



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-051428-00000-0000

Fecha: 2011-04-27 14:35:59 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 168

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD DE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

11-51428

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: DERIVADOS DE ACIDO 1-AMINO-2-
CICLOBUTILETILBORONICO

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07F 5/02, A61K 31/69,
A61K 35/00

71. SOLICITANTE: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO: 40 Landsdowne Street, Cambridge,
Massachussets 02139, ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

22. BOGOTA, D.C.,

27 ABR. 2011

29-04-2011



No. 11-051428- -00000-0000

Fecha: 2011-04-27 14:35:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 168

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**

Dirección: **40 Landsdowne Street,
Cambridge, Massachusetts 02139
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

Nacionalidad o Domicilio: **Cambridge,
Massachusetts, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

Lugar de Constitución: **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

Teléfono: Fax
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**

Teléfono: **7560770** Fax **7550158**

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐
Cual

Número **2.930.616** TPA **2.698**

④

INVENTOR (ES) (72)

PAUL E. FLEMING
19 Eaton Court
Wellesley, MA 02481
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

JING LI
2223 Ayreshire Drive
Landsdale, PA 19446
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2009/005324**

Fecha **25/09/2009**

Publicación Internacional No. **WO 2010/036357 A1**

Fecha **01/04/2010**

⑥

Título (54)

DERIVADOS DE ACIDO 1-AMINO-2-CICLOBUTILETILBORONICO

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07F 5/02, A61K 31/69, A61K 35/00

⑧

Prioridad

(33) Pais de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☐ NO ☒

US

29/09/2008

61/194,614

⑨

Comprobantes de pago Nos.

11-0038836 y 11-0038837

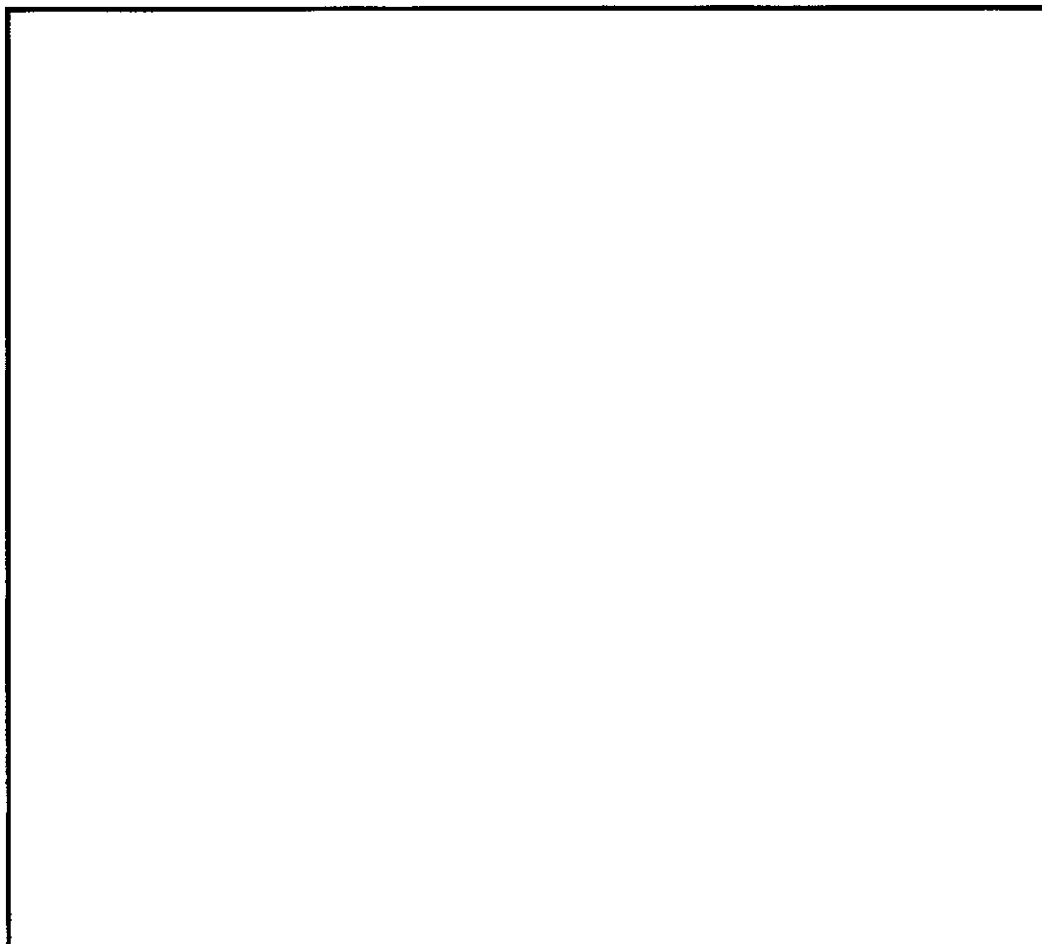
Fecha **Abril 26, 2011**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: **Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación**

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:


LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

C.C. No. 2.930.616 Bogotá - TPA 2.698 C.S.J.

27 ABR. 2011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0038836

Bogotá D.C., Abril 26 de 2011 - 14:29:33

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387634634	26/04/2011	5.424.600.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-051428- -00000-0000

Fecha: 2011-04-27 14:35:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 168

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Líneas: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 26 de 2011 - 14:29:34

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0038837

Bogotá D.C., Abril 26 de 2011 - 14:29:33

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387634634	26/04/2011	5.424.600.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01	SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	162.000.00	162.000.00
				\$162.000.00

SON: **CIENTO SESENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-051428- -00000-0000

Fecha: 2011-04-27 14:35:59

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 168

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-810165 Call Center: (571) 6513240

Abril 26 de 2011 - 14:29:34

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDAG. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned, acting on behalf of and representing of **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciled in Cambridge, Massachussets, Estados Unidos, hereby appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** and/or, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in on this 6th day of December, 2005
Cambridge, MA, U.S.A.

Millennium Pharmaceuticals, Inc.

BY:

Ian R. Silverman

Ian R. Silverman, Associate General Counsel

Yo (nosotros)

nombre propio y representación de,

con domicilio en nombre(años) a
LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley, renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de de

Como Notario Veintiseis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. Colombia.

26 ABR 2011

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

CERTIFICATION
COMPANIES

The undersigned Diana E. Gentile certifies: that the preceding signature(s) reading Jan R. Silberman is (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Associate General Counsel of Millenium Pharmaceuticals, Inc., that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in Cambridge, MA in accordance with the Laws of Delaware

All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

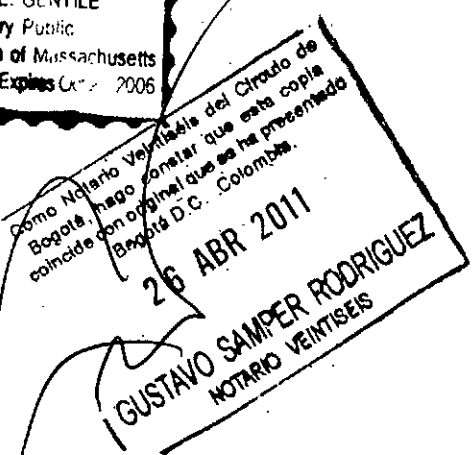
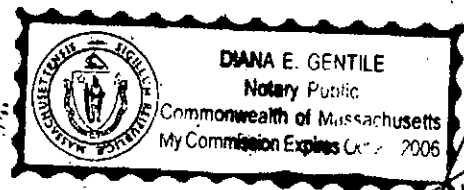
Signed in Cambridge MA on this 6th day of December of 2005

CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES

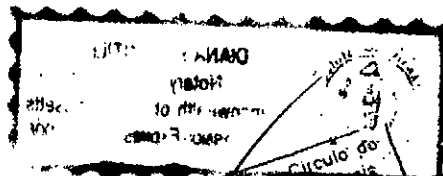
El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____. Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____

Diana E. Gentile



EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS



Como Notario Veintiseis del Circuito de
Bogotá, hago constar que este documento
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

26 ABR 2011

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWANER 12.805

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
day of Dec, 2008, a Notary Public

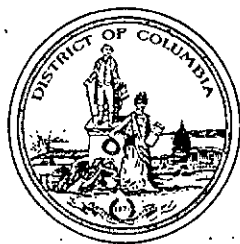
In and for the Subscribed of 12

[Signature]

Notary Public

My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires 12/14/2009



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

ALBERT L. THEMES

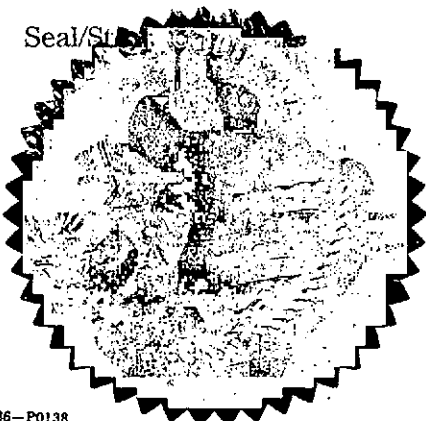
2. This public document has been signed by _____
NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA.
3. acting in the capacity of _____

4. bears the seal/stamp of _____
ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
12TH DECEMBER 2005
6. the _____ day of _____
7. by *Secretary of the District of Columbia*
8. No. 149773

9. Seal/Stamp of _____



86-P0138

Como Notario Veintiseis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C., Colombia.

26 ABR 2011

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

10. Signature

Patricia Elwood
Patricia Elwood (Interim)

NOTARIA VEINTISEIS

NOTARIA VEINTISEIS

EN
NOTARIA VEINTISEIS

Traducción Oficial del Inglés de los sellos, las autenticaciones y la apostilla adjuntas al poder que la compañía MILLENIUM PHARMACEUTICALS INC. domiciliada en Cambridge, Massachussets, Estados Unidos de América, otorga a Luis Patiño Leyva y/o Gustavo Hollmann Restrepo.

[Sello:] DIANA E. GENTILE
Notaria Pública
Estado de Massachussets
Mi comisión expira Octubre 27/2006

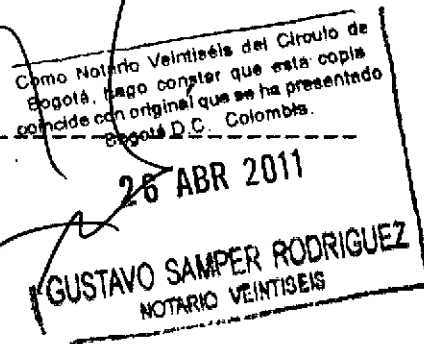
CERTIFICO MEDIANTE LA PRESENTE QUE
ESTE ES EL DOCUMENTO ORIGINAL

SAMI SWANEK 12.8.05

Suscrito y juramentado en mi presencia, el día de hoy 8 de Diciembre de 2005, un Notario Público en y para Washington D.C.

ALBERT L. THEMES
NOTARIO PUBLICO DISTRITO DE COLUMBIA
Mi comisión expira 6/14/2009
(Firma y Sello Oficial)

----- (continúa en la 2ª página) -----



EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. Distrito de Columbia, Estados Unidos de América
Este documento público
2. Ha sido firmado por: ALBERT L. THEMES
3. En su calidad de: NOTARIO PUBLICO EN Y PARA EL
DISTRITO DE COLUMBIA
4. Y lleva el sello oficial: DE NOTARIO PUBLICO EN Y PARA
EL DISTRITO DE COLUMBIA

CERTIFICADO

5. En: Washington D.C.
6. El día: 12 DE DICIEMBRE DE 2005
7. Por: El Secretario del Distrito de Columbia
8. Bajo el No. 149773
9. Sello: SECRETARÍA DISTRITO DE COLUMBIA
10. Firma: Patricia Elwood (Interina)

M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ

Traductor Oficial

Res. 911 de Mayo 1988 MINJUSTICIA

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

26 ABR 2011

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

NO SE AVALA
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

899257

Jose Mendez
CALLE 100 N. 100-100
BOGOTA D.C.

26 ABR 2011
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2001 SEP 20 P 12:00

UFE
BOGOTA D.C.

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 April 2010 (01.04.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/036357 A1

- (51) International Patent Classification:
C07F 5/02 (2006.01) A61K 35/00 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/005324
- (22) International Filing Date:
25 September 2009 (25.09.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/194,614 29 September 2008 (29.09.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): MIL-
LENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 40
Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): FLEMING, Paul,
E. [US/US]; 19 Eaton Court, Wellesley, MA 02481 (US).
LI, Jing [CN/US]; 2223 Ayreshire Drive, Landsdale, PA
19446 (US).
- (74) Agents: KLUNDER, Janice, M. et al.; Millennium Phar-
maceuticals, Inc., 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA
02139 (US).

- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))



WO 2010/036357 A1

(54) Title: DERIVATIVES OF 1-AMINO-2-CYCLOBUTYLETHYLBORONIC ACID

(57) Abstract: The present invention provides novel compounds useful as proteasome inhibitors. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention and methods of using the compositions in the treatment of various diseases.

DERIVATIVES OF 1-AMINO-2-CYCLOBUTYLETHYLBORONIC ACIDPriority Claim

[001] This application claims priority from U.S. Provisional Patent Application Serial No. 61/194,614, filed on September 29, 2008, which is hereby incorporated by reference in its entirety.

Field of the Invention

[002] The present invention relates to boronic acid and boronic ester compounds useful as proteasome inhibitors. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention and methods of using the compositions in the treatment of various diseases.

Background of the Invention

[003] Boronic acid and ester compounds display a variety of pharmaceutically useful biological activities. Shenvi *et al.*, U.S. Pat. No. 4,499,082 (1985), discloses that peptide boronic acids are inhibitors of certain proteolytic enzymes. Kettner and Shenvi, U.S. Pat. No. 5,187,157 (1993), U.S. Pat. No. 5,242,904 (1993), and U.S. Pat. No. 5,250,720 (1993), describe a class of peptide boronic acids that inhibit trypsin-like proteases. Kleeman *et al.*, U.S. Pat. No. 5,169,841 (1992), discloses *N*-terminally modified peptide boronic acids that inhibit the action of renin. Kinder *et al.*, U.S. Pat. No. 5,106,948 (1992), discloses that certain boronic acid compounds inhibit the growth of cancer cells. Bachovchin *et al.*, WO 07/0005991, discloses peptide boronic acid compounds that inhibit fibroblast activating protein.

[004] Boronic acid and ester compounds hold particular promise as inhibitors of the proteasome, a multicatalytic protease responsible for the majority of intracellular protein turnover. Adams *et al.*, U.S. Patent No. 5,780,454 (1998), describes peptide boronic ester and acid compounds useful as proteasome inhibitors. The reference also describes the use of boronic ester and acid compounds to reduce the rate of muscle protein degradation, to reduce the activity of NF- κ B in a cell, to reduce the rate of degradation of p53 protein in a cell, to inhibit cyclin degradation in a cell, to inhibit the growth of a cancer cell, and to inhibit NF- κ B dependent cell adhesion. Furet *et al.*, WO 02/096933, Chatterjee *et al.*, WO 05/016859, and Bernadini *et al.*, WO 05/021558 and WO 06/08660, disclose additional boronic ester and acid compounds that are reported to have proteasome inhibitory activity.

[005] Ciechanover, *Cell*, 79: 13-21 (1994), discloses that the proteasome is the proteolytic component of the ubiquitin-proteasome pathway, in which proteins are targeted for degradation by conjugation to multiple molecules of ubiquitin. Ciechanover also discloses that the ubiquitin-

proteasome pathway plays a key role in a variety of important physiological processes. Rivett *et al.*, *Biochem. J.* 291:1 (1993) discloses that the proteasome displays tryptic-, chymotryptic-, and peptidylglutamyl-peptidase activities. Constituting the catalytic core of the 26S proteasome is the 20S proteasome. McCormack *et al.*, *Biochemistry* 37:7792 (1998), teaches that a variety of peptide substrates, including Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC, Z-Leu-Leu-Arg-AMC, and Z-Leu-Leu-Glu-2NA, wherein Suc is *N*-succinyl, AMC is 7-amino-4-methylcoumarin, and 2NA is 2-naphthylamine, are cleaved by the 20S proteasome.

[006] Proteasome inhibition represents an important new strategy in cancer treatment. King *et al.*, *Science* 274:1652-1659 (1996), describes an essential role for the ubiquitin-proteasome pathway in regulating cell cycle, neoplastic growth and metastasis. The authors teach that a number of key regulatory proteins, including cyclins, and the cyclin-dependent kinases p21 and p27^{KIP1}, are temporally degraded during the cell cycle by the ubiquitin-proteasome pathway. The ordered degradation of these proteins is required for the cell to progress through the cell cycle and to undergo mitosis.

[007] Furthermore, the ubiquitin-proteasome pathway is required for transcriptional regulation. Palombella *et al.*, *Cell*, 78:773 (1994), teaches that the activation of the transcription factor NF- κ B is regulated by proteasome-mediated degradation of the inhibitor protein I κ B. In turn, NF- κ B plays a central role in the regulation of genes involved in the immune and inflammatory responses. Read *et al.*, *Immunity* 2:493-506 (1995), teaches that the ubiquitin-proteasome pathway is required for expression of cell adhesion molecules, such as E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1. Zetter, *Seminars in Cancer Biology* 4:219-229 (1993), teaches that cell adhesion molecules are involved in tumor metastasis and angiogenesis *in vivo*, by directing the adhesion and extravasation of tumor cells to and from the vasculature to distant tissue sites within the body. Moreover, Beg and Baltimore, *Science* 274:782 (1996), teaches that NF- κ B is an anti-apoptotic controlling factor, and inhibition of NF- κ B activation makes cells more sensitive to environmental stress and cytotoxic agents.

[008] The proteasome inhibitor VELCADE® (bortezomib; *N*-2-pyrazinecarbonyl-L-phenylalanine-L-leucineboronic acid) is the first proteasome inhibitor to achieve regulatory approval. Mitsiades *et al.*, *Current Drug Targets*, 7:1341 (2006), reviews the clinical studies leading to the approval of bortezomib for the treatment of multiple myeloma patients who have received at least one prior therapy. Fisher *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 30:4867, describes an international multi-center Phase II study confirming the activity of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Ishii *et al.*, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7:359 (2007); and Roccaro *et al.*, *Curr. Pharm. Biotech.*, 7:1341 (2006), discuss a number of molecular mechanisms that may contribute to the antitumor activities of bortezomib.

[009] Structural analysis reported by Voges *et al.*, *Annu. Rev. Biochem.*, 68:1015 (1999) reveals that the 20S proteasome comprises 28 subunits, with the catalytic subunits $\beta 1$, $\beta 2$, and $\beta 5$ being responsible for peptidylglutamyl, tryptic, and chymotryptic peptidase activity, respectively. Rivett *et al.*, *Curr. Protein Pept. Sci.*, 5:153 (2004) discloses that when the proteasome is exposed to certain cytokines, including IFN- γ and TNF- α , the $\beta 1$, $\beta 2$, and $\beta 5$ subunits are replaced with alternate catalytic subunits, $\beta 1i$, $\beta 2i$, and $\beta 5i$, to form a variant form of the proteasome known as the immunoproteasome.

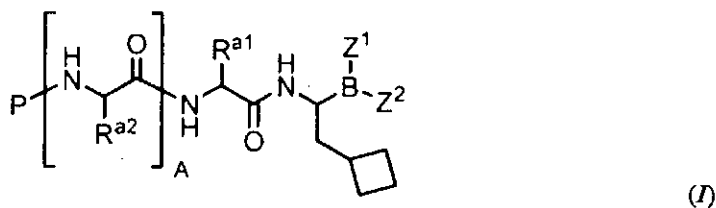
[010] Orlowski, *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)* 220 (2005), discloses that the immunoproteasome also is expressed constitutively in some cells derived from hematopoietic precursors. The author suggests that inhibitors specific for the immunoproteasome may allow for targeted therapy against cancers arising from hematologic origins, thereby potentially sparing normal tissues, such as gastrointestinal and neurological tissues, from side effects.

[011] As evidenced by the above references, the proteasome represents an important target for therapeutic intervention. There is thus a continuing need for new and/or improved proteasome inhibitors.

Description of the Invention

[012] The present invention provides compounds that are effective inhibitors of one or more peptidase activities of the proteasome. These compounds are useful for inhibiting proteasome activity *in vitro* and *in vivo*, and are especially useful for the treatment of various cell proliferative diseases.

[013] Compounds of the invention are of the general formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt or boronic acid anhydride thereof, wherein:

A is 0, 1, or 2;

P is hydrogen or an amino-group-blocking moiety;

R^{a1} is C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^5)-OR^5$, or $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

each R^{a2} independently is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^b$,
 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$,
 $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^5)-OR^5$, or $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

each Y independently is hydrogen, -CN, $-NO_2$, or $-S(O)_2-R^{10}$;

each R^B independently is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system;

each R^4 independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; or two R^4 on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form a substituted or unsubstituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S;

each R^5 independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^6 independently is a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group;

each R^{10} independently is C_{1-6} aliphatic, C_{6-10} aryl, or $-N(R^4)_2$;

m is 0, 1, or 2;

Z^1 and Z^2 are each independently hydroxy, alkoxy, aryloxy, or aralkoxy; or Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from a boronic acid complexing agent.

[014] Unless otherwise explicitly stated, the term "proteasome" is intended to refer to constitutive proteasome, immunoproteasome, or both.

[015] The term "aliphatic" or "aliphatic group", as used herein, means a substituted or unsubstituted straight-chain, branched, or cyclic C_{1-12} hydrocarbon, which is completely saturated or which contains one or more units of unsaturation, but which is not aromatic. For example, suitable aliphatic groups include substituted or unsubstituted linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl, or alkynyl groups and hybrids thereof, such as (cycloalkyl)alkyl, (cycloalkenyl)alkyl or (cycloalkyl)-alkenyl. In various embodiments, the aliphatic group has 1 to 12, 1 to 8, 1 to 6, 1 to 4, or 1 to 3 carbons.

[016] The terms "alkyl", "alkenyl", and "alkynyl", used alone or as part of a larger moiety, refer to a straight or branched chain aliphatic group having from 1 to 12 carbon atoms. For purposes of the present invention, the term "alkyl" will be used when the carbon atom attaching the aliphatic group to the rest of the molecule is a saturated carbon atom. However, an alkyl group may include

unsaturation at other carbon atoms. Thus, alkyl groups include, without limitation, methyl, ethyl, propyl, allyl, propargyl, butyl, pentyl, and hexyl.

[017] For purposes of the present invention, the term "alkenyl" will be used when the carbon atom attaching the aliphatic group to the rest of the molecule forms part of a carbon-carbon double bond. Alkenyl groups include, without limitation, vinyl, 1-propenyl, 1-butenyl, 1-pentenyl, and 1-hexenyl.

[018] For purposes of the present invention, the term "alkynyl" will be used when the carbon atom attaching the aliphatic group to the rest of the molecule forms part of a carbon-carbon triple bond. Alkynyl groups include, without limitation, ethynyl, 1-propynyl, 1-butyne, 1-pentynyl, and 1-hexynyl.

[019] The term "cycloaliphatic", used alone or as part of a larger moiety, refers to a saturated or partially unsaturated cyclic aliphatic ring system having from 3 to about 14 members, wherein the aliphatic ring system is optionally substituted. In some embodiments, the cycloaliphatic is a monocyclic hydrocarbon having 3-8 or 3-6 ring carbon atoms. Nonlimiting examples include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cycloheptyl, cycloheptenyl, cyclooctyl, cyclooctenyl, and cyclooctadienyl. In some embodiments, the cycloaliphatic is a bridged or fused bicyclic hydrocarbon having 6-12, 6-10, or 6-8 ring carbon atoms, wherein any individual ring in the bicyclic ring system has 3-8 members.

[020] In some embodiments, two adjacent substituents on the cycloaliphatic ring, taken together with the intervening ring atoms, form an optionally substituted fused 5- to 6-membered aromatic or 3- to 8-membered non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. Thus, the term "cycloaliphatic" includes aliphatic rings that are fused to one or more aryl, heteroaryl, or heterocyclyl rings. Nonlimiting examples include indanyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinoxaliny, decahydronaphthyl, or tetrahydronaphthyl, where the radical or point of attachment is on the aliphatic ring.

[021] The terms "aryl" and "ar-", used alone or as part of a larger moiety, e.g., "aralkyl", "aralkoxy", or "aryloxyalkyl", refer to a C₆ to C₁₄ aromatic hydrocarbon, comprising one to three rings, each of which is optionally substituted. Preferably, the aryl group is a C₆₋₁₀ aryl group. Aryl groups include, without limitation, phenyl, naphthyl, and anthracenyl. In some embodiments, two adjacent substituents on the aryl ring, taken together with the intervening ring atoms, form an optionally substituted fused 5- to 6-membered aromatic or 4- to 8-membered non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. Thus, the term "aryl", as used herein, includes groups in which an aryl ring is fused to one or more heteroaryl, cycloaliphatic, or heterocyclyl rings, where the radical or point of attachment is on the aromatic ring.

Nonlimiting examples of such fused ring systems include indolyl, isoindolyl, benzothienyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, fluorenyl, indanyl, phenanthridinyl, tetrahydronaphthyl, indolinyl, phenoxazinyl, benzodioxanyl, and benzodioxolyl. An aryl group may be mono-, bi-, tri-, or polycyclic, preferably mono-, bi-, or tricyclic, more preferably mono- or bicyclic. The term "aryl" may be used interchangeably with the terms "aryl group", "aryl moiety", and "aryl ring".

[022] An "aralkyl" or "arylalkyl" group comprises an aryl group covalently attached to an alkyl group, either of which independently is optionally substituted. Preferably, the aralkyl group is C₆₋₁₀ aryl(C₁₋₆)alkyl, C₆₋₁₀ aryl(C₁₋₄)alkyl, or C₆₋₁₀ aryl(C₁₋₃)alkyl, including, without limitation, benzyl, phenethyl, and naphthylmethyl.

[023] The terms "heteroaryl" and "heteroar-", used alone or as part of a larger moiety, e.g., heteroaralkyl, or "heteroaralkoxy", refer to groups having 5 to 14 ring atoms, preferably 5, 6, 9, or 10 ring atoms; having 6, 10, or 14 π electrons shared in a cyclic array; and having, in addition to carbon atoms, from one to four heteroatoms. The term "heteroatom" refers to nitrogen, oxygen, or sulfur, and includes any oxidized form of nitrogen or sulfur, and any quaternized form of a basic nitrogen. Thus, when used in reference to a ring atom of a heteroaryl, the term "nitrogen" includes an oxidized nitrogen (as in pyridine *N*-oxide). Certain nitrogen atoms of 5-membered heteroaryl groups also are substitutable, as further defined below. Heteroaryl groups include, without limitation, radicals derived from thiophene, furan, pyrrole, imidazole, pyrazole, triazole, tetrazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiazole, isothiazole, thiadiazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, indolizine, naphthyridine, pteridine, pyrrolopyridine, imidazopyridine, oxazolopyridine, thiazolopyridine, triazolopyridine, pyrrolopyrimidine, purine, and triazolopyrimidine. As used herein, the phrase "radical derived from" means a monovalent radical produced by removal of a hydrogen radical from the parent heteroaromatic ring system. The radical (*i.e.*, the point of attachment of the heteroaryl to the rest of the molecule) may be created at any substitutable position on any ring of the parent heteroaryl ring system.

[024] In some embodiments, two adjacent substituents on the heteroaryl, taken together with the intervening ring atoms, form an optionally substituted fused 5- to 6-membered aromatic or 4- to 8-membered non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. Thus, the terms "heteroaryl" and "heteroar-", as used herein, also include groups in which a heteroaromatic ring is fused to one or more aryl, cycloaliphatic, or heterocyclyl rings, where the radical or point of attachment is on the heteroaromatic ring. Nonlimiting examples include indolyl, isoindolyl, benzothienyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, indazolyl, benzimidazolyl,

benzthiazolyl, benzoxazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 4*H*-quinoliziny, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, and pyrido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-one. A heteroaryl group may be mono-, bi-, tri-, or polycyclic, preferably mono-, bi-, or tricyclic, more preferably mono- or bicyclic. The term "heteroaryl" may be used interchangeably with the terms "heteroaryl ring", or "heteroaryl group", any of which terms include rings that are optionally substituted. The term "heteroaralkyl" refers to an alkyl group substituted by a heteroaryl, wherein the alkyl and heteroaryl portions independently are optionally substituted.

[025] As used herein, the terms "aromatic ring" and "aromatic ring system" refer to an optionally substituted mono-, bi-, or tricyclic group having 0-6, preferably 0-4 ring heteroatoms, and having 6, 10, or 14 π electrons shared in a cyclic array. Thus, the terms "aromatic ring" and "aromatic ring system" encompass both aryl and heteroaryl groups.

[026] As used herein, the terms "heterocycle", "heterocyclyl", "heterocyclic radical", and "heterocyclic ring" are used interchangeably and refer to a stable 3- to 7-membered monocyclic, or to a fused 7- to 10-membered or bridged 6- to 10-membered bicyclic heterocyclic moiety that is either saturated or partially unsaturated, and having, in addition to carbon atoms, one or more, preferably one to four, heteroatoms, as defined above. When used in reference to a ring atom of a heterocycle, the term "nitrogen" includes a substituted nitrogen. As an example, in a heterocyclyl ring having 1-3 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen, the nitrogen may be N (as in 3,4-dihydro-2*H*-pyrrolyl), NH (as in pyrrolidinyl), or ^+NR (as in *N*-substituted pyrrolidinyl). A heterocyclic ring can be attached to its pendant group at any heteroatom or carbon atom that results in a stable structure, and any of the ring atoms can be optionally substituted. Examples of such saturated or partially unsaturated heterocyclic radicals include, without limitation, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, piperidinyl, pyrrolinyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, decahydroquinolyl, oxazolidinyl, piperazinyl, dioxanyl, dioxolanyl, diazepinyl, oxazepinyl, thiazepinyl, morpholinyl, and quinuclidinyl.

[027] In some embodiments, two adjacent substituents on a heterocyclic ring, taken together with the intervening ring atoms, form an optionally substituted fused 5- to 6-membered aromatic or 3- to 8-membered non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. Thus, the terms "heterocycle", "heterocyclyl", "heterocyclyl ring", "heterocyclic group", "heterocyclic moiety", and "heterocyclic radical", are used interchangeably herein, and include groups in which a heterocyclyl ring is fused to one or more aryl, heteroaryl, or cycloaliphatic rings, such as indolinyl, 3*H*-indolyl, chromanyl, phenanthridinyl, or tetrahydroquinolyl, where the radical or point of attachment is on the heterocyclyl ring. A heterocyclyl group may be mono-, bi-, tri-, or polycyclic, preferably mono-, bi-, or tricyclic, more

preferably mono- or bicyclic. The term "heterocyclylalkyl" refers to an alkyl group substituted by a heterocyclyl, wherein the alkyl and heterocyclyl portions independently are optionally substituted.

[028] As used herein, the term "partially unsaturated" refers to a ring moiety that includes at least one double or triple bond between ring atoms. The term "partially unsaturated" is intended to encompass rings having multiple sites of unsaturation, but is not intended to include aryl or heteroaryl moieties, as herein defined.

[029] The terms "haloaliphatic", "haloalkyl", "haloalkenyl" and "haloalkoxy" refer to an aliphatic, alkyl, alkenyl or alkoxy group, as the case may be, which is substituted with one or more halogen atoms. As used herein, the term "halogen" or "halo" means F, Cl, Br, or I. The term "fluoroaliphatic" refers to a haloaliphatic wherein the halogen is fluoro, including perfluorinated aliphatic groups. Examples of fluoroaliphatic groups include, without limitation, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1,1,2-trifluoroethyl, 1,2,2-trifluoroethyl, and pentafluoroethyl.

[030] The term "linker group" or "linker" means an organic moiety that connects two parts of a compound. Linkers typically comprise an atom such as oxygen or sulfur, a unit such as -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, or a chain of atoms, such as an alkylene chain. The molecular mass of a linker is typically in the range of about 14 to 200, preferably in the range of 14 to 96 with a length of up to about six atoms. In some embodiments, the linker is a C₁₋₆ alkylene chain.

[031] The term "alkylene" refers to a bivalent alkyl group. An "alkylene chain" is a polymethylene group, i.e., -(CH₂)_x-, wherein x is a positive integer, preferably from 1 to 6, from 1 to 4, from 1 to 3, from 1 to 2, or from 2 to 3. A substituted alkylene chain is a polymethylene group in which one or more methylene hydrogen atoms is replaced with a substituent. Suitable substituents include those described below for a substituted aliphatic group. An alkylene chain also may be substituted at one or more positions with an aliphatic group or a substituted aliphatic group.

[032] An alkylene chain also can be optionally interrupted by a functional group. An alkylene chain is "interrupted" by a functional group when an internal methylene unit is replaced with the functional group. Nonlimiting examples of suitable "interrupting functional groups" include -C(R⁺)=C(R⁺)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁺)-, -N(R⁺)-, -N(R⁺)CO-, -N(R⁺)C(O)-, -N(R⁺)-, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-, -N(R⁺)-C(=NR⁺)-, -N(R⁺)CO₂-, -N(R⁺)SO₂-, -N(R⁺)SO₂N(R⁺)-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R⁺)-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R⁺)-, -C(O)-C(O)-, -C(=NR⁺)-N(R⁺)-, -C(NR⁺)=N-, -C(=NR⁺)-O-, -C(OR⁺)=N-, -C(R⁺)=N-O-, or -N(R⁺)-N(R⁺)-. Each R⁺, independently, is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group, or two R⁺ on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form a 5-8 membered aromatic or non-

aromatic ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms selected from N, O, and S. Each R* independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group.

[033] Examples of C₃₋₆ alkylene chains that have been "interrupted" with -O- include, *e.g.*, -CH₂OCH₂-, -CH₂O(CH₂)₂-, -CH₂O(CH₂)₃-, -CH₂O(CH₂)₄-, -(CH₂)₂OCH₂-, -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, -(CH₂)₂O(CH₂)₃-, -(CH₂)₃O(CH₂)-, -(CH₂)₃O(CH₂)₂-, and -(CH₂)₄O(CH₂)-. Other examples of alkylene chains that are "interrupted" with functional groups include -CH₂ZCH₂-, -CH₂Z(CH₂)₂-, -CH₂Z(CH₂)₃-, -CH₂Z(CH₂)₄-, -(CH₂)₂ZCH₂-, -(CH₂)₂Z(CH₂)₂-, -(CH₂)₂Z(CH₂)₃-, -(CH₂)₃Z(CH₂)-, -(CH₂)₃Z(CH₂)₂-, and -(CH₂)₄Z(CH₂)-, wherein Z is one of the "interrupting" functional groups listed above.

