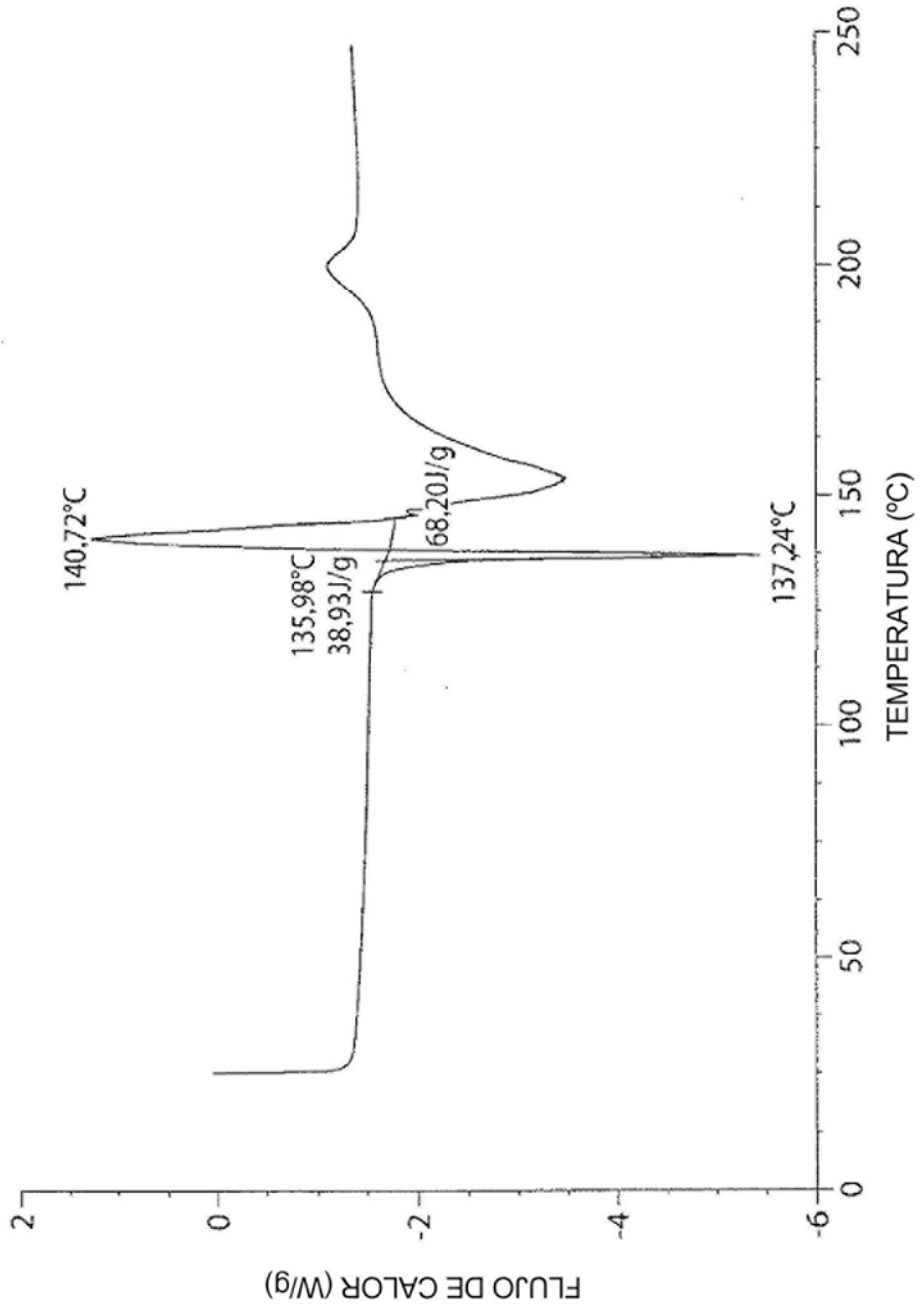


Fig. 9