[034] One of ordinary skill in the art will recognize that when an alkylene chain having an interruption is attached to a functional group, certain combinations would not be sufficiently stable for pharmaceutical use. Similarly, certain combinations of T¹ and R^{2c}, or T² and R^{2d}, would not be sufficiently stable for pharmaceutical use. Only stable or chemically feasible compounds are within the scope of the present invention. A stable or chemically feasible compound is one which maintains its integrity long enough to be useful for therapeutic or prophylactic administration to a patient. Preferably, the chemical structure is not substantially altered when kept at a temperature below -70 °C, below -50 °C, below -20 °C, below 0 °C, or below 20 °C, in the absence of moisture or other chemically reactive conditions for at least a week.

[035] The term "substituted", as used herein, means that a hydrogen radical of the designated moiety is replaced with the radical of a specified substituent, provided that the substitution results in a stable or chemically feasible compound. The term "substitutable", when used in reference to a designated atom, means that attached to the atom is a hydrogen radical, which can be replaced with the radical of a suitable substituent.

[036] The phrase "one or more substituents", as used herein, refers to a number of substituents that equals from one to the maximum number of substituents possible based on the number of available bonding sites, provided that the above conditions of stability and chemical feasibility are met. Unless otherwise indicated, an optionally substituted group may have a substituent at each substitutable position of the group, and the substituents may be either the same or different.

[037] As used herein, the term "independently selected" means that the same or different values may be selected for multiple instances of a given variable in a single compound.

[038] An aryl (including the aryl moiety in aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl and the like) or heteroaryl (including the heteroaryl moiety in heteroaralkyl and heteroaralkoxy and the like) group may contain one or more substituents. Nonlimiting examples of suitable substituents on the unsaturated carbon atom of an aryl or heteroaryl group include -halo, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)-, -C≡C-R*, -OR*, -SR°, -S(O)R°, -SO₂R°, -SO₃R*, -SO₂N(R⁺)₂, -N(R⁺)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-R°, -NR⁺CO₂R°, -NR⁺SO₂R°, -NR⁺SO₂N(R⁺)₂, -O-C(O)R*, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R⁺)₂, -C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)N(R⁺)₂, -C(O)-N(R⁺)-OR*, -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R*, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-N(R⁺)-OR*, -C(R°)=N-OR*, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR*, and -P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂, wherein R° is an optionally substituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group, and R⁺ and R* are as defined above, or two adjacent substituents, taken together with their intervening atoms, form a 5-6 membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-3 ring atoms selected from the group consisting of N, O, and S.

[039] An aliphatic group or a non-aromatic heterocyclic ring may be substituted with one or more substituents. Examples of suitable substituents on the saturated carbon of an aliphatic group or of a non-aromatic heterocyclic ring include, without limitation, those listed above for the unsaturated carbon of an aryl or heteroaryl group and the following: =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R*)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R°, =N-NHSO₂R°, or =N-R*, where each R* and R° is as defined above.

[040] Suitable substituents on a substitutable nitrogen atom of a heteroaryl or non-aromatic heterocyclic ring include, without limitation, -R*, -N(R*)₂, -C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)-CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂, and -NR*SO₂R*; wherein each R* is as defined above. A ring nitrogen atom of a heteroaryl or non-aromatic heterocyclic ring also may be oxidized to form the corresponding *N*-hydroxy or *N*-oxide compound. A nonlimiting example of such a heteroaryl having an oxidized ring nitrogen atom is *N*-oxidopyridyl.

[041] The term "about" is used herein to mean approximately, in the region of, roughly, or around. When the term "about" is used in conjunction with a numerical range, it modifies that range by extending the boundaries above and below the numerical values set forth. In general, the term "about" is used herein to modify a numerical value above and below the stated value by a variance of 10%.

[042] As used herein, the term "comprises" means "includes, but is not limited to."

[043] It will be apparent to one skilled in the art that certain compounds of this invention may exist in tautomeric forms, all such tautomeric forms of the compounds being within the scope of

the invention. Unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include all geometric (or conformational) isomers, i.e., (*Z*) and (*E*) double bond isomers and (*Z*) and (*E*) conformational isomers, as well as all stereochemical forms of the structure; i.e., the *R* and *S* configurations for each asymmetric center. Therefore, single stereochemical isomers as well as enantiomeric and diastereomeric mixtures of the present compounds are within the scope of the invention. When a mixture is enriched in one stereoisomer relative to another stereoisomer, the mixture may contain, for example, an enantiomeric excess of at least 50%, 75%, 90%, 99%, or 99.5%.

[044] Unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include compounds which differ only in the presence of one or more isotopically enriched atoms. For example, compounds having the present structure except for the replacement of a hydrogen atom by a deuterium or tritium, or the replacement of a carbon atom by a ^{13}C - or ^{14}C -enriched carbon are within the scope of the invention.

[045] In the compounds of formula (I), the variable P is hydrogen or an amino-group-blocking moiety. Non-limiting examples of amino-group-blocking moieties can be found in P.G.M. Wuts and T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th ed.), John Wiley & Sons, NJ (2007), and include, e.g., acyl, sulfonyl, oxyacyl, and aminoacyl groups.

[046] In some embodiments, P is $\text{R}^c\text{-C(O)-}$, $\text{R}^c\text{-O-C(O)-}$, $\text{R}^c\text{-N(R}^{4c}\text{)-C(O)-}$, $\text{R}^c\text{-S(O)}_2\text{-}$, or $\text{R}^c\text{-N(R}^{4c}\text{)-S(O)}_2\text{-}$, where R^c is selected from the group consisting of C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-\text{R}^D$, $-\text{T}^1\text{-R}^D$, and $-\text{T}^1\text{-R}^{2c}$, and the variables T^1 , R^D , R^{2c} , and R^{4c} have the values described below.

[047] The variable R^{4c} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or C_{6-10} ar(C_{1-4} alkyl), the aryl portion of which is substituted or unsubstituted. In some embodiments, R^{4c} is hydrogen or C_{1-4} alkyl. In certain particular embodiments, R^{4c} is hydrogen.

[048] The variable T^1 is a C_{1-6} alkylene chain substituted with 0-2 independently selected R^{3a} or R^{3b} , wherein the alkylene chain optionally is interrupted by $-\text{C(R}^5\text{)=C(R}^5\text{)-}$, $-\text{C}\equiv\text{C-}$, or $-\text{O-}$. Each R^{3a} independently is selected from the group consisting of $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{O(C}_{1-4}\text{ alkyl)}$, $-\text{CN}$, $-\text{N(R}^4\text{)}_2$, $-\text{C(O)(C}_{1-4}\text{ alkyl)}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{ alkyl)}$, $-\text{C(O)NH}_2$, and $-\text{C(O)-NH(C}_{1-4}\text{ alkyl)}$. Each R^{3b} independently is a C_{1-3} aliphatic optionally substituted with R^{3a} or R^7 . Each R^7 is a substituted or unsubstituted aromatic group. In some embodiments, T^1 is a C_{1-4} alkylene chain.

[049] The variable R^{2c} is halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)-N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, or $-C(O)N(R^4)_2$, where:

each R^4 independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; or two R^4 on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form an optionally substituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S;

each R^5 independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; and

each R^6 independently is an optionally substituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group.

[050] The variable R^D is a substituted or unsubstituted aromatic, heterocyclyl, or cycloaliphatic ring, any of which is optionally fused to a substituted or unsubstituted aromatic, heterocyclyl or cycloaliphatic ring. Each saturated ring carbon atom in R^D is unsubstituted or is substituted with $=O$, R^d , or R^{8d} . Each unsaturated ring carbon in R^D is unsubstituted or is substituted with R^d or R^{8d} . Each substitutable ring nitrogen atom in R^D is unsubstituted or is substituted with $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, C_{1-4} aliphatic, a substituted or unsubstituted C_{6-10} aryl, or a C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which is substituted or unsubstituted.

[051] In some embodiments, one or two saturated ring carbon atoms in R^D are substituted with $=O$; the remaining substitutable ring carbon atoms in R^D are substituted with 0-2 R^d and 0-2 R^{8d} ; and each substitutable ring nitrogen atom in R^D is unsubstituted or is substituted with $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, C_{1-4} aliphatic, a substituted or unsubstituted C_{6-10} aryl, or a C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which is substituted or unsubstituted. Each R^d independently is selected from the group consisting of C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, halo, $-R^{1d}$, $-R^{2d}$, $-T^2-R^{1d}$, and $-T^2-R^{2d}$, where the variables T^2 , R^{1d} , R^{2d} , and R^{8d} have the values described below.

[052] T^2 is a C_{1-6} alkylene chain substituted with 0-2 independently selected R^{3a} or R^{3b} , wherein the alkylene chain optionally is interrupted by $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, or $-O-$. The variables R^{3a} and R^{3b} have the values described above.

[053] Each R^{1d} independently is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, heterocyclyl, or cycloaliphatic ring.

[054] Each R^{2d} independently is $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, or $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$.

[055] Each R^{8d} independently is selected from the group consisting of C_{1-4} aliphatic, C_{1-4} fluoroaliphatic, halo, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ aliphatic})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ aliphatic})$, and $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ aliphatic})_2$.

[056] In some embodiments, R^D is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system selected from the group consisting of furanyl, thienyl, pyrrolyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, phenyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, indolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, purinyl, naphthyl, quinoliny, isoquinoliny, cinnoliny, quinazoliny, quinoxaliny, phthalazinyl, naphthyridinyl, tetrahydroquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, tetrahydroquinoxaliny, and dihydrobenzoxazinyl. In some embodiments, R^D is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system selected from the group consisting of phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, naphthyl, benzimidazolyl, quinoliny, isoquinoliny, quinoxaliny, tetrahydroquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, tetrahydroquinoxaliny, and dihydrobenzoxazinyl.

[057] In some embodiments, one or two saturated ring carbon atoms in R^D are substituted with $=\text{O}$, and the remaining substitutable ring carbon atoms in R^D are substituted with 0-1 R^d and 0-2 R^{8d} , wherein:

each R^d independently is selected from the group consisting of C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, halo, $-\text{R}^{1d}$, $-\text{R}^{2d}$, $-\text{T}^2-\text{R}^{1d}$, and $-\text{T}^2-\text{R}^{2d}$;

T^2 is a C_{1-3} alkylene chain that is unsubstituted or is substituted with R^{3a} or R^{3b} ;

each R^{1d} independently is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, heterocyclyl, or cycloaliphatic ring; and

each R^{2d} independently is $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, or $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$.

[058] In some embodiments, the variable R^d has the formula $-\text{Q}-\text{R}^E$, where Q is $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, or $-\text{CH}_2-$, and R^E is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, heterocyclyl, or cycloaliphatic ring.

In some embodiments, R^E is a substituted or unsubstituted phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperidinyl, piperazinyl, or morpholinyl ring.

[059] In some embodiments, P has the formula $R^C-C(O)-$, where R^C is C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or C_{6-10} ar(C_{1-4}) alkyl, the aryl portion of which is substituted or unsubstituted. In certain such embodiments, P is selected from the group consisting of acetyl, trifluoroacetyl, and phenylacetyl.

[060] In some other embodiments, P has the formula $R^D-C(O)-$, where R^D is a substituted or unsubstituted phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, or quinoxalinyl. In certain embodiments, P has the formula $R^D-C(O)-$, where R^D is a phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, naphthyl, quinolinyl, quinoxalinyl, benzimidazolyl, or dihydrobenzoxazinyl substituted with 0-1 R^d and 0-2 R^{8d} . In certain particular embodiments, P has the formula $R^D-C(O)-$, where R^D is a pyridinyl, pyrazinyl, or pyrimidinyl, which is substituted with a substituent of formula $-O-R^E$, and R^E is a substituted or unsubstituted phenyl. In certain other particular embodiments, P has the formula $R^D-C(O)-$, where R^D is a phenyl, which is substituted with a substituent of formula $-O-R^E$, and R^E is a substituted or unsubstituted pyridinyl, pyrazinyl, or pyrimidinyl.

[061] In some other embodiments, P has the formula R^C-SO_2- , where R^C is $-R^D$ or $-T^1-R^D$, where T^1 is C_{1-4} alkylene and R^D is a phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, naphthyl, quinolinyl, quinoxalinyl, benzimidazolyl, or dihydrobenzoxazinyl substituted with 0-1 R^d and 0-2 R^{8d} . In some embodiments, P has the formula R^D-SO_2- , where R^D is a substituted or unsubstituted phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, or quinoxalinyl. In certain embodiments, P has the formula R^D-SO_2- , where R^D is a phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, naphthyl, quinolinyl, quinoxalinyl, benzimidazolyl, or dihydrobenzoxazinyl substituted with 0-1 R^d and 0-2 R^{8d} . In certain particular embodiments, P has the formula R^D-SO_2- , where R^D is a pyridinyl, pyrazinyl, or pyrimidinyl, which is substituted with a substituent of formula $-O-R^E$, and R^E is a substituted or unsubstituted phenyl. In certain other particular embodiments, P has the formula R^D-SO_2- , where R^D is a phenyl, which is substituted with a substituent of formula $-O-R^E$, and R^E is a substituted or unsubstituted pyridinyl, pyrazinyl, or pyrimidinyl.

[062] The variable R^{a1} , and each variable R^{a2} , independently, is C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^5)-OR^5$, or

$-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^6$, where the variables R^4 , R^5 , and R^6 have the values described above, and the variables R^B and m have the values described below.

[063] Each R^B , independently, is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system. In some embodiments, each R^B independently is a substituted or unsubstituted phenyl, pyridyl, indolyl, benzimidazolyl, naphthyl, quinoliny, quinoxaliny, or isoquinoliny ring. In certain embodiments, R^B is a substituted or unsubstituted phenyl ring.

[064] The variable m is 0, 1, or 2. In some embodiments, m is 0 or 1.

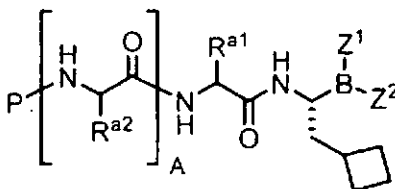
[065] In some embodiments, R^{a1} and R^{a2} are each independently C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, or $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, and m is 0 or 1. In some such embodiments, R^B is substituted or unsubstituted phenyl.

[066] In some embodiments, R^{a1} is C_{1-6} aliphatic, $-(CH_2)_m-CH_2R^B$, or $-(CH_2)_m-CH(C_{1-4} \text{ alkyl})-OH$. In certain embodiments, R^{a1} is benzyl. In other certain embodiments, R^{a1} is $-CH_2-CH(CH_3)-OH$.

[067] In some embodiments, R^{a2} is C_{1-6} aliphatic or $-(CH_2)_m-CH_2R^B$. In certain embodiments, R^{a2} is isopropyl, benzyl, or phenethyl.

[068] The variable A is 0, 1, or 2. In some embodiments, A is 0 or 1. In certain embodiments, A is 0.

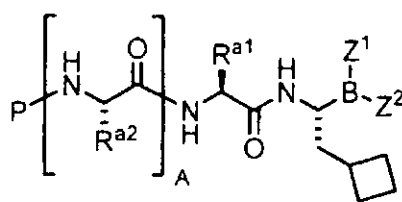
[069] In some embodiments, the invention relates to a compound of formula (I) characterized by formula (I-A):



(I-A)

or a pharmaceutically acceptable salt or boronic acid anhydride thereof, wherein each of the variables P , R^{a1} , R^{a2} , A , Z^1 , and Z^2 has the values and preferred values described above for formula (I).

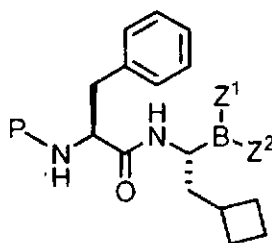
[070] In certain embodiments, the invention relates to a compound of formula (I) characterized by formula (I-B):



(I-B)

or a pharmaceutically acceptable salt or boronic acid anhydride thereof, wherein each of the variables P, R^{a1}, R^{a2}, A, Z¹, and Z² has the values and preferred values described above for formula (I).

[071] In certain particular embodiments, the invention relates to a compound of formula (I), characterized by formula (II):



(II)

[072] or a pharmaceutically acceptable salt or boronic acid anhydride thereof, wherein each of the variables P, Z¹, and Z² has the values and preferred values described above for formula (I).

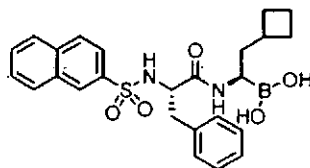
[073] In some embodiments, the invention relates to a compound of formula (II), wherein P has the formula R^D-C(O)-, where R^D is a substituted or unsubstituted phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, or quinoxalinyl. In certain embodiments, P has the formula R^D-C(O)-, where R^D is a phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, naphthyl, quinolinyl, quinoxalinyl, benzimidazolyl, or dihydrobenzoxazinyl substituted with 0-1 R^d and 0-2 R^{8d}. In certain particular embodiments, P has the formula R^D-C(O)-, where R^D is a pyridinyl, pyrazinyl, or pyrimidinyl, which is substituted with a substituent of formula -O-R^E, and R^E is a substituted or unsubstituted phenyl. In certain other particular embodiments, P has the formula R^D-C(O)-, where R^D is a phenyl, which is substituted with a substituent of formula -O-R^E, and R^E is a substituted or unsubstituted pyridinyl, pyrazinyl, or pyrimidinyl.

[074] In some other embodiments, the invention relates to a compound of formula (II), wherein P has the formula R^c-SO₂-, where R^c is -R^D or -T¹-R^D, where T¹ is C₁₋₄ alkylene and R^D is a phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, naphthyl, quinolinyl, quinoxalinyl, benzimidazolyl, or dihydrobenzoxazinyl substituted with 0-1 R^d and 0-2 R^{8d}. In some embodiments, P has the formula

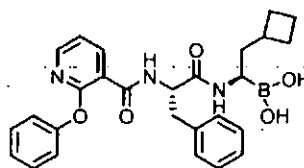
R^D-SO_2- , where R^D is a substituted or unsubstituted phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, or quinoxalinyl. In certain embodiments, P has the formula R^D-SO_2- , where R^D is a phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, naphthyl, quinolinyl, quinoxalinyl, benzimidazolyl, or dihydrobenzoxazinyl substituted with 0-1 R^d and 0-2 R^{8d} . In certain particular embodiments, P has the formula R^D-SO_2- , where R^D is a pyridinyl, pyrazinyl, or pyrimidinyl, which is substituted with a substituent of formula $-O-R^E$, and R^E is a substituted or unsubstituted phenyl. In certain other particular embodiments, P has the formula R^D-SO_2- , where R^D is a phenyl, which is substituted with a substituent of formula $-O-R^E$, and R^E is a substituted or unsubstituted pyridinyl, pyrazinyl, or pyrimidinyl.

[075] Representative examples of compounds of formula (I) are shown in Table 1.

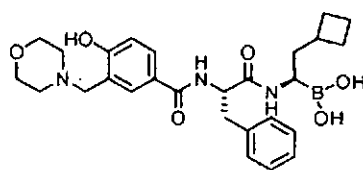
Table 1: Proteasome Inhibitors



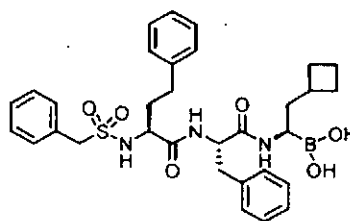
1



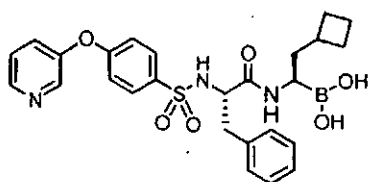
2



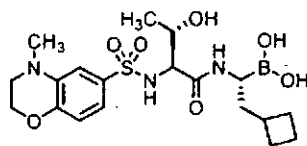
3



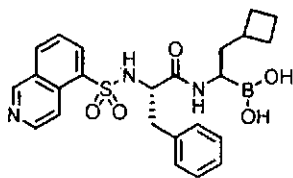
4



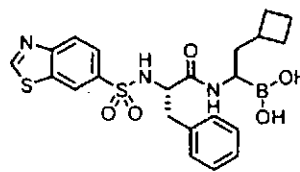
45



46



47



48

[076] The compounds in Table 1 above may also be identified by the following chemical names:

Compound	Chemical Names
1	[(1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-({(2 <i>S</i>)-2-[(2-naphthylsulfonyl)amino]-3-phenylpropanoyl)amino)ethyl]boronic acid
2	{[(1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(2 <i>S</i>)-2-[(2-phenoxy-3-pyridinyl)carbonyl]amino]-3-phenylpropanoyl)amino]ethyl}boronic acid
3	{[(1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(2 <i>S</i>)-2-[(4-hydroxy-3-(morpholin-4-ylmethyl)benzoyl)amino]-3-phenylpropanoyl)amino]ethyl}boronic acid
4	[(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-4-benzyl-1-(cyclobutylmethyl)-9,9-dioxido-3,6-dioxo-10-phenyl-7-(2-phenylethyl)-9-thia-2,5,8-triazadec-1-yl]boronic acid
5	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-benzyl-2-({(1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl)amino]-2-oxoethyl]-2,5-dichlorobenzamide
6	[(1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-({(2 <i>S</i>)-2-[(2,5-dichlorobenzoyl)amino]-3-phenylpropanoyl)amino)ethyl]boronic acid
7	[(1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-({(2 <i>S</i>)-2-[(3-phenoxybenzoyl)amino]-3-phenylpropanoyl)amino)ethyl]boronic acid
8	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -{[(1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl)-2-[[4-methyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-yl)sulfonyl]amino}-3-phenylpropanamide

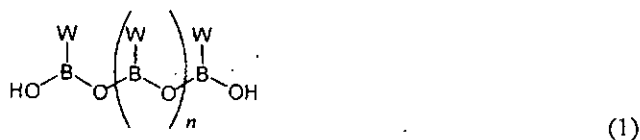
9	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-benzyl-2-((1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl)amino]-2-oxoethyl]-2-phenoxy nicotinamide
10	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-benzyl-2-((1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl)amino]-2-oxoethyl]-4-hydroxy-3-(morpholin-4-ylmethyl)benzamide
11	{(1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(2 <i>S</i>)-2-[(6-phenoxy pyridin-3-yl)sulfonyl]amino]-3-phenylpropanoyl)amino]ethyl} boronic acid
12	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl}-2-[(2-naphthylsulfonyl)amino]-3-phenylpropanamide
13	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-benzyl-2-((1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl)amino]-2-oxoethyl]-3-phenoxy benzamide
14	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-benzyl-2-((1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl)amino]-2-oxoethyl]-2-phenyl-1 <i>H</i> -benzimidazole-5-carboxamide
15	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl}-3-phenyl-2-[(pyridin-3-ylsulfonyl)amino]propanamide
16	(2 <i>S</i>)-2-(acetylamino)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-benzyl-2-((1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl)amino]-2-oxoethyl]-4-phenylbutanamide
17	[(1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(2 <i>S</i>)-3-phenyl-2-[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]propanoyl)amino]ethyl} boronic acid
18	{(1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(2 <i>S</i>)-3-phenyl-2-[(2-phenyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl)carbonyl]amino]propanoyl)amino]ethyl} boronic acid
19	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-benzyl-2-((1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl)amino]-2-oxoethyl]-2-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino} nicotinamide
20	{(1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(2 <i>S</i>)-2-[(4-methyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-yl)sulfonyl]amino]-3-phenylpropanoyl)amino]ethyl} boronic acid
21	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-benzyl-2-((1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl)amino]-2-oxoethyl}-2-[(benzylsulfonyl)amino]-4-phenylbutanamide
22	{(1 <i>R</i>)-1-[(2 <i>S</i>)-2-[(2 <i>S</i>)-2-(acetylamino)-4-phenylbutanoyl]amino]-3-phenylpropanoyl)amino]-2-cyclobutylethyl} boronic acid
23	{(1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(2 <i>S</i>)-3-phenyl-2-[(2-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}pyridin-3-yl)carbonyl]amino]propanoyl)amino]ethyl} boronic acid
24	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl}-2-[(6-phenoxy pyridin-3-yl)sulfonyl]amino]-3-phenylpropanamide
25	(<i>R</i>)-2-cyclobutyl-1-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-hydroxy-2-(6-phenylpicolinamido)-butanamido)ethylboronic acid

26	(R)-2-cyclobutyl-1-((2S,3S)-3-hydroxy-2-(pyrazine-2-carboxamido)-butanamido)ethylboronic acid
27	(R)-2-cyclobutyl-1-((S)-3-(4-methylbenzamido)-2-(6-phenylpicolinamido)-propanamido)ethylboronic acid
28	(R)-2-cyclobutyl-1-((S)-3-(4-methylbenzamido)-2-(pyrazine-2-carboxamido)-propanamido)ethylboronic acid
29	((1R)-2-cyclobutyl-1-(((2S)-3-phenyl-2-({[3-(pyridin-2-ylcarbonyl)phenyl]sulfonyl}amino)propanoyl)amino)ethyl)boronic acid
30	{{(1R)-2-cyclobutyl-1-(((2S)-2-({[1-methyl-1H-indol-4-yl]sulfonyl}amino)-3-phenylpropanoyl)amino)ethyl}boronic acid
31	{{(1R)-2-cyclobutyl-1-(((2S)-2-({[6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl]sulfonyl}amino)-3-phenylpropanoyl)amino)ethyl}boronic acid
32	{{(1R)-1-(((2S)-2-({[6-chloro-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl]sulfonyl}amino)-3-phenylpropanoyl)amino)-2-cyclobutylethyl}boronic acid
34	{{(1R)-2-cyclobutyl-1-(((2S)-3-phenyl-2-({[3-({[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)sulfonyl]amino)propanoyl)amino)ethyl}boronic acid
35	{{(1R)-2-cyclobutyl-1-(((2S)-2-({[2,5-dichlorophenyl]sulfonyl}amino)-3-phenylpropanoyl)amino)ethyl}boronic acid
36	((1R)-2-cyclobutyl-1-(((2S)-2-({[4-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]sulfonyl}amino)-3-phenylpropanoyl)amino)ethyl)boronic acid
37	{{(1R)-2-cyclobutyl-1-(((2S)-2-({[4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]carbonyl}amino)-3-phenylpropanoyl)amino)ethyl}boronic acid
38	{{(1R)-2-cyclobutyl-1-(((2S)-2-({[2,5-difluorophenyl]sulfonyl}amino)-3-phenylpropanoyl)amino)ethyl}boronic acid
39	{{(1R)-2-cyclobutyl-1-(((2S)-2-({[6-phenoxy pyridin-3-yl]carbonyl}amino)-3-phenylpropanoyl)amino)ethyl}boronic acid
40	{{(1R)-2-cyclobutyl-1-(((2S)-2-({[1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]sulfonyl}amino)-3-phenylpropanoyl)amino)ethyl}boronic acid
41	((1R)-2-cyclobutyl-1-(((2S)-3-phenyl-2-({[4-(pyridin-2-yloxy)phenyl]sulfonyl}amino)propanoyl)amino)ethyl)boronic acid
42	{{(1R)-2-cyclobutyl-1-(((2S)-3-hydroxy-2-({[6-phenoxy pyridin-3-yl]sulfonyl}amino)butanoyl)amino)ethyl}boronic acid
43	((1R)-2-cyclobutyl-1-(((2S)-3-phenyl-2-({[4-(pyridin-4-yloxy)phenyl]sulfonyl}amino)propanoyl)amino)ethyl)boronic acid
44	((1R)-2-cyclobutyl-1-(((2S)-2-({[3-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)phenyl]sulfonyl}amino)-3-phenylpropanoyl)amino)ethyl)boronic acid
45	((1R)-2-cyclobutyl-1-(((2S)-3-phenyl-2-({[4-(pyridin-3-yloxy)phenyl]sulfonyl}amino)propanoyl)amino)ethyl)boronic acid
46	{{(1R)-2-cyclobutyl-1-(((2S)-3-hydroxy-2-({[4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]sulfonyl}amino)butanoyl)amino)ethyl}boronic acid
47	{{(1R)-2-cyclobutyl-1-(((2S)-2-({[isoquinolin-5-ylsulfonyl]amino)-3-phenylpropanoyl}amino)ethyl}boronic acid

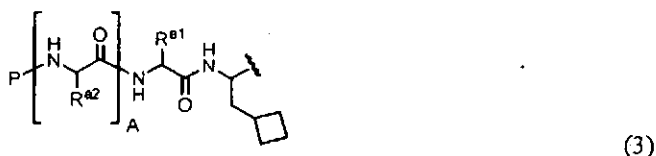
48	[(1 <i>R</i>)-1-({(2 <i>S</i>)-2-[(1,3-benzothiazol-6-ylsulfonyl)amino]-3-phenylpropanoyl}-amino)-2-cyclobutylethyl]boronic acid
----	--

[077] As used herein, the term "boronic acid" refers to a chemical compound containing a $-B(OH)_2$ moiety. In some embodiments, boronic acid compounds can form oligomeric anhydrides by dehydration of the boronic acid moiety. For example, Snyder *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 80:3611 (1958), reports oligomeric arylboronic acids.

[078] As used herein, the term "boronic acid anhydride" refers to a chemical compound formed by combination of two or more molecules of a boronic acid compound, with loss of one or more water molecules. When mixed with water, the boronic acid anhydride compound is hydrated to release the free boronic acid compound. In various embodiments, the boronic acid anhydride can comprise two, three, four, or more boronic acid units, and can have a cyclic or linear configuration. Non-limiting examples of oligomeric boronic acid anhydrides of peptide boronic acids compound of the invention are illustrated below:



[079] In formulae (1) and (2), the variable n is an integer from 0 to about 10, preferably 0, 1, 2, 3, or 4. In some embodiments, the boronic acid anhydride compound comprises a cyclic trimer ("boroxine") of formula (2), wherein n is 1. The variable W has the formula (3):



wherein the variables P , R^{a1} , and R^{a2} have the values and preferred values described above for formula (1).

[080] In some embodiments, at least 80% of the boronic acid present in the boronic acid anhydride compound exists in a single oligomeric anhydride form. In some embodiments, at least 85%, 90%, 95%, or 99% of the boronic acid present in the boronic acid anhydride compound exists in

a single oligomeric anhydride form. In certain preferred embodiments, the boronic acid anhydride compound consists of, or consists essentially of, a boroxine having formula (3).

[081] The boronic acid anhydride compound preferably can be prepared from the corresponding boronic acid by exposure to dehydrating conditions, including, but not limited to, recrystallization, lyophilization, exposure to heat, and/or exposure to a drying agent. Nonlimiting examples of suitable recrystallization solvents include ethyl acetate, dichloromethane, hexanes, ether, acetonitrile, ethanol, and mixtures thereof.

[082] In some embodiments, Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from a boronic acid complexing agent. For purposes of the invention, the term "boronic acid complexing agent" refers to any compound having at least two functional groups, each of which can form a covalent bond with boron. Nonlimiting examples of suitable functional groups include amino, hydroxyl, and carboxyl. In some embodiments, at least one of the functional groups is a hydroxyl group. The term "moiety derived from a boronic acid complexing agent" refers to a moiety formed by removing the hydrogen atoms from two functional groups of a boronic acid complexing agent.

[083] As used herein, the terms "boronate ester" and "boronic ester" are used interchangeably and refer to a chemical compound containing a $-B(Z^1)(Z^2)$ moiety, wherein at least one of Z^1 or Z^2 is alkoxy, aralkoxy, or aryloxy; or Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from a boronic acid complexing agent having at least one hydroxyl group.

[084] In the compounds of formulae (I), (I-A), (I-B), and (II), Z^1 and Z^2 are each independently hydroxy, alkoxy, aryloxy, or aralkoxy; or Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from a boronic acid complexing agent. In some embodiments, Z^1 and Z^2 are each hydroxy. In some other embodiments, Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from a compound having at least two hydroxyl groups separated by at least two connecting atoms in a chain or ring, said chain or ring comprising carbon atoms and, optionally, a heteroatom or heteroatoms which can be N, S, or O, wherein the atom attached to boron in each case is an oxygen atom.

[085] As employed herein, the term "compound having at least two hydroxyl groups" refers to any compound having two or more hydroxyl groups. For purposes of the invention, the two hydroxyl groups preferably are separated by at least two connecting atoms, preferably from about 2 to about 5 connecting atoms, more preferably 2 or 3 connecting atoms. For convenience, the term "dihydroxy compound" may be used to refer to a compound having at least two hydroxyl groups, as defined above. Thus, as employed herein, the term "dihydroxy compound" is not intended to be limited to compounds having only two hydroxyl groups. The moiety derived from a compound having at least two hydroxyl groups may be attached to boron by the oxygen atoms of any two of its

hydroxyl groups. Preferably, the boron atom, the oxygen atoms attached to boron, and the atoms connecting the two oxygen atoms together form a 5- or 6-membered ring.

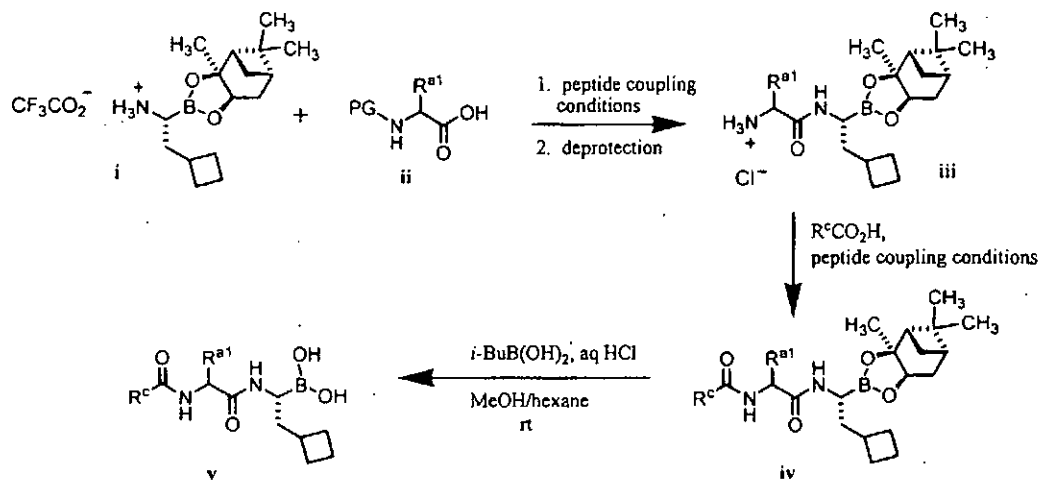
[086] For purposes of the present invention, the boronic acid complexing agent preferably is pharmaceutically acceptable, i.e., suitable for administration to humans. In some preferred embodiments, the boronic acid complexing agent is a sugar, as described, e.g., in Plamondon *et al.*, WO 02/059131 and Gupta *et al.*, WO 02/059130. The term "sugar" includes any polyhydroxy carbohydrate moiety, including monosaccharides, disaccharides, polysaccharides, sugar alcohols and amino sugars. In some embodiments, the sugar is a monosaccharide, disaccharide, sugar alcohol, or amino sugar. Non-limiting examples of suitable sugars include glucose, sucrose, fructose, trehalose, mannitol, sorbitol, glucosamine, and *N*-methylglucosamine. In certain embodiments, the sugar is mannitol or sorbitol. Thus, in the embodiments wherein the sugar is mannitol or sorbitol, Z^1 and Z^2 together form a moiety of formula $C_6H_{12}O_6$, wherein the oxygen atoms of the two deprotonated hydroxyl groups form covalent attachments with boron to form a boronate ester compound. In certain particular embodiments, Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from D-mannitol.

[087] In some other preferred embodiments, the boronic acid complexing agent is an alpha-hydroxycarboxylic acid or a beta-hydroxycarboxylic acid, as described, e.g., in Elliott *et al.*, U.S. 12/485,344, filed June 16, 2009. In some such embodiments, the boronic acid complexing agent is selected from the group consisting of glycolic acid, malic acid, hexahydromandelic acid, citric acid, 2-hydroxyisobutyric acid, 3-hydroxybutyric acid, mandelic acid, lactic acid, 2-hydroxy-3,3-dimethylbutyric acid, 2-hydroxy-3-methylbutyric acid, 2-hydroxyisocaproic acid, beta-hydroxyisovaleric acid, salicylic acid, tartaric acid, benzilic acid, glucoheptonic acid, maltonic acid, lactobionic acid, galactaric acid, embonic acid, 1-hydroxy-2-naphthoic acid, and 3-hydroxy-2-naphthoic acid. In certain such embodiments, the boronic acid complexing agent is citric acid.

General Synthetic Methodology

[088] The compounds of formula (I) can be prepared by methods known to one of ordinary skill in the art. See, e.g., Adams *et al.*, U.S. Patent No. 5,780,454; Pickersgill *et al.*, International Patent Publication WO 2005/097809. An exemplary synthetic route to *N*-acyl-peptidylboronic acid compounds of the invention ($P = R^c-C(O)-$) is set forth in Scheme 1 below.

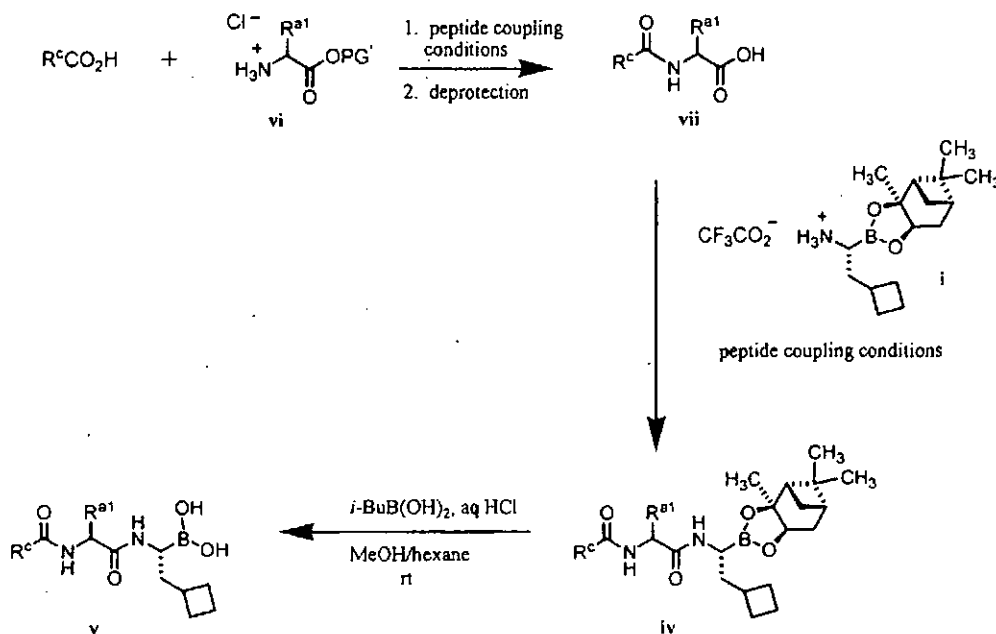
Scheme 1:



[089] Coupling of compound **i** with an *N*-protected amino acid (**ii**), followed by *N*-terminal deprotection, provides compound **iii**. Examples of suitable protecting groups (PG) include, without limitation, acyl protecting groups, *e.g.*, formyl, acetyl (Ac), succinyl (Suc), and methoxysuccinyl; and urethane protecting groups, *e.g.*, *tert*-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), and fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc). The peptide coupling reaction can be conducted by prior conversion of the carboxylic acid moiety of compound **ii** to an activated ester, *e.g.*, an *O*-(*N*-hydroxysuccinimide) ester, followed by treatment with compound **i**. Alternatively, the activated ester can be generated *in situ* by contacting the carboxylic acid with a peptide coupling reagent. Examples of suitable peptide coupling reagents include, without limitation, carbodiimide reagents, *e.g.*, dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC); phosphonium reagents, *e.g.*, benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP); and uranium reagents, *e.g.*, *O*-(1H-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU).

[090] Compound **iii** is then coupled with a carboxylic acid (R^cCO₂H) to afford compound **iv**. The peptide coupling conditions described above for the coupling of compounds **i** and **ii** are also suitable for coupling compound **iii** with R^cCO₂H. Deprotection of the boronic acid moiety then affords compound **v**. The deprotection step preferably is accomplished by transesterification in a biphasic mixture comprising the boronic ester compound **iv**, an organic boronic acid acceptor, a lower alcohol, a C₅₋₈ hydrocarbon solvent, and aqueous mineral acid.

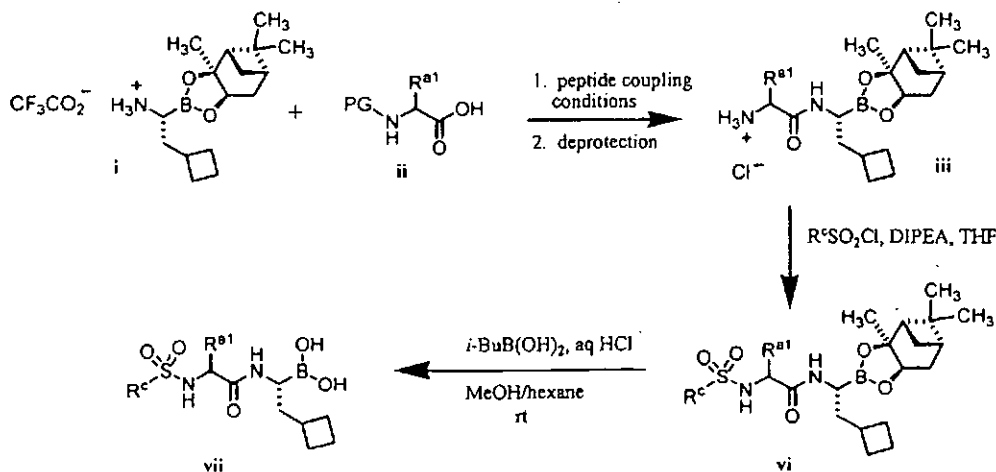
Scheme 2:



[091] Alternatively, the order of coupling reactions can be reversed, as shown in Scheme 2. Thus, an *O*-protected glycine (vi) is first coupled with a substituted benzoic acid (ArCO_2H), followed by ester hydrolysis, to form compound vii. Coupling with compound i and boronic acid deprotection are then accomplished as described above for Scheme 1 to afford compound v.

[092] An exemplary synthetic route for preparation of *N*-sulfonyl-peptidylboronic acid compounds of the invention ($\text{P} = \text{R}^{\text{c}}\text{-S(O)}_2\text{-}$) is set forth in Scheme 3 below:

Scheme 3:



[093] Compound iii, prepared as described above for Scheme 1, is treated with a sulfonyl chloride in the presence of a base such as diisopropylethylamine to afford compound vi. Deprotection of the boronic acid moiety is then accomplished as described above for Scheme 1 to afford compound vii. The order of reactions for preparation of compound vii also can be reversed in a manner analogous to Scheme 2.

Uses, Formulation, and Administration

[094] The present invention provides compounds that are potent inhibitors of the proteasome. The compounds can be assayed *in vitro* or *in vivo* for their ability to inhibit proteasome-mediated peptide hydrolysis or protein degradation.

[095] In another aspect, therefore, the invention provides a method for inhibiting one or more peptidase activities of a proteasome in a cell, comprising contacting a cell in which proteasome inhibition is desired with a compound described herein, or a pharmaceutically acceptable salt, boronic ester, or boronic acid anhydride thereof.

[096] The invention also provides a method for inhibiting cell proliferation, comprising contacting a cell in which such inhibition is desired with a compound described herein. The phrase "inhibiting cell proliferation" is used to denote the ability of a compound of the invention to inhibit cell number or cell growth in contacted cells as compared to cells not contacted with the inhibitor. An assessment of cell proliferation can be made by counting cells using a cell counter or by an assay of cell viability, e.g., an MTT or WST assay. Where the cells are in a solid growth (e.g., a solid tumor or organ), such an assessment of cell proliferation can be made by measuring the growth, e.g., with calipers, and comparing the size of the growth of contacted cells with non-contacted cells.

[097] Preferably, the growth of cells contacted with the inhibitor is retarded by at least about 50% as compared to growth of non-contacted cells. In various embodiments, cell proliferation of contacted cells is inhibited by at least about 75%, at least about 90%, or at least about 95% as compared to non-contacted cells. In some embodiments, the phrase "inhibiting cell proliferation" includes a reduction in the number of contacted cells, as compare to non-contacted cells. Thus, a proteasome inhibitor that inhibits cell proliferation in a contacted cell may induce the contacted cell to undergo growth retardation, to undergo growth arrest, to undergo programmed cell death (i.e., apoptosis), or to undergo necrotic cell death.

[098] In another aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or boronic acid anhydride thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

[099] If a pharmaceutically acceptable salt of the compound of the invention is utilized in these compositions, the salt preferably is derived from an inorganic or organic acid or base. For reviews of

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

[0100] Nonlimiting examples of suitable acid addition salts include the following: acetate, adipate, alginate, aspartate, benzoate, benzene sulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphor sulfonate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate, lucoheptanoate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenyl-propionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, tartrate, thiocyanate, tosylate and undecanoate.

[0101] Suitable base addition salts include, without limitation, ammonium salts, alkali metal salts, such as lithium, sodium and potassium salts; alkaline earth metal salts, such as calcium and magnesium salts; other multivalent metal salts, such as zinc salts; salts with organic bases, such as dicyclohexylamine, *N*-methyl-D-glucamine, *t*-butylamine, ethylene diamine, ethanolamine, and choline; and salts with amino acids such as arginine, lysine, and so forth. In some embodiments, the pharmaceutically acceptable salt is a base addition salt of a boronic acid compound of formula (I), wherein Z^1 and Z^2 are both hydroxy.

[0102] The term "pharmaceutically acceptable carrier" is used herein to refer to a material that is compatible with a recipient subject, preferably a mammal, more preferably a human, and is suitable for delivering an active agent to the target site without terminating the activity of the agent. The toxicity or adverse effects, if any, associated with the carrier preferably are commensurate with a reasonable risk/benefit ratio for the intended use of the active agent.

[0103] The terms "carrier", "adjuvant", or "vehicle" are used interchangeably herein, and include any and all solvents, diluents, and other liquid vehicles, dispersion or suspension aids, surface active agents, pH modifiers, isotonic agents, thickening or emulsifying agents, preservatives, solid binders, lubricants and the like, as suited to the particular dosage form desired. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed.*, ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 discloses various carriers used in formulating pharmaceutically acceptable compositions and known techniques for the preparation thereof. Except insofar as any conventional carrier medium is incompatible with the compounds of the invention, such as by producing any undesirable biological effect or otherwise interacting in a deleterious manner with any other component(s) of the pharmaceutically acceptable composition, its use is contemplated to be within the scope of this invention. Some examples of materials which can serve as pharmaceutically acceptable carriers include, but are not limited to, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, serum proteins, such as human serum albumin, buffer substances such as phosphates, carbonates, magnesium hydroxide and aluminum hydroxide, glycine, sorbic acid, or potassium sorbate, partial glyceride mixtures of saturated vegetable fatty acids,

water, pyrogen-free water, salts or electrolytes such as protamine sulfate, disodium hydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate, sodium chloride, and zinc salts, colloidal silica, magnesium trisilicate, polyvinyl pyrrolidone, polyacrylates, waxes, polyethylene-polyoxypropylene-block polymers, wool fat, sugars such as lactose, glucose, sucrose, and mannitol, starches such as corn starch and potato starch, cellulose and its derivatives such as sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose and cellulose acetate, powdered tragacanth; malt, gelatin, talc, excipients such as cocoa butter and suppository waxes, oils such as peanut oil, cottonseed oil, safflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil and soybean oil, glycols such as propylene glycol and polyethylene glycol, esters such as ethyl oleate and ethyl laurate, agar, alginic acid, isotonic saline, Ringer's solution, alcohols such as ethanol, isopropyl alcohol, hexadecyl alcohol, and glycerol, cyclodextrins such as hydroxypropyl β -cyclodextrin and sulfobutylether β -cyclodextrin, lubricants such as sodium lauryl sulfate and magnesium stearate, petroleum hydrocarbons such as mineral oil and petrolatum. Coloring agents, releasing agents, coating agents, sweetening, flavoring and perfuming agents, preservatives and antioxidants can also be present in the composition, according to the judgment of the formulator.

[0104] The pharmaceutical compositions of the invention can be manufactured by methods well known in the art such as conventional granulating, mixing, dissolving, encapsulating, lyophilizing, or emulsifying processes, among others. Compositions may be produced in various forms, including granules, precipitates, or particulates, powders, including freeze dried, rotary dried or spray dried powders, amorphous powders, tablets, capsules, syrup, suppositories, injections, emulsions, elixirs, suspensions or solutions.

[0105] According to a preferred embodiment, the compositions of this invention are formulated for pharmaceutical administration to a mammal, preferably a human being. Such pharmaceutical compositions of the present invention may be administered orally, parenterally, by inhalation spray, topically, rectally, nasally, buccally, vaginally or via an implanted reservoir. The term "parenteral" as used herein includes subcutaneous, intravenous, intramuscular, intra-articular, intra-synovial, intrasternal, intrathecal, intrahepatic, intralesional and intracranial injection or infusion techniques. Preferably, the compositions are administered orally, intravenously, or subcutaneously. The formulations of the invention may be designed to be short-acting, fast-releasing, or long-acting. Still further, compounds can be administered in a local rather than systemic means, such as administration (e.g., by injection) at a tumor site.

[0106] Liquid dosage forms for oral administration include, but are not limited to, pharmaceutically acceptable emulsions, microemulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. In addition to the active compounds, the liquid dosage forms may contain inert diluents commonly used in the art such as, for example, water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate,

propylene glycol, 1,3-butylene glycol, cyclodextrins, dimethylformamide, oils (in particular, cottonseed, groundnut, corn, germ, olive, castor, and sesame oils), glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, and mixtures thereof. Besides inert diluents, the oral compositions can also include adjuvants such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

[0107] Injectable preparations, for example, sterile injectable aqueous or oleaginous suspensions may be formulated according to the known art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution, suspension or emulsion in a nontoxic parenterally acceptable diluent or solvent, for example, as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution, U.S.P. and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil can be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid are used in the preparation of injectables. The injectable formulations can be sterilized, for example, by filtration through a bacterial-retaining filter, or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid compositions which can be dissolved or dispersed in sterile water or other sterile injectable medium prior to use. Compositions formulated for parenteral administration may be injected by bolus injection or by timed push, or may be administered by continuous infusion.

[0108] Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, powders, and granules. In such solid dosage forms, the active compound is mixed with at least one inert, pharmaceutically acceptable excipient or carrier such as sodium citrate or dicalcium phosphate and/or a) fillers or extenders such as starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, and silicic acid, b) binders such as, for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose, and acacia, c) humectants such as glycerol, d) disintegrating agents such as agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates, and sodium carbonate, e) solution retarding agents such as paraffin, f) absorption accelerators such as quaternary ammonium compounds, g) wetting agents such as, for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate, h) absorbents such as kaolin and bentonite clay, and i) lubricants such as talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, and mixtures thereof. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage form may also comprise buffering agents such as phosphates or carbonates.

[0109] Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols and the like. The solid dosage forms of tablets, dragees, capsules, pills, and granules can be prepared with coatings and shells such as enteric coatings and other coatings well known in the pharmaceutical formulating art. They may optionally contain opacifying agents and can

also be of a composition that they release the active ingredient(s) only, or preferentially, in a certain part of the intestinal tract, optionally, in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used include polymeric substances and waxes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols and the like.

[0110] The active compounds can also be in micro-encapsulated form with one or more excipients as noted above. The solid dosage forms of tablets, dragees, capsules, pills, and granules can be prepared with coatings and shells such as enteric coatings, release controlling coatings and other coatings well known in the pharmaceutical formulating art. In such solid dosage forms the active compound may be admixed with at least one inert diluent such as sucrose, lactose or starch. Such dosage forms may also comprise, as is normal practice, additional substances other than inert diluents, e.g., tableting lubricants and other tableting aids such as magnesium stearate and microcrystalline cellulose. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage forms may also comprise buffering agents. They may optionally contain opacifying agents and can also be of a composition that they release the active ingredient(s) only, or preferentially, in a certain part of the intestinal tract, optionally, in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used include polymeric substances and waxes.

[0111] Dosage forms for topical or transdermal administration of a compound of this invention include ointments, pastes, creams, lotions, gels, powders, solutions, sprays, inhalants or patches. The active component is admixed under sterile conditions with a pharmaceutically acceptable carrier and any needed preservatives or buffers as may be required. Ophthalmic formulation, ear drops, and eye drops are also contemplated as being within the scope of this invention. Additionally, the present invention contemplates the use of transdermal patches, which have the added advantage of providing controlled delivery of a compound to the body. Such dosage forms can be made by dissolving or dispensing the compound in the proper medium. Absorption enhancers can also be used to increase the flux of the compound across the skin. The rate can be controlled by either providing a rate controlling membrane or by dispersing the compound in a polymer matrix or gel.

[0112] In some embodiments, the compound of formula (I) is administered intravenously. In some such embodiments, the compound of formula (I) wherein Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from a boronic acid complexing agent can be prepared in the form of a lyophilized powder, as described in Plamondon *et al.*, WO 02/059131, hereby incorporated by reference in its entirety. In some embodiments, the lyophilized powder also comprises free boronic acid complexing agent. Preferably, the free boronic acid complexing agent and the compound of formula (I) are present in the mixture in a molar ratio ranging from about 0.5:1 to about 100:1, more preferably from about 5:1 to about 100:1. In various embodiments, the lyophilized powder comprises free boronic acid

complexing agent and the corresponding boronate ester in a molar ratio ranging from about 10:1 to about 100:1, from about 20:1 to about 100:1, or from about 40:1 to about 100:1.

[0113] In some embodiments, the lyophilized powder comprises boronic acid complexing agent and a compound of formula (I), substantially free of other components. However, the composition can further comprise one or more other pharmaceutically acceptable excipients, carriers, diluents, fillers, salts, buffers, bulking agents, stabilizers, solubilizers, and other materials well known in the art. The preparation of pharmaceutically acceptable formulations containing these materials is described in, e.g., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed.*, ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, or latest edition. In some embodiments, the pharmaceutical composition comprises a compound of formula (I), a bulking agent, and a buffer.

[0114] The lyophilized powder comprising the compound of formula (I) can be prepared according to the procedures described in Plamondon *et al.*, WO 02/059131. Thus, in some embodiments, the method for preparing the lyophilized powder comprises: (a) preparing an aqueous mixture comprising a boronic acid compound of formula (I), wherein Z^1 and Z^2 are each hydroxy, and a boronic acid complexing agent; and (b) lyophilizing the mixture.

[0115] The lyophilized powder preferably is reconstituted by adding an aqueous solvent suitable for pharmaceutical administrations. Examples of suitable reconstitution solvents include, without limitation, water, saline, and phosphate buffered saline (PBS). Preferably, the lyophilized powder is reconstituted with normal (0.9%) saline. Upon reconstitution, an equilibrium is established between a boronate ester compound and the corresponding free boronic acid compound. In some embodiments, equilibrium is reached quickly, e.g., within 10-15 minutes, after the addition of aqueous medium. The relative concentrations of boronate ester and boronic acid present at equilibrium is dependent upon parameters such as, e.g., the pH of the solution, temperature, the nature of the boronic acid complexing agent, and the ratio of boronic acid complexing agent to boronate ester compound present in the lyophilized powder.

[0116] The pharmaceutical compositions of the invention preferably are formulated for administration to a patient having, or at risk of developing or experiencing a recurrence of, a proteasome-mediated disorder. The term "patient", as used herein, means an animal, preferably a mammal, more preferably a human. Preferred pharmaceutical compositions of the invention are those formulated for oral, intravenous, or subcutaneous administration. However, any of the above dosage forms containing a therapeutically effective amount of a compound of the invention are well within the bounds of routine experimentation and therefore, well within the scope of the instant invention. In some embodiments, the pharmaceutical composition of the invention may further comprise another therapeutic agent. In some embodiments, such other therapeutic agent is one that is normally administered to patients with the disease or condition being treated.

[0117] By "therapeutically effective amount" is meant an amount sufficient to cause a detectable decrease in proteasome activity or the severity of a proteasome-mediated disorder. The amount of proteasome inhibitor needed will depend on the effectiveness of the inhibitor for the given cell type and the length of time required to treat the disorder. It should also be understood that a specific dosage and treatment regimen for any particular patient will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, and diet of the patient, time of administration, rate of excretion, drug combinations, the judgment of the treating physician, and the severity of the particular disease being treated. The amount of additional therapeutic agent present in a composition of this invention typically will be no more than the amount that would normally be administered in a composition comprising that therapeutic agent as the only active agent. Preferably, the amount of additional therapeutic agent will range from about 50% to about 100% of the amount normally present in a composition comprising that agent as the only therapeutically active agent.

[0118] In another aspect, the invention provides a method for treating a patient having, or at risk of developing or experiencing a recurrence of, a proteasome-mediated disorder. As used herein, the term "proteasome-mediated disorder" includes any disorder, disease or condition which is caused or characterized by an increase in proteasome expression or activity, or which requires proteasome activity. The term "proteasome-mediated disorder" also includes any disorder, disease or condition in which inhibition of proteasome activity is beneficial.

[0119] For example, compounds and pharmaceutical compositions of the invention are useful in treatment of disorders mediated via proteins (e.g., NF κ B, p27^{Kip}, p21^{WAF/CIP1}, p53) which are regulated by proteasome activity. Relevant disorders include inflammatory disorders (e.g., rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), osteoarthritis, dermatosis (e.g., atopic dermatitis, psoriasis)), vascular proliferative disorders (e.g., atherosclerosis, restenosis), proliferative ocular disorders (e.g., diabetic retinopathy), benign proliferative disorders (e.g., hemangiomas), autoimmune diseases (e.g., multiple sclerosis, tissue and organ rejection), as well as inflammation associated with infection (e.g., immune responses), neurodegenerative disorders (e.g., Alzheimer's disease, Parkinson's disease, motor neurone disease, neuropathic pain, triplet repeat disorders, astrocytoma, and neurodegeneration as result of alcoholic liver disease), ischemic injury (e.g., stroke), and cachexia (e.g., accelerated muscle protein breakdown that accompanies various physiological and pathological states, (e.g., nerve injury, fasting, fever, acidosis, HIV infection, cancer affliction, and certain endocrinopathies)).

[0120] The compounds and pharmaceutical compositions of the invention are particularly useful for the treatment of cancer. As used herein, the term "cancer" refers to a cellular disorder characterized by uncontrolled or dysregulated cell proliferation, decreased cellular differentiation,

inappropriate ability to invade surrounding tissue, and/or ability to establish new growth at ectopic sites. The term "cancer" includes, but is not limited to, solid tumors and bloodborne tumors. The term "cancer" encompasses diseases of skin, tissues, organs, bone, cartilage, blood, and vessels. The term "cancer" further encompasses primary and metastatic cancers.

[0121] Differences in enzyme kinetics, i.e. the dissociation half-lives, between various proteasome inhibitors may result in differences in tissue distribution of the various inhibitors, which may lead to differences in safety and efficacy profiles. For example, with slowly reversible and irreversible inhibitors a substantial proportion of the molecules may bind to proteasomes in red blood cells, the vascular endothelium, and well-perfused organs such as the liver (i.e. the most 'immediately available' proteasomes in the proximal compartments). These sites might effectively act as a 'sink' for these agents, rapidly binding the molecules and affecting distribution into solid tumors.

[0122] Without wishing to be bound by theory, the present inventors believe that compounds that more rapidly dissociate from the proteasome distribute more effectively to tumors, leading to improved antitumor activity. In some embodiments, the invention relates to a method for treating a patient with cancer, comprising administering to the patient a compound of any one of formulas (I), (I-A), (I-B), or (II), wherein the compound exhibits a dissociation half-life of less than 60 minutes. In some embodiments, the compound exhibits a dissociation half-life of less than 10 minutes.

[0123] Non-limiting examples of solid tumors that can be treated with the disclosed proteasome inhibitors include pancreatic cancer; bladder cancer; colorectal cancer; breast cancer, including metastatic breast cancer; prostate cancer, including androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer; renal cancer, including, e.g., metastatic renal cell carcinoma; hepatocellular cancer; lung cancer, including, e.g., non-small cell lung cancer (NSCLC), bronchioloalveolar carcinoma (BAC), and adenocarcinoma of the lung; ovarian cancer, including, e.g., progressive epithelial or primary peritoneal cancer; cervical cancer; gastric cancer; esophageal cancer; head and neck cancer, including, e.g., squamous cell carcinoma of the head and neck; melanoma; neuroendocrine cancer, including metastatic neuroendocrine tumors; brain tumors, including, e.g., glioma, anaplastic oligodendroglioma, adult glioblastoma multiforme, and adult anaplastic astrocytoma; bone cancer; and soft tissue sarcoma.

[0124] Non-limiting examples of hematologic malignancies that can be treated with the disclosed proteasome inhibitors include acute myeloid leukemia (AML); chronic myelogenous leukemia (CML), including accelerated CML and CML blast phase (CML-BP); acute lymphoblastic leukemia (ALL); chronic lymphocytic leukemia (CLL); Hodgkin's disease (HD); non-Hodgkin's lymphoma (NHL), including follicular lymphoma and mantle cell lymphoma; B-cell lymphoma; T-cell lymphoma; multiple myeloma (MM); Waldenstrom's macroglobulinemia; myelodysplastic syndromes (MDS), including refractory anemia (RA), refractory anemia with ringed sideroblasts

(RARS), (refractory anemia with excess blasts (RAEB), and RAEB in transformation (RAEB-T); and myeloproliferative syndromes.

[0125] In some embodiments, the compound or composition of the invention is used to treat a patient having or at risk of developing or experiencing a recurrence in a cancer selected from the group consisting of multiple myeloma and mantle cell lymphoma.

[0126] In some embodiments, the proteasome inhibitor of the invention is administered in conjunction with another therapeutic agent. The other therapeutic agent may also inhibit the proteasome, or may operate by a different mechanism. In some embodiments, the other therapeutic agent is one that is normally administered to patients with the disease or condition being treated. The proteasome inhibitor of the invention may be administered with the other therapeutic agent in a single dosage form or as a separate dosage form. When administered as a separate dosage form, the other therapeutic agent may be administered prior to, at the same time as, or following administration of the proteasome inhibitor of the invention.

[0127] In some embodiments, a proteasome inhibitor of formula (I) is administered in conjunction with an anticancer agent. As used herein, the term "anticancer agent" refers to any agent that is administered to a subject with cancer for purposes of treating the cancer.

[0128] Non-limiting examples of DNA damaging chemotherapeutic agents include topoisomerase I inhibitors (e.g., irinotecan, topotecan, camptothecin and analogs or metabolites thereof, and doxorubicin); topoisomerase II inhibitors (e.g., etoposide, teniposide, and daunorubicin); alkylating agents (e.g., melphalan, chlorambucil, busulfan, thiotepa, ifosfamide, carmustine, lomustine, semustine, streptozocin, decarbazine, methotrexate, mitomycin C, and cyclophosphamide); DNA intercalators (e.g., cisplatin, oxaliplatin, and carboplatin); DNA intercalators and free radical generators such as bleomycin; and nucleoside mimetics (e.g., 5-fluorouracil, capecitabine, gemcitabine, fludarabine, cytarabine, mercaptopurine, thioguanine, pentostatin, and hydroxyurea).

[0129] Chemotherapeutic agents that disrupt cell replication include: paclitaxel, docetaxel, and related analogs; vincristine, vinblastin, and related analogs; thalidomide, lenalidomide, and related analogs (e.g., CC-5013 and CC-4047); protein tyrosine kinase inhibitors (e.g., imatinib mesylate and gefitinib); proteasome inhibitors (e.g., bortezomib); NF- κ B inhibitors, including inhibitors of I κ B kinase; antibodies which bind to proteins overexpressed in cancers and thereby downregulate cell replication (e.g., trastuzumab, rituximab, cetuximab, and bevacizumab); and other inhibitors of proteins or enzymes known to be upregulated, over-expressed or activated in cancers, the inhibition of which downregulates cell replication.

EXAMPLES**Definitions**

ACN	acetonitrile
BOC	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
DCM	methylene chloride
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DIEA	diisopropylethyl amine
DMF	dimethylformamide
EDCI	<i>N</i> -(3-dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimide hydrochloride
EtOAc	ethyl acetate
h	hours
HOBt	1-hydroxybenztriazole hydrate
homophe-OH	homophenylalanine
HPLC	high performance liquid chromatography
LC/MS	liquid chromatography mass spectrum
LiHMDS	lithium hexamethyldisilazide
min	minutes
NMM	4-methylmorpholine
R _t	retention time from diode array spectra
TBTU	<i>o</i> -benzotriazol-1-yl- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium tetrafluoroborate
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography

Analytical LC-MS Methods**LCMS conditions**

[0131] Analyses of boronic acids were run on a Waters Symmetry 3.5 μ m C18 6 $\times$ 100 mm ID column using the following gradient:

Solvent A: 1% acetonitrile, 99% water, 0.1% formic acid
Solvent B: 95% acetonitrile, 5% water, 0.1% formic acid

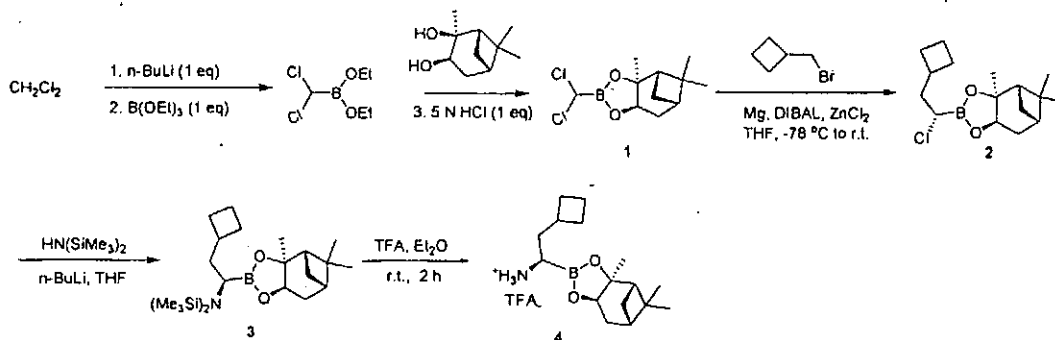
Time	A [%]	B [%]	Flow [ml/min]
0.0	95.0	5.0	1.0
7.5	0.0	100.0	1.0
9.8	0.0	100.0	1.0
9.8	95.0	5.0	1.0
10.0	95.0	5.0	1.0

[0132] Spectra of intermediates were run on a Hewlett-Packard HP1100 using the following conditions:

[0133] Formic Acid: Phenominex Luna 5 μ m C₁₈ 50 $\times$ 4.6 mm column at 2.5 mL/min gradient of ACN containing 0 to 100 percent 0.1% Formic Acid in H₂O for 3 min.

[0134] Ammonium Acetate: Phenominex Luna 5 μ m C₁₈ 50 $\times$ 4.6 mm column at 2.6 mL/min gradient of ACN containing 0 to 100 percent 10 mM Ammonium Acetate in H₂O for 3 min.

Example 1: (1*R*)-2-cyclobutyl- 1-[(3*aS*,4*S*,6*S*)- 3*a*,5,5-trimethylhexahydro- 4,6-methano-1,3, 2-benzodioxaborol- 2-yl]ethanamine•C₂H₂O₂F₃ (intermediate 4)



Step 1: (3*aS*,4*S*,6*S*)-2-(dichloromethyl)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborole (intermediate 1)

[0135] To a solution of CH₂Cl₂ (80 mL, 1.2 mol) in THF (800 mL) at -80 °C to -90 °C was added *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 480 mL, 1.2 mol) under N₂ and the reaction mixture was stirred for 1.5 h below -80 °C. B(OEt)₃ (200 mL, 1.2 mol) was added in one portion and the mixture was stirred for 1 h at -45 °C to -30 °C. Aqueous HCl (5 M, 240 mL, 1.2 mol) was then added dropwise at temperature below -20 °C and the resulting mixture was stirred at -20 °C for 4 h. The organic layer was separated, and the water layer was extracted with Et₂O (100 mL $\times$ 2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated to give an intermediate. The intermediate was re-dissolved in Et₂O (800 mL), and pinanediol (188 g, 1.1 mol) was added to the solution. The

reaction mixture was stirred overnight at room temperature and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (petroleum ether: ethyl acetate = 10: 1 ~ 1: 1) to afford **intermediate 1** (190 g, 60% yield).