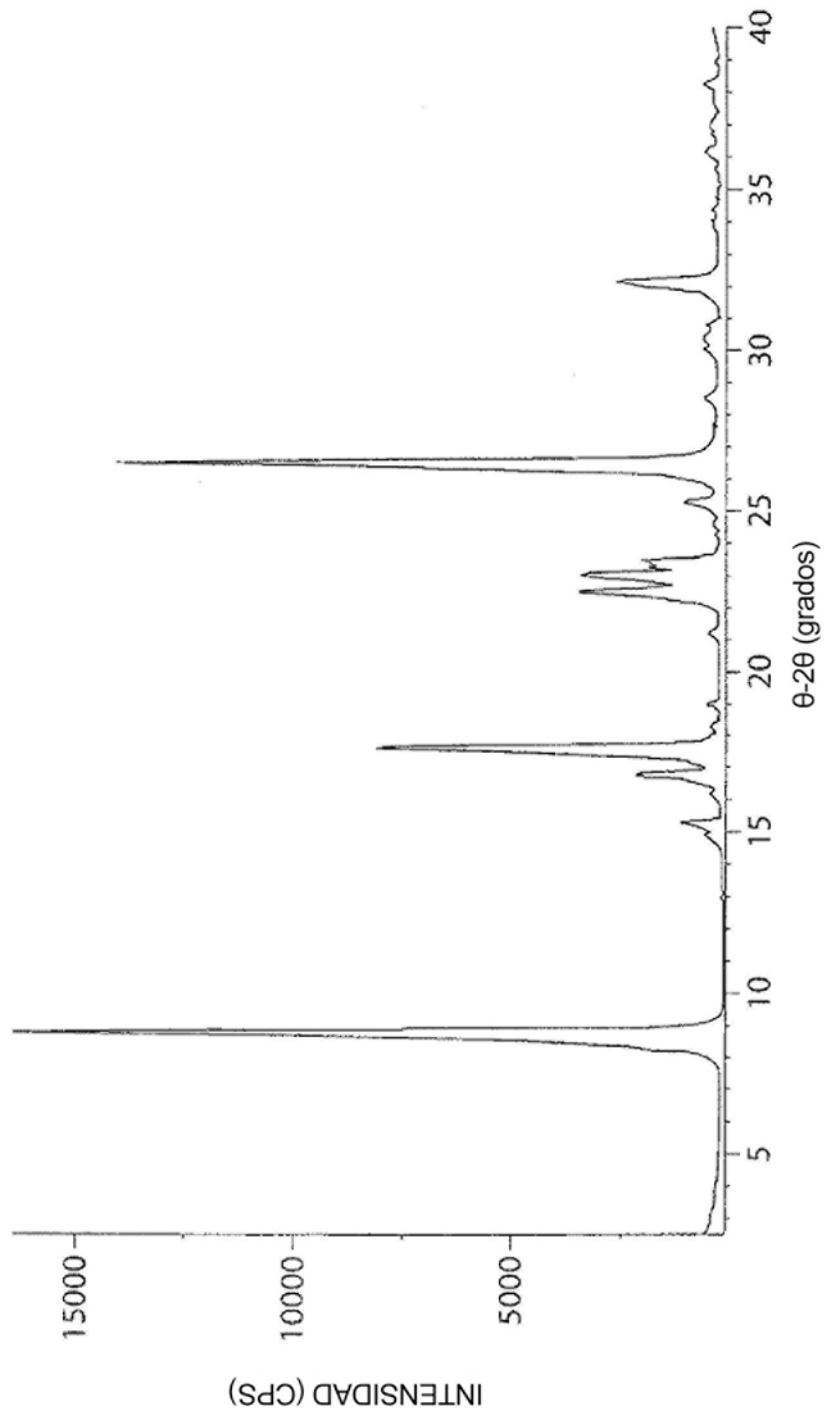


Fig. 10

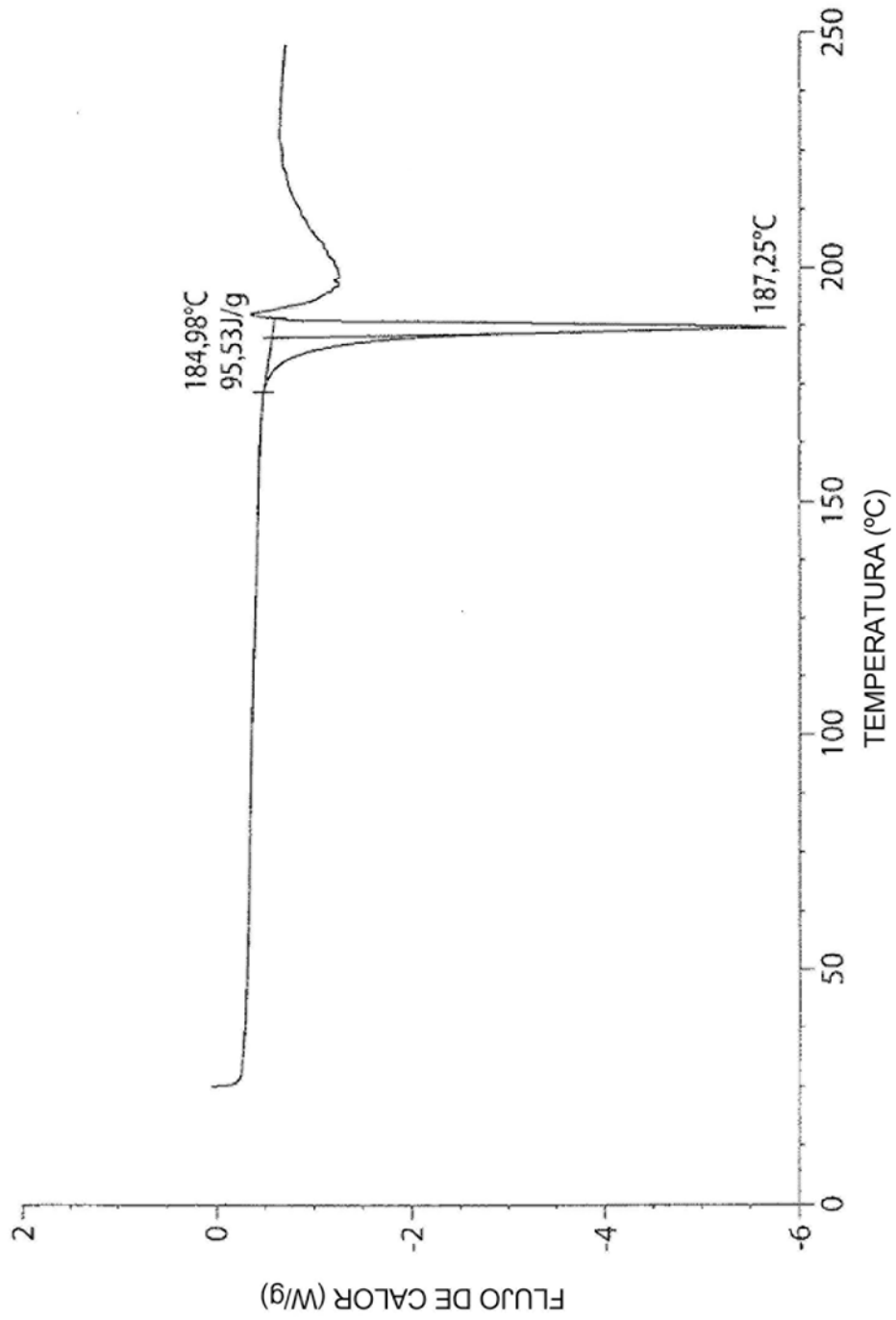


Fig. 11