Step 2: (3a*S*,4*S*,6*S*)-2-[(1*S*)-1-chloro-2-cyclobutylethyl]-3a,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborole (intermediate 2)

[0136] To Mg (13.60 g, 560 mmol) in THF (650 mL) was added DIBAL (1 M in toluene, 9.1 mL, 9.1 mmol) under N₂, and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. **Intermediate 2** (40.6 mL, 360 mmol) was then added dropwise below 40 °C and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. After cooling to -78 °C, the solution was transferred to a solution of **intermediate 1** (70 g, 0.267 mol) in THF (400 mL) at -78 °C under N₂ protection and the resulting mixture was stirred for 45 min. ZnCl₂ (1 M in Et₂O, 750 mL, 750 mmol) was then added in one portion, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. To the reaction mixture were added ethyl acetate (800 mL) and sat. NH₄Cl (350 mL), the mixture was stirred for 1 h and the organic layer was washed with water (300 mL), brine (300 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by column chromatography (petroleum ether: ethyl acetate = 20: 1 ~ 2: 1) to afford **intermediate 2** (65 g, 82% yield) as a colorless oil.

Step 3: *N*-{(1*R*)-2-cyclobutyl-1-[(3a*S*,4*S*,6*S*)-3a,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl}-1,1,1-trimethyl-*N*-(trimethylsilyl)silamine (intermediate 3)

[0137] To a solution of LiHMDS (1 M in THF, 500 mL, 0.5 mol) in THF (500 mL) at -78 °C was added a solution of **intermediate 2** (130 g, 0.438 mol) in THF (700 mL) under N₂ protection. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The solvent was removed by rotary evaporation and the residue was taken up with 1.0 L Et₂O/Hex (1:1). The solution was filtered through a pad of silica gel (300 g) and washed with 500 mL Et₂O/Hex (1:1). The solution was concentrated to give **intermediate 3** (166 g, 90%) as a colorless oil.

Step 4: (1*R*)-2-cyclobutyl-1-[(3a*S*,4*S*,6*S*)-3a,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethanamine•C₂H₂O₂F₃ (intermediate 4)

[0138] To a solution of **intermediate 3** (166 g, 0.39 mol) in Et₂O (1.5 L) was added a solution of TFA (92 mL, 1.2 mol) in Et₂O (500 mL) at -45 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h. The precipitate was collected by filtration and washed with Et₂O (200 mL × 3) to give **intermediate 4** (103 g, 71% yield) as a white solid.

Example 2: $\{(1R)-1-[\{(2S)-2-[\{(2S)-2-(\text{acetyl amino})-4\text{-phenylbutanoyl}]\text{amino}\}-3\text{-phenylpropanoyl}]\text{amino}\}-2\text{-cyclobutylethyl}\}\text{boronic acid (22)}$.

Step 1: *tert*-Butyl [(1*S*)-1-benzyl-2-[(1*R*)-2-cyclobutyl-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl]amino)-2-oxoethyl]carbamate

[0139] Into a 1-neck round-bottom flask was added **intermediate 4** (496 mg, 1.26 mmol) *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-phenylalanine (0.362 g, 1.36 mmol), TBTU (0.640 g, 1.99 mmol), and *N,N*-dimethylformamide (10.0 mL, 0.129 mol). Then *N,N*-diisopropylethylamine (1.12 mL, 6.40 mmol) was added dropwise at at -45 °C. The cooling bath was removed 20 min later and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water, then the organic layer washed with 3 x 100 mL water and 3 x 100 mL brine. The organic layer was dried over sodium sulfate and solvent removed in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography in 40% EA/hex to give 0.55g (84% yield) of product as an off-white solid.

Step 2: (2*S*)-2-amino-*N*-[(1*R*)-2-cyclobutyl-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl]-3-phenylpropanamide•HCl

[0140] Into a 1-neck round-bottom flask was added *tert*-butyl [(1*S*)-1-benzyl-2-[(1*R*)-2-cyclobutyl-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl]amino)-2-oxoethyl]carbamate (0.550 g, 1.05 mmol), methylene chloride (6.00 mL, 0.0936 mol), and 4.0 M of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (6.00 mL, 0.024 mol). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent and HCl were removed in vacuo to give 0.517g (99% yield) of desired product as a white solid.

Step 3: *tert*-Butyl [(1*S*)-1-[(1*S*)-1-benzyl-2-[(1*R*)-2-cyclobutyl-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl]amino)-2-oxoethyl]amino]carbonyl]-3-phenylpropyl]carbamate

[0141] Into a 1-neck round-bottom flask was added (2*S*)-2-amino-*N*-[(1*R*)-2-cyclobutyl-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl]-3-phenylpropanamide (217 mg, 0.511 mmol), Boc-homophe-OH (171 mg, 0.614 mmol), TBTU (246 mg, 0.767 mmol) and then *N,N*-dimethylformamide (14.5 mL, 0.187 mol) followed by *N,N*-diisopropylethylamine (0.187 mL, 1.07 mmol) dropwise at room temperature. The mixture was stirred at room temperature overnight. The DMF was removed from the reaction mixture under vacuum and the resulting residue purified by preparative TLC in 40% EtOAc/Hexanes to give 298mg (85%yield) of the desired product as a white solid.

Step 4: (2S)-2-amino-N-[(1S)-1-benzyl-2-(((1R)-2-cyclobutyl-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl)amino)-2-oxoethyl]-4-phenylbutanamide·HCl

[0142] Into a 1-neck round-bottom flask was added *tert*-butyl [(1S)-1-(((1S)-1-benzyl-2-(((1R)-2-cyclobutyl-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl)amino)-2-oxoethyl)amino}carbonyl)-3-phenylpropyl]carbamate (298 mg, 0.000434 mol), methylene chloride (3.0 mL, 0.047 mol) and then 4.0 M of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (3.0 mL, 0.012 mol). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, then solvents removed in vacuo to give 0.243 g (90% yield) of desired product.

Step 5: (2S)-2-(acetylamino)-N-[(1S)-1-benzyl-2-(((1R)-2-cyclobutyl-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl)amino)-2-oxoethyl]-4-phenylbutanamide

[0143] Into a 20 mL scintillation vial was added (2S)-2-amino-N-[(1S)-1-benzyl-2-(((1R)-2-cyclobutyl-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl)amino)-2-oxoethyl]-4-phenylbutanamide·HCl (52.0 mg, 0.0836 mmol), acetonitrile (5.20 mL, 0.0996 mol), acetic anhydride (8.68 μ L, 0.092 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (36.4 μ L, 0.209 mmol) and *N,N*-dimethylaminopyridine (0.0005 g, 0.004 mmol). The mixture was stirred overnight and the precipitate was filtered and washed with Et₂O to give 0.028 g (53% yield) of product as a white solid.

Step 6: (((1R)-1-(((2S)-2-(((2S)-2-(acetylamino)-4-phenylbutanoyl)amino)-3-phenylpropanoyl)amino)-2-cyclobutylethyl)boronic acid

[0144] Into a 1-neck round-bottom flask was added (2S)-2-(acetylamino)-N-[(1S)-1-benzyl-2-(((1R)-2-cyclobutyl-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl)amino)-2-oxoethyl]-4-phenylbutanamide (24.8 mg, 0.0395 mmol), methanol (0.237 mL, 5.86 mmol), hexane (0.237 mL, 1.81 mmol), hydrochloric acid (0.0889 mmol, 0.0889 mmol) and 2-methylpropylboronic acid (8.65 mg, 0.0849 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was purified by preparative TLC in 10% MeOH/CH₂Cl₂ to give 9.90 mg (51% yield) of desired product as a white solid. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ): 7.32-7.12 (m, 10H); 4.74 (t, *J* = 7.94 Hz, 1H); 4.26 (dd, *J* = 5.49, 8.55 Hz, 1H); 3.14-3.05 (m, 2H); 2.66-2.55 (m, 2H); 2.48-2.41 (m, 1H); 2.19-2.05 (m, 1H); 2.04-1.89 (m, 8H); 1.89-1.69 (m, 3H); 1.58-1.36 (m, 3H); 1.33-1.22 (m, 1H).

Example 3: D-Mannitol ester of {(1R)-1-[(2S)-2-[(2S)-2-(acetylamino)-4-phenylbutanoyl]-amino]-3-phenylpropanoyl]amino}-2-cyclobutylethyl}boronic acid

[0145] To the above product {(1R)-1-[(2S)-2-[(2S)-2-(acetylamino)-4-phenylbutanoyl]amino]-3-phenylpropanoyl]amino}-2-cyclobutylethyl}boronic acid (9.90 mg, 0.0201 mmol) was added *tert*-butyl alcohol (1.21 mL, 0.0127 mol), water (1.21 mL, 0.0672 mol) and D-mannitol (72.0 mg, 0.395 mmol). The solution was frozen at -78 °C and placed on lyophilizer for 40 h to afford 80.1 mg (97% yield) of a white powder.

Example 4: Additional *N*-acyl-peptidylboronic acid compounds

[0146] The following boronic acid compounds were prepared by procedures analogous to those described in Examples 1-2 above. All compounds also were converted to the corresponding D-mannitol esters as described in Example 3.

Compound	¹ H NMR (Varian 300MHz)
17	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz, δ): 9.17 (s, 1H); 8.88-8.75 (m, 1H); 8.77-8.64 (m, 1H); 7.40-7.15 (m, 6H); 5.13-4.98 (m, 1H); 3.28-3.21 (m, 2H); 2.57-2.48 (m, 1H); 2.26-2.11 (m, 1H); 2.09-1.95 (m, 4H); 1.89-1.71 (m, 2H); 1.62-1.42 (m, 3H); 1.42-1.30 (m, 1H).
3	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz, δ): 7.66-7.57 (m, 2H); 7.35-7.27 (m, 5H); 7.27-7.20 (m, 1H); 6.80 (d, <i>J</i> = 8.79Hz, 1H); 4.98-4.91 (m, 1H); 3.77-3.68 (m, 7H); 3.24-3.15 (m, 2H); 2.62-2.52 (m, 5H); 2.51-2.45 (m, 1H); 2.19-2.07 (m, 1H); 2.07-1.93 (m, 2H); 1.88-1.71 (m, 2H); 1.61-1.38 (m, 3H); 1.35-1.23 (m, 1H).
23	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz, δ): 8.37-8.32 (m, 1H); 8.17-8.12 (m, 1H); 8.08-8.01 (m, 1H); 7.77-7.70 (m, 1H); 7.49-7.40 (m, 1H); 7.39-7.19 (m, 9H); 6.92-6.85 (m, 1H); 5.01-4.91 (m, 1H); 3.27-3.19 (m, 2H); 2.21-1.92 (m, 4H); 1.90-1.72 (m, 2H); 1.63-1.40 (m, 4H); 1.38-1.25 (m, 1H).
2	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz, δ): 8.35-8.27 (m, 1H); 8.21-8.15 (m, 1H); 7.52-7.42 (m, 2H); 7.35-7.09 (m, 10H); 5.03 (t, <i>J</i> = 7.32Hz, 1H); 3.19 (d, <i>J</i> = 7.32Hz, 2H); 2.60-2.49 (m, 1H); 2.29-2.15 (m, 1H); 2.11-1.94 (m, 2H); 1.91-1.71 (m, 2H); 1.65-1.45 (m, 3H); 1.45-1.27 (m, 1H).
7	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz, δ): 7.54-7.35 (m, 4H); 7.31-7.13 (m, 8H); 7.04-6.99 (m, 2H); 4.96-4.89 (m, 1H); 3.24-3.13 (m, 2H); 2.53-2.44 (m, 1H); 2.21-2.07 (m, 1H); 2.07-1.93 (m, 2H); 1.89-1.71 (m, 2H); 1.62-1.39 (m, 3H); 1.36-1.21 (m, 1H).
6	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz, δ): 7.46-7.41 (m, 2H); 7.35-7.25 (m, 6H); 4.99-4.92 (m, 1H); 3.20-3.09 (m, 2H); 2.59-2.48 (m, 1H); 2.22-1.95 (m, 3H); 1.90-1.72 (m, 2H); 1.63-1.40 (m, 3H); 1.37-1.24 (m, 1H).
14	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz, δ): 8.17-8.08 (m, 2H); 7.77-7.51 (m, 6H); 7.39-7.21 (m, 6H); 5.00 (t, <i>J</i> = 8.30Hz, 1H); 3.29-3.21 (m, 2H); 2.57-2.48 (m, 1H); 2.24-1.94 (m, 3H); 1.90-1.72 (m, 2H); 1.64-1.41 (m, 3H); 1.40-1.25 (m, 1H).

Example 5: {{(1R)-2-cyclobutyl-1-[(2S)-2-[(6-phenoxypyridin-3-yl)sulfonyl]amino}-3-phenylpropanoyl)amino]ethyl}boronic acid (11)

Step 1: (2S)-N-[(1R)-2-cyclobutyl-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl]-2-[(6-phenoxypyridin-3-yl)sulfonyl]amino}-3-phenylpropanamide

[0147] Into a 20 mL vial was added (2S)-2-amino-N-[(1R)-2-cyclobutyl-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl]-3-phenylpropanamide·HCl (46.3 mg, 0.109 mmol) (prepared as described in Example, THF (1.47 mL), *N,N*-diisopropylethylamine (47.5 μ L), and 6-phenoxy-3-pyridine sulfonyl chloride (32.4 mg.) The mixture was stirred at room temperature overnight. The product was purified by preparative TLC on silica plates using 50% ethyl acetate in hexanes to give 35 mg desired product as a white solid.

Step 2: {{(1R)-2-cyclobutyl-1-[(2S)-2-[(6-phenoxypyridin-3-yl)sulfonyl]amino}-3-phenylpropanoyl)amino]ethyl}boronic acid

[0148] Into a 20 mL vial was added (2S)-N-[(1R)-2-cyclobutyl-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]ethyl]-2-[(6-phenoxypyridin-3-yl)sulfonyl]amino}-3-phenylpropanamide (31.2 mg, 0.047 mmol), (2-methylpropyl)boronic acid (10.4 mg) 1N hydrochloric acid (0.107 mmol), methanol (0.285 mL) and hexanes (0.285 mL.) The mixture was stirred at room temperature overnight, then the hexane layer was separated and discarded. The remaining solvent was removed in vacuo and the residue purified by preparative TLC on silica plates using 10% MeOH in CH_2Cl_2 to give 18.4 mg (74% yield) of desired product as a white solid. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ): 8.36 (s, 1H); 7.95-7.84 (m, 1H); 7.52-7.39 (m, 2H); 7.33-7.06 (m, 10H); 6.95-6.83 (m, 1H); 4.25-4.13 (m, 1H); 3.09-2.94 (m, 1H); 2.93-2.78 (m, 1H); 2.46-2.32 (m, 1H); 2.26-1.93 (m, 3H); 1.92-1.71 (m, 2H); 1.64-1.37 (m, 3H); 1.37-1.22 (m, 1H).

Example 6: D-Mannitol ester of {{(1R)-2-cyclobutyl-1-[(2S)-2-[(6-phenoxypyridin-3-yl)sulfonyl]amino}-3-phenylpropanoyl)amino]ethyl}boronic acid

[0149] To the above product {{(1R)-2-cyclobutyl-1-[(2S)-2-[(6-phenoxypyridin-3-yl)sulfonyl]amino}-3-phenylpropanoyl)amino]ethyl}boronic acid (18.4 mg, 0.0352 mmol) was added *tert*-butyl alcohol (2.12 mL, 0.0222 mol), water (2.12 mL, 0.118 mol), and mannitol-D (127 mg, 0.697 mmol). The solution was frozen at -78 °C and placed on lyophilizer for 40 h. The resulting {{(1R)-2-cyclobutyl-1-[(2S)-2-[(6-phenoxypyridin-3-yl)sulfonyl]amino}-3-phenylpropanoyl)amino]ethyl}boronic acid·20[C₆H₁₄O₆] was obtained as 142.6 mg (97% yield) of a white powder.

Example 7: Additional *N*-sulfonyl-peptidylboronic acid compounds

[0150] The following compounds were prepared by procedures analogous to those described in Example 5 above. All compounds also were converted to the corresponding D-mannitol esters.

Compound	¹ H NMR (Varian 300mHz)
12	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz, δ): 8.33-8.29 (m, 1H); 8.01-7.89 (m, 3H); 7.72-7.59 (m, 3H); 7.12-6.98 (m, 5H); 4.23 (t, <i>J</i> = 7.32Hz, 1H); 3.04-2.93 (m, 1H); 2.89-2.78 (m, 1H); 2.16-1.66 (m, 6H); 1.51-1.26 (m, 3H); 1.21-1.09 (m, 1H).
8	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz, δ): 7.29-7.19 (m, 3H); 7.15-7.07 (m, 2H); 7.07-7.01 (m, 1H); 6.97-6.94 (m, 1H); 6.79-6.74 (m, 1H); 4.43-4.32 (m, 2H); 4.21 (t, <i>J</i> = 7.32Hz, 1H); 3.11-3.01 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.91-2.81 (m, 1H); 2.51-2.42 (m, 1H); 2.26-2.13 (m, 1H); 2.13-1.99 (m, 2H); 1.96-1.78 (m, 2H); 1.67-1.44 (m, 3H); 1.40-1.27 (m, 1H).
4	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz, δ): 7.39-7.33 (m, 5H); 7.32-7.21 (m, 6H); 7.21-7.10 (m, 4H); 4.17 (s, 2H); 3.87-3.76 (m, 1H); 3.24-3.12 (m, 1H); 3.10-2.99 (m, 1H); 2.58-2.43 (m, 3H); 2.26-2.10 (m, 1H); 2.07-1.91 (m, 2H); 1.89-1.68 (m, 4H); 1.60-1.26 (m, 4H).

Compound	¹ H NMR (Bruker 400mHz)
31	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 8.37 (s, 1H) 7.62 (d, 1H) 7.1-7.3 (m, 5H) 6.70 (d, 1H) 4.52 (m, 1H) 4.22 (m, 1H) 3.78 (m, 4H) 3.67 (m, 4H) 3.01 (m, 1H) 2.88 (m, 1H) 2.39 (m, 1H) 2.19 (m, 1H) 2.02 (m, 2H) 1.93, (m, 2H) 1.55 (m, 2H) 1.45 (m, 1H) 1.33 (m, 1H)
34	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 8.49 (s, 1H) 8.16 (d, 1H) 7.78 (d, 2H) 7.21 (m, 7H) 7.07 (m, 1H) 4.61 (m, 1H) 4.21 (m, 1H) 3.03, (m, 1H) 2.88 (m, 1H) 2.40 (m, 1H) 2.15 (m, 1H) 2.0 (m, 2H) 1.81 (m, 2H) 1.55 (m, 2H) 1.42 (m, 1H) 1.37 (m, 1H)
35	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 7.91 (d, 1H) 7.55 (d, 1H) 7.42 (d, 1H) 7.15 (m, 5H) 4.61 (m, 1H) 4.21 (m, 1H) 3.03, (m, 1H) 2.89 (m, 1H) 2.49 (m, 1H) 2.21 (m, 1H) 2.05 (m, 2H) 1.85 (m, 2H) 1.59 (m, 2H) 1.45 (m, 1H) 1.37 (m, 1H)
38	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 7.45 (m, 1H) 7.21 (m, 1H) 7.15 (m, 6H) 4.52 (m, 1H) 4.31 (m, 1H) 3.03 (m, 1H) 2.91 (m, 1H) 2.49 (m, 1H) 2.20 (m, 1H) 2.05 (m, 2H) 1.83 (m, 2H) 1.58 (m, 2H) 1.49 (m, 1H) 1.35 (m, 1H)
40	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 7.7 (d, 1H) 7.49 (s, 1H) 7.12 (m, 5H) 6.99 (s, 1H) 4.62 (m, 1H) 4.26 (m, 1H) 3.26 (s, 3H) 3.0 (m, 2H) 2.85 (m, 2H) 2.35 (m, 1H) 2.18 (m, 1H) 2.02 (m, 2H) 1.82 (m, 2H) 1.55 (m, 2H) 1.41 (m, 1H) 1.36 (m, 1H)
41	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 8.20 (d, 1H) 7.92 (t, 1H) 7.74 (d, 2H) 7.15 (m, 9H) 4.60 (m, 1H) 4.20 (m, 1H) 3.03 (m, 1H) 2.90 (m, 1H) 2.48 (m, 1H) 2.17 (m, 1H) 2.01 (m, 2H) 1.85 (m, 2H) 1.52 (m, 2H) 1.40 (m, 1H) 1.30 (m, 1H)
43	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 8.5 (d, 2H) 7.76 (d, 2H) 7.21 (m, 9H) 4.55 (m, 1H) 4.19 (m, 1H) 3.03 (m, 1H) 2.90 (m, 1H) 2.49 (m, 1H) 2.18 (m, 1H) 2.02 (m, 2H) 1.82 (m, 2H) 1.52 (m, 2H) 1.48 (m, 1H) 1.32 (m, 1H)

44	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 7.49 (s, 1H) 7.21 (m, 5H) 6.87 (s, 1H) 4.6 (m, 3H) 4.22 (m, 1H) 3.01 (m, 1H) 2.91 (m, 1H) 2.49 (m, 1H) 2.20 (m, 1H) 2.04 (m, 2H) 1.82 (m, 2H) 1.55 (m, 2H) 1.49 (m, 1H) 1.37 (m, 1H)
45	¹ H NMR (DMSO d-6, 400 MHz, δ): 8.49 (m, 2H) 8.05 (m, 1H) 7.81 (m, 1H) 7.65 (m, 2H) 7.55 (m, 4H) 7.18 (m, 2H) 6.98 (d, 2H) 3.91 (m, 1H) 2.89 (m, 2H) 2.68 (m, 1H) 2.12 (m, 1H) 1.91 (m, 2H) 1.70 (m, 2H) 1.45 (m, 4H)
47	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 9.28 (s, 1H) 8.50 (d, 1H) 8.31 (m, 3H) 7.72 (t, 1H) 6.80 (m, 5H) 4.52 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 2.97 (m, 1H) 2.70 (m, 1H) 2.49 (m, 1H) 2.25 (m, 1H) 2.05 (m, 2H) 1.85 (m, 2H) 1.62 (m, 2H) 1.50 (m, 1H) 1.39 (m, 1H)
48	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 9.44 (s, 1H) 8.36 (s, 1H) 8.04 (d, 1H) 7.79 (d, 1H) 7.02 (m, 5H) 4.54 (m, 1H) 4.20 (m, 1H) 2.99 (m, 1H) 2.80 (m, 1H) 2.22 (m, 1H) 2.12 (m, 1H) 1.98 (m, 2H) 1.78 (m, 2H) 1.49 (m, 1H) 1.37 (m, 1H) 1.23 (m, 1H)

Example 8: 20S Proteasome Assay

[0151] To 1 μ L of test compound dissolved in DMSO in a 384-well black microtiter plate is added 25 μ L of assay buffer at 37 °C containing human PA28 activator (Boston Biochem, 12 nM final) with Ac-WLA-AMC (β 5 selective substrate) (15 μ M final), followed by 25 μ L of assay buffer at 37 °C containing human 20S proteasome (Boston Biochem, 0.25 nM final). Assay buffer is composed of 20 mM HEPES, 0.5 mM EDTA and 0.01% BSA, pH7.4. The reaction is followed on a BMG Galaxy plate reader (37 °C, excitation 380 nm, emission 460 nm, gain 20). Percent inhibition is calculated relative to 0% inhibition (DMSO) and 100% inhibition (10 μ M bortezomib) controls.

[0152] Compounds 1-24 and 29-32, and 34-48 were tested in this assay. Compounds 1-9; 11-14, 16-32, 34-41, 43-45, and 48 exhibited IC₅₀ values less than 50 nM in this assay. Compounds 10, 15, 42, 46, and 47 exhibited IC₅₀ values greater than 50 nM and less than 150 nM in this assay.

Example 9: Proteasome Inhibition Kinetics

[0153] Enzyme kinetic parameters including dissociation constants and half lives were determined by analysis of enzyme progress curves as follows:

[0154] Proteasome inactivation measurements were obtained by monitoring individual progress curves for the hydrolysis of the site-specific fluorogenic 7-amido-4-methylcoumarin (AMC)-labeled peptide substrates (β 5, Suc-LLVY-AMC; β 2, Z-VLR-AMC, and β 1, Z-LLE-AMC) at different inhibitor concentrations. Cleavage of the fluorogenic peptide was continuously monitored as a change in the fluorescence emission at 460nm (λ_{ex} = 360 nm) and plotted as a function of time. All assays were performed in cuvettes with 2 mL of 50 mM HEPES (pH 7.5), 0.5 mM EDTA, at 37 $\pm$

0.2°C, and with continuous stirring. The concentrations of substrates varied from 10 to 25 μM ($<1/2 K_M$). The concentration of human 20S proteasome was 0.25nM and was activated with 0.01% SDS. The rate constant, k_{obs} , describing the conversion from the initial velocity to the steady state velocity, were estimated by nonlinear least-squares regression analysis of the individual progress curves using the equation for time-dependent or slow-binding inhibition:

$$F = v_s t + \frac{v_i - v_s}{k_{\text{obs}}} [1 - \exp(-k_{\text{obs}} t)]$$

where F is fluorescence, v_i and v_s are the initial and steady state velocities of the reaction in the presence of inhibitor, and t is time. A plot of k_{obs} as a function of $[I]$ was made to obtain k_{on} from the slope of the linear fit of the data. The apparent dissociation constant, K_i^{app} , was determined by nonlinear least-fit of the fractional velocity, v_s/v_o , as a function of $[I]$, where v_s is the steady state value obtained from the time-dependent or slow-binding equation and v_o is the initial velocity in the absence of inhibitor:

$$\frac{v_s}{v_o} = \frac{1}{1 + \frac{[I]}{K_i^{\text{app}}}}$$

[0155] The dissociation constant K_i , was calculated from the apparent K_i using the following expression:

$$K_i = \frac{K_i^{\text{app}}}{1 + \frac{[S]}{K_m}}$$

[0156] The off rate, k_{off} , was mathematically calculated from the above determined parameters using the following relationship:

$$K_i = \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}}$$

[0157] The half-life was then determined from the k_{off} value using the following relationship:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{\text{off}}}$$

[0158] Using this protocol, dissociation half-lives were determined for compounds 1, 2, 6, 17, 20, 35, 36, 41, 43, and 45. Compounds 1, 20, 35, 36, 41, 43, and 45, exhibited a $t_{1/2}$ less than 10 min. Compounds 2, 6, and 17 exhibited a $t_{1/2}$ greater than 10 minutes and less than 60 minutes.

Example 10: Antiproliferation Assay

[0159] HCT-116 (1000) or other tumor cells in 100 μ L of appropriate cell culture medium (McCoy's 5A for HCT-116, Invitrogen) supplemented with 10% fetal bovine serum (Invitrogen) are seeded in wells of a 96-well cell culture plate and incubated overnight at 37 °C. Test compounds are added to the wells and the plates are incubated for 96 hours at 37 °C. MTT or WST reagent (10 μ L, Roche) are added to each well and incubated for 4 hours at 37 °C as described by the manufacturer. For MTT the metabolized dye is solubilized overnight according to manufacturer's instructions (Roche). The optical density for each well is read at 595 nm (primary) and 690 nm (reference) for the MTT and 450 nm for the WST using a spectrophotometer (Molecular Devices). For the MTT the reference optical density values are subtracted from the values of the primary wavelength. Percent inhibition is calculated using the values from a DMSO control set to 100%.

Example 11: In vivo Tumor Efficacy Model

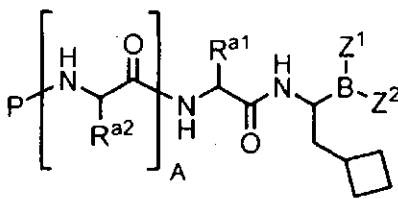
[0160] Freshly dissociated HCT-116 (2.5×10^6), WSU-DLCL2 (2.5×10^6), or other tumor cells in 100 μ L of RPMI-1640 media (Sigma-Aldrich) are aseptically injected into the subcutaneous space in the right dorsal flank of female CD-1 nude mice (age 5-8 weeks, Charles River) using a 1 mL 26 3/8-ga needle (Becton Dickinson Ref#309625). Alternatively, some xenograft models (e.g., CWR22) require the serial passaging of tumor fragments. In these cases, small fragments of tumor tissue (approximately 1 mm³) are implanted subcutaneously in the right dorsal flank of anesthetized (3-5% isoflourane/oxygen mixture) C.B-17/SCID mice (age 5-8 weeks, Charles River) via a 13-ga trocar (Popper & Sons 7927). Beginning at day 7 after inoculation tumors are measured twice weekly using a vernier caliper. Tumor volumes are calculated using standard procedures ($0.5 \times (\text{length} \times \text{width}^2)$). When the tumors reach a volume of approximately 200 mm³ mice are randomized into treatment groups and begin receiving drug treatment. Dosing and schedules are determined for each experiment based on previous results obtained from pharmacokinetic/pharmacodynamic and maximum tolerated dose studies. The control group will receive vehicle without any drug. Typically, test compound (100-200 μ L) is administered via intravenous (27-ga needle), oral (20-ga gavage needle) or subcutaneous (27-ga needle) routes at various doses and schedules. Tumor size and body weight are measured twice a week and the study is terminated when the control tumors reach approximately 2000 mm³.

[0161] While the foregoing invention has been described in some detail for purposes of clarity and understanding, these particular embodiments are to be considered as illustrative and not restrictive. It will be appreciated by one skilled in the art from a reading of this disclosure that various changes in form and detail can be made without departing from the true scope of the invention, which is to be defined by the appended claims rather than by the specific embodiments.

[0162] The patent and scientific literature referred to herein establishes knowledge that is available to those with skill in the art. Unless otherwise defined, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. The issued patents, applications, and references that are cited herein are hereby incorporated by reference to the same extent as if each was specifically and individually indicated to be incorporated by reference. In the case of inconsistencies, the present disclosure, including definitions, will control.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of formula (I):



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt or boronic acid anhydride thereof, wherein:

A is 0, 1, or 2;

P is hydrogen or an amino-group-blocking moiety;

$\text{R}^{\text{a}1}$ is C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{R}^{\text{B}}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-\text{Y}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{OR}^5$, or $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{SR}^5$;

each $\text{R}^{\text{a}2}$ independently is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{R}^{\text{B}}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-\text{Y}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{OR}^5$, or $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{SR}^5$;

each Y independently is hydrogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, or $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$;

each R^{B} independently is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system;

each R^4 independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; or two R^4 on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form a substituted or unsubstituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S;

each R^5 independently is hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^6 independently is a substituted or unsubstituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group;

each R^{10} independently is C_{1-6} aliphatic, C_{6-10} aryl, or $-\text{N}(\text{R}^4)_2$;

m is 0, 1, or 2;

Z^1 and Z^2 are each independently hydroxy, alkoxy, aryloxy, or aralkoxy; or Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from a boronic acid complexing agent.

2. The compound of claim 1, wherein P is $R^c-C(O)-$, $R^c-O-C(O)-$, $R^c-N(R^{4c})-C(O)-$, $R^c-S(O)_2-$, or $R^c-N(R^{4c})-S(O)_2-$;

R^c is selected from the group consisting of C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-R^D$, $-T^1-R^D$, and $-T^1-R^{2c}$;

T^1 is a C_{1-6} alkylene chain substituted with 0-2 independently selected R^{3a} or R^{3b} , wherein the alkylene chain optionally is interrupted by $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, or $-O-$;

R^D is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system;

R^{2c} is halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, or $-C(O)N(R^4)_2$;

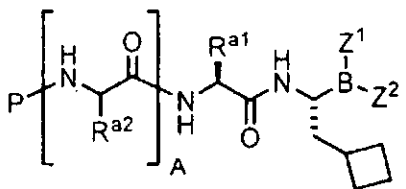
each R^{3a} independently is selected from the group consisting of $-F$, $-OH$, $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-C(O)NH_2$, and $-C(O)-NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$;

each R^{3b} independently is a C_{1-3} aliphatic substituted or unsubstituted with R^{3a} or R^7 ;

each R^7 is a substituted or unsubstituted aromatic group; and

R^{4c} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which is substituted or unsubstituted.

3. The compound of claim 2, characterized by formula (I-B):



(I-B)

or a pharmaceutically acceptable salt or boronic acid anhydride thereof.

4. The compound of claim 3, wherein A is 0.

5. The compound of claim 3, wherein R^{a1} and R^{a2} are each independently C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, or $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, and m is 0 or 1.

6. The compound of claim 5, wherein R^B is a substituted or unsubstituted phenyl.

7. The compound of claim 6, wherein R^{a1} is $-CH_2-R^B$, and R^B is phenyl.

8. The compound of claim 3, wherein R^{a1} is $-(CH_2)_m-CH(C_{1-4} \text{ alkyl})-OH$.

9. The compound of claim 3, wherein R^D is substituted on substitutable ring carbon atoms with 0-2 R^{1d} and 0-2 R^{2d} ,

each R^{1d} independently is selected from the group consisting of C_{1-6} aliphatic,

C_{1-6} fluoroaliphatic, halo, $-R^{1d}$, $-R^{2d}$, $-T^2-R^{1d}$, $-T^2-R^{2d}$,

T^2 is a C_{1-6} alkylene chain substituted with 0-2 independently selected R^{3a} or R^{3b} ,

wherein the alkylene chain optionally is interrupted by $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, or $-O-$;

each R^{1d} independently is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, heterocyclyl, or cycloaliphatic ring;

each R^{2d} independently is $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, or $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$;

each R^{3a} independently is selected from the group consisting of $-F$, $-OH$, $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-C(O)NH_2$, and $-C(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$;

each R^{3b} independently is a C_{1-3} aliphatic substituted or unsubstituted with R^{3a} or R^7 , or two substituents R^{3b} on the same carbon atom, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-membered cycloaliphatic ring;

each R^7 independently is a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl ring;

each R^{8d} independently is selected from the group consisting of C_{1-4} aliphatic,

C_{1-4} fluoroaliphatic, halo, -OH, -O(C_{1-4} aliphatic), -NH₂, -NH(C_{1-4} aliphatic), and

-N(C_{1-4} aliphatic)₂; and

each substitutable ring nitrogen atom in R^D is unsubstituted or is substituted with -C(O) R^5 ,

-C(O)N(R^4)₂, -CO₂ R^6 , -SO₂ R^6 , -SO₂N(R^4)₂, C_{1-4} aliphatic, a substituted or unsubstituted

C_{6-10} aryl, or a C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which is substituted or unsubstituted.