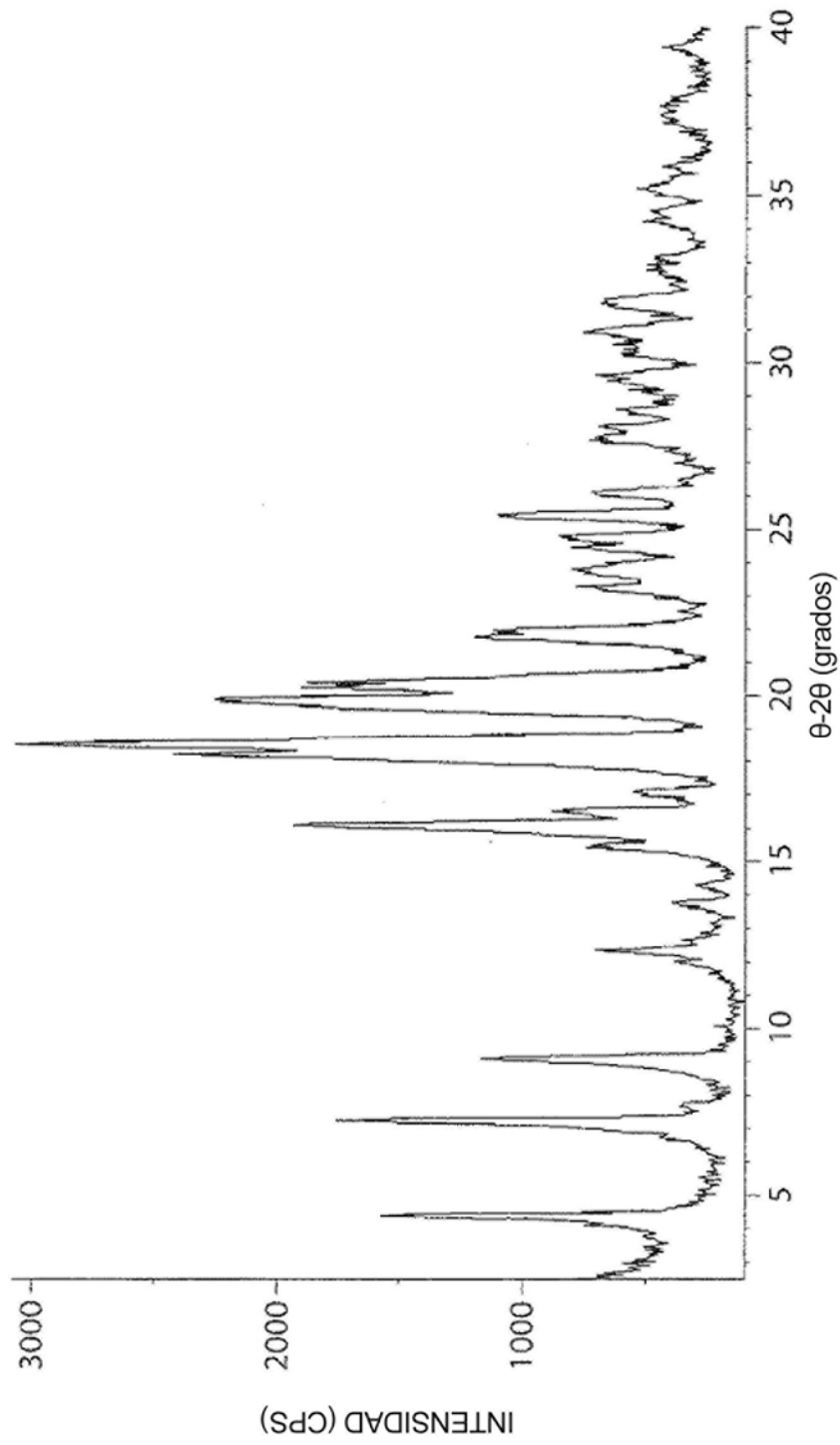


Fig. 12