10. The compound of claim 3, wherein:

each saturated ring carbon atom in R^D is unsubstituted or is substituted with =O, R^d or R^{8d} ;

each unsaturated ring carbon atom in R^D is unsubstituted or is substituted with R^d or R^{8d} ;

each R^d independently is selected from the group consisting of C_{1-6} aliphatic,

C_{1-6} fluoroaliphatic, halo, - R^{1d} , - R^{2d} , - T^2-R^{1d} , - T^2-R^{2d} ,

T^2 is a C_{1-6} alkylene chain substituted with 0-2 independently selected R^{3a} or R^{3b} ,

wherein the alkylene chain optionally is interrupted by -C(R^5)=C(R^5)-, -C≡C-, or

-O-;

each R^{1d} independently is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, heterocyclyl, or cycloaliphatic ring;

each R^{2d} independently is -NO₂, -CN, -C(R^5)=C(R^5)₂, -C≡C- R^5 , -OR⁵, -SR⁶, -S(O) R^6 ,

-SO₂ R^6 , -SO₂N(R^4)₂, -N(R^4)₂, -NR⁴C(O) R^5 , -NR⁴C(O)N(R^4)₂,

-N(R^4)C(=NR⁴)-N(R^4)₂, -N(R^4)C(=NR⁴)- R^6 , -NR⁴CO₂ R^6 , -N(R^4)SO₂ R^6 ,

-N(R^4)SO₂N(R^4)₂, -O-C(O) R^5 , -OC(O)N(R^4)₂, -C(O) R^5 , -CO₂ R^5 , -C(O)N(R^4)₂,

-C(O)N(R^4)-OR⁵, -C(O)N(R^4)C(=NR⁴)-N(R^4)₂, -N(R^4)C(=NR⁴)-N(R^4)-C(O) R^5 , or

-C(=NR⁴)-N(R^4)₂;

each R^{3a} independently is selected from the group consisting of -F, -OH, -O(C_{1-4} alkyl),

-CN, -N(R^4)₂, -C(O)(C_{1-4} alkyl), -CO₂H, -CO₂(C_{1-4} alkyl), -C(O)NH₂, and

-C(O)NH(C_{1-4} alkyl);

each R^{3b} independently is a C_{1-3} aliphatic substituted or unsubstituted with R^{3a} or R^7 , or two substituents R^{3b} on the same carbon atom, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-membered cycloaliphatic ring;

each R^7 independently is a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl ring;

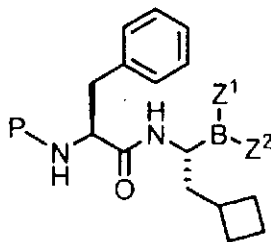
each R^{8d} independently is selected from the group consisting of C_{1-4} aliphatic,

C_{1-4} fluoroaliphatic, halo, -OH, -O(C_{1-4} aliphatic), -NH₂, -NH(C_{1-4} aliphatic), and -N(C_{1-4} aliphatic)₂; and

each substitutable ring nitrogen atom in R^D is unsubstituted or is substituted with -C(O) R^5 , -C(O)N(R^4)₂, -CO₂ R^6 , -SO₂ R^6 , -SO₂N(R^4)₂, C_{1-4} aliphatic, a substituted or unsubstituted C_{6-10} aryl, or a C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which is substituted or unsubstituted.

11. The compound of claim 7, wherein R^D is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system selected from the group consisting of phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, naphthyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinoxalinyl, and dihydrobenzoxazinyl.

12. The compound d of claim 7, characterized by formula (II):



(II)

or a pharmaceutically acceptable salt or boronic acid anhydride thereof, wherein:

P has the formula R^D -SO₂- or R^D -C(O)-;

R^D is a substituted or unsubstituted mono- or bicyclic ring system selected from the group consisting of phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, naphthyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinoxalinyl, and dihydrobenzoxazinyl;

each saturated ring carbon atom in R^D is unsubstituted or is substituted with =O, R^d , or R^{8d} ;

each unsaturated ring carbon atom in R^D is unsubstituted or is substituted with R^d or R^{8d} ;

each R^d independently is selected from the group consisting of $-R^{1d}$, $-R^{2d}$, $-T^2 \cdot R^{1d}$, and $-T^2 \cdot R^{2d}$;

T^2 is a C_{1-3} alkylene chain that is unsubstituted or is substituted with R^{3a} or R^{3b} ;

each R^{1d} independently is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, heterocyclyl, or cycloaliphatic ring;

each R^{2d} independently is $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, or $-C(O)N(R^4)_2$; and

each R^{8d} independently is selected from the group consisting of C_{1-4} aliphatic,

C_{1-4} fluoroaliphatic, halo, $-OH$, $-O(C_{1-4} \text{ aliphatic})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4} \text{ aliphatic})$, and $-N(C_{1-4} \text{ aliphatic})_2$.

13. The compound of claim 12, wherein R^d has the formula $-Q \cdot R^E$;

Q is $-O-$, $-NH-$, or $-CH_2-$; and

R^E is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, heterocyclyl or cycloaliphatic ring.

14. The compound of claim 12, wherein where R^D is a phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, or pyrimidinyl, which is substituted with a substituent of formula $-O \cdot R^E$, and R^E is a substituted or unsubstituted phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, or pyrimidinyl.

15. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

16. A method for treating cancer, comprising administering to a patient in need of such treatment a pharmaceutical composition according to claim 15.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

69

International application No
PCT/US2009/005324

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07F5/02 A61K31/69 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07F A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/021558 A2 (CEPHALON INC [US]; SEDE SECONDARIA DELLA CELL THE [IT]; BERNAREGGI ALB) 10 March 2005 (2005-03-10) cited in the application claims -----	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 January 2010

Date of mailing of the international search report

19/01/2010

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rinkel, Bert

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/005324

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005021558 A2	10-03-2005	AT 438650 T	15-08-2009
		AU 2004268946 A1	10-03-2005
		BR PI0413582 A	17-10-2006
		CA 2535686 A1	10-03-2005
		DK 1660507 T3	02-11-2009
		EP 1660507 A2	31-05-2006
		ES 2330008 T3	03-12-2009
		HR 20090590 T1	31-12-2009
		IS 8343 A	08-03-2006
		JP 2007502304 T	08-02-2007
		KR 20060120585 A	27-11-2006
		NZ 545775 A	27-11-2009
		US 2009291918 A1	26-11-2009
		US 2005107307 A1	19-05-2005

DERIVADOS DE ÁCIDO 1-AMINO-2-CICLOBUTILETILBORÓNICO

Prioridad

[001] Esta solicitud invoca prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los EE.UU. Nro. de Acta 61/194.614, presentada el 29 de Septiembre del 2008, la cual se incorpora en su totalidad a la presente a modo de referencia.

Campo de la invención

[002] La presente invención se relaciona con compuestos de ácido borónico y de ésteres borónicos útiles como inhibidores de proteasoma. La invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención y métodos para usar las composiciones en el tratamiento de diferentes enfermedades.

Antecedentes de la invención

[003] Los compuestos de ácido y éster borónico muestran una variedad de actividades biológicas con utilidad farmacéutica. Shenvi *et al.*, Patente de los EE.UU. Nro. 4.499.082 (1985), describe que los ácidos borónicos de péptidos son inhibidores de ciertas enzimas proteolíticas. Kettner y Shenvi, Patente de los EE.UU. No. 5.187.157 (1993), Patente de los EE.UU. No. 5.242.904 (1993), y Patente de los EE.UU. No. 5.250.720 (1993), describen una clase de ácidos borónicos de péptidos que inhiben proteasas similares a tripsina. Kleeman *et al.*, Patente de los EE.UU. No. 5.169.841 (1992), describen ácidos borónicos de péptidos modificados en el N-terminal que inhiben la acción de renina. Kinder *et al.*, Patente de los EE.UU. No. 5.106.948 (1992), describe que ciertos compuestos de ácido borónico inhiben el crecimiento de células cancerígenas. Bachovchin *et al.*, WO 07/0005991, describe compuestos

de ácido borónico de péptidos que inhiben la proteína activadora de fibroblastos.

[004] Los compuestos de ácido y éster borónico son particularmente promisorios como inhibidores del proteasoma, una proteasa multicatalítica responsable de la mayor parte del recambio de proteínas intracelulares. Adams *et al.*, Patente de los EE.UU. No. 5.780.454 (1998), describe compuestos de éster y ácido borónico de péptido útiles como inhibidores de proteasoma. La referencia también describe el uso de compuestos de éster y ácido borónico para reducir la velocidad de degradación de proteínas musculares, para reducir la actividad de NF- κ B en una célula, para reducir la velocidad de degradación de la proteína p53 en una célula, para inhibir la degradación de ciclina en una célula, para inhibir el crecimiento de una célula cancerígena, y para inhibir la adhesión celular dependiente de NF- κ B. Furet *et al.*, WO 02/096933, Chatterjee *et al.*, WO 05/016859, y Bernadini *et al.*, WO 05/021558 y WO 06/08660, describen compuestos de éster y ácido borónico adicionales que se informa que tienen actividad inhibitoria de proteasoma.

[005] Ciechanover, *Cell*, **79**: 13-21 (1994), describe que el proteasoma es un componente proteolítico de la vía ubiquitina-proteasoma, en el cual las proteínas son marcadas para la degradación por conjugación con múltiples moléculas de ubiquitina. Ciechanover también describe que la vía ubiquitina-proteasoma tiene un papel clave en una variedad de procesos fisiológicos importantes. Rivett *et al.*, *Biochem. J.* 291:1 (1993) describe que el proteasoma presenta actividades triptica-, quimotriptica-, y peptidilglutamil-peptidasa. Constituyendo el núcleo catalítico de proteasoma 26S se encuentra el proteasoma 20S. McCormack *et al.*, *Biochemistry* 37:7792 (1998), describe que

una variedad de sustratos peptídicos, incluyendo Suc-Leu-Leu-Val-Tir-AMC, Z-Leu-Leu-Arg-AMC, y Z-Leu-Leu-Glu-2NA, en donde Suc es *N*-succinilo, AMC es 7-amino-4-metilcumarina, y 2NA es 2-naftilamina, son clivados por el proteasoma 20S.

[006] La inhibición del proteasoma representa una nueva estrategia importante en el tratamiento de cáncer. King *et al.*, *Science* 274:1652-1659 (1996), describe un papel esencial para la vía ubiquitina-proteasoma en el ciclo de regulación celular, crecimiento neoplásico y metástasis. Los autores describen que un número de proteínas regulatorias clave, incluyendo ciclinas, y las quinasas dependientes de ciclinas p21 y p27^{KIP1}, son degradadas temporalmente durante el ciclo celular por la vía ubiquitina-proteasoma. La degradación organizada de estas proteínas es requerido para que la célula progrese a través del ciclo celular y realice mitosis.

[007] Adicionalmente, la vía ubiquitina-proteasoma se requiere para la regulación transcripcional. Palombella *et al.*, *Cell*, 78:773 (1994), describe que la activación del factor de transcripción NF- κ B es regulado por la degradación mediada por proteasoma de la proteína inhibidora κ B. Por el contrario, NF - κ B tiene un papel central en la regulación de genes involucrados en las respuestas inmune e inflamatoria. Read *et al.*, *Immunity* 2:493-506 (1995), describe que la vía ubiquitina-proteasoma se requiere para la expresión de moléculas de adhesión celular, tales como E-selectina, ICAM-1, y VCAM-1. Zetter, *Seminars in Cancer Biology* 4:219-229 (1993), describe que las moléculas de adhesión celular están involucradas en metástasis y angiogénesis de tumores *in vivo*, dirigiendo la adhesión y extravasación de células tumorales a y desde la vasculatura a sitios de tejidos distantes en el cuerpo. Aun más, Beg y

Baltimore, *Science* 274:782 (1996), describe que NF- κ B es un factor de control antiapoptótico, y la inhibición de la activación de NF- κ B hace más sensibles a las células contra el estrés del ambiente y agentes citotóxicos.

[008] El inhibidor de proteasoma VELCADE® (bortezomib; ácido N-2-pirazincarbonil-L-fenilalanin-L-leucinborónico) es el primer inhibidor de proteasoma en alcanzar la aprobación regulatoria. Mitsiades *et al.*, *Current Drug Targets*, 7:1341 (2006), hace una revisión de los estudios clínicos que condujeron a la aprobación de bortezomib para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos una terapia previa anterior. Fisher *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 30:4867, describe un estudio de Fase II multicéntrico internacional confirmando la actividad de bortezomib en pacientes con recaída o refractoriedad de linfoma del manto. Ishii *et al.*, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7:359 (2007), y Roccaro *et al.*, *Curr. Pharm. Biotech.*, 7:1341 (2006), describen un número de mecanismos celulares que pueden contribuir a las actividades antitumorales de bortezomib.

[009] El análisis estructural informado por Voges *et al.*, *Annu. Rev. Biochem.*, 68:1015 (1999) revela que el proteasoma 20S comprende 28 subunidades, con las subunidades catalíticas β 1, β 2, y β 5 siendo las responsables de la actividad peptidilglutamil, triptica, y quimotriptica-peptidasa, respectivamente. Rivett *et al.*, *Curr. Protein Pept. Sci.*, 5:153 (2004) describe que cuando el proteasoma se expone a ciertas citoquinas, incluyendo IFN- γ y TNF- α , las subunidades β 1, β 2, y β 5 son reemplazadas por subunidades catalíticas alternativas, β 1i, β 2i, y β 5i, para formar una forma variante del proteasoma conocida como el inmunoproteasoma.

[010] Orlowski, *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)* 220

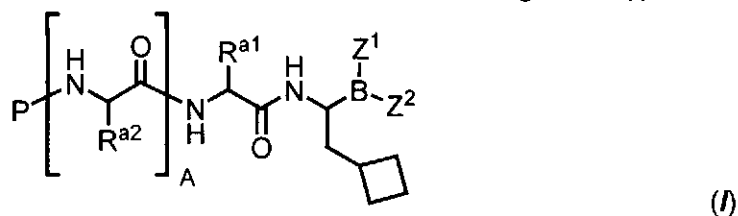
(2005), describe que el inmunoproteasoma también se expresa constitutivamente en algunas células derivadas de precursores hematopoyéticos. El autor sugiere que los inhibidores específicos del inmunoproteasoma pueden permitir la terapia dirigida contra cánceres que surgen de orígenes hematológicos, de este modo protegiendo potencialmente los tejidos normales, tales como tejidos gastrointestinal y neurológico, de efectos secundarios.

[011] Tal como lo muestran las referencias anteriores, el proteasoma representa un blanco importante para la intervención terapéutica. Por lo tanto existe una necesidad continua por inhibidores de proteasoma nuevos y/o mejorados.

Descripción de la invención

[012] La presente invención provee compuestos que son inhibidores eficaces de una o más actividades peptidasa del proteasoma. Estos compuestos son útiles para la inhibición de la actividad proteasoma *in vitro* e *in vivo*, y son específicamente útiles para el tratamiento de diferentes enfermedades proliferativas celulares.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable o un anhídrido de ácido borónico de los mismos, donde:

A es 0, 1, o 2;

P es hidrógeno o una porción bloqueante del grupo amino;

R^{a1} es C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$,

$-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$,

$-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$,

$-(CH_2)_m-CH(R^5)-OR^5$, o $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

cada R^{a2} es en forma independiente hidrógeno, C_{1-6} alifático,

C_{1-6} fluoroalifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$,

$-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$,

$-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^5)-OR^5$, o $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

cada Y es en forma independiente hidrógeno, $-CN$, $-NO_2$, o $-S(O)_2-R^{10}$;

cada R^B es en forma independiente un sistema de anillos monocíclico o

bicíclico sustituido o no sustituido;

cada R^4 es en forma independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo,

heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o dos R^4 sobre el

mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno,

forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros sustituido o no

sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, entre 0 y 2

heteroátomos del anillo seleccionados en forma independiente entre N,

O, y S;

cada R^5 es en forma independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo,

heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R^6 es en forma independiente un grupo alifático, arilo, o heteroarilo

sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es en forma independiente C_{1-6} alifático, C_{6-10} arilo, o $-N(R^4)_2$;

m es 0, 1, o 2;

Z^1 y Z^2 son cada uno en forma independiente hidroxi, alcoxi, ariloxi, o

aralcoxi; o Z^1 y Z^2 juntos forman una porción derivada de un agente de complejón de ácido borónico.

[014] A menos que se especifique explícitamente de otro modo, el término "proteasoma" tiene como intención referirse al proteasoma constitutivo, inmunoproteasoma, o ambos.

[015] El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en la presente, significa un hidrocarburo C_{1-12} sustituido o no sustituido de cadena lineal, ramificado, o cíclico, que está completamente saturado o el cual contiene una o más unidades de insaturación, pero el cual no es aromático. Por ejemplo, los grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenilo, o alquinilo, sustituidos o no sustituidos lineales, ramificados o cíclicos e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)-alquenilo. En diferentes formas de realización, el grupo alifático tiene entre 1 y 12, entre 1 y 8, entre 1 y 6, entre 1 y 4, o entre 1 y 3 carbonos.

[016] Los términos "alquilo", "alquenilo", y "alquinilo", usados solos o como parte de un grupo mayor, se refieren a un grupo de cadena alifática lineal o ramificado que tiene entre 1 y 12 átomos de carbono. Para los propósitos de la presente invención, el término "alquilo" se usará cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula es un átomo de carbono saturado. Sin embargo, un grupo alquilo puede incluir insaturaciones en otros átomos de carbono. Por lo tanto, grupos alquilo incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, pentilo, y hexilo.

[017] Para los propósitos de la presente invención, el término "alquenilo" se usará cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula forma parte de un doble enlace carbono-carbono. Los

grupos alquenilo incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 1-pentenilo, y 1-hexenilo.

[018] Para los propósitos de la presente invención, el término "alquinilo" se usará cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula forma parte de un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, y 1-hexinilo.

[019] El término "cicloalifático", usado solo o como parte de un grupo mayor, se refiere a un sistema anular alifático cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene entre 3 y aproximadamente 14 miembros, en donde el sistema anular alifático está opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, el cicloalifático es un hidrocarburo monocíclico que tiene entre 3 y 8 o entre 3 y 6 átomos de carbono anulares. Los ejemplos ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, y ciclooctadienilo. En algunas formas de realización, el cicloalifático es un hidrocarburo bicíclico con puente o fusionado que tiene entre 6 y 12, entre 6 y 10, o entre 6 y 8 átomos de carbono anulares, en donde cualquier anillo individual en el sistema anular bicíclico tiene entre 3 y 8 miembros.

[020] En algunas formas de realización, dos sustituyentes adyacentes en el anillo cicloalifático, junto con los átomos del anillo intervinientes, forman un anillo aromático opcionalmente sustituido fusionado de entre 5 y 6 miembros o no aromático de entre 3 y 8 miembros que tiene entre 0 y 3 heteroátomos anulares que se seleccionan del grupo formado por O, N, y S. Por lo tanto, el término "cicloalifático" incluye anillos alifáticos que están fusionados con uno o

más anillos arilo, heteroarilo, o heterociclilo. Entre los ejemplos ilustrativos se incluyen indanilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo, decahidronaftilo, o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo alifático.

[021] Los términos "arilo" y "ar-", usados solos o como parte de una porción más grande, por ejemplo, "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", hacen referencia a un hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14} , que comprende entre uno y tres anillos, cada uno de los cuales esta opcionalmente sustituido.

Preferentemente, el grupo arilo es un grupo C_{6-10} arilo. Los grupos arilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, fenilo, naftilo, y antracenilo. En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes del anillo arilo, junto con los átomos del anillo a los que están unidos, forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros o no aromático de entre 4 y 8 miembros fusionado opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 heteroátomos del anillo seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, y S. Por lo tanto, el término "arilo", como se lo utiliza en la presente, incluye grupos en donde un anillo arilo está fusionado a uno o más anillos heteroarilo, cicloalifático, o heterociclilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático. Los ejemplos que no constituyen limitación alguna de dichos sistemas de anillos fusionados incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzitiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, fluorenilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, fenoxazinilo, benzodioxanilo, y benzodioxolilo. Un grupo arilo puede ser monocíclico, bicíclico, tricíclico o policíclico, preferentemente monocíclico, bicíclico o tricíclico, más

preferentemente monocíclico o bicíclico. El término "arilo" puede utilizarse con los términos "grupo arilo", "porción arilo", y "anillo arilo".

[022] Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo unido de manera covalente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente. Preferentemente, el grupo aralquilo es C_{6-10} aril(C_{1-6})alquilo, C_{6-10} aril(C_{1-4})alquilo, o C_{6-10} aril(C_{1-3})alquilo, incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, bencilo, fenetilo, y naftilmetilo.

[023] Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", utilizados solos o como parte de una porción mayor, por ejemplo, heteroaralquilo, o "heteroaralcoxi", hacen referencia a grupos con entre 5 y 14 átomos del anillo, preferentemente 5, 6, 9, o 10 átomos del anillo; con 6, 10, o 14 electrones π compartidos en un arreglo cíclico; y que tienen, además de átomos de carbono, entre uno y cuatro heteroátomos. El término "heteroátomo" hace referencia a nitrógeno, oxígeno, o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Por lo tanto, cuando se lo utiliza en relación a un átomo del anillo de un heteroarilo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno oxidado (*N*-óxido de como en piridina). Ciertos átomos de nitrógeno de grupos heteroarilo de 5 miembros también pueden estar sustituidos, como se describe más adelante. Los grupos heteroarilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, radicales derivados de tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indolizina, naftiridina, pteridina, pirrolopiridina, imidazopiridina, oxazolopiridina, tiazolopiridina, triazolopiridina, pirrolopirimidina, purina, y triazolopirimidina. Como se lo utiliza

en la presente, la frase "radical derivado de" significa un radical monovalente producido por eliminación de un radical hidrógeno del sistema de anillos heteroaromático madre. El radical (es decir, el punto de unión del heteroarilo al resto de la molécula) puede crearse en cualquier posición susceptible de sustitución en cualquier anillo del sistema de anillos heteroarilo madre.

[024] En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes sobre el heteroarilo, junto con los átomos del anillo a los que están unidos, forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros o no aromático de entre 4 y 8 miembros fusionado opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 heteroátomos del anillo seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, y S. Por lo tanto, los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se lo utiliza en la presente, también incluyen grupos en donde un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalifático, o heterociclilo, donde el radical o punto de unión es sobre el anillo heteroaromático. Los ejemplos que no constituyen limitación alguna incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un heteroarilo grupo puede ser monocíclico, bicíclico, tricíclico o policíclico, preferentemente monocíclico, bicíclico o tricíclico, más preferentemente monocíclico o bicíclico. El término "heteroarilo" puede utilizarse con los términos "anillo heteroarilo", o "grupo heteroarilo", donde cualquiera de dicho términos incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, donde las porciones alquilo y

heteroarilo están sustituidas en forma independiente.

[025] Como se los utiliza en la presente, los términos " anillo aromático " y "sistema de anillos aromático " hacen referencia a un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido con entre 0 y 6, preferentemente entre 0 y 4 heteroátomos del anillo, y que tiene 6, 10, o 14 electrones π compartidos en un arreglo cíclico. Por lo tanto, los términos " anillo aromático " y " sistema de anillos aromático " comprenden los grupos arilo y heteroarilo.

[026] Como se lo utiliza en la presente, los términos "heterociclo", "heterociclilo", " radical heterocíclico ", y " anillo heterocíclico " son equivalentes y hacen referencia a una porción heterocíclica monocíclica de entre 3 y 7 miembros, o bicíclica fusionada de entre 7 y 10 miembros, o en puente de entre 6 y 10 miembros estable que está saturada o parcialmente insaturada, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferentemente entre uno y cuatro, heteroátomos, como se ha definido. Cuando se lo utiliza en relación a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Por ejemplo, en un anillo heterociclilo con entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o ^{*}NR (como en pirrolidinilo *N*-sustituido). Un anillo heterocíclico puede estar unido en cualquier átomo de carbono o heteroátomo que resulte en una estructura estable, y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, tetrahidrofurano, tetrahidrotieno, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo,

decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo.

[027] En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en un anillo heterocíclico, junto con los átomos del anillo a los que están unidos, forman un anillo aromático fusionado de 5 o 6 miembros o no aromático de entre 3 y 8 miembros opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 heteroátomos del anillo seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, y S. Por lo tanto, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterociclilo", "grupo heterocíclico", "porción heterocíclica", y "radical heterocíclico", son equivalentes en la presente, e incluyen grupos en donde un anillo heterociclilo está fusionado a uno o más anillos arilo, heteroarilo, o cicloalifático, como por ejemplo indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión es sobre el anillo heterociclilo. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico, bicíclico, tricíclico o policíclico, preferentemente monocíclico, bicíclico o tricíclico, más preferentemente monocíclico o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, donde las porciones alquilo y heterociclilo están sustituidas en forma independiente.

[028] Como se lo utiliza en la presente, el término "parcialmente insaturado" hace referencia a una porción anillo que incluye al menos un enlace doble o triple entre átomos del anillo. El término "parcialmente insaturado" comprende anillos con múltiples sitios de insaturación, pero no incluye porciones arilo o heteroarilo, como se ha definido en la presente.

[029] Los términos "haloalifático", "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalcoxi" hacen referencia a un grupo alifático, alquilo, alquenilo o alcoxi,

según el caso, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Como se lo utiliza en la presente, el término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br, o I. El término "fluoroalifático" hace referencia a una porción haloalifática donde el halógeno es fluoro, incluyendo grupos alifáticos perfluorados. Los ejemplos de grupos fluoroalifático incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2-trifluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo, y pentafluoroetilo.

[030] El término " grupo de unión " o "conector" significan una porción orgánica que conecta dos partes de un compuesto. Los conectores típicamente comprenden un átomo como por ejemplo oxígeno o azufre, una unidad como por ejemplo -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, o una cadena de átomos, como por ejemplo una cadena alquileo. La masa molecular de un conector está típicamente en el rango de aproximadamente 14 a 200, preferentemente en el rango de 14 a 96 con una longitud de hasta aproximadamente seis átomos. En algunas realizaciones, el conector es una cadena C₁₋₆ alquileo.

[031] El término "alquileo" hace referencia a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena alquileo " es un grupo polimetileno, es decir, -(CH₂)_x-, donde x es un entero positivo, preferentemente entre 1 y 6, entre 1 y 4, entre 1 y 3, entre 1 y 2, o entre 2 y 3. Una cadena alquileo sustituida es un grupo polimetileno en donde uno o más átomos de hidrógeno de metileno se reemplazan por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los que se describen más adelante para un grupo alifático sustituido. Una cadena alquileo también puede estar sustituida en una o más posiciones con un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

[032] Una cadena alquileo también puede estar opcionalmente

interrumpida por un grupo funcional. Una cadena alquileo está "interrumpida" por un grupo funcional cuando una unidad metileno interna se reemplaza por el grupo funcional. Los ejemplos que no constituyen limitación alguna de "grupos funcionales de interrupción" adecuados incluyen $-C(R^*)=C(R^*)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^*)-$, $-N(R^*)-$, $-N(R^*)CO-$, $-N(R^*)C(O)N(R^*)-$, $-N(R^*)C(=NR^*)-N(R^*)-$, $-N(R^*)-C(=NR^*)-$, $-N(R^*)CO_2-$, $-N(R^*)SO_2-$, $-N(R^*)SO_2N(R^*)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)N(R^*)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^*)-$, $-C(O)-C(O)-$, $-C(=NR^*)-N(R^*)-$, $-C(NR^*)=N-$, $-C(=NR^*)-O-$, $-C(O^*)=N-$, $-C(R^o)=N-O-$, o $-N(R^*)-N(R^*)-$. Cada R^+ , en forma independiente, es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido, o dos R^+ sobre el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo aromático o no aromático de entre 5 y 8 miembros que tiene, además del átomo de nitrógeno, entre 0 y 2 heteroátomos del anillo seleccionados entre N, O, y S. Cada R^* es en forma independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido.

[033] Los ejemplos de cadenas C_{3-6} alquileo que están "interrumpidas" con $-O-$ incluyen, por ejemplo, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2O(CH_2)_2-$, $-CH_2O(CH_2)_3-$, $-CH_2O(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2OCH_2-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3O(CH_2)-$, $-(CH_2)_3O(CH_2)_2-$, y $-(CH_2)_4O(CH_2)-$. Otros ejemplos de cadenas alquileo que están "interrumpidas" con grupos funcionales incluyen $-CH_2ZCH_2-$, $-CH_2Z(CH_2)_2-$, $-CH_2Z(CH_2)_3-$, $-CH_2Z(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2ZCH_2-$, $-(CH_2)_2Z(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2Z(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3Z(CH_2)-$, $-(CH_2)_3Z(CH_2)_2-$, y $-(CH_2)_4Z(CH_2)-$, donde Z es uno de los grupos funcionales "de interrupción" que se han enumerado.

[034] Una persona con experiencia normal en el arte reconocerá que cuando una cadena alquileo que tiene una interrupción está unida a un grupo funcional, ciertas combinaciones no serían suficientemente estables para el uso farmacéutico. Similarmente, ciertas combinaciones de T^1 y R^{2c} , o T^2 y R^{2d} , no serían suficientemente estables para el uso farmacéutico. Sólo los compuestos estables o químicamente factibles se encuentran en el alcance de la presente invención. Un compuesto estable o químicamente factible es uno que mantiene su integridad lo suficiente para ser útil para la administración terapéutica o profiláctica a un paciente. Preferentemente, la estructura química no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura menor de $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, menor de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, menor de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, menor de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, o menor de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas por al menos una semana.

[035] El término "sustituido", como se usa en la presente, significa que un radical hidrógeno del grupo designado está reemplazado con el radical de un sustituyente específico, con la condición de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable o químicamente factible. El término "sustituible", cuando se usa en referencia a un átomo designado, significa que hay un radical hidrógeno unido al átomo, que puede ser reemplazado con el radical de un sustituyente adecuado.

[036] La frase "uno o más sustituyentes", como se usa en la presente, se refiere a un número de sustituyentes que iguala entre uno y el máximo número de sustituyentes posibles en base al número de sitios de unión disponibles, con la condición de que se cumplan las condiciones anteriores de estabilidad y factibilidad química. A menos que se indique de otro modo, un

grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y los sustituyentes pueden ser tanto los mismos como diferentes.

[037] Como se usa en la presente, el término "independientemente seleccionados" significa que se pueden seleccionar los mismos o diferentes valores de múltiples casos de una dada variable en un compuesto único.

[038] Un arilo (incluyendo el grupo arilo en aralquilo, aralcoxilo, ariloxialquilo y similares) o grupo heteroarilo (incluyendo el grupo heteroarilo en heteroaralquilo y heteroaralcoxilo y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Entre los ejemplos a modo ilustrativo de sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se incluyen -halo, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR^o, -S(O)R^o, -SO₂R^o, -SO₃R*, -SO₂N(R⁺)₂, -N(R⁺)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-R^o, -NR⁺CO₂R^o, -NR⁺SO₂R^o, -NR⁺SO₂N(R⁺)₂, -O-C(O)-R*, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R⁺)₂, -C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)N(R⁺)₂, -C(O)N(R⁺)-OR*, -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R*, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-N(R⁺)-OR*, -C(R^o)-=N-OR*, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR*, y -P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂, en donde R^o es un grupo alifático, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido, y R⁺ y R* son como se definió anteriormente, o dos sustituyentes adyacentes, tomados juntos con sus átomos intervinientes, forman un anillo de entre 5 y 6 miembros insaturado o parcialmente insaturado que tiene entre 0 y 3 átomos anulares seleccionados del grupo formado por N, O, y S.

[039] Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Entre los ejemplos de

sustituyentes adecuados en el átomo saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático se incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, aquellos listados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y los siguientes: $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)-R^*$, $=N-NHCO_2R^0$, $=N-NHSO_2R^0$, o $=N-R^*$, donde cada R^* y R^0 es como se lo definió anteriormente.

[040] Los sustituyentes adecuados de un átomo de nitrógeno sustituible de un anillo heteroarilo o heterocíclico no aromático incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, $-R^*$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)-CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$, y $-NR^*SO_2R^*$; en donde cada R^* es como se lo definió anteriormente. Un átomo de nitrógeno anular de un anillo heteroarilo o heterocíclico no aromático también puede ser oxidado para formar el correspondiente compuesto *N*-hidroxi o *N*-óxido. Un ejemplo a modo ilustrativo de dicho heteroarilo que tiene un átomo de nitrógeno anular oxidado es *N*-oxidopiridilo.

[041] El término "alrededor de" se usa en la presente para referirse a aproximadamente, en la región de, casi, o cerca. Cuando el término "alrededor de" se usa junto con un rango numérico, éste modifica aquel rango extendiendo sus límites por encima y por debajo de los valores numéricos detallados. En general, el término "alrededor de" se usa en la presente para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado con una varianza de 10%.

[042] Como se usa en la presente, el término "comprende" significa "incluye, a modo de ejemplo ilustrativo."

[043] Para una persona con experiencia en el arte resultará evidente que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas

tautoméricas, todas dichas formas de los compuestos incluidas en el alcance de la invención. A menos que se indique de otro modo, las estructuras que se describen en la presente también tienen como intención incluir todos los isómeros geométricos (o conformacionales), es decir, isómeros de doble enlace (*Z*) y (*E*) e isómeros conformacionales (*Z*) y (*E*), así como todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones *R* y *S* para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos simples así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están incluidos en el alcance de la invención. Cuando una mezcla está enriquecida en un estereoisómero en relación a otro estereoisómero, la mezcla puede contener, por ejemplo, un exceso enantiomérico de al menos 50%, 75%, 90%, 99%, ó 99,5%.

[044] A menos que se indique de otro modo, las estructuras descritas en la presente también tiene como intención incluir compuestos que sólo difieren en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura excepto por el reemplazo de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o por el reemplazo de un átomo de carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están incluidos en el alcance de la invención.

[045] En los compuestos de fórmula (*I*), la variable *P* es hidrógeno o un grupo bloqueante de grupo amino. Los ejemplos a modo ilustrativo de grupos bloqueantes de grupos amino se pueden encontrar en P.G.M. Wuts y T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4^{ta} ed.), John Wiley & Sons, NJ (2007), e incluyen, por ejemplo, grupos acilo, sulfonilo, oxiacilo, y aminoacilo.

[046] En algunas realizaciones, P es $R^c-C(O)-$, $R^c-O-C(O)-$, $R^c-N(R^{4c})-C(O)-$, $R^c-S(O)_2-$, o $R^c-N(R^{4c})-S(O)_2-$, donde R^c se selecciona entre el grupo que consiste en C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, $-R^D$, $-T^1-R^D$, y $-T^1-R^{2c}$, y las variables T^1 , R^D , R^{2c} , y R^{4c} tienen los valores que se describen más adelante.

[047] La variable R^{4c} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} fluoroalquilo, o C_{6-10} ar(C_{1-4} alquilo, donde la porción arilo está sustituida o no está sustituida. En algunas realizaciones, R^{4c} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo. En ciertas realizaciones particulares, R^{4c} es hidrógeno.

[048] La variable T^1 es una cadena C_{1-6} alquileo sustituida con entre 0 y 2 sustituyentes R^{3a} o R^{3b} seleccionados en forma independiente, donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, o $-O-$. Cada R^{3a} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $-F$, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ alquilo), $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(C_{1-4}$ alquilo), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ alquilo), $-C(O)NH_2$, y $-C(O)-NH(C_{1-4}$ alquilo). Cada R^{3b} es en forma independiente un C_{1-3} alifático opcionalmente sustituido con R^{3a} o R^7 . Cada R^7 es un grupo aromático sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, T^1 es una cadena C_{1-4} alquileo.

[049] La variable R^{2c} es halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, o $-C(O)N(R^4)_2$, donde:

cada R^4 es en forma independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido; o dos R^4 sobre el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de entre 4 y 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene,

además del átomo de nitrógeno, entre 0 y 2 heteroátomos del anillo seleccionados en forma independiente entre N, O, y S;

cada R^5 es en forma independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R^6 es en forma independiente un grupo alifático, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

[050] La variable R^D es un anillo aromático, heterociclilo, o cicloalifático sustituido o no sustituido, que está opcionalmente fusionado a un anillo aromático, heterociclilo o cicloalifático sustituido o no sustituido. Cada átomo de carbono saturado del anillo en R^D no está sustituido o está sustituido con $=O$, R^d , o R^{8d} . Cada átomo de carbono insaturado del anillo en R^D no está sustituido o está sustituido con R^d o R^{8d} . Cada átomo de nitrógeno del anillo susceptible de sustitución en R^D no está sustituido o está sustituido con $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, C_{1-4} alifático, un C_{6-10} arilo sustituido o no sustituido, o un C_{6-10} ar(C_{1-4})alquilo, donde la porción arilo del mismo está sustituida o no está sustituida.

[051] En algunas realizaciones, uno o dos átomos de carbono saturados del anillo en R^D están sustituidos con $=O$; los demás átomos de carbono del anillo susceptibles de sustitución en R^D están sustituidos con entre 0 y 2 R^d y entre 0 y 2 R^{8d} ; y cada átomo de nitrógeno del anillo susceptible de sustitución en R^D no está sustituido o está sustituido con $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, C_{1-4} alifático, un C_{6-10} arilo sustituido o no sustituido, o un C_{6-10} ar(C_{1-4})alquilo, donde la porción arilo del mismo está sustituida o no está sustituida. Cada R^d se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, halo, $-R^{1d}$, $-R^{2d}$,

$-T^2-R^{1d}$, y $-T^2-R^{2d}$, donde las variables T^2 , R^{1d} , R^{2d} , y R^{8d} tienen los valores que se describen más adelante.

[052] T^2 es una cadena C_{1-6} alquileo sustituida con entre 0 y 2 sustituyentes R^{3a} o R^{3b} seleccionados en forma independiente, donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, o $-O-$. Las variables R^{3a} y R^{3b} tienen los valores que se han descrito.

[053] Cada R^{1d} es en forma independiente un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo, o cicloalifático sustituido o no sustituido.

[054] Cada R^{2d} es en forma independiente $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, o $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$.

[055] Cada R^{8d} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, halo, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ alifático), $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alifático), y $-N(C_{1-4}$ alifático) $_2$.

[056] En algunas realizaciones, R^D es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, pirrolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, purinilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinoxalinilo, y

dihidrobenzoxazinilo. En algunas realizaciones, R^D es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, naftilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinoxalinilo, y dihidrobenzoxazinilo.

[057] En algunas realizaciones, uno o dos átomos de carbono saturados del anillo en R^D están sustituidos con $=O$, y los demás átomos de carbono del anillo susceptibles de sustitución en R^D están sustituidos con entre 0 y 1 R^d y entre 0 y 2 R^{8d} , donde:

cada R^d se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, halo, $-R^{1d}$, $-R^{2d}$, $-T^2-R^{1d}$, y $-T^2-R^{2d}$;

T^2 es una cadena C_{1-3} alquileo que no está sustituida o está sustituida con R^{3a} o R^{3b} ;

cada R^{1d} es en forma independiente un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo, o cicloalifático sustituido o no sustituido; y

cada R^{2d} es en forma independiente $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, o $-C(O)N(R^4)_2$.

[058] En algunas realizaciones, la variable R^d tiene la fórmula $-Q-R^E$, donde Q es $-O-$, $-NH-$, o $-CH_2-$, y R^E es un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo, o cicloalifático sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^E es un anillo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo sustituido o no sustituido.

[059] En algunas realizaciones, P tiene la fórmula $R^c-C(O)-$, donde R^c es C_{1-4} alquilo, C_{1-4} fluoroalquilo, o C_{6-10} ar(C_{1-4}) alquilo, donde la porción arilo

del mismo está sustituida o no está sustituida. En ciertas de dichas realizaciones, P se selecciona entre el grupo que consiste en acetilo, trifluoroacetilo, y fenilacetilo.

[060] En algunas otras realizaciones, P tiene la fórmula $R^D-C(O)-$, donde R^D es un fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, o quinoxalinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, P tiene la fórmula $R^D-C(O)-$, donde R^D es un fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, naftilo, quinolinilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, o dihidrobenzoxazinilo sustituido con entre 0 y 1 R^d y entre 0 y 2 R^{8d} . En ciertas realizaciones particulares, P tiene la fórmula $R^D-C(O)-$, donde R^D es un piridinilo, pirazinilo, o pirimidinilo, que está sustituido con un sustituyente de fórmula $-O-R^E$, y R^E es un fenilo sustituido o no sustituido. En ciertas otras realizaciones particulares, P tiene la fórmula $R^D-C(O)-$, donde R^D es un fenilo, que está sustituido con un sustituyente de fórmula $-O-R^E$, y R^E es piridinilo, pirazinilo, o pirimidinilo sustituido o no sustituido.

[061] En algunas otras realizaciones, P tiene la fórmula R^C-SO_2- , donde R^C es $-R^D$ o $-T^1-R^D$, donde T^1 es C_{1-4} alquileo y R^D es un fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, naftilo, quinolinilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, o dihidrobenzoxazinilo sustituido con entre 0 y 1 R^d y entre 0 y 2 R^{8d} . En algunas realizaciones, P tiene la fórmula R^D-SO_2- , donde R^D es un fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, o quinoxalinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, P tiene la fórmula R^D-SO_2- , donde R^D es un fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, naftilo, quinolinilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, o dihidrobenzoxazinilo sustituido con entre 0 y 1 R^d y entre 0 y 2 R^{8d} . En ciertas realizaciones particulares, P tiene la fórmula R^D-SO_2- , donde R^D es un

piridinilo, pirazinilo, o pirimidinilo, que está sustituido con un sustituyente de fórmula $-O-R^E$, y R^E es un fenilo sustituido o no sustituido. En ciertas otras realizaciones particulares, P tiene la fórmula R^D-SO_2- , donde R^D es un fenilo, que está sustituido con un sustituyente de fórmula $-O-R^E$, y R^E es piridinilo, pirazinilo, o pirimidinilo sustituido o no sustituido.

[062] La variable R^{a1} , y cada variable R^{a2} , en forma independiente, son C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^5)-OR^5$, o $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$, donde las variables R^4 , R^5 , y R^6 tienen los valores que se han descrito, y las variables R^B y m tienen los valores que se describen más adelante.

[063] Cada R^B , en forma independiente, es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, cada R^B es en forma independiente un anillo fenilo, piridilo, indolilo, benzimidazolilo, naftilo, quinolinilo, quinoxalinilo, o isoquinolinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^B es un anillo fenilo sustituido o no sustituido.

[064] La variable m es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones, m es 0 o 1.

[065] En algunas realizaciones, R^{a1} y R^{a2} son cada uno en forma independiente C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, o $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, y m es 0 o 1. En algunas de dichas realizaciones, R^B es fenilo sustituido o no sustituido.

[066] En algunas realizaciones, R^{a1} es C_{1-6} alifático, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, o $-(CH_2)_m-CH(C_{1-4} \text{ alquil})-OH$. En ciertas realizaciones, R^{a1} es bencilo. En ciertas otras realizaciones, R^{a1} es $-CH_2-CH(CH_3)-OH$.

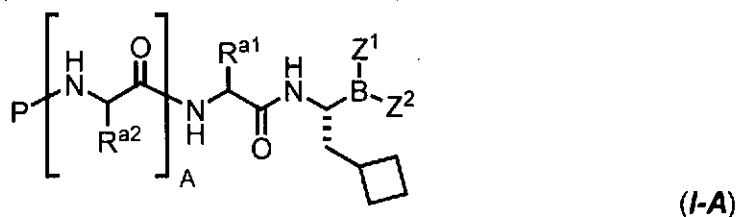
[067] En algunas realizaciones, R^{a2} es C_{1-6} alifático o $-(CH_2)_m-CH_2R^B$.

En ciertas realizaciones, R^{a2} es isopropilo, bencilo, o fenetilo.

[068] La variable A es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones, A es 0 o 1.

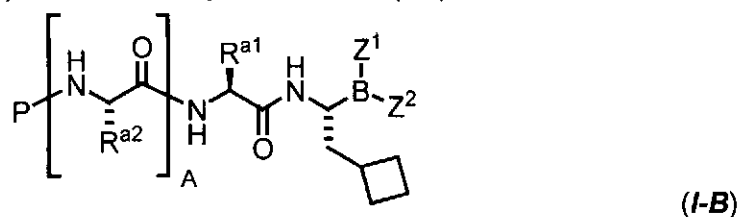
En ciertas realizaciones, A es 0.

[069] En algunas realizaciones, la invención hace referencia a un compuesto de fórmula (I) caracterizado por la fórmula (I-A):



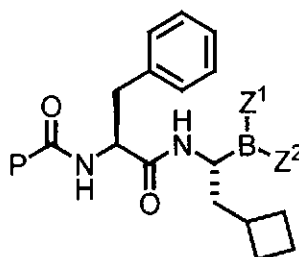
o una sal farmacéuticamente aceptable o un anhídrido de ácido borónico del mismo, donde cada una de las variables P, R^{a1} , R^{a2} , A, Z^1 , y Z^2 tiene los valores y valores preferidos que se han descrito para la fórmula (I).

[070] En ciertas realizaciones, la invención hace referencia a un compuesto de fórmula (I) caracterizado por la fórmula (I-B):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un anhídrido de ácido borónico del mismo, donde cada una de las variables P, R^{a1} , R^{a2} , A, Z^1 , y Z^2 tiene los valores y valores preferidos que se han descrito para la fórmula (I).

[071] En ciertas realizaciones particulares, la invención hace referencia a un compuesto de fórmula (I), caracterizado por la fórmula (II):



(II)

[072] o una sal farmacéuticamente aceptable o un anhídrido de ácido borónico del mismo, donde cada una de las variables P, Z¹, y Z² tiene los valores y valores preferidos que se han descrito para la fórmula (I).

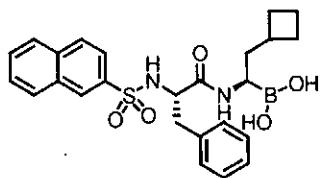
[073] En algunas realizaciones, la invención hace referencia a un compuesto de fórmula (II), en donde P tiene la fórmula R^D-C(O)-, donde R^D es un fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, o quinoxalinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, P tiene la fórmula R^D-C(O)-, donde R^D es un fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, naftilo, quinolinilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, o dihidrobenzoxazinilo sustituido con 0-1 R^d y 0-2 R^{8d}. En ciertas realizaciones particulares, P tiene la fórmula R^D-C(O)-, donde R^D es un piridinilo, pirazinilo, o pirimidinilo, que está sustituido con un sustituyente de fórmula -O-R^E, y R^E es un fenilo sustituido o no sustituido. En ciertas otras realizaciones particulares, P tiene la fórmula R^D-C(O)-, donde R^D es un fenilo, que está sustituido con un sustituyente de fórmula -O-R^E, y R^E es un piridinilo, pirazinilo, o pirimidinilo sustituido o no sustituido.

[074] En algunas otras realizaciones, la invención hace referencia a un compuesto de fórmula (II), en donde P tiene la fórmula R^C-SO₂-, donde R^C es -R^D o -T¹-R^D, donde T¹ es C₁₋₄ alquilenilo y R^D es un fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, naftilo, quinolinilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, o dihidrobenzoxazinilo sustituido con 0-1 R^d y 0-2 R^{8d}. En algunas realizaciones, P tiene la fórmula R^D-SO₂-, donde R^D es un fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, o quinoxalinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, P tiene la fórmula R^D-SO₂-, donde R^D es un

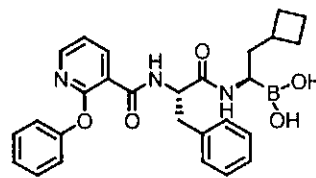
fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, naftilo, quinolinilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, o dihidrobenzoxazinilo sustituido con 0-1 R^D y 0-2 R^{8d} . En ciertas realizaciones particulares, P tiene la fórmula R^D-SO_2- , donde R^D es un piridinilo, pirazinilo, o pirimidinilo, que está sustituido con un sustituyente de fórmula $-O-R^E$, y R^E es un fenilo sustituido o no sustituido. En ciertas otras realizaciones particulares, P tiene la fórmula R^D-SO_2- , donde R^D es un fenilo, que está sustituido con un sustituyente de fórmula $-O-R^E$, y R^E es un piridinilo, pirazinilo, o pirimidinilo sustituido o no sustituido.

[075] Los ejemplos representativos de compuestos de fórmula (f) se muestran en la Tabla 1.

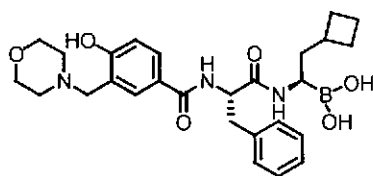
Tabla 1: Inhibidores de Proteasoma



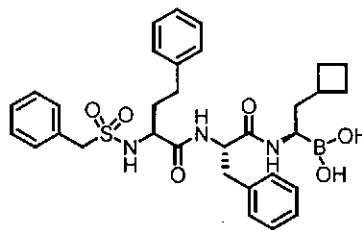
1



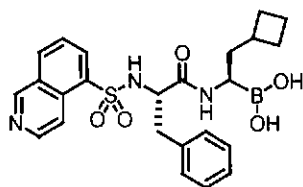
2



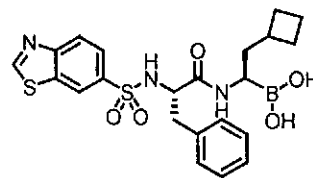
3



4



47



48

[076] Los compuestos de la Tabla 1 también pueden identificarse con los siguientes nombres químicos:

Compuesto	Nombre químico
1	ácido [(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-(((2 <i>S</i>)-2-[(2-naftilsulfonil)amino]-3-fenilpropanoil)amino)etil]borónico
2	ácido {(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-(((2 <i>S</i>)-2-[(2-fenoxipiridin-3-il)carbonil]amino)-3-fenilpropanoil)amino)etil]borónico
3	ácido {(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-(((2 <i>S</i>)-2-[[4-hidroxi-3-(morfolin-4-ilmetil)benzoil]amino)-3-fenilpropanoil)amino)etil]borónico
4	ácido [(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-4-bencil-1-(ciclobutilmetil)-9,9-dioxido-3,6-dioxo-10-fenil-7-(2-feniletíl)-9-tia-2,5,8-triazadec-1-il]borónico
5	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-bencil-2-(((1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)amino)-2-oxoetil]-2,5-diclorobenzamida
6	ácido [(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-(((2 <i>S</i>)-2-[(2,5-diclorobenzoil)amino]-3-fenilpropanoil)amino)etil]borónico

7	ácido [(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-(((2 <i>S</i>)-2-[(3-fenoxibenzoil)amino]-3-fenilpropanoil)amino)etil]borónico ácido
8	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil}-2-[(4-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-il)sulfonil]amino}-3-fenilpropanamida
9	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-bencil-2-(((1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)amino)-2-oxoetil]-2-fenoxinicotinamida
10	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-bencil-2-(((1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)amino)-2-oxoetil]-4-hidroxi-3-(morfolin-4-ilmetil)benzamida
11	ácido {(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-(((2 <i>S</i>)-2-[(6-fenoxipiridin-3-il)sulfonil]amino)-3-fenilpropanoil)amino)etil]borónico
12	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil}-2-[(2-naftilsulfonil)amino]-3-fenilpropanamida
13	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-bencil-2-(((1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)amino)-2-oxoetil]-3-fenoxibenzamida
14	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-bencil-2-(((1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)amino)-2-oxoetil]-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-carboxamida

15	(2S)-N-((1R)-2-ciclobutil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)-3-fenil-2-[(piridin-3-ilsulfonil)amino]propanamida
16	(2S)-2-(acetilamino)-N-[(1S)-1-bencil-2-(((1R)-2-ciclobutil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)amino)-2-oxoetil]-4-fenilbutanamida
17	ácido [(1R)-2-ciclobutil-1-(((2S)-3-fenil-2-[(pirazin-2-ilcarbonil)amino]propanoil)amino)etil]borónico
18	ácido {(1R)-2-ciclobutil-1-(((2S)-3-fenil-2-[(2-fenil-1H-benzimidazol-6-il)carbonil]amino)propanoil)amino)etil]borónico
19	N-[(1S)-1-bencil-2-(((1R)-2-ciclobutil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)amino)-2-oxoetil]-2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]nicotinamida
20	ácido {(1R)-2-ciclobutil-1-(((2S)-2-[[4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)sulfonil]amino]-3-fenilpropanoil)amino)etil]borónico
21	(2S)-N-[(1S)-1-bencil-2-(((1R)-2-ciclobutil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)amino)-2-oxoetil]-2-[(bencilsulfonil)amino]-4-fenilbutanamida
22	ácido {(1R)-1-(((2S)-2-[(2S)-2-(acetilamino)-4-fenilbutanoil]amino)-3-fenilpropanoil)amino)-2-ciclobutiletil]borónico

23	ácido {(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(2 <i>S</i>)-3-fenil-2-[[2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino}piridin-3-il]carbonil]amino}propanoil)amino]etil}borónico
24	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil}-2-[(6-fenoxipiridin-3-il)sulfonil]amino}-3-fenilpropanamida
25	ácido (R)-2-ciclobutil-1-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-hidroxi-2-(6-fenilpicolinamido)butanamido)etilborónico
26	ácido (R)-2-ciclobutil-1-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-hidroxi-2-(pirazin-2-carboxamido)butanamido)etilborónico
27	ácido (R)-2-ciclobutil-1-((<i>S</i>)-3-(4-metilbenzamido)-2-(6-fenilpicolinamido)propanamido)etilborónico
28	ácido (R)-2-ciclobutil-1-((<i>S</i>)-3-(4-metilbenzamido)-2-(pirazin-2-carboxamido)propanamido)etilborónico
29	ácido ((1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(2 <i>S</i>)-3-fenil-2-[[3-(piridin-2-il)carbonil]fenil]sulfonil]amino)propanoil]amino]etil}borónico
30	ácido {(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(2 <i>S</i>)-2-[(1-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)sulfonil]amino}-3-fenilpropanoil)amino]etil}borónico
31	ácido {(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(2 <i>S</i>)-2-[(6-morfolin-4-il)piridin-3-il)sulfonil]amino}-3-fenilpropanoil)amino]etil}borónico
32	ácido {(1 <i>R</i>)-1-[(2 <i>S</i>)-2-[(6-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-il)sulfonil]amino}-3-fenilpropanoil)amino]-2-ciclobutiletil}borónico

34	ácido {(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(2 <i>S</i>)-3-fenil-2-[(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)sulfonil]amino]propanoil)amino]etil}borónico
35	ácido {(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(2 <i>S</i>)-2-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]amino]-3-fenilpropanoil)amino]etil}borónico
36	ácido ((1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(2 <i>S</i>)-2-[(4-(1,3-oxazol-5-il)fenil)sulfonil]amino)-3-fenilpropanoil]amino]etil}borónico
37	ácido {(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(2 <i>S</i>)-2-[(4-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]amino]-3-fenilpropanoil)amino]etil}borónico
38	ácido {(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(2 <i>S</i>)-2-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino]-3-fenilpropanoil)amino]etil}borónico
39	ácido {(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(2 <i>S</i>)-2-[(6-fenoxipiridin-3-il)carbonil]amino]-3-fenilpropanoil)amino]etil}borónico
40	ácido {(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(2 <i>S</i>)-2-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-5-il)sulfonil]amino]-3-fenilpropanoil)amino]etil}borónico
41	ácido ((1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(2 <i>S</i>)-3-fenil-2-[(4-(piridin-2-iloxi)fenil)sulfonil]amino]propanoil)amino]etil}borónico
42	ácido {(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(2 <i>S</i>)-3-hidroxi-2-[(6-fenoxipiridin-3-il)sulfonil]amino]butanoil)amino]etil}borónico
43	ácido ((1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(2 <i>S</i>)-3-fenil-2-[(4-(piridin-4-iloxi)fenil)sulfonil]amino]propanoil)amino]etil}borónico
44	ácido ((1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-[(2 <i>S</i>)-2-[(3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil)sulfonil]amino)-3-fenilpropanoil]amino]etil}borónico

45	ácido ((1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-(((2 <i>S</i>)-3-fenil-2-((4-(piridin-3-iloxi)fenil)sulfonyl)amino)propanoil)amino)etil)borónico
46	ácido {(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-(((2 <i>S</i>)-3-hidroxi-2-((4-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-il)sulfonyl)amino)butanoil)amino)etil)borónico
47	ácido [(1 <i>R</i>)-2-ciclobutil-1-((2 <i>S</i>)-2-((isoquinolin-5-ilsulfonyl)amino)-3-fenilpropanoil)amino)etil)borónico
48	ácido [(1 <i>R</i>)-1-((2 <i>S</i>)-2-((1,3-benzotiazol-6-ilsulfonyl)amino)-3-fenilpropanoil)amino)-2-ciclobutiletíl)borónico

[077] Como se usa en la presente, el término "ácido borónico" se refiere a un compuesto químico que contiene un grupo $-B(OH)_2$. En algunas formas de realización, los compuestos de ácido borónico pueden formar anhídridos oligoméricos por deshidratación del grupo ácido borónico. Por ejemplo, Snyder *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 80:3611 (1958), informa ácidos arilborónicos oligoméricos.

[078] Como se usa en la presente, el término "anhídrido del ácido borónico" se refiere a un compuesto químico formado por combinación de una o más moléculas de un compuesto de ácido borónico, con pérdida de una o más moléculas de agua. Cuando se mezcla con agua, el compuesto de anhídrido de ácido borónico se hidrata para liberar el compuesto de ácido borónico libre. En diferentes formas de realización, el anhídrido de ácido borónico puede comprender dos, tres, cuatro, o más unidades de ácido borónico, y puede tener una configuración cíclica o lineal. Los ejemplos a modo ilustrativo de anhídridos de ácido borónico oligoméricos de compuestos de

puede preparar a partir del correspondiente ácido borónico por exposición a condiciones deshidratantes, que incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, recristalización, liofilización, exposición al calor, y/o exposición a un agente deshidratante. Los ejemplos a modo ilustrativo de solventes de recristalización adecuados incluyen acetato de etilo, diclorometano, hexanos, éter, acetonitrilo, etanol, y mezclas de los mismos.

[082] En algunas formas de realización, Z^1 y Z^2 forman entre sí un grupo derivado de un agente complejante de ácido borónico. Para los propósitos de la invención, el término "agente complejante de ácido borónico" se refiere a cualquier compuesto que tiene al menos dos grupos funcionales, cada uno de los cuales puede formar un enlace covalente con boro. Los ejemplos a modo ilustrativo de grupos funcionales adecuados incluyen amino, hidroxilo, y carboxilo. En algunas formas de realización, al menos uno de los grupos funcionales es un grupo hidroxilo. El término "grupo derivado de un agente complejante de ácido borónico" se refiere a un grupo formado por eliminación de átomos de hidrógeno de dos grupos funcionales de un agente complejante de ácido borónico.

[083] Como se usa en la presente, los términos "éster boronato" y "éster borónico" se usan intercambiabilmente y se refieren a un compuesto químico que contiene un grupo $-B(Z^1)(Z^2)$, en donde al menos uno de Z^1 o Z^2 es alcoxilo, aralcoxilo, o ariloxilo; o Z^1 y Z^2 forman entre sí un grupo derivado de un agente complejante de ácido borónico que tiene al menos un grupo hidroxilo.

[084] En los compuestos de fórmulas (I), (I-A), (I-B), y (II), Z^1 y Z^2 son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, o aralcoxilo; o Z^1 y Z^2 forman entre sí un grupo derivado de un agente complejante de ácido borónico.

En algunas formas de realización, Z^1 y Z^2 son cada uno hidroxilo. En algunas otras formas de realización, Z^1 y Z^2 forman entre sí un grupo derivado de un compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo separados por al menos dos átomos conectores en una cadena o anillo, dicha cadena o anillo comprende átomos de carbono y, opcionalmente, un heteroátomo o heteroátomos que pueden ser N, S, o O, en donde el átomo unido al boro en cada caso es un átomo de oxígeno.

[085] Tal como se emplea en la presente, el término "compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo" se refiere a cualquier compuesto que tiene dos o más grupos hidroxilo. Para los propósitos de la invención, los dos grupos hidroxilo preferentemente están separados por al menos dos átomos conectores, preferentemente entre alrededor de 2 y alrededor de 5 átomos conectores, más preferentemente entre 2 y 3 átomos conectores. Por conveniencia, el término "compuesto dihidroxi" se puede usar para referirse a un compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo, como se definió anteriormente. Por lo tanto, tal como se emplea en la presente, el término "compuesto dihidroxi" no tiene como intención estar limitado a compuestos que tienen sólo dos grupos hidroxilo. El grupo derivado de un compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo puede estar unido a boro por los átomos de oxígeno de cualquiera de dos de sus grupos hidroxilo. Preferentemente, el átomo de boro, los átomos de oxígeno unidos a boro, y los átomos que conectan los dos átomos de oxígeno forman entre sí un anillo de 5 ó 6 miembros.

[086] Para los propósitos de la presente invención, el agente complejante de ácido borónico preferentemente es farmacéuticamente

aceptable, es decir, adecuado para la administración a humanos. En algunas formas de realización preferidas, el agente complejante de ácido borónico es un azúcar, como se describe, por ejemplo, en Plamondon *et al.*, WO 02/059131 y Gupta *et al.*, WO 02/059130. El término "azúcar" incluye cualquier grupo carbohidrato polihidroxi, incluyendo monosacáridos, disacáridos, polisacáridos, azúcar alcoholes y aminoazúcares. En algunas formas de realización, el azúcar es un monosacárido, disacárido, azúcar alcohol, o aminoazúcar. Los ejemplos a modo ilustrativo de azúcares adecuados incluyen glucosa, sacarosa, fructosa, trehalosa, manitol, sorbitol, glucosamina, y *N*-metilglucosamina. En ciertas formas de realización, el azúcar es manitol o sorbitol. Por lo tanto, en las formas de realización en donde el azúcar es manitol o sorbitol, Z¹ y Z² forman juntos un grupo de fórmula C₆H₁₂O₆, en donde los átomos de oxígeno de los dos grupos hidroxilo desprotonados forman uniones covalentes con el boro para formar un compuesto éster boronato. En ciertas formas de realización particulares, Z¹ y Z² forman entre sí un grupo derivado de D-manitol.

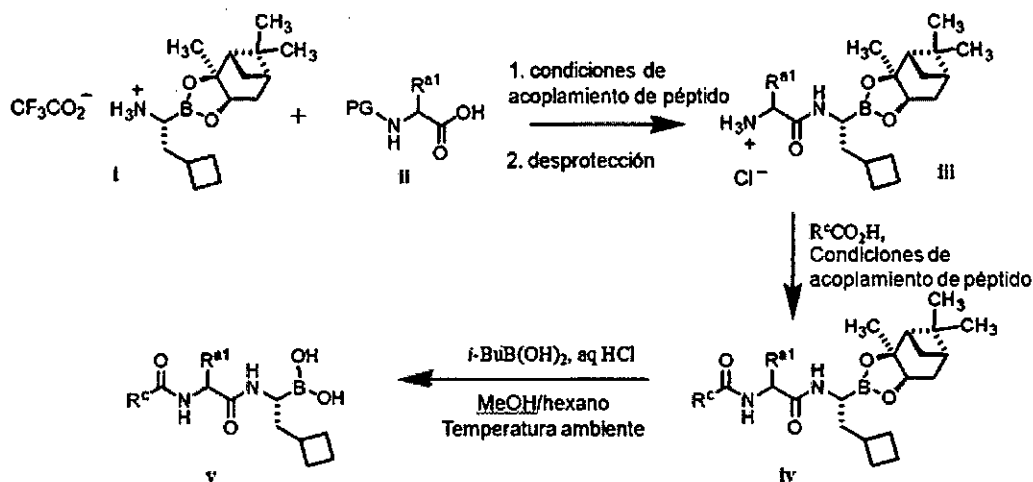
[087] En algunas otras formas de realización preferidas, el agente complejante de ácido borónico es un ácido alfa-hidroxicarboxílico o un ácido beta-hidroxicarboxílico, como se describe, por ejemplo, en Elliott *et al.*, EE.UU. 12/485.344, presentada el 16 de Junio del 2009. En algunas formas de realización de este tipo, el agente complejante de ácido borónico se selecciona del grupo que consiste en ácido glicólico, ácido málico, ácido hexahidromandélico, ácido cítrico, ácido 2-hidroxiisobutírico, ácido 3-hidroxi-butírico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido 2-hidroxi-3,3-dimetilbutírico, ácido 2-hidroxi-3-metilbutírico, ácido 2-hidroxiisocaproico, ácido beta-hidroxiisovalérico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bencílico, ácido

glucoheptónico, ácido maltónico, ácido lactobiónico, ácido galactárico, ácido embónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, y ácido 3-hidroxi-2-naftoico. En ciertas formas de realización de este tipo, el agente complejante de ácido borónico es ácido cítrico.

Metodología de síntesis general

[088] Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por métodos conocidos por una persona con experiencia normal en el arte. Véase, por ejemplo, Adams *et. al.*, Patente de los EE.UU. No. 5.780.454; Pickersgill *et al.*, Publicación de Patente Internacional WO 2005/097809. Más abajo en el esquema 1 se describe una ruta de síntesis ejemplificativa de compuestos de ácido *N*-acil-peptidilborónico de la invención ($P = R^c-C(O)-$).

Esquema 1:

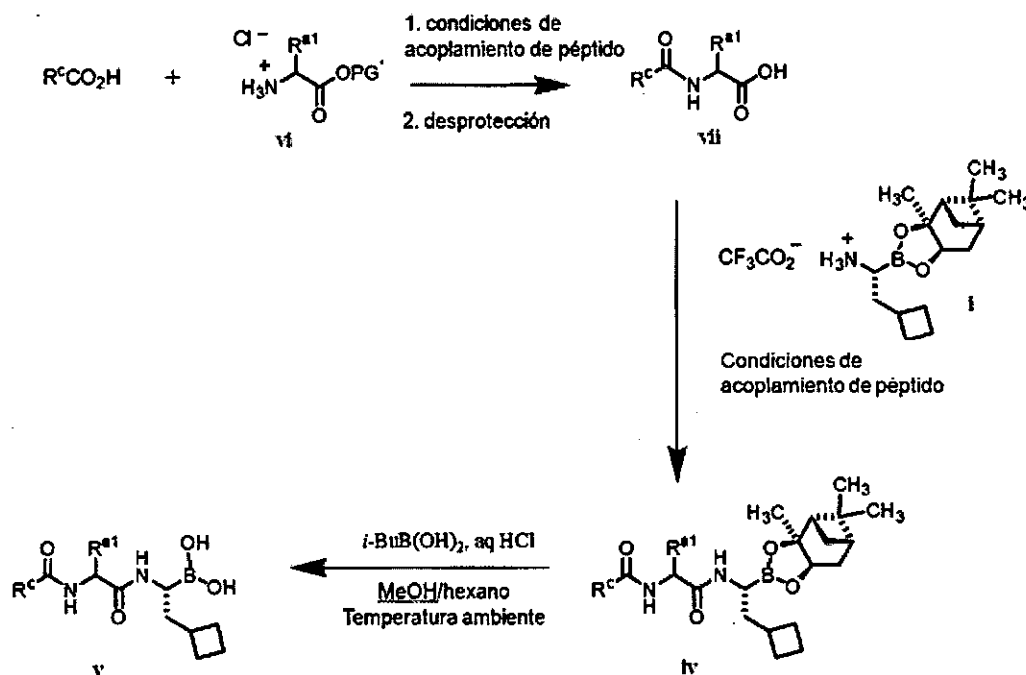


[089] El acoplamiento del compuesto i con un ácido protegido en el grupo *N*-amino (ii), seguido por la desprotección *N*-terminal, provee el compuesto iii. Los ejemplos de grupos protectores adecuados (PG) incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, grupos protectores acilo, por ejemplo, formilo, acetilo (Ac), succinilo (Suc), y metoxisuccinilo; y grupos protectores uretano,

por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). La reacción de acoplamiento peptídico se puede realizar antes de la conversión del grupo ácido carboxílico del compuesto ii a un éster activado, por ejemplo, un éster O-(*N*-hidroxisuccinimida), seguido por el tratamiento con el compuesto i. Alternativamente, el éster activado se puede generar *in situ* por contacto del ácido carboxílico con un reactivo acoplante de péptido. Los ejemplos de reactivos acoplantes de péptidos adecuados incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, reactivos carbodiimida, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC); reactivos fosfonio, por ejemplo, benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP); y reactivos de uranio, por ejemplo, O-(1H-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU).

[090] Luego se acopla el compuesto iii con un ácido carboxílico ($R^{\circ}CO_2H$) para proveer el compuesto iv. Las condiciones acoplantes de péptido descritas anteriormente para el acoplamiento de los compuestos i y ii también son adecuadas para el acoplamiento del compuesto iii con $R^{\circ}CO_2H$. La desprotección del grupo ácido borónico luego provee el compuesto v. El paso de desprotección preferentemente se logra por transesterificación en una mezcla bifásica que comprende el compuesto éster borónico iv, un aceptor de ácido borónico orgánico, un alcohol inferior, un solvente hidrocarburo C_{5-8} , y ácido mineral acuoso.

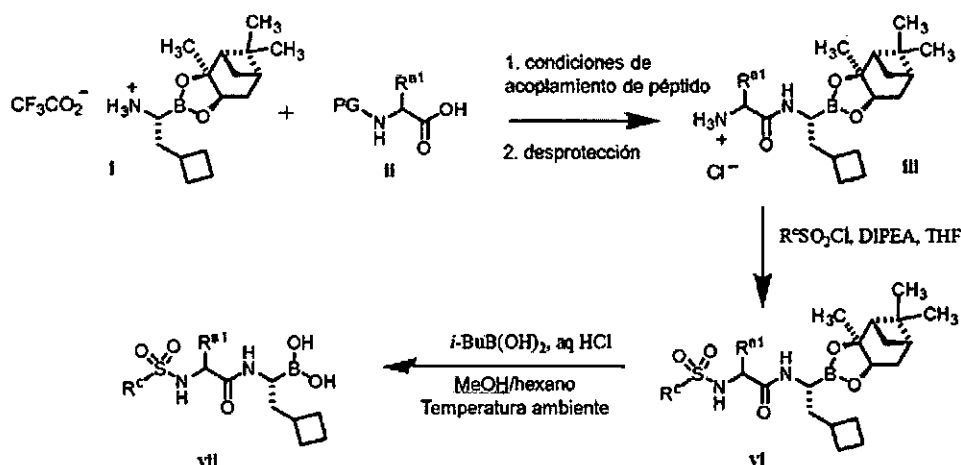
Esquema 2:



[091] Alternativamente, el orden de las reacciones de acoplamiento se puede revertir, como se muestra en el Esquema 2. Por lo tanto, una glicina O-protégida (**vi**) primero se acopla con un ácido benzoico sustituido ($ArCO_2H$), seguido por la hidrólisis del éster, para formar el compuesto **vii**. El acoplamiento con el compuesto **i** y la desprotección de ácido borónico luego se logran tal como se describió anteriormente para el Esquema 1 para obtener el compuesto **v**.

[092] Más abajo en el Esquema 3 se describe una ruta de síntesis ejemplificativa para la preparación de compuestos de ácido *N*-sulfonil-peptidilborónicos de la invención ($P = R^c-S(O)_2-$):

Esquema 3:



[093] El compuesto **iii**, preparado como se describió anteriormente para el Esquema 1, se trata con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base tal como diisopropiletilamina para obtener el compuesto **vi**. La desprotección del grupo ácido borónico luego se logra como se describió anteriormente para el Esquema 1 para obtener el compuesto **vii**. El orden de las reacciones para la preparación del compuesto **vii** también se puede invertir de una manera análoga al Esquema 2.

Usos, Formulación, y Administración

[094] La presente invención provee compuestos que son inhibidores potentes del proteasoma. Los compuestos se pueden ensayar *in vitro* o *in vivo* para estudiar su capacidad para inhibir la hidrólisis de péptidos o degradación de proteínas mediado por proteasoma.

[095] En otro aspecto, por lo tanto, la invención provee un método para inhibir una o más actividades peptidasa de un proteasoma en una célula, que comprende poner en contacto una célula en la cual se desea la inhibición del proteasoma con un compuesto descrito en la presente, o una sal, éster borónico, o anhídrido de ácido borónico del mismo, farmacéuticamente

aceptable.

[096] La invención también provee un método para inhibir la proliferación celular, que comprende poner en contacto una célula en la que se desea dicha inhibición con un compuesto descrito en la presente. La frase "inhibir la proliferación celular" se usa para designar la habilidad de un compuesto de la invención para inhibir el número de células o el crecimiento celular en las células que están en contacto, en comparación con las células que no están en contacto con el inhibidor. Se puede hacer una evaluación de la proliferación celular mediante el conteo de células usando un contador de células o mediante un ensayo de viabilidad celular, por ejemplo, un ensayo MTT o WST. En los casos en que las células están en un crecimiento sólido (por ejemplo, un tumor sólido u órgano), dicha evaluación de la proliferación celular se puede hacer mediante medida del crecimiento, por ejemplo, con calibres, y comparación del tamaño del crecimiento entre las células en contacto y las células que no están en contacto.

[097] Preferentemente, el crecimiento de las células en contacto con el inhibidor se retarda en al menos aproximadamente 50% en comparación con el crecimiento de las células que no están en contacto. En diferentes formas de realización, la proliferación celular de las células que están en contacto se inhibe en al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95% en comparación con las células que no están en contacto. En algunas formas de realización, la frase "inhibir la proliferación celular" incluye una reducción en el número de las células que están en contacto, en comparación con las células que no están en contacto. Por lo tanto, un inhibidor de proteasoma que inhibe la proliferación celular en una

célula que está en contacto puede inducir a la célula que está en contacto a sufrir un retardo del crecimiento, a sufrir una detención del crecimiento, a sufrir una muerte celular programada (o sea, apoptosis), o a sufrir una muerte celular por necrosis.

[098] En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o anhídrido de ácido borónico del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[099] Si se utiliza una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención en estas composiciones, la sal preferentemente deriva de un ácido o base inorgánica u orgánica. Para revisiones de sales apropiadas, véase, por ejemplo, Berge et al, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (1977) y *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20° Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

[0100] Entre los ejemplos a modo ilustrativo de sales de adición ácida apropiadas se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benceno sulfonato, bisulfato, butirato, citrato, camforato, camforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, lucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanesulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

[0101] Entre las sales de adición básica apropiadas se incluye a, sin

limitación, sales de amonio, sales de metal alcalino, tales como sales de litio sodio y potasio; sales de metales alcalino térreos, tales como sales de calcio y magnesio; sales de otros metales univalentes, tales como sales de zinc; sales con bases orgánicas, tales como dicitclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, *t*-butilamina, etilendiamina, etanolamina, y colina; y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, y otros. En algunas formas de realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición básica de un compuesto de ácido borónico de fórmula (I), en donde Z^1 y Z^2 son ambos hidroxilo.

[0102] El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se usa en la presente para designar a un material que es compatible con un sujeto receptor, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano, y que es apropiado para administrar un principio activo al sitio blanco sin finalizar la actividad del agente. La toxicidad o los efectos adversos, si existiesen, asociados con el vehículo preferentemente son proporcionados con una relación riesgo/beneficio razonable, para el uso que se pretende, para el principio activo.

[0103] Los términos "transportador", "adyuvante", o "vehículo" se usan en forma intercambiable en la presente, e incluyen a cualquiera y a todos los solventes, diluyentes, y otros líquidos vehículos, asistentes de dispersión o suspensión, agentes con actividad superficial, modificadores del pH, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, preservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sean apropiados para la forma de dosificación particular deseada. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20° Ed.*, ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 expone diferentes vehículos que se usan en la formulación de composiciones

farmacéuticamente y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en el caso en que algún medio vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tales como mediante la producción de algún efecto biológico indeseado mediante algún tipo de interacción de forma deletérea con algún otro componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso está contemplado dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen a, pero no como limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina sérica humana, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, carbonatos, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, agua libre de pirógenos, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, fosfato ácido de disodio, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, y sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietilenpolioxipropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa, sacarosa, y manitol, almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa, celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa, tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio, aceites tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, glicoles tales como propilenglicol y polietilenglicol, ésteres tales como oleato de etilo y laureato de etilo, agar, ácido algínico, solución salina isotónica, solución de Ringer,

alcoholes tales como etanol, alcohol isopropílico, hexadecil alcohol, y glicerol, ciclodextrinas tales como hidroxipropil- β -ciclodextrina y sulfobutiléter- β -ciclodextrina, lubricantes tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, hidrocarburos de petróleo tales como aceite mineral y petrolatum. También pueden haber presentes agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes saborizantes y perfumantes, preservantes y antioxidantes en la composición, de acuerdo al juicio del formulador.

[0104] Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden fabricar mediante métodos bien conocidos en el arte tales como procesos de granulación convencional, mezclado, disolución, encapsulación, liofilización, emulsificación, entre otros. Las composiciones se pueden producir de diferentes formas, incluyendo gránulos, precipitados, o particulados, polvos, incluyendo polvos secados por congelación, secados por rotación o secados por atomizado, polvos amorfos, tabletas, cápsulas, jarabe, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o soluciones.

[0105] De acuerdo a una forma de realización preferida, las composiciones de esta invención se formulan para administración farmacéutica a un mamífero, preferentemente un ser humano. Dichas composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por inhalación de atomizado, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un reservorio implantado. El término "parenteral" como se usa en la presente incluye inyección o técnicas de infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran

por vía oral, intravenosa, o subcutánea. Las formulaciones de la invención se pueden diseñar para ser de corta acción, de liberación rápida, o de larga acción. Más aun, los compuestos se pueden administrar por medios locales más que por medios sistémicos, tales como administración (por ejemplo, por inyección) en el sitio de un tumor.

[0106] Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen a, pero no como limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluciones inertes que comúnmente se usan en el arte tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, ciclodextrinas, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, castor, y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahydrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitan, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, saborizantes, y agentes perfumantes.

[0107] Se pueden formular preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles de acuerdo al arte conocido usando agentes de dispersión o humectación apropiados y agentes de suspensión. La preparación de inyectables estériles también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril, en un diluyente o solvente

parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer, solución U.S.P. e isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables. Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso. Las composiciones formuladas para administración parenteral se pueden inyectar mediante inyección de bolo o mediante impulso cronometrado, o se pueden administrar mediante infusión continua.

[0108] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, se mezcla el principio activo con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) rellenos o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes

retardantes de solución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores de pH tales como fosfatos o carbonatos.

[0109] También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras rellenas usando excipientes tales como lactosa azúcar de leche así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. Opcionalmente las mismas pueden contener agentes de opacado y también pueden tener una composición tal para liberar el(los) principio(s) activo(s) solamente, o preferencialmente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, en forma retrasada. Entre los ejemplos de composiciones para incrustación que se pueden usar se incluye a sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras rellenas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

[0110] Los compuestos activos también pueden estar en forma

microencapsulada con uno o más excipientes como se señaló previamente. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales diferentes que los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de tableteo y otros asistentes de tableteo tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguantes del pH. Opcionalmente las mismas pueden contener agentes opacadores y también pueden tener una composición tal para que liberen el (los) principio(s) activo(s) solamente, o preferencialmente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, en forma retrasada. Entre los ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden usar se incluye a sustancias poliméricas y ceras.

[0111] Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier preservante o amortiguador de pH necesario según se lo requiera. También se pueden contemplar formulaciones oftálmicas, gotas para oídos, y gotas para ojos como dentro del alcance de esta

invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, los que tienen la ventaja adicional de proveer la administración controlada de un compuesto hacia el cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden hacer mediante disolución o dispersión del compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa se puede controlar o bien mediante la provisión de una membrana para control de tasa o mediante la dispersión del compuesto en una matriz polimérica o gel.

[0112] En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (I) se administra por vía intravenosa. En algunas de dichas formas de realización, el compuesto de fórmula (I), en donde Z^1 y Z^2 juntos forman un grupo que deriva de un agente complejante de ácido borónico, se puede preparar en la forma de un polvo liofilizado como se describe en Plamondon *et al.*, WO 02/059131, que se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. En algunas formas de realización, el polvo liofilizado también comprende agente complejante de ácido borónico libre. Preferentemente, el agente complejante de ácido borónico libre y el compuesto de fórmula (I) están presentes en la mezcla en una relación molar en el rango entre aproximadamente 0,5:1 y aproximadamente 100:1, más preferentemente entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 100:1. En diferentes formas de realización, el polvo liofilizado comprende agente complejante de ácido borónico libre y el éster de boronato correspondiente en una relación molar en el rango entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 100:1, entre aproximadamente 20:1 y aproximadamente 100:1, o entre aproximadamente 40:1 y aproximadamente 100:1.

[0113] En algunas formas de realización, el polvo liofilizado comprende

agente complejante de ácido borónico y un compuesto de fórmula (I), sustancialmente libres de otros compuestos. Sin embargo, la composición además puede comprender uno o más de otros excipientes, vehículos, diluyentes, rellenos, sales, soluciones amortiguadoras, agentes espesantes, estabilizantes, solubilizantes, y otros materiales farmacéuticamente aceptables bien conocidos en el arte. La preparación de formulaciones farmacéuticamente aceptables que contienen estos materiales se describe en, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, o en la última edición. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (I), un agente espesante, y una solución amortiguadora.

[0114] El polvo liofilizado que comprende el compuesto de fórmula (I) se puede preparar de acuerdo a los procedimientos que se describen en Plamondon *et al.*, WO 02/059131. Por lo tanto, en algunas formas de realización, el método para preparar el polvo liofilizado comprende: (a) preparar una mezcla acuosa que comprende un compuesto de ácido borónico de fórmula (I), en donde Z^1 y Z^2 son cada uno hidroxilo, y un agente complejante de ácido borónico; y (b) liofilizar la mezcla.

[0115] El polvo liofilizado preferentemente se reconstituye mediante el agregado de un solvente acuoso apropiado para administraciones farmacéuticas. Entre los ejemplos de solventes de reconstitución apropiados se incluye a, sin limitación, agua, solución salina, y solución salina amortiguada con fosfato (PBS). Preferentemente, el polvo liofilizado se reconstituye con solución salina normal (0,9%). Ante la reconstitución, se establece un equilibrio entre un compuesto de éster de boronato y el correspondiente compuesto de

ácido borónico libre. En algunas formas de realización, el equilibrio se alcanza rápidamente, por ejemplo, entre los 10 y 15 minutos, luego del agregado del medio acuoso. Las concentraciones relativas de éster de boronato y ácido borónico presentes en el equilibrio depende de parámetros tales como, por ejemplo, el pH de la solución, temperatura, la naturaleza del agente complejante de ácido borónico, y la proporción de agente complejante de ácido borónico a compuesto de éster de boronato presente en el polvo liofilizado.

[0116] Las composiciones farmacéuticas de la invención preferentemente se formulan para administración a un paciente que tiene, o está en riesgo de desarrollar o experimentar una recurrencia de un desorden mediado por proteasoma. El término "paciente", como se usa en la presente, significa un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano. Las composiciones farmacéuticas de la invención son las que se formulan para administración oral, intravenosa, o subcutánea. Sin embargo, cualquiera de las anteriores formas de dosificación que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención están bien dentro de los límites de la experimentación de rutina y por lo tanto, bien dentro del alcance de esta invención. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica de la invención puede contener además otro agente terapéutico. En algunas formas de realización, dicho otro agente terapéutico es uno que se administra normalmente a pacientes con la enfermedad o condición que se está tratando.

[0117] Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad suficiente para causar una disminución detectable de la actividad del proteasoma o de la severidad de un desorden mediado por proteasoma. La cantidad de inhibidor de proteasoma que se necesita dependerá de la

efectividad del inhibidor para el tipo celular dado y de la longitud de tiempo que se requiere para tratar el desorden. También se debe comprender que la dosificación específica y el régimen de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico que se emplee, la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente, tiempo de administración, tasa de excreción, combinaciones de droga, el juicio del médico tratante y la severidad de la enfermedad particular que se esté tratando. La cantidad de agente terapéutico adicional presente en la composición de esta invención será no mayor a la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprende ese agente terapéutico como único principio activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional estará en el rango entre aproximadamente 50% y aproximadamente 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único principio terapéuticamente activo.

[0118] En otro aspecto, la invención provee un método para tratar un paciente que tiene, o en riesgo de desarrollar o experimentar una recurrencia de un desorden mediado por proteasoma. Como se usa en la presente, el término "desorden mediado por proteasoma" incluye a cualquier desorden, enfermedad o condición que esté causado o que se caracterice por un incremento en la expresión o actividad del proteasoma, o que requiera de la actividad del proteasoma. El término "desorden mediado por proteasoma" también incluye a cualquier desorden, enfermedad o condición en donde la inhibición de la actividad del proteasoma sea beneficiosa.

[0119] Por ejemplo, los compuestos y composiciones farmacéuticas de

la invención son útiles en el tratamiento de desordenes mediados a través de proteínas (por ejemplo, NFκB, p27^{Kip}, p21^{WAF/CIP1}, p53) que están reguladas por la actividad del proteasoma. Entre los desordenes relevantes se incluye a desordenes inflamatorios (por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad inflamatorio de intestino, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), osteoartritis, dermatosis (por ejemplo, dermatitis atópica, psoriasis)), desordenes proliferativos vasculares (por ejemplo, aterosclerosis, restenosis), desordenes proliferativos oculares (por ejemplo, retinopatía diabética), desordenes proliferativos benignos (por ejemplo, hemangiomas), enfermedades autoinmunes (por ejemplo, esclerosis múltiple, rechazo de tejido u órgano), así como también inflamación asociada con infección (por ejemplo, respuestas inmunes), desordenes neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad neuromotora, dolor neuropático, desordenes por expansión de tripletes, astrocitoma, y neurodegeneración como resultado de enfermedad hepática alcohólica), lesiones isquémicas (por ejemplo, infarto), y caquexia (o sea, degradación acelerada de proteínas musculares que acompaña a diferentes estados fisiológicos y patológicos, (por ejemplo, lesiones nerviosas, ayuno, fiebre, acidosis, infección por VIH, sufrimiento de cáncer, y ciertas endocrinopatías)).

[0120] Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de cáncer. Como se usa en la presente, el término "cáncer" se refiere a un desorden celular que se caracteriza por una proliferación descontrolada o desregulada, diferenciación celular disminuida, habilidad inapropiada para invadir el tejido circundante, y/o

habilidad para establecer nuevo crecimiento en sitios ectópicos. El término "cáncer" incluye, pero no como limitación, tumores sólidos y tumores de la sangre. El término "cáncer" abarca enfermedades de la piel, tejidos, órganos, hueso, cartílago, sangre, y vasos. El término "cáncer" abarca además cáncer primario y metastásico.

[0121] Las diferencias en la cinética enzimática, es decir las vidas medias de disociación, entre diferentes inhibidores puede resultar en diferencias en la distribución en tejidos de los diferentes inhibidores, que puede conducir a diferencias en el perfil de seguridad y eficacia. Por ejemplo, con inhibidores lentamente reversibles e irreversibles, una proporción sustancial de las moléculas se pueden unir a proteasomas en los glóbulos rojos, el endotelio vascular, y órganos con buena perfundidos tal como el hígado (es decir los proteasomas más 'disponibles inmediatamente' en los compartimientos proximales). Estos sitios pueden actuar eficazmente como un 'sumidero' para estos agentes, uniéndose rápidamente las moléculas y afectando la distribución en los tumores sólidos.

[0122] Sin el deseo de estar ligado a cualquier teoría, los presentes inventores creen que los compuestos que se disocian más rápidamente del proteasoma, se distribuyen más eficazmente en los tumores, conduciendo a una actividad antitumoral mejorada. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con un método para el tratamiento de un paciente con cáncer, que comprende la administración al paciente de un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (I-A), (I-B), o (II), en donde el compuesto exhibe una vida media de disociación menor de 60 minutos. En algunas formas de realización, el compuesto exhibe una vida media de disociación menor de 10

minutos.

[0123] Entre los ejemplos a modo ilustrativo de tumores sólidos que se pueden tratar con los inhibidores de proteasoma que se exponen se incluye a cáncer pancreático; cáncer de vejiga; cáncer colorectal; cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, incluyendo cáncer de próstata dependiente de andrógenos e independiente de andrógenos; cáncer renal, incluyendo, por ejemplo, carcinoma de células renales metastásico; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón, incluyendo, por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma bronquioalveolar (BAC), y adenocarcinoma de pulmón; cáncer de ovario, incluyendo, por ejemplo, cáncer epitelial progresivo o primario peritoneal; cáncer cervical; cáncer gástrico; cáncer de esófago; cáncer de cabeza y cuello, incluyendo, por ejemplo, carcinoma de células escamosas de la cabeza y cuello; melanoma; cáncer neuroendocrino, incluyendo tumores neuroendocrinos metastásicos; tumores de cerebro, incluyendo, por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme de adultos, y astrocitoma anaplásico de adultos; cáncer de huesos; y sarcoma de tejidos blandos.

[0124] Entre los ejemplos a modo ilustrativo de malignidades hematológicas que se pueden tratar con los inhibidores de proteasoma que se exponen se incluye a leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mielogénica crónica (CML), incluyendo CML acelerada y CML de fase blástica (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfocítica crónica (CLL); enfermedad de Hodgkin (HD); linfoma de no Hodgkin (NHL), incluyendo linfoma folicular y linfoma de las células del manto; linfoma de células B; linfoma de

células T; mieloma múltiple (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicos (MDS), incluyendo anemia refractaria (RA), anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS), (anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB), y RAEB en transformación (RAEB-T); y síndromes mieloproliferativos.

[0125] En algunas formas de realización, el compuesto o composición de la invención se usa para tratar un paciente que tiene o que está en riesgo de desarrollar o experimentar una recurrencia en un cáncer que se selecciona entre mieloma múltiple y linfoma de células de la manta.

[0126] En algunas formas de realización, el inhibidor de proteasoma de la invención se administra en conjunto con otro agente terapéutico. El otro agente terapéutico también puede inhibir el proteasoma, o puede operar a través de un mecanismo diferente. En algunas formas de realización, el otro agente terapéutico es uno que normalmente se administra a pacientes con la enfermedad o la condición que se está tratando. El inhibidor de proteasoma de la invención se puede administrar con el otro agente terapéutico en una forma de dosificación individual o como forma de dosificación por separado. Cuando se administra con una forma de dosificación separada, el otro agente terapéutico se puede administrar antes, al mismo tiempo, o luego de la administración del inhibidor de proteasoma de la invención.

[0127] En algunas formas de realización, se administra un inhibidor de proteasoma de fórmula (I) en conjunto con un agente anticáncer. Como se usa en la presente, el término "agente anticáncer" se refiere a cualquier agente que se administre a un sujeto con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.

[0128] Entre los ejemplos a modo ilustrativo de agentes

quimioterapéuticos que dañan el ADN se incluye a inhibidores de topoisomerasa I (por ejemplo, irinotecan, topotecan, camptotecina y análogos o metabolitos de los mismos, y doxorubicina); inhibidores de topoisomerasa II (por ejemplo, etoposide, teniposide, y daunorubicina); agentes alquilantes (por ejemplo, melfalan, clorambucil, busulfan, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina, metotrexato, mitomicina C, y ciclofosfamida); intercaladores de ADN (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, y carboplatino); intercaladores de ADN y generadores de radicales libres tales como bleomicina; y miméticos de nucleósido (por ejemplo, 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatin, y hidroxiurea).

[0129] Entre los agentes quimioterapéuticos que interrumpen la replicación celular se incluye a: paclitaxel, docetaxel, y análogos relacionados; vincristina, vinblastina, y análogos relacionados; talidomida, lenalidomida, y análogos relacionados (por ejemplo, CC-5013 y CC-4047); inhibidores de proteína tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib mesilato y gefitinib); inhibidor de proteasomas (por ejemplo, bortezomib); inhibidores de NF- κ B, incluyendo inhibidores de I κ B quinasa; anticuerpos que se unen a ~~proteínas~~ ^{antígenos} que se sobreexpresan en cáncer y que por lo tanto desactivan la replicación celular (por ejemplo, trastuzumab, rituximab, cetuximab, y bevacizumab); y otros inhibidores de proteínas o enzimas conocidas por activar, sobreexpresarse o estar activadas en cáncer, cuya inhibición desactiva la replicación celular.

[0130] Con el objetivo de que esta invención se comprenda en forma más completa, se establecen los siguientes ejemplos preparativos y de prueba. Estos ejemplos ilustran cómo hacer o probar compuestos específicos, y no se

deben tomar como limitantes del alcance de la invención en modo alguno.

EJEMPLOS

Definiciones

ACN	acetonitrilo
BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
DCM	cloruro de metileno
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA	diisopropiletilamina
DMF	dimetilformamida
EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
h	horas
HOBt	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
homophe-OH	homofenilalanina
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LC/MS	cromatografía líquida con espectro de masa
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
min	minutos
NMM	4-metilmorfolina
R _t	tiempo de retención de espectro de arreglo de diodos
TBTU	tetrafluoroborato de <i>o</i> -benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
THF	tetrahidrofurano

TLC

cromatografía de capa delgada

Métodos de LC-MS Analítica**Condiciones de LCMS**

[0131] Los análisis de ácido borónico se corrieron en una columna Waters Symmetry de 3,5 μm C18 6 $\times$ 100 mm ID usando el siguiente gradiente:

Solvente A: 1% de acetonitrilo, 99% de agua, 0,1% de ácido fórmico

Solvente B: 95% de acetonitrilo, 5% de agua, 0,1% de ácido fórmico

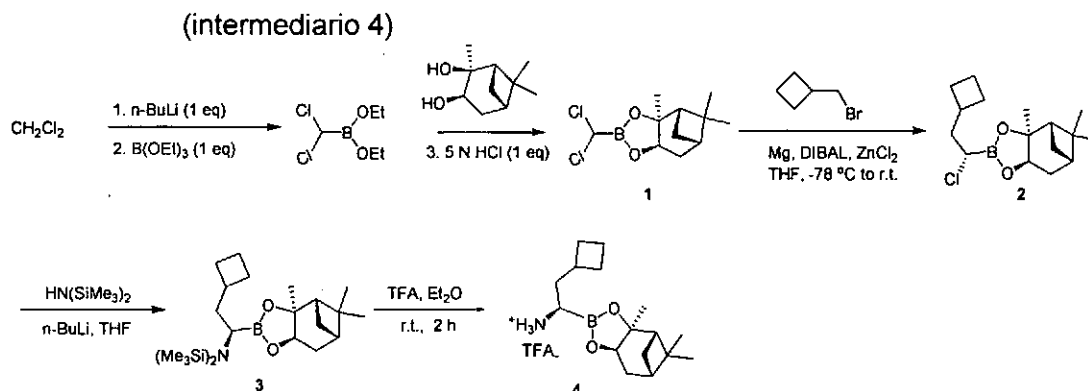
Tiempo	A [%]	B [%]	Flujo [ml/min]
0,0	95,0	5,0	1,0
7,5	0,0	100,0	1,0
9,8	0,0	100,0	1,0
9,8	95,0	5,0	1,0
10,0	95,0	5,0	1,0

[0132] Los espectros de intermediarios se corrieron en un Hewlett-Packard HP1100 usando las siguientes condiciones:

[0133] Ácido Fórmico: columna Phenominex Luna de 5 μm C₁₈ 50 $\times$ 4,6 mm a 2,5 mL/min gradiente de ACN con entre 0 y 100 por ciento de Ácido Fórmico al 0,1% en H₂O durante 3 min.

[0134] Acetato de Amonio: columna Phenominex Luna de 5 μm C₁₈ 50 $\times$ 4,6 mm a 2,6 mL/min gradiente de ACN con entre 0 y 100 por ciento de Acetato de Amonio 10 mM en H₂O durante 3 min.

Ejemplo 1: (1*R*)-2-ciclobutil- 1-[(3*aS*,4*S*,6*S*)- 3*a*,5,5-trimetilhexahidro- 4,6-metan-1,3, 2-benzodioxaborol- 2-il]etanamina•C₂HO₂F₃



Paso 1: (3aS,4S,6S)-2-(diclorometil)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol (intermediario 1**)**

[0135] A una solución de CH_2Cl_2 (80 ml, 1,2 mol) en THF (800 ml) a entre -80°C y -90°C se agregó $n\text{-BuLi}$ (2,5 M en hexano, 480 ml, 1,2 mol) bajo N_2 y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h por debajo de -80°C . Se agregó $\text{B}(\text{OEt})_3$ (200 ml, 1,2 mol) en una porción y la mezcla se agitó durante 1 h a entre -45°C y -30°C . Luego se agregó HCl acuoso (5 M, 240 ml, 1,2 mol) por goteo por debajo de -20°C y la mezcla resultante se agitó a -20°C durante 4 h. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (100 ml $\times$ 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar un intermediario. El intermediario se redisolvió en Et_2O (800 ml), y se agregó pinanodiol (188 g, 1,1 mol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 10: 1 $\sim$ 1: 1) para dar el **intermediario 1** (190 g, 60% de rendimiento).

Paso 2: (3aS,4S,6S)-2-[(1S)-1-cloro-2-ciclobutiletíl]-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol (intermediario 2**)**

[0136] A Mg (13,60 g, 560 mmol) en THF (650 ml) se agregó DIBAL (1 M en tolueno, 9,1 ml, 9,1 mmol) bajo N₂, y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se agregó el **intermediario 2** (40,6 ml, 360 mmol) por goteo por debajo de 40 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después de enfriar a -78 °C, la solución se transfirió a una solución del **intermediario 1** (70 g, 0,267 mol) en THF (400 ml) a -78 °C bajo protección con N₂ y la mezcla resultante se agitó durante 45 min. Luego se agregó ZnCl₂ (1 M en Et₂O, 750 ml, 750 mmol) en una porción, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se agregaron acetato de etilo (800 ml) y NH₄Cl sat. (350 ml), la mezcla se agitó durante 1 h y la fase orgánica se lavó con agua (300 ml), salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo =20: 1 ~ 2: 1) para dar el **intermediario 2** (65 g, 82% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Paso 3: *N*-{(1*R*)-2-ciclobutil-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*)-3*a*,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil}-1,1,1-trimetil-*N*-(trimetilsilil)silanamina (intermediario 3)

[0137] A una solución de LiHMDS (1 M en THF, 500 ml, 0,5 mol) en THF (500 ml) a -78 °C se agregó una solución del **intermediario 2** (130 g, 0,438 mol) en THF (700 ml) bajo protección con N₂. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El solvente se eliminó por evaporación rotativa y el residuo se recogió con 1,0 L de Et₂O/Hex (1:1). La solución se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (300 g) y se lavó con 500 ml de Et₂O/Hex (1:1). La solución se concentró para dar el

intermediario 3 (166 g, 90%) como un aceite incoloro.

Paso 4: (1*R*)-2-ciclobutil- 1-[(3*aS*,4*S*,6*S*)- 3*a*,5,5-trimetilhexahidro- 4,6-metan-1,3, 2-benzodioxaborol- 2-il]etanamina•C₂H₂O₂F₃
(intermediario 4)

[0138] A una solución del **intermediario 3** (166 g, 0,39 mol) en Et₂O (1,5 L) se agregó una solución de TFA (92 ml, 1,2 mol) en Et₂O (500 ml) a -45 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con Et₂O (200 ml × 3) para dar el **intermediario 4** (103 g, 71% de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 2: ácido {(1*R*)-1-[[[(2*S*)-2-[[[(2*S*)-2-(acetilamino)-4-fenilbutanoil]amino]-3-fenilpropanoil)amino]- 2-ciclobutiletil]borónico (22).

Paso 1: [(1*S*)-1-bencil-2-[(1*R*)-2-ciclobutil-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5, 5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil]amino)- 2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo

[0139] En un balón de 1 boca se agregó el **intermediario 4** (496 mg, 1,26 mmol) *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-fenilalanina (0,362 g, 1,36 mmol), TBTU (0,640 g, 1,99 mmol), y *N,N*-dimetilformamida (10,0 ml, 0,129 mol). Luego se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (1,12 ml, 6,40 mmol) por goteo a -45 °C. El baño de enfriamiento se eliminó 20 min más tarde y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo y agua, luego la fase orgánica se lavó con 3 x 100 ml de agua y 3 x 100 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en 40% EA/hex para dar 0,55g (84% de rendimiento)

de producto como un sólido blancuzco.

Paso 2: (2S)-2-amino-N-((1R)-2-ciclobutil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)-3-fenilpropanamida•HCl

[0140] En un balón de 1 boca se agregó [(1S)-1-bencil-2-((1R)-2-ciclobutil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)amino)-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo (0,550 g, 1,05 mmol), cloruro de metileno (6,00 ml, 0,0936 mol), y ácido clorhídrico 4,0 M en 1,4-dioxano (6,00 ml, 0,024 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente y el HCl se eliminaron al vacío para dar 0,517g (99% de rendimiento) del producto deseado como un sólido blanco.

Paso 3: [(1S)-1-(((1S)-1-bencil-2-((1R)-2-ciclobutil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)amino)-2-oxoetil)amino}carbonil)-3-fenilpropil]carbamato de *tert*-butilo

[0141] En un balón de 1 boca se agregó (2S)-2-amino-N-((1R)-2-ciclobutil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)-3-fenilpropanamida (217 mg, 0,511 mmol), Boc-homofe-OH (171 mg, 0,614 mmol), TBTU (246 mg, 0,767 mmol) y luego *N,N*-dimetilformamida (14,5 ml, 0,187 mol) seguidos por *N,N*-diisopropiletilamina (0,187 ml, 1,07 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La DMF se eliminó de la mezcla de reacción bajo vacío y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa en 40% EtOAc/Hexanos para dar 298mg (85% de rendimiento) del producto deseado como un sólido blanco.

Paso 4: (2S)-2-amino-N-[(1S)-1-bencil-2-((1R)-2-ciclobutil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)amino)-2-oxoetil]-4-fenilbutanamida•HCl

[0142] En un balón de 1 boca se agregó [(1S)-1-([(1S)-1-bencil-2-((1R)-2-ciclobutil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)amino)-2-oxoetil]amino)carbonil)-3-fenilpropil]carbamato de *tert*-butilo (298 mg, 0,000434 mol), cloruro de metileno (3,0 ml, 0,047 mol) y luego ácido clorhídrico 4,0 M en 1,4-dioxano (3,0 ml, 0,012 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se eliminaron los solventes al vacío para dar 0,243g (90% de rendimiento) del producto deseado.

Paso 5: (2S)-2-(acetilamino)-N-[(1S)-1-bencil-2-((1R)-2-ciclobutil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)amino)-2-oxoetil]-4-fenilbutanamida

[0143] En un vial de centelleo de 20 ml se agregó (2S)-2-amino-N-[(1S)-1-bencil-2-((1R)-2-ciclobutil-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)amino)-2-oxoetil]-4-fenilbutanamida•HCl (52,0 mg, 0,0836 mmol), acetonitrilo (5,20 ml, 0,0996 mol), anhídrido acético (8,68 μ L, 0,092 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (36,4 μ L, 0,209 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (0,0005 g, 0,004 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y el precipitado se filtró y se lavó con Et₂O para dar 0,028 g (53% de rendimiento) de producto como un sólido blanco.

Paso 6: ácido {(1R)-1-([(2S)-2-[(2S)-2-(acetilamino)-4-fenilbutanoil]amino)-3-fenilpropanoil]amino)-2-ciclobutiletil}borónico

[0144] En un balón de 1 boca se agregó (2S)-2-(acetilamino)-N-[(1S)-1-

bencil-2-(((1*R*)-2-ciclobutil-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)amino)-2-oxoetil]-4-fenilbutanamida (24,8 mg, 0,0395 mmol), metanol (0,237 ml, 5,86 mmol), hexano (0,237 ml, 1,81 mmol), ácido clorhídrico (0,0889 mmol, 0,0889 mmol) y ácido 2-metilpropilborónico (8,65 mg, 0,0849 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por TLC preparativa en 10% MeOH/CH₂Cl₂ para dar 9,90 mg (51% de rendimiento) del producto deseado como un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz, δ): 7,32-7,12 (m, 10H); 4,74 (t, *J* = 7,94 Hz, 1H); 4,26 (dd, *J* = 5,49, 8,55 Hz, 1H); 3,14-3,05 (m, 2H); 2,66-2,55 (m, 2H); 2,48-2,41 (m, 1H); 2,19-2,05 (m, 1H); 2,04-1,89 (m, 8H); 1,89-1,69 (m, 3H); 1,58-1,36 (m, 3H); 1,33-1,22 (m, 1H).

Ejemplo 3: D-Manitoléster de ácido {(1*R*)-1-(((2*S*)-2-(((2*S*)-2-(acetilamino)-4-fenilbutanoil)amino)-3-fenilpropanoil)amino]-2-ciclobutiletil)borónico

[0145] El producto anterior ácido {(1*R*)-1-(((2*S*)-2-(((2*S*)-2-(acetilamino)-4-fenilbutanoil)amino)-3-fenilpropanoil)amino]-2-ciclobutiletil)borónico (9,90 mg, 0,0201 mmol) se agregó a alcohol *tert*-butílico (1,21 ml, 0,0127 mol), agua (1,21 ml, 0,0672 mol) y D-manitol (72,0 mg, 0,395 mmol). La solución se congeló a -78 °C y se colocó sobre liofilizador durante 40 h para dar 80,1 mg (97% de rendimiento) de un polvo blanco.

Ejemplo 4: Otros compuestos de ácido *N*-acil-peptidilborónico

[0146] Los siguientes compuestos de ácido borónico se prepararon por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1-2. Todos los compuestos también se convirtieron a los D-manitolésteres correspondientes como se describe en el Ejemplo 3.

Compuesto	^1H RMN (Varian 300MHz)
17	^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz, δ): 9,17 (s, 1H); 8,88-8,75 (m, 1H); 8,77-8,64 (m, 1H); 7,40-7,15 (m, 6H); 5,13-4,98 (m, 1H); 3,28-3,21 (m, 2H); 2,57-2,48 (m, 1H); 2,26-2,11 (m, 1H); 2,09-1,95 (m, 4H); 1,89-1,71 (m, 2H); 1,62-1,42 (m, 3H); 1,42-1,30 (m, 1H).
3	^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz, δ): 7,66-7,57 (m, 2H); 7,35-7,27 (m, 5H); 7,27-7,20 (m, 1H); 6,80 (d, $J = 8,79\text{Hz}$, 1H); 4,98-4,91 (m, 1H); 3,77-3,68 (m, 7H); 3,24-3,15 (m, 2H); 2,62-2,52 (m, 5H); 2,51-2,45 (m, 1H); 2,19-2,07 (m, 1H); 2,07-1,93 (m, 2H); 1,88-1,71 (m, 2H); 1,61-1,38 (m, 3H); 1,35-1,23 (m, 1H).
23	^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz, δ): 8,37-8,32 (m, 1H); 8,17-8,12 (m, 1H); 8,08-8,01 (m, 1H); 7,77-7,70 (m, 1H); 7,49-7,40 (m, 1H); 7,39-7,19 (m, 9H); 6,92-6,85 (m, 1H); 5,01-4,91 (m, 1H); 3,27-3,19 (m, 2H); 2,21-1,92 (m, 4H); 1,90-1,72 (m, 2H); 1,63-1,40 (m, 4H); 1,38-1,25 (m, 1H).
2	^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz, δ): 8,35-8,27 (m, 1H); 8,21-8,15 (m, 1H); 7,52-7,42 (m, 2H); 7,35-7,09 (m, 10H); 5,03 (t, $J = 7,32\text{Hz}$, 1H); 3,19 (d, $J = 7,32\text{Hz}$, 2H); 2,60-2,49 (m, 1H); 2,29-2,15 (m, 1H); 2,11-1,94 (m, 2H); 1,91-1,71 (m, 2H); 1,65-1,45 (m, 3H); 1,45-1,27 (m, 1H).
7	^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz, δ): 7,54-7,35 (m, 4H); 7,31-7,13 (m, 8H); 7,04-6,99 (m, 2H); 4,96-4,89 (m, 1H); 3,24-3,13 (m, 2H); 2,53-2,44 (m, 1H); 2,21-2,07 (m, 1H); 2,07-1,93 (m, 2H); 1,89-1,71 (m, 2H); 1,62-1,39 (m, 3H); 1,36-1,21 (m, 1H).

6	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz, δ): 7,46-7,41 (m, 2H); 7,35-7,25 (m, 6H); 4,99-4,92 (m, 1H); 3,20-3,09 (m, 2H); 2,59-2,48 (m, 1H); 2,22-1,95 (m, 3H); 1,90-1,72 (m, 2H); 1,63-1,40 (m, 3H); 1,37-1,24 (m, 1H).
14	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz, δ): 8,17-8,08 (m, 2H); 7,77-7,51 (m, 6H); 7,39-7,21 (m, 6H); 5,00 (t, J = 8,30Hz, 1H); 3,29-3,21 (m, 2H); 2,57-2,48 (m, 1H); 2,24-1,94 (m, 3H); 1,90-1,72 (m, 2H); 1,64-1,41 (m, 3H); 1,40-1,25 (m, 1H).

Ejemplo 5: ácido {(1*R*)-2-ciclobutil-1-[[[(2*S*)-2-[[[6-fenoxipiridin-3-il)sulfonil]amino]- 3-fenilpropanoil)amino]etil}borónico (11)

Paso 1: (2*S*)-*N*-{(1*R*)-2-ciclobutil-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil}-2-[[[6-fenoxipiridin-3-il)sulfonil]amino]-3-fenilpropanamida

[0147] En un vial de 20 ml se agregó (2*S*)-2-amino-*N*-{(1*R*)-2-ciclobutil-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil}-3-fenilpropanamida•HCl (46,3 mg, 0,109 mmol) (preparado como se describe en el Ejemplo), THF (1,47 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (47,5 µL), y cloruro de 6-fenoxi-3-piridinsulfonilo (32,4 mg.) La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se purificó por TLC preparativa sobre placas de sílice utilizando 50% acetato de etilo en hexanos para dar 35 mg del producto deseado como un sólido blanco.

Paso 2: ácido {(1*R*)-2-ciclobutil-1-[[[(2*S*)-2-[[[6-fenoxipiridin-3-il)sulfonil]amino]-3-fenilpropanoil)amino]etil}borónico

[0148] En un vial de 20 ml se agregó (2*S*)-*N*-{(1*R*)-2-ciclobutil-1-

[(3a*S*,4*S*,6*S*,7a*R*)-3a,5,5-trimetilhexahidro-4,6-metan-1,3,2-benzodioxaborol-2-il]etil)-2-[[[(6-fenoxipiridin-3-il)sulfonil]amino]-3-fenilpropanamida (31,2 mg, 0,047 mmol), ácido (2-metilpropil)borónico (10,4 mg) ácido clorhídrico 1N (0,107 mmol), metanol (0,285 ml y hexanos (0,285 ml.) La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego la fase en hexano se separó y se descartó. El solvente restante se eliminó al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa sobre placas de sílice utilizando 10% MeOH en CH₂Cl₂ para dar 18,4 mg (74% de rendimiento) del producto deseado como un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz, δ): 8,36 (s, 1H); 7,95-7,84 (m, 1H); 7,52-7,39 (m, 2H); 7,33-7,06 (m, 10H); 6,95-6,83 (m, 1H); 4,25-4,13 (m, 1H); 3,09-2,94 (m, 1H); 2,93-2,78 (m, 1H); 2,46-2,32 (m, 1H); 2,26-1,93 (m, 3H); 1,92-1,71 (m, 2H); 1,64-1,37 (m, 3H); 1,37-1,22 (m, 1H).

Ejemplo 6: D-Manitoléster de ácido {(1*R*)-2-ciclobutil-1-[[[(2*S*)-2-[[[(6-fenoxipiridin-3-il)sulfonil]amino]-3-fenilpropanoil)amino]etil]borónico

[0149] El producto anterior ácido {(1*R*)-2-ciclobutil-1-[[[(2*S*)-2-[[[(6-fenoxipiridin-3-il)sulfonil]amino]-3-fenilpropanoil)amino]etil]borónico (18,4 mg, 0,0352 mmol) se agregó a alcohol *tert*-butilico (2,12 ml, 0,0222 mol), agua (2,12 ml, 0,118 mol), y manitol-D (127 mg, 0,697 mmol). La solución se congeló a -78 °C y se colocó en liofilizador durante 40 h. El ácido {(1*R*)-2-ciclobutil-1-[[[(2*S*)-2-[[[(6-fenoxipiridin-3-il)sulfonil]amino]-3-fenilpropanoil)amino]etil]borónico •20[C₆H₁₄O₆] resultante se obtuvo como 142,6 mg (97% de rendimiento) de un polvo blanco.

Ejemplo 7: Otros compuestos de ácido *N*-sulfonil-peptidilborónico

[0150] Los siguientes compuestos se prepararon por procedimientos

análogos a los descritos en el Ejemplo 5. Todos los compuestos también se convirtieron a los D-manitolésteres correspondientes.

Compuesto	^1H RMN (Varian 300MHz)
12	^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz, δ): 8,33-8,29 (m, 1H); 8,01-7,89 (m, 3H); 7,72-7,59 (m, 3H); 7,12-6,98 (m, 5H); 4,23 (t, $J = 7,32\text{Hz}$, 1H); 3,04-2,93 (m, 1H); 2,89-2,78 (m, 1H); 2,16-1,66 (m, 6H); 1,51-1,26 (m, 3H); 1,21-1,09 (m, 1H).
8	^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz, δ): 7,29-7,19 (m, 3H); 7,15-7,07 (m, 2H); 7,07-7,01 (m, 1H); 6,97-6,94 (m, 1H); 6,79-6,74 (m, 1H); 4,43-4,32 (m, 2H); 4,21 (t, $J = 7,32\text{Hz}$, 1H); 3,11-3,01 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,91-2,81 (m, 1H); 2,51-2,42 (m, 1H); 2,26-2,13 (m, 1H); 2,13-1,99 (m, 2H); 1,96-1,78 (m, 2H); 1,67-1,44 (m, 3H); 1,40-1,27 (m, 1H).
4	^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz, δ): 7,39-7,33 (m, 5H); 7,32-7,21 (m, 6H); 7,21-7,10 (m, 4H); 4,17 (s, 2H); 3,87-3,76 (m, 1H); 3,24-3,12 (m, 1H); 3,10-2,99 (m, 1H); 2,58-2,43 (m, 3H); 2,26-2,10 (m, 1H); 2,07-1,91 (m, 2H); 1,89-1,68 (m, 4H); 1,60-1,26 (m, 4H).

Compuesto	^1H RMN (Bruker 400MHz)
31	^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,37 (s, 1H) 7,62 (d, 1H) 7,1-7,3 (m, 5H) 6,70 (d, 1H) 4,52 (m, 1H) 4,22 (m, 1H) 3,78 (m, 4H) 3,67 (m, 4H) 3,01 (m, 1H) 2,88 (m, 1H) 2,39 (m, 1H) 2,19 (m, 1H) 2,02 (m, 2H) 1,93, (m, 2H) 1,55 (m, 2H) 1,45 (m, 1H) 1,33 (m, 1H)

34	¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 8,49 (s, 1H) 8,16 (d, 1H) 7,78 (d, 2H) 7,21 (m, 7H) 7,07 (m, 1H) 4,61 (m, 1H) 4,21 (m, 1H) 3,03, (m, 1H) 2,88 (m, 1H) 2,40 (m, 1H) 2,15 (m, 1H) 2,0 (m, 2H) 1,81 (m, 2H) 1,55 (m, 2H) 1,42 (m, 1H) 1,37 (m, 1H)
35	¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 7,91 (d, 1H) 7,55 (d, 1H) 7,42 (d, 1H) 7,15 (m, 5H) 4,61 (m, 1H) 4,21 (m, 1H) 3,03, (m, 1H) 2,89 (m, 1H) 2,49 (m, 1H) 2,21 (m, 1H) 2,05 (m, 2H) 1,85 (m, 2H) 1,59 (m, 2H) 1,45 (m, 1H) 1,37 (m, 1H)
38	¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 7,45 (m, 1H) 7,21 (m, 1H) 7,15 (m, 6H) 4,52 (m, 1H) 4,31 (m, 1H) 3,03 (m, 1H) 2,91 (m, 1H) 2,49 (m, 1H) 2,20 (m, 1H) 2,05 (m, 2H) 1,83 (m, 2H) 1,58 (m, 2H) 1,49 (m, 1H) 1,35 (m, 1H)
40	¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 7,7 (d, 1H) 7,49 (s, 1H) 7,12 (m, 5H) 6,99 (s, 1H) 4,62 (m, 1H) 4,26 (m, 1H) 3,26 (s, 3H) 3,0 (m, 2H) 2,85 (m, 2H) 2,35 (m, 1H) 2,18 (m, 1H) 2,02 (m, 2H) 1,82 (m, 2H) 1,55 (m, 2H) 1,41 (m, 1H) 1,36 (m, 1H)
41	¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 8,20 (d, 1H) 7,92 (t, 1H) 7,74 (d, 2H) 7,15 (m, 9H) 4,60 (m, 1H) 4,20 (m, 1H) 3,03 (m, 1H) 2,90 (m, 1H) 2,48 (m, 1H) 2,17 (m, 1H) 2,01 (m, 2H) 1,85 (m, 2H) 1,52 (m, 2H) 1,40 (m, 1H) 1,30 (m, 1H)
43	¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 8,5 (d, 2H) 7,76 (d, 2H) 7,21 (m, 9H) 4,55 (m, 1H) 4,19 (m, 1H) 3,03 (m, 1H) 2,90 (m, 1H) 2,49 (m, 1H) 2,18 (m, 1H) 2,02 (m, 2H) 1,82 (m, 2H) 1,52 (m, 2H) 1,48 (m, 1H) 1,32 (m, 1H)

44	^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 7,49 (s, 1H) 7,21 (m, 5H) 6,87 (s, 1H) 4,6 (m, 3H) 4,22 (m, 1H) 3,01 (m, 1H) 2,91 (m, 1H) 2,49 (m, 1H) 2,20 (m, 1H) 2,04 (m, 2H) 1,82 (m, 2H) 1,55 (m, 2H) 1,49 (m, 1H) 1,37 (m, 1H)
45	^1H RMN (DMSO d-6 , 400 MHz, δ): 8,49 (m, 2H) 8,05 (m, 1H) 7,81 (m, 1H) 7,65 (m, 2H) 7,55 (m, 4H) 7,18 (m, 2H) 6,98 (d, 2H) 3,91 (m, 1H) 2,89 (m, 2H) 2,68 (m, 1H) 2,12 (m, 1H) 1,91 (m, 2H) 1,70 (m, 2H) 1,45 (m, 4H)
47	^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 9,28 (s, 1H) 8,50 (d, 1H) 8,31 (m, 3H) 7,72 (t, 1H) 6,80 (m, 5H) 4,52 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 2,97 (m, 1H) 2,70 (m, 1H) 2,49 (m, 1H) 2,25 (m, 1H) 2,05 (m, 2H) 1,85 (m, 2H) 1,62, (m, 2H) 1,50 (m, 1H) 1,39 (m, 1H)
48	^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 9,44 (s, 1H) 8,36 (s, 1H) 8,04 (d, 1H) 7,79 (d, 1H) 7,02 (m, 5H) 4,54 (m, 1H) 4,20 (m, 1H) 2,99 (m, 1H) 2,80 (m, 1H) 2,22 (m, 1H) 2,12 (m, 1H) 1,98 (m, 2H) 1,78 (m, 2H) 1,49 (m, 1H) 1,37 (m, 1H) 1,23 (m, 1H)

Ejemplo 8: Ensayo de Proteosoma 20S

[0151] Sobre 1 μL de compuesto de prueba disuelto en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos se ~~agrega~~ ^{agregade} 25 μL de amortiguador de ensayo a 37°C con activador PA28 humano (Boston Biochem, 12 nM final) con Ac-WLA-AMC (sustrato $\beta 5$ selectivo) (15 μM final), seguido por 25 μL de amortiguador de ensayo a 37 °C con proteasoma 20S humano (Boston Biochem, 0,25 nM final). El amortiguador de ensayo está compuesto por HEPES 20 mM, EDTA 0,5 mM y BSA al 0,01%, pH 7,4. La reacción se

sigue con un lector de placas BMG Galaxy (37 °C, excitación a 380 nm, emisión a 460 nm, ganancia 20). Se calcula el porcentaje de inhibición en relación a controles de 0% de inhibición (DMSO) a 100% de inhibición (bortezomib 10 μ M).

[0152] En este ensayo se probaron los compuestos **1-24** y **29-32**, y **34-48**. Los compuestos **1-9**, **11-14**, **16-32**, **34-41**, **43-45**, y **48** exhibieron valores de IC_{50} menores de 50 nM en este ensayo. Los compuestos **10**, **15**, **42**, **46**, y **47** exhibieron valores de IC_{50} mayores de 50 nM y menores de 150 nM en este ensayo.

Ejemplo 9: Cinética de inhibición del proteasoma

[0153] Los parámetros de cinética enzimática, que incluyen las constantes y vidas medias de disociación, se determinaron por análisis de las curvas de progreso enzimático como sigue:

[0154] Las medidas de inactivación de proteasoma se obtuvieron por monitoreo de las curvas de progreso individual para la hidrólisis de los sustratos peptídicos marcados específicamente en sitio con fluorógeno 7-amido-4-metilcumarina (AMC) (β 5, Suc-LLVY-AMC; β 2, Z-VLR-AMC, y β 1, Z-LLE-AMC) a diferentes concentraciones de inhibidor. El clivado del péptido fluorogénico se monitoreó continuamente como un cambio en la emisión de fluorescencia a 460nm (λ_{ex} = 360 nm) y se graficó en función del tiempo. Todos los ensayos se realizaron en cubetas con 2 mL de 50 mM de HEPES (pH 7,5), 0,5 mM EDTA, a $37 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, y con agitación continua. Las concentraciones de sustratos varió en un rango entre 10 y 25 μ M ($<1/2 K_M$). La concentración de proteasoma 20S humano fue 0,25nM y se activó con 0,01% de SDS. La constante de velocidad, k_{obs} , que describe la conversión desde la velocidad

inicial hasta la velocidad de estado estacionario, se estimó por análisis de regresión lineal de cuadrados mínimos no lineal de las curvas de progresión individual usando la ecuación para la inhibición dependiente del tiempo o de unión lenta:

$$F = v_s t + \frac{v_i - v_s}{k_{obs}} [1 - \exp(-k_{obs} t)]$$

donde F es fluorescencia, v_i y v_s son las velocidades inicial y de estado estacionario de la reacción en presencia de inhibidor, y t es el tiempo. Se realizó un gráfico de k_{obs} como una función de $[I]$ para obtener k_{on} a partir de la pendiente del ajuste lineal de los datos. La constante de disociación aparente, K_i^{app} , se determinó por ajuste no lineal de mínimos de la velocidad fraccional, v_s/v_o , como una función de $[I]$, donde v_s es el valor en estado estacionario obtenido de la ecuación dependiente de tiempo o de unión lenta y v_o es la velocidad inicial en ausencia de inhibidor:

$$\frac{v_s}{v_o} = \frac{1}{1 + \frac{[I]}{K_i^{app}}}$$

[0155] La constante de disociación K_i , se calculó de la K_i aparente usando la siguiente expresión:

$$K_i = \frac{K_i^{app}}{1 + \frac{[S]}{K_m}}$$

[0156] La velocidad de disociación, k_{off} , se calculó matemáticamente a partir de los parámetros determinados anteriormente usando la siguiente relación:

$$K_i = \frac{k_{off}}{k_{on}}$$

[0157] La vida media luego se determinó a partir del valor de k_{off} usando la siguiente relación:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{off}}$$

[0158] Usando este protocolo, se determinaron las vidas medias para los compuestos **1, 2, 6, 17, 20, 35, 36, 41, 43, y 45**. Los compuestos **1, 20, 35, 36, 41, 43, y 45**, exhibieron un $t_{1/2}$ menor de 10 minutos. Los compuestos **2, 6, y 17** exhibieron un $t_{1/2}$ mayor de 10 minutos y menor de 60 minutos.

Ejemplo 10: Ensayo de Antiproliferación

[0159] Se siembran células HCT-116 (1000) u otras células tumorales en 100 μ L de medio para cultivo de células apropiado (McCoy's 5A para HCT-116, Invitrogen) suplementado con 10% de suero fetal bovino (Invitrogen) en pocillos de una placa de cultivo de células de 96 pocillos y se incuban durante una noche a 37 °C. Se agregan los compuestos de prueba a los pocillos y se incuban las placas durante 96 horas a 37 °C. Se agrega reactivo MTT o WST (10 μ L, Roche) a cada pocillo y se incuban durante 4 horas a 37 °C según la descripción del fabricante. Para MTT se solubiliza la marca metabolizada durante una noche de acuerdo a las instrucciones del fabricante (Roche). Se lee la densidad óptica para cada pocillo a 595 nm (primario) y 690 nm (referencia) para el MTT y 450 nm para WST, usando un espectrofotómetro (Molecular Devices). Para el MTT, se sustraen los valores de densidad óptica de referencia a partir de los valores de la longitud de onda primaria. Se calcula el porcentaje de inhibición usando los valores de un control de DMSO de 100%.

Ejemplo 11: Modelo de Eficacia en Tumor *In Vivo*

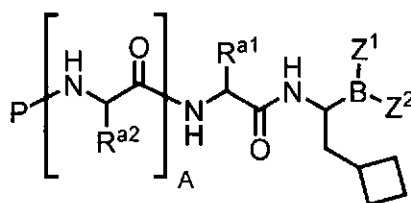
[0160] Se inyectan asépticamente células HCT-116 (entre 2 y 5×10^6), WSU-DLCL2 ($2-5 \times 10^6$), recién disociadas u otras células tumorales en 100 μ L de medio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich) en el espacio subcutáneo en el flanco dorsal derecho de ratones CD-1 *nude* hembras (edad entre 5 y 8 semanas, Charles River) usando una aguja 26 3/8-ga de 1 mL (Becton Dickinson Ref#309625). Alternativamente, algunos modelos de xenoinjerto (por ejemplo, CWR22) requieren el pasaje serial de fragmentos tumorales. En estos casos, se implantan pequeños fragmentos de tejido tumoral (aproximadamente 1 mm³) en forma subcutánea en el flanco dorsal derecho de ratones CB-17/SCID (edad entre 5 y 8 semanas, Charles River) anestesiados (entre 3 y 5% de mezcla de isoflourano/oxígeno) mediante un trocar de 13-ga (Popper & Sons 7927). Comenzando en el día 7 luego de la inoculación, se miden los tumores dos veces por semana usando un calibre de vernier. Se calculan los volúmenes tumorales usando procedimientos estándares ($0,5 \times (\text{longitud} \times \text{ancho}^2)$). Cuando los tumores alcanzan un volumen de aproximadamente 200 mm³ los ratones se dividen al azar en grupos de tratamiento y comienzan a recibir el tratamiento con droga. Se determinan las dosificaciones y los esquemas para cada experimento en base a los resultados previos obtenido a partir de estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos y de máxima dosis tolerada. El grupo control recibirá vehículo sin ninguna droga. Típicamente, se administra compuesto de prueba (entre 100 y 200 μ L) por rutas intravenosa (aguja de 27 ga), oral (aguja de alimentación de 20 ga) o subcutánea (aguja de 27 ga) y diferentes dosis y esquemas. Se miden el tamaño tumoral y el peso corporal dos veces por semana y se termina el estudio cuando los tumores de control alcanzan aproximadamente 2000 mm³.

[0161] Mientras que la invención precedente se ha descrito en algún detalle con propósitos de clarificación y comprensión, estas formas de realización particulares se deben considerar como ilustrativas y no restrictivas. A partir de la lectura de esta exposición un experto en la materia apreciará que se pueden realizar diferentes cambios en la forma y en los detalles sin alejarse del alcance verdadero de la invención, que se definirá mejor mediante las reivindicaciones adjuntas que por las formas de realización específicas.

[0162] La patente y literatura científica de referencia de la presente establece un conocimiento que está disponible para los expertos en la materia. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado como el que comúnmente lo entiende un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Las patentes, solicitudes y referencias emitidas que se citan en la presente se incorporan como referencia en la misma extensión como si cada una tuviese la mención específica e individual de que se incorpora como referencia. En el caso de inconsistencia, la presente exposición, incluyendo las definiciones, será la definitiva.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un anhídrido de ácido borónico del mismo, donde:

A es 0, 1, o 2;

P es hidrógeno o una porción bloqueante del grupo amino;

$\text{R}^{\text{a}1}$ es C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{R}^{\text{B}}$,
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-\text{Y}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{R}^4)_2$,
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^4)_2$,
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{OR}^5$, o $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{SR}^5$;

cada $\text{R}^{\text{a}2}$ es en forma independiente hidrógeno, C_{1-6} alifático,

C_{1-6} fluoroalifático, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{R}^{\text{B}}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-\text{Y}$,
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$,
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{OR}^5$, o $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{SR}^5$;

cada Y es en forma independiente hidrógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, o $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$;

cada R^{B} es en forma independiente un sistema de anillos monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido;

cada R^4 es en forma independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o dos R^4 sobre el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros sustituido o no

sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, entre 0 y 2 heteroátomos del anillo seleccionados en forma independiente entre N, O, y S;

cada R^5 es en forma independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R^6 es en forma independiente un grupo alifático, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es en forma independiente C_{1-6} alifático, C_{6-10} arilo, o $-N(R^4)_2$; m es 0, 1, o 2;

Z^1 y Z^2 son cada uno en forma independiente hidroxilo, alcoxi, ariloxi, o arilcoxi; o Z^1 y Z^2 juntos forman una porción derivada de un agente de complejación de ácido borónico.

2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

P es $R^c-C(O)-$, $R^c-O-C(O)-$, $R^c-N(R^{4c})-C(O)-$, $R^c-S(O)_2-$, o $R^c-N(R^{4c})-S(O)_2-$;

R^c se selecciona entre el grupo que consiste en C_{1-6} alifático,

C_{1-6} fluoroalifático, $-R^D$, $-T^1-R^D$, y $-T^1-R^{2c}$;

T^1 es una cadena C_{1-6} alquileo sustituida con entre 0 y 2 R^{3a} o R^{3b} seleccionados en forma independiente, donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, o $-O-$;

R^D es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido;

R^{2c} es halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, o $-C(O)N(R^4)_2$;

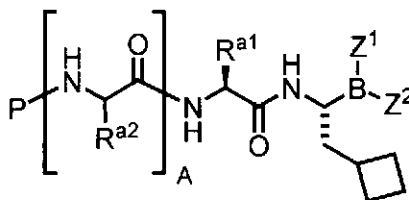
cada R^{3a} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $-F$, $-OH$, $-O(C_{1-4} \text{ alquilo})$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(C_{1-4} \text{ alquilo})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4} \text{ alquilo})$, $-C(O)NH_2$, y $-C(O)-NH(C_{1-4} \text{ alquilo})$;

cada R^{3b} es en forma independiente un C_{1-3} alifático sustituido o no sustituido con R^{3a} o R^7 ;

cada R^7 es un grupo aromático sustituido o no sustituido; y

R^{4c} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} fluoroalquilo, o $C_{6-10} \text{ ar}(C_{1-4})\text{alquilo}$, donde la porción arilo del mismo está sustituida o no está sustituida.

3. El compuesto de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula (I-B):



(I-B)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un anhídrido de ácido borónico del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE A es 0.

5. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE R^{a1} y R^{a2} son cada uno en forma independiente C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, o $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, y m es 0 o 1.

6. El compuesto de la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE R^B es un fenilo sustituido o no sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE R^{a1} es $-CH_2-R^B$, y R^B es fenilo.

8. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE R^{a1} es $-(CH_2)_m-CH(C_{1-4} \text{ alquilo})-OH$.

9. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE R^D está sustituido sobre átomos de carbono del anillo susceptibles de sustitución con entre 0 y 2 R^d y entre 0 y 2 R^{8d} ;

cada R^d se selecciona en forma independiente entre el grupo que

consiste en C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, halo, $-R^{1d}$, $-R^{2d}$, $-T^2-R^{1d}$, $-T^2-R^{2d}$,

T^2 es una cadena C_{1-6} alquileo sustituida con entre 0 y 2 R^{3a} o R^{3b}

seleccionados en forma independiente, donde la cadena alquileo

está opcionalmente interrumpida por $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, o $-O-$;

cada R^{1d} es en forma independiente un anillo ariilo, heteroarilo,

heterociclilo, o cicloalifático sustituido o no sustituido;

cada R^{2d} es en forma independiente $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$,

$-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$,

$-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$,

$-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$,

$-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$,

$-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$,

$-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, o $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$;

cada R^{3a} se selecciona en forma independiente entre el grupo que

consiste en $-F$, $-OH$, $-O(C_{1-4} \text{ alquilo})$, $-CN$, $-N(R^4)_2$,

$-C(O)(C_{1-4} \text{ alquilo})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4} \text{ alquilo})$, $-C(O)NH_2$, y

$-C(O)NH(C_{1-4} \text{ alquilo})$;

cada R^{3b} es en forma independiente un C_{1-3} alifático sustituido o no

sustituido con R^{3a} o R^7 , o dos sustituyentes R^{3b} sobre el mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalifático de entre 3 y 6 miembros; cada R^7 es en forma independiente un anillo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{8d} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, halo, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ alifático), $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alifático), y $-N(C_{1-4}$ alifático) $_2$; y cada átomo de nitrógeno del anillo susceptible de sustitución en R^D no está sustituido o está sustituido con $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, C_{1-4} alifático, un C_{6-10} arilo sustituido o no sustituido, o un C_{6-10} ar(C_{1-4})alquilo, donde la porción arilo del mismo está sustituida o no está sustituida.

10. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO

PORQUE:

cada átomo de carbono saturado del anillo en R^D no está sustituido o está sustituido con $=O$, R^d o R^{8d} ;

cada átomo de carbono insaturado del anillo en R^D no está sustituido o está sustituido con R^d o R^{8d} ;

cada R^d se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, halo, $-R^{1d}$, $-R^{2d}$, $-T^2-R^{1d}$, $-T^2-R^{2d}$,

T^2 es una cadena C_{1-6} alquileo sustituida con entre 0 y 2 R^{3a} o R^{3b} seleccionados en forma independiente, donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, o $-O-$;

cada R^{1d} es en forma independiente un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo, o cicloalifático sustituido o no sustituido;

cada R^{2d} es en forma independiente $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, o $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$;

cada R^{3a} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alquilo})$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ alquilo})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alquilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alquilo})$;

cada R^{3b} es en forma independiente un C_{1-3} alifático sustituido o no sustituido con R^{3a} o R^7 , o dos sustituyentes R^{3b} sobre el mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalifático de entre 3 y 6 miembros;

cada R^7 es en forma independiente un anillo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

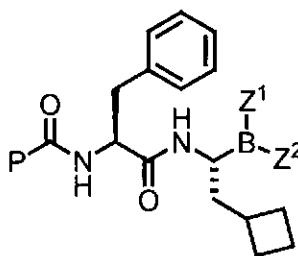
cada R^{8d} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, halo, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})$, y $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})_2$; y

cada átomo de nitrógeno del anillo susceptible de sustitución en R^D no está sustituido o está sustituido con $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, C_{1-4} alifático, un C_{6-10} arilo sustituido o no sustituido, o un

C_{6-10} ar(C_{1-4})alquilo, donde la porción arilo del mismo está sustituida o no está sustituida.

11. El compuesto de la reivindicación 7, CARACTERIZADO PORQUE R^D es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, naftilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinoxalinilo, y dihydrobenzoxazinilo.

12. El compuesto de la reivindicación 7, CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un anhídrido de ácido borónico del mismo, donde:

P tiene la fórmula R^D-SO_2- o $R^D-C(O)-$;

R^D es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, naftilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinoxalinilo, y dihydrobenzoxazinilo; cada átomo de carbono saturado del anillo en R^D no está sustituido o está sustituido con $=O$, R^d , o R^{8d} ; cada átomo de carbono insaturado del anillo en R^D no está sustituido o

está sustituido con R^d o R^{8d} ;

cada R^d se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $-R^{1d}$, $-R^{2d}$, $-T^2-R^{1d}$, y $-T^2-R^{2d}$;

T^2 es una cadena C_{1-3} alquileo que no está sustituida o está sustituida con R^{3a} o R^{3b} ;

cada R^{1d} es en forma independiente un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo, o cicloalifático sustituido o no sustituido;

cada R^{2d} es en forma independiente $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, o $-C(O)N(R^4)_2$; y

cada R^{8d} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, halo, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ alifático), $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alifático), y $-N(C_{1-4}$ alifático) $_2$.

13. El compuesto de la reivindicación 12, CARACTERIZADO

PORQUE R^d tiene la fórmula $-Q-R^E$;

Q es $-O-$, $-NH-$, o $-CH_2-$; y

R^E es un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático sustituido o no sustituido.

14. El compuesto de la reivindicación 12, CARACTERIZADO

PORQUE R^D es un fenilo, piridinilo, pirazinilo, o pirimidinilo, que está sustituido con un sustituyente de fórmula $-O-R^E$, y R^E es un fenilo, piridinilo, pirazinilo, o pirimidinilo sustituido o no sustituido.

15. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA PORQUE

comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
 TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

 PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

 (71) Solicitante(s) **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**

 (72) Inventor(es) **PAUL E. FLEMING, JING LI**

 (74) Apoderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

(30) Prioridad

(31)

 N° Prioridad
61/194.614

(32)

 Fecha
29/09/2008

(33)

 País
US

Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

 Fecha de presentación de la solicitud: **25/09/2009**

 N° de solicitud **PCT/US2009/005324**

(87)

Publicación internacional

 Fecha: **01/04/2010**

 N° publicación: **WO 2010/036357 A1**

 (54) Título: **DERIVADOS DE ACIDO 1-AMINO-2-CICLOBUTILETILBORONICO**



ADMISION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-051428- -00000-0000
Fecha: 2011-04-27 14:35:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 168

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art. 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art. 33 Decisión 486/00 Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	11 051428
	Solicitud internacional	PCT/US2009/5324
	Fecha inicio fase nacional	29/04/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

08893

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